

**Prognostisch ungünstige Mammakarzinome  
bis zum 40. Lebensjahr von 1963-2003:  
Ist die Inzidenz steigend?**

**Barbara Muschler**



Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

**Prognostisch ungünstige Mammakarzinome  
bis zum 40. Lebensjahr von 1990-2003:  
Ist die Inzidenz steigend?**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Barbara Muschler**

aus  
Freising

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Wolfgang Janni
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Rüdiger Baumeister
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Brigitte Rack
Dekan:	Prof. Dr. Dietrich Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	10.04.2008



<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>4</b>
1.1	HINTERGRUND UND FRAGESTELLUNG.....	4
1.2	BEDEUTUNG DER ALTERSGRUPPE JUNGER FRAUEN .....	5
<b>2</b>	<b>KRANKENGUT UND METHODEN .....</b>	<b>7</b>
2.1	PATIENTINNEN .....	7
2.2	METHODEN .....	8
2.2.1	<i>Diagnosesicherung</i> .....	8
2.2.2	<i>Prognostische und prädiktive Faktoren</i> .....	9
2.2.3	<i>Pathohistologische Befunde</i> .....	10
2.3	KLINISCHE AUSWERTUNG .....	11
2.3.1	<i>Histologie</i> .....	11
2.3.2	<i>TumorgroÙe</i> .....	12
2.3.3	<i>Stadieneinteilung</i> .....	12
2.3.4	<i>Nodalstatus</i> .....	15
2.3.5	<i>Fernmetastasen</i> .....	15
2.3.6	<i>Histologisches Grading</i> .....	16
2.3.7	<i>Hormonrezeptorstatus</i> .....	16
2.4	PRIMÄRTHERAPIE .....	18
2.4.1	<i>Primär systemische Therapie</i> .....	18
2.4.2	<i>Operative Therapie</i> .....	18
2.5	POSTOPERATIVE ADJUVANTE THERAPIE.....	19
2.5.1	<i>Adjuvante Strahlentherapie</i> .....	19
2.5.2	<i>Adjuvante Systemtherapie</i> .....	20
2.5.2.1	Adjuvante Chemotherapie .....	20
2.5.2.2	Adjuvante Hormontherapie .....	21
2.6	REZIDIVE .....	22
2.6.1	<i>Diagnostik und Therapie der Rezidive</i> .....	22
2.6.2	<i>Einteilung der Rezidive</i> .....	22
2.6.3	<i>Rezidivfreie Zeit</i> .....	23
2.7	NACHBEOBACHTUNGSZEIT (FOLLOW UP) .....	23
2.8	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	23
2.8.1	<i>Erhebungsbogen zur Datenerfassung</i> .....	23
2.8.2	<i>Statistische Methoden</i> .....	25
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>26</b>
3.1	ÜBERSICHT ÜBER DAS GESAMTKOLLEKTIV.....	26
3.2	ALTERSVERTeilUNG DES GESAMTKOLLEKTIVS .....	28
3.3	ÜBERSICHT ÜBER DIE ALTERSGRUPPE <= 40 JAHRE .....	31
3.4	PATIENTINNENCHARAKTERISTIKA DER ALTERSGRUPPE <= 40 JAHRE IM VERGLEICH DER JAHRESBEREICHE 1963-1976, 1977-1989 UND 1990-2003 .....	34
3.4.1	<i>Familiäre Belastung</i> .....	34
3.4.2	<i>Diagnosesicherung</i> .....	35
3.4.2.1	Klinische Untersuchung.....	35
3.4.2.2	Sonographische Untersuchung .....	37
3.4.2.3	Mammographie .....	38
3.4.2.4	Zytologische Untersuchung .....	40
3.4.3	<i>Tumorcharakteristika</i> .....	40
3.4.3.1	Tumorstadien.....	40
3.4.3.1.1	Tumorstadium pT1-4 und TumorgroÙe .....	40
3.4.3.1.2	Tumorstadium < pT2 vs. >= pT2 .....	42
3.4.3.1.3	Entwicklung der TumorgroÙe .....	44
3.4.3.2	Lymphknotenstatus.....	45
3.4.3.2.1	pN-Stadium pN0-3 und axilläre Lymphknotenmetastasen .....	47
3.4.3.2.2	Nodalstatus negativ vs. positiv .....	49
3.4.3.2.3	Entwicklung der Anzahl von Lymphknotenmetastasen.....	51
3.4.3.3	Histologisches Grading .....	52
3.4.3.3.1	G1-3 .....	52
3.4.3.3.2	G1 vs. G2-3 .....	53
3.4.3.3.3	Entwicklung des histologischen Gradings.....	55

3.4.3.4	Hormonrezeptorstatus.....	56
3.4.3.4.1	Entwicklung des Hormonrezeptorstatus.....	58
3.4.4	<i>TumorgroÙe in Kombination mit prognostisch relevanten Tumorcharakteristika in der Altersgruppe &lt;= 40 Jahre im Vergleich der Jahresbereiche 1963-1976, 1977-1989 und 1990-2003.....</i>	59
3.4.4.1	TumorgroÙe und Lymphknotenmetastasen.....	59
3.4.4.1.1	Zusammenhang zwischen TumorgroÙe und Anzahl der Lymphknotenmetastasen.....	59
3.4.4.1.2	pT-Stadium (< / >= pT2) und Nodalstatus (negativ/positiv).....	60
3.4.4.2	TumorgroÙe und histologisches Grading.....	62
3.4.4.2.1	Zusammenhang zwischen TumorgroÙe und histologischem Grading.....	62
3.4.4.2.2	pT-Stadium (< / >= pT2) und histologisches Grading (G1 / G2-3).....	63
3.4.4.3	pT-Stadium und Hormonrezeptorstatus.....	65
3.4.4.3.1	Zusammenhang zwischen TumorgroÙe und Hormonrezeptorstatus.....	65
3.4.4.3.2	pT-Stadium (< / >= pT2) und Hormonrezeptorstatus (negativ/positiv).....	65
3.4.5	<i>Therapie.....</i>	67
3.4.5.1	Operatives Vorgehen.....	68
3.4.6	<i>Postoperative Therapie.....</i>	68
3.4.7	<i>Adjuvante systemische Therapie.....</i>	70
3.4.7.1	Adjuvante Chemotherapie.....	70
3.4.7.2	Adjuvante Hormontherapie.....	70
3.5	POSTTHERAPEUTISCHER VERLAUF.....	71
3.5.1	<i>Ausscheiden aus der Nachbeobachtung.....</i>	71
3.5.2	<i>Kumulative Anzahl verstorbener Patientinnen durch Mammakarzinom.....</i>	74
3.5.3	<i>Entwicklung des Gesamtüberlebens.....</i>	77
3.5.3.1	Entwicklung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Alter.....	77
3.5.3.2	Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von den Tumorcharakteristika in der Altersgruppe <= 40 Jahre im Vergleich der Jahresbereiche 1963-1976, 1977-1989 und 1990-2003.....	80
3.5.3.2.1	Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe < / >= pT2.....	80
3.5.3.2.2	Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Nodalstatus (negativ/positiv).....	82
3.5.3.2.3	Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom histologischen Grading (G1/G2-3).....	84
3.5.3.2.4	Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus.....	86
3.5.4	<i>Auftreten von Rezidiven.....</i>	88
3.6	MULTIVARIATE ANALYSEN.....	92
3.6.1	<i>Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben.....</i>	92
3.6.1.1	Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben, Gesamtkollektiv.....	92
3.6.1.2	Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter.....	93
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>95</b>
4.1	AKTUELLER STAND DER DATEN BZW. LITERATUR.....	96
4.2	HÄUFIGKEIT UND INZIDENZ.....	97
4.2.1	<i>Alter und Tumorcharakteristika.....</i>	97
4.2.2	<i>Kombination der Tumorcharakteristika.....</i>	103
4.3	GESAMTÜBERLEBEN ALS PROGNOTISCHER ZIELMARKER.....	105
4.4	REZIDIV ALS PROGNOTISCHER ZIELMARKER.....	107
4.5	KRITISCHE BETRACHTUNG.....	108
4.6	AUSBLICK.....	110
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>112</b>
<b>6</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>114</b>
<b>7</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>115</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>116</b>
8.1	MAMMA-DATENERHEBUNGSBOGEN.....	116
8.2	FOLLOW- UP- BRIEF UND – ERHEBUNGSBOGEN.....	119
8.3	ERGÄNZENDE STATISTISCHE TABELLEN.....	121
8.3.1	<i>ad: 3.4.1 Familiäre Belastung.....</i>	121
8.3.2	<i>ad: 3.4.3.1.1 Tumorstadium pT1-4 und TumorgroÙe.....</i>	122
8.3.3	<i>ad: 3.4.3.2 Lymphknotenstatus.....</i>	123
8.3.4	<i>ad: 3.4.3.2.1 pN-Stadium pN0-3 und axilläre Lymphknotenmetastasen.....</i>	125
8.3.5	<i>ad: 3.4.3.3.1 G1-3.....</i>	126

8.4	TUMORSTADIUM NACH AJCC .....	127
<b>9</b>	<b>LITERATUR .....</b>	<b>128</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>140</b>
<b>11</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>141</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund und Fragestellung

Mammakarzinome stellen für Frauen die häufigsten der Krebserkrankungen in Deutschland<sup>46,143</sup> und auch den USA<sup>12</sup> dar. Inzwischen erkrankt etwa jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom<sup>46</sup>, welches in Deutschland die häufigste Krebstodesursache<sup>46</sup> und in den USA seit circa 1988 nur von Lungen- und Bronchialkarzinomen hinsichtlich der Mortalitätsraten überholt wurde<sup>12</sup>.

Aufgrund der Altersverteilung der Patientinnen mit subjektiv empfunden zahlreichen jungen Patientinnen und der Bekanntgabe von Mammakarzinomerkrankungen junger Frauen aus dem öffentlichen Leben (z.B. der beiden Stars aus dem Musik-Business *Anastacia*, diagnostiziert 2003 im Alter von 29 Jahren und *Kylie Minogue*, diagnostiziert 2005 im Alter von 36 Jahren) stellt sich zunehmend die Frage, ob die häufig beobachtet steigende Inzidenz von Mammakarzinomen limitiert ist auf Frauen im mittleren Lebensalter (50-59 Jahre<sup>11,137</sup>) oder ob sich auch bei jungen Frauen eine Änderung der Inzidenz andeutet. Da jüngere Patientinnen oftmals schlechtere Prognosen aufweisen als ältere Patientinnen<sup>7,8,10,29,31,62,67,74,92,99,125,130,138,149,155</sup>, ist insbesondere von Interesse, ob sich hierbei ein Wandel in der prognostisch ungünstigen Tumorpräsentation für diese jungen Frauen in den letzten Jahren im Vergleich zu früheren Jahren abzeichnet.

Ziel der vorliegenden Studie soll die retrospektive Evaluation der seit 41 Jahren an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg sowie der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt / München diagnostizierten Mammakarzinomerkrankungen bei Patientinnen  $\leq 40$  Jahre hinsichtlich ihres Inzidenzverlaufes und des prognostischen Erscheinungsbildes sein. Der Begriff der Inzidenz wurde hierbei als Maß für die Häufigkeit eines bestimmten Merkmals bzw. Ereignisses<sup>4</sup> verwendet. Als Vergleichsgruppe diene dafür jeweils das Kollektiv der  $> 40$ jährigen. Folgende Fragen sollen hierfür beleuchtet werden: verändert sich die Inzidenz und Prognose der Mammakarzinomerkrankungen bei Frauen  $\leq 40$  Jahre insgesamt und speziell in Abhängigkeit der Tumorcharakteristika Tumorgöße, Lymphknotenmetastasen, Grading und Hormonrezeptorstatus zwischen den Jahresbereichen 1963-1976, 1977-1989 und 1990-2003? Ändern sich die Prognosefaktoren und die Gesamtüberlebensraten?

## 1.2 Bedeutung der Altersgruppe junger Frauen

Welche Bedeutung dem Alter beim Diagnosezeitpunkt zukommt, konnte bisher noch nicht eindeutig geklärt werden<sup>9,31,69,74,99,119,138,158</sup>. Probleme in der Vergleichbarkeit der Studien manifestieren sich dadurch, dass zum einen verschiedene Altersgrenzen zur Darstellung der Inzidenzraten gewählt wurden<sup>74</sup> und zum anderen bei Inzidenzraten jeweils eine andere Population die Grundlage verkörpert.

So existieren unterschiedliche Rückschlüsse hinsichtlich des Outcomes (Gesamtüberleben, relatives Überleben, rezidivfreies Überleben) in Abhängigkeit des Alters: während einige Studien von einem schlechteren Outcome für Patientinnen der Altersgruppe < (=) 40 Jahre im Vergleich zu älteren Patientinnen schreiben<sup>7,8,10,11,29,31,62,67,74,92,99,125,130,138,149,155</sup>, welches unabhängig von anderen Faktoren wie klinische Tumorgöße, Nodalstatus, Grading und Hormonrezeptorstatus sei<sup>39</sup>, ergaben sich andernorts wiederum bessere oder zumindest nicht schlechtere Überlebensraten für jüngere Patientinnen (< [=] 35 Jahre)<sup>89,119</sup>. Einige Autoren kamen außerdem zu dem Schluss, dass „junges Alter“ ein unabhängiger negativer Prognosefaktor sei<sup>2,9,39,41,74,149</sup>, während andere dies wiederum nicht bestätigten<sup>36,81,119,129</sup>. *Chen et al.*<sup>28</sup> und *Kurtz et al.*<sup>87</sup> stellten fest, dass nicht das Alter an sich ein unabhängiger Faktor für das Auftreten eines Rezidivs sei, sondern die in der jüngeren Altersgruppe (< [=] 40 Jahre) häufiger auftretenden ungünstigen Tumorcharakteristika ursächlich seien.

Das in den Studien viel diskutierte schlechtere Outcome für Patientinnen < (=) 40 Jahre wird in Zusammenhang mit einem häufigeren Auftreten von Tumoren mit einem höheren Grad an Malignität gebracht<sup>8,23,31,36,52,99,138,158,158</sup>, wobei nicht sicher ist, ob Mammakarzinome bei Frauen < (=) 40 Jahre ätiologisch<sup>138</sup>, pathologisch, klinisch und/oder biologisch von denen älterer Frauen differieren<sup>8,17,19,158</sup> bzw. häufiger Ausprägungen der Tumorcharakteristika aufweisen, denen ein aggressiveres Verhalten zugesprochen wird (größere Tumoren, häufiger Lymphknotenmetastasen, schlechteres Grading, häufiger negativer Hormonrezeptorstatus)<sup>9,17,19,51,53,80,99,107,124,132,138,154,155,158</sup>, oder ob es sich um einen durch das Mammographiescreening bedingten Effekt handelt. *Kollias et al.*<sup>81</sup> wiesen in ihrer Studie einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des histologischen Gradings zwischen den Altersgruppen < 35 Jahre vs. 35–50 Jahre vs. 51–70 Jahre mit häufigerem Vorkommen von high-grade-Tumoren in der Altersgruppe < 35 Jahre auf. Bezüglich der Tumorgöße oder des Nodalstatus aber konnte keine Abweichungen eruiert werden. Die schlechtere Prognose erkläre sich durch das schlechte Grading, wohingegen das Alter selbst keinen Einfluss auf die Prognose ausübe.

Aufgrund häufiger falsch negativer Mammographie-Ergebnisse bei Patientinnen  $\leq 40$  Jahre<sup>56</sup> und einiger Vermutungen (z.B. niedrigerer Verdachtsindex und damit verspätet eingeleitete Diagnostik, dichteres Brustdrüsengewebe und dadurch erschwerte mammographische Beurteilung) werden diese schlechteren pathologischen Merkmale resultierend aus einem späteren Entdecken der Tumoren bei jungen Frauen interpretiert<sup>8,85,119,124,129,131,132,154,157</sup>. *Zabicki et al.* argumentieren aber, dass die Tumorbiologie der  $\leq 40$ jährigen und der 50–60jährigen aufgrund dessen nicht a priori voneinander abweiche, da sich die Merkmale Tumorgöße und Nodalstatus in ihrer Studie zwischen den beiden Altersgruppen im Anfangsbereich des Beobachtungszeitraumes (1983-1997) nicht signifikant unterschieden, während sich erst im Zeitraum von 1998-2002 ein signifikanter Unterschied offenbarte<sup>157</sup>.

Ein Hauptproblem der Studien ist neben der Tatsache der meist kleinen Patientenkollektive, dass die Definition von „junges Alter zum Diagnosezeitpunkt“ nicht genau reglementiert ist<sup>74,158</sup>. So wird die Altersgrenze für „jung“ bei 30 Jahren oder jünger, 35 Jahren, 39 Jahren, 40 Jahren, 45 Jahren oder auch 49 Jahren festgesetzt, was für die beiden letzten Varianten zur Folge hat, dass die prognostisch günstige Altersgruppe von 40 bis 49 Jahre<sup>6,14,22,74,92,127,128</sup> mit der prognostisch ungünstigen Altersgruppe ( $\leq 40$  Jahre) kombiniert wird. Dies geschieht wahrscheinlich aufgrund der Überlegung, dass es sich hierbei um prämenopausale Frauen handelt, die eine Gruppe darstellen<sup>82</sup>. Jedoch muss bedacht werden, dass die Altersgruppe  $> 40$  Jahre zum einen hinsichtlich des Menopausenstatus inhomogen ist, aber auch durch das Mammographiescreening eine andere Prophylaxe bzw. Frühdiagnostik erfährt als Patientinnen  $\leq 40$  Jahre<sup>8,82</sup>. Da durch die Mammographie Tumoren in einem früheren Stadium mit kleinerem Durchmesser<sup>18,43,44,53,94,98,100,111</sup> entdeckt werden können, was eine bessere Prognose bedeutet, zum anderen aber auch manche Faktoren durch den Menopausenstatus signifikant beeinflusst werden (Tumorgöße, Tumornekrose, tumour infiltrating lymphocytes, ploidy, Progesteronrezeptorstatus)<sup>101,110,158</sup>, führt dies meist zu dem Ergebnis, dass „junges Alter“ eine bessere oder gleiche Prognose wie ältere Patientinnen aufweist. Hierin könnte beispielsweise der falsche Eindruck für die Prognose „junger Frauen“ entstehen<sup>74</sup>.

Resultierend aus den unterschiedlichen Literaturergebnissen sollte das Alter zum Diagnosezeitpunkt bei der Analyse von Risikofaktoren und Therapieentscheidungen in Betracht gezogen werden<sup>74,145</sup>.

## 2 Krankengut und Methoden

### 2.1 Patientinnen

Seit 1963 werden Daten von Patientinnen mit der Erstdiagnose Mammakarzinom in einer Datenbank gesammelt, an deren Einrichtung und Weiterführung die Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg, deren Daten aus den Jahren 1963 bis 1987 stammen, und die Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt / München, deren Daten seit 1987 vorhanden sind, beteiligt sind.

In dem in dieser Studie beobachteten Zeitraum von 1963 bis 2003 befanden sich nach Ausschluss der Patientinnen, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, 4010 Patientinnen mit neu aufgetretenem invasiven Mammakarzinom. Ausgenommen wurden Patientinnen mit Carcinoma in situ, Fernmetastasierung, unbekanntem pT-Stadium und unbekanntem histologischen Grading. Bei Patientinnen mit einem Zweitkarzinom wurde das Karzinom mit dem höheren pT-Stadium als Leitkarzinom gewertet.

Um in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Mammakarzinomen, der Verteilung von diversen Tumorcharakteristika und des Auftretens von Prognosefaktoren und deren Aussagekraft über den Zeitraum von 1963-2003 zu diskutieren, wurde das Gesamtkollektiv zum einen in die beiden Altersgruppen  $\leq 40$  Jahre ( $n = 358$ ) und  $> 40$  Jahre ( $n = 3652$ ) und zum anderen in drei Jahresbereiche 1963-1976, 1977-1989 und 1990-2003 untergliedert, um longitudinal Änderungen detektieren zu können. Die Altersgruppe  $> 40$  Jahre stellt hierbei die Referenzgruppe dar.

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Diagnosesicherung

Die Diagnose „*Mammakarzinom*“ wurde durch klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation), Sonographie und Mammographie gestellt. In Verdachtsfällen wurden Feinnadelpunktion (FNP) bzw. Stanzbiopsie zur zytologischen / histologischen Sicherung durchgeführt. In einigen Fällen war auch eine Magnetresonanztomographie z.B. zum Ausschluss Multifokalität oder –zentrität durchgeführt worden. Die Punktionszytologie (Feinnadelpunktion = FNP oder Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie = LCB = Large Core Biopsy) hat im Rahmen der Triple-Diagnostik (Klinische Untersuchung + Mammographie + Zytologie) einen festen Platz. Sie kommt vorwiegend bei der Abklärung von unklaren Verdichtungen zur Anwendung.

Die Dignitätseinschätzung der Mammographie beruht auf dem Klassifikationsschema Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) des American College of Radiology<sup>13</sup>.

Die zytologische Untersuchung wurde von der Feinnadelpunktion abgelöst. In der Datenbank bestand allerdings seit ihrer Einführung keine Aktualisierung zur Dokumentation der Ergebnisse, so dass in dieser Arbeit auf zytologische bzw. Feinnadelpunktionsergebnisse nicht näher eingegangen werden kann.

Zu beachten ist, dass nicht alle genannten Verfahren in jedem der Jahresbereiche zu der jeweiligen Standarduntersuchung gehörten. Ebenso wandelten sich im Laufe der 41 Jahre die Möglichkeiten, Anwendungsziele und Qualität besonders der technischen Untersuchungen. So waren im Jahresbereich 1963-1976 keine sonographischen Untersuchungen durchgeführt worden, im Jahresbereich 1977-1989 wurde bei 25,7% der Patientinnen eine Sonographie ausgeführt (Altersgruppe <= 40 Jahre: 28,3%; Altersgruppe > 40 Jahre: 25,4%).

## 2.2.2 Prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische Faktoren sind Messgrößen, die bei Diagnosestellung oder dem Zeitpunkt der Operation verfügbar sind. Ihr Sinn ist es, den individuellen Krankheitsverlauf möglichst genau durch ihre enge Assoziation mit der Rezidiv-, der Sterberate oder einem anderen klinischen Outcome abzuschätzen<sup>2,109</sup>.

Prädiktive Faktoren sind Messgrößen, die mit dem Grad des Ansprechens auf eine bestimmte Therapie korreliert sind, d.h. sie sagen Therapieerfolg und Therapieansprechen voraus<sup>2</sup>.

Die Einteilung kann in drei Kategorien erfolgen<sup>2</sup>: von der Krankheit unabhängige Patientencharakteristika (z.B. Alter), Krankheitscharakteristika (z.B. Tumorgroße und histologischer Typ) und Biomarker (z.B. Hormonrezeptorstatus), die in Medien wie Tumorgewebe, Zellen (z.B. Knochenmark) oder Flüssigkeiten (z.B. peripheres Blut) gemessen werden können.

Beim Mammakarzinom lassen sich etablierte Prognosefaktoren, welche routinemäßig bestimmt werden, und neuere, weniger etablierte unterscheiden (vgl. *Tabelle 1*). Während die konventionellen Prognosefaktoren für Therapieentscheidungen benötigt werden, sind die mehr als 100 beschriebenen neueren Faktoren noch unzureichend untersucht.

Den wichtigsten und stärksten unabhängigen Prognosefaktor für Rezidiv und Überleben stellt der axilläre Lymphknotenstatus dar<sup>2,15,50,65,90</sup>.

Für Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen definieren Tumorgroße<sup>58,65</sup>, histologisches Grading<sup>58</sup> und Alter die Prognose<sup>58</sup>.

Als **prognostisch ungünstig** gelten Tumoren mit einer Größe  $> 2\text{cm}$  ( $\geq pT2$ )<sup>2,14,15,58-60,65,109,112</sup>, das Vorhandensein von *axillären Lymphknotenmetastasen*<sup>2,14,15,50,58-60,65,69,90,109,143</sup>, ein *mäßiger / schlechter Differenzierungsgrad (G2/G3)*<sup>2,14,86,109,139</sup>, ein *negativer Hormonrezeptorstatus*<sup>14,46,58,86</sup> und ein Erkrankungsalter  $< (=) 40$  Jahre<sup>2,7-10,21,29,31,39,41,62,67,74,86,92,99,125,130,138,149,155</sup>.

Prognosefaktoren	Prädiktive Faktoren
<p><b>Etablierte (Bestimmung obligat)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Alter</i></li> <li>• <i>Tumorgröße</i></li> <li>• <i>Nodalstatus</i></li> <li>• <i>Hormonrezeptorstatus</i> (Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor)</li> <li>• <i>histologischer Tumortyp</i></li> <li>• <i>histologisches Grading</i></li> </ul> <p><b>Neuere (Bestimmung nicht obligat)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mitose-Index, S-Phase, Ki-67, MIB, PCNA, TLI</i></li> <li>• <i>EGF, IGF1, IGF2, pS2, TSP</i></li> <li>• <i>Cathepsin D, B und L, uPA, PAI-1</i></li> <li>• <i>Adhäsionsmoleküle</i></li> <li>• <i>Chemokine, Ep-CAM, CD-44 codierte Glykoproteine, E-Cadherin, Lamininrezeptor</i></li> <li>• <i>Angiogenese</i></li> <li>• <i>VEGF</i></li> <li>• <i>Apoptose</i></li> <li>• <i>TNF, FasL, TRAIL, bcl-2, bax</i></li> <li>• <i>Onkogene /Tumorsuppressorgene</i></li> <li>• <i>p53, c-myc, BRCA 1, BRCA 2</i></li> <li>• <i>Immunhistologischer Tumorzellnachweis in Knochenmark und Lymphknoten</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hormonrezeptorstatus</i> (Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor) für Ansprechen einer endokrinen Therapie</li> <li>• <i>HER2-neu</i> für das Ansprechen einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab (Herceptin™)</li> <li>• <i>Menopausenstatus</i>: Hormonentzug bei hormonsensitiven prämenopausalen Mammakarzinomen</li> </ul>

Tabelle 1: Aufteilung der Prognose- und Prädiktivfaktoren<sup>2,65,73</sup>

### 2.2.3 Pathohistologische Befunde

Bei der histologischen Untersuchung des resezierten Gewebes durch Stanzbiopsie (LCB) oder Schnellschnitt wird der histologische Tumortyp beurteilt und anhand eines standardisierten histologischen Gratings eingeordnet. Im Falle des Vorliegens eines invasiven Mammakarzinoms wird am histologischen Präparat obligat der Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptor) bestimmt.

## 2.3 Klinische Auswertung

### 2.3.1 Histologie

In der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg (1963-1987) sowie in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt / München (1987-2003) wurden die Operationspräparate im klinikeigenen Labor histopathologisch aufgearbeitet und beurteilt. Seit Anfang 2003 hat das Histopathologische Institut unter Leitung von Prof. Dr. Löhrs diese Aufgabe übernommen, welches seit 2005 von Prof. Dr. Th. Kirchner geleitet wird.

Die pathomorphologische Klassifikation der Tumoren wurde nach der WHO-Definition und in Anlehnung an die von *Bässler* vorgeschlagene Einteilung vorgenommen<sup>16,153</sup>:

#### I. Duktale Karzinome

- A. Duktales invasives (nicht differenziertes) Karzinom
  - 1. Solides, szirrhöses und medulläres Karzinom
  - 2. Adenomatöses (adenoides) Karzinom
- B. Intraduktales Karzinom
  - 1. Nicht-invasives Karzinom
  - 2. Komedokarzinom
  - 3. Solides und kribriiformes Karzinom
  - 4. Papilläres und intrazystisches Karzinom
  - 5. Morbus Paget
- C. Invasives Karzinom mit spezieller Differenzierung
  - 1. Muzinöses (gelatinöses) Karzinom
  - 2. Medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma
  - 3. Adenoid-zystisches Karzinom
  - 4. Tubuläres Karzinom
  - 5. Apokrines Karzinom
  - 6. Plattenepithelkarzinom
  - 7. Karzinosarkom

#### II. Lobuläre Karzinome

- A. Carcinoma lobulare in situ
- B. Infiltrierendes lobuläres Karzinom

#### III. Sarkome

### 2.3.2 Tumorgröße

Die Bestimmung der anatomischen Ausdehnung des malignen Gewebes erfolgte durch makroskopische und mikroskopische Beurteilung.

### 2.3.3 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der Karzinome, das so genannte „Staging“, erfolgte nach dem pTNM-System (pathologische Klassifikation), das von der „*Union Internationale Contre le Cancer*“ (UICC) erarbeitet worden ist<sup>135,136,147</sup>. Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass die TNM-Einteilung stets auf Basis des neuesten Forschungsstandes verändert wird.

So wurde ab 1987 eine modifizierte Einteilung der Tumorgröße eingeführt. Davor wurden die T1-Tumoren nur in T1a /1b (ohne / mit Fixation zur Muskelfaszie / dem Muskel) unterteilt, die pT1-Stadien jeweils noch in (i), (ii) und (iii) entsprechend 0,5cm, 0,5-1cm und 1-2cm.

Ende 2002 wurde mit der 6. Auflage die Klassifikation der regionären Lymphknotenmetastasen geändert<sup>133</sup>. In der neuen Klassifikation steht die Zahl befallener axillärer Lymphknoten im Vordergrund, Metastasen infra- und supraklavikulär und das Auftreten von Mammaria-interna Metastasen werden anderweitig berücksichtigt.

Durch die Änderungen der TNM-Klassifikation haben sich auch die Zuordnungen zur UICC-Klassifikation geändert (*aktuelle Definition siehe Anhang 8.3.1.*).

Die TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms in ihrer 6. Auflage<sup>133,147</sup>:

## pT – Primärtumor

pTx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

pT0 kein Anhalt für Primärtumor

Tis Carcinoma in situ

**Tis (DCIS) duktales Carcinoma in situ**

**Tis (LCIS) lobuläres Carcinoma in situ**

**Tis (Paget) Paget-Erkrankung der Brustwarze ohne nachweisbaren Tumor**

**Anmerkung:**

*Die Paget-Erkrankung kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert.*

pT1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung

**pT 1mic Mikroinvasion von 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung**

**pT 1a 0,5 cm oder weniger in größter Ausdehnung**

**pT 1b mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung**

**pT 1c mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung**

pT2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größer Ausdehnung

pT3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

pT4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut

**Anmerkung:**

*Die Brustwand schließt die Rippen, die interkostalen Muskeln und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pectoralis-Muskulatur.*

**pT4a mit Ausdehnung auf die Brustwand**

**pT4b mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust**

**pT4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam**

**pT4d entzündliches (inflammatorisches) Karzinom**

## pN – Regionäre Lymphknoten

**pNx**      **regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)**

pN0      keine regionalen Lymphknotenmetastasen<sup>a</sup>

**Anmerkung:**

<sup>a</sup> Fälle, bei denen nur isolierte Tumorzellen in regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden, werden als pN0 klassifiziert. Isolierte Tumorzellen sind einzelne Tumorzellen oder kleine Ansammlungen von Zellen, die in ihrer größten Ausdehnung 0,2 mm nicht überschreiten und gewöhnlich mittels Immunhistochemie oder molekularer Methoden entdeckt werden. Allerdings können sie gegebenenfalls mittels H&E-Färbung verifiziert werden. Isolierte Tumorzellen zeigen typischerweise keine Hinweise auf eine metastatische Aktivität, d.h. Proliferation oder Stromareaktion.

**pN1mi**    **Mikrometastasen (größer als 0,2 mm, aber nicht größer als 2 mm in max. Ausdehnung)**

pN1      Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig<sup>b</sup> waren.

**pN 1a**      **Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung.**

**pN 1b**      **Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren.**

**pN 1c**      **Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren.**

pN2      Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch auffälligen<sup>c</sup> ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Fehlen axillärer Lymphknotenmetastasen.

**pN 2a**      **Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung.**

**pN 2b**      **Metastasen in klinisch auffälligen ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Fehlen axillärer Lymphknotenmetastasen.**

pN3      Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten; oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten; oder in klinisch auffälligen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Vorliegen von mindestens einem positiven axillären Lymphknoten; oder in mehr als 3 axillären Lymphknoten mit klinisch negativen, mikroskopischen Metastasen in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna; oder in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten.

**pN 3a**      **Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten.**

**pN 3b**      **Metastasen in klinisch auffälligen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Vorliegen von mindestens einem positiven axillären Lymphknoten; oder Metastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die durch Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren.**

**pN 3c**      **Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten**

**Anmerkungen:**

<sup>b</sup> *Nicht klinisch auffällig = nicht entdeckt im Rahmen der klinischen Untersuchung oder mit bildgebenden Untersuchungsverfahren (ausgenommen Lymphszintigraphie).*

<sup>c</sup> *Klinisch auffällig = entdeckt im Rahmen der klinischen Untersuchung oder mit bildgebenden Untersuchungsverfahren (ausgenommen Lymphszintigraphie) oder makroskopisch pathologisch-anatomisch sichtbar.*

---

**pM – Fernmetastasen**

pMx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

---

### 2.3.4 Nodalstatus

Zur Erhebung der axillären Lymphknotenmetastasen wurde die Einteilung nach der pN-Klassifikation verwendet (in jedem der Jahresbereiche nach der jeweils aktuellen).

### 2.3.5 Fernmetastasen

Für den Ausschluss einer Makrometastasierung wurden prätherapeutische Staginguntersuchungen durchgeführt. Hierbei fanden Röntgenaufnahmen des Thorax zur Beurteilung der Lunge, Sonographie des Oberbauches zur Beurteilung der Leber und eine Knochenszintigraphie zur Beurteilung des Skelettsystems ihre routinemäßige Anwendung. Unterstützend konnten Computertomographien, Magnetresonanztomographien und klinisch-chemische Untersuchungen (z.B. Tumormarker) durchgeführt werden. Zusätzlich wurden anamnestisch angegebene Beschwerden symptomorientiert abgeklärt.

### 2.3.6 Histologisches Grading

Zur Beurteilung des Malignitätsgrades invasiver Mammakarzinome aller histologischer Typen wurde das histopathologische Grading<sup>91</sup> nach einer Modifikation des von *Bloom und Richardson*<sup>20</sup> vorgeschlagenen Gradings entsprechend *Elston und Ellis*<sup>45</sup> herangezogen. Die histo- und zytologischen Kriterien werden semiquantitativ beurteilt.

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	>75%	1	
	10-75%	2	
	<10%	3	
Kernpleomorphie	gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate	0-5/10 HPF	1	
	6-11/10 HPF	2	
	≥ 12/10 HPF	3	
<b>Summenscore</b>		<b>3-9</b>	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3,4,5	gering	<b>G1</b>	<b>gut differenziert</b>
6,7	mäßig	<b>G2</b>	<b>mäßig differenziert</b>
8,9	hoch	<b>G3</b>	<b>schlecht differenziert</b>
		<b>GX</b>	<b>Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden</b>
<small>HPF= high power field (= 400fache Vergrößerung im Mikroskop); Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend <i>Elston und Ellis</i><sup>45</sup>. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop ohne Großfeldtubulus mit Sehfeldzahl 18 (bei Sehfeldzahl 25 kommt es fast zu Verdoppelung der angegebenen Werte).</small>			

**Tabelle 2: Kriterien des Grading für das Mammakarzinom nach *Elston und Ellis*<sup>45</sup> (aus: *MANUAL Mammakarzinome, Pathomorphologie des Mammakarzinoms*<sup>91</sup>)**

### 2.3.7 Hormonrezeptorstatus

Der Rezeptorstatus wurde sowohl für die Östrogen- (ER) als auch für die Progesteronrezeptoren (PR) bestimmt. In den Jahren vor 1989 erfolgte der Nachweis dieser Hormonrezeptoren auf biochemischem Wege. Bei dieser Nachweismethode galten 20 fmol/mg als semiquantitative Nachweisgrenze (0-19 fmol/mg = negativ; 20-oberster Wert = positiv).

Seit 1989 werden die Hormonrezeptoren im Tumorgewebe zusätzlich am Paraffinmaterial mit Hilfe der Immunhistochemie bestimmt. Hierbei spielt der Prozentsatz positiver Zellkerne für Östrogen- als auch Progesteronrezeptoren die Hauptrolle. Entsprechend dem St. Gallerer Konsensus (2003)<sup>58</sup> wird ein Karzinom als hormonrezeptornegativ (kein Ansprechen auf endokrine Therapie) bezeichnet, wenn die Kernanfärbbarkeit sowohl für den Östrogenrezeptor (ER) als auch für den Progesteronrezeptor (PR)

völlig fehlt. Als hormonrezeptorpositiv (Ansprechen auf endokrine Therapie) gelten Karzinome, bei denen  $\geq 10\%$  der Tumorzellkerne für ER und/oder PR positiv reagieren. Tumoren mit 1-10% ER- und/oder PR-positiven Kernen können eine gewisse Ansprechbarkeit auf eine endokrine Therapie zeigen<sup>91</sup>. Der Progesteronrezeptor wird durch Östrogene reguliert<sup>110</sup> und ist somit eng mit dem Status des Östrogenrezeptors vergesellschaftet.

Zusätzlich kann der immunreaktive Score (IRS) von *Remmele und Stegner*<sup>121</sup> angegeben werden, bei dem sowohl der Prozentsatz positiver Zellkerne als auch die Färbeintensität in die Bewertung eingehen<sup>91</sup>:

<b>Prozentsatz positiver Zellkerne</b>	<b>×</b>	<b>Färbeintensität</b>	<b>= IRS</b>
Keine positiven Kerne: 0 Punkte		Keine Farbreaktion: 0 Punkte	0-12 Punkte
< 10% positive Kerne: 1 Punkt		Schwache Färbereaktion: 1 Punkt	
10-50% positive Kerne: 2 Punkte		Mäßige Färbereaktion: 2 Punkte	
51-80% positive Kerne: 3 Punkte		Starke Färbereaktion: 3 Punkte	
> 80% positive Kerne: 4 Punkte			

**Tabelle 3: Immunreaktiver Score (IRS) nach *Remmele und Stegner* (aus: *MANUAL Mammakarzinome, Pathomorphologie des Mammakarzinoms*<sup>91</sup>)**

Der Übersichtlichkeit halber wird in der vorliegenden Arbeit der Hormonrezeptorstatus als „hormonrezeptorpositiv“ bezeichnet, wenn entweder der ER auf biochemischem oder immunhistochemischem Wege positiv nachgewiesen wurde und/oder der PR auf biochemischem oder immunhistochemischem Weg als positiver Wert vorliegt. Liegt dahingegen kein positiver ER und/oder PR vor, aber ein negativer ER oder PR (biochemisch oder immunhistochemisch nachgewiesen), so gilt die Bezeichnung „hormonrezeptornegativ“.

Da in der vorliegenden Studie im Jahresbereich 1963-1976 in 87,4% der Fälle keine Informationen bezüglich des Hormonrezeptorstatus existieren, während in den Jahresbereichen 1977-1989 mit 28,8% und 1990-2003 mit 7,0% der Anteil deutlich geringer ist ( $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test), ist die Vergleichbarkeit zwischen den Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989 bzw. 1990-2003 hinsichtlich der Expression von Hormonrezeptoren nicht gegeben. Deswegen werden in den Kapiteln, welche das Tumorcharakteristikum „Hormonrezeptorstatus“ beschreiben, nur die Patientinnen mit bekanntem Hormonrezeptorstatus der Jahresbereiche 1977-1989 und 1990-2003 verglichen.

## 2.4 Primärtherapie

Selbstverständlich kam es bezüglich der Therapieoptionen für das Mammakarzinom in den 41 Jahren, die diese Arbeit umfasst, zu einer Änderung. Besonders in der chirurgischen Therapie wandelte sich durch das sich verändernde Verständnis der Biologie von Karzinomen das Ausmaß der Resektion. In den 1970-er Jahren konnte sich die *modifizierte radikale Mastektomie (nach Patey)* gegen die *radikale Mastektomie nach Rotter-Halstedt* durchsetzen und in den 1980-er Jahren etablierte sich die *brusterhaltende Therapie (BET)* zusehends. Hiervon werden heutzutage viele Modifikationen durchgeführt (wide excision, Segmentresektion, Quadrantektomie, Lumpektomie, Tylektomie) mit anschließender obligater Bestrahlung.

### 2.4.1 Primär systemische Therapie

Eine neoadjuvante Systemtherapie kann durch Zytostatika oder in ausgewählten Fällen durch eine Antihormontherapie erfolgen. Eine primär systemische Therapie ist Therapie der Wahl bei der Behandlung eines inflammatorischen und eines lokal weit fortgeschrittenen Mammakarzinoms, welches primär als nicht sinnvoll operabel beurteilt wird<sup>152</sup>. Ziel ist es, die Tumorgöße durch Medikamente zu reduzieren und somit einen Tumor in inoperablem Stadium in einen Tumor in operablem Stadium zu überführen bzw. eine Operation in sano zu erreichen.

### 2.4.2 Operative Therapie

Im Vorfeld einer primären operativen Therapie erfolgte eine histologische Diagnosesicherung mittels Stanzbiopsie. Bei nicht palpablen Läsionen war eine präoperative Nadelmarkierung unter sonographischer, mammographischer oder MRT-Sicht erforderlich.

Bei der operativen Therapie bieten sich prinzipiell drei Vorgehensweisen an<sup>42</sup>:

- Brusterhaltende Therapie (BET) = Tumorexzision (ggf. in Kombination mit plastisch-chirurgischen Eingriffen), Axilladisektion und Strahlentherapie (derzeit ca. 60-70% aller Mammakarzinome)
- Modifiziert radikale Mastektomie (MRM)
- MRM mit simultanem (oder sekundärem) Wiederaufbau.

Das Ziel der operativen Therapie, die Entfernung des Karzinoms im Gesunden mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0), wurde dann als eingehalten bezeichnet, wenn ein mikroskopisch gemessener Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand von  $\geq 1$  mm bei einer invasiven Tumorkomponente vorlag. Zur Beurteilung des Resektionsrandes wurde ein Schnellschnitt des resezierten Gewebes angefertigt; stellte sich in der histologischen Untersuchung heraus, dass die Exzision unvollständig war oder der Sicherheitsabstand für eine Entfernung im Gesunden unzureichend eingehalten wurde, wurde gezielt nachreseziert. Zeigte sich dies erst in der endgültigen histologischen Beurteilung, war eine sekundäre Nachresektion oder Mastektomie erforderlich.

Bei Malignomnachweis im Schnellschnitt bzw. in der Stanzbiopsie erfolgte die Lymphonodektomie (LNE) in präoperativer Absprache mit der Patientin meist einzeitig. Wüsste die Patientin zunächst eine operative Abklärung des Befundes und stimmte postoperativ einer LNE zu, erfolgte diese zweizeitig. Ebenfalls erfolgte die zweizeitige LNE, wenn erst postoperativ nach Paraffineinbettung ein Malignom nachgewiesen werden konnte.

Der operative Standard der axillären LNE ist derzeit die Resektion von Level I und II. Für die zuverlässige Beurteilung der axillären Lymphknoten ist die Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus Level I (lateral des lateralen Randes des M. pectoralis minor) und Level II (zwischen lateralem und medialem Rand des M. pectoralis minor) erforderlich. Bei makroskopisch erkennbaren Metastasen kann die Resektion bis zum Level III (apikale Axilla und medial des medialen Randes des M. pectoralis minor) ausgedehnt werden<sup>42</sup>.

## **2.5 Postoperative adjuvante Therapie**

### **2.5.1 Adjuvante Strahlentherapie**

Als Indikation für die Durchführung einer Radiotherapie der betreffenden Mamma einschließlich der Thoraxwand gelten alle Tumoren, welche brusterhaltende operiert wurden, und zwar unabhängig von der T- und N- Kategorie<sup>73,97</sup>. Nach einer Mastektomie besteht die Indikation bei T2-Tumoren  $> 3$  cm, bei T3- und T4-Tumoren, bei knappem Resektionsrand, Resectio non in sano (R1, R2) sowohl bei dem Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa, bei Gefäßeinbrüchen, bei Befall  $\geq 3$  axilläre Lymphknoten und bei junglichem Alter ( $< 35$  Jahre)<sup>97</sup>.

Das Ziel der Radiotherapie ist eine Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle, was durch verschiedene randomisierte Studien eindeutig belegt wurde<sup>97</sup>. Das Risiko isolierter Lokalrezidive kann

so um 66% verringert werden<sup>73</sup> und Thoraxwandmetastasen konnten statistisch signifikant auf  $\frac{1}{3}$  reduziert werden<sup>97</sup>.

Abhängig von der Tumorlokalisation wurden gegebenenfalls auch Lymphabflussgebiete bestrahlt: bei medialem Tumorsitz erfolgte die Bestrahlung der retrosternalen Lymphabflussgebiete entlang der A. mammaria interna; bei  $\geq 3$  befallenen axillären Lymphknoten erfolgte die Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphabflussgebiete.

Für den Beginn der Strahlentherapie wurde zumeist der Zeitpunkt nach Abschluss der Wundheilung, also 2-3 Wochen post operationem, gewählt.

Die Gesamtdosis der Bestrahlung änderte sich in den Jahren des Beobachtungszeitraumes. Aktuell erfolgte die Bestrahlung mittels tangentialer Gegenfelder mit Einzelfractionen von 1,8 bis 2,0 Gray bis zu einer Gesamtdosis von 50,0 Gray. Bei erhöhtem Risiko wurde die Strahlendosis durch eine zusätzliche Boost-Bestrahlung mit Elektronen durch weitere 10 Gray auf insgesamt 60 Gray aufgesättigt.

## **2.5.2 Adjuvante Systemtherapie**

Ziel der adjuvanten Systemtherapie ist die Behandlung von Tumorresten und vor allem Mikrometastasen, die klinisch, apparativ und/oder histopathologisch nicht nachzuweisen sind. Eine manifeste Fernmetastasierung muss ausgeschlossen sein.

### **2.5.2.1 Adjuvante Chemotherapie**

Zur Planung einer adjuvanten Chemotherapie muss das individuelle Metastasierungsrisiko anhand der Prognosefaktoren (Nodalstatus, Tumorgröße, Grading, Hormonrezeptorstatus, Alter; *siehe auch 2.2.2*) abgeschätzt werden. Hierbei nimmt der Nodalstatus den größten Stellenwert ein, so dass nodalpositiven Tumoren ein hohes Metastasierungsrisiko zugesprochen wird<sup>76</sup>.

Als allgemein anerkannte Indikation zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie gelten alle nodalpositiven Tumoren<sup>60,76</sup>; bei nodalnegativen Tumoren wird die Therapieentscheidung durch die übrigen Prognosefaktoren (s.o.) abhängig gemacht. Die Indikationsstellung bei nodalnegativen Tumoren wurde in den letzten Jahren immer mehr ausgeweitet, da es bisher noch keine zuverlässige Möglichkeit gibt, „Niedrigrisikopatienten“ sicher zu erkennen. So wird de facto für jede Mammakarzinompatientin irgendeine Form der adjuvanten Therapie empfohlen und diese in günstigere und ungünstigere Klassen

unterteilt, um somit die Aggressivität der Behandlung zu steuern. Unverzichtbar ist jeweils eine individuelle Einschätzung von Nutzen (Überlebensvorteil) und Risiko (Nebenwirkung).

Auf eine adjuvante Chemotherapie kann mit der Möglichkeit der Durchführung einer alleinigen adjuvanten Hormontherapie lediglich dann verzichtet werden, wenn folgende sämtliche Kriterien zutreffen<sup>58,73,76</sup>: Nodalstatus negativ, Tumorgröße  $\leq 2$  cm, histologisches Grading G1, Hormonrezeptorstatus positiv, Alter  $\geq 35$  Jahre.

Zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie stehen viele Zytostatika zu Verfügung. An dieser Stelle seien die aktuellen Therapieempfehlungen genannt, wobei die Art der angewandten Chemotherapie durch die Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten bestimmt wird:

- Befall von 1-3 metastatisch befallenen axillären Lymphknoten: Chemotherapie nach dem CMF-Schema i.v. über 6 Zyklen.
  - Cyclophosphamid (600 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i.v.)
  - Methotrexat (40 mg/m<sup>2</sup> i.v.)
  - 5-Fluoruracil (600 mg/m<sup>2</sup> i.v.).
- Befall von  $\geq 3$  metastatisch befallenen Lymphknoten: entweder Chemotherapie nach dem EC/CMF- Schema:
  - 4 Zyklen EC
    - Epirubicin (90 mg/ m<sup>2</sup>)
    - Cyclophosphamid (600 mg/ m<sup>2</sup>)
 gefolgt von
  - 3 Zyklen CMF.

oder alternativ 6 Zyklen NC:

  - Novantron (12 mg/ m<sup>2</sup> i.v.)
  - Cyclophosphamid (600 mg/ m<sup>2</sup>).

### 2.5.2.2 Adjuvante Hormontherapie

Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus sollten in der Regel eine endokrine Therapie erhalten<sup>60</sup>. So wurde bei nodalpositiven Patientinnen in der Postmenopause mit positivem Hormonrezeptorstatus im Primärtumor eine endokrine Therapie mit Antiöstrogenen durchgeführt. Hierbei erhielten die Patientinnen täglich 20 mg Tamoxifen p.o. über eine Dauer von 2-5 Jahren.

## 2.6 Rezidive

### 2.6.1 Diagnostik und Therapie der Rezidive

Bei klinischem Verdacht auf ein intramammäres Rezidiv nach durchgeführter Therapie wurde zur Abklärung eine beidseitige Mammographie / Sonographie durchgeführt. Anschließend erfolgte nach histologischer Sicherung des Rezidivs ein vollständiges (Re-)Tumorstaging.

Je nach Ausmaß bestand die operative Therapie in einer brusterhaltenden Nachresektion oder einer sekundären Mastektomie mit oder ohne plastischen Wiederaufbau. Bei Befall der regionären Lymphknoten erfolgte eine chirurgische Sanierung. Eine lokale Strahlentherapie blieb kleinvolumig beschränkt auf die operierte Rezidivregion. Die Strahlendosis richtete sich nach der primären Strahlendosis bzw. dem Rezidivrisiko.

### 2.6.2 Einteilung der Rezidive

Als *Lokalrezidiv* wird ein erneutes Auftreten der Tumorerkrankung nach brusterhaltender Therapie im Bereich der Mamma, nach Mastektomie im Bereich der Brustwand bzw. der Narbe bezeichnet<sup>25</sup>. Des Weiteren wurden Rezidive an der Pektoralis-Muskulatur sowie an den Faszien von M. serratus lateralis und M. obliquus externus zu den Lokalrezidiven gerechnet<sup>54</sup>.

Als *regionäres Rezidiv* wurde der wieder- bzw. neuauftretene Befall ipsilateraler Lymphknoten axillär, infra- oder supraclavikulär bzw. entlang der A. mammaria interna bezeichnet<sup>25</sup>.

Rezidive außerhalb der oben definierten Grenzen werden als *Fernmetastasierung* oder *generalisiertes Rezidiv* bezeichnet. Hierunter fallen u.a. auch zervikale und jegliche anderen Lymphknotenmetastasen<sup>25</sup>.

Lagen zum Diagnosezeitpunkt bereits Fernmetastasen vor, so wurden diese Patientinnen aus der vorliegenden Studie ausgeschlossen. Wurden innerhalb von 3 Monaten nach Auftreten eines lokalen oder regionären Rezidivs Fernmetastasen festgestellt, wurden diese scheinbar lokalen bzw. regionären Rezidive den generalisierten Metastasen zugeordnet.

### **2.6.3 Rezidivfreie Zeit**

Bei den Patientinnen, bei denen ein Rezidiv beobachtet wurde (n = 1097, 27,4%; Altersgruppe ≤ 40 Jahre: n = 136, 38,0%; Altersgruppe > 40 Jahre: n = 961, 26,3%), errechnet sich die rezidivfreie Zeit aus der Differenz zwischen dem Datum, an dem das Rezidiv diagnostiziert wurde und dem Erstdatum, also dem Datum, als die Patientin erstmals zur Aufnahme in die Klinik kam.

Bei den Patientinnen, die bis dato ohne Rezidiv beobachtet wurden, ist die rezidivfreie Zeit gleichzusetzen mit der Nachbeobachtungszeit (Follow Up).

## **2.7 Nachbeobachtungszeit (Follow Up)**

Der Zeitrahmen des Follow Up bezieht sich auf den Zeitraum zwischen dem letzten Datum, an dem Informationen über eine Patientin bekannt sind, und dem Erstdatum, also dem Datum, an dem die Patientin zur Aufnahme in die Klinik kam.

## **2.8 Statistische Auswertung**

### **2.8.1 Erhebungsbogen zur Datenerfassung**

In einer über die Jahre kontinuierlich mit neuen Daten gespeisten Datenbank wurden zeitnah zur Behandlung der an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen pro Patientin 145 verschiedene Angaben erfasst. Hierfür wurden sämtliche Aufzeichnungen ambulanter präoperativer Untersuchungen, Krankengeschichten des stationären Aufenthalts (u.a. mit Operationsberichten, Histologiebefunden und Ergebnissen des Metastasenscreenings) sowie auch Berichte der ambulanten und stationären Nachbehandlung ausgewertet. Sowohl die Dokumentation der Strahlenabteilung als auch die nachfolgenden Tumorsprechstunden der Klinik oder Berichte aus anderen Häusern über das weitere Wohlergehen der Patientinnen wurden berücksichtigt.

Um über den Verlauf der Krankheit auf dem aktuellen Stand zu sein bzw. unvollständige Unterlagen zu komplettieren, wurden behandelnde Frauen-, Hausärzte oder andere Krankenanstalten angeschrieben und mittels eines Fragebogens um neuere Informationen gebeten.

Der eigene Beitrag zur Fortführung der Datenbank bestand zum einen in der kompletten Neudokumentation von jenen Patientinnen, die im Jahre 2003 in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt primär wegen eines Mammakarzinoms behandelt wurden. Zum anderen wurde ein Serienbrief mit der Bitte um neueste Informationen über den Verbleib bzw. Verlauf der Krankheit an 570 Frauen- bzw. Hausärzte von Patientinnen geschickt, deren bekanntes letztes Datum älter als 1 Jahr war und welche bis dato bekanntermaßen nicht verstorben waren (*siehe Anhang 8.2.*).

Die Datenbank wurde den Bedürfnissen, die sich im Laufe der Zeit ergeben, immer wieder auf den aktuellen Stand angepasst. So wurde Mitte 2004 für die in der Mammakarzinomchirurgie neu eingeführte Anfärbung und im positiven Falle Entfernung von Sentinel-Lymphknoten ein neues Eingabefeld eingefügt. In der vorliegenden Arbeit wurde hierauf jedoch kein Bezug genommen.

Bezüglich der in Berlin- Charlottenburg behandelten Patientinnen wurde Anfang der 90-er Jahre ein groß angelegtes Follow Up erhoben, weitere Nachforschungen waren aufgrund der Klinikschließung in den Folgejahren nicht mehr möglich.

Der im *Anhang 8.1* ersichtliche verwendete Patientenerhebungsbogen aus der Datenbank beinhaltet folgende Merkmale:

*Seite 1* enthält als Basisdokumentation epidemiologische Grunddaten wie Personaldaten, Erstdatum, Alter zum Zeitpunkt der Diagnose und Seitenlokalisierung des Tumors, Verlauf (Nachsorgeverhalten, Nachbeobachtungszeit, Rezidivaufreten), Angaben über Überleben und Tod, sowie Todesursache bzw. Gründe für das Ausscheiden aus der Dokumentation der Datenbank.

Auf den *Seiten 2 und 3* sind alle Diagnosen der prä- und postoperativen Maßnahmen erfasst. Dazu gehören insbesondere die Anamnese (gynäkologische Anamnese, prätherapeutische Diagnostik), Operationsmodalitäten, intraoperative Diagnostik, Malignomcharakteristika (wie Tumorgöße, Tumorbegleitreaktion), histologische Zusatzdaten (wie Gefäßinvasion, Tumornekrose), Prognosefaktoren (detaillierter Lymphknotenstatus, Hormonrezeptorgehalt) und histologisches Grading.

Seite 4 enthält Angaben über die Art und das Ausmaß der adjuvanten Therapie sowie postoperative Komplikationen. Weiterhin beinhaltet er eine detaillierte Rezidivfassung (Zeitpunkt des Auftretens, Lokalisation, Therapie und Verlauf).

Auf Seite 5 befindet sich die Adresse des jeweils betreuenden Hausarztes.

Ebenfalls im Anhang ersichtlich ist der Folgerhebungsbogen für das stattgehabte Follow Up der Patientinnen mit den oben genannten Kriterien (*siehe Anhang 8.2*).

## 2.8.2 Statistische Methoden

Die gewonnenen Daten wurden mittels einer Computermaske (*siehe Anhang 8.1*) eingegeben, codiert und an die Datenbank (MS-Access) weitergeleitet. Vor Beginn der Auswertung fand eine Plausibilitätskontrolle und ggf. eine Fehlerkorrektur statt.

Die statistische Ausarbeitung erfolgte mit der Statistiksoftware „*Statistical Package for the Social Sciences 12.0 / 14.0 für Windows*“ (SPSS Inc., Chicago, USA). Die Berechnung der Überlebenskurven geschah nach der *Kaplan-Meier-Methode*<sup>77</sup>, die auf einer univariaten Überlebensschätzung beruht. Hierbei interessierte das Zeitintervall zwischen Startereignis – in unserer Untersuchung Tag der operativen Erstbehandlung der an einem Mammakarzinom erkrankten Frau – und Zielereignis – in unserer Studie Tod der Patientin als Folge ihrer Mammakarzinomerkrankung bzw. Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastasierung. Die durch Teilkollektive erhaltenen Kurven wurden mit Hilfe des *Log-Rank-Tests* untereinander verglichen und auf Signifikanz überprüft, wobei man einen signifikanten Unterschied bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  annahm<sup>114</sup>. Die multivariaten Analysen erfolgten nach dem *Cox-Regressions-Modell* im sequentiellen Einschlußverfahren<sup>35</sup>. Die Korrelation zwischen zwei Variablen wurde mit dem *Kendall-Tau-b* (bei Ordinalskalenniveau der Variablen) bzw. mit dem *Pearson'schen Korrelationskoeffizienten* (bei Intervallskalenniveau der Variablen) durchgeführt. Die Graphiken für die Berechnung der Trendlinie einzelner Merkmale wurden mit *Microsoft Excel* erstellt. Für den Vergleich von Mittelwerten kontinuierlicher Größen zweier Gruppen wurde der *zweiseitige T-Test für unabhängige Stichproben* und für den Vergleich von Mittelwerten dreier Gruppen der *einfaktoriellen ANOVA-Analyse für mehrfachen Mittelwertsvergleich* angewandt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Übersicht über das Gesamtkollektiv

Im Zeitraum vom 01.01.1963 bis zum 31.12.2003 standen nach Abschluss der Aufnahme neuer Patientinnen insgesamt 4010 Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Mammakarzinoms in der Mamma-Datenbank zur Verfügung. In den Jahren 1963-1987 wurden die Patientinnen in der Universitätsklinik Berlin-Charlottenburg therapiert, ab 1987 in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München.

In die Studie wurden Patientinnen aufgenommen, bei denen zwischen 1963 und 2003 ein invasives Mammakarzinom erstdiagnostiziert wurde. Als weitere Einschlusskriterien wurde fehlende Fernmetastasierung zum Diagnosezeitpunkt (M0), bekanntes pT-Stadium (pT1-4), bekanntes Grading (G1-3) und vorhandenes Follow Up gewählt. Im Falle eines beidseitigen Karzinoms bei Diagnosestellung wurde das Karzinom mit dem höheren pT-Stadium als Leitkarzinom behandelt. In die vorliegende Analyse wurden nur Patienten aufgenommen, bei denen alle erforderlichen Daten vorhanden waren. Patienten mit unvollständiger Datensammlung wurden ausgeschlossen, wobei angenommen wurde, dass fehlende Daten zufällig entstanden sind und dadurch kein Bias hervorgerufen wurde.

Um die Entwicklung der Inzidenz von Mammakarzinomen und deren Überlebensraten über diese 41 Jahre zu beobachten, wurde das Patientinnenkollektiv in drei gleich große und damit vergleichbare Behandlungszeiträume von 1963-1976, 1977-1989 und 1990-2003 aufgeteilt.

Somit wurden von 1963-1976 747 Patientinnen (18,6% des Gesamtkollektivs), in den Jahren 1977-1989 1722 Patientinnen (42,9% des Gesamtkollektivs) und in den Jahren 1990-2003 1541 Patientinnen (38,4% des Gesamtkollektivs) behandelt.

Der Nachbeobachtungszeitraum der vorliegenden Studie (Zeitspanne zwischen Aufnahme datum in die Klinik und dem letzten verfügbaren Datum, respektive Ausscheidungsdatum) erstreckte sich bis zum 04.02.2005. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug für das Gesamtkollektiv 72 Monate (7 Jahre) und das längste Follow Up 466 Monate (39 Jahre) (Abbildung 1).

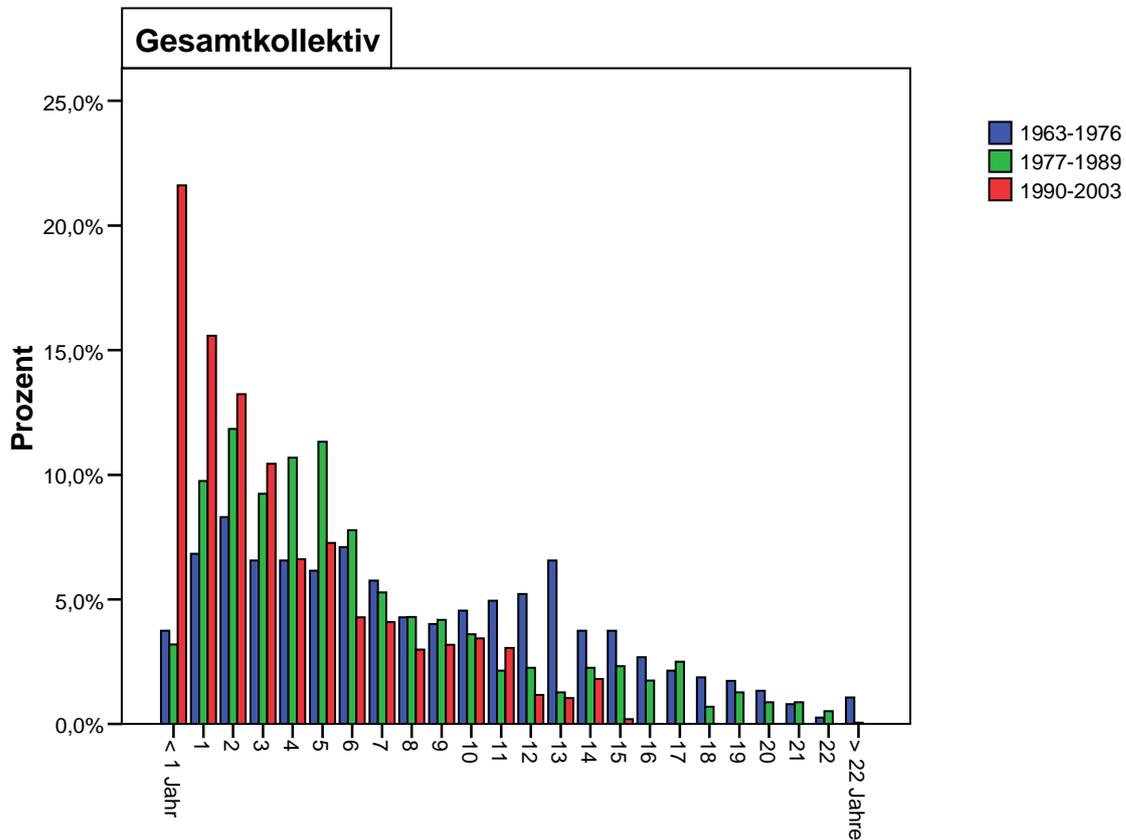


Abbildung 1: Nachbeobachtungszeit (auf ganze Jahre gerundet) der Patientinnen je Jahresbereich, Gesamtkollektiv

### 3.2 Altersverteilung des Gesamtkollektivs

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Primärdiagnose betrug im Gesamtkollektiv 57,83 Jahre. Im Jahresbereich 1963-1976 lag der Altersdurchschnittswert bei 57,91 Jahren, im Jahresbereich 1977-1989 bei 57,55 Jahren und im Jahresbereich 1990-2003 bei 58,11 Jahren ohne statistischen Unterschied zwischen den drei Jahresbereichen ( $p = 0,463$ , einfaktorielle ANOVA-Analyse für mehrfachen Mittelwertsvergleich).

Die jüngste Patientin war zum Diagnosezeitpunkt 24 Jahre, die älteste Patientin 94 Jahre alt.

Die meisten Patientinnen wurden zwischen dem 45.-49. Lebensjahr (13,6%) wegen eines Mammakarzinoms therapiert. Die Altersgruppe der 50-54jährigen und der 55-59jährigen nahm einen Anteil von je 12,5% ein. Mit einer Häufigkeit von 10,6% - 12,1% waren die Altersgruppen der 60-64jährigen, der 65-69jährigen und der 70-74jährigen vertreten. Die Altersgruppen der 40-44jährigen war mit 8,7% vertreten und die der 75-79jährigen mit 6,4%. 7,4% der Patientinnen waren jünger als 40 Jahre und 4,5% waren mindestens 80 Jahre alt.

		JAHRESBEREICH			Gesamt <sup>d</sup>
		1963-1976 <sup>a</sup>	1977-1989 <sup>b</sup>	1990-2003 <sup>c</sup>	
bis 29 J.	Anzahl	5	15	10	30
	% von JAHRESBEREICH	,7%	,9%	,6%	,7%
30-34 J.	Anzahl	21	51	30	102
	% von JAHRESBEREICH	2,8%	3,0%	1,9%	2,5%
35-39 J.	Anzahl	25	92	53	170
	% von JAHRESBEREICH	3,3%	5,3%	3,4%	4,2%
40-44 J.	Anzahl	41	189	117	347
	% von JAHRESBEREICH	5,5%	11,0%	7,6%	8,7%
45-49 J.	Anzahl	93	230	222	545
	% von JAHRESBEREICH	12,4%	13,4%	14,4%	13,6%
50-54 J.	Anzahl	95	168	237	500
	% von JAHRESBEREICH	12,7%	9,8%	15,4%	12,5%
55-59 J.	Anzahl	103	183	215	501
	% von JAHRESBEREICH	13,8%	10,6%	14,0%	12,5%
60-64 J.	Anzahl	123	182	182	487
	% von JAHRESBEREICH	16,5%	10,6%	11,8%	12,1%
65-69 J.	Anzahl	123	203	140	466
	% von JAHRESBEREICH	16,5%	11,8%	9,1%	11,6%
70-74 J.	Anzahl	76	208	140	424
	% von JAHRESBEREICH	10,2%	12,1%	9,1%	10,6%
75-79 J.	Anzahl	31	125	101	257
	% von JAHRESBEREICH	4,1%	7,3%	6,6%	6,4%

80-84 J.	Anzahl	10	59	65	134
	% von JAHRESBEREICH	1,3%	3,4%	4,2%	3,3%
>=85 J.	Anzahl	1	17	29	47
	% von JAHRESBEREICH	,1%	1,0%	1,9%	1,2%
Gesamt	Anzahl	747	1722	1541	4010

- Altersmittelwert 57,91 Jahre
- Altersmittelwert 57,55 Jahre
- Altersmittelwert 58,11 Jahre
- $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test

Tabelle 4: Altersverteilung der Patientinnen (n = 4010)

Abbildung 2 zeigt die prozentuale Verteilung des Alters der Patientinnen in 5-Jahresschritten in Gegenüberstellung der drei Jahresbereiche, wobei sich hier eine statistisch signifikante Zunahme des Anteils der Patientinnen 45-59 Jahre und  $\geq 80$  Jahre über die Jahresbereiche darstellen lässt, während der Anteil der  $< 35$ jährigen abgenommen hat:

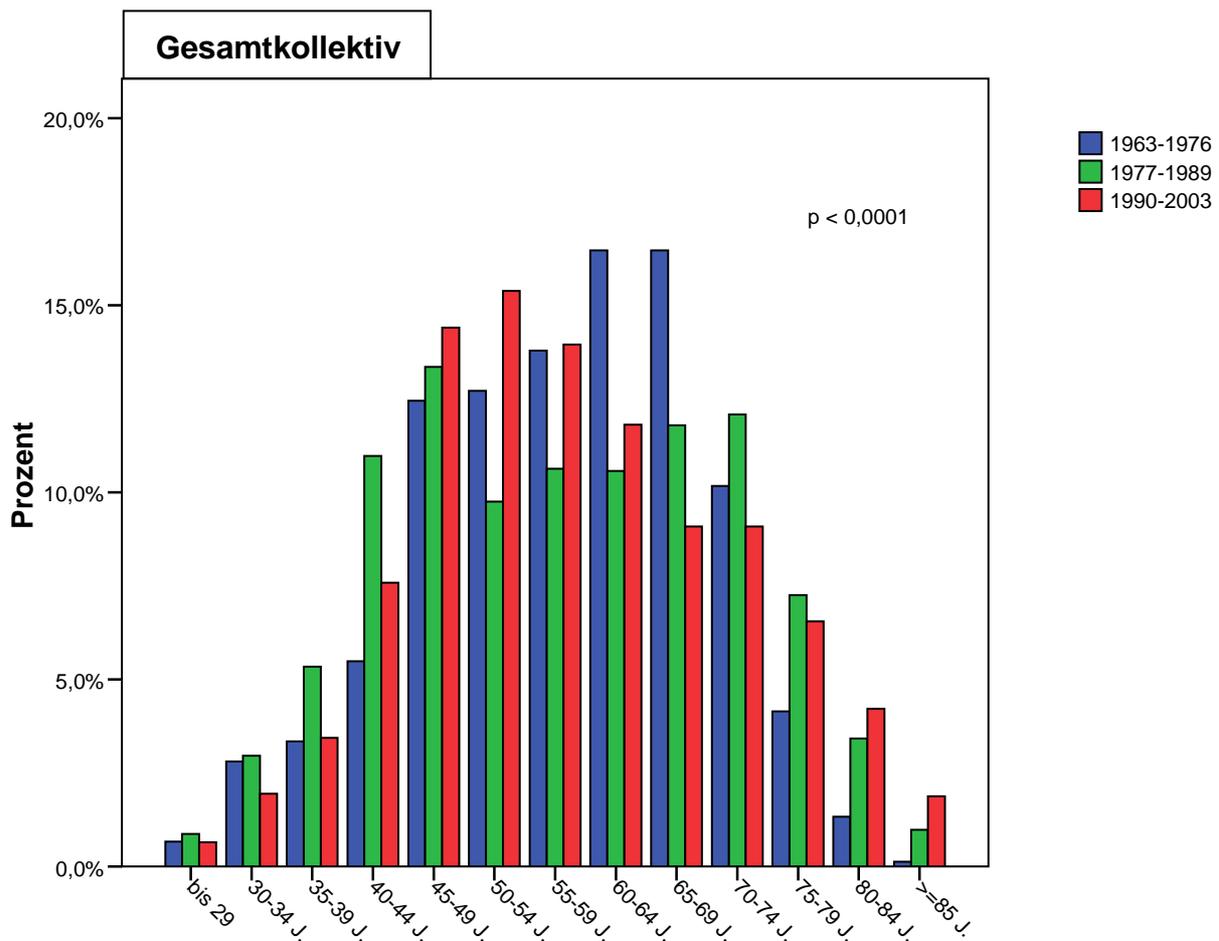
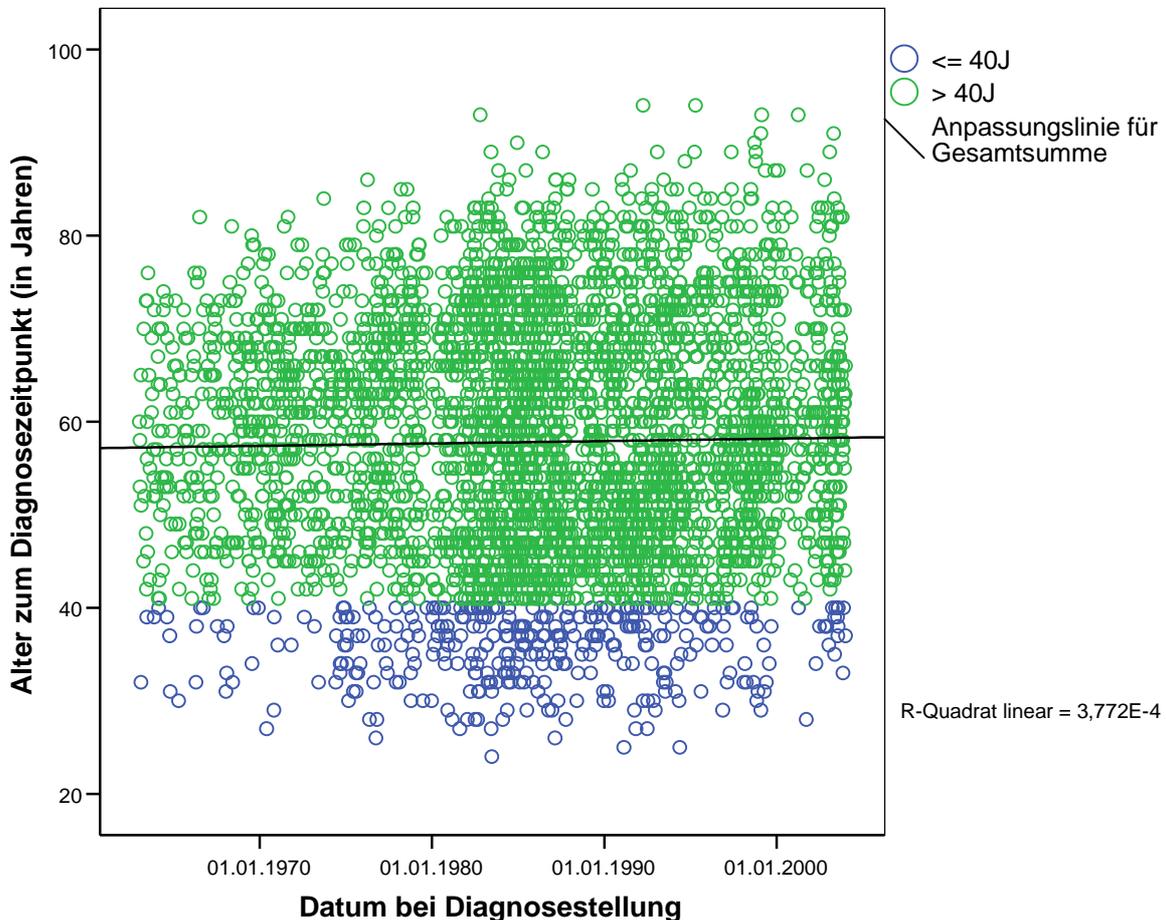


Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen in 5-Jahresschritten je Jahresbereich in Prozent, Gesamtkollektiv

Zwischen dem Alter zum Diagnosezeitpunkt und dem Datum bei Diagnosestellung besteht ein positiver linearer Zusammenhang ( $r = 0,019$ , Korrelation nach Pearson) mit geringer Zunahme des Diagnosealters über den Beobachtungszeitraum ( $p = 0,219$ ) (vgl. *Abbildung 3*).



**Abbildung 3: Alter zum Diagnosezeitpunkt in Relation zum Diagnosedatum (1963-2003)**

Der Anteil der Patientinnen  $\leq 40$  Jahre am Gesamtkollektiv beträgt 8,9%. Der Vergleich der drei Jahresbereiche für die Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre stellt die Grundlage dieser Studie dar, mit dem Ziel, Aussagen über Entwicklungsprozesse der letzten 41 Jahre hinsichtlich der Inzidenz und des Verhaltens der Tumorcharakteristika von Mammakarzinomen und deren Langzeitüberlebensprognosen bei jungen Frauen ( $\leq 40$  Jahre) zu treffen. Hierbei soll analysiert werden, ob es eine Veränderung hinsichtlich der Häufigkeit und Aggressivität von Mammakarzinomen bei jungen Frauen gibt, wobei als Referenzgruppe die Altersgruppe  $> 40$  Jahre herangezogen wird. Ebenso soll untersucht werden, ob sich die Wertigkeit der Prognosefaktoren bezüglich des Überlebens zwischen den beiden Altersgruppen unterscheiden.

### 3.3 Übersicht über die Altersgruppe $\leq 40$ Jahre

Der Anteil der  $\leq 40$ jährigen betrug im Gesamtkollektiv 8,9% ( $n = 358$ ). Im Jahresbereich 1963-1976 waren 7,9% der Patientinnen  $\leq 40$  Jahre, im Jahresbereich 1977-1989 10,7% und im Jahresbereich 1990-2003 7,5%. Zwischen den Jahresbereichen bestand hinsichtlich des Anteils der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre am Gesamtkollektiv ein signifikanter Unterschied mit dem höchsten Anteil  $\leq 40$ jähriger im Jahresbereich 1977-1989 ( $p = 0,003$ , Chi-Quadrat-Test; zwischen 1963-1976 und 1977-1989:  $p = 0,033$ ; zwischen 1963-1976 und 1990-2003  $p = 0,712$ ; zwischen 1977-1989 und 1990-2003:  $p = 0,001$ , jeweils Chi-Quadrat-Test).

		JAHRESBEREICH			Gesamt <sup>a</sup>
		1963-1976	1977-1989	1990-2003	
$\leq 40$ J	Anzahl	59	184	115	358
	% von JAHRESBEREICH	7,9%	10,7%	7,5%	8,9%
$> 40$ J	Anzahl	688	1538	1426	3652
	% von JAHRESBEREICH	92,1%	89,3%	92,5%	91,1%
Gesamt	Anzahl	747	1722	1541	4010
	% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a.  $p = 0,003$ , Chi-Quadrat-Test

**Tabelle 5: Verteilung der Patientinnen je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq / > 40$  Jahre)**

In beiden Altersgruppen erkrankten am signifikant häufigsten Patientinnen im Jahresbereich 1977-1989 (Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre:  $p < 0,0001$ ; Altersgruppe  $> 40$  Jahre:  $p < 0,0001$ , jeweils Chi-Quadrat-Test). So wurden im Jahresbereich 1963-1976 59 Patientinnen  $\leq 40$  Jahre (16,5% der Patientinnen  $\leq 40$  Jahre), im Jahresbereich 1977-1989 184 Patientinnen (51,4% der Patientinnen  $\leq 40$  Jahre) und im Jahresbereich 1990-2003 115 Patientinnen (32,1% der Patientinnen  $\leq 40$  Jahre) operiert (vgl. Abbildung 4).

In der gesamten Altersgruppe der  $\leq 40$ jährigen lag das Durchschnittsalter bei 35,53 Jahren, im Jahresbereich 1963-1976 bei 35,25 Jahren, im Jahresbereich 1977-1989 bei 35,43 Jahren und im Jahresbereich 1990-2003 bei 35,81 Jahren. Statistisch gesehen unterschied sich das durchschnittliche Alter der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre nicht zwischen den Jahresbereichen ( $p = 0,592$ , einfaktorielle ANOVA-Analyse für mehrfachen Mittelwertsvergleich).

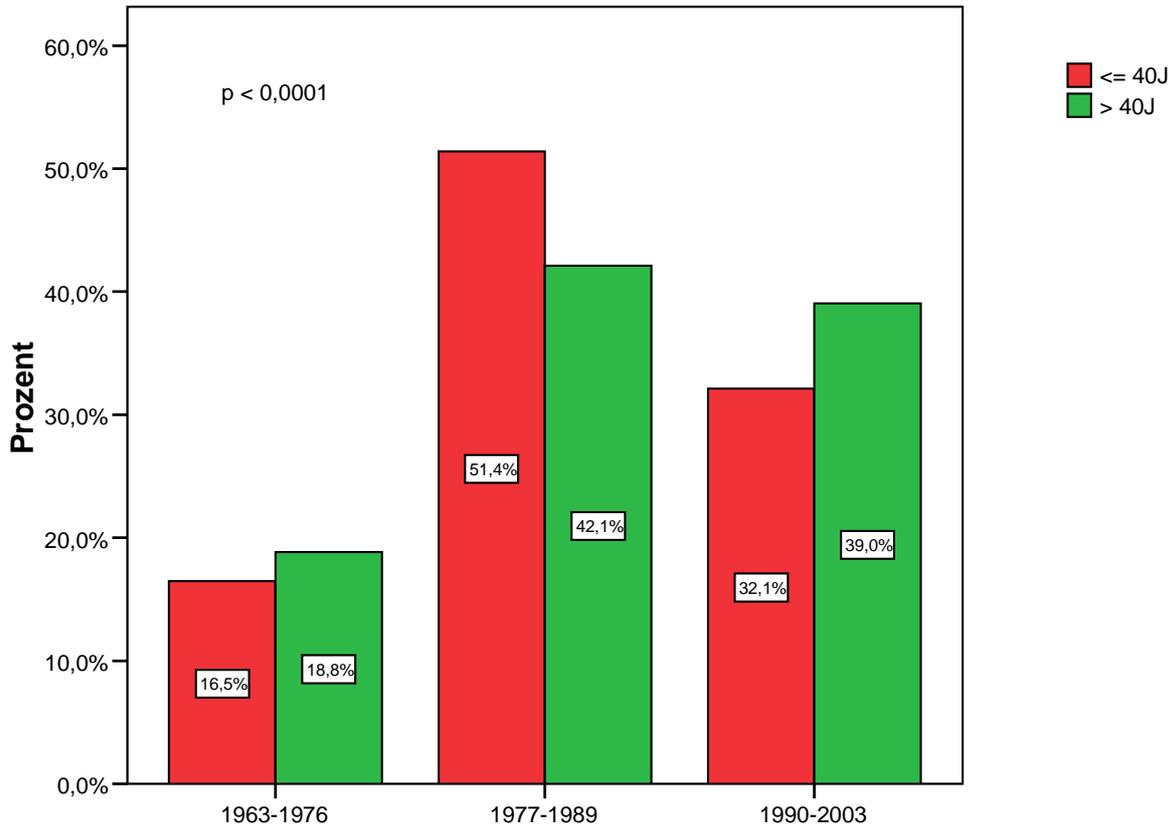


Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der Patientinnen beider Altersgruppen  $\leq / >$  40 Jahre je Jahresbereich

Aus der folgenden Graphik lässt sich erkennen, dass zwischen dem Anteil der Patientinnen  $\leq 40$  Jahre am Gesamtkollektiv und dem Datum zum Diagnosezeitpunkt ein negativer linearer Zusammenhang besteht mit geringer Abnahme des Anteils der Patientinnen  $\leq 40$  Jahre über den Beobachtungszeitraum hinweg (Trendlinie  $y = -0,0004x + 0,8483$ ):

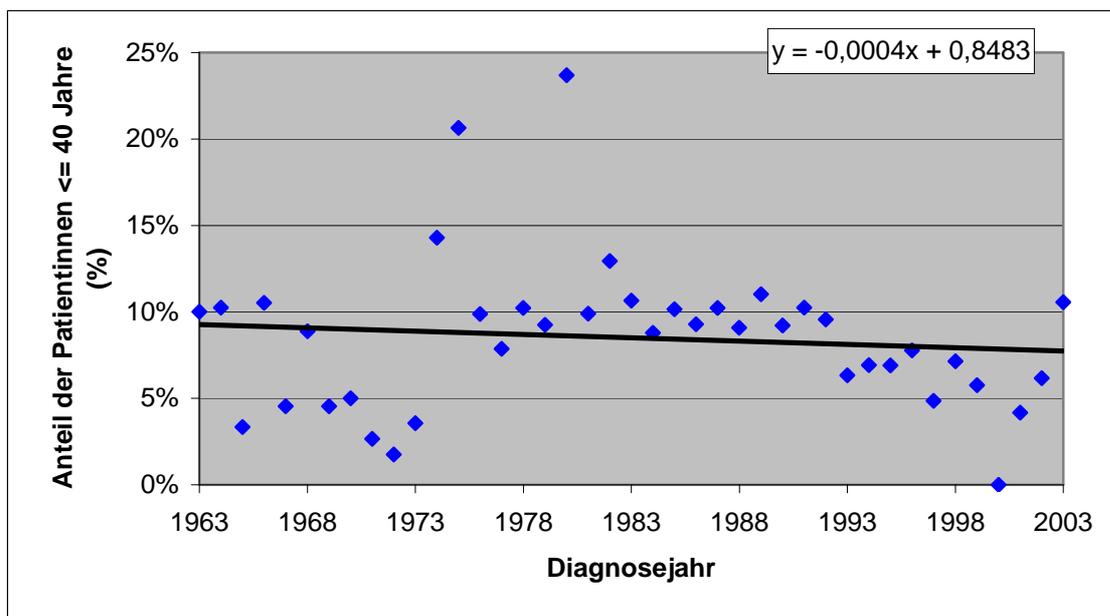


Abbildung 5: Anteil der Patientinnen  $\leq 40$  Jahre am Gesamtkollektiv von 1963-2003

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre lag im Jahresbereich 1963-1976 die mittlere Nachbeobachtungszeit bei 9,17 Jahren (110 Monate), im Jahresbereich 1977-1989 bei 6,54 Jahren (78,5 Monate) und im Jahresbereich 1990-2003 bei 3,89 Jahren (46,63 Monate). Mittels einfaktorieller ANOVA-Analyse für mehrfachen Mittelwertsvergleich ergab sich ein signifikanter Unterschied in der mittleren Nachbeobachtungszeit zwischen den drei Jahresbereichen ( $p < 0,0001$ ). Auch in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre ergab sich hierbei ein signifikanter Unterschied (103,04 Monate vs. 80,33 Monate vs. 47,04 Monate;  $p < 0,0001$ , einfaktorielle ANOVA-Analyse für mehrfachen Mittelwertsvergleich). Die längere Nachbeobachtungszeit in den früheren Kollektiven ergibt sich durch den kürzeren Abstand der Erstdiagnose zum letzten Nachsorgeerhebungszeitpunkt.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre betrug 6,12 Jahre (73,5 Monate) und in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre 5,96 Jahre (71,6 Monate). Die maximale Nachbeobachtungszeit lag in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre bei 345,0 Monaten (29 Jahre) und in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre bei 465,8 Monaten (39 Jahre). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den altersgruppenspezifischen Mittelwerten der Nachbeobachtungszeit ( $p = 0,572$ , 95% Konfidenzintervall; t-Test für unverbundene Stichproben).

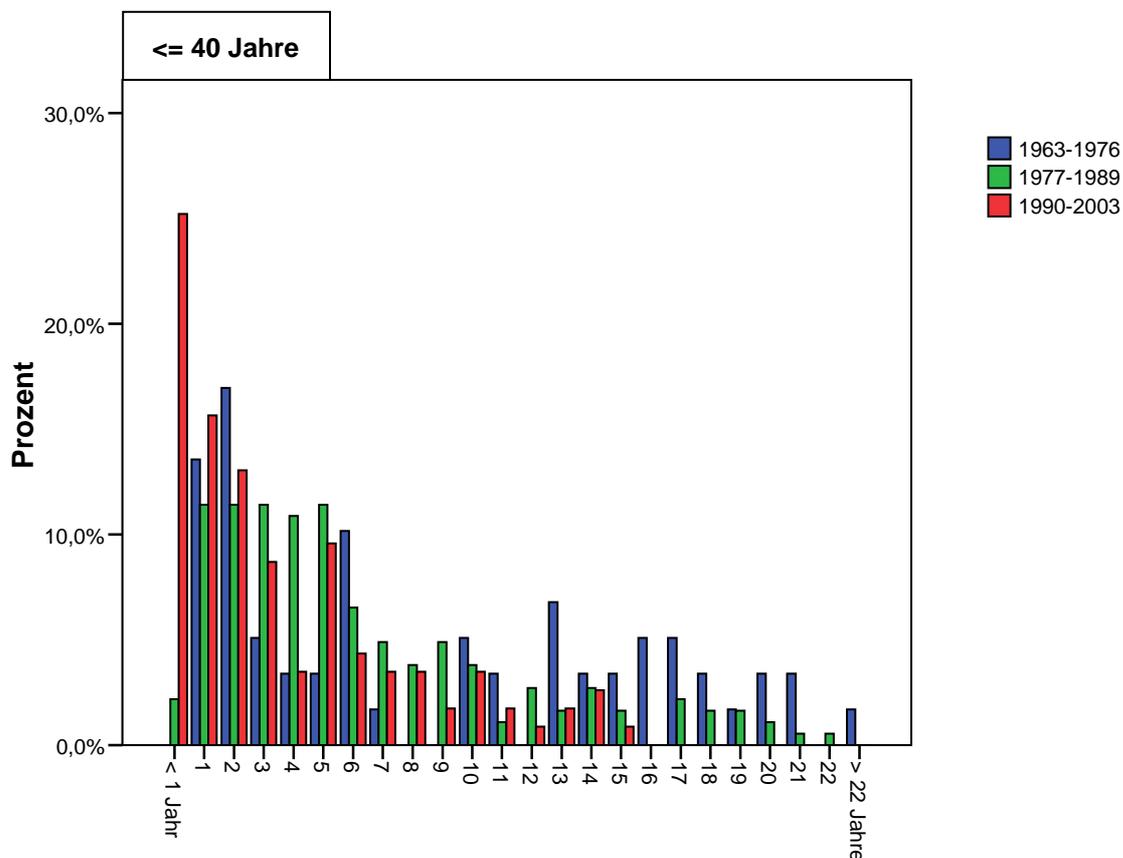


Abbildung 6: Nachbeobachtungszeit (auf ganze Jahre gerundet) je Jahresbereich, Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre

### **3.4 Patientinnencharakteristika der Altersgruppe $\leq 40$ Jahre im Vergleich der Jahresbereiche 1963-1976, 1977-1989 und 1990-2003**

#### **3.4.1 Familiäre Belastung**

Im Gesamtkollektiv lag bei 84,8% der Patientinnen ( $n = 3402$ ) keine positive Familienanamnese bezüglich eines Mammakarzinoms vor. Am häufigsten bestand eine familiäre Belastung durch eine Mammakarzinomerkrankung der Mutter (5,6% des Gesamtkollektivs).

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre betrug der Anteil der Patientinnen, bei denen keine positive Familienanamnese vorlag 76,8% ( $n = 275$ ) und in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre 85,6% ( $n = 3127$ ).

Der Anteil der Patientinnen mit einer Mammakarzinomerkrankung der Mutter war in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre mit 10,9% doppelt so hoch wie in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre mit 5,0% ( $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test). Ein Mammakarzinom bei einer Tante bestand in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre bei 4,2% und in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre bei 2,8%, bei einer Großmutter bei 2,2% in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre und bei 1,5% in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre. Ein Mammakarzinom der Schwester war häufiger bei Patientinnen  $> 40$  Jahre bekannt als bei Patientinnen  $\leq 40$  Jahre (2,8% vs. 2,0%) ( $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test). Angaben bezüglich der familiären Vorbelastung fehlten in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre bei 1,4% der Fälle und in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre bei 1,0% der Fälle (vgl. auch Tabelle 32 unter 8.3.1).

In Zusammenfassung und Vergleich einer bekannten positiven bzw. negativen Familienanamnese lag der Anteil der Patientinnen  $\leq 40$  Jahre mit Vorbelastung durch ein Mammakarzinom bei insgesamt 22,1%, während in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre bei 13,5% der Patientinnen ein Mammakarzinom in der Familie vorgekommen war.

In beiden Altersgruppen nimmt der Anteil der Patientinnen, die eine positive Familienanamnese aufweisen, von Jahresbereich zu Jahresbereich zu (Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre: 18,6% auf 19,1% auf 28,8%; Altersgruppe  $> 40$  Jahre: 7,1% auf 11,2% auf 19,1%). Im Vergleich zwischen den Jahresbereichen ist festzustellen, dass bei den  $\leq 40$ jährigen mit  $p = 0,118$ , Chi-Quadrat-Test, kein Zusammenhang zwischen den Jahresbereichen und der Vorbelastung besteht, während bei den  $> 40$ jährigen ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachzuweisen ist ( $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test).

Im Vergleich zwischen den beiden Altersgruppen zeigt sich, dass in allen drei Jahresbereichen Patientinnen  $\leq 40$  Jahre signifikant häufiger eine positive Familienanamnese bezüglich Mammakarzinomen aufwiesen als Patientinnen  $> 40$  Jahre (Jahresbereich 1963-1976: 18,6% vs. 7,1%,  $p = 0,002$ ; Jahresbereich 1977-1989: 19,1% vs. 11,2%,  $p = 0,002$ ; Jahresbereich 1990-2003: 28,8% vs. 19,1%,  $p = 0,014$ , jeweils Chi-Quadrat-Test).

			JAHRESBEREICH			Gesamt
			1963-1976 <sup>c</sup>	1977-1989 <sup>d</sup>	1990-2003 <sup>e</sup>	
$\leq 40$ J <sup>a</sup>	nicht vorbelastet	Anzahl	48	148	79	275
		% von JAHRESBEREICH	81,4%	80,9%	71,2%	77,9%
	vorbelastet	Anzahl	11	35	32	78
		% von JAHRESBEREICH	18,6%	19,1%	28,8%	22,1%
	Gesamt	Anzahl	59	183	111	353
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
$> 40$ J <sup>b</sup>	nicht vorbelastet	Anzahl	639	1360	1128	3127
		% von JAHRESBEREICH	92,9%	88,8%	80,9%	86,5%
	vorbelastet	Anzahl	49	171	267	487
		% von JAHRESBEREICH	7,1%	11,2%	19,1%	13,5%
	Gesamt	Anzahl	688	1531	1395	3614
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a. keine Angabe  $n = 5$ ;  $p = 0,118$ , Chi-Quadrat-Test

b. keine Angabe  $n = 38$ ;  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test

c.  $p = 0,002$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

d.  $p = 0,002$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

e.  $p = 0,014$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

**Tabelle 6: Familiäre Belastung durch ein Mammakarzinom je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq / > 40$  Jahre)**

### 3.4.2 Diagnosesicherung

#### 3.4.2.1 Klinische Untersuchung

Der klinische Verdacht auf ein Mammakarzinom wurde in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre bei 46,9% erhoben, während in 8,1% der Fälle kein Verdacht geäußert wurde. Einen suspekten Tastbefund wiesen 43,3% auf und bei 1,7% lagen keine Angaben vor.

In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre bestand bei 56,4% der klinische Verdacht auf ein Mammakarzinom, während bei 7,3% der Patientinnen kein klinischer Verdacht auf ein Mammakarzinom geäußert wurde. Ein suspekter Tastbefund wurde bei 35,1% dokumentiert. Bei 1,2% der Patientinnen waren keine Angaben über den klinischen Befund gemacht worden.

Im Jahresbereich 1990-2003 wurde in beiden Altersgruppen am seltensten ein Befund getastet, der karzinomverdächtig erschien (Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre: 52,5% vs. 57,1% vs. 29,6%; Altersgruppe  $> 40$  Jahre: 73,3% vs. 73,6% vs. 29,6%), wohingegen das klinische Erscheinungsbild häufiger als in den beiden anderen Jahresbereichen suspekt bewertet wurde (Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre: 40,7% vs. 33,2% vs. 60,9%; Altersgruppe  $> 40$  Jahre: 23,0% vs. 19,4% vs. 57,9%).

Zur statistischen Berechnung mittels Pearson's Chi-Quadrat-Test wurden suspekte und karzinomverdächtige Befunde als „verdächtig“ zusammengefasst und den unverdächtigen Befunden gegenübergestellt. Hierbei konnte in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre kein Unterschied der verdächtigen Befunden zwischen den Jahresbereichen festgestellt werden (93,2% vs. 90,7% vs. 92,7%) ( $p = 0,752$ , Chi-Quadrat-Test). Im Gegensatz dazu ergab sich in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre ein signifikanter Unterschied mit dem größten Anteil an verdächtigen Befunden im Jahresbereich 1963-1976 (96,2% vs. 93,5% vs. 89,8%) ( $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test).

Hinsichtlich des Vergleichs zwischen den Altersgruppen ergab sich statistisch gesehen kein signifikanter Unterschied zwischen dem Anteil verdächtiger Befunde der  $\leq 40$ jährigen (91,8%) und  $> 40$ jährigen (92,6%) ( $p = 0,581$ ; Chi-Quadrat-Test nach Pearson). Auch in den drei Jahresbereichen war mittels Chi-Quadrat-Test kein Unterschied nachzuweisen ( $\leq / > 40$  Jahre: Jahresbereich 1963-1976: 93,2% vs. 96,2%,  $p = 0,260$ ; Jahresbereich 1977-1989: 90,7% vs. 93,5%,  $p = 0,162$ ; Jahresbereich 1990-2003: 92,7% vs. 89,8%,  $p = 0,321$ ).

			JAHRESBEREICH			Gesamt
			1963-1976 <sup>c</sup>	1977-1989 <sup>d</sup>	1990-2003 <sup>e</sup>	
$\leq 40$ J <sup>a</sup>	unverdächtig	Anzahl	4	17	8	29
		% von JAHRESBEREICH	6,8%	9,3%	7,3%	8,2%
	verdächtig	Anzahl	55	166	102	323
		% von JAHRESBEREICH	93,2%	90,7%	92,7%	91,8%
	Gesamt	Anzahl	59	183	110	352
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
$> 40$ J <sup>b</sup>	unverdächtig	Anzahl	26	100	142	268
		% von JAHRESBEREICH	3,8%	6,5%	10,2%	7,4%
	verdächtig	Anzahl	662	1431	1247	3340
		% von JAHRESBEREICH	96,2%	93,5%	89,8%	92,6%
	Gesamt	Anzahl	688	1531	1389	3608
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a. keine Angabe  $n = 6$ ;  $p = 0,752$ , Chi-Quadrat-Test

b. keine Angabe  $n = 44$ ;  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test

c.  $p = 0,260$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

d.  $p = 0,162$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

e.  $p = 0,321$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

**Tabelle 7: Klinische Untersuchung je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq / > 40$  Jahre)**

### 3.4.2.2 Sonographische Untersuchung

Im Jahresbereich 1963-1976 war keine sonographische Diagnostik durchgeführt worden, im Jahresbereich 1977-1989 bei 74,3% (n = 1279) und im Jahresbereich 1990-2003 bei 10,0% (n = 153), weswegen der Anteil der Patientinnen mit verdächtigem, suspektem oder unverdächtigem sonographischen Befund nur für die Jahresbereiche 1977-1989 und 1990-2003 beschrieben und verglichen werden konnte.

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre bestand bei insgesamt 11,8% der Patientinnen der sonographische Verdacht auf ein Malignom (Jahresbereich 1977-1989: 9,2%, Jahresbereich 1990-2003: 21,9%), während bei 25,5% ein suspekter Befund (Jahresbereich 1977-1989: 15,2%, Jahresbereich 1990-2003: 55,3%) und bei 6,2% ein unverdächtiger Befund vorlag (Jahresbereich 1977-1989: 3,8%, Jahresbereich 1990-2003: 13,2%).

In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre wurde bei 11,4% ein karzinomverdächtiger, bei 29,0% ein suspekter und bei 4,1% ein unverdächtiger Befund mittels Sonographie diagnostiziert.

Bei Zusammenfassung suspekter, karzinomverdächtiger und nicht beurteilbarer Fälle zu „verdächtig“ und Gegenüberstellung den unverdächtigen Befunden, ergaben sich in beiden Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Jahresbereichen ( $p = 0,853$  bzw.  $p = 0,163$ , Chi-Quadrat-Test), wenngleich in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre im Jahresbereich 1990-2003 seltener der Verdacht auf eine Tumorerkrankung geäußert wurde (85,4%) als im Jahresbereich 1977-1989 (86,5%) und in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre im Jahresbereich 1990-2003 mehr Befunde (91,6%) als im Jahresbereich 1977-1989 als verdächtig bewertet wurden (89,3%).

Im Vergleich zwischen den Altersgruppen ergab sich im Jahresbereich 1977-1989 mit 86,5% vs. 89,3% zwischen den Altersgruppen statistisch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich sonographisch verdächtiger Befunde ( $p = 0,557$ , Chi-Quadrat-Test), während im Jahresbereich 1990-2003 in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre mit 91,6% häufiger ein verdächtiger Befund als in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre mit 85,4% erhoben wurde ( $p = 0,036$ , Chi-Quadrat-Test).

			JAHRESBEREICH <sup>c</sup>		Gesamt
			1977-1989 <sup>d</sup>	1990-2003 <sup>e</sup>	
<= 40J <sup>a</sup>	unverdächtig	Anzahl	7	15	22
		% von JAHRESBEREICH	13,5%	14,6%	14,2%
	verdächtig	Anzahl	45	88	133
		% von JAHRESBEREICH	86,5%	85,4%	85,8%
	Gesamt	Anzahl	52	103	155
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%
> 40J <sup>b</sup>	unverdächtig	Anzahl	42	108	150
		% von JAHRESBEREICH	10,7%	8,4%	9,0%
	verdächtig	Anzahl	349	1172	1521
		% von JAHRESBEREICH	89,3%	91,6%	91,0%
	Gesamt	Anzahl	391	1280	1671
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%

a. keine Angabe n = 143; p = 0,853, Chi-Quadrat-Test

b. keine Angabe n = 1289; p = 0,163, Chi-Quadrat-Test

c. Im Jahresbereich 1963-1976 lagen in beiden Altersgruppen zu je 100,0% keine Angaben über eine sonographische Untersuchung vor (n = 59 bzw. n = 688).

d. p = 0,557, Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

e. p = 0,036, Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

**Tabelle 8: Sonographische Untersuchung (unverdächtig / verdächtig) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre)**

### 3.4.2.3 Mammographie

Eine Mammographie, die auch eine Aussage über das Brustdrüsengewebe zuließ, wurde bei insgesamt 97,3% aller Patientinnen durchgeführt. In der Altersgruppe <= 40 Jahre traf dies bei 95,8% zu, in der Altersgruppe > 40 Jahre bei 97,5%. Nicht beurteilbare Fälle wurden ausschließlich im Jahresbereich 1990-2003 dokumentiert (Altersgruppe <= 40 Jahre: 6,1%; Altersgruppe > 40 Jahre: 3,4%).

In der Altersgruppe <= 40 Jahre lag bei 46,9% der Patientinnen ein karzinomverdächtiger Befund vor mit Abnahme des Anteils dieser Befunde über die Jahresbereiche (57,6% vs. 54,9% vs. 28,7%). Suspekt waren die Befunde bei 43,0%, wobei der Anteil dieser Befunde zunahm (37,3% vs. 35,9% vs. 57,4%). Der Anteil der unverdächtig beurteilten Befunde lag bei 5,9%, ebenfalls mit Abnahme über die Jahresbereiche (5,1% vs. 8,7% vs. 1,7%).

In der Altersgruppe > 40 Jahre nahm gleichfalls der Anteil der karzinomverdächtigen Befunde über die Jahresbereiche ab (gesamt 59,0%; 80,2% vs. 74,8% vs. 31,6%), während die als suspekt beurteilten Befunde zunahmen (gesamt 35,7%; 17,4% vs. 21,0% vs. 60,4%). 2,8% der Untersuchungen wurden als unverdächtig eingestuft (2,3% vs. 3,1% vs. 2,7%).

Zur Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen verdächtigen und unverdächtigen Mammographieuntersuchungsergebnissen wurden die bekannten suspekten und karzinomverdächtigen Befunde zu einer Gruppe „verdächtig“ zusammengefasst.

Hierbei nimmt in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre der Anteil der als verdächtig bewerteten Befunde von 1963-1976 auf 1977-1989 ab (94,9% auf 91,3%), während es von 1977-1989 zu 1990-2003 zu einer Zunahme kommt (91,3% auf 98,0%).

In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre ist der Anteil der verdächtigen Befunde mit 96,8% - 97,7% in den drei Jahresbereichen nahezu gleich hoch.

In beiden Altersgruppen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Jahresbereichen bezüglich der Mammographiebefunde berechnet werden (Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre:  $p = 0,070$ ; Altersgruppe  $> 40$  Jahre:  $p = 0,551$ , Quadrat-Test).

Der Anteil der verdächtigen Mammographiebefunde lag mit durchschnittlich 97,1% in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre über dem Anteil der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre (93,9%). Im Jahresbereich 1977-1989 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen mit 91,3% vs. 96,8% berechnet werden ( $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test).

			JAHRESBEREICH			Gesamt
			1963-1976 <sup>c</sup>	1977-1989 <sup>d</sup>	1990-2003 <sup>e</sup>	
$\leq 40$ J <sup>a</sup>	unverdächtig	Anzahl	3	16	2	21
		% von JAHRESBEREICH	5,1%	8,7%	2,0%	6,1%
	verdächtig	Anzahl	56	167	99	322
		% von JAHRESBEREICH	94,9%	91,3%	98,0%	93,9%
	Gesamt	Anzahl	59	183	101	343
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
$> 40$ J <sup>b</sup>	unverdächtig	Anzahl	16	48	38	102
		% von JAHRESBEREICH	2,3%	3,2%	2,8%	2,9%
	verdächtig	Anzahl	672	1473	1312	3457
		% von JAHRESBEREICH	97,7%	96,8%	97,2%	97,1%
	Gesamt	Anzahl	688	1521	1350	3559
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a. Keine Angabe  $n = 8$  (2,2%);  $p = 0,070$ , Chi-Quadrat-Test

b. Keine Angabe  $n = 45$  (1,2%);  $p = 0,551$ , Chi-Quadrat-Test

c.  $p = 0,196$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

d.  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

e.  $p = 0,621$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

**Tabelle 9: Mammographische Untersuchung (verdächtig/unverdächtig) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq / > 40$  Jahre)**

### 3.4.2.4 Zytologische Untersuchung

Auf die zytologische Untersuchung soll in dieser Arbeit nicht eingegangen werden, da während des Beobachtungszeitraumes die Zytologie durch Stanzbiopsien ersetzt wurde und in der Datenbank keine Eingabemöglichkeit für das Ergebnis einer Stanzbiopsie geschaffen wurde. Seit Beendigung der routinemäßigen zytologischen Untersuchung liegen somit keine Informationen über zytologische Ergebnisse in der Datenbank vor (*siehe auch 2.2.1*).

### 3.4.3 Tumorcharakteristika

#### 3.4.3.1 Tumorstadien

##### 3.4.3.1.1 Tumorstadium pT1-4 und Tumorgröße

Den größten Anteil im Gesamtkollektiv machten Tumoren mit einer Größe zwischen 1-2 cm (pT1c) aus (41,6% des Gesamtkollektivs). Die durchschnittliche mittlere Tumorgröße betrug 21,36mm, der kleinste Tumor war 1mm groß, der größte 130mm.

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre kamen pT2-Tumoren durchschnittlich am häufigsten vor (39,9%), während in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre pT1c-Tumoren durchschnittlich am häufigsten vertreten waren (41,9%). In beiden Altersgruppen nahm der Anteil der pT2-Tumoren über die Jahresbereiche hinweg ab, während es zu einer Zunahme der Tumoren pT1a-c kam.

Der Anteil der pT2-Tumoren bei den  $\leq 40$ jährigen lag in den Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989 mit 44,1% bzw. 41,8% über dem der pT1c-Tumoren (39,0% bzw. 37,0%), während im Jahresbereich 1990-2003 häufiger pT1c-Tumoren als pT2-Tumoren vorkamen (38,3% vs. 34,8%) (*vgl. Abbildung 7 und Tabelle 33 im Anhang unter 8.3.2*).

In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre waren im Jahresbereich 1963-1976 ebenfalls häufiger pT2-Tumoren vertreten als pT1c-Tumoren (42,4% vs. 41,9%), während in den anderen beiden Jahresbereichen pT1c-Tumoren häufiger als pT2-Tumoren aufgetreten waren (Jahresbereich 1977-1989: 40,9% vs. 38,0%; Jahresbereich 1990-2003: 43,1% vs. 28,1%).

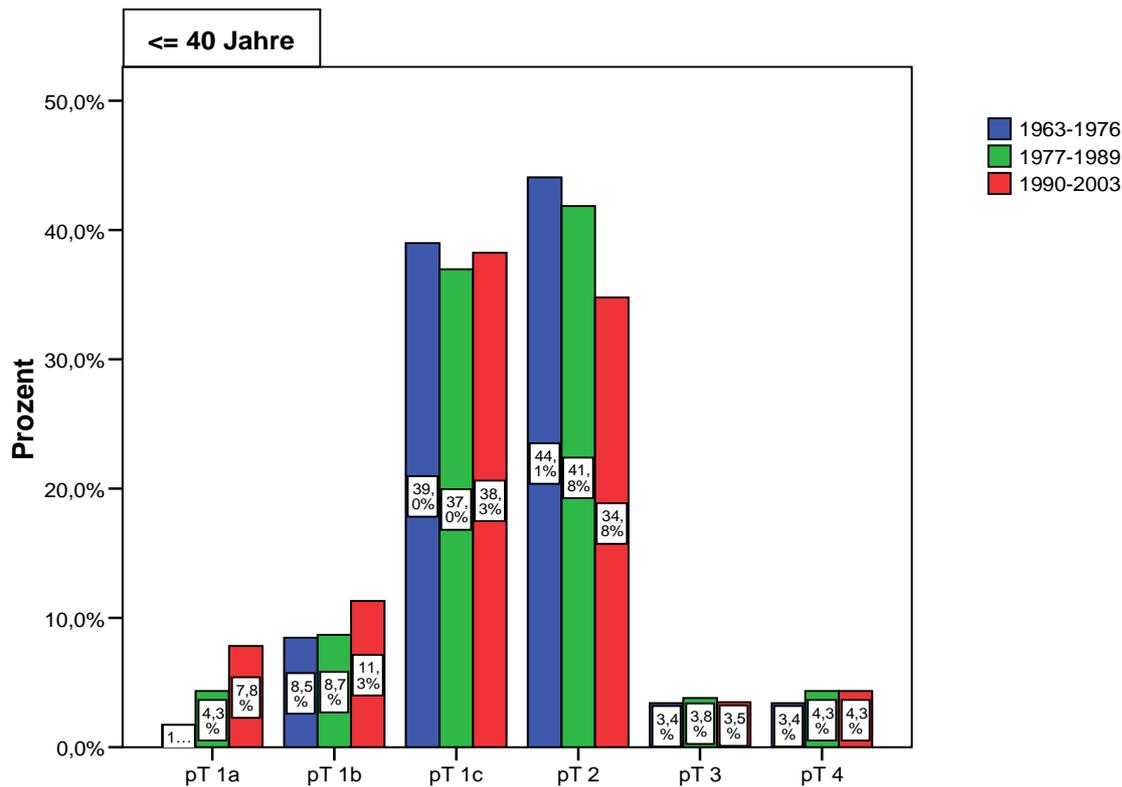


Abbildung 7: Verteilung der Tumorgöße (pT1-4) je Jahresbereich, Altersgruppe <= 40 Jahre

In der Altersgruppe <= 40 Jahre lag der Mittelwert der Tumorgöße bei 21,65mm (23,27mm vs. 22,90 vs. 18,79mm). Die minimale Tumorgöße betrug 2mm (1990-2003; 1963-1976: 4mm; 1977-1989: 3mm), die maximale 99mm (1963-1976; 1977-1989: 73mm; 1990-2003: 51mm). Es bestand ein signifikanter Unterschied der mittleren Tumorgößen zwischen den Jahresbereichen mit dem kleinsten mittleren Tumordurchmesser im Jahresbereich 1990-2003 ( $p = 0,019$ , einfaktorielles ANOVA-Analyse für mehrfachen Mittelwertsvergleich).

In der Altersgruppe > 40 Jahre lag der Mittelwert der Tumorgöße bei 21,33mm (21,72mm vs. 23,42mm vs. 18,89mm). Die minimale Tumorgöße betrug 1mm (1990-2003; 1963-1976: 4mm; 1977-1989: 2mm), die maximale 130mm (1990-2003; 1963-1976 und 1977-1989: 99mm). Auch hier bestand ein signifikanter Unterschied der mittleren Tumorgößen zwischen den Jahresbereichen mit dem kleinsten mittleren Tumordurchmesser ebenfalls im Jahresbereich 1990-2003 ( $p < 0,0001$ , einfaktorielles ANOVA-Analyse für mehrfachen Mittelwertsvergleich).

In beiden Altersgruppen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Tumorgößen der Jahresbereiche mittels Chi-Quadrat-Test berechnet werden mit Abnahme der Tumorgöße über den Beobachtungszeitraum (Altersgruppe <= 40 Jahre:  $p = 0,012$ , Altersgruppe > 40 Jahre:  $p < 0,0001$ ).

Interessanterweise ergaben sich im Vergleich der Altersgruppen mittels T-Test für unverbundene Stichproben in allen drei Jahresbereichen keine Unterschiede hinsichtlich der mittleren Tumorgöße ( $\leq 40$  Jahre vs.  $> 40$  Jahre (in mm): Jahresbereich 1963-1976: 23,27 vs. 21,72,  $p = 0,289$ ; Jahresbereich 1977-1989: 22,90 vs. 23,42,  $p = 0,647$ ; Jahresbereich 1990-2003: 18,79 vs. 18,89,  $p = 0,937$ ).

### 3.4.3.1.2 Tumorstadium $< pT2$ vs. $\geq pT2$

Wie aus den Ergebnissen des vorherigen Kapitel zu erwarten ist, nahm über den gesamten Beobachtungszeitraum bzw. zwischen den Jahresbereichen in beiden Altersgruppen der Anteil der Tumoren  $\geq pT2$  ab, während folglich der Anteil der Tumoren  $\leq 2\text{cm}$  ( $< pT2$ ) zunahm. So waren in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre im Jahresbereich 1963-1976 50,8% der Tumoren  $> 2\text{cm}$ , im Jahresbereich 1977-1989 50,0% und im Jahresbereich 1990-2003 42,6% (Altersgruppe  $> 40$  Jahre: 49,0% vs. 48,4% vs. 35,8%) (vgl. *Abbildung 8*).

Durch Berechnung mittels Chi-Quadrat-Test bestand in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre weder ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgöße  $< / \geq pT2$  und den Jahresbereichen ( $p = 0,403$ ) noch zwischen Tumorgöße und den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraumes 1963-2003 ( $p = 0,398$ ), wenngleich, wie in *Abbildung 9* erkennbar, eine Abnahme des Anteils der  $\geq pT2$ -Tumoren zu beobachten war (*Trendlinie*  $y = -0,0044x + 9,1952$ ).

In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre war zwischen den Jahresbereichen und auch zwischen den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraumes eine statistisch signifikante Abnahme des Anteils Tumoren  $\geq pT2$  zu erkennen (jeweils  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test) (*Trendlinie*  $y = -0,0048x + 9,9443$ ).

Im Vergleich zwischen den Altersgruppen ließ sich beobachten, dass in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre Tumoren  $\geq pT2$  mit insgesamt 47,8% häufiger vertreten waren als in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre (43,6%). Auch in den einzelnen Jahresbereichen waren in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre Tumoren  $\geq pT2$  häufiger vertreten als in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre (Jahresbereich 1963-1976: 50,8% vs. 49,0%; Jahresbereich 1977-1989: 50,0% vs. 48,4%; Jahresbereich 1990-2003: 42,6% vs. 35,8%), wobei sich statistisch in keinem der Jahresbereiche ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen ergab ( $p = 0,783$  bzw.  $p = 0,677$  bzw.  $p = 0,142$ , Chi-Quadrat-Test).

			JAHRESBEREICH			Gesamt
			1963-1976 <sup>c</sup>	1977-1989 <sup>d</sup>	1990-2003 <sup>e</sup>	
<= 40J <sup>a</sup>	< pT2	Anzahl	29	92	66	187
		% von JAHRESBEREICH	49,2%	50,0%	57,4%	52,2%
>= pT2	>= pT2	Anzahl	30	92	49	171
		% von JAHRESBEREICH	50,8%	50,0%	42,6%	47,8%
Gesamt	Gesamt	Anzahl	59	184	115	358
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
> 40J <sup>b</sup>	< pT2	Anzahl	351	794	916	2061
		% von JAHRESBEREICH	51,0%	51,6%	64,2%	56,4%
>= pT2	>= pT2	Anzahl	337	744	510	1591
		% von JAHRESBEREICH	49,0%	48,4%	35,8%	43,6%
Gesamt	Gesamt	Anzahl	688	1538	1426	3652
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a.  $p = 0,403$ , Chi-Quadrat-Test

b.  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test

c.  $p = 0,783$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

d.  $p = 0,678$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

e.  $p = 0,142$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

Tabelle 10: Verteilung der TumorgroÙe (< / >= pT2) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre)

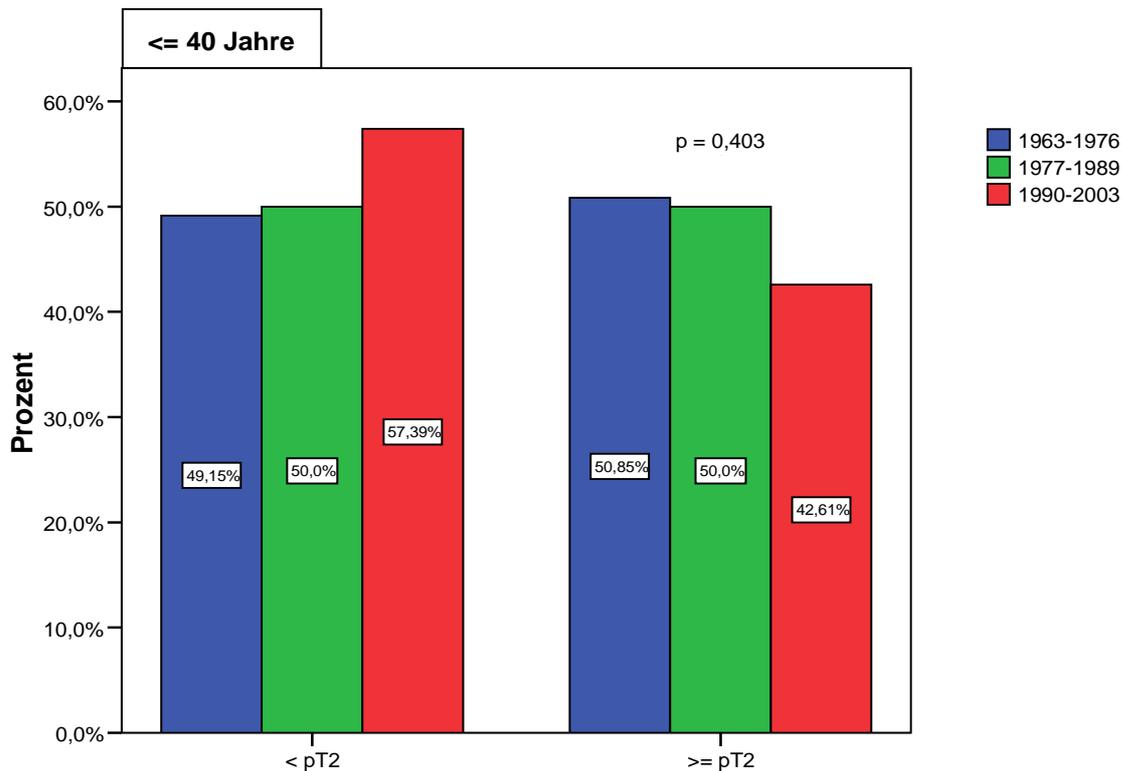


Abbildung 8: Verteilung der TumorgroÙe (< / >= pT2) je Jahresbereich, Altersgruppe <= 40 Jahre

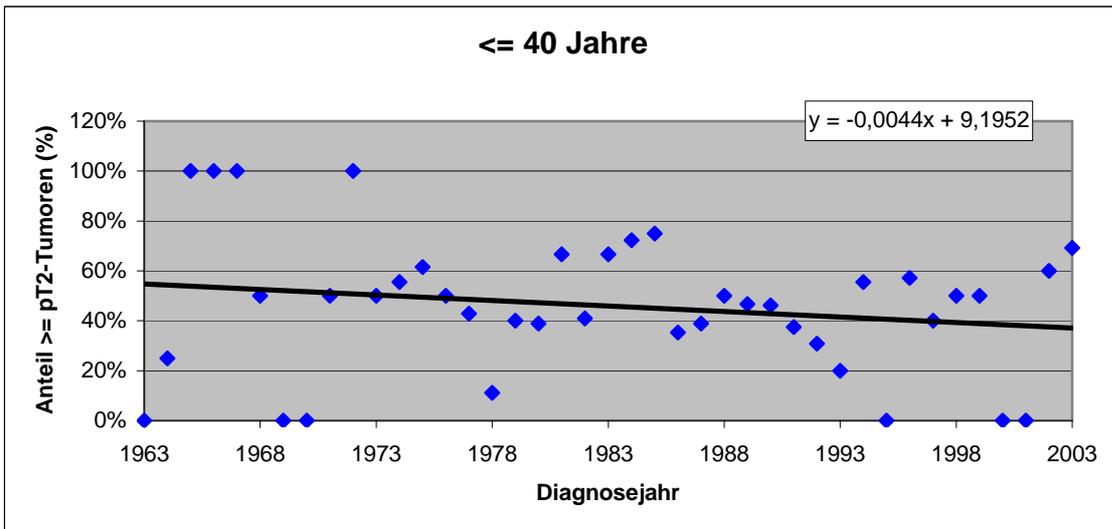
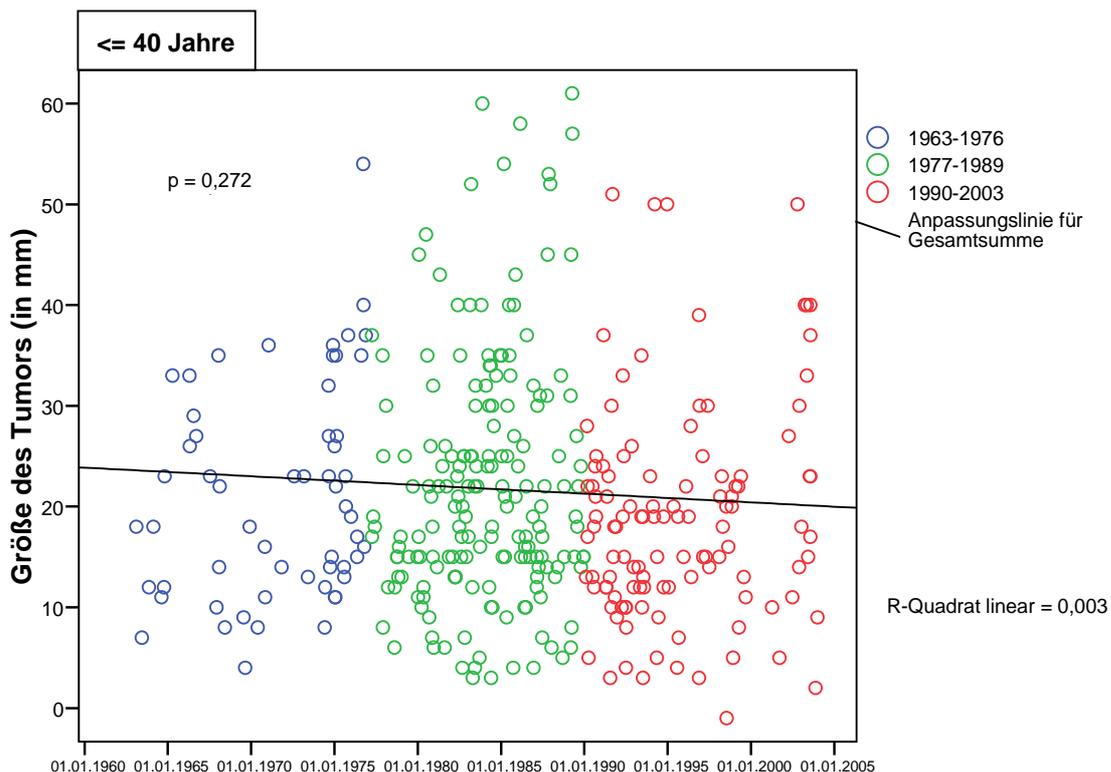


Abbildung 9: Anteil der  $\geq$  pT2-Tumoren an den Mammakarzinomerkrankungen der Patientinnen  $\leq$  40 Jahre von 1963-2003

### 3.4.3.1.3 Entwicklung der Tumorgröße

In den beiden Altersgruppen konnte jeweils eine Abnahme der Tumorgröße beobachtet werden, welche sich auch jeweils in einer negativen Korrelation zwischen Tumorgröße und Diagnosezeitpunkt darstellte und für die Altersgruppe  $>$  40 Jahre statistische Signifikanz aufweist (Korrelationskoeffizient nach Pearson: Altersgruppe  $\leq$  40 Jahre:  $r = -0,058$ ;  $p = 0,272$ ; Altersgruppe  $>$  40 Jahre:  $r = -0,094$ ;  $p < 0,0001$ ).



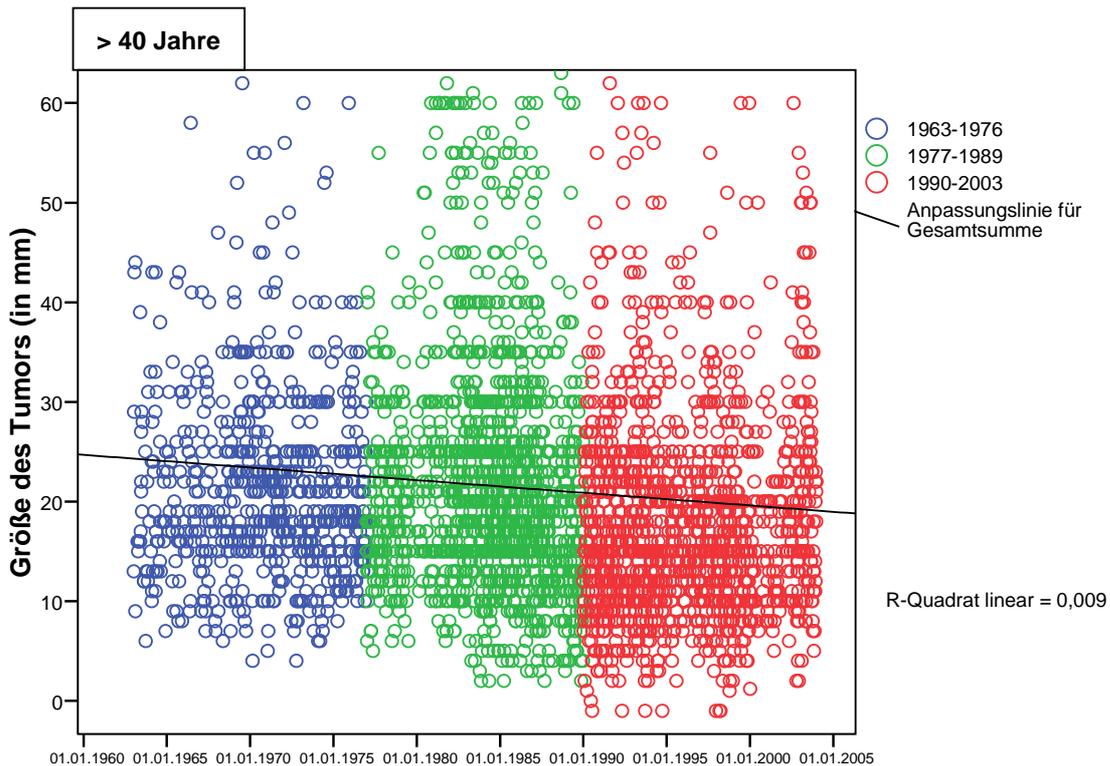


Abbildung 10: Tumorgöße zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, je Altersgruppe. Tumorgöße im Streudiagramm auf 60mm begrenzt.

### 3.4.3.2 Lymphknotenstatus

Im gesamten vorliegenden Patientenkollektiv wurden pro Patientin im Durchschnitt 11 axilläre Lymphknoten bei der Erstoperation entfernt (Minimum 0, Maximum 52), am häufigsten 11-15 Lymphknoten (22,7%).

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre wurden durchschnittlich 13 Lymphknoten entfernt (Minimum 0, Maximum 40); das heißt im Jahresbereich 1963-1976 wurden im Durchschnitt 3,7 Lymphknoten bei Primäroperation entfernt, im Jahresbereich 1977-1989 12,2 Lymphknoten und im Jahresbereich 1990-2003 17,9 Lymphknoten, wobei sich im Mittelwertsvergleich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den Jahresbereichen errechnete mit der größten Anzahl an entfernten Lymphknoten im Jahresbereich 1990-2003 ( $p < 0,0001$ , einfaktorielle ANOVA-Analyse für mehrfachen Mittelwertsvergleich). Bei 0,8% der Patientinnen lagen keine Angaben vor (Jahresbereich 1976-1989: 0,5%, Jahresbereich 1990-2003: 1,7%), bei 10,3% der Patientinnen waren keine Lymphknoten entfernt worden (Jahresbereich 1963-1976: 37,3%, Jahresbereich 1977-1989: 7,1%, Jahresbereich 1990-2003: 1,7%) (vgl. hierzu Tabelle 34 im Anhang unter 8.3.3).

In der Altersgruppe > 40 Jahre wurden durchschnittlich 11 Lymphknoten entfernt (Minimum 0, Maximum 52). Die Zunahme der durchschnittlich entnommenen Lymphknoten im Vergleich der Jahresbereiche stellte sich statistisch signifikant dar (Jahresbereich 1963-1976: 2,7 Lymphknoten; Jahresbereich 1977-1989: 10,5 Lymphknoten; Jahresbereich 1990-2003: 16,1 Lymphknoten;  $p < 0,0001$ , einfaktorielle ANOVA-Analyse für mehrfachen Mittelwertsvergleich). Bei 0,3% der Patientinnen lagen keine Angaben vor und bei 16,1% der Patientinnen waren keine Lymphknoten entnommen worden (*vgl. hierzu Tabelle 34 im Anhang unter 8.3.3*).

Bei Unterteilung in  $\leq$  /  $>$  10 Lymphknoten (*vgl. Tabelle 35 im Anhang unter 8.3.3*) wurde festgestellt, dass in der Altersgruppe  $\leq$  40 Jahre im Jahresbereich 1963-1976 bei 83,8%  $\leq$  10 Lymphknoten entfernt wurden, während es in den beiden anderen Jahresbereichen häufiger  $>$  10 Lymphknoten waren (Jahresbereich 1977-1989: 58,8%, Jahresbereich 1990-2003: 87,4%). Der Anteil der Patientinnen, bei denen  $>$  10 Lymphknoten entfernt wurden, stieg somit von 1963-1976 auf das über 5-fache bis 1990-2003 an.

In der Altersgruppe > 40 Jahre wurden im Jahresbereich 1963-1976 bei nahezu allen Patientinnen  $\leq$  10 Lymphknoten entfernt (95,5%), während in den anderen beiden Jahresbereichen häufiger  $>$  10 Lymphknoten entfernt wurden (Jahresbereich 1977-1989: 53,2%, Jahresbereich 1990-2003: 86,7%). Auch hier ist die Anzahl der Fälle mit Entnahme von  $>$  10 Lymphknoten bis zum Jahresbereich 1990-2003 deutlich angestiegen, und zwar auf fast das 20-fache von 1963-1976.

In beiden Altersgruppen bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Jahresbereichen in der Anzahl entnommener Lymphknoten ( $\leq$  /  $>$  10 Lymphknoten) mit Zunahme des prozentualen Anteils der Entnahme von  $>$  10 Lymphknoten (jeweils  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test).

In den Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989 wurden in der Altersgruppe  $\leq$  40 Jahre signifikant häufiger  $>$  10 Lymphknoten entnommen als in der Altersgruppe > 40 Jahre ( $p = 0,002$  bzw.  $p = 0,049$ , Chi-Quadrat-Test), während im Jahresbereich 1990-2003 kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen bestand ( $p = 0,305$ , Chi-Quadrat-Test).

### 3.4.3.2.1 pN-Stadium pN0-3 und axilläre Lymphknotenmetastasen

Bei knapp der Hälfte aller Patientinnen waren die entnommenen Lymphknoten frei von Tumorgewebe (pN0), am häufigsten wurden Lymphknotenmetastasen in ipsilateralen beweglichen Lymphknoten (pN1) gefunden. Der Anteil der pNx – Fälle betrug insgesamt 15,8%. Im Durchschnitt waren im Gesamtkollektiv 2,60 axilläre Lymphknoten von Metastasen befallen.

Für die beiden Altersgruppen ergab sich folgende Verteilung der axillären Lymphknotenmetastasen (vgl. tabellarische Darstellung in Tabelle 36 im Anhang unter 8.3.4), wobei für den Jahresbereich 1963-1976 zu beachten ist, dass der Anteil der pNx-Fälle in beiden Altersgruppen sehr hoch ist (37,3% bzw. 48,5%), so dass sich der prozentuale Anteil der bekannten pN-Stadien auf deren Kosten zu niedrig darstellt. Der Ausschluß der pNx-Fälle erfolgte unter 3.4.3.2.2, worin der Nodalstatus (negativ vs. positiv) beschrieben wird.

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre wurden in insgesamt 41,6% der Fälle keine axillären Lymphknotenmetastasen gefunden (pN0), am häufigsten war dies im Jahresbereich 1990-2003 der Fall (46,1%) (Jahresbereich 1963-1976: 28,8%, Jahresbereich 1977-1989: 42,9%). Das Stadium pN1 (Metastasen in beweglichen axillären Lymphknoten) war am häufigsten vertreten und zwar bei insgesamt 44,0% der Patientinnen (Jahresbereich 1963-1976: 32,3%, Jahresbereichen 1977-1989 46,2%, Jahresbereich 1990-2003 46,1%). Eine Fixierung der befallenen Lymphknoten untereinander oder an anderen Strukturen (pN2) fand sich in 3,9% der Fälle mit dem größten Anteil im Jahresbereich 1990-2003 (5,2%) (Jahresbereich 1963-1976: 1,7%, Jahresbereich 1977-1989: 3,8%). Das Stadium pN3 hatte einen Anteil von 0,3% (vorkommend im Jahresbereich 1990-2003: 0,9%). Bei 10,3% konnten die regionären Lymphknoten nicht beurteilt werden (pNx), was im Jahresbereich 1963-1976 mit 37,3% den größten Anteil ausmacht (Jahresbereich 1977-1989: 7,1%; Jahresbereich 1990-2003: 1,7%).

In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre kamen am häufigsten Fälle mit einem pN0-Stadium vor (45,9%). Ipsilaterale bewegliche Lymphknoten (pN1) waren in 33,2% befallen mit dem größten Anteil im Jahresbereich 1990-2003 (36,0%). Als Stadium pN2 wurden 4,5% der Fälle eingeteilt, am häufigsten vorkommend im Jahresbereich 1977-1989 (6,0%). Bei 0,1% wurde ein pN3-Stadium diagnostiziert, welches ausnahmslos im Jahresbereich 1990-2003 vertreten waren (0,3%). Als nicht beurteilbar (pNx) wurden die Lymphknoten in 16,3% der Fälle bewertet.

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre waren im Jahresbereich 1963-1976 durchschnittlich 2,46 axilläre Lymphknoten von Metastasen befallen, im Jahresbereich 1977-1989 3,45 Lymphknoten und im

Jahresbereich 1990-2003 3,11 Lymphknoten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Jahresbereichen hinsichtlich der mittleren Anzahl befallener Lymphknoten ( $p = 0,595$ , einfaktorielle ANOVA-Analyse für mehrfachen Mittelwertsvergleich).

In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Jahresbereichen hinsichtlich der mittleren Anzahl befallener Lymphknoten mit der größten mittleren Anzahl befallener Lymphknoten im Jahresbereich 1977-1989 (2,74 Lk) (Jahresbereich 1963-1976: 1,76 Lk; Jahresbereich 1990-2003: 2,54 Lk) ( $p = 0,008$ , einfaktorielle ANOVA-Analyse für mehrfachen Mittelwertsvergleich).

Im Vergleich der Mittelwerte zwischen den Altersgruppen ergab sich in keinem der drei Jahresbereiche ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der mittleren Anzahl befallener Lymphknoten ( $p = 0,096$  bzw.  $p = 0,118$  bzw.  $p = 0,297$ , einfaktorielle ANOVA-Analyse für mehrfachen Mittelwertsvergleich).

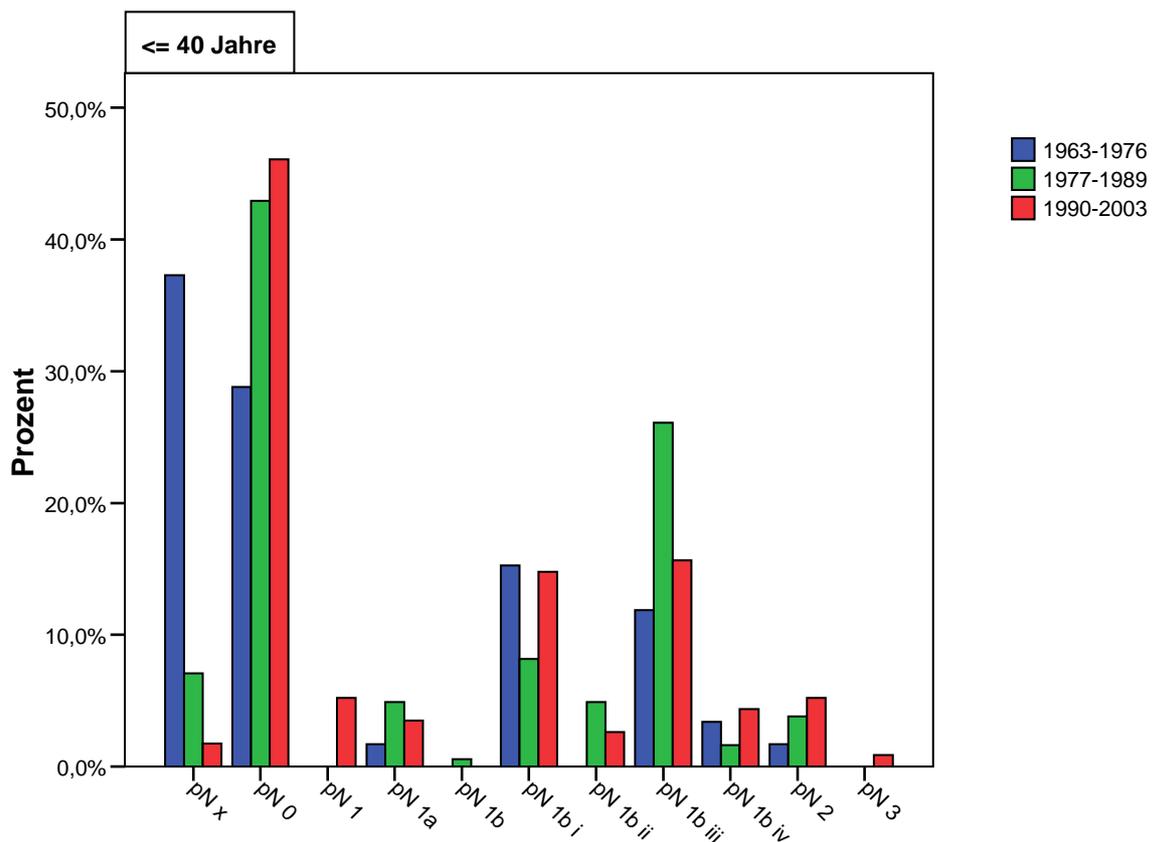


Abbildung 11: Axilläre Lymphknotenmetastasen (pN-Stadien) je Jahresbereich, Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre

### 3.4.3.2.2 Nodalstatus negativ vs. positiv

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre findet sich mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson kein signifikanter Unterschied im Vergleich der nodalnegativen und nodalpositiven Fälle zwischen den Jahresbereichen (nodalpositiv: 54,1% vs. 53,8% vs. 53,1%) ( $p = 0,991$ , Chi-Quadrat-Test). Auch über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg ergab sich zwischen den einzelnen Jahren und dem Nodalstatus (negativ / positiv) kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,115$ , Chi-Quadrat-Test) (*Trendlinie*  $y = 0,0022x - 3,8842$ ; siehe Abbildung 13).

In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre dahingegen kam es zu einer signifikanten Abnahme der nodalpositiven Fälle zwischen den Jahresbereichen (nodalpositiv: 54,0% vs. 44,9% vs. 43,0%) ( $p = 0,001$ , Chi-Quadrat-Test) und auch über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg ( $p = 0,029$ , Chi-Quadrat-Test) (*Trendlinie*  $y = -0,0035x + 7,4171$ ).

Im Vergleich der Altersgruppen unterschied sich der Anteil der nodalpositiven Tumoren bei Patientinnen  $\leq 40$  Jahre von dem der Patientinnen  $> 40$  Jahre im Jahresbereich 1963-1976 sowohl vom prozentualen Anteil her als auch im statistischen Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test nicht (54,1% vs. 54,0%) ( $p = 0,991$ ), während in den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 bei  $\leq 40$ jährigen signifikant häufiger nodalpositive Tumoren vorkamen als bei  $> 40$ jährigen (Jahresbereich 1977-1989: 53,8% vs. 44,9%,  $p = 0,027$ ; Jahresbereich 1990-2003: 53,1% vs. 43,0%,  $p = 0,037$ ).

			JAHRESBEREICH			Gesamt
	Nodal-		1963-1976 <sup>c</sup>	1977-1989 <sup>d</sup>	1990-2003 <sup>e</sup>	
$\leq 40$ J <sup>a</sup>	negativ (pN0)	Anzahl	17	79	53	149
		% von JAHRESBEREICH	45,9%	46,2%	46,9%	46,4%
	positiv (pN1-3)	Anzahl	20	92	60	172
		% von JAHRESBEREICH	54,1%	53,8%	53,1%	53,6%
Gesamt		Anzahl	37	171	113	321
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
$> 40$ J <sup>b</sup>	negativ (pN0)	Anzahl	163	737	778	1676
		% von JAHRESBEREICH	46,0%	55,1%	57,0%	54,9%
	positiv (pN1-3)	Anzahl	191	600	586	1379
		% von JAHRESBEREICH	54,0%	44,9%	43,0%	45,1%
Gesamt		Anzahl	354	1337	1364	3055
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

- $pNx n = 37$  (10,3%);  $p = 0,991$ , Chi-Quadrat-Test
- $pNx n = 597$  (16,3%);  $p = 0,001$ , Chi-Quadrat-Test
- $p = 0,991$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich
- $p = 0,027$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich
- $p = 0,037$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

Tabelle 11: Vorkommen axillärer Lymphknotenmetastasen je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq / > 40$  Jahre)

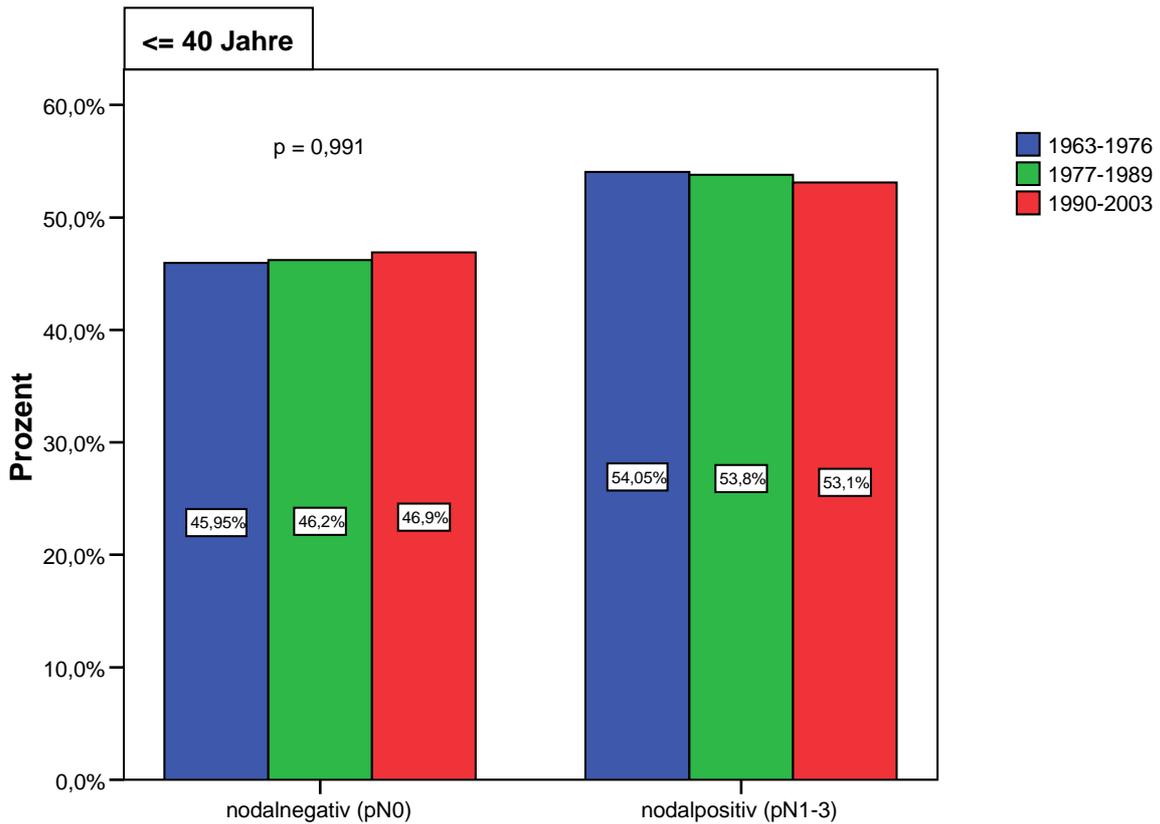


Abbildung 12: Vorkommen axillärer Lymphknotenmetastasen je Jahresbereich, Altersgruppe <= 40 Jahre

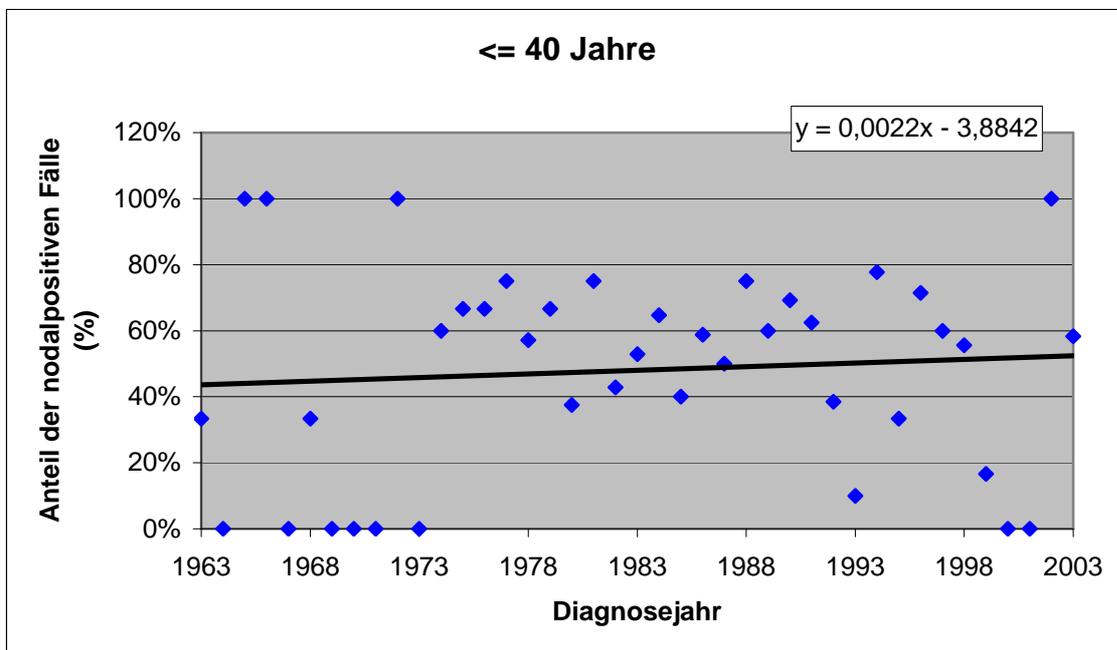


Abbildung 13: Anteil der nodalpositiven Fälle an den Mammakarzinomkrankungen der Patientinnen <= 40 Jahre von 1963-2003

### 3.4.3.2.3 Entwicklung der Anzahl von Lymphknotenmetastasen

In beiden Altersgruppen wurde ein positiver linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl der Lymphknotenmetastasen und dem Diagnosezeitpunkt mit einer statistisch nicht signifikanten, geringen Zunahme der Anzahl von axillären Lymphknotenmetastasen über den Beobachtungszeitraum hinweg gefunden (Korrelationskoeffizient nach Pearson: Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre:  $r = 0,087$ ;  $p = 0,120$ ; Altersgruppe  $> 40$  Jahre:  $r = 0,020$ ;  $p = 0,264$ ).

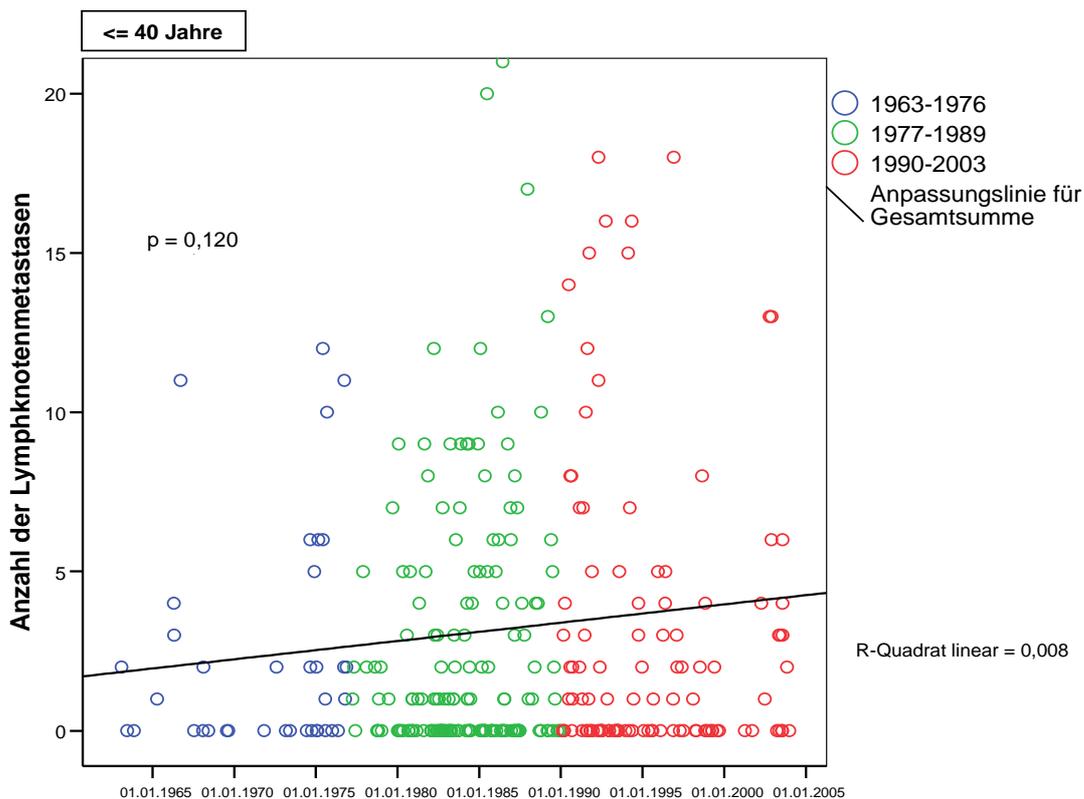


Abbildung 14: Anzahl der Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre. Anzahl im Streudiagramm auf  $n = 20$  begrenzt.

### 3.4.3.3 Histologisches Grading

#### 3.4.3.3.1 G1-3

Gemäß der Verteilung der Tumoren nach der von *Bloom und Richardson*<sup>20</sup> begründeten Methode bezüglich des histologischen Gradings wiesen im Gesamtkollektiv mehr als die Hälfte aller Tumoren einen mäßigen Differenzierungsgrad (G2) auf (55,7%).

Die Verteilung des histologischen Gradings gemäß *Bloom und Richardson*<sup>20</sup> für die beiden Altersgruppen zeigt *Tabelle 37 im Anhang unter 8.3.5*.

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre kamen sowohl im Gesamten mit 46,6% als auch in den Jahresbereichen 1963-1976 mit 39,0% und 1977-1989 mit 48,4% am häufigsten mäßig differenzierte Karzinome (G2) vor. Im Jahresbereich 1990-2003 waren G3-Tumoren mit 47,8% am häufigsten vertreten. G1-Tumoren waren mit 12,6% insgesamt und auch innerhalb der Jahresbereiche mit Abnahme von Jahresbereich zu Jahresbereich am seltensten vertreten (Jahresbereich 1963-1976: 25,4%, Jahresbereich 1977-1989: 13,0%, Jahresbereich 1990-2003: 5,2%). Der Anteil der G3-Tumoren nahm dahingegen zu (35,6% vs. 38,6% vs. 47,8%) (*vgl. hierzu Abbildung 15*).

In der Altersgruppe der  $> 40$ jährigen waren im Gesamtkollektiv und auch in den drei Jahresbereichen ebenfalls Tumoren mit einem mäßigen Differenzierungsgrad (G2) am häufigsten (gesamt: 56,6%; Jahresbereich 1963-1976: 55,4%, Jahresbereich 1977-1989: 57,5%, Jahresbereich 1990-2003: 56,3%), gefolgt von schlecht / nicht differenzierten Tumoren (G3) (gesamt: 27,8%; Jahresbereich 1963-1976: 23,5%, Jahresbereich 1977-1989: 25,2%, Jahresbereich 1990-2003: 32,7%). Am seltensten kamen G1-Tumoren bei insgesamt 15,6% der Patientinnen vor.

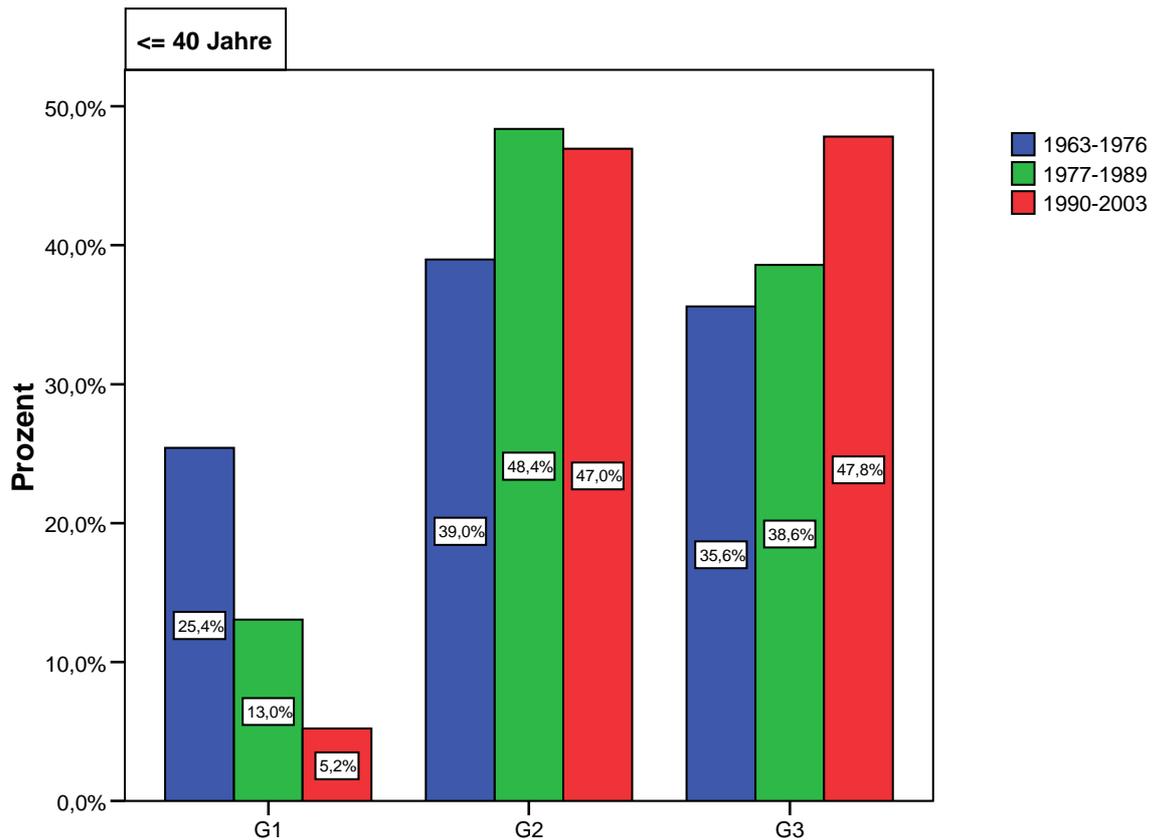


Abbildung 15: Histologisches Grading (G1-3) je Jahresbereich, Altersgruppe ≤ 40 Jahre

### 3.4.3.3.2 G1 vs. G2-3

Bei der vergleichenden Betrachtung zwischen G1- und G2-3-Tumoren lag in beiden Altersgruppen der Anteil der G2-3-Tumoren deutlich über dem der G1-Tumoren (Altersgruppe ≤ 40 Jahre: durchschnittlich 87,4% vs. 12,6%; Altersgruppe > 40 Jahre: durchschnittlich 84,4% vs. 15,6%). Ebenso war in beiden Altersgruppen eine signifikante Zunahme der G2-3-Tumoren jeweils über den gesamten Beobachtungszeitraum zu erkennen (jeweils  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test) (*Trendlinie Altersgruppe ≤ 40 Jahre:  $y = 0,0051x - 9,265$  [vgl. Abbildung 17]; Trendlinie Altersgruppe > 40 Jahre:  $y = 0,0034x - 5,8849$ ) und zwischen den Jahresbereichen von 74,6% auf 87,0% auf 94,8% bei den ≤ 40jährigen und von 78,9% auf 82,7% auf 89,0% bei den > 40jährigen (Altersgruppe ≤ 40 Jahre:  $p = 0,001$ ; Altersgruppe > 40 Jahre:  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test).*

Im Vergleich zwischen den Altersgruppen zeigte sich, dass in allen drei Jahresbereichen ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen bezüglich des histologischen Gradings bestand. So hatten im Jahresbereich 1963-1976 Patientinnen ≤ 40 Jahre häufiger einen G1-Tumor als Patientinnen > 40 Jahre (25,4% vs. 21,1%,  $p = 0,041$ , Chi-Quadrat-Test), während in den anderen beiden Jahresbereichen bei Patientinnen ≤ 40 Jahre häufiger ein G2-3-Tumor vorkam als bei

Patientinnen > 40 Jahre (Jahresbereich 1977-1989: 87,0% vs. 82,7%,  $p = 0,001$ ; Jahresbereich 1990-2003: 94,8% vs. 89,0%,  $p = 0,002$ , Chi-Quadrat-Test).

			JAHRESBEREICH			Gesamt
			1963-1976 <sup>c</sup>	1977-1989 <sup>d</sup>	1990-2003 <sup>e</sup>	
<= 40J <sup>a</sup>	G1	Anzahl	15	24	6	45
		% von JAHRESBEREICH	25,4%	13,0%	5,2%	12,6%
	G2-3	Anzahl	44	160	109	313
		% von JAHRESBEREICH	74,6%	87,0%	94,8%	87,4%
	Gesamt	Anzahl	59	184	115	358
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
> 40J <sup>b</sup>	G1	Anzahl	145	266	157	568
		% von JAHRESBEREICH	21,1%	17,3%	11,0%	15,6%
	G2-3	Anzahl	543	1272	1269	3084
		% von JAHRESBEREICH	78,9%	82,7%	89,0%	84,4%
	Gesamt	Anzahl	688	1538	1426	3652
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

- a.  $p = 0,001$ , Chi-Quadrat-Test  
b.  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test  
c.  $p = 0,041$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich  
d.  $p = 0,001$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich  
e.  $p = 0,002$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

Tabelle 12: Histologisches Grading (G1 vs. G2-3) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre)

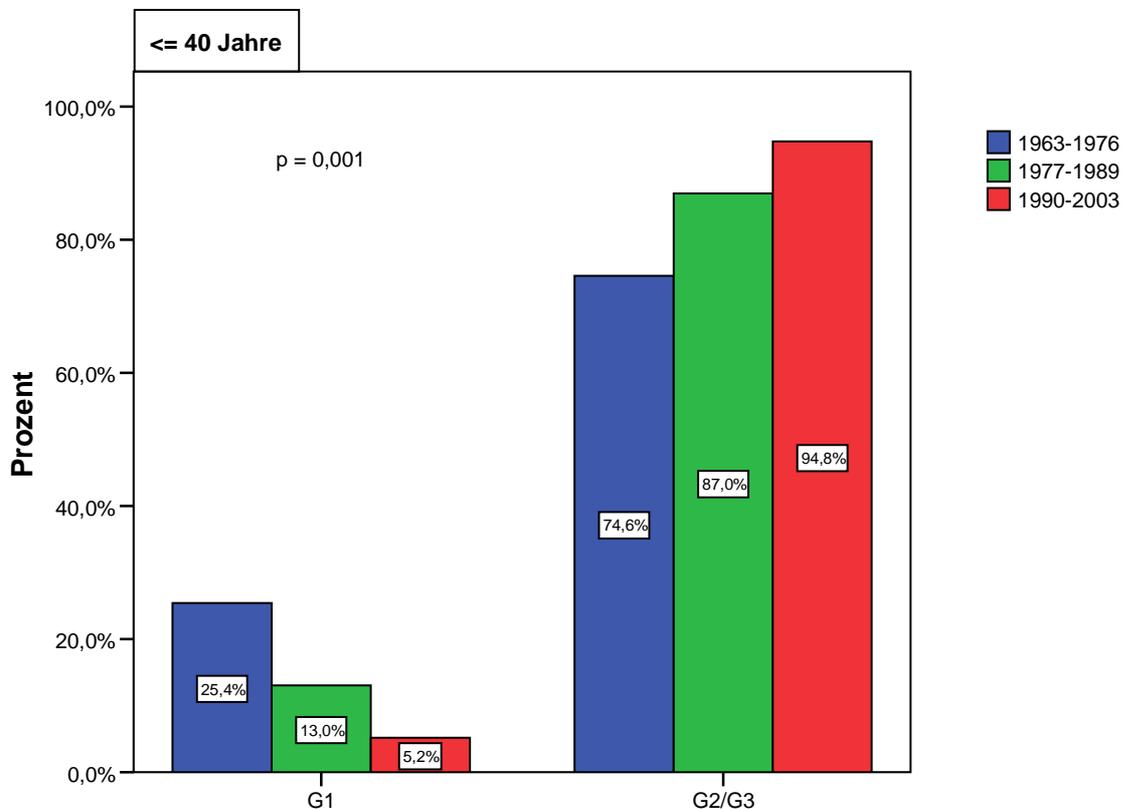


Abbildung 16: Histologisches Grading je Jahresbereich, Altersgruppe <= 40 Jahre

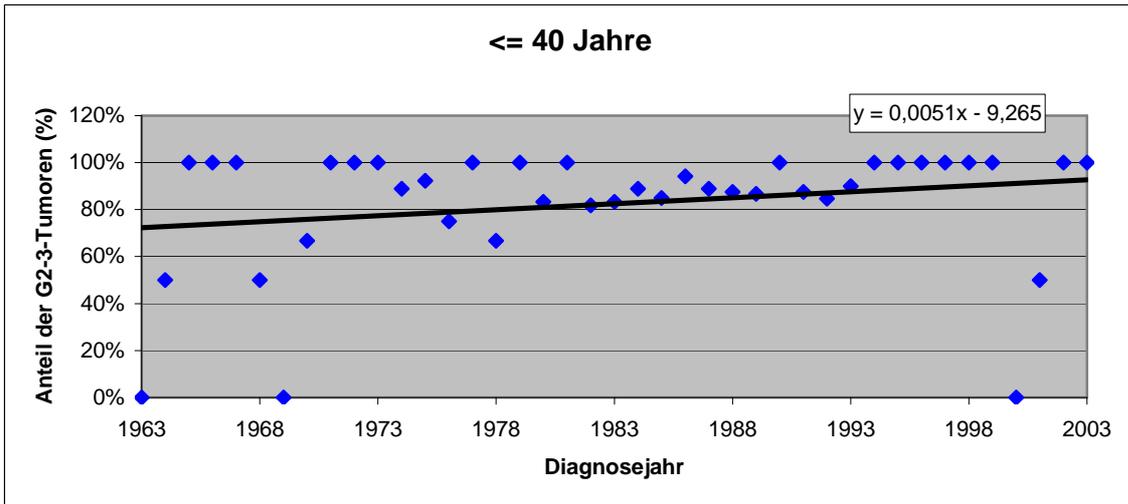


Abbildung 17: Anteil der G2-3-Tumoren an den Mammakarzinomerkrankungen der Patientinnen  $\leq 40$  Jahre von 1963-2003

### 3.4.3.3.3 Entwicklung des histologischen Gradings

In beiden Altersgruppen konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen histologischem Grading G1-3 und dem Datum der Diagnosestellung beobachtet werden. Der Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau-b  $\tau_b$  betrug in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre  $\tau_b = 0,123$  ( $p = 0,003$ ) und in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre  $\tau_b = 0,099$  ( $p < 0,0001$ ).

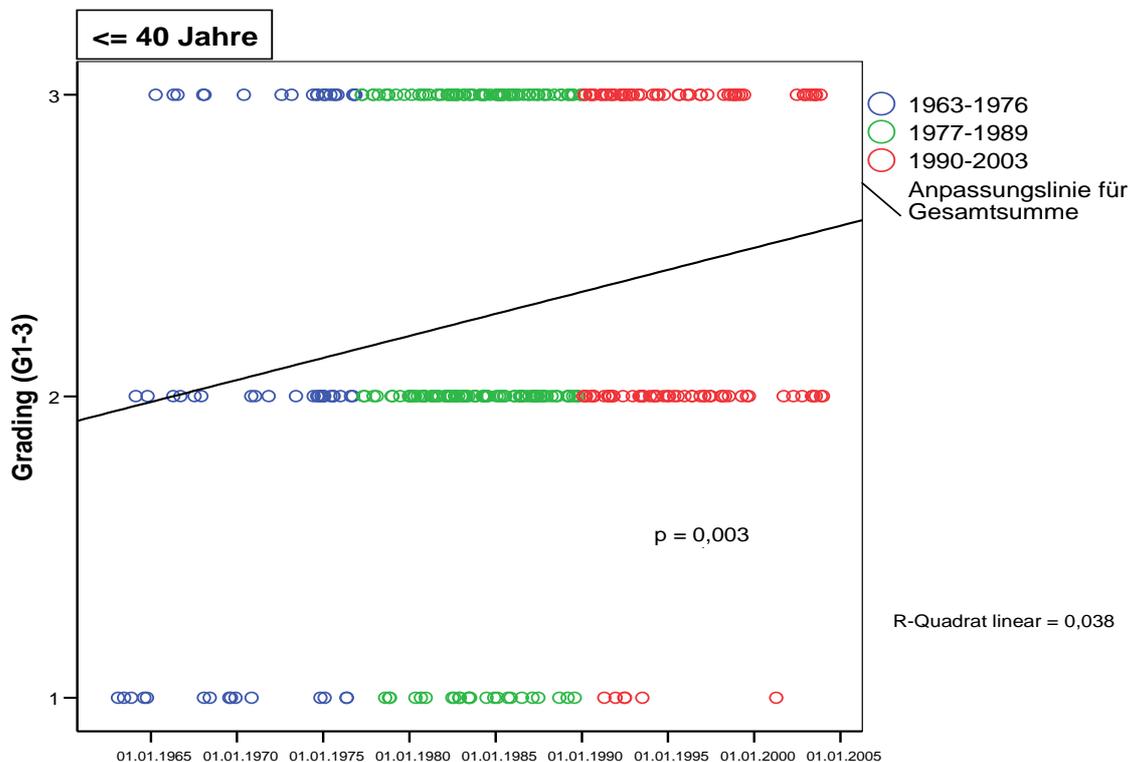


Abbildung 18: Anzahl der Fälle mit histologischem Grading G1-3 in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes, Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre

### 3.4.3.4 Hormonrezeptorstatus

Im Gesamtkollektiv waren in den beiden Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 unter den Fällen mit einem bekannten Hormonrezeptorstatus jeweils häufiger hormonrezeptorpositive als -negative Tumoren aufgetreten (60,1% bzw. 76,4%). Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Jahresbereichen mit einem höheren Anteil hormonrezeptorpositiver Tumoren im Jahresbereich 1990-2003 ( $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test).

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre war der Hormonrezeptorstatus bei insgesamt 62,8% der Patientinnen bekannt. Von diesen Patientinnen waren im Jahresbereich 1977-1989 54,2% der Tumoren hormonrezeptornegativ und 45,8% hormonrezeptorpositiv, im Jahresbereich 1990-2003 waren 47,6% hormonrezeptornegativ und 52,4% hormonrezeptorpositiv. Zwischen den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 konnte eine Zunahme der hormonrezeptorpositiven Tumoren von 45,8% auf 52,4% beobachtet werden, wenngleich sich dies nicht als statistisch signifikant darstellte ( $p = 0,323$ , Chi-Quadrat-Test). Auch zwischen den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraumes 1977-2003 war eine Abnahme hormonrezeptornegativer Fälle zu erkennen (*siehe Abbildung 20*) ( $p = 0,737$ , Chi-Quadrat-Test) (*Trendlinie*  $y = -0,0186x + 37,564$ ).

In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre war der Hormonrezeptorstatus bei 69,2% der Patientinnen bekannt. Hierbei waren im Jahresbereich 1977-1989 38,4% der Tumoren hormonrezeptornegativ und 61,6% hormonrezeptorpositiv, im Jahresbereich 1990-2003 waren 21,7% hormonrezeptornegativ und 78,3% hormonrezeptorpositiv. In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre kam es zu einem signifikanten Anstieg der hormonrezeptorpositiven Tumoren zwischen den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 (von 61,6% auf 78,3%) ( $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test) und über den gesamten Beobachtungszeitraum von 1977-2003 ( $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test) (*Trendlinie*  $y = -0,0146x + 29,389$ ).

Im Vergleich zwischen den Altersgruppen liegt der Anteil der hormonrezeptornegativen Tumoren bei  $\leq 40$ jährigen in beiden Jahresbereichen signifikant über dem der  $> 40$ jährigen (Jahresbereich 1977-1989: 54,2% vs. 38,4%;  $p = 0,001$ ; Jahresbereich 1990-2003: 47,6% vs. 21,7%;  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test).

			JAHRESBEREICH			Gesamt
HRS			1963-1976 <sup>c</sup>	1977-1989 <sup>d</sup>	1990-2003 <sup>e</sup>	
<= 40J <sup>a</sup>	negativ	Anzahl	3	64	49	116
		% von JAHRESBEREICH	75,0%	54,2%	47,6%	51,6%
	positiv	Anzahl	1	54	54	109
		% von JAHRESBEREICH	25,0%	45,8%	52,4%	48,4%
	Gesamt	Anzahl	4	118	103	225
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
> 40J <sup>b</sup>	negativ	Anzahl	44	425	289	758
		% von JAHRESBEREICH	48,9%	38,4%	21,7%	30,0%
	positiv	Anzahl	46	683	1041	1770
		% von JAHRESBEREICH	51,1%	61,6%	78,3%	70,0%
	Gesamt	Anzahl	90	1108	1330	2528
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

- a.  $p = 0,323$ , Chi-Quadrat-Test unter Ausschluss des Jahresbereichs 1963-1976 ( $p = 0,392$ , Chi-Quadrat-Test unter Berücksichtigung aller drei Jahresbereiche)
- b.  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test unter Ausschluss des Jahresbereichs 1963-1976 ( $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test unter Berücksichtigung aller drei Jahresbereiche)
- c.  $p = 0,307$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich; Hormonrezeptorstatus unbekannt: Altersgruppe <= 40 Jahre  $n = 55$ ; Altersgruppe > 40 Jahre  $n = 598$
- d.  $p = 0,001$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich; Hormonrezeptorstatus unbekannt: Altersgruppe <= 40 Jahre  $n = 66$ ; Altersgruppe > 40 Jahre  $n = 430$
- e.  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich; Hormonrezeptorstatus unbekannt: Altersgruppe <= 40 Jahre  $n = 12$ ; Altersgruppe > 40 Jahre  $n = 96$

Tabelle 13: Hormonrezeptorstatus (negativ / positiv) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre)

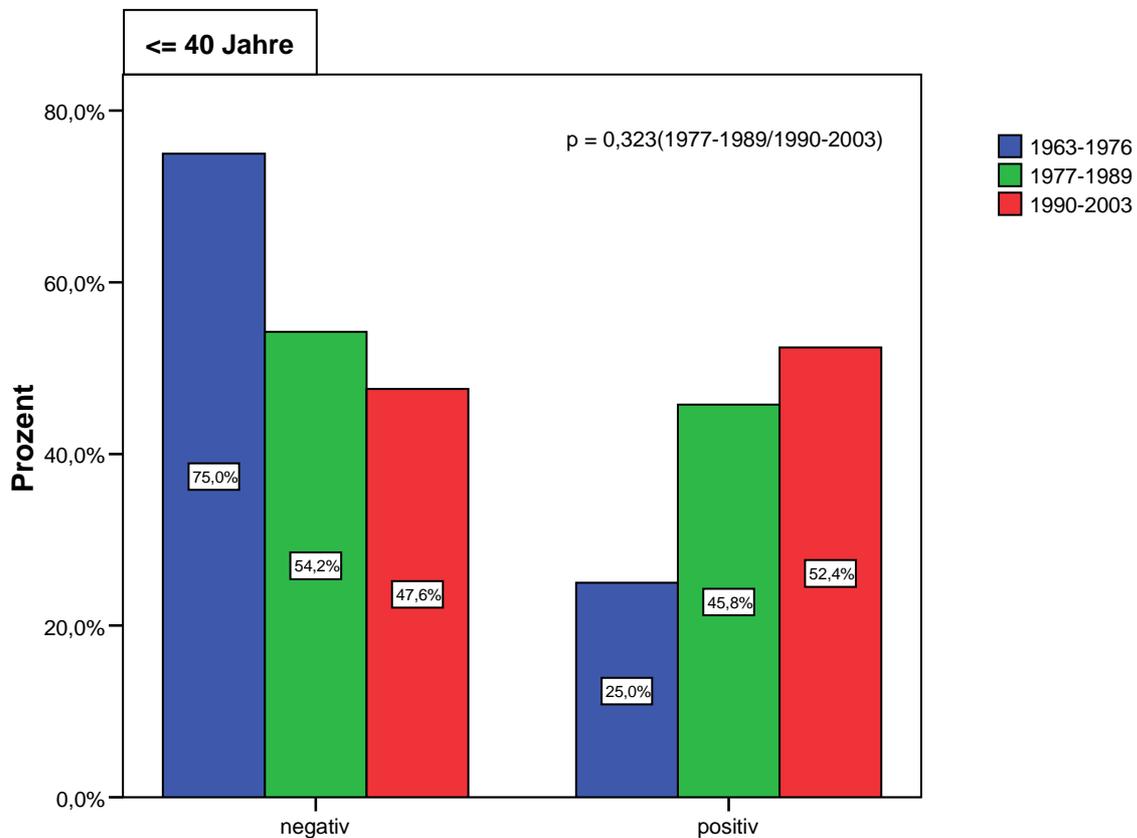


Abbildung 19: Hormonrezeptorstatus (negativ / positiv) je Jahresbereich, Altersgruppe <= 40 Jahre

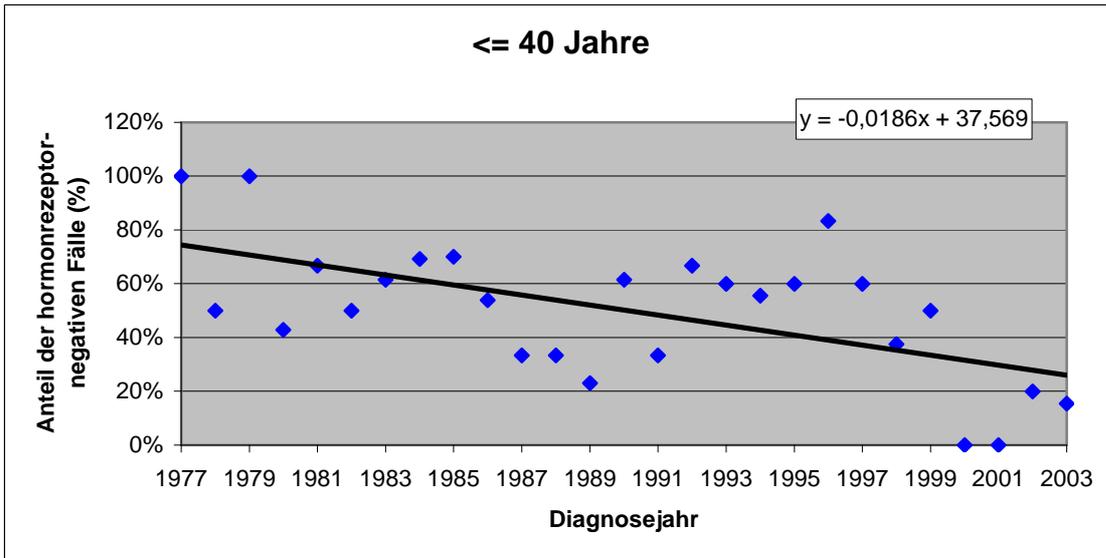


Abbildung 20: Anteil der hormonrezeptornegativen Fälle an den Mammakarzinomerkrankungen der Patientinnen <= 40 Jahre von 1977-2003

### 3.4.3.4.1 Entwicklung des Hormonrezeptorstatus

In beiden Altersgruppen ist eine signifikante positive Korrelation zwischen Hormonrezeptorstatus und Diagnosezeitpunkt festzustellen mit Zunahme hormonrezeptorpositiver Fälle. In der Altersgruppe <= 40 Jahre beträgt der Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau-b  $\tau_b = 0,138$  ( $p = 0,012$ ) und in der Altersgruppe > 40 Jahre  $\tau_b = 0,180$  ( $p < 0,0001$ ).

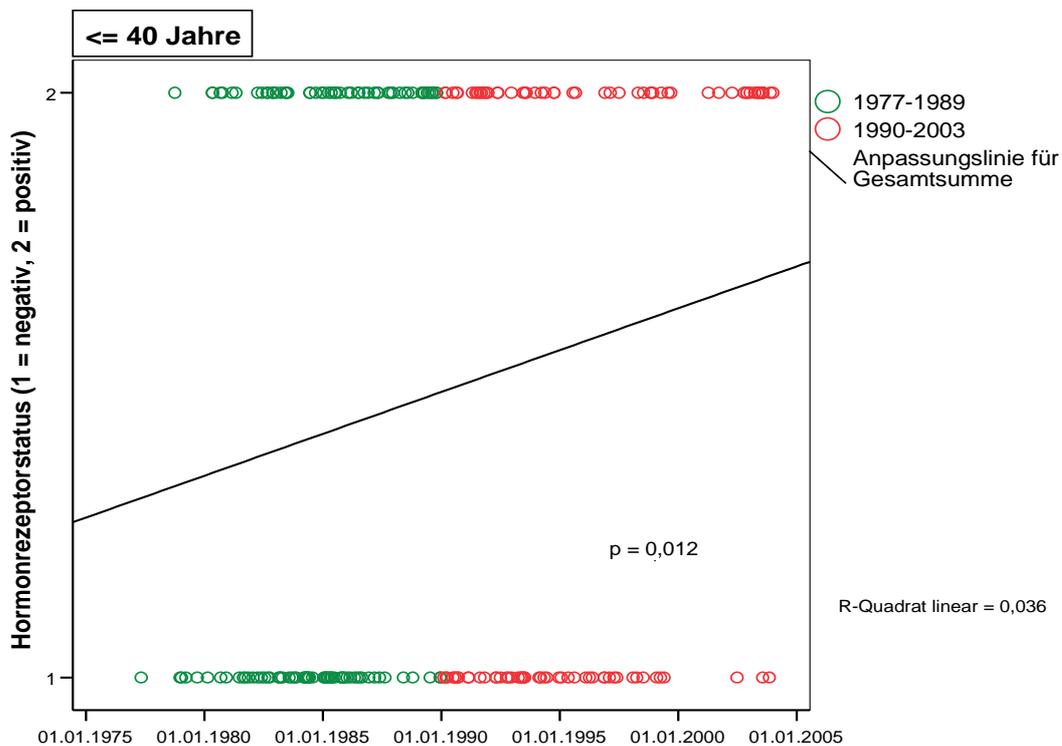


Abbildung 21: Anzahl der Fälle je Hormonrezeptorstatus (negativ / positiv) in Abhängigkeit des Diagnosezeitraumes 1977-2003, Altersgruppe <= 40 Jahre

### 3.4.4 Tumorgröße in Kombination mit prognostisch relevanten Tumorcharakteristika in der Altersgruppe $\leq 40$ Jahre im Vergleich der Jahresbereiche 1963-1976, 1977-1989 und 1990-2003

#### 3.4.4.1 Tumorgröße und Lymphknotenmetastasen

##### 3.4.4.1.1 Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Anzahl der Lymphknotenmetastasen

In beiden Altersgruppen wurde in allen drei Jahresbereichen eine Zunahme der Anzahl der Lymphknotenmetastasen bei zunehmender Tumorgröße nachgewiesen. In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre betrug der Korrelationskoeffizient nach Pearson im Jahresbereich 1963-1976  $r = 0,640$  ( $p < 0,0001$ ), im Jahresbereich 1977-1989  $r = 0,424$  ( $p < 0,0001$ ) und im Jahresbereich 1990-2003  $r = 0,198$  ( $p = 0,037$ ) (Altersgruppe  $> 40$  Jahre:  $r = 0,466$  bzw.  $r = 0,441$  bzw.  $r = 0,288$ ; jeweils  $p < 0,0001$ ).

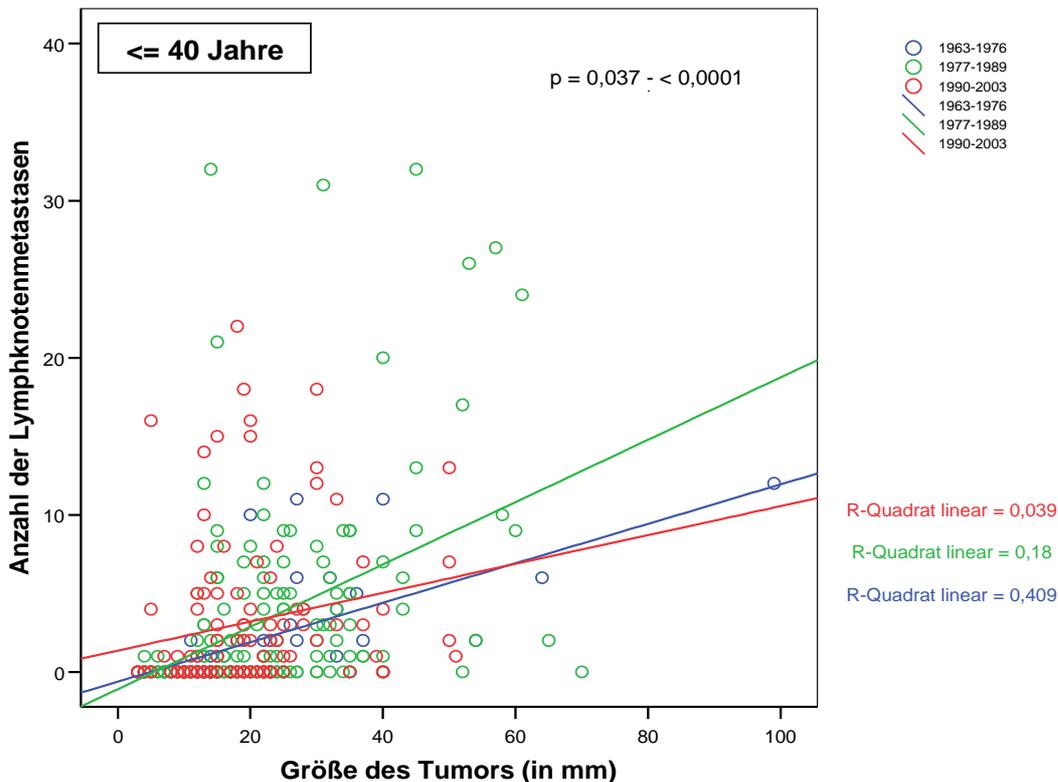


Abbildung 22: Anzahl der Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorgröße je Jahresbereich, Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre

In beiden Altersgruppen bestand in jeweils allen drei Jahresbereichen somit auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen pT-Stadium ( $< / \geq pT2$ ) und Nodalstatus (negativ/positiv) mit jeweils signifikant häufigerem Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei  $\geq pT2$ -Tumoren im Vergleich zu  $< pT2$ -Tumoren. Bei  $\geq pT2$ -Tumoren war ein positiver Nodalstatus signifikant häufiger als ein negativer und bei  $< pT2$ -Tumoren ein negativer Nodalstatus signifikant häufiger als ein positiver ( $p = 0,001 - < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test).

### 3.4.4.1.2 pT-Stadium (< / >= pT2) und Nodalstatus (negativ/positiv)

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre sind nodalpositive  $\geq$  pT2-Tumoren mit insgesamt 35,5% und nodalnegetive  $<$  pT2-Tumoren mit 34,6% am häufigsten vertreten, während nodalnegetive  $\geq$  pT2-Tumoren mit 11,8% am seltensten aufgetreten waren. In den Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989 waren ebenfalls nodalpositive  $\geq$  pT2-Tumoren die häufigste der TumorgroÙe / Nodalstatus – Konstellationen, während im Jahresbereich 1990-2003 die nodalnegetiven  $<$  pT2-Tumoren am häufigsten waren. In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre dahingegen waren insgesamt und in den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 am häufigsten nodalnegetive  $<$  pT2-Tumoren, gefolgt von nodalpositiven  $\geq$  pT2-Tumoren, vertreten. Am seltensten traten nodalnegetive  $\geq$  pT2-Tumoren auf.

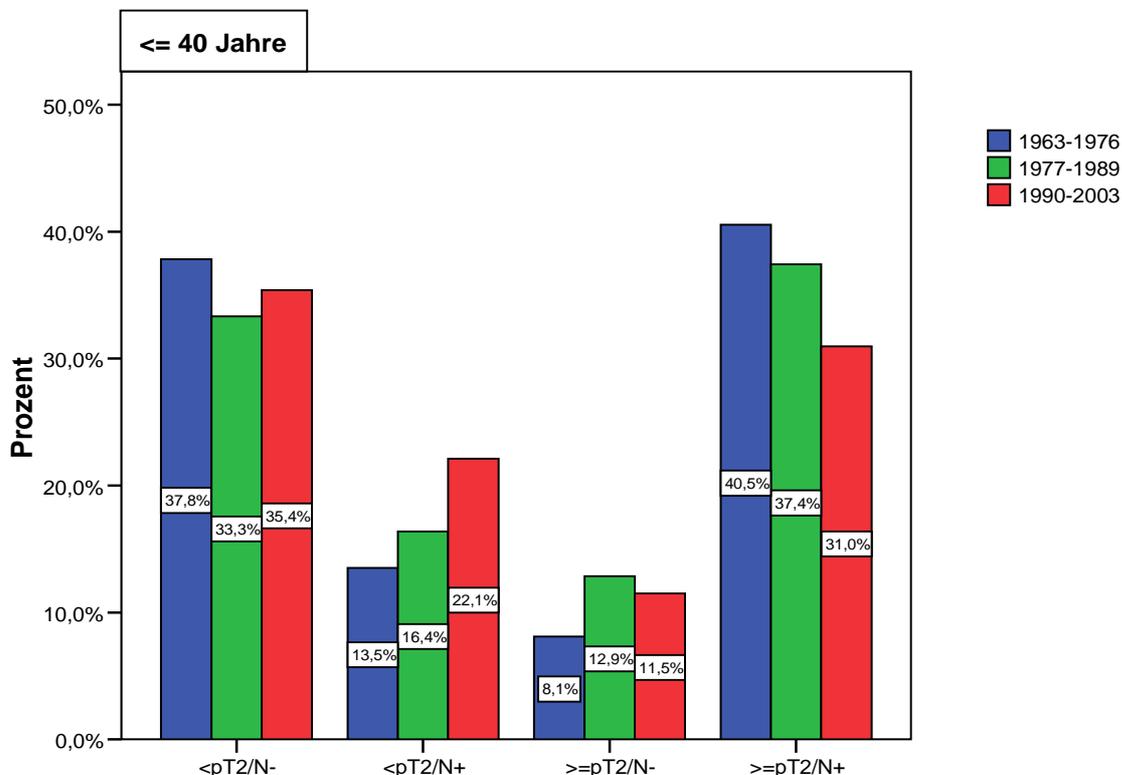


Abbildung 23: Prozentualer Anteil der Tumorerkrankungen in Kombination von TumorgroÙe (< / >= pT2) und Nodalstatus (negativ/positiv) im Vergleich der Jahresbereiche, Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre

Nach Zusammenfassung der Konstellationen  $<$  pT2/N-,  $<$  pT2/N+,  $\geq$  pT2/N- zu „andere“ und Gegenüberstellung den nodalpositiven  $\geq$  pT2-Tumoren war sowohl hinsichtlich der Jahresbereiche als auch der einzelnen Jahre des gesamten Beobachtungszeitraum 1963-2003 in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre kein signifikanter Zusammenhang zwischen „anderen“ und  $\geq$  pT2 / N+ -Tumoren feststellbar ( $p = 0,428$  bzw.  $p = 0,168$ , Chi-Quadrat-Test), wenngleich auch, wie in *Tabelle 14* und *Abbildung 24* erkennbar, eine Abnahme des Anteils der nodalpositiven Tumoren an allen Tumoren der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre auszumachen war (40,5% auf 37,4% auf 31,0%) (*Trendlinie*  $y = -0,0017x + 3,6864$ ).

Auch in der Altersgruppe > 40 Jahre bestand eine Abnahme der nodalpositiven  $\geq$  pT2-Tumoren sowohl zwischen den Jahresbereichen als auch über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg mit statistischer Signifikanz (jeweils  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test) (Trendlinie  $y = -0,0046x + 9,4037$ ).

Im Vergleich zwischen den Altersgruppen zeigte sich, dass der Anteil der nodalpositiven  $\geq$  pT2-Tumoren bei Patientinnen  $\leq$  40 Jahre in allen drei Jahresbereichen größer war als bei Patientinnen > 40 Jahre. Ein signifikanter Unterschied ergab sich hierbei in den Jahresbereichen 1977-1989 ( $p = 0,025$ , Chi-Quadrat-Test) und 1990-2003 ( $p = 0,042$ , Chi-Quadrat-Test).

			JAHRESBEREICH			Gesamt
			1963-1976 <sup>c</sup>	1977-1989 <sup>d</sup>	1990-2003 <sup>e</sup>	
$\leq 40$ J <sup>a</sup>	andere	Anzahl	22	107	78	207
		% von JAHRESBEREICH	59,5%	62,6%	69,0%	64,5%
	$\geq$ pT2/N+	Anzahl	15	64	35	114
		% von JAHRESBEREICH	40,5%	37,4%	31,0%	35,5%
	Gesamt	Anzahl	37	171	113	321
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
$> 40$ J <sup>b</sup>	andere	Anzahl	224	948	1056	2228
		% von JAHRESBEREICH	63,3%	70,9%	77,4%	72,9%
	$\geq$ pT2/N+	Anzahl	130	389	308	827
		% von JAHRESBEREICH	36,7%	29,1%	22,6%	27,1%
	Gesamt	Anzahl	354	1337	1364	3055
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a.  $p = 0,428$ , Chi-Quadrat-Test

b.  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test

c. Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre:  $pN_x n = 22$ ; Altersgruppe  $> 40$  Jahre:  $pN_x n = 334$

d. Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre:  $pN_x n = 15$ ; Altersgruppe  $> 40$  Jahre:  $pN_x n = 201$

e. Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre:  $pN_x n = 2$ ; Altersgruppe  $> 40$  Jahre:  $pN_x n = 62$

Tabelle 14: Vorkommen der Tumoren nach Tumorgöße ( $\leq$  pT2) und Nodalstatus (negativ/positiv) im Vergleich der Jahresbereiche, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq$  /  $>$  40 Jahre)

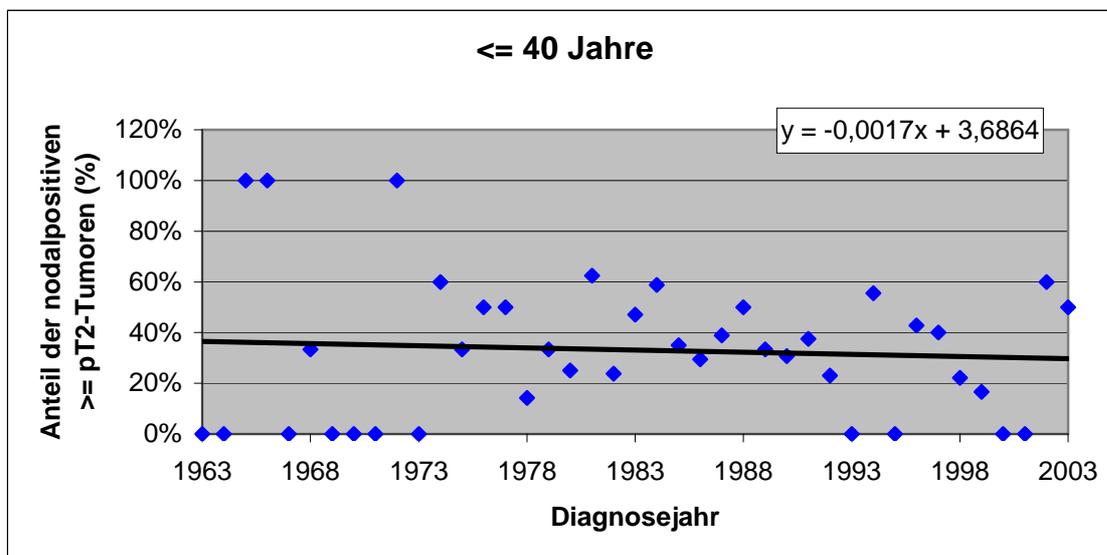


Abbildung 24: Anteil der nodalpositiven  $\geq$  pT2-Tumoren an den Mammakarzinomkrankungen der Patientinnen  $\leq$  40 Jahre von 1963-2003

### 3.4.4.2 Tumorgröße und histologisches Grading

#### 3.4.4.2.1 Zusammenhang zwischen Tumorgröße und histologischem Grading

In beiden Altersgruppen konnte zwischen dem histologischen Grading G1-3 und der Tumorgröße (in mm) eine signifikante positive Korrelation mit Verschlechterung des Gradings bei zunehmender Tumorgröße jeweils in allen drei Jahresbereichen festgestellt werden. Der Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau-b  $\tau_b$  beträgt in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre für den Jahresbereich 1963-1976  $\tau_b = 0,496$  ( $p < 0,0001$ ), für den Jahresbereich 1977-1989  $\tau_b = 0,241$  ( $p < 0,0001$ ) und für den Jahresbereich 1990-2003  $\tau_b = 0,242$  ( $p = 0,002$ ) (Altersgruppe  $> 40$  Jahre:  $\tau_b = 0,224$  bzw.  $\tau_b = 0,211$  bzw.  $\tau_b = 0,215$ ; jeweils  $p < 0,0001$ ).

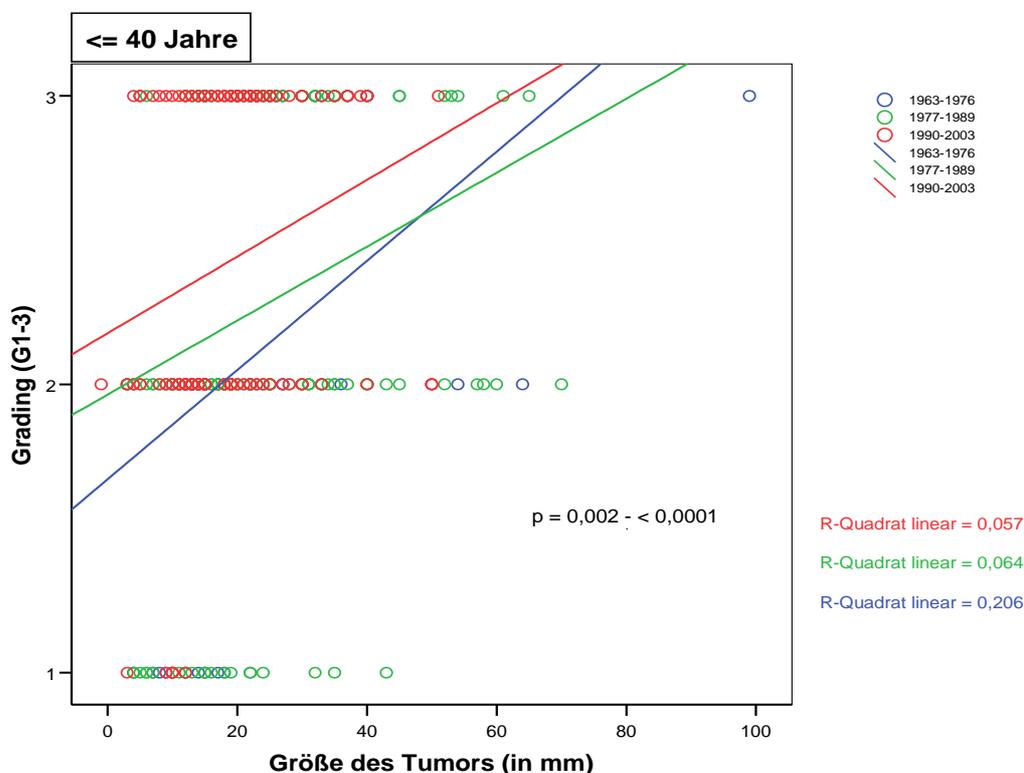


Abbildung 25: Histologisches Grading (G1-3) in Abhängigkeit von der Tumorgröße je Jahresbereich, Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre

Bei der Betrachtung des histologischen Gradings G1 vs. G2-3 zeigte sich, dass sich in beiden Altersgruppen in jeweils allen drei Jahresbereichen ein signifikanter Zusammenhang zwischen  $< / \geq$  pT2 und Grading G1 / G2-3 mit häufigerem Auftreten eines G2-3-Gradings als eines G1-Gradings sowohl bei  $< pT2$ - als auch  $\geq pT2$ -Tumoren ergab.  $\geq pT2$ -Tumoren hatten in beiden Altersgruppen signifikant häufiger ein G2-3-Grading als  $< pT2$ -Tumoren ( $p = 0,030 - < 0,0001$ ).

### 3.4.4.2.2 pT-Stadium (< / >= pT2) und histologisches Grading (G1 / G2-3)

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre war im Gesamten und in den beiden Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989 der größte Anteil der Tumoren  $\geq$  pT2 / G2-3 (insgesamt 45,8%, bzw. 49,2% vs. 46,7%), gefolgt von  $<$  pT2 / G2-3-Tumoren (41,6%, bzw. 25,4% vs. 40,2%). Im Jahresbereich 1990-2003 waren die meisten Tumoren  $<$  pT2 / G2-3 (52,2%), am zweithäufigsten traten die  $\geq$  pT2 / G2-3-Tumoren (42,6%) auf. In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre waren die Tumoren insgesamt und im Jahresbereich 1990-2003 am häufigsten  $<$  pT2 / G2-3, während in den beiden Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989 am häufigsten  $\geq$  pT2 / G2-3-Tumoren vorkamen.

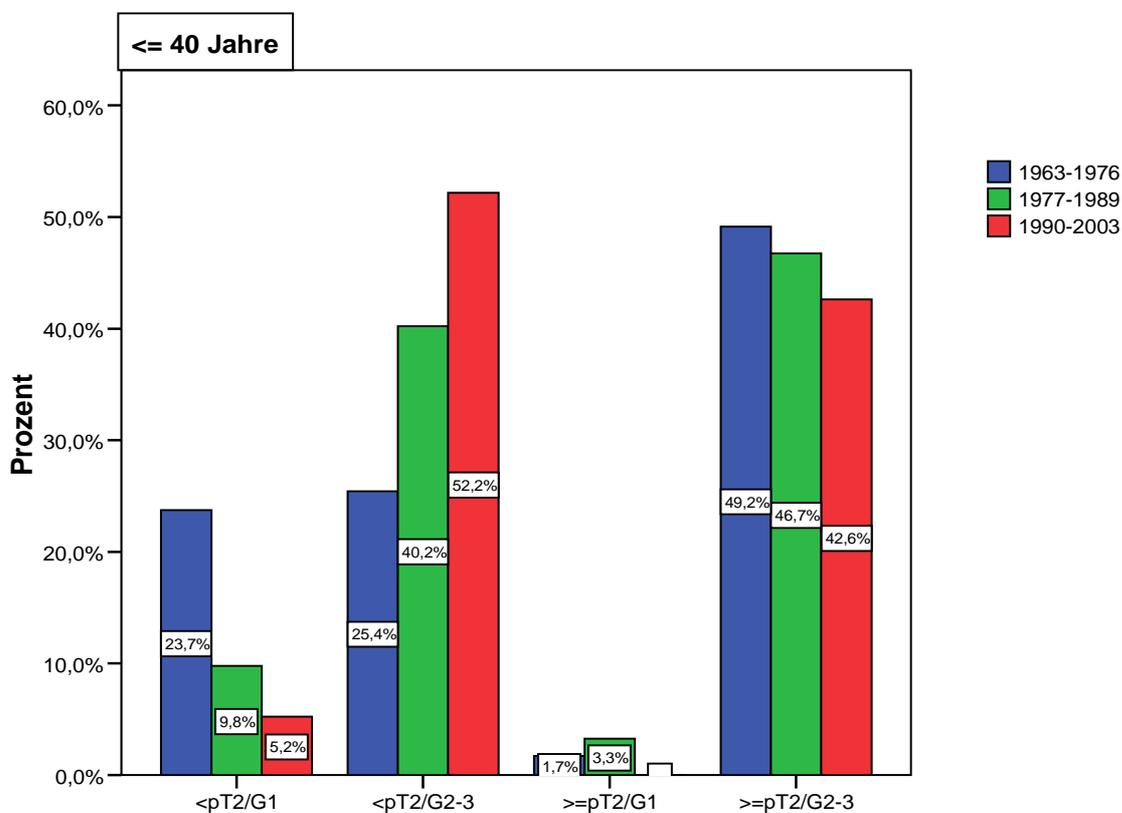


Abbildung 26: Prozentualer Anteil der Tumorerkrankungen in Kombination von TumorgroÙe (< / >= pT2) und histologischem Grading (G1 / G2-3) im Vergleich der Jahresbereiche, Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre

Nach Zusammenfassung der Tumoren  $<$  pT2 / G1,  $<$  pT2 / G2-3 und  $\geq$  pT2 / G1 zu „andere“ und Gegenüberstellung den  $\geq$  pT2 / G2-3-Tumoren ließ sich in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre weder zwischen Jahresbereichen noch über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg ein signifikanter Zusammenhang feststellen ( $p = 0,669$  bzw.  $p = 0,080$ , Chi-Quadrat-Test). Insgesamt war aber eine Abnahme der  $\geq$  pT2 / G2-3-Tumoren an den Tumorerkrankungen zu beobachten (49,2% auf 46,7% auf 42,9%) (Trendlinie  $y = -0,0043x + 9,0298$ ) (siehe Abbildung 27).

In der Altersgruppe > 40 Jahre bestand sowohl zwischen den Jahresbereichen als auch zwischen den einzelnen Jahren des gesamten Beobachtungszeitraumes 1963-2003 ein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich der Aufteilung in  $\geq$  pT2 / G2-3-Tumoren und „andere“ und damit eine signifikante Abnahme der  $\geq$  pT2 / G2-3-Tumoren (jeweils  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test) (*Trendlinie*  $y = -0,0037x + 7,7418$ ).

Im Vergleich der Altersgruppen fiel auf, dass Patientinnen  $\leq$  40 Jahre zwar öfter einen  $\geq$  pT2 / G2-3-Tumor hatten als Patientinnen > 40 Jahre; dies stellte sich aber in keinem der drei Jahresbereiche als statistisch signifikant heraus ( $p = 0,050 - 0,386$ , Chi-Quadrat-Test).

			JAHRESBEREICH			Gesamt
			1963-1976	1977-1989	1990-2003	
$\leq 40$ J <sup>a</sup>	andere	Anzahl	30	98	66	194
		% von JAHRESBEREICH	50,8%	53,3%	57,4%	54,2%
	$\geq$ pT2/G2-3	Anzahl	29	86	49	164
		% von JAHRESBEREICH	49,2%	46,7%	42,6%	45,8%
	Gesamt	Anzahl	59	184	115	358
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
$> 40$ J <sup>b</sup>	andere	Anzahl	390	887	947	2224
		% von JAHRESBEREICH	56,7%	57,7%	66,4%	60,9%
	$\geq$ pT2/G2-3	Anzahl	298	651	479	1428
		% von JAHRESBEREICH	43,3%	42,3%	33,6%	39,1%
	Gesamt	Anzahl	688	1538	1426	3652
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a.  $p = 0,669$ , Chi-Quadrat-Test

b.  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test

Tabelle 15: Verteilung der Tumoren nach Tumorgöße ( $\leq$  pT2) und histologischem Grading (G1 / G2-3) im Vergleich der Jahresbereiche, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq$  /  $>$  40 Jahre)

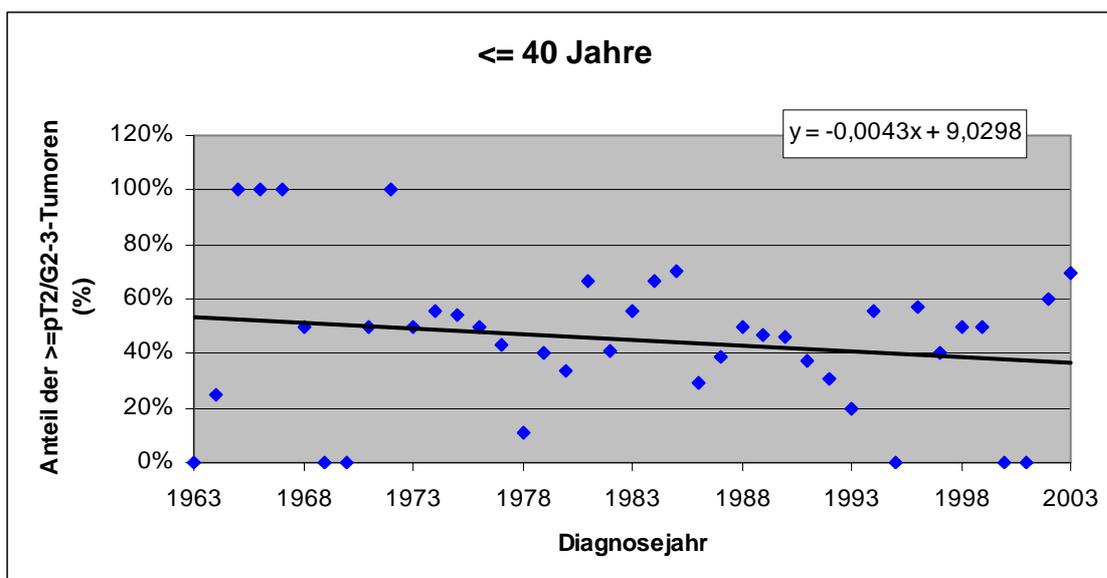


Abbildung 27: Anteil der  $\geq$  pT2 / G2-3-Tumoren an allen Mammakarzinomerkrankungen der Patientinnen  $\leq$  40 Jahre von 1963-2003

### 3.4.4.3 pT-Stadium und Hormonrezeptorstatus

#### 3.4.4.3.1 Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Hormonrezeptorstatus

In beiden Altersgruppen bestand in beiden Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 zwischen Tumorgröße und Hormonrezeptorstatus eine negative Korrelation nach Kendall-Tau-b  $\tau_b$  mit einem häufiger negativen Hormonrezeptorstatus bei zunehmender Tumorgröße, was sich lediglich in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre signifikant darstellte (Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre:  $\tau_b = -0,102$  ( $p = 0,186$ ) bzw.  $\tau_b = -0,004$ ,  $p = 0,965$ ; Altersgruppe  $> 40$  Jahre:  $\tau_b = -0,063$ ,  $p = 0,011$  bzw.  $\tau_b = -0,051$ ;  $p = 0,026$ ).

#### 3.4.4.3.2 pT-Stadium ( $< / \geq$ pT2) und Hormonrezeptorstatus (negativ/positiv)

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre kamen insgesamt und im Jahresbereich 1977-1989 am häufigsten hormonrezeptornegative  $\geq$  pT2-Tumoren vor (30,8% bzw. 39,0%), im Jahresbereich 1990-2003 am häufigsten hormonrezeptorpositive  $<$  pT2-Tumoren (28,2%). In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre waren insgesamt und im Jahresbereich 1990-2003 am häufigsten hormonrezeptorpositive  $<$  pT2-Tumoren zu finden (41,8% bzw. 51,3%), während im Jahresbereich 1977-1989 hormonrezeptorpositive  $<$  pT2- und  $\geq$  pT2-Tumor in nahezu der gleichen Häufigkeit auftraten (30,5% bzw. 31,1%).

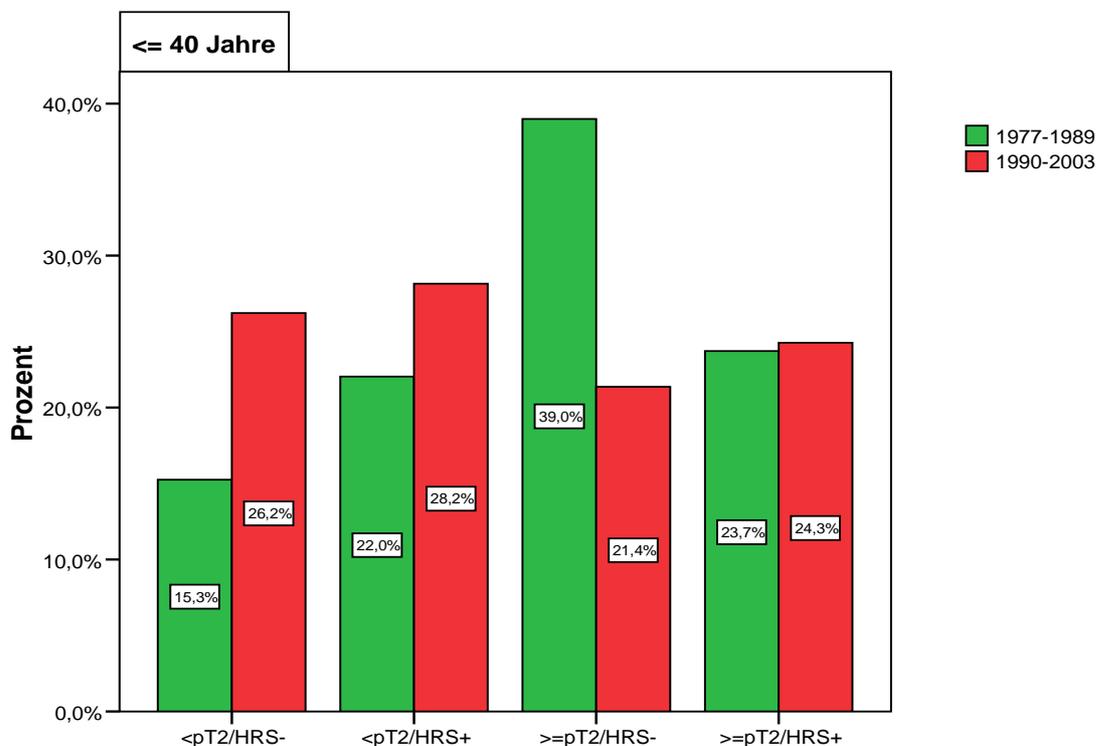


Abbildung 28: Prozentualer Anteil der Tumorerkrankungen in Kombination von Tumorgröße ( $< / \geq$  pT2) und Hormonrezeptorstatus (negativ/positiv) im Vergleich der Jahresbereiche 1977-1989 und 1990-2003, Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre

Nach Zusammenfassung der Tumorkonstellationen  $< pT2 / HRS-$ ,  $< pT2 / HRS+$  und  $\geq pT2 / HRS+$  zu „andere“ und Gegenüberstellung den  $\geq pT2 / HRS-$ -Tumoren zeigte sich in beiden Altersgruppen sowohl eine signifikante Abnahme der  $\geq pT2 / HRS-$ -Tumoren von 1977-1989 auf 1990-2003 ( $p = 0,005$  bzw.  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test) als auch über den gesamten Beobachtungszeitraum 1977-2003 ( $p = 0,022$  bzw.  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test) (Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre: *Trendlinie*:  $y = -0,0082x + 16,501$ ; Altersgruppe  $> 40$  Jahre: *Trendlinie*  $y = -0,0105x + 27,017$ ).

Im Vergleich zwischen den beiden Altersgruppen ergab sich in beiden Jahresbereichen ein signifikant größerer Anteil von  $\geq pT2 / HRS-$ -Tumoren an den Tumorerkrankungen bei Patientinnen  $\leq 40$  Jahre als bei Patientinnen  $> 40$  Jahre ( $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test).

			JAHRESBEREICH		Gesamt
			1977-1989 <sup>c</sup>	1990-2003 <sup>d</sup>	
$\leq 40J^a$	andere	Anzahl	72	81	153
		% von JAHRESBEREICH	61,0%	78,6%	69,2%
	$\geq pT2/HRS-$	Anzahl	46	22	68
		% von JAHRESBEREICH	39,0%	21,4%	30,8%
	Gesamt	Anzahl	118	103	221
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%
$> 40J^b$	andere	Anzahl	868	1206	2074
		% von JAHRESBEREICH	78,3%	90,7%	85,1%
	$\geq pT2/HRS-$	Anzahl	240	124	364
		% von JAHRESBEREICH	21,7%	9,3%	14,9%
	Gesamt	Anzahl	1108	1330	2438
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%

a.  $p = 0,005$ , Chi-Quadrat-Test

b.  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test

c. Hormonrezeptorstatus unbekannt: Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre  $n = 66$ ; Altersgruppe  $> 40$  Jahre  $n = 430$

d. Hormonrezeptorstatus unbekannt: Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre  $n = 12$ ; Altersgruppe  $> 40$  Jahre  $n = 96$

**Tabelle 16 : Verteilung der Tumoren nach Tumorgöße ( $</\geq pT2$ ) und Hormonrezeptorstatus (negativ/positiv) im Vergleich der Jahresbereiche 1977-1989 und 1990-2003, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq / > 40$  Jahre)**

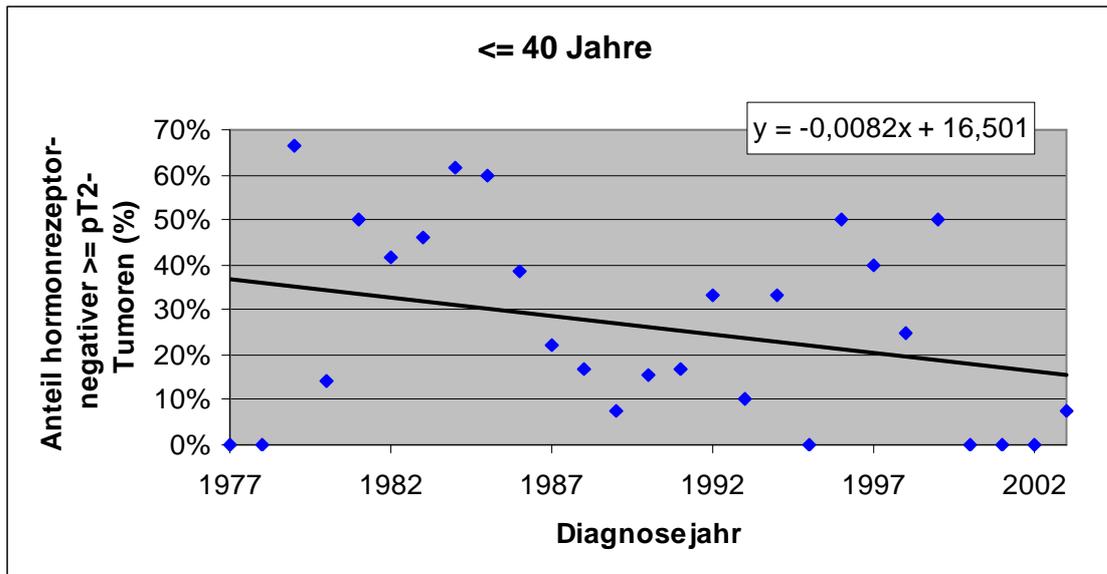


Abbildung 29: Anteil der hormonrezeptornegativen  $\geq$  pT2-Tumoren an allen Mammakarzinomerkrankungen der Patientinnen  $\leq$  40 Jahre von 1977-2003

### 3.4.5 Therapie

Im Folgenden erfolgt eine verkürzte Darstellung der während des Beobachtungszeitraumes durchgeführten Therapien; für ausführlichere Informationen sei auf „data on file“ verwiesen.

In der Altersgruppe  $\leq$  40 Jahre wurde in 97,2% der Fälle primär operiert (Jahresbereich 1963-1976: 98,3%, Jahresbereich 1977-1989: 99,5%, Jahresbereich 1990-2003: 93,0%), in der Altersgruppe  $>$  40 Jahre in 96,2% der Fälle (Jahresbereich 1963-1976: 86,6%, Jahresbereich 1977-1989: 98,8%, Jahresbereich 1990-2003: 98,0%).

Bei 1,0% der Fälle lag keine Informationen bezüglich der Primärtherapie vor (Altersgruppe  $\leq$  40 Jahre: 1,4%, Altersgruppe  $>$  40 Jahre: 1,0%), bei 0,2% wurde keine primäre Therapie durchgeführt (Altersgruppe  $\leq$  40 Jahre: 0,3% [1990-2003]; Altersgruppe  $>$  40 Jahre: 0,2%).

Eine primäre Chemotherapie erhielten 0,9% der Patientinnen (Altersgruppe  $\leq$  40 Jahre: 0,8% [1990-2003]; Altersgruppe  $>$  40 Jahre: 0,2% [1990-2003]), eine Kombination Radiatio-Operation erhielten 2,2% der Patientinnen (Altersgruppe  $\leq$  40 Jahre: 0,3% [1963-1976]; Altersgruppe  $>$  40 Jahre: 2,4% [1963-1976 und 1977-1989]).

### 3.4.5.1 Operatives Vorgehen

Zur anschaulicheren Darstellung und zum besseren Vergleich wurden im Folgenden die brusterhaltende Therapie (BET), BET mit anschließender sekundärer Nachresektion, BET mit anschließender sekundärer Lymphonodektomie, BET mit anschließend abgelehnter sekundärer Mastektomie / Nachresektion / Lymphonodektomie und Operation mit Reduktion zusammengefasst. Als Mastektomie wurde die Summe der Fälle der BET mit sekundärer Mastektomie, Mastektomie mit / ohne Aufbau und die Operationsmethode nach Halsted bezeichnet.

Bei der getrennten Betrachtung der Altersgruppen war jeweils eine signifikante Zunahme der BET und eine Abnahme der Mastektomie zu erkennen (jeweils  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test). So verdoppelte sich in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre der Anteil der brusterhaltend therapierten Frauen von 31,0% auf 38,8% auf 69,2%. In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre betrug der Anteil der Frauen mit BET im Jahresbereich 1990-2003 das 4fache dessen im Jahresbereich 1963-1976 (Jahresbereich 1963-1976: 14,8%; Jahresbereich 1977-1989: 24,1%; Jahresbereich 1990-2003: 60,2%).

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre war eine BET in den Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989 signifikant häufiger durchgeführt worden als in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre, während im Jahresbereich 1990-2003 kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar war (Jahresbereich 1963-1976: 31,0% vs. 14,8%,  $p = 0,001$ ; Jahresbereich 1977-1989: 38,8% vs. 24,1%,  $p < 0,0001$ ; Jahresbereich 1990-2003: 69,2% vs. 60,2%,  $p = 0,067$ , jeweils Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich).

### 3.4.6 Postoperative Therapie

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre betrug der Anteil ohne postoperative Therapie laut den zum Behandlungszeitpunkt geltenden Empfehlungen 12,4%, in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre 20,0%, wobei in beiden Altersgruppen der größte Anteil im Jahresbereich 1977-1989 zu finden war (Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre: 1,7% vs. 17,5% vs. 9,3%; Altersgruppe  $> 40$  Jahre: 6,2% vs. 27,6% vs. 17,5%). Von den Patientinnen  $\leq 40$  Jahre lehnten 2,6% eine adjuvante Therapie ab, von den Patientinnen  $> 40$  Jahre 2,1%.

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre wurden im Jahresbereich 1963-1976 96,6% der Patientinnen postoperativ einer Radiotherapie unterzogen, im Jahresbereich 1977-1989 57,9% und im Jahresbereich 1990-2003 67,3% (gesamt 67,2%). In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre waren es im Jahresbereich 1963-

1976 93,3%, im Jahresbereich 1977-1989 50,8% und im Jahresbereich 1990-2003 56,4% (gesamt 60,2%). In beiden Altersgruppen war die Abnahme der postoperativ durchgeführten adjuvanten Radiotherapien vom Jahresbereich 1963-1976 auf 1977-1989 statistisch signifikant (jeweils  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test), während der Anstieg von 1977-1989 auf 1990-2003 nur in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre statistisch signifikant war ( $p = 0,001$ , Chi-Quadrat-Test; Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre:  $p = 0,247$ , Chi-Quadrat-Test).

Im Vergleich zwischen den Altersgruppen ließ sich beobachten, dass Patientinnen  $\leq 40$  Jahre in allen drei Jahresbereichen häufiger eine Radiotherapie erhielten als Patientinnen  $> 40$  Jahre, wobei sich der Unterschied zwischen den Altersgruppen hinsichtlich der Durchführung einer Radiotherapie nur im Jahresbereich 1990-2003 als statistisch signifikant erwies ( $p = 0,028$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich).

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Jahresbereichen bei Radiotherapie nach BET (Jahresbereich 1963-1976 100%, Jahresbereich 1977-1989 90,1%, Jahresbereich 1990-2003 85,1%;  $p = 0,179$ , Chi-Quadrat-Test). Nach Mastektomie war eine signifikante Abnahme der durchgeführten Radiotherapien über den Beobachtungszeitraum zu beobachten (95,0% vs. 37,5% vs. 27,3%;  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test). In den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 wurden nach BET signifikant häufiger Radiotherapien durchgeführt als nach Mastektomie (90,1% vs. 37,5% bzw. 85,1% vs. 27,3%; jeweils  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test).

Auch in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Jahresbereichen hinsichtlich der Durchführung einer Radiotherapie nach BET ( $p = 0,688$ , Chi-Quadrat-Test). Nach Mastektomie kam es wie in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre zu einer statistisch signifikanten Abnahme der durchgeführten Radiotherapien über den Beobachtungszeitraum hinweg ( $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test). In den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 wurde nach BET ebenfalls signifikant häufiger eine adjuvante Strahlentherapie begonnen als nach einer Mastektomie (jeweils  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test), während im Jahresbereich 1963-1976 signifikant mehr Patientinnen nach Mastektomie eine adjuvante Strahlentherapie erhielten als nach BET ( $p = 0,001$ , Chi-Quadrat-Test).

In allen drei Jahresbereichen errechnete sich mittels Chi-Quadrat-Test kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen hinsichtlich Radiotherapie nach BET oder Mastektomie (BET / ME: Jahresbereich 1963-1976:  $p = 0,082$  /  $p = 0,932$ ; Jahresbereich 1977-1989:  $p = 0,091$  /  $p = 0,484$ ; Jahresbereich 1990-2003:  $p = 0,730$  /  $p = 0,068$ ).

### 3.4.7 Adjuvante systemische Therapie

#### 3.4.7.1 Adjuvante Chemotherapie

Im Jahresbereich 1963-1976 lagen keine Fallzahlen für die Durchführung einer Chemotherapie vor.

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre betrug der Anteil der Patientinnen, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, 34,8% (Jahresbereich 1977-1989: 41,0%, Jahresbereich 1990-2003: 43,0%), wovon im Jahresbereich 1977-1989 10,6% und im Jahresbereich 1990-2003 4,3% die Chemotherapie abbrachen. In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre erhielten 16,1% der Patientinnen mit primär operativer Therapie eine Chemotherapie, wovon im Jahresbereich 1977-1989 5,9% und im Jahresbereich 1990-2003 5,3% die Chemotherapie abbrachen.

In beiden Altersgruppen besteht kein statistischer Unterschied hinsichtlich der Durchführung einer Chemotherapie zwischen den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 (Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre:  $p = 0,738$ ; Altersgruppe  $> 40$  Jahre:  $p = 0,480$ , Chi-Quadrat-Test). Auch der Anteil der Patientinnen, die die Chemotherapie abbrachen, unterschied sich statistisch nicht zwischen den beiden Jahresbereichen (Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre:  $p = 0,442$ ; Altersgruppe  $> 40$  Jahre:  $p = 0,738$ , Chi-Quadrat-Test).

Im Vergleich zwischen den beiden Altersgruppen ließ sich erkennen, dass Patientinnen  $\leq 40$  Jahre jeweils häufiger eine adjuvante Chemotherapie erhielten als Patientinnen  $> 40$  Jahre, was sich auch statistisch signifikant darstellte (Jahresbereich 1977-1989: 41,0% vs. 19,9%; Jahresbereich 1990-2003: 43,0% vs. 18,9%; jeweils  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test). Zwischen den beiden Jahresbereichen war statistisch kein Zusammenhang bezüglich der Altersgruppe und dem Abbrechen der Chemotherapie festzustellen ( $p = 0,177$ , Chi-Quadrat-Test).

#### 3.4.7.2 Adjuvante Hormontherapie

Lediglich 4,0% der Patientinnen der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre erhielten eine adjuvante Hormontherapie (Jahresbereich 1963-1976: 3,4%, Jahresbereich 1977-1989: 1,1%, Jahresbereich 1990-2003: 9,3%), wobei die Zunahme von 3,4% (1963-1976) auf 9,3% (1990-2003) statistisch signifikant war ( $p = 0,003$ , Chi-Quadrat-Test).

In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre wurden dahingegen 19,2% der Patientinnen einer Hormontherapie unterzogen. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Durchführung einer Hormontherapie zwischen den Jahresbereichen mit Zunahme der Durchführung einer Hormontherapie von 1,3% (1963-1976) auf 14,4% (1977-1989) auf 32,1% (1990-2003) ( $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test).

### **3.5 Posttherapeutischer Verlauf**

#### **3.5.1 Ausscheiden aus der Nachbeobachtung**

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre wurden 129 Todesfälle gezählt (36,0% der Patientinnen  $\leq 40$  Jahre) (Jahresbereich 1963-1976: 64,4%,  $n = 38$ ; Jahresbereich 1977-1989: 38,6%,  $n = 71$ ; Jahresbereich 1990-2003: 17,4%,  $n = 20$ ) und in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre 1240 Todesfälle (34,0% der Patientinnen  $> 40$  Jahre) (Jahresbereich 1963-1976: 68,6%,  $n = 472$ ; Jahresbereich 1977-1989: 38,2%,  $n = 588$ ; Jahresbereich 1990-2003: 12,6%,  $n = 180$ ). In beiden Altersgruppen war eine signifikante Abnahme der Todesfälle zu erkennen (jeweils  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test).

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre beträgt der Anteil der brustkrebsassoziierten Todesfälle an allen Todesfällen 80,6% (Jahresbereich 1963-1976: 94,7%; Jahresbereich 1977-1989: 76,1%; Jahresbereich 1990-2003: 70,0%), während in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre 55,0% brustkrebsassoziiert waren (Jahresbereich 1963-1976: 55,3%; Jahresbereich 1977-1989: 51,9%; Jahresbereich 1990-2003: 64,4%) Aufgrund einer anderen oder unbekanntem Ursache waren in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre 19,4% verstorben (Jahresbereich 1963-1976: 5,2%, Jahresbereich 1977-1989: 23,9%, Jahresbereich 1990-2003: 30%) und in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre 45,0% (Jahresbereich 1963-1976: 44,7% Jahresbereich 1977-1989: 48,1% Jahresbereich 1990-2003: 35,6%).

In allen drei Jahresbereichen ergab sich zwischen den Altersgruppen kein Unterschied bezüglich „nicht gestorben“ vs. „gestorben“ (Jahresbereich 1963-1976:  $p = 0,506$ ; Jahresbereich 1977-1989:  $p = 0,925$ ; Jahresbereich 1990-2003:  $p = 0,143$ , Chi-Quadrat-Test).

			JAHRESBEREICH			Gesamt
Todesursache			1963-1976 <sup>c</sup>	1977-1989 <sup>c</sup>	1990-2003 <sup>d</sup>	
<= 40J <sup>a</sup>	Folge d. MammaCa	Anzahl	36	54	14	104
		% von JAHRESBEREICH	94,7%	76,1%	70,0%	80,6%
	andere Erkrankung	Anzahl	1	1	1	3
		% von JAHRESBEREICH	2,6%	1,4%	5,0%	2,3%
	unbekannt	Anzahl	1	16	5	22
		% von JAHRESBEREICH	2,6%	22,5%	25,0%	17,1%
	Gesamt	Anzahl	38	71	20	129
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
> 40J <sup>b</sup>	Folge d. MammaCa	Anzahl	261	305	116	682
		% von JAHRESBEREICH	55,3%	51,9%	64,4%	55,0%
	andere Erkrankung	Anzahl	144	177	19	340
		% von JAHRESBEREICH	30,5%	30,1%	10,6%	27,4%
	unbekannt	Anzahl	67	106	45	218
		% von JAHRESBEREICH	14,2%	18,0%	25,0%	17,6%
	Gesamt	Anzahl	472	588	180	1240
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a.  $p = 0,068$ , Chi-Quadrat-Test

b.  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test

c. jeweils  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

d.  $p = 0,726$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

**Tabelle 17: Darstellung der Todesfälle mit Todesursachen je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre)**

In der Gegenüberstellung der Todesursache „Mammakarzinom“ vs. „andere“ (Zusammenfassung „Todesursache aufgrund einer anderen Erkrankung“ und „Todesursache unbekannt“) zeigte sich, dass in der Altersgruppe <= 40 Jahre der Anteil der Todesfälle in Folge des Mammakarzinoms von 94,7% auf 76,1% auf 70,0% signifikant abnahm ( $p = 0,027$ , Chi-Quadrat-Test), und in der Altersgruppe > 40 Jahre von 55,3% auf 51,9% auf 64,4% signifikant zunahm ( $p = 0,012$ , Chi-Quadrat-Test).

Patientinnen <= 40 Jahre starben in allen drei Jahresbereichen häufiger an den Folgen des Mammakarzinoms als Patientinnen > 40 Jahre (Jahresbereich 1963-1976: 94,7% vs. 55,3%; Jahresbereich 1977-1989: 76,1% vs. 51,9%; Jahresbereich 1990-2003: 70,0% vs. 64,4%), wobei sich statistisch signifikante Unterschiede für die Jahresbereiche 1963-1976 und 1977-1989 berechnen ließen (jeweils  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test) (Jahresbereich 1990-2003:  $p = 0,621$ , Chi-Quadrat-Test).

			JAHRESBEREICH			Gesamt
Todesursache			1963-1976 <sup>c</sup>	1977-1989 <sup>c</sup>	1990-2003 <sup>d</sup>	
<= 40J <sup>a</sup>	Folge d. MammaCa	Anzahl	36	54	14	104
		% von JAHRESBEREICH	94,7%	76,1%	70,0%	80,6%
	andere Ursache	Anzahl	2	17	6	25
		% von JAHRESBEREICH	5,3%	23,9%	30,0%	19,4%
	Gesamt	Anzahl	38	71	20	129
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
> 40J <sup>b</sup>	Folge d. MammaCa	Anzahl	261	305	116	682
		% von JAHRESBEREICH	55,3%	51,9%	64,4%	55,0%
	andere Ursache	Anzahl	211	283	64	558
		% von JAHRESBEREICH	44,7%	48,1%	35,6%	45,0%
	Gesamt	Anzahl	472	588	180	1240
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a.  $p = 0,027$ , Chi-Quadrat-Test

b.  $p = 0,012$ , Chi-Quadrat-Test

c. jeweils  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

d.  $p = 0,621$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

Tabelle 18: Todesursache (Mammakarzinom vs. andere) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre)

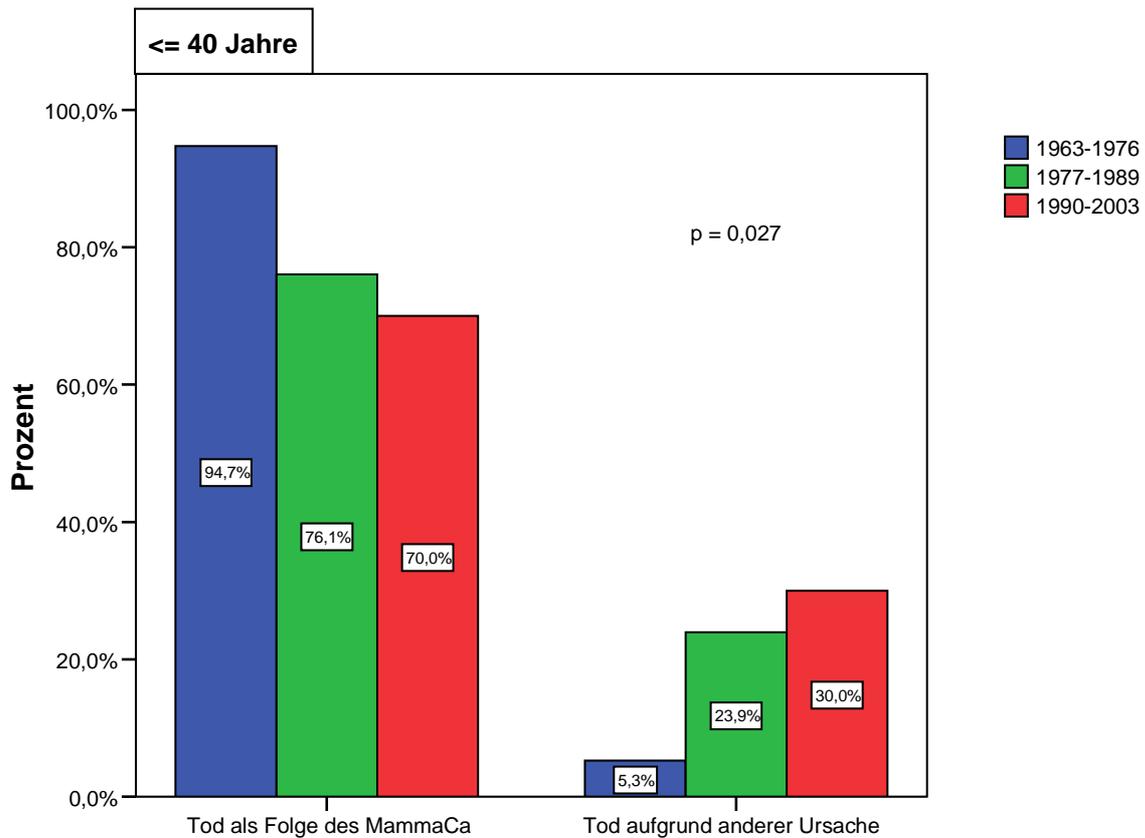


Abbildung 30: Ausscheiden aus der Nachbeobachtung aufgrund Tod je Jahresbereich, Altersgruppe <= 40 Jahre

### 3.5.2 Kumulative Anzahl verstorbener Patientinnen durch Mammakarzinom

Die Nachbeobachtungszeit des letzten Jahresbereichs entspricht nicht der der anderen beiden Jahresbereiche. Somit ist dessen Vergleichbarkeit eingeschränkt (vgl. 3.3), denn aufgrund der teilweise kurzen Nachbeobachtungszeit der Patientinnen des Jahresbereichs 1990-2003 waren zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie noch nicht alle Todesfälle in der Datenbank erfasst.

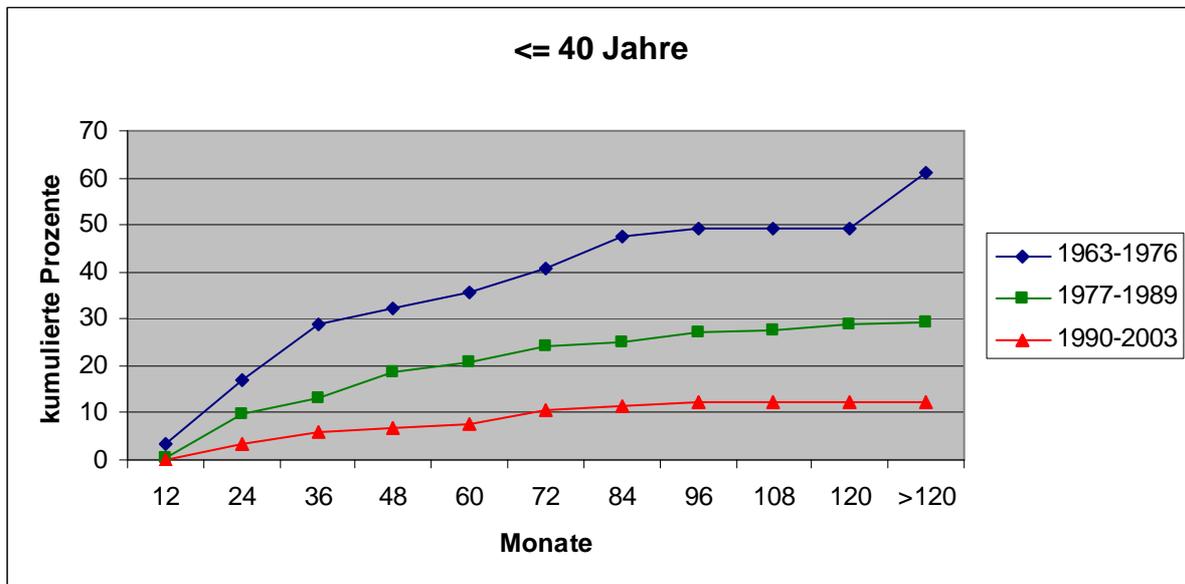


Abbildung 31: Kumulative Anzahl verstorbener Patientinnen als Folge des Mammakarzinoms, Altersgruppe <= 40 Jahre

#### <= 40 Jahre

Follow Up (Monate)	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	>120	
1963-1976	2	10	17	19	21	24	28	29	29	29	36	kum. Anzahl der Pat.
	3,4	17,0	28,8	32,2	35,6	40,7	47,5	49,2	49,2	49,2	61,0	% von 59 Pat.
1977-1989	1	18	24	34	38	44	46	50	51	53	54	kum. Anzahl der Pat.
	0,5	9,8	13,0	18,5	20,7	24,0	25,0	27,2	27,7	28,8	29,3	% von 184 Pat.
1990-2003	-	4	7	8	9	12	13	14	14	14	14	kum. Anzahl der Pat.
	0,0	3,5	6,1	7,0	7,8	10,4	11,3	12,2	12,2	12,2	12,2	% von 115 Pat.

Tabelle 19: Kumulative Anzahl verstorbener Patientinnen als Folge des Mammakarzinoms, Altersgruppe <= 40 Jahre

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre stieg die Anzahl brustkrebsassoziierter Todesfälle in den ersten 3 Jahren (36 Monaten) des Jahresbereichs 1963-1976 am steilsten von allen drei Jahresbereichen und auch innerhalb des gesamten Jahresbereichs 1963-1976 an. Im Jahresbereich 1977-1989 blieb der erste Anstieg über 6 Jahre (72 Monate) annähernd konstant. Im Jahresbereich 1990-2003 verlief der Anstieg der Kurve bis zum 36. Monat der Nachbeobachtungszeit konstant, danach kam es zu einer Abflachung. Im Jahresbereich 1990-2003 waren keine Patientinnen innerhalb des ersten Jahres als Folge des Mammakarzinoms verstorben. Nach 3 Jahren waren im Jahresbereich 1963-1976 28,8% der Patientinnen in der Folge ihrer Brustkrebserkrankung verstorben, im Jahresbereich 1977-1989 18,5% und im Jahresbereich 1990-2003 6,1%. In den folgenden 4 Jahren blieb der Anstieg im Jahresbereich 1963-1976 gleichmäßig, so dass nach 84 Monaten (7 Jahre) bereits 47,5% der Patientinnen verstorben waren (Jahresbereich 1977-1989: 25,0%; Jahresbereich 1990-2003: 11,3%).

Vom 96. bis 120. Monat kamen in allen drei Jahresbereichen kaum bzw. keine Todesfälle als Folge des Mammakarzinoms hinzu. Insgesamt starben 8 Patientinnen  $\leq 40$  Jahre mehr als 10 Jahre nach Diagnosestellung des Mammakarzinoms (Jahresbereich 1963-1976:  $n = 7$ ; Jahresbereich 1977-1989:  $n = 1$ ).

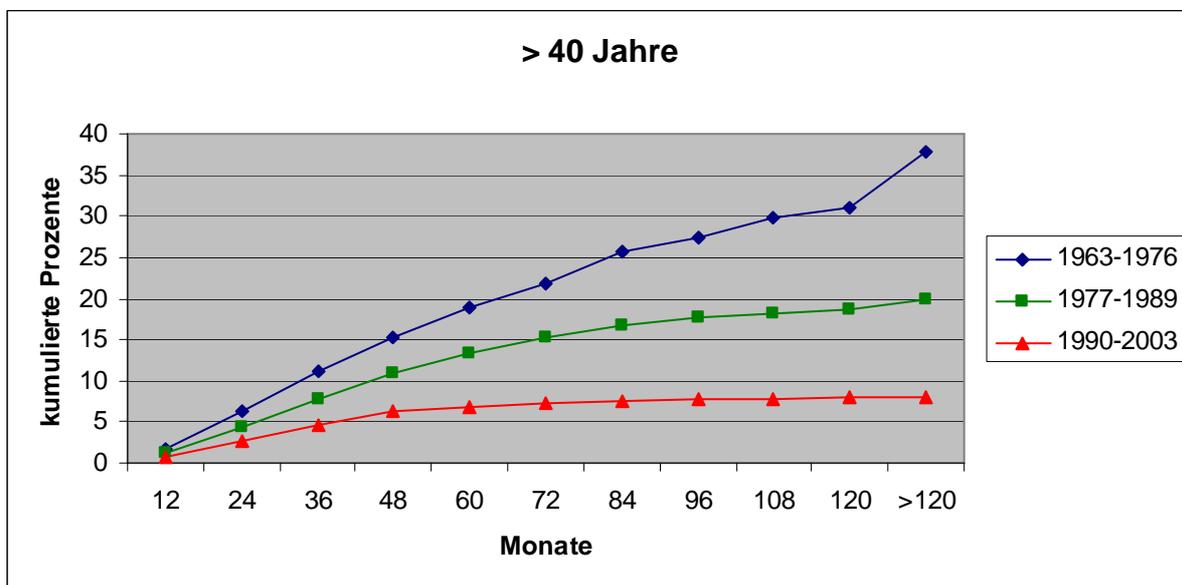


Abbildung 32: Kumulative Anzahl verstorbener Patientinnen in Folge des Mammakarzinoms, Altersgruppe > 40 Jahre

**> 40 Jahre**

Follow Up (Monate)	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	>120	
1963-1976	12	43	76	105	131	150	176	188	204	213	261	kum. Anzahl der Pat.
	1,7	6,3	11,1	15,3	19,0	21,8	25,6	27,3	29,7	31,0	37,9	% von 688 Pat.
1977-1989	20	68	120	169	205	236	257	272	282	287	305	kum. Anzahl der Pat.
	1,3	4,4	7,8	11,0	13,3	15,3	16,7	17,7	18,3	18,7	19,8	% von 1538 Pat.
1990-2003	12	37	66	88	98	103	106	110	111	113	116	kum. Anzahl der Pat.
	0,8	2,6	4,6	6,2	6,9	7,2	7,4	7,7	7,8	7,9	8,1	% von 1426 Pat.

**Tabelle 20: Kumulative Anzahl verstorbener Patientinnen als Folge des Mammakarzinoms, Altersgruppe > 40 Jahre**

In der Altersgruppe > 40 Jahre blieb der Anstieg im Jahresbereich 1963-1976 in den ersten 7 Jahren (84 Monaten) nahezu konstant, so dass nach 84 Monaten 25,6% der Patientinnen verstorben waren. Im Jahresbereich 1977-1989 ist ein konstanter Anstieg über die ersten 6 Jahre (72 Monate) festzustellen und nach diesen 6 Jahren waren 15,3% der Patientinnen gestorben. Der Anstieg im Jahresbereich 1990-2003 blieb über die ersten 4 Jahre (48 Monate) konstant, wonach 6,2% der Patientinnen verstorben waren. Daraufhin kamen nur noch wenige Todesfälle als Folge des Mammakarzinoms hinzu. Mehr als 10 Jahre nach Diagnosestellung verstarben insgesamt 69 Patientinnen > 40 Jahre (Jahresbereich 1963-1976: n = 48; Jahresbereich 1977-1989: n = 18; Jahresbereich 1990-2003: n = 3).

In allen drei Jahresbereichen verstarben prozentual gesehen mehr Patientinnen ≤ 40 Jahre an den Folgen des Mammakarzinoms als Patientinnen > 40 Jahre. Lediglich in den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 verstarben im 1. Jahr (12 Monate) weniger Patientinnen ≤ 40 Jahre als Patientinnen > 40 Jahre (Jahresbereich 1977-1989: 0,5% vs. 1,3%; Jahresbereich 1990-2003: 0,0% vs. 0,8%).

### 3.5.3 Entwicklung des Gesamtüberlebens

Alle im Folgenden verwendeten Überlebenskurven basieren auf der Methode nach *Kaplan-Meier*. Auf der X-Achse ist der Beobachtungszeitraum in Monaten aufgetragen, wobei die Operation zum Zeitpunkt  $x = 0$  stattgefunden hat. Die Y-Achse stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen dar, welche zum Operationszeitpunkt 100% (bzw. 1,0) beträgt. Im Laufe der Beobachtungszeit wird das Überleben des Patientengutes mit dem Zielereignis „Tod als Folge des Mammakarzinoms“ dargestellt, wobei auch die zensierten Fälle (Todesursache aufgrund einer anderen / unbekanntes Erkrankung) in die Sterbewahrscheinlichkeit zu den jeweiligen Zeitpunkten mit einberechnet werden<sup>3</sup>.

Soweit nicht anders vermerkt, sind im Text die jeweiligen Überlebensraten nach 5 Jahren angegeben.

#### 3.5.3.1 Entwicklung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Alter

Im Folgenden wird der Einfluss des Alters zum Diagnosezeitpunkt auf das Gesamtüberleben untersucht. Die Darstellung der Kaplan-Meier-Analysen in Abhängigkeit vom Zeitkollektiv wird für die Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre genauer beschrieben, wobei die Ergebnisse der Altersgruppe  $> 40$  Jahre zu Vergleichszwecken herangezogen wird.

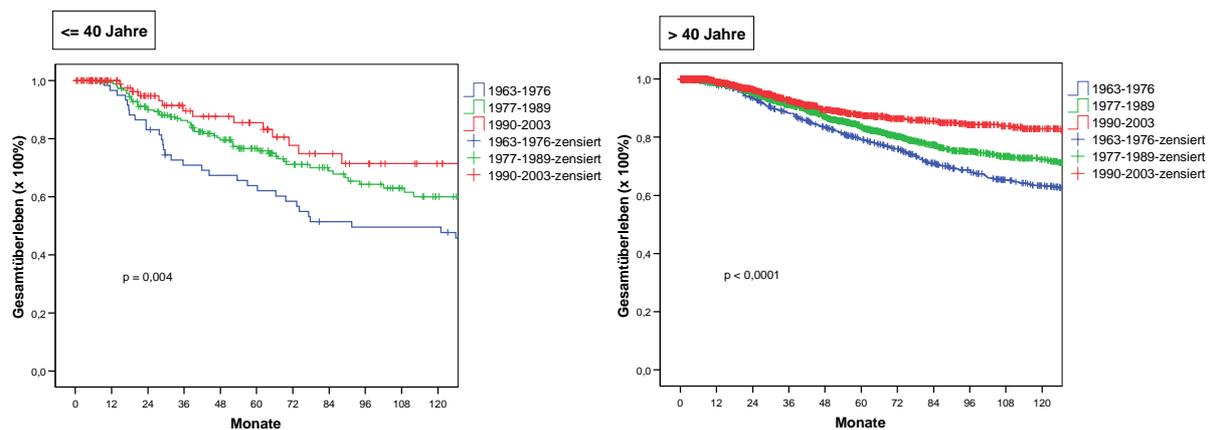


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq$  /  $>$  40 Jahre)

**<= 40 Jahre**

		1963-1976	1977-1989	1990-2003
Überlebenszeit <sup>a</sup>	mittlere (95% CI)	149,96 (112,18-187,74)	180,25 (160,99-199,52)	143,59 (126,61-160,57)
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	5-JÜR	62,0%	75,8%	83,1%
	10-JÜR	49,0%	60,0%	71,4%
	15-JÜR	41,3%	58,2%	
	20-JÜR	34,1%		

a. jeweils  $p = 0,004$ , Log-Rank-Test

**> 40 Jahre**

		1963-1976	1977-1989	1990-2003
Überlebenszeit <sup>a</sup>	mittlere (95% CI)	247,55 (222,56-272,54)	217,11 (197,15-237,06)	156,30 (152,10-160,50)
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	5-JÜR	79,0%	82,9%	87,4%
	10-JÜR	63,1%	72,2%	82,9%
	15-JÜR	49,9%	68,7%	79,1%
	20-JÜR	42,7%	68,2%	

a. jeweils  $p < 0,0001$ ; Log-Rank-Test

**Tabelle 21: Überlebenszeiten und Gesamtüberleben je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre)**

Die höchste 5- und 10-Jahresüberlebensrate der Altersgruppe <= 40 Jahre lag mit 83,1% bzw. 71,4% im Jahresbereich 1990-2003. Die Überlebensraten des Jahresbereichs 1977-1989 liegen stets über denen des Jahresbereichs 1963-1976 (5-JÜR: 75,78% vs. 58,19%; 10-JÜR: 58,19% vs. 47,70%). Mittels Log-Rank-Test wurde beim Vergleich der Jahresbereiche hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein signifikante Verbesserung dessen berechnet ( $p = 0,004$ ). In der Altersgruppe > 40 Jahre fanden sich ebenfalls die höchsten Überlebensraten im Jahresbereich 1990-2003 (5-JÜR / 10-JÜR: 87,35% / 82,18%). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten des Jahresbereichs 1977-1989 lagen deutlich über denen des Jahresbereichs 1963-1976 (5-JÜR: 82,92% vs. 78,95%; 10-JÜR: 72,17% vs. 63,11%). Der statistische Vergleich der Jahresbereiche in Bezug auf das Gesamtüberleben ergab ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Überlebensraten ( $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test).

Im paarweise durchgeführten Log-Rank-Test ( $p < 0,05$ ) beim Vergleich der Überlebenskurven der einzelnen Jahresbereiche innerhalb einer Altersgruppe ergaben sich folgende Signifikanzwerte, wobei lediglich in der Altersgruppe <= 40 Jahre zwischen den Überlebenskurven der Jahresbereiche 1977-1989 und 1990-2003 kein signifikanter Unterschied bestand:

	<= 40 Jahre		> 40 Jahre	
	1963-1976	1977-1989	1963-1976	1977-1989
1977-1989	0,012	/	<0,0001	/
1990-2003	0,004	0,170	<0,0001	<0,0001

**Tabelle 22: Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Alter (Log-Rank-Test)**

Beim Vergleich der Überlebenskurven der beiden Altersgruppen innerhalb der einzelnen Jahresbereiche mit Hilfe des Log-Rank-Tests bestand ein Unterschied zwischen den Altersgruppen in den Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989, während im Jahresbereich 1990-2003 kein Unterschied zwischen den Überlebenskurven der  $\leq 40$ jährigen und  $> 40$ jährigen festzustellen war:

	1963-1976	1977-1989	1990-2003
	> 40 Jahre	> 40 Jahre	> 40 Jahre
$\leq 40$ Jahre	0,011	0,004	0,107

**Tabelle 23: Signifikanzwerte der Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter (Log-Rank-Test)**

Die meisten Patientinnen beider Altersgruppen verstarben im Jahresbereich 1963-1976 an den Folgen ihrer Brustkrebserkrankung (61,0% bzw. 37,9%). Weniger häufig verstarben Patientinnen beider Altersgruppen im Jahresbereich 1977-1989 aufgrund des Mammakarzinoms (29,3% bzw. 19,8%) und das kleinste Risiko hatten die Patientinnen beider Altersgruppen im Jahresbereichs 1990-2003 (12,2% bzw. 8,1%). Die Patientinnen der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre hatten gegenüber den Patientinnen  $> 40$  Jahre stets ein höheres Risiko, an dem Mammakarzinom zu versterben. Das geringste Risiko hatten die Patientinnen  $> 40$  Jahre im Jahresbereichs 1990-2003.

Alter	Anzahl der operierten Patienten			Verstorben durch Mammakarzinom			% bezogen auf operierte Patienten		
	1963-1976	1977-1989	1990-2003	1963-1976	1977-1989	1990-2003	1963-1976	1977-1989	1990-2003
$\leq 40$ J.	59	184	115	36	54	14	61,0%	29,3%	12,2%
$> 40$ J.	688	1538	1426	261	305	116	37,9%	19,8%	8,1%
Gesamt	747	1722	1541	287	359	130	38,4%	20,8%	8,4%

**Tabelle 24: Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Alter ( $\leq / > 40$  Jahre) je Jahresbereich**

### 3.5.3.2 Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von den Tumorcharakteristika in der Altersgruppe $\leq 40$ Jahre im Vergleich der Jahresbereiche 1963-1976, 1977-1989 und 1990-2003

#### 3.5.3.2.1 Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße $</\geq$ pT2

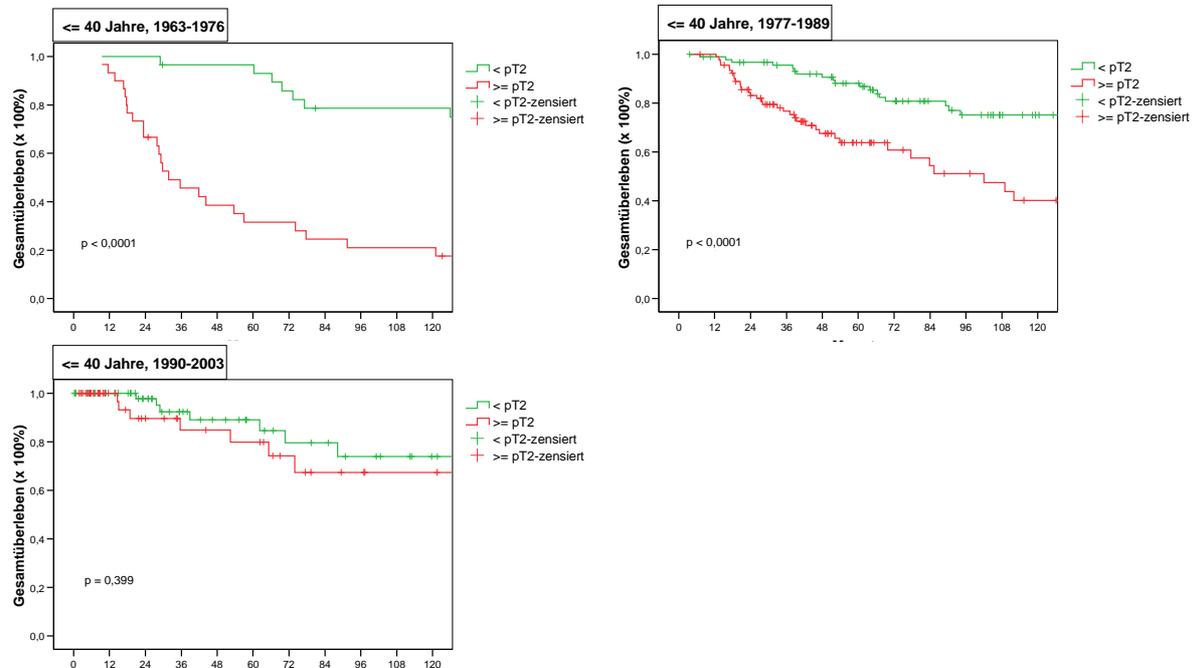


Abbildung 34: Gesamtüberleben je Jahresbereich in Abhängigkeit der Tumorgröße ( $</\geq$  pT2), Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre lagen die Gesamtüberlebensraten der  $\geq$  pT2-Tumoren in den Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989 signifikant unter denen der  $<$  pT2-Tumoren (31,6% vs. 93,0% bzw. 63,7% vs. 86,7%, jeweils  $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test). Im Jahresbereich 1990-2003 war kein statistischer Unterschied zu erkennen (79,8% vs. 89,0%,  $p = 0,399$ , Log-Rank-Test) (vgl. *Abbildung 34*). Insgesamt war in beiden Altersgruppen zu beobachten, dass weniger Patientinnen mit Tumoren  $<$  pT2 an dem Mammakarzinom verstarben als Patientinnen mit Tumoren  $\geq$  pT2 (Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre: durchschnittlich 18,7% vs. 40,4%; Altersgruppe  $> 40$  Jahre: durchschnittlich 10,6% vs. 29,2%, jeweils  $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test).

Die Überlebensraten der  $\geq$  pT2-Tumoren in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre nahm von 1963-1976 mit 31,6% auf 1977-1989 mit 63,7% signifikant zu ( $p < 0,0001$ , paarweiser Log-Rank-Test), während sich die Zunahme von 1977-1989 mit 63,7% auf 1990-2003 mit 79,8% nicht statistisch signifikant zeigte ( $p = 0,129$ , paarweiser Log-Rank-Test). In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre war zwischen allen drei Jahresbereichen eine signifikante Zunahme zu erkennen (67,8% auf 69,6% auf 76,2%,  $p = 0,018 - < 0,0001$ , jeweils paarweiser Log-Rank-Test).

Zwischen den Altersgruppen bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebensraten der  $\geq$  pT2-Tumoren im Jahresbereich 1963-1976 ( $\leq$  /  $>$  40 Jahre: 31,6% vs. 67,8%,  $p < 0,0001$ ; Jahresbereich 1977-1989: 63,7% vs. 69,6%,  $p = 0,055$ ; Jahresbereich 1990-2003: 79,8% vs. 76,2%,  $p = 0,892$ , Log-Rank-Test). Bezüglich des Risikos, an den Folgen des Mammakarzinoms zu versterben, hatten Patientinnen  $\leq$  40 Jahre unabhängig von dem pT-Stadium stets ein höheres Risiko als Patientinnen  $>$  40 Jahre, mit Ausnahme des Jahresbereichs 1990-2003, in dem sich das Risiko für  $\geq$  pT2-Tumoren nicht unterschied (14,28% vs. 14,31%; vgl. Tabelle 25).

Das geringste Risiko, in der Folge des Mammakarzinoms zu versterben, hatten die Patientinnen, die im Jahresbereich 1990-2003 an einem Tumor  $<$  pT2 operiert worden waren ( $\leq$  40 Jahre: 10,6%,  $>$  40 Jahre: 4,7%), gefolgt von den Patientinnen des Jahresbereichs 1990-2003 der Altersgruppe  $\leq$  40 Jahre mit einem  $<$  pT2-Tumor (10,6%). Das höchste Risiko bestand im Jahresbereich 1963-1976 bei einem  $\geq$  pT2-Tumor für Patientinnen  $\leq$  40 Jahre (90,0%) und  $>$  40 Jahre (51,3%).

**$\leq$  40 Jahre**

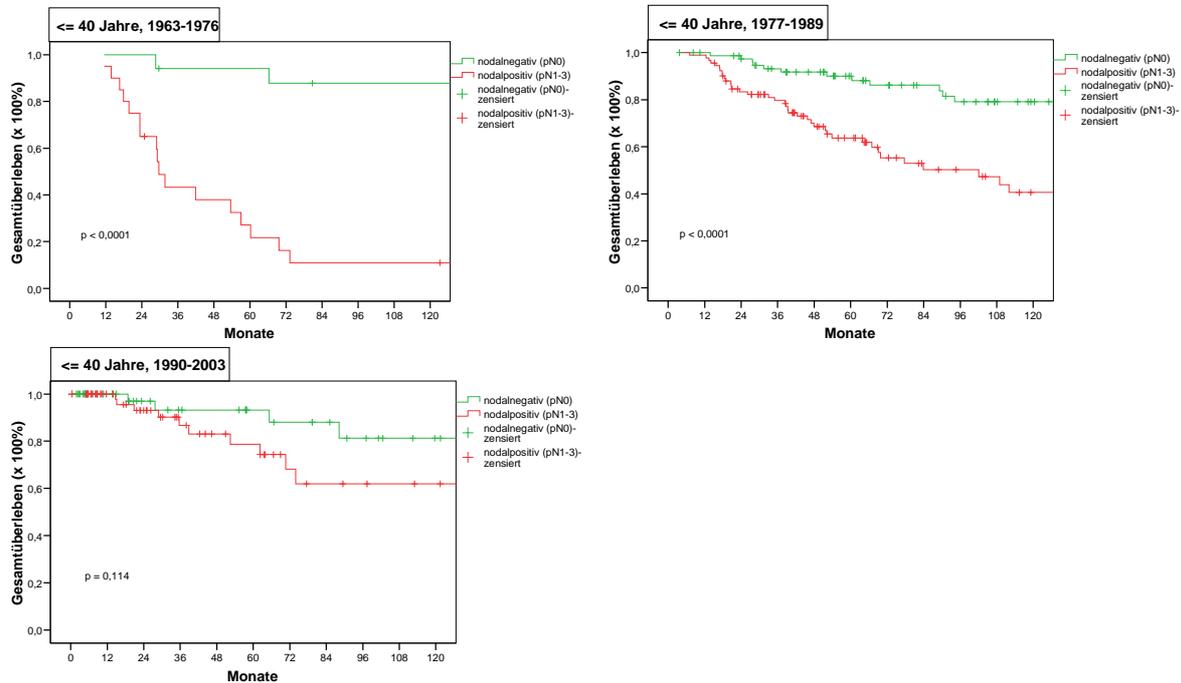
Tumorgröße	Anzahl der operierten Patienten			Verstorben durch Mammakarzinom			% bezogen auf operierte Patienten		
	1963-1976	1977-1989 <sup>a</sup>	1990-2003 <sup>b</sup>	1963-1976	1977-1989	1990-2003	1963-1976	1977-1989	1990-2003
$<$ pT2	29	92	66	9	19	7	31,0%	20,7%	10,6%
$\geq$ pT2	30	92	49	27	35	7	90,0%	38,0%	14,28%
Gesamt	59	184	115	36	54	14	61,0%	29,3%	12,2%

**$>$  40 Jahre**

Tumorgröße	Anzahl der operierten Patienten			Verstorben durch Mammakarzinom			% bezogen auf operierte Patienten		
	1963-1976	1977-1989 <sup>a</sup>	1990-2003 <sup>b</sup>	1963-1976	1977-1989	1990-2003	1963-1976	1977-1989	1990-2003
$<$ pT2	351	794	916	88	87	43	25,1%	11,0%	4,7%
$\geq$ pT2	337	744	510	173	218	73	51,3%	29,3%	14,31%
Gesamt	688	1538	1426	261	305	116	61,0%	19,8%	8,1%

**Tabelle 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pT-Stadium ( $<$  /  $\geq$  pT2) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq$  /  $>$  40 Jahre)**

### 3.5.3.2.2 Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Nodalstatus (negativ/positiv)



**Abbildung 35: Gesamtüberleben je Jahresbereich in Abhängigkeit des Nodalstatus (negativ / positiv), Altersgruppe <= 40 Jahre**

Die Überlebensraten der nodalpositiven Tumoren waren in beiden Altersgruppen schlechter als für nodalnegative Tumoren, und zwar für die Altersgruppe <= 40 Jahre statistisch signifikant in den Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989 (21,7% vs. 94,1% bzw. 63,8% vs. 88,2%, jeweils  $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test), während im Jahresbereich 1990-2003 statistisch kein signifikanter Unterschied bestand (78,7% vs. 93,2%,  $p = 0,114$ , Log-Rank-Test). Das Risiko, in der Folge des Mammakarzinoms zu versterben, war somit in den Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989 in beiden Altersgruppen bei Vorliegen eines nodalpositiven Tumors signifikant höher als bei einem nodalnegativen Tumor (jeweils  $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test). Im Jahresbereich 1990-2003 traf dies nur für Patientinnen > 40 Jahre zu ( $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test), während bei Patientinnen <= 40 Jahre statistisch dahingehend kein Unterschied zwischen nodalpositiven und nodalnegativen Fällen bestand ( $p = 0,114$ , Log-Rank-Test).

In der Altersgruppe <= 40 Jahre kam es bei den nodalpositiven Tumoren zwischen 1963-1976 und 1977-1989 zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Überlebensraten (21,7% vs. 63,8%,  $p < 0,0001$ , paarweiser Log-Rank-Test), während sich dies zwischen 1977-1989 und 1990-2003 nicht signifikant darstellte (63,8% vs. 78,7%,  $p = 0,106$ , paarweiser Log-Rank-Test). In der Altersgruppe > 40 Jahre erwies sich die Zunahme der Überlebensraten bei nodalpositiven Tumoren zwischen allen drei

Jahresbereichen statistisch signifikant (60,1% auf 67,1% auf 79,7%; jeweils  $p < 0,0001$ , paarweiser Log-Rank-Test).

Patientinnen  $\leq 40$  Jahre mit einer nodalpositiven Tumorerkrankung hatten in allen drei Jahresbereichen ein höheres Risiko, an dem Mammakarzinom zu versterben als Patientinnen  $> 40$  Jahre mit statistischer Signifikanz im Jahresbereich 1963-1976 ( $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test).

Das niedrigste Risiko, an den Folgen des Mammakarzinoms zu versterben, hatten Patientinnen mit positivem Nodalstatus im Jahresbereich 1990-2003 ( $\leq 40$  Jahre: 16,7%;  $> 40$  Jahre: 13,1%), das höchste Risiko im Jahresbereich 1963-1976 (85,0% bzw. 62,3%).

#### $\leq 40$ Jahre

Nodalstatus	Anzahl der operierten Patienten			Verstorben durch Mammakarzinom			% bezogen auf operierte Patienten		
	1963-1976 <sup>a</sup>	1977-1989 <sup>b</sup>	1990-2003 <sup>c</sup>	1963-1976	1977-1989	1990-2003	1963-1976	1977-1989	1990-2003
negativ	17	79	53	5	13	4	29,4%	16,5%	9,4%
positiv	20	92	60	17	38	10	85,0%	41,3%	16,7%
Gesamt	37	170	112	22	51	14	59,5%	30,0%	12,5%

a.  $pNx n = 22$

b.  $pNx n = 13$

c.  $pNx n = 2$

#### $> 40$ Jahre

Nodalstatus	Anzahl der operierten Patienten			Verstorben durch Mammakarzinom			% bezogen auf operierte Patienten		
	1963-1976 <sup>a</sup>	1977-1989 <sup>b</sup>	1990-2003 <sup>c</sup>	1963-1976	1977-1989	1990-2003	1963-1976	1977-1989	1990-2003
negativ	163	737	778	35	64	32	21,5%	8,7%	4,1%
positiv	191	600	586	119	202	77	62,3%	33,7%	13,1%
Gesamt	354	1333	1358	154	263	109	43,5%	19,7%	8,0%

a.  $pNx n = 334$

b.  $pNx n = 201$

c.  $pNx n = 62$

**Tabelle 26: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Nodalstatus (negativ / positiv) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq$  /  $>$  40 Jahre)**

### 3.5.3.2.3 Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom histologischen Grading (G1/G2-3)

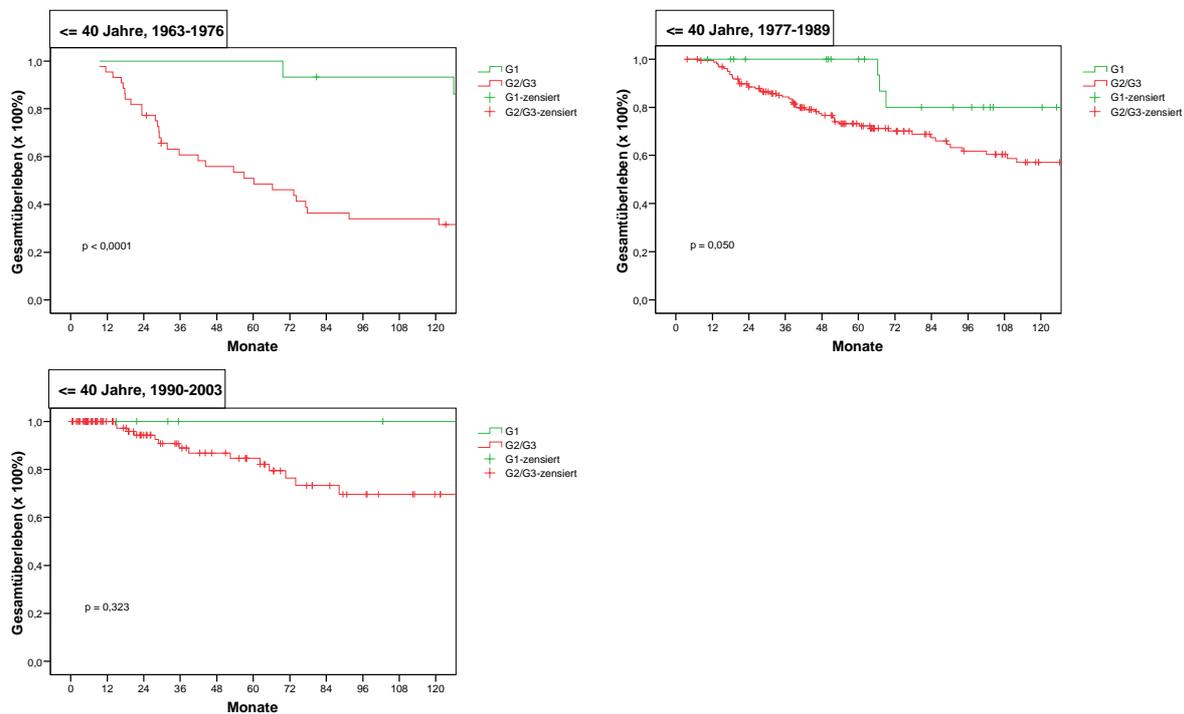


Abbildung 36: Gesamtüberleben je Jahresbereich in Abhängigkeit des histologischen Grading (G1 / G2-3), Altersgruppe ≤ 40 Jahre

Bei Betrachtung der Gesamtüberlebensraten von G2-3-Tumoren im Vergleich mit G1-Tumoren der ≤ 40jährigen ließ sich erkennen, dass die Überlebensraten der G2-3-Tumoren in allen drei Jahresbereichen unter denen der G1-Tumoren lagen mit statistischer Signifikanz im Jahresbereich 1963-1976 (48,6% vs. 100%,  $p < 0,0001$ ; Jahresbereich 1977-1989: 72,2% vs. 100%,  $p = 0,050$ ; Jahresbereich 1990-2003: 84,6% vs. 100%,  $p = 0,323$ , jeweils Log-Rank-Test). In der Altersgruppe > 40 Jahre ergaben sich in allen drei Jahresbereichen signifikant niedrigere Gesamtüberlebensraten bei G2-3- im Vergleich mit G1-Tumoren (jeweils  $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test).

Bei Patientinnen ≤ 40 Jahre mit einem G2-3-Tumor unterschieden sich die Gesamtüberlebensraten der Jahresbereiche 1963-1976 mit 48,6% und 1977-1989 mit 72,2% signifikant voneinander ( $p < 0,0001$ , paarweiser Log-Rank-Test), während die Raten des Jahresbereichs 1977-1989 mit 72,2% statistisch nicht signifikant niedriger waren als die des Jahresbereiches 1990-2003 mit 84,6% ( $p = 0,135$ , paarweiser Log-Rank-Test). In der Altersgruppe > 40 Jahre nahmen die Überlebensraten der G2-3-Tumoren zwischen den Jahresbereichen signifikant zu (74,9% vs. 80,6% vs. 86,3%,  $p = 0,006 - < 0,0001$ , paarweiser Log-Rank-Test).

In den Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989 hatten Patientinnen  $\leq 40$  Jahre bei G2-3-Tumoren signifikant schlechtere Überlebenschancen als Patientinnen  $> 40$  Jahre ( $p = 0,007 - < 0,0001$ , Log-Rank-Test). Im Jahresbereich 1990-2003 hatten Patientinnen  $\leq 40$  Jahre bei Vorliegen von einem G1-Tumor ein geringeres Risiko als Patientinnen  $> 40$  Jahre, in der Folge des Mammakarzinoms zu versterben (0,0% vs. 2,5%,  $p = 0,691$ , Log-Rank-Test), während bei G2-3-Tumoren das höhere Risiko auf Seiten der  $\leq 40$ jährigen lag (12,8% vs. 8,8%,  $p = 0,127$ , Log-Rank-Test).

Das größte Risiko, in der Folge der Mammakarzinomerkrankung zu versterben, hatten Patientinnen des Jahresbereichs 1963-1976 mit einem G2-3-Tumor, das niedrigste Risiko lag bei Patientinnen  $\leq 40$  Jahre mit einem G1-Tumor im Jahresbereich 1990-2003.

***$\leq 40$  Jahre***

Histolog. Grading	Anzahl der operierten Patienten			Verstorben durch Mammakarzinom			% bezogen auf operierte Patienten		
	1963-1976	1977-1989	1990-2003	1963-1976	1977-1989	1990-2003	1963-1976	1977-1989	1990-2003
G1	15	24	6	4	3	0	26,7%	12,5%	0,0%
G2-3	44	160	109	32	51	14	72,7%	31,9%	12,8%
Gesamt	59	184	115	36	54	14	61,0%	29,3%	12,2%

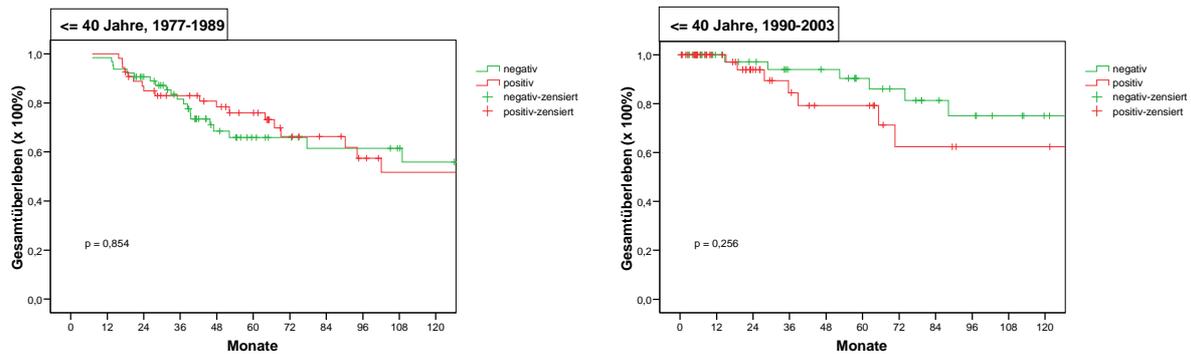
***$> 40$  Jahre***

Histolog. Grading	Anzahl der operierten Patienten			Verstorben durch Mammakarzinom			% bezogen auf operierte Patienten		
	1963-1976	1977-1989	1990-2003	1963-1976	1977-1989	1990-2003	1963-1976	1977-1989	1990-2003
G1	145	266	157	20	27	4	13,8%	10,2%	2,5%
G2-3	543	1272	1269	241	278	112	44,4%	21,9%	8,8%
Gesamt	688	1538	1426	261	305	116	61,0%	19,8%	8,1%

**Tabelle 27: Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von dem histologischen Grading (G1-3) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq / > 40$  Jahre)**

### 3.5.3.2.4 Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus

Wie bereits unter 3.4.3.4 beschrieben, werden nur die Fälle mit bekanntem Hormonrezeptorstatus der Jahresbereiche 1977-1989 und 1990-2003 vergleichend beschrieben.



**Abbildung 37: Gesamtüberleben je Jahresbereich in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus (negativ/positiv), Altersgruppe <= 40 Jahre**

Interessanterweise war im Jahresbereich 1977-1989 in der Altersgruppe <= 40 Jahre zwar die 5-Jahresüberlebensraten der hormonrezeptorpositiven Fälle höher als die der hormonrezeptornegativen (75,9% vs. 65,9%), die 10-Jahresüberlebensraten aber niedriger (52,7% vs. 55,9%). Im Jahresbereich 1990-2003 dahingegen lag sowohl die 5- als auch die 10-Jahresüberlebensrate der hormonrezeptornegativen Fälle über denen der hormonrezeptorpositiven (90,4% vs. 79,2% bzw. 75,1% vs. 62,4%). Bei all diesen Sachverhalten war statistisch kein signifikanter Unterschied mittels Log-Rank-Test feststellbar ( $p = 0,854$  bzw.  $p = 0,256$ , paarweiser Log-Rank-Test). In der Altersgruppe > 40 Jahre waren die Überlebensraten der hormonrezeptorpositiven Fälle in beiden Jahresbereichen höher als die der hormonrezeptornegativen (jeweils  $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test).

In der Altersgruppe <= 40 Jahre lagen die Überlebensraten des Jahresbereichs 1990-2003 sowohl der hormonrezeptornegativen als auch –positiven Fälle über denen des Jahresbereichs 1977-1989 mit einem statistisch signifikanten Unterschied für hormonrezeptornegative Fälle (65,9% vs. 90,4%,  $p = 0,046$ , Log-Rank-Test). Auch in der Altersgruppe > 40 Jahre verbesserten sich die Überlebensraten von 1977-1989 auf 1990-2003 sowohl bei hormonrezeptornegativen als auch –positiven Tumoren mit statistischer Signifikanz für hormonrezeptornegative Fälle ( $p = 0,001$ , Log-Rank-Test).

Im Vergleich der Altersgruppen zeigte sich, dass sich in beiden Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 die Überlebensraten bei positivem Hormonrezeptorstatus jeweils signifikant voneinander unterschieden mit höheren Überlebensraten für > 40jährige (jeweils  $p = 0,002$ , paarweiser Log-Rank-Test).

Das höchste Risiko, in der Folge des Mammakarzinoms zu versterben, bestand für Patientinnen  $\leq 40$  Jahre mit einem hormonrezeptorpositiven Tumor im Jahresbereich 1977-1989 (33,3%), das niedrigste für Patientinnen > 40 Jahre mit einem hormonrezeptorpositiven Tumor im Jahresbereich 1990-2003 (5,3%).

***$\leq 40$  Jahre***

HRS	Anzahl der operierten Patienten			Verstorben durch Mammakarzinom			% bezogen auf operierte Patienten		
	1963-1976	1977-1989	1990-2003	1963-1976	1977-1989	1990-2003	1963-1976	1977-1989	1990-2003
Unbekannt	55	66	12	34	16	1	61,8%	51,5%	8,3%
Negativ	3	64	49	2	20	6	6,1%	31,3%	12,2%
Positiv	1	54	54	0	18	7	0,0%	33,3%	13,0%
Gesamt	59	184	115	36	54	14	61,0%	29,3%	12,2%

***> 40 Jahre***

HRS	Anzahl der operierten Patienten			Verstorben durch Mammakarzinom			% bezogen auf operierte Patienten		
	1963-1976	1977-1989	1990-2003	1963-1976	1977-1989	1990-2003	1963-1976	1977-1989	1990-2003
Unbekannt	598	430	96	245	71	10	41,0%	16,5%	1,0%
Negativ	44	425	289	7	111	51	16,0%	26,1%	17,6%
Positiv	46	683	1041	9	123	55	19,6%	18,0%	5,3%
Gesamt	688	1538	1426	261	305	116	61,0%	19,8%	8,1%

**Tabelle 28: Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von dem Hormonrezeptorstatus je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq$  /  $>$  40 Jahre)**

### 3.5.4 Auftreten von Rezidiven

Ein Rezidiv der Tumorerkrankung trat bei insgesamt 27,4% der Patientinnen auf ( $n = 1097$ ), aufgeteilt als Lokalrezidiv bei 11,2% der Patientinnen ( $n = 451$ ; 41,1% der Patientinnen mit Rezidiv) und als Fernmetastase bei 15,1% der Patientinnen ( $n = 607$ ; 55,3% der Patientinnen mit Rezidiv). Bei 39 Patientinnen (1,0% des Gesamtkollektivs; 3,6% der Patientinnen mit Rezidiv) fehlte eine Lokalisationsangabe, bei 2 Patientinnen mit einem Lokalrezidiv war der Zeitpunkt der Rezidivierung unbekannt (jeweils  $n = 1$  in den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003).

Mittels Chi-Quadrat-Test errechnete sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs zwischen den Jahresbereichen, wobei Patientinnen des Jahresbereichs 1963-1976 signifikant häufiger an einem Rezidiv erkrankten als Patientinnen der beiden anderen Jahresbereiche (43,5% vs. 27,8% vs. 19,1%;  $p < 0,0001$ ).

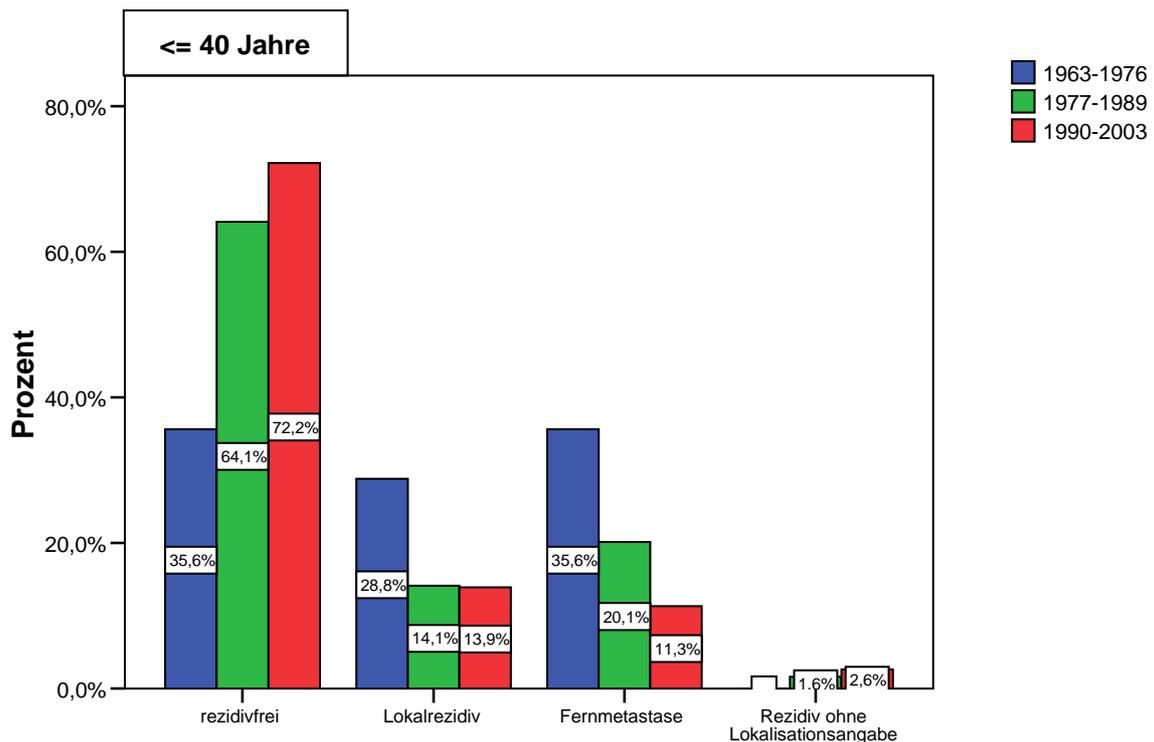


Abbildung 38: Auftreten eines Rezidivs je Jahresbereich, Altersgruppe <= 40 Jahre

In der Altersgruppe <= 40 Jahre trat während des Nachbeobachtungszeitraumes bei insgesamt 136 Patientinnen (38,0%) eine Rezidivierung der Tumorerkrankung auf, wovon 59 Patientinnen (43,4%; 16,5% der Patientinnen <= 40 Jahre) ein Lokalrezidiv und 71 Patientinnen (52,2%; 19,8% der Patientinnen <= 40 Jahre) eine Fernmetastasierung erlitten. Bei 6 Patientinnen (4,4%; 1,7% der

Patientinnen  $\leq 40$  Jahre) lag keine Angabe zur Rezidivlokalisierung und bei 1 Patientin mit einem Lokalrezidiv (Jahresbereich 1977-1989) keine Information über den Zeitpunkt der Rezidivierung vor.

In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre trat während des Nachbeobachtungszeitraumes bei insgesamt 961 Patientinnen (26,3% der Patientinnen  $> 40$  Jahre) ein Rezidiv der Tumorerkrankung auf, davon bei 392 Patientinnen (40,8%; 10,7% der Patientinnen  $> 40$  Jahre) als Lokalrezidiv und bei 536 Patientinnen (55,8%; 14,7% der Patientinnen  $> 40$  Jahre) als Fernmetastase. Bei 33 Patientinnen (3,4%; 0,3% der Patientinnen  $> 40$  Jahre) war keine Angabe zur Rezidivlokalisierung, bei 1 Patientin mit einem Lokalrezidiv (Jahresbereich 1990-2003) keine Information über den Zeitpunkt der Rezidivierung vorhanden.

Im Vergleich der beiden Altersgruppen mittels Chi-Quadrat-Test hinsichtlich des Auftretens einer Lokal- bzw. Fernmetastasierung ergaben sich weder im Gesamtkollektiv ( $p = 0,497$ ) noch in den drei Jahresbereichen signifikante Unterschiede ( $p = 0,170$  bzw.  $p = 0,843$  bzw.  $p = 0,924$ ), wenngleich Patientinnen  $\leq 40$  Jahre in den Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989 häufiger an einem Lokalrezidiv erkrankten als Patientinnen  $> 40$  Jahre.

			JAHRESBEREICH			Gesamt
			1963-1976	1977-1989	1990-2003	
$\leq 40$ J	rezidivfrei	Anzahl	21	118	83	222
		% von JAHRESBEREICH	35,6%	64,1%	72,2%	62,0%
	Lokalrezidiv	Anzahl	17	26	16	59
		% von JAHRESBEREICH	28,8%	14,1%	13,9%	16,5%
Fernmetastase	Anzahl	21	37	13	71	
	% von JAHRESBEREICH	35,6%	20,1%	11,3%	19,8%	
Rezidiv ohne Lokalisationsangabe	Anzahl	0	3	3	6	
	% von JAHRESBEREICH	,0%	1,6%	2,6%	1,7%	
Gesamt	Anzahl	59	184	115	358	
	% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
$> 40$ J	rezidivfrei	Anzahl	401	1126	1164	2691
		% von JAHRESBEREICH	58,3%	73,2%	81,6%	73,7%
	Lokalrezidiv	Anzahl	95	159	138	392
		% von JAHRESBEREICH	13,8%	10,3%	9,7%	10,7%
Fernmetastase	Anzahl	189	239	108	536	
	% von JAHRESBEREICH	27,5%	15,5%	7,6%	14,7%	
Rezidiv ohne Lokalisationsangabe	Anzahl	3	14	16	33	
	% von JAHRESBEREICH	,4%	,9%	1,1%	,9%	
Gesamt	Anzahl	688	1538	1426	3652	
	% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 29: Auftreten eines Rezidivs je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq / > 40$  Jahre)

Im Jahresbereich 1963-1976 erkrankten Patientinnen  $\leq 40$  Jahre signifikant häufiger an einem Rezidiv als dass sie rezidivfrei blieben (64,4% vs. 35,6%,  $p = 0,001$ , Chi-Quadrat-Test). In den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 war das Rezidivauftreten signifikant niedriger als die Rezidivfreiheit (35,9% vs. 64,1%,  $p = 0,009$  bzw. 27,8% vs. 72,2%,  $p = 0,013$ , jeweils Chi-Quadrat-Test). In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre dahingegen waren die Patientinnen in allen drei Jahresbereichen signifikant häufiger rezidivfrei geblieben als dass sie ein Rezidiv ihrer Tumorerkrankung erlitten hätten ( $p = 0,001 - 0,013$ , Chi-Quadrat-Test). Zwischen Diagnosezeitpunkt und Auftreten eines Rezidivs bestand in beiden Altersgruppen nach Kendall-Tau-b  $\tau_b$  ein signifikanter negativer Zusammenhang mit Abnahme der Rezidive über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg (Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre:  $\tau_b = -0,170$ ,  $p < 0,0001$ ; Altersgruppe  $> 40$  Jahre:  $\tau_b = -0,173$ ,  $p < 0,0001$ ).

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre ergab sich bei dem Vergleich der Jahresbereiche mittels Chi-Quadrat-Test zwischen Rezidivfreiheit (35,6% vs. 64,1% vs. 72,2%) und allgemeinem Auftreten eines Rezidivs (64,4% vs. 35,9% vs. 27,8%) ein p-Wert von  $< 0,0001$ , so dass Patientinnen des Jahresbereichs 1963-1976 signifikant häufiger an einem Rezidiv erkrankten als Patientinnen der beiden anderen Jahresbereiche und die Patientinnen des Jahresbereichs 1990-2003 signifikant am häufigsten rezidivfrei blieben. Zwischen Art des Rezidivs (Lokalrezidiv vs. Fernmetastase) und Jahresbereich ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,459$ , Chi-Quadrat-Test), wenngleich in den Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989 häufiger eine Fernmetastase auftrat als ein Lokalrezidiv und sich dies im Jahresbereich 1990-2003 umkehrte. Nach Kendall-Tau-b  $\tau_b$  ergab sich zwischen Art der Rezidivierung und Diagnosejahr ein Korrelationskoeffizient  $\tau_b = -0,007$  ( $p = 0,927$ ) mit geringer Zunahme der Fälle mit Lokalrezidiv.

In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre ergab sich bei dem Vergleich der Jahresbereiche mittels Chi-Quadrat-Test zwischen Rezidivfreiheit (58,3% vs. 73,2% vs. 81,6%) und allgemeinem Auftreten eines Rezidivs (41,7% vs. 26,8% vs. 18,4%) ebenfalls ein p-Wert von  $< 0,0001$ , so dass auch hier Patientinnen des Jahresbereichs 1963-1976 signifikant am häufigsten von den Patientinnen der drei Jahresbereiche eine Rezidivierung ihrer Tumorerkrankung erlitten und die Patientinnen des Jahresbereichs 1990-2003 signifikant am häufigsten rezidivfrei blieben. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Art des Rezidivs (Lokalrezidiv vs. Fernmetastasierung) und Jahresbereich ( $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test) mit signifikanter Zunahme der Lokalrezidive von 1963-1976 (33,5%) auf 1977-1989 (39,9%) auf 1990-2003 (56,1%). Somit lagen im Jahresbereich 1990-2003 signifikant mehr Lokalrezidivierungen als Fernmetastasierungen vor. Mittels Kendall-Tau-b  $\tau_b$  bestätigte sich durch eine signifikante Korrelation die Zunahme der Lokalrezidivierungen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg ( $\tau_b = -0,136$ ,  $p < 0,0001$ ).

Bei dem Vergleich der Altersgruppen hinsichtlich Rezidivfreiheit ( $\leq 40$  Jahre vs.  $> 40$  Jahre: 62,0% vs. 73,7%) und allgemeinem Auftreten eines Rezidivs ( $\leq 40$  Jahre vs.  $> 40$  Jahre: 38,0% vs. 26,3%) bestand in allen drei Jahresbereichen ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem häufigeren Auftreten eines Rezidivs in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre im Vergleich mit der Altersgruppe  $> 40$  Jahre ( $\leq / > 40$  Jahre: Jahresbereich 1963-1976: 64,4% vs. 41,7%,  $p = 0,001$ ; Jahresbereich 1977-1989: 35,9% vs. 26,8%,  $p = 0,009$ ; Jahresbereich 1990-2003: 27,4% vs. 18,4%,  $p = 0,013$ , jeweils Chi-Quadrat-Test).

*Auf die Darstellung und Diskussion der uni- und multivariaten Analyse der lokalrezidiv- und fernmetastasenfreien Überlebensraten wird in dieser Arbeit verzichtet, um den Fokus bei dem Thema der Arbeit zu lassen. Bezüglich der Daten sei verwiesen auf „data on file“.*

### 3.6 Multivariate Analysen

#### 3.6.1 Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben

##### 3.6.1.1 Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben, Gesamtkollektiv

In der multivariaten Analyse für das Gesamtüberleben unter Einschluss der Parameter Behandlungszeitraum (1963-1976 / 1977-1989 / 1990-2003), Alter ( $\leq$  /  $>$  40 Jahre), Tumorgroße ( $<$  /  $\geq$  pT2), histologisches Grading (G1 / G2-3), Nodalstatus (negativ/positiv) und Hormonrezeptorstatus (negativ/positiv) bestätigten sich die konventionellen Prognosefaktoren außer dem Alter ( $p = 0,239$ ) als signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben. Als Prognosefaktoren mit dem höchsten Relativen Risiko (RR) für einen letalen Krankheitsverlauf zeigten sich in der Cox-Regressionsanalyse die Parameter Nodalstatus ( $RR = 3,337$ ) und Tumorgroße ( $RR = 2,291$ ) (vgl. Tabelle 30).

	Signifikanz	Wald Statistik	RR (95% CI)
<b>Behandlungszeitraum</b> 1963-1976 (747/4010) 1977-1989 (1722/4010) 1990-2003 (1541/4010)	0,001	11,792	0,717 (0,593-0,867)
<b>Alter</b> $\leq$ 40 Jahre (358/4010) $>$ 40 Jahre (3652/4010)	0,239	1,387	0,837 (0,622-1,126)
<b>Tumorgroße</b> $<$ pT2 (2274/4010) $\geq$ pT2 (1736/4010)	$<0,0001$	52,829	2,291 (1,832-2,865)
<b>Grading</b> G1 (613/4010) G2-3 (3397/4010)	0,003	9,130	2,140 (1,306-3,506)
<b>Nodalstatus<sup>a</sup></b> pN0 (1825/4010) pN1-3 (1551/4010)	$<0,0001$	101,540	3,337 (2,640-4,219)
<b>Hormonrezeptorstatus<sup>b</sup></b> Negativ (874/4010) Positiv (1879/4010)	$<0,0001$	39,172	0,519 (0,422-0,637)

a. pNx n = 634

b. Hormonrezeptorstatus unbekannt n = 1257

RR ^=Relatives Risiko

CI ^= Konfidenzintervall

Tabelle 30: Multivariate Analyse der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Cox-Regression)

### 3.6.1.2 Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter

In der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression, in welche dieselben Einflussfaktoren wie für das Gesamtkollektiv (Behandlungszeitraum, Tumorgroße, Grading, Nodalstatus, Hormonrezeptorstatus) eingeschlossen wurden, wurde in beiden Altersgruppen der Nodalstatus als wichtigster signifikanter Prognosefaktor für einen letalen Krankheitsverlauf bestätigt (Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre:  $p = 0,033$ , RR = 2,052; Altersgruppe  $> 40$  Jahre:  $p < 0,0001$ , RR = 3,552).

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre stellte der Nodalstatus den einzigen Parameter mit statistischer Signifikanz dar, während der Behandlungszeitraum ( $p = 0,053$ ), die Tumorgroße ( $p = 0,220$ ), das Grading ( $p = 0,297$ ) und der Hormonrezeptorstatus ( $p = 0,903$ ) keinen signifikanten Einfluss aufwiesen.

In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre erwies sich in der Cox-Regressionsanalyse neben dem Nodalstatus die Tumorgroße (RR = 2,492;  $p < 0,0001$ ) als stärkster Prognosefaktor für das Ereignis „Tod aufgrund des Mammakarzinoms“.

**<= 40 Jahre**

	Signifikanz	Wald Statistik	RR (95% CI)
<b>Behandlungszeitraum</b> 1963-1976 (59/4010) 1977-1989 (184/4010) 1990-2003 (1151/4010)	0,053	3,753	0,572 (0,325-1,007)
<b>TumorgroÙe</b> < pT2 (191/4010) ≥ pT2 (167/4010)	0,220	1,506	1,470 (0,794-2,720)
<b>Grading</b> G1 (45/4010) G2-3 (313/4010)	0,297	1,089	2,161 (0,508-9,184)
<b>Nodalstatus<sup>a</sup></b> pN0 (149/4010) pN1-3 (172/4010)	0,033	4,532	2,052 (1,059-3,977)
<b>Hormonrezeptorstatus<sup>b</sup></b> Negativ (116/4010) Positiv (1099/4010)	0,903	0,015	1,035 (0,593-1,808)

a. pNx n = 37

b. Hormonrezeptorstatus unbekannt n = 133

RR ^=Relatives Risiko

CI ^= Konfidenzintervall

**> 40 Jahre**

	Signifikanz	Wald Statistik	RR (95% CI)
<b>Behandlungszeitraum</b> 1963-1976 (688/4010) 1977-1989 (1538/4010) 1990-2003 (1426/4010)	0,007	7,323	0,755 (0,616-0,926)
<b>TumorgroÙe</b> < pT2 (2083/4010) ≥ pT2 (1569/4010)	<0,0001	55,330	2,492 (1,959-3,170)
<b>Grading</b> G1 (568/4010) G2-3 (3084/4010)	0,004	8,361	2,168 (1,283-3,664)
<b>Nodalstatus<sup>a</sup></b> pN0 (1676/4010) pN1-3 (1379/4010)	<0,0001	98,343	3,552 (2,765-4,563)
<b>Hormonrezeptorstatus<sup>b</sup></b> Negativ (758/4010) Positiv (1770/4010)	<0,0001	47,955	0,461 (0,371-0,574)

a. pNx n = 597

b. Hormonrezeptorstatus unbekannt n = 1124

RR ^=Relatives Risiko

CI ^= Konfidenzintervall

**Tabelle 31: Multivariate Analyse der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Cox-Regression), getrennt nach Altersgruppe (<= / > 40 Jahre)**

## 4 Diskussion

Zu der in dieser Arbeit behandelten Thematik, den Anteil der prognostisch ungünstigen Tumorcharakteristika bei Mammakarzinomen der Frauen  $\leq 40$  Jahre über 41 Jahre zu beobachten, gibt es wenig Vergleichsliteratur. Zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit war unter den zahlreichen Veröffentlichungen im Studienverzeichnis von <http://www.pubmed.com> keine Studie zu finden, welche wie die vorliegende Arbeit untersuchte, ob und wie sich die Inzidenz (und die Überlebensraten) prognostisch ungünstiger Tumoren in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre über einen längeren Zeitraum hinweg veränderte. Auch in Tumor- / Krebsregistern (*Krebsregister Saarland, Tumorzentrum München, Tumorregister München, Robert-Koch-Institut, Krebsregister Berlin*) waren keine Daten zu finden, die speziell die Mammakarzinome der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre beschrieben. Diverse Studien analysierten jedoch Teilaspekte der hier erörterten Fragen, so dass für den jeweils zu diskutierenden Teilbereich eine oder mehrere entsprechende Studien zitiert werden, deren Studiendesign aber aufgrund der insgesamt meist geringen Ähnlichkeiten nicht näher beschrieben wird.

Innerhalb einer Longitudinalstudie über 41 Jahre soll nach Unterteilung in drei gleich groß gewählte Jahresbereiche untersucht werden, ob die Inzidenz prognostisch ungünstiger Tumoren bei Frauen  $\leq 40$  Jahren gestiegen ist bzw. sich verändert hat. Um nicht eine allgemein stattfindende Veränderung in dem Auftreten der Mammakarzinome zu ignorieren, wurde das Patientinnenkollektiv der  $> 40$ jährigen als Referenzgruppe gewählt.

#### **4.1 Aktueller Stand der Daten bzw. Literatur**

Als Vergleichsmaterial fungierten neben den Ergebnissen im Text genannter Studien die Daten des *Tumorregisters München (TRM)*<sup>142</sup>, des *Tumorzentrums München (TZM)*<sup>146</sup>, des *Robert-Koch-Instituts (RKI)*<sup>123</sup>, des *Krebsregisters Saarland (EKRS)*<sup>126</sup> und des *Krebsregisters Berlin*<sup>83</sup>.

Studien, welche der vorliegenden Arbeit in ihrem Zielpunkt gleichkommen, waren, wie oben angemerkt, kaum zu finden. Am relevantesten ist hierbei die Studie von *Zabicki et al.*, welche nachfolgend kurz beschrieben wird.

In der retrospektiven Studie von *Zabicki et al.*<sup>157</sup> (General Hospital, Massachusetts, USA) wurden in dem Zeitraum von 1980-2002 die Daten von 925 Patientinnen  $\leq 40$  Jahre mit den Daten von 2362 Patientinnen im Alter von 50–60 Jahre verglichen. In der Altersgruppe 50–60 Jahre wird an der dortigen Institution eine jährliche Mammographie und körperliche Untersuchung empfohlen und durchgeführt, während dies in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre variierte. Für jede der beiden Altersgruppen wurden die durchschnittliche und mittlere Tumorgröße und der Nodalstatus bestimmt und einander gegenübergestellt. Für statistische Analysen wurden die durchschnittliche Tumorgröße und der Nodalstatus in 5-Jahreszeiträumen von 1983-2002 opponiert. Hierbei wurde ein signifikanter Unterschied bezüglich der Tumorgröße und des Nodalstatus zwischen den Altersgruppen  $\leq 40$  Jahre und 50-60 Jahre identifiziert. Die Tumorgröße nahm während der 1980er Jahre in beiden Altersgruppen ab und erreichte Mitte der 1990er Jahre ein Plateau.

## 4.2 Häufigkeit und Inzidenz

### 4.2.1 Alter und Tumorcharakteristika

Das **durchschnittliche Diagnosealter** der Patientinnen in der vorliegenden Arbeit lag insgesamt bei 57,83 Jahren (Jahresbereich 1963-1976: 57,91 Jahre vs. Jahresbereich 1977-1989: 57,55 Jahre vs. Jahresbereich 1990-2003: 58,11 Jahre,  $p = 0,463$ ) und damit unter den vom *TRM* angegebenen 63,03 Jahre (1998-2003)<sup>141</sup> und den vom *Krebsregister Saarland* ermittelten knapp unter 62 Jahren (1980-2002)<sup>55</sup>. Das Durchschnittsalter in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre betrug 35,53 Jahre (35,25 Jahre vs. 35,43 Jahre vs. 35,81 Jahre) und unterschied sich nicht zwischen den Jahresbereichen ( $p = 0,592$ ).

Hinsichtlich des **Alters** zeigte sich in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung des Gesamtkollektivs in die Altersgruppen  $\leq / > 40$  Jahre mit signifikant mehr Patientinnen  $> 40$  Jahre ( $p = 0,003$ ). Insgesamt waren 8,9% der Patientinnen in einem Alter  $\leq 40$  Jahre an einem Mammakarzinom erkrankt. Im Jahresbereich 1963-1976 waren dies 7,9%, im Jahresbereich 1977-1989 10,7% und im Jahresbereich 1990-2003 7,5% ( $p = 0,003$ ). Über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg kam es zu einer Abnahme des Anteils der Patientinnen  $\leq 40$  Jahre. Im Vergleich der Jahresbereiche befand sich statistisch signifikant der größte Anteil an Patientinnen  $\leq 40$  Jahre im Jahresbereich 1977-1989 (zwischen 1963-1976 und 1977-1989:  $p = 0,033$ ; zwischen 1963-1976 und 1990-2003  $p = 0,712$ ; zwischen 1977-1989 und 1990-2003:  $p = 0,001$ ). Bezogen auf das Kollektiv der  $\leq 40$ jährigen ( $n = 358$ ) wurden im Jahresbereich 1963-1976 16,5% operiert, im Jahresbereich 1977-1989 51,4% und im Jahresbereich 1990-2003 32,1%. Auch in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre ist zu erkennen, dass im Jahresbereich 1977-1989 signifikant mehr Patientinnen an einem Mammakarzinom operiert wurden als im Jahresbereich 1963-1976, wohingegen im Jahresbereich 1990-2003 weniger Patientinnen wegen eines Mammakarzinoms behandelt wurden als im Jahresbereich 1977-1989.

Dass invasive Mammakarzinome bei Frauen  $< (=) 40$  Jahre nach wie vor selten sind, wird vielerorts bekundet<sup>1,64,75,119,131,132,154,155,158</sup>. Aufgrund dieser Tatsache ist es schwierig, Studien mit ausreichend großer Fallzahl für statistisch signifikante Ergebnisse durchzuführen. In der Studie von *Zabicki et al.*<sup>157</sup> belief sich der Anteil der Patientinnen  $\leq 40$  Jahre auf 10,0% im Zeitraum von 1980-2002 und in der Studie von *Holli et al.*<sup>69</sup> auf 8,3% im Zeitraum von 1977-1986. Aus den Tumorregistern kann nur der Anteil der Patientinnen  $< 40$  Jahre entnommen werden (vorliegende Arbeit: 7,4%), welcher im *TRM*<sup>141</sup> im Kollektiv von 1998-2004 bei 5,0%, und im *Krebsregister Saarland*<sup>125</sup> bei 6,1% (1970-1976), 5,4% (1977-1989) und 4,8% (1990-2003) liegt (Zeitraum 1970-2003: durchschnittlich 5,2%).

Steigende Inzidenzraten von invasiven Mammakarzinomen werden allgemein<sup>30,46,47,49,53,57,59,68,73,77,80,95,99,106,108,114,119,125</sup>, aber auch im Speziellen in der Altersgruppe < (=) 40 Jahre ermittelt<sup>9,75,93,118,138</sup>. Einem solchen Resultat wird allerdings nicht immer zugestimmt<sup>46,47,64,78,90,95,120,140</sup> bzw. es lässt sich kein klarer Trend erkennen<sup>11,113</sup>. Der Anstieg der Inzidenz von 1963-1976 auf 1977-1989 in unserem Kollektiv sowohl für Patientinnen <= 40 Jahre als auch > 40 Jahre ist konsistent mit anderen Beobachtungen, dass etwa ab Mitte der 80er Jahre seit Einführung des Mammographie-Screenings eine deutliche Steigerung der Inzidenzzahlen zu verzeichnen ist<sup>11,30,49,68,71,75,78,104,105,117</sup>. Ab Anfang / Mitte der 90er Jahre wird eine rückläufige Tendenz beschrieben<sup>11,30,104,106,125</sup>, was mit der in der Studie beobachteten Abnahme der Inzidenz in beiden Altersgruppen von 1977-1989 auf 1990-2003 harmonisiert. Das *Krebsregister Berlin* dahingegen verzeichnete die niedrigsten Inzidenzzahlen seit ca. 1970 im Zeitraum von ungefähr 1988-1993, was auf einen Melderückgang zurückgeführt wird. Die steigenden Zahlen ab 1993<sup>137</sup> werden durch die Erhöhung der Vollständigkeit interpretiert. Auch *Sundquist et al.*<sup>138</sup> geben für den Zeitraum von 1978-1996 eine stabile Inzidenz an, während von 1960-1977 der hauptsächlichste Anstieg stattgefunden habe. Ebenso beschreiben *Ravdin et al.*<sup>120</sup> einen Anstieg der Inzidenz von 1975 bis etwa Mitte 2002; im Vergleich der Jahre 2001 mit 2004 konnten *Ravdin et al.*<sup>120</sup> eine offensichtliche Abnahme der Inzidenz von Mammakarzinomen bei Frauen > 50 Jahre aufzeigen, während in der Altersgruppe < 50 Jahre weiterhin ein Inzidenzanstieg zu verzeichnen ist.

Die allgemein ansteigende Inzidenz wird meist in Zusammenhang mit der Einführung der Mammographie Anfang der 80er Jahre und der dadurch frühzeitig zu stellenden Diagnose gesehen<sup>11,30,40,49,53,66,68,71,75,78,82,104,105,108,116,117</sup>, was auch der vorübergehend steile Anstieg von 1982-1987 demonstriert<sup>30,104</sup>. Mit Sicherheit zu Recht weisen einige Autoren dem Mammographiescreening nicht die Verantwortung für den gesamten, sondern nur für einen Teil des Anstiegs der Inzidenz zu<sup>57,96,150</sup>, zumal auch die Inzidenz von nicht gescreenten Frauen ansteigt<sup>66</sup>. Andere diskutierte Ursachen, für die ein Zusammenhang mit den steigenden Inzidenzraten erwogen wird, sind neben den Screeningprogrammen das gestärkte Bewusstsein für Mammakarzinome<sup>33</sup>, hormonelle Einflüsse, welche endogen (frühere Menarche, spätere erste Schwangerschaft, weniger Geburten / Kinderlosigkeit, spätere Menopause)<sup>11,72,75,94,104,120</sup> und exogen wirken (orale Kontrazeption<sup>75,104</sup> [neuere Untersuchungsergebnisse gehen davon aus, dass sich hierdurch das Risiko nicht erhöht<sup>134</sup>], häufiger eingesetzte Hormontherapie<sup>75,94,120,134,148</sup>), metabolische Gründe (Diät<sup>75,104</sup>, Umweltverschmutzung<sup>75</sup>, höherer BMI<sup>72,94</sup>) und Vererbung (positive Familienanamnese)<sup>138</sup>, welche in dem Ruf steht, mit Mammakarzinomkrankungen in jüngeren Lebensjahren assoziiert zu sein<sup>79,138</sup>.

Bezüglich der **Tumorgröße** konnte in beiden Altersgruppen eine signifikante Abnahme der Tumorgröße über den Beobachtungszeitraum festgestellt werden. In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre hatte sich der Tumordurchmesser im Jahresbereich 1990-2003 um 4,48mm gegenüber dem Jahresbereich 1963-1976 verringert (23,27mm vs. 22,90mm vs. 18,79mm;  $p = 0,019$ ), in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre um 2,83mm (21,72mm vs. 23,42mm vs. 18,89mm;  $p < 0,0001$ ).

In der Aufteilung  $< / \geq$  **pT2-Tumoren** bestand in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre kein signifikanter Unterschied zwischen den Jahresbereichen ( $p = 0,403$ ), wenngleich der prozentuale Anteil der  $\geq$  pT2-Tumoren abnahm (50,8% auf 50,0% auf 42,6%). In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre dahingegen kam es zu einem signifikanten Rückgang der  $\geq$  pT2-Tumoren (49,0% vs. 48,4% vs. 35,8%;  $p < 0,0001$ ). Zwischen den Altersgruppen stellte sich in allen drei Jahresbereichen keine Abweichung hinsichtlich der mittleren Tumorgröße ( $p = 0,289 - 0,937$ ) und hinsichtlich der Unterteilung in  $< / \geq$  pT2-Tumoren ( $p = 0,142 - 0,783$ ) dar.

Eine Zunahme der Tumoren  $\leq 2$ cm lässt sich auch andernorts ersehen<sup>11,104</sup>, u.a. für den Zeitraum 1978-2002 dokumentiert vom *RKI*<sup>122</sup> mit Daten des Tumorregisters München, für den Vergleich der Zeiträume 1973-1977 und 1988-1992 von *Pujol et al.*<sup>115</sup> und über den Zeitraum von 1975-1999 von *Elkin et al.*<sup>43</sup>. Deziert eine Verminderung der durchschnittlichen Tumorgröße über den Zeitraum von 1962-1987 wird von *Bennett et al.*<sup>18</sup> beschrieben. *Zabicki et al.*<sup>157</sup> geben speziell auch in den beiden Altersgruppen  $\leq 40$  Jahre und 50-60 Jahre eine Abnahme sowohl der durchschnittlichen als auch der medianen Tumorgröße im Zeitraum von 1983-2002 an, was sich in der Altersgruppe 50–60 Jahre deutlicher zeigte (31,8mm [1983-1987] auf 18,4mm [1998-2002]) als in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre (33,1mm [1983-1987] auf 24,3mm [1998-2002]). Im Zeitraum 1983-1997 wich hierbei die durchschnittliche Tumorgröße der  $\leq 40$ jährigen nicht von der der 50–60jährigen ab, während im Zeitraum 1998-2002 die durchschnittliche Tumorgröße für Patientinnen 50–60 Jahre mit 18mm signifikant unter der der  $\leq 40$ jährigen mit 24mm lag ( $p < 0,0001$ ). Die mediane Tumorgröße war in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre im Zeitraum 1993-1997 und 1998-2002 signifikant höher als die der Altersgruppe 50–60 Jahre (17mm vs. 13mm bzw. 19mm vs. 14mm, jeweils  $p < 0,0001$ ). Seit Mitte der 1990er war betreffs der Tumorgröße für 50-60jährige eine stärkere Abnahme zu verzeichnen als für  $\leq 40$ jährige.

Die Analyse der **Lymphknotenmetastasen** bzw. des **Nodalstatus** resultierte in einem nahezu konstanten Anteil nodalnegativer Fälle in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre (45,9% - 46,9%,  $p = 0,991$ ), während in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre eine signifikante Zunahme zu registrieren war (46,0% auf 57,0%,  $p = 0,001$ ). Bei nodalpositiven Fällen wurde dementsprechend in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre kein Unterschied über den gesamten Beobachtungszeitraum ( $p = 0,115$ ) und zwischen den Jahresbereichen verzeichnet, wenngleich über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg eine Abnahme der nodalpositiven Tumoren zu beobachten war (54,1% vs. 53,8% vs. 53,1%;  $p = 0,991$ ). In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre nahm der Anteil der nodalpositiven Fälle zwischen den Jahresbereichen (54,0% vs. 44,9% vs. 43,0%;  $p = 0,001$ ) und auch über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg signifikant ab ( $p = 0,029$ ). Die beiden Altersgruppen miteinander vergleichend stellte sich heraus, dass in den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 bei Patientinnen  $\leq 40$  Jahre signifikant häufiger ein positiver Nodalstatus vorlag als bei Patientinnen  $> 40$  Jahre ( $p = 0,027$  bzw.  $p = 0,037$ ).

Die Anzahl der Lymphknotenmetastasen stieg in beiden Altersgruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg an mit stärkerer Korrelation zum Diagnosezeitraum für die Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre ( $r = 0,087$ ,  $p = 0,120$ ; Altersgruppe  $> 40$  Jahre:  $r = 0,020$ ,  $p = 0,264$ ).

Über den Zeitraum von 1962-1987 von *Bennett et al.*<sup>18</sup> und über den Zeitraum von 1983-2002 von *Zabicki et al.*<sup>157</sup> dargelegt, nimmt der Anteil der Patientinnen mit positivem Nodalstatus ab, was sich, wie auch bei der Tumorgöße, in der Altersgruppe 50–60 Jahre deutlicher zeigte (von 40,4% 1983-1987 auf 23,9% 1998-2002) als in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre (von 41,3% 1983-1987 auf 35,2% 1998-2002)<sup>157</sup>. In zuletzt genannter Studie<sup>157</sup> wurde wie in unserer Analyse für den Zeitraum von 1998-2002 ein signifikanter Zusammenhang zwischen Nodalstatus und Alter festgestellt mit signifikant häufigerem Vorkommen eines positiven Nodalstatus in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre (35,2%) im Vergleich mit der Altersgruppe 50–60 Jahre (23,9%) ( $p = 0,001$ ). Dahingegen konnte im Zeitraum 1983-1997 kein Unterschied in der Häufigkeit eines positiven Nodalstatus zwischen den Altersgruppen dokumentiert werden. Auch in anderen Studien<sup>51,56,69,70</sup> existierten axilläre Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen  $\leq 40$  Jahre häufiger als bei älteren Patientinnen, wenngleich auch hier wiederum diese Ergebnisse nicht von allen bestätigt werden<sup>21</sup>.

Die in dieser Studie bekräftigte allgemeine Beobachtung, dass die durchschnittliche Tumorgöße beim Diagnosezeitpunkt in den letzten Jahrzehnten abgenommen hat<sup>11,18,43,104,115,122,137,157</sup>, erklärt zumindest für die Altersgruppe  $> 40$  Jahre die beschriebene Abnahme der nodalpositiven Fälle in demselben Zeitraum, da das Risiko für Lymphknotenmetastasen mit zunehmender Tumorgöße steigt<sup>26,27,27,90,143</sup>. Rätselhaft bleibt, warum bei gleicher Korrelation zwischen Tumorgöße und Nodalstatus und sich nicht unterscheidender mittlerer Tumorgöße Mammakarzinome bei Frauen  $\leq 40$  Jahre häufiger nodalpositiv waren als bei Frauen  $> 40$  Jahre. Ein Grund kann natürlich das vermutete

frühere und / oder aggressivere Metastasierungspotential sein<sup>38,112</sup> oder aber Tumoren bei jungen Frauen werden in einem späteren Stadium entdeckt, da sich, wie beschrieben, zwar nicht die durchschnittliche Tumorgöße statistisch zwischen den Altersgruppen unterschied, Patientinnen  $\leq 40$  Jahre aber zumindest prozentual häufiger größere Tumoren ( $\geq pT2$ ) aufwiesen als Patientinnen  $> 40$  Jahre.

Bei Unterteilung des **histologischen Gradings** in **G1 / G2-3-Grading** zeigte sich in beiden Altersgruppen eine signifikante Zunahme der G2-3-Tumoren zwischen den Jahresbereichen, und zwar in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre von 74,6% auf 87,0% auf 94,8% ( $p = 0,001$ ) und in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre von 78,9% auf 82,7% auf 89,0% ( $p < 0,0001$ ). In den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 war bei Patientinnen  $\leq 40$  Jahre signifikant häufiger ein G2-3-Tumor vorhanden als bei Patientinnen  $> 40$  Jahre ( $p = 0,001$  bzw.  $p = 0,002$ ).

Aus der Broschüre „Brustkrebs“ des Krebsregister Saarland<sup>125</sup> ist in Tabelle 4 ersichtlich, dass hier ebenfalls am häufigsten Tumoren mit G2-Grading vorkamen (54,12%). G3-Tumoren waren bei 31,81% der Patientinnen zugegen und am seltensten wurde ein G1-Tumor diagnostiziert (7,24%). Hinsichtlich des histologischen Gradings lässt sich in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre oftmals ein höherer Anteil von G2-3 Grading finden als in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre<sup>34,56,86,158</sup>.

Der **Hormonrezeptorstatus** war, wie oben erläutert lediglich im Vergleich der beiden Jahresbereiche 1977-1989 und 1990-2003 (siehe 3.4.3.4), in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre im Jahresbereich 1977-1989 häufiger negativ als positiv (54,2% vs. 45,8%) und im Jahresbereich 1990-2003 häufiger positiv als negativ (52,4% vs. 47,6%), wobei sich kein statistischer Unterschied zwischen Hormonrezeptorstatus und Jahresbereich ergab ( $p = 0,197$ ). In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre war der Hormonrezeptorstatus in beiden Jahresbereichen signifikant häufiger positiv als negativ mit signifikanter Zunahme der hormonrezeptorpositiven Fälle von 1977-1989 auf 1990-2003 ( $p < 0,0001$ ). In beiden Altersgruppen lag eine signifikante Korrelation zwischen Diagnosezeitpunkt und Hormonrezeptorstatus mit Zunahme der hormonrezeptorpositiven Fälle vor ( $p = 0,012$  bzw.  $p < 0,0001$ ). Im Vergleich zwischen den Altersgruppen ergab sich, dass in beiden Jahresbereichen Patientinnen  $\leq 40$  Jahre signifikant häufiger einen negativen Hormonrezeptorstatus aufwiesen als Patientinnen  $> 40$  Jahre ( $p = 0,001$  bzw.  $p < 0,0001$ ).

Von Pujol et al.<sup>115</sup> und auch anderen Untersuchern<sup>57</sup> wird eine Zunahme von hormonrezeptorpositiven Tumoren in den letzten Jahrzehnten beschrieben. Ravdin et al.<sup>120</sup> konnten für die Altersgruppe 50-69 Jahre ab Mitte 2002 eine Abnahme der Inzidenz östrogenrezeptorpositiver

Tumoren darstellen, während die Inzidenz hormonrezeptornegativer Tumoren bei insgesamt abnehmender Inzidenz von Mammakarzinomen in etwa gleich blieb. Mit unserer Beobachtung für die Altersgruppe > 40 Jahre übereinstimmend, zeigten *Li et al.*<sup>94</sup>, dass sich die Anzahl der Tumoren mit negativem Hormonrezeptorstatus (ER-/PR-) über den Zeitraum von 1992-1998 gemeinsam für alle Altersgruppen ( $P$  for trend = .0042) und insbesondere für die Altersgruppen 40-69 Jahre verringerte. In der Altersgruppe 20-39 Jahre und  $\geq 70$  Jahre war hierbei eine Zunahme zu erkennen, welche keine statistische Signifikanz aufwies ( $P$  for trend = 0,0872-0,9840). Für Tumoren mit positivem Hormonrezeptorstatus, wie in der vorliegenden Arbeit als „positiv“ definiert (*siehe oben*) (ER+/PR+, ER+/PR-, ER-/PR+), zeigte sich in der Altersgruppe 20-39 gegensätzlich zu unserem Ergebnis jeweils eine Abnahme des prozentualen Auftretens ( $P$  for trend (ER+/PR+) = 0,8494;  $P$  for trend (ER+/PR-) = 0,2076;  $P$  for trend (ER-/PR+) = 0,0006). Die Zunahme der Inzidenz hormonrezeptorpositiver Tumoren für die Altersgruppen 40-69 Jahre stellt sich in der Studie von *Li et al.*<sup>94</sup> somit nicht für alle Altersgruppen dar, woraus diese den Schluss ziehen, dass nicht eine in den letzten Jahren häufigere Testung der Tumoren bezüglich ihres Hormonrezeptorstatus die Ursache dafür sein könne, da sich sonst in allen Altersgruppen eine Zunahme hätte zeigen müssen. Wohl aber könnte ein Zusammenhang in der Zunahme der hormonrezeptorpositiven Tumoren mit Faktoren wie zunehmender Kinderlosigkeit<sup>72,94</sup>, früher einsetzender Menarche<sup>72,94</sup>, höherem Body-Mass-Index (BMI)<sup>72,94</sup> und gehäufte Durchführung einer Hormontherapie<sup>94</sup> sein. Letztere Annahme würde durch die Ergebnisse von *Ravdin et al.*<sup>120</sup> unterstützt werden, denn diese zeigten eine Abnahme der Inzidenz östrogenrezeptorpositiver Tumoren in der Altersgruppe 50-69 Jahre ab Mitte 2002 vor dem Hintergrund der Abnahme durchgeführter Hormontherapien ab Ende 2002. Unsere Beobachtung des größeren Anteils hormonrezeptorpositiver Fälle bei Patientinnen > 40 Jahre als bei Patientinnen  $\leq$  40 Jahre stimmt mit der anderer Studien überein<sup>8,24,34,37,63,101,158</sup> mit besonderem Augenmerk auf den Östrogenrezeptorstatus<sup>32,69</sup>. Entgegengesetzte Studienergebnisse<sup>21,56</sup> zeigten keinen Unterschied zwischen Patientinnen  $\leq$  40 Jahre und > 40 Jahre hinsichtlich des Hormonrezeptorstatus.

In der Studie von *Anderson WF et al.*<sup>14</sup> war für die Altersgruppen bis 50 Jahre bei allen einzeln betrachteten high-risk-Charakteristika (> 2cm, nodalpositiv, high grade, ER-) ein steiler Anstieg der Inzidenz zwischen 1992 und 2001 beobachtet worden. Aus den Graphiken ist bezüglich der Tumorgroße und des Nodalstatus bis zu einem Alter von ca. 39 Jahren die Inzidenz für  $\geq$  pT2-Tumoren bzw. positivem Nodalstatus höher als für < pT2-Tumoren bzw. negativen Nodalstatus, ab 40 Jahren kehrt sich dies um. Hinsichtlich des histologischen Gradings lässt sich erkennen, dass high-grade-Tumoren bis zu einem Alter von 50 Jahre eine höhere Inzidenz aufweisen als low-grade-

Tumoren. Der Östrogen- bzw. Progesteronrezeptorstatus weist bis zu einem Alter von 30-40 Jahren eine höhere Inzidenz für negativ als für positiv auf.

#### 4.2.2 Kombination der Tumorcharakteristika

Bei Betrachtung der **Tumorgröße < / >= pT2 in Kombination mit dem Nodalstatus negativ/positiv** präsentierte sich in beiden Altersgruppen eine Abnahme der nodalpositiven >= pT2-Tumoren über den Beobachtungszeitraum hinweg, jedoch war dies mittels Chi-Quadrat-Test nur in der Altersgruppe > 40 Jahre signifikant belegbar ( $p = 0,036$ ). In beiden Altersgruppen bestand zwischen Tumorgröße und Anzahl der Lymphknotenmetastasen eine signifikante positive Korrelation. Das häufigere Auftreten von nodalpositiven >= pT2-Tumoren bei <= 40jährigen im Vergleich mit > 40jährigen zeigte sich in den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 signifikant ( $p = 0,007$  bzw.  $p = 0,042$ ).

In anderen Studien<sup>26,27,90,102</sup> und aus Schätzungen des  $TRM^{143}$  wird bestätigt, dass mit zunehmender Tumorgröße die Anzahl der Lymphknotenmetastasen steigt bzw. dass die Tumorgröße als Prädiktor für das Auftreten von axillären Lymphknotenmetastasen gilt<sup>27,90</sup>. Sind bei einer Tumorgröße pT1a-c ungefähr 28% (14 bis 42%) der Tumoren nodalpositiv, so weisen Tumoren >= pT2 in ungefähr 60% (42 bis 78%) einen positiven Nodalstatus auf (*Daten aus dem  $TRM^{143}$ , siehe dort Abbildung 13*). In einer Feldkohortenstudie des  $TZM^{46}$  ist ebenfalls ein größerer Anteil von nodalpositiven Fällen bei >= pT2-Tumoren (durchschnittlich 66,6%) als bei pT1-Tumoren (25,3%) dokumentiert.

Bei Betrachtung der **Tumorgröße < / >= pT2 in Kombination mit dem histologischen Grading G1/G2-3** verminderte sich in der Altersgruppe <= 40 Jahre zwar der Anteil der >= pT2 / G2-3-Tumoren über den Beobachtungszeitraum, jedoch nicht statistisch signifikant, während in der Altersgruppe > 40 Jahre eine statistisch signifikante Abnahme zu erkennen war. In beiden Altersgruppen zeigte sich statistisch signifikant mit zunehmender Tumorgröße das häufigere Auftreten eines schlechteren Differenzierungsgrades ( $p = 0,002 - < 0,0001$ ). Im Vergleich zwischen den Altersgruppen hatten Patientinnen <= 40 Jahre in allen drei Jahresbereichen häufiger einen >= pT2 / G2-3-Tumor als Patientinnen > 40 Jahre ( $p = 0,050 - 0,386$ , Chi-Quadrat-Test).

Zu diesem Themengebiet lassen sich lediglich die Daten des  $TZM^{46}$  zitieren, womit sich bestätigen lässt, dass >= pT2-Tumoren häufiger ein G3-Grading aufweisen als pT1-Tumoren (52,6% vs. 25,0%).

Bei Betrachtung der **Tumorgröße in Kombination mit dem Hormonrezeptorstatus** kam es in beiden Altersgruppen zu einer statistisch signifikanten Abnahme der hormonrezeptornegativen  $\geq$  pT2-Tumoren von 1977-1989 auf 1990-2003 und auch über den gesamten Beobachtungszeitraum 1977-2003 hinweg ( $p = 0,005 - < 0,0001$ ). In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre stellte sich keine signifikante Wechselbeziehung zwischen Tumorgröße und Hormonrezeptorstatus dar, wenngleich auch  $\geq$  pT2-Tumoren im Jahresbereich 1977-1989 signifikant häufiger einen negativen Hormonrezeptorstatus aufwiesen als  $<$  pT2-Tumoren ( $p = 0,025$ ). In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre ergab sich dahingegen eine signifikante Korrelation zwischen Tumorgröße und Hormonrezeptorstatus in beiden Jahresbereichen, was in einem signifikant häufiger negativem Hormonrezeptorstatus bei  $\geq$  pT2-Tumoren im Jahresbereich 1990-2003 zu erkennen ist ( $p = 0,008$ ). Ein hormonrezeptornegativer  $\geq$  pT2-Tumor trat in beiden Jahresbereichen signifikant häufiger bei Patientinnen  $\leq 40$  Jahre als bei Patientinnen  $> 40$  Jahre auf ( $p < 0,0001$ ).

Li et al.<sup>94</sup> konnten für alle Altersgruppen zusammen genommen zeigen, dass der Anteil östrogenrezeptorpositiver Tumoren im AJCC-Stadium I (siehe Anhang 8.4.) von 1992-1998 signifikant zunahm ( $P$  for trend  $< 0,0001$ ), wohingegen bei dem AJCC-Stadium II eine nicht signifikante Zunahme ( $P$  for trend =  $0,2224$ ) und bei den AJCC-Stadien III/IV ein nicht signifikante Abnahme ( $P$  for trend =  $0,5962$ ) zu erkennen war. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass kleinere Tumoren häufiger einen positiven Hormonrezeptorstatus ausweisen als größere Tumoren<sup>32,94</sup>, bzw. anders gesagt, bei  $\geq$  pT2-Tumoren häufiger ein negativer Hormonrezeptorstatus vorkommt als bei den pT1-Tumoren<sup>46</sup>.

In der Studie von Anderson WF et al.<sup>14</sup> zeigten die kombinierten Tumorcharakteristika für high-risk-Tumoren ( $\geq$  pT2 + Nodalstatus positiv + high-grade + Östrogenrezeptor negativ) eine höhere Inzidenz als die für low-risk-Tumoren ( $<$  pT2 + Nodalstatus negativ + low-grade + Östrogenrezeptor positiv) bis zu einem Alter von 30-44 Jahre (Zeitraum 1992-2001). Für Tumoren, die als high-risk eingestuft wurden, zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben als für Tumoren, welche als low-risk betrachtet wurden ( $p < 0,001$ ).

### 4.3 Gesamtüberleben als prognostischer Zielmarker

Wie auch in anderen Studien nachgewiesen<sup>27,48,124</sup>, bestätigten sich im Gesamtkollektiv in der **multivariaten Analyse** der Nodalstatus (negativ/positiv) und die Tumorgöße (< / >= pT2) als die wichtigsten Prognosefaktoren für das krankheitsfreie Überleben. Einen signifikanten Einfluss übten auch die anderen getesteten Parameter (histologisches Grading [G1/G2-3], Hormonrezeptorstatus [negativ/positiv], Behandlungszeitraum) außer dem Alter (<= / > 40 Jahre) aus.

In multivariaten Analysen anderer Studien<sup>29,119</sup> präsentierte sich ebenfalls die Tumorgöße und das histologische Grading als signifikanter Einflussfaktor auf das krankheitsfreie Überleben dar. Neben der Tumorgöße und dem histologischen Grading wird auch dem Östrogen- / Progesteronrezeptorstatus<sup>29,61,119</sup> und dem Alter<sup>29</sup> eine signifikante Beeinflussbarkeit sowohl des Gesamtüberlebens als auch des krankheitsfreien Überlebens zugeschrieben.

In der Altersgruppe <= 40 Jahre stellte sich in der **multivariaten Analyse** als einziger signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben der Nodalstatus dar, während der Tumorgöße, dem histologischen Grading, dem Hormonrezeptorstatus und dem Behandlungszeitraum keine signifikante Auswirkung nachgewiesen werden konnten. In der Altersgruppe > 40 Jahre dahingegen ergab sich in der **multivariaten Analyse** bei allen getesteten Faktoren ein signifikanter Einfluss (Nodalstatus, Tumorgöße, histologisches Grading, Hormonrezeptorstatus, Behandlungszeitraum), von denen sich der Nodalstatus und die Tumorgöße als die stärksten zeigten.

Bezüglich der *Tumorgöße* bestätigen sich in **univariaten Analysen** für beide Altersgruppen in jeweils allen drei Jahresbereichen die allgemeinen Ergebnisse, dass sich mit zunehmender Tumorgöße die Überlebensraten verringern<sup>27,43,46,74,102,103,122,143</sup>. Bei der Anzahl von *Lymphknotenmetastasen* ergab sich analog zu den bekannten Daten<sup>102,27,46,74,143</sup> in der Altersgruppe > 40 Jahre in allen drei Jahresbereichen eine signifikante Verschlechterung der Überlebensraten mit zunehmender Anzahl metastatisch befallener Lymphknoten (jeweils  $p < 0,0001$ ). In der Altersgruppe <= 40 Jahre traf dies statistisch signifikant in den Jahresbereichen 1963-1976 und 1977-1989 zu (jeweils  $p < 0,0001$ ), während im Jahresbereich 1990-2003 die Verschlechterung statistisch nicht signifikant war ( $p = 0,135$ ). Bei Betrachtung des *histologischen Gradings* verminderten sich die Überlebensraten mit Verschlechterung des Gradings, wie in der Literatur bekannt<sup>46,74,91,144</sup>.

Die als **prognostisch ungünstig** charakterisierten Teilkomponenten der Tumoreigenschaften *Tumorgroße* ( $\geq pT2$ )<sup>2,14,15,58-60,65,109,112</sup>, *Nodalstatus* (positiv)<sup>2,14,15,50,58-60,65,69,90,109,143</sup> und *histologisches Grading* (G2-3)<sup>2,14,86,109,139</sup> erwiesen sich auch in der vorliegenden Arbeit in **univariaten Analysen** als diejenigen mit schlechteren Gesamtüberlebensraten im Vergleich mit den jeweils günstigeren Teilkomponenten. Bezüglich des *Hormonrezeptorstatus*<sup>14,46,58,86</sup> ergaben sich hierbei in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre in den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 statistisch signifikante Unterschiede mit höheren Überlebensraten jeweils für Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Tumor gegenüber Patientinnen mit einem hormonrezeptornegativen Tumor (jeweils  $p < 0,0001$ ), während in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre in beiden Jahresbereichen kein statistischer Unterschied festzustellen war ( $p = 0,854$  bzw.  $p = 0,256$ ). So waren die Überlebensraten der hormonrezeptorpositiven Tumoren im Jahresbereich 1977-1989 höher als die der hormonrezeptornegativen Tumoren, was sich im Jahresbereich 1990-2003 genau umgekehrt zeigte. Zwischen 1977-1989 und 1990-2003 verbesserten sich in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre die Überlebensraten für hormonrezeptornegative Tumoren ( $p = 0,045$ ), während in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre die der hormonrezeptorpositiven Tumoren zunahm ( $p = 0,001$ ).

Die Gesamtüberlebensraten der  $\geq pT2$ -Tumoren lagen in beiden Altersgruppen in jeweils allen drei Jahresbereichen signifikant unter denen der  $< pT2$ -Tumoren (jeweils  $p < 0,0001$ ). Von 1963-1976 auf 1977-1989 auf 1990-2003 kam es in beiden Altersgruppen zu einer signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebensraten der  $\geq pT2$ -Tumoren, während sich bei  $< pT2$ -Tumoren nur in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre eine signifikante Verbesserung zeigte (jeweils  $p < 0,0001$ ).

Patientinnen mit negativem Nodalstatus hatten in beiden Altersgruppen in allen drei Jahresbereichen jeweils höhere Überlebensraten als Patientinnen mit *positivem Nodalstatus*, was sich lediglich im Jahresbereich 1990-2003 bei den  $\leq 40$ -jährigen nicht statistisch signifikant erwies ( $p = 0,114$ ; in allen anderen Fällen  $p < 0,0001$ ). Bei einem positiven Nodalstatus verbesserten sich in beiden Altersgruppen die Überlebensraten signifikant von 1963-1976 auf 1977-1989 auf 1990-2003 (jeweils  $p < 0,0001$ ), wohingegen die Überlebensraten des Jahresbereichs 1963-1976 nur bei nodalnegativen Tumoren der Altersgruppe  $> 40$  Jahre die signifikant schlechtesten waren ( $p = 0,005$ ).

Patientinnen mit einem *G2-3-Tumor* hatten in beiden Altersgruppen im Jahresbereich 1963-1976 signifikant schlechtere Überlebensraten als Patientinnen mit einem G1-Tumor (jeweils  $p < 0,0001$ ), während in den Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 diese Beobachtung nur in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre statistische Signifikanz aufwies ( $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,006$ ; Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre:  $p = 0,051$  bzw.  $p = 0,323$ ). Zwischen den Jahresbereichen kam es für G2-3-Tumoren in beiden Altersgruppen zu einer signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebensraten (jeweils  $p < 0,0001$ ). Bei G1-Tumoren ergab sich in keiner der beiden Altersgruppen ein signifikanter Unterschied.

Bei kombinierter Betrachtung von **Tumorgröße (< / >= pT2) und Nodalstatus (negativ/positiv)** verbesserten sich die Überlebensraten von nodalpositiven >= pT2-Tumoren in beiden Altersgruppen über den Beobachtungszeitraum statistisch signifikant (jeweils  $p < 0,0001$ ).

Bei **Kombination von Tumorgröße (< / >= pT2) und Grading (G1 / G2-3)** erhielt man das Ergebnis, dass in beiden Altersgruppen die Überlebensraten der >= pT2 / G2-3-Tumoren über den Beobachtungszeitraum hinweg signifikant anstiegen (jeweils  $p < 0,0001$ ).

Die Betrachtung der **Tumorgröße (< / >= pT2) in Kombination mit dem Hormonrezeptorstatus (negativ/positiv)** ließen in beiden Altersgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Jahresbereichen 1977-1989 und 1990-2003 unabhängig von der Tumorgröße und Hormonrezeptorstatus erkennen.

#### **4.4 Rezidiv als prognostischer Zielmarker**

In der vorliegenden Studie trat insgesamt bei 27,4% der Patientinnen ein **Rezidiv** auf. In über der Hälfte der Fälle handelte es sich um eine Fernmetastasierung (55,3%) und bei 41,1% um ein Lokalrezidiv. Die übrigen Anteile gliederten sich in Patientinnen auf, bei denen entweder die Lokalisation des Rezidivs oder der Zeitpunkt der Rezidivierung nicht bekannt war. Im Vergleich der Jahresbereiche verringerten sich die Rezidivfallzahlen von 43,5% auf 27,8% auf 19,1% signifikant ( $p < 0,0001$ ).

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre kam es bei 38,0% der Patientinnen zum Auftreten eines Rezidivs, wobei es sich bei 43,4% um ein Lokalrezidiv und bei 52,2% um eine Fernmetastase handelte. Zwischen den Jahresbereichen war eine nicht signifikante Zunahme der Lokalrezidive zu erkennen ( $p = 0,459$ ). In der Altersgruppe  $> 40$  Jahre erlitten 26,3% der Patientinnen eine Rezidivierung der Tumorerkrankung, davon 40,8% als Lokalrezidivierung und 55,8% als Fernmetastasierung. Die Zunahme der Lokalrezidive gegenüber den Fernmetastasierungen zeigte sich hier statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ). Im Vergleich der beiden Altersgruppen mittels Chi-Quadrat-Test hinsichtlich des Auftretens einer Lokal- oder Fernmetastasierung ergaben sich weder im Gesamtkollektiv ( $p = 0,497$ ) noch in den drei Jahresbereichen signifikante Unterschiede ( $p = 0,170$  bzw.  $p = 0,843$  bzw.  $p = 0,924$ ).

In beiden Altersgruppen ist eine signifikante Abnahme aller Rezidivkrankungen über den gesamten Beobachtungszeitraum festzustellen (jeweils  $p < 0,0001$ ). Wie auch andere Untersucher eruieren konnten<sup>8,38,86,88</sup>, hatte in unserem Kollektiv in allen drei Jahresbereichen bei Patientinnen  $\leq 40$

Jahre signifikant häufiger eine Rezidivierung stattgefunden als in der Altersgruppe > 40 Jahre ( $p = 0,013 - 0,001$ ), womöglich wegen eines früheren Metastasierungspotential dieser Tumoren<sup>38,112</sup>.

Allgemein beobachtete Prognose- bzw. Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs<sup>84</sup> stellen Nodalstatus<sup>28,48,58</sup>, Tumorgroße<sup>44,86</sup>, Alter ( $< (=)$  40 Jahre)<sup>21,28,86,88</sup>, schlechtes histologisches Grading<sup>86</sup>, negativer Östrogenrezeptorstatus<sup>86</sup> und Multizentrität<sup>28</sup> dar.

#### **4.5 Kritische Betrachtung**

Ziel dieser Studie kann und will es nicht sein, eine allgemein gültige Antwort auf die Frage einer sich potenziell wandelnden Tumorbilogie der Brustkrebserkrankungen junger Frauen zu geben. Es kann aber eine Aussage dahingehend getroffen werden, ob sich die, exemplarisch an einer deutschen Universitätsklinik beobachteten Mammakarzinome bei Frauen  $\leq$  40 Jahre hinsichtlich der prognostisch relevanten Kriterien in den letzten Jahren von denen der vorherigen Jahrzehnte unterscheiden.

An der vorliegenden Arbeit ist kritisch zu beleuchten, dass, wie auch in anderen Studien, welche Untersuchungen an jungen Frauen durchführten, die Patientenzahl über die beobachteten 41 Jahre sehr niedrig ist (8,9% aller Patientinnen von 1963-2003;  $n = 358$ ). Aufgrund dieser geringen Fallzahl ist eine signifikante Aussage zum einen deutlich erschwert und zum anderen, wenn sie vorliegt, die Gefahr der Fehlerhaftigkeit vorhanden. Da dies aber aufgrund des weltweit – glücklicherweise - kleinen Kollektivs nicht anders möglich ist, wird sich nie eine Verbesserung in regionalen Studien ergeben können. Eine höhere Validität der Aussage könnte nur durch überregionale Studien erreicht werden.

Bezüglich der Inzidenz, welche in der vorliegenden Arbeit als Maß für die Häufigkeit eines bestimmten Merkmals bzw. Ereignisses<sup>4</sup> verwendet wird, ist selbstverständlich problematisch, dass nicht die „echte“ Inzidenz als Anzahl der Neuerkrankungen in einer bestimmten Population in einem bestimmten Zeitraum<sup>5</sup> betrachtet werden konnte und damit keine direkten Rückschlüsse auf ein sich in einem Bevölkerungsgebiet bezüglich ihrer Aggressivität veränderndes Bild der Mammakarzinome gezogen werden können. Über die 41 Jahre des Beobachtungszeitraumes ist jedoch eine dezidierte Aufbereitung des Einzugsgebietes der behandelnden Kliniken und damit der, für die Statistik der „echten“ Inzidenz zugrunde liegenden Grundpopulation nicht ohne weiteres realisierbar. Ein Selektionsbias in Hinblick auf die in den untersuchten Kliniken behandelten Patientinnen ist denkbar und möglich. Ob sich aber der Anteil der prognostisch ungünstigen Merkmale an den Mammakarzinomerkrankungen junger Frauen verändert hat, was die Zielsetzung dieser Arbeit ist, fällt nicht unter diesen Kritikpunkt, da es sich hierbei um eine Frage der prozentualen Verschiebung der Tumorstadien der aufgetretenen Karzinome handelt.

Bezüglich der in dieser Studie aber nicht als primären Zielpunkt betrachteten Überlebensraten ist eine nicht von der Hand zu weisende Imbalance in den Therapieoptionen und – leitlinien sowohl auf dem operativen als auch adjuvanten Gebiet in den letzten 41 Jahren und das allgemeine Problem retrospektiver Studien, das Behandlungsbias, vorhanden. Nichts desto trotz ist es aber interessant zu betrachten, ob sich vor dem Spiegel der modifizierten Therapien eine Veränderung hinsichtlich der prognostischen Ziele ergeben hat und was dadurch prognostisch erreicht werden konnte.

## 4.6 Ausblick

Auf den Gebieten der Vorsorge und therapeutischen Optionen sind sicherlich noch einige Veränderungen zu erwarten und Verbesserungen möglich. Es ist zu mutmaßen, dass sich zukünftig die Sensitivität der Screeningmöglichkeiten noch erhöhen wird, was zu einem erneuten Anstieg der Inzidenz, analog demjenigen Mitte / Ende der 1980er Jahre, führen könnte. Auch die prognostisch relevanten Tumorcharakteristika werden aus heutiger Einschätzung heraus einen Wandel in ihrer Auftretenshäufigkeit erfahren.

Bei Frauen  $\leq 40$  Jahre ist der sich nicht verringernde Anteil lymphknotenpositiver Tumoren trotz abnehmender Tumorgöße ein interessanter, in Zukunft weiterhin noch zu erforschender Sachverhalt, welcher womöglich zu dem Resultat eines anderen Metastasierungsverhaltens der Karzinome junger Frauen führen könnte.

Es wird auch weiterhin von großer Wichtigkeit sein, welche Faktoren die Entstehung und welche die Prognose eines Mammakarzinoms beeinflussen. Bezüglich neuer Prognosefaktoren werden bereits viele Untersuchungen unternommen, welche sich im klinischen Alltag hinsichtlich ihrer Relevanz und Verlässlichkeit noch beweisen müssen. Auch ist in Zeiten niedriger Geburtenraten bei häufig erwünschter Kinderlosigkeit von Paaren, höherem Alter bei Erstgeburt, steigendem body mass index, zunehmender Umweltverschmutzung, Ernährung mit Erzeugnissen hormonbehandelter Tiere und genetisch veränderten Nahrungsmitteln, welche womöglich zu karzinogenen Genmutationen führen können, eine Erhöhung der Inzidenz und Prävalenz zu erwarten. Der Einfluss der Hormontherapie<sup>75,94,120,134,148</sup> auf die Entstehung von Mammakarzinomen wird ebenfalls weiterhin engmaschig beobachtet werden müssen, da sich die abnehmende Inzidenz der Mammakarzinome in den USA seit 2002 in der Altersgruppe  $\geq 50$  Jahre vor dem Hintergrund der diskutierten Einflüsse (Hormontherapie, Mammographie-Screening, Umweltbelastung, Diät) mit letztlich nur Nachweis der Abnahme der eingesetzten Hormontherapie seit 2002 darstellt<sup>120</sup>. Ebenso werden der Brustkrebs und andere onkologische Erkrankungen, bereits heute schon häufig in den Medien thematisiert, zunehmend als zentraler Diskussionsinhalt fungieren.

Die Präventionsrichtlinien werden bereits ständig den aktuellen Forschungsergebnissen und Bedürfnissen angepasst und modifiziert. Welche Maßnahmen und welcher Zeitplan sich hierfür in Zukunft als sinnvoll, nützlich, durchführbar und auch von den Kosten her umsetzbar erweisen werden, ist noch nicht abzusehen. Was allerdings die Mammographie betrifft, so wurde in dahingehend durchgeführten Untersuchungen die Kosten-Nutzen-Rechnung für junge Frauen als ungünstig

bewertet<sup>151</sup> und auch bezüglich der mammographischen Detektionsrate wird noch keine einheitliche Meinung vertreten<sup>56,95</sup>.

Da sich zumindest in der Altersgruppe  $\geq 50$  Jahre in den USA eine Inzidenzabnahme der Mammakarzinome seit 2002 zeigt<sup>120</sup>, werden weitere Untersuchungen für alle Altersgruppen erforderlich sein, um neue Veränderungen zu erkennen. In dieser Studie konnte bereits aufgezeigt werden, dass die Inzidenz der Mammakarzinome bei Frauen  $\leq 40$  Jahren im Jahresbereich 1990-2003 im Vergleich zu dem Jahresbereich 1977-1989 rückläufig erscheint; sollte sich ab 2003 ein allgemeiner Trend der Abnahme andeuten, so wäre dies in dieser Studie nur am Rande erfasst. Da sich, wie in der vorliegenden Studie aufgezeigt, die Tumorgöße und der Nodalstatus bei jungen Frauen über die Jahresbereiche hinweg nicht signifikant verändert haben, ist eine weitere Stärkung des Bewusstseins und die Betonung der Wichtigkeit der Krebsvorsorge bei jungen Frauen nötig.

## 5 Zusammenfassung

Seit Jahrzehnten ist eine stetig ansteigende Inzidenz der Mammakarzinome zu erkennen, wobei sich ab Mitte 2002 eine Veränderung mit Abnahme der Inzidenz zumindest bei Frauen  $\geq 50$  Jahre anzudeuten scheint<sup>120</sup>.

Nicht nur für diejenigen Altersgruppen, welche durch das Mammographiescreening eine höhere Prävention und frühere Detektion erfahren, war die bisher zunehmende Inzidenz zu beobachten, sondern auch für junge Frauen, bei denen die Durchführung einer Mammographie nicht routinemäßig als Prävention empfohlen und betrieben wird. Nichts desto trotz kommen Mammakarzinome bei einem höchsten Risiko für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren<sup>46,125</sup> auch in jüngeren Jahren vor, wenngleich es sich hierbei nach wie vor um ein seltenes Ereignis handelt. Aufgrund der oft diskutierten Ergebnisse, dass junge Patientinnen ein schlechteres Outcome haben als ältere Patientinnen, ist die Überlegung nahe liegend, ob sich der Anteil der prognostisch ungünstigen Tumoren an den allgemein häufiger auftretenden Mammakarzinomen verändert hat.

Im Zeitraum von 1963-2003 wurden an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg sowie der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt / München 4010 Patientinnen wegen eines primären Mammakarzinoms therapiert. Von diesen 4010 Patientinnen waren 358 Patientinnen  $\leq 40$  Jahre alt (8,9%). In einer retrospektiven Analyse wurde die Inzidenz der Tumorcharakteristika, für die eine ungünstige Prognose bekannt ist, zwischen den Jahresbereichen 1963-1976, 1977-1989 und 1990-2003 verglichen. Dies geschah für die Patientinnen der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre und als Referenz für die Patientinnen  $> 40$  Jahre.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre 73,5 Monate und in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre 71,6 Monate. In beiden Altersgruppen war die mittlere Nachbeobachtungszeit die signifikant niedrigste im Jahresbereich 1990-2003.

Die Inzidenz der Mammakarzinome in unserer Studie zeigte einen ähnlichen Verlauf wie auch in anderen Untersuchungen, in denen die höchsten Inzidenzraten für Mitte / Ende der 1980er Jahre beschrieben wurden. Denn für beide Altersgruppen war im Jahresbereich 1977-1989 die Inzidenz signifikant am höchsten, während sich im Jahresbereich 1963-1976 die niedrigsten Werte fanden.

Über die gesamten 41 Jahre war eine Abnahme der Tumorgöße bei erstdiagnostizierten Mammakarzinomen von Patientinnen  $\leq 40$  Jahre und statistisch signifikant auch bei Patientinnen  $> 40$  Jahre zu beobachten. Der Anteil der nodalpositiven Fälle nahm in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre im Gegensatz zur Altersgruppe  $> 40$  Jahre nicht ab und der Anteil der hormonrezeptornegativen Tumoren zeigte nur in der Altersgruppe  $> 40$  Jahre eine signifikante Abnahme. In beiden Altersgruppen nahmen mäßig / schlecht differenzierte Tumoren signifikant zu. Für jeden der eben genannten Tumorcharakteristika verbesserten sich in beiden Altersgruppen die Gesamtüberlebensraten statistisch signifikant.

In der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre war die Abnahme der Inzidenz von nodalpositiven  $\geq$  pT2-Tumoren und  $\geq$  pT2 / G2-3-Tumoren nicht signifikant, während die Abnahme der hormonrezeptornegativen  $\geq$  pT2-Tumoren und die der eben genannten Kombinationen für die Altersgruppe  $> 40$  Jahre statistische Signifikanz aufwies. Bei nodalpositiven  $\geq$  pT2-Tumoren und  $\geq$  pT2 / G2-3-Tumoren wurde in beiden Altersgruppen eine statistisch signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebensraten nachgewiesen.

Insgesamt ist zu vermerken, dass der Anteil der Patientinnen  $\leq 40$  Jahre der an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen über den Beobachtungszeitraum 1963-2003 abgenommen hat. Für eine Zunahme prognostisch ungünstiger Tumoren bei jungen Frauen besteht den Ergebnissen dieser Arbeit nach kein Anhalt, wenngleich die gegenteilig festgestellte Abnahme dieser keine statistische Signifikanz aufweist. Die Rezidiverkrankungen lassen eine signifikante Abnahme erkennen, die Gesamtüberlebensraten verbesserten sich auch in Abhängigkeit der Tumorgöße, des Nodalstatus und des histologischen Gratings statistisch signifikant.

## 6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Nachbeobachtungszeit (auf ganze Jahre gerundet) der Patientinnen je Jahresbereich, Gesamtkollektiv .....	27
Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen in 5-Jahresschritten je Jahresbereich in Prozent, Gesamtkollektiv .....	29
Abbildung 3: Alter zum Diagnosezeitpunkt in Relation zum Diagnosedatum (1963-2003) .....	30
Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der Patientinnen beider Altersgruppen $\leq / >$ 40 Jahre je Jahresbereich .....	32
Abbildung 5: Anteil der Patientinnen $\leq$ 40 Jahre am Gesamtkollektiv von 1963-2003 .....	32
Abbildung 6: Nachbeobachtungszeit (auf ganze Jahre gerundet) je Jahresbereich, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	33
Abbildung 7: Verteilung der TumorgroÙe (pT1-4) je Jahresbereich, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	41
Abbildung 8: Verteilung der TumorgroÙe ( $< / >=$ pT2) je Jahresbereich, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	43
Abbildung 9: Anteil der $\geq$ pT2-Tumoren an den Mammakarzinomerkrankungen der Patientinnen $\leq$ 40 Jahre von 1963-2003 .....	44
Abbildung 10: TumorgroÙe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, je Altersgruppe. TumorgroÙe im Streudiagramm auf 60mm begrenzt .....	45
Abbildung 11: Axilläre Lymphknotenmetastasen (pN-Stadien) je Jahresbereich, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	48
Abbildung 12: Vorkommen axillärer Lymphknotenmetastasen je Jahresbereich, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	50
Abbildung 13: Anteil der nodalpositiven Fälle an den Mammakarzinomerkrankungen der Patientinnen $\leq$ 40 Jahre von 1963-2003 .....	50
Abbildung 14: Anzahl der Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre. Anzahl im Streudiagramm auf $n = 20$ begrenzt .....	51
Abbildung 15: Histologisches Grading (G1-3) je Jahresbereich, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	53
Abbildung 16: Histologisches Grading je Jahresbereich, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	54
Abbildung 17: Anteil der G2-3-Tumoren an den Mammakarzinomerkrankungen der Patientinnen $\leq$ 40 Jahre von 1963-2003 .....	55
Abbildung 18: Anzahl der Fälle mit histologischem Grading G1-3 in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	55
Abbildung 19: Hormonrezeptorstatus (negativ / positiv) je Jahresbereich, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	57
Abbildung 20: Anteil der hormonrezeptornegativen Fälle an den Mammakarzinomerkrankungen der Patientinnen $\leq$ 40 Jahre von 1977-2003 .....	58
Abbildung 21: Anzahl der Fälle je Hormonrezeptorstatus (negativ / positiv) in Abhängigkeit des Diagnosezeitraumes 1977-2003, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	58
Abbildung 22: Anzahl der Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der TumorgroÙe je Jahresbereich, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	59
Abbildung 23: Prozentualer Anteil der Tumorerkrankungen in Kombination von TumorgroÙe ( $< / >=$ pT2) und Nodalstatus (negativ / positiv) im Vergleich der Jahresbereiche, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	60
Abbildung 24: Anteil der nodalpositiven $\geq$ pT2-Tumoren an den Mammakarzinomerkrankungen der Patientinnen $\leq$ 40 Jahre von 1963-2003 .....	61
Abbildung 25: Histologisches Grading (G1-3) in Abhängigkeit von der TumorgroÙe je Jahresbereich, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	62
Abbildung 26: Prozentualer Anteil der Tumorerkrankungen in Kombination von TumorgroÙe ( $< / >=$ pT2) und histologischem Grading (G1 / G2-3) im Vergleich der Jahresbereiche, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	63
Abbildung 27: Anteil der $\geq$ pT2 / G2-3-Tumoren an allen Mammakarzinomerkrankungen der Patientinnen $\leq$ 40 Jahre von 1963-2003 .....	64
Abbildung 28: Prozentualer Anteil der Tumorerkrankungen in Kombination von TumorgroÙe ( $< / >=$ pT2) und Hormonrezeptorstatus (negativ/positiv) im Vergleich der Jahresbereiche 1977-1989 und 1909-2003, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	65
Abbildung 29: Anteil der hormonrezeptornegativen $\geq$ pT2-Tumoren an allen Mammakarzinomerkrankungen der Patientinnen $\leq$ 40 Jahre von 1977-2003 .....	67
Abbildung 30: Ausscheiden aus der Nachbeobachtung aufgrund Tod je Jahresbereich, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	73
Abbildung 31: Kumulative Anzahl verstorbener Patientinnen als Folge des Mammakarzinoms, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	74
Abbildung 32: Kumulative Anzahl verstorbener Patientinnen in Folge des Mammakarzinoms, Altersgruppe $>$ 40 Jahre .....	75
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum, getrennt nach Altersgruppen ( $\leq / >$ 40 Jahre) .....	77
Abbildung 34: Gesamtüberleben je Jahresbereich in Abhängigkeit der TumorgroÙe ( $< / >=$ pT2), Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	80
Abbildung 35: Gesamtüberleben je Jahresbereich in Abhängigkeit des Nodalstatus (negativ / positiv), Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	82
Abbildung 36: Gesamtüberleben je Jahresbereich in Abhängigkeit des histologischen Gradings /G1 / G2-3), Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	84
Abbildung 37: Gesamtüberleben je Jahresbereich in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus (negativ/positiv), Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	86
Abbildung 38: Auftreten eines Rezidivs je Jahresbereich, Altersgruppe $\leq$ 40 Jahre .....	88

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aufteilung der Prognose- und Prädikativfaktoren <sup>2,65,73</sup> .....	10
Tabelle 2: Kriterien des Grading für das Mammakarzinom nach Elston und Ellis <sup>45</sup> (aus: MANUAL Mammakarzinome, Pathomorphologie des Mammakarzinoms <sup>91</sup> ).....	16
Tabelle 3: Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele und Stegner (aus: MANUAL Mammakarzinome, Pathomorphologie des Mammakarzinoms <sup>91</sup> ).....	17
Tabelle 4: Altersverteilung der Patientinnen (n = 4010).....	29
Tabelle 5: Verteilung der Patientinnen je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	31
Tabelle 6: Familiäre Belastung durch ein Mammakarzinom je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	35
Tabelle 7: Klinische Untersuchung je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	36
Tabelle 8: Sonographische Untersuchung (unverdächtig / verdächtig) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	38
Tabelle 9: Mammographische Untersuchung (verdächtig/unverdächtig) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	39
Tabelle 10: Verteilung der TumorgroÙe (< / >= pT2) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	43
Tabelle 11: Vorkommen axillärer Lymphknotenmetastasen je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	49
Tabelle 12: Histologisches Grading (G1 vs. G2-3) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	54
Tabelle 13: Hormonrezeptorstatus (negativ / positiv) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	57
Tabelle 14: Vorkommen der Tumoren nach TumorgroÙe (< / >= pT2) und Nodalstatus (negativ/positiv) im Vergleich der Jahresbereiche, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	61
Tabelle 15: Verteilung der Tumoren nach TumorgroÙe (< / >= pT2) und histologischem Grading (G1 / G2-3) im Vergleich der Jahresbereiche, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	64
Tabelle 16 : Verteilung der Tumoren nach TumorgroÙe (< / >= pT2) und Hormonrezeptorstatus (negativ/positiv) im Vergleich der Jahresbereiche 1977-1989 und 1990-2003, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	66
Tabelle 17: Darstellung der Todesfälle mit Todesursachen je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	72
Tabelle 18: Todesursache (Mammakarzinom vs. andere) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	73
Tabelle 19: Kumulative Anzahl verstorbener Patientinnen als Folge des Mammakarzinoms, Altersgruppe <= 40 Jahre.....	74
Tabelle 20: Kumulative Anzahl verstorbener Patientinnen als Folge des Mammakarzinoms, Altersgruppe > 40 Jahre.....	76
Tabelle 21: Überlebenszeiten und Gesamtüberleben je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	78
Tabelle 22: Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Alter (Log-Rank-Test).....	78
Tabelle 23: Signifikanzwerte der Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter (Log-Rank-Test).....	79
Tabelle 24: Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Alter (<= / > 40 Jahre) je Jahresbereich.....	79
Tabelle 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pT-Stadium (< / >= pT2) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	81
Tabelle 26: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Nodalstatus (negativ / positiv) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	83
Tabelle 27: Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von dem histologischen Grading (G1-3) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	85
Tabelle 28: Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von dem Hormonrezeptorstatus je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	87
Tabelle 29: Auftreten eines Rezidivs je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	89
Tabelle 30: Multivariate Analyse der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Cox-Regression).....	92
Tabelle 31: Multivariate Analyse der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Cox-Regression), getrennt nach Altersgruppe (<= / > 40 Jahre).....	94
Tabelle 32: Familiäre Belastung durch ein Mammakarzinom je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	121
Tabelle 33: Verteilung der TumorgroÙe (pT1a-pT4) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	122
Tabelle 34: Anzahl der entnommenen axillären Lymphknoten je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	123
Tabelle 35: Anzahl der entnommenen Lymphknoten (<= / > 10 LK), getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	124
Tabelle 36: Axilläre Lymphknotenmetastasen (pT-Stadien) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	126
Tabelle 37: Histologisches Grading (G1 - G3) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre).....	126
Tabelle 38: Die Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach dem American Joint Committee on Cancer, 1999 <sup>156</sup> .....	127

## 8 Anhang

### 8.1 Mamma-Datenerhebungsbogen

**Mamma-Datenbank**

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

**BASISDOKUMENTATION**

Name  Vorname

Geburtsdatum  Alter (in Jahren)

Histo-Nr.  2. Histo-Nr.

Journal-Nr.

Tumorpaß-Nr.

Erstdatum  Seite

**VERLAUF**

letztes Datum

Rezidiv

Nachsorge ausgeschieden  Beobachtungszeit in Monaten

Ursache

Bemerkung

Seite 1/5

Neue Patientin

Suche Patientin

Patientin löschen

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

**Mamma-Datenbank**

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

**ANAMNESE**

Periodendauer  Mammographie  zusätzl. Mammadiagnostik

Familienanamnese  Zytologie

Klinische Diagnose  Sonographie

Lokalisation  Operabilität

Klinik  Primärtherapie

**OPERATION**

Schnellschnitt  OP-Art

Kontralaterale PE

**HISTOLOGIE**

Tumorgroße (in mm)  TYP:

Ca in situ als/um Primärtum.

**BEGLEITREAKTION**

Tumorfront  Tumorverteilung

Lymphangiosis  Infiltration

Blutgefäßeinbruch  Absetzungsrand

Lymphozytäre Reaktion  Grading

Tumornekrose  Grading (Summe)

Seite 2/5

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

**Mamma-Datenbank** Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

Seite 3/5

**LYMPHKNOTEN**

Gesamtanzahl  Gesamtmetastasen

Level I Level II Level III

Anzahl

Metastasen

Zusatz

pTNM-Klassifikation pT  pN  pM

Fernmetastasen (Op-Zeit)

**REZEPTOREN**

Östrogen  Östrogen

Progesteron  Progesteron

KI 67  KI 67

CERB  CERB

EGF  EGF

P-53  P-53

Stammhalter 1  Stammhalter 1

Stammhalter 2  Stammhalter 2

**KNOCHENMARKSPUNKTION**

Datum	ck-pos	Anzahl
1. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
2. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
3. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
4. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
5. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
6. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>

Datensatz:  von 1

Formularansicht

**Mamma-Datenbank** Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

Seite 4/5

**NACHBEHANDLUNG**

Nachbehandlung  Chemotherapie

Strahlentherapie  Hormontherapie

**KOMPLIKATIONEN**

post-op. Komplikationen  Beginn

Armödem  Ende

Dauer (in Monaten)

Strahlenfolgen

Extramammäre

**REZIDIVERFASSUNG**

Rezidiv

Auftreten

Rezidiv-Lokalisation

Kombinationen

Rezidiv-Therapie

Rezidiv-Verlauf

Remissionsdauer (Mon)

Datensatz:  von 1

Formularansicht

Mamma-Datenbank

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

ADRESSE

Anrede

Titel

Nachname

Vorname

Straße

Postleitzahl Ort

Telefon

Anrede

Seite 5/5

Datensatz:  1  von 1

Formularansicht

NF

## 8.2 Follow-Up-Brief und – Erhebungsbogen

┌ Klinikum der Universität München ┐

I. Frauenklinik – Innenstadt  
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

\_\_\_\_\_ **LMU**  
Ludwig \_\_\_\_\_  
Maximilians-  
Universität \_\_\_\_  
München \_\_\_\_\_

Klinikum der Universität München • I. Frauenklinik – Innenstadt  
Maistraße 11 • D-80337 München

«ADR\_ANR» «ADR\_TIT» «ADR\_VOR» «ADR\_NAM»  
«ADR\_STR»

└

└

«ADR\_PLZ» «ADR\_ORT»

München, den 15.05.2004

**Betreff:** «NAME», «VORNAME»  
geb. «GEB\_DATUM»  
Journalnummer «JOURNAL»

Sehr «ADR\_ANR» «ADR\_TIT» «ADR\_NAM»,

unsere gemeinsame Patientin, «NAME», «VORNAME», geb. «GEB\_DATUM» wurde in unserer Klinik wegen eines Mammakarzinoms operiert.

Wir sind seit xx.xx.xxxx ohne Nachricht von Fr. MUSTER. Da die Patientin Sie als Ihren weiterbehandelnden Arzt angegeben hat, möchten wir Sie bitten, uns auf dem beiliegenden Vordruck über den weiteren Verlauf von Fr. MUSTER zu unterrichten und nach Möglichkeit aktuelle Befunde beizulegen. Ein entsprechender Freiumschlag liegt bei.

Sollte die Patientin nicht mehr Ihre Sprechstunde aufsuchen, bitten wir ebenfalls um Nachricht, wenn möglich auch unter Angabe des/der weiterbehandelnden Kollegen/Kollegin.

Wir bedanken uns ganz herzlich für Ihre Mühe,  
mit freundlichen Grüßen



Med. cand. B. Muschler  
Doktorandin

PD Dr. med. W. Janni  
Oberarzt der Klinik



«ADR\_ANR» «ADR\_TIT» «ADR\_VOR» «ADR\_NAM»  
«ADR\_STR»

«ADR\_PLZ» «ADR\_ORT»

**PD Dr. med. J. W. Janni**  
**I. Frauenklinik der LMU**  
**Maistraße 11**  
**80337 München**

**Betreff:** «NAME», «VORNAME»  
geb. «GEB\_DATUM»  
Journalnummer «JOURNAL»

*Rückantwort: Verlauf - Mammakarzinom*

Die Patientin «NAME», «VORNAME» stellte sich zuletzt am \_\_\_\_\_ bei mir vor.

**Befund:**

ohne Anhalt für Rezidiv

Rezidiv

Lokalisation: .....  
Zeitpunkt des Auftretens: .....  
Aktuelle Therapie: .....  
Rezidivverlauf: .....  
.....  
.....

Pat verstorben am .....  
Todesursache .....

Wenn möglich, bitte signifikante Befunde in Kopie beifügen. Vielen Dank!

### 8.3 Ergänzende statistische Tabellen

#### 8.3.1 ad: 3.4.1 Familiäre Belastung

			JAHRESBEREICH			Gesamt <sup>a</sup>
			1963-1976	1977-1989	1990-2003	
<= 40J	keine Angabe	Anzahl	0	1	4	5
		% von JAHRESBEREICH	,0%	,5%	3,5%	1,4%
	keine	Anzahl	48	148	79	275
		% von JAHRESBEREICH	81,4%	80,4%	68,7%	76,8%
	Mutter	Anzahl	8	19	12	39
		% von JAHRESBEREICH	13,6%	10,3%	10,4%	10,9%
	Schwester	Anzahl	2	3	2	7
		% von JAHRESBEREICH	3,4%	1,6%	1,7%	2,0%
	Großmutter	Anzahl	0	4	4	8
		% von JAHRESBEREICH	,0%	2,2%	3,5%	2,2%
Tante	Anzahl	1	5	9	15	
	% von JAHRESBEREICH	1,7%	2,7%	7,8%	4,2%	
Mutter+Schwester	Anzahl	0	0	1	1	
	% von JAHRESBEREICH	,0%	,0%	,9%	,3%	
Mutter+Großmutter	Anzahl	0	1	2	3	
	% von JAHRESBEREICH	,0%	,5%	1,7%	,8%	
Mutter+Tante	Anzahl	0	3	2	5	
	% von JAHRESBEREICH	,0%	1,6%	1,7%	1,4%	
	Gesamt	Anzahl	59	184	115	358
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
> 40J	keine Angabe	Anzahl	0	7	31	38
		% von JAHRESBEREICH	,0%	,5%	2,2%	1,0%
	keine	Anzahl	639	1360	1128	3127
		% von JAHRESBEREICH	92,9%	88,4%	79,1%	85,6%
	Mutter	Anzahl	27	73	84	184
		% von JAHRESBEREICH	3,9%	4,7%	5,9%	5,0%
	Schwester	Anzahl	13	34	55	102
		% von JAHRESBEREICH	1,9%	2,2%	3,9%	2,8%
	Großmutter	Anzahl	8	13	32	53
		% von JAHRESBEREICH	1,2%	,8%	2,2%	1,5%
Tante	Anzahl	1	35	65	101	
	% von JAHRESBEREICH	,1%	2,3%	4,6%	2,8%	
Mutter+Schwester	Anzahl	0	5	4	9	
	% von JAHRESBEREICH	,0%	,3%	,3%	,2%	
Mutter+Großmutter	Anzahl	0	1	4	5	
	% von JAHRESBEREICH	,0%	,1%	,3%	,1%	
Mutter+Tante	Anzahl	0	10	23	33	
	% von JAHRESBEREICH	,0%	,7%	1,6%	,9%	
	Gesamt	Anzahl	688	1538	1426	3652
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a.  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test im Vergleich der Gesamtprozente je Jahresbereich

Tabelle 32: Familiäre Belastung durch ein Mammakarzinom je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre)

### 8.3.2 ad: 3.4.3.1.1 Tumorstadium pT1-4 und Tumorgroße

			JAHRESBEREICH			Gesamt
			1963-1976	1977-1989	1990-2003	
<= 40J	pT 1a	Anzahl	1	8	9	18
		% von JAHRESBEREICH	1,7%	4,3%	7,8%	5,0%
	pT 1b	Anzahl	5	16	13	34
		% von JAHRESBEREICH	8,5%	8,7%	11,3%	9,5%
	pT 1c	Anzahl	23	68	44	135
		% von JAHRESBEREICH	39,0%	37,0%	38,3%	37,7%
pT 2	Anzahl	26	77	40	143	
	% von JAHRESBEREICH	44,1%	41,8%	34,8%	39,9%	
pT 3	Anzahl	2	7	4	13	
	% von JAHRESBEREICH	3,4%	3,8%	3,5%	3,6%	
pT 4	Anzahl	2	8	5	15	
	% von JAHRESBEREICH	3,4%	4,3%	4,3%	4,2%	
Gesamt	Anzahl	59	184	115	358	
	% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
> 40J	pT 1a	Anzahl	3	39	62	104
		% von JAHRESBEREICH	,4%	2,5%	4,3%	2,8%
	pT 1b	Anzahl	60	126	239	425
		% von JAHRESBEREICH	8,7%	8,2%	16,8%	11,6%
	pT 1c	Anzahl	288	629	615	1532
		% von JAHRESBEREICH	41,9%	40,9%	43,1%	41,9%
pT 2	Anzahl	292	585	400	1277	
	% von JAHRESBEREICH	42,4%	38,0%	28,1%	35,0%	
pT 3	Anzahl	9	68	18	95	
	% von JAHRESBEREICH	1,3%	4,4%	1,3%	2,6%	
pT 4	Anzahl	36	91	92	219	
	% von JAHRESBEREICH	5,2%	5,9%	6,5%	6,0%	
Gesamt	Anzahl	688	1538	1426	3652	
	% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 33: Verteilung der Tumorgroße (pT1a-pT4) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre)

### 8.3.3 ad: 3.4.3.2 Lymphknotenstatus

			JAHRESBEREICH			Gesamt
			1963-1976	1977-1989	1990-2003	
<= 40J	unbekannt	Anzahl	0	1	2	3
		% von JAHRESBEREICH	,0%	,5%	1,7%	,8%
	keine LK	Anzahl	22	13	2	37
		% von JAHRESBEREICH	37,3%	7,1%	1,7%	10,3%
	1-5 LK	Anzahl	20	17	3	40
		% von JAHRESBEREICH	33,9%	9,2%	2,6%	11,2%
	6-10 LK	Anzahl	11	53	11	75
		% von JAHRESBEREICH	18,6%	28,8%	9,6%	20,9%
11-15 LK	Anzahl	6	50	31	87	
	% von JAHRESBEREICH	10,2%	27,2%	27,0%	24,3%	
16-20 LK	Anzahl	0	26	29	55	
	% von JAHRESBEREICH	,0%	14,1%	25,2%	15,4%	
21-25 LK	Anzahl	0	16	21	37	
	% von JAHRESBEREICH	,0%	8,7%	18,3%	10,3%	
> 25 LK	Anzahl	0	8	16	24	
	% von JAHRESBEREICH	,0%	4,3%	13,9%	6,7%	
	Gesamt	Anzahl	59	184	115	358
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
> 40J	unbekannt	Anzahl	0	4	8	12
		% von JAHRESBEREICH	,0%	,3%	,6%	,3%
	keine LK	Anzahl	334	201	54	589
		% von JAHRESBEREICH	48,5%	13,1%	3,8%	16,1%
	1-5 LK	Anzahl	228	160	49	437
		% von JAHRESBEREICH	33,1%	10,4%	3,4%	12,0%
	6-10 LK	Anzahl	110	464	134	708
		% von JAHRESBEREICH	16,0%	30,2%	9,4%	19,4%
11-15 LK	Anzahl	13	397	412	822	
	% von JAHRESBEREICH	1,9%	25,8%	28,9%	22,5%	
16-20 LK	Anzahl	3	166	428	597	
	% von JAHRESBEREICH	,4%	10,8%	30,0%	16,3%	
21-25 LK	Anzahl	0	89	240	329	
	% von JAHRESBEREICH	,0%	5,8%	16,8%	9,0%	
> 25 LK	Anzahl	0	57	101	158	
	% von JAHRESBEREICH	,0%	3,7%	7,1%	4,3%	
	Gesamt	Anzahl	688	1538	1426	3652
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 34: Anzahl der entnommenen axillären Lymphknoten je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre)

			JAHRESBEREICH			Gesamt
			1963-1976 <sup>c</sup>	1977-1989 <sup>d</sup>	1990-2003 <sup>e</sup>	
<= 40J <sup>a</sup>	1-10 LK	Anzahl	31	70	14	115
		% von JAHRESBEREICH	83,8%	41,2%	12,6%	36,2%
> 40J <sup>b</sup>	> 10 LK	Anzahl	6	100	97	203
		% von JAHRESBEREICH	16,2%	58,8%	87,4%	63,8%
Gesamt		Anzahl	37	170	111	318
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
> 40J <sup>b</sup>	1-10 LK	Anzahl	338	624	181	1143
		% von JAHRESBEREICH	95,5%	46,8%	13,3%	37,5%
> 40J <sup>b</sup>	> 10 LK	Anzahl	16	709	1181	1906
		% von JAHRESBEREICH	4,5%	53,2%	86,7%	62,5%
Gesamt		Anzahl	354	1333	1362	3049
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a. Unbekannt: n = 3; keine LK entnommen: n = 37;  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test

b. Unbekannt: n = 12; keine LK entnommen: n = 590;  $p < 0,0001$ , Chi-Quadrat-Test

c.  $p = 0,002$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

d.  $p = 0,049$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

e.  $p = 0,305$ , Chi-Quadrat-Test im Altersgruppenvergleich

**Tabelle 35: Anzahl der entnommenen Lymphknoten ( $\leq$  /  $>$  10 LK), getrennt nach Altersgruppen ( $\leq$  /  $>$  40 Jahre)**

**8.3.4 ad: 3.4.3.2.1 pN-Stadium pN0-3 und axilläre Lymphknotenmetastasen**

		JAHRESBEREICH			Gesamt	
		1963- 1976	1977- 1989	1990- 2003		
<= 40J	pN 0	Anzahl	17	79	53	149
		% von JAHRESBEREICH	28,8%	42,9%	46,1%	41,6%
	pN 1	Anzahl	0	0	6	6
		% von JAHRESBEREICH	,0%	,0%	5,2%	1,7%
	pN 1a	Anzahl	1	9	4	14
		% von JAHRESBEREICH	1,7%	4,9%	3,5%	3,9%
	pN 1b	Anzahl	0	1	0	1
		% von JAHRESBEREICH	,0%	,5%	,0%	,3%
	pN 1b i	Anzahl	9	15	17	41
		% von JAHRESBEREICH	15,3%	8,2%	14,8%	11,5%
	pN 1b ii	Anzahl	0	9	3	12
		% von JAHRESBEREICH	,0%	4,9%	2,6%	3,4%
pN 1b iii	Anzahl	7	48	18	73	
	% von JAHRESBEREICH	11,9%	26,1%	15,7%	20,4%	
pN 1b iv	Anzahl	2	3	5	10	
	% von JAHRESBEREICH	3,4%	1,6%	4,3%	2,8%	
pN 2	Anzahl	1	7	6	14	
	% von JAHRESBEREICH	1,7%	3,8%	5,2%	3,9%	
pN 3	Anzahl	0	0	1	1	
	% von JAHRESBEREICH	,0%	,0%	,9%	,3%	
pN x	Anzahl	22	13	2	37	
	% von JAHRESBEREICH	37,3%	7,1%	1,7%	10,3%	
	Gesamt	Anzahl	59	184	115	358
		% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
> 40J	pN 0	Anzahl	163	737	776	1676
		% von JAHRESBEREICH	23,7%	47,9%	54,4%	45,9%
	pN 1	Anzahl	0	1	13	14
		% von JAHRESBEREICH	,0%	,1%	,9%	,4%
	pN 1a	Anzahl	11	45	57	113
		% von JAHRESBEREICH	1,6%	2,9%	4,0%	3,1%
	pN 1b	Anzahl	1	2	4	7
		% von JAHRESBEREICH	,1%	,1%	,3%	,2%
pN 1b i	Anzahl	60	154	147	361	
	% von JAHRESBEREICH	8,7%	10,0%	10,3%	9,9%	
pN 1b ii	Anzahl	29	62	23	114	
	% von JAHRESBEREICH	4,2%	4,0%	1,6%	3,1%	
pN 1b iii	Anzahl	79	234	226	539	
	% von JAHRESBEREICH	11,5%	15,2%	15,8%	14,8%	
pN 1b iv	Anzahl	7	10	44	61	
	% von JAHRESBEREICH	1,0%	,7%	3,1%	1,7%	

pN 2	Anzahl	4	92	70	166
	% von JAHRESBEREICH	,6%	6,0%	4,9%	4,5%
pN 3	Anzahl	0	0	4	4
	% von JAHRESBEREICH	,0%	,0%	,3%	,1%
pN x	Anzahl	334	201	62	597
	% von JAHRESBEREICH	48,5%	13,1%	4,3%	16,3%
Gesamt	Anzahl	688	1538	1426	3652
	% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 36: Axilläre Lymphknotenmetastasen (pT-Stadien) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre)

### 8.3.5 ad: 3.4.3.3.1 G1-3

			JAHRESBEREICH			Gesamt
			1963-1976	1977-1989	1990-2003	
<= 40J	G1	Anzahl	15	24	6	45
		% von JAHRESBEREICH	25,4%	13,0%	5,2%	12,6%
	G2	Anzahl	23	89	54	166
		% von JAHRESBEREICH	39,0%	48,4%	47,0%	46,4%
	G3	Anzahl	21	71	55	147
		% von JAHRESBEREICH	35,6%	38,6%	47,8%	41,1%
Gesamt	Anzahl	59	184	115	358	
	% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
> 40J	G1	Anzahl	145	266	157	568
		% von JAHRESBEREICH	21,1%	17,3%	11,0%	15,6%
	G2	Anzahl	381	884	803	2068
		% von JAHRESBEREICH	55,4%	57,5%	56,3%	56,6%
	G3	Anzahl	162	388	466	1016
		% von JAHRESBEREICH	23,5%	25,2%	32,7%	27,8%
Gesamt	Anzahl	688	1538	1426	3652	
	% von JAHRESBEREICH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 37: Histologisches Grading (G1 - G3) je Jahresbereich, getrennt nach Altersgruppen (<= / > 40 Jahre)

## 8.4 Tumorstadium nach AJCC

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1 <sup>a</sup>	N0	M0
Stadium IIA	T0	N1	M0
	T1 <sup>a</sup>	N1 <sup>b</sup>	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0	N2	M0
	T1 <sup>a</sup>	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadium IIIB	T4	Any N	M0
	any T	N3	M0
Stadium IV	any T	Any N	M1

a. T1 beinhaltet auch T1mic

b. Die Prognose von Patienten mit N1a ist gleich der von Patienten mit pN0

**Tabelle 38: Die Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach dem American Joint Committee on Cancer, 1999<sup>156</sup>**

## 9 Literatur

1. (1985) Consensus conference. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA* **254**, 3461-3463.
2. (2000) Adjuvant therapy for breast cancer. *NIH Consens. Statement* **17**, 1-35.
3. (2000) Kaplan-Meier-Schätzer. In: *Medizinische Statistik* (ed. H. J. Trampisch & J. Windeler), 2th edn, p. 336-341 Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York.
4. <http://flexicon.doccheck.com/Inzidenz?PHPSESSID=1fcd9ef5d7714d1a3>. zuletzt aufgerufen am . 24-8-2006.  
Ref Type: Electronic Citation
5. [http://de.wikipedia.org/wiki/Inzidenz\\_\(Medizin\)](http://de.wikipedia.org/wiki/Inzidenz_(Medizin)). zuletzt aufgerufen am . 7-1-2007.  
Ref Type: Electronic Citation
6. Adami H.O., Malke B., Holmberg L., Persson I., & Stone B. (1986) The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N.Engl.J Med.* **315**, 559-563.
7. Adami H.O., Malke B., Meirik O., Persson I., Bergkvist L., & Stone B. (1985) Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* **56**, 898-902.
8. Agnese D.M., Yusuf F., Wilson J.L., Shapiro C.L., Lehman A., & Burak W.E., Jr. (2004) Trends in breast cancer presentation and care according to age in a single institution. *Am J Surg.* **188**, 437-439.
9. Albain K.S., Allred D.C., & Clark G.M. (1994) Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 35-42.
10. Althuis M.D., Brogan D.D., Coates R.J., Daling J.R., Gammon M.D., Malone K.E., Schoenberg J.B., & Brinton L.A. (2003) Breast cancers among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes Control* **14**, 151-160.
11. American Cancer Society (2005) *Breast Cancer Facts & Figures 2005-2006*, American Cancer Society, Inc, Atlanta.
12. American Cancer Society (2005) *Cancer Facts and Figures 2005*, American Cancer Society, Atlanta.
13. American College of Radiology (ACR) (1998) Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 3rd edn, Reston (VA).
14. Anderson W.F., Jatoi I., & Devesa S.S. (2005) Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. *Breast Cancer Res.Treat.* **90**, 127-137.
15. Banerjee M., George J., Song E.Y., Roy A., & Hryniuk W. (2004) Tree-based model for breast cancer prognostication. *J.Clin.Oncol.* **22**, 2567-2575.
16. Bässler R (1978) Pathologie der Brustdrüse. In: *Spezielle pathologische Anatomie* (ed. Doerr W, Seifert G, & Uehlinger E), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York.

17. Batori M., Ruggieri M., Chatelou E., Straniero A., Mariotta G., Palombi L., Casella G., Basile M., & Casella M.C. (2006) Breast cancer in young women: case report and a review. *Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci.* **10**, 51-52.
18. Bennett I.C., McCaffrey J.F., Baker C.A., Burke M.F., Lee J.F., & Balderson G.A. (1990) Changing patterns in the presentation of breast cancer over 25 years. *Aust.N.Z.J.Surg.* **60**, 665-671.
19. Bertheau P., Steinberg S.M., Cowan K., & Merino M.J. (1999) Breast cancer in young women: clinicopathologic correlation. *Semin.Diagn.Pathol.* **16**, 248-256.
20. BLOOM H.J. & RICHARDSON W.W. (1957) Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br.J.Cancer* **11**, 359-377.
21. Bobin J.Y., Mignotte H., Catimel G., Rivoire M., Plat R., Canelo R., & Jaime G. (1991) [Prognosis of operable breast cancers in women aged under forty years]. *Bull.Cancer* **78**, 819-829.
22. Boffetta P., Merletti F., Winkelmann R., Magnani C., Cappa A.P., & Terracini B. (1993) Survival of breast cancer patients from Piedmont, Italy. *Cancer Causes Control* **4**, 209-215.
23. Bonnier P., Romain S., Charpin C., Lejeune C., Tubiana N., Martin P.M., & Piana L. (1995) Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int.J.Cancer* **62**, 138-144.
24. Britton J.A., Gammon M.D., Schoenberg J.B., Stanford J.L., Coates R.J., Swanson C.A., Potischman N., Malone K.E., Brogan D.J., Daling J.R., & Brinton L.A. (2002) Risk of breast cancer classified by joint estrogen receptor and progesterone receptor status among women 20-44 years of age. *Am.J.Epidemiol.* **156**, 507-516.
25. Bubb ChrF, Bauerfeind I, Baumeister RGH, Eiermann W, Engel J, Gabka C, Gauwerky J, Höß C, Lindner H, Untch M, Vehling-Kaiser U, & Würschmidt F (2003) Behandlung des lokalen und regionären Tumorrezidivs. In: *MANUAL Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (ed. Tumorzentrum München - Geschäftsstelle Thalkirchner Strasse 48/V - D-80377 München), 9th edn, p. 184-189 W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York.
26. Bucchi L., Barchielli A., Ravaioli A., Federico M., De L., V, Ferretti S., Paci E., Vettorazzi M., Patriarca S., Frigerio A., & Buiatti E. (2005) Screen-detected vs clinical breast cancer: the advantage in the relative risk of lymph node metastases decreases with increasing tumour size. *Br.J.Cancer* **92**, 156-161.
27. Carter C.L., Allen C., & Henson D.E. (1989) Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* **63**, 181-187.
28. Chen K.T., Chang K.J., Chang Y.Z., Wang S.M., & Chen K.M. (1991) Factors affecting local or regional recurrence in breast cancer. *J.Formos.Med.Assoc.* **90**, 986-992.
29. Chevallier B., Mosseri V., Dauce J.P., Bastit P., Julien J.P., & Asselain B. (1990) A prognostic score in histological node negative breast cancer. *Br.J.Cancer* **61**, 436-440.

30. Chu K.C., Tarone R.E., Kessler L.G., Ries L.A., Hankey B.F., Miller B.A., & Edwards B.K. (1996) Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival, and mortality rates. *J.Natl.Cancer Inst.* **88**, 1571-1579.
31. Chung M., Chang H.R., Bland K.I., & Wanebo H.J. (1996) Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* **77**, 97-103.
32. Clark G.M., Osborne C.K., & McGuire W.L. (1984) Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J.Clin.Oncol.* **2**, 1102-1109.
33. Clarke C.A., Glaser S.L., West D.W., Ereman R.R., Erdmann C.A., Barlow J.M., & Wrensch M.R. (2002) Breast cancer incidence and mortality trends in an affluent population: Marin County, California, USA, 1990-1999. *Breast Cancer Res.* **4**, R13.
34. Colleoni M., Rotmensz N., Robertson C., Orlando L., Viale G., Renne G., Luini A., Veronesi P., Intra M., Orecchia R., Catalano G., Galimberti V., Nole F., Martinelli G., & Goldhirsch A. (2002) Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann.Oncol.* **13**, 273-279.
35. Cox DR (1972) Regression models an life tables. *J R Stat Soc B* **34**, 187-220.
36. Crowe J.P., Jr., Gordon N.H., Shenk R.R., Zollinger R.M., Jr., Brumberg D.J., & Shuck J.M. (1994) Age does not predict breast cancer outcome. *Arch.Surg.* **129**, 483-487.
37. Daniell H.W. (1988) The influence of obesity and age at diagnosis on the estrogen receptor status of breast cancers. Perimenopausal predominance of estrogen receptor negative tumors. *Cancer* **61**, 1237-1240.
38. de la Monte S.M., Hutchins G.M., & Moore G.W. (1988) Influence of age on the metastatic behavior of breast carcinoma. *Hum.Pathol.* **19**, 529-534.
39. de la R.A., Asselain B., Campana F., Scholl S.M., Fenton J., Vilcoq J.R., Durand J.C., Pouillart P., Magdelenat H., & Fourquet A. (1993) Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* **341**, 1039-1043.
40. Devesa S.S., Blot W.J., Stone B.J., Miller B.A., Tarone R.E., & Fraumeni J.F., Jr. (1995) Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst* **87**, 175-182.
41. Dubsy P.C., Gnant M.F., Taucher S., Roka S., Kandioler D., Pichler-Gebhard B., Agstner I., Seifert M., Sevela P., & Jakesz R. (2002) Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin.Breast Cancer* **3**, 65-72.
42. Eiermann W, Bauerfeind I, Baumeister RGH, de Waal JC, Füger Th, Funke I, Gabka C, Höß C, Lebeau A, Raab G, & Untch M (2003) Operative Therapie des primären Mammakarzinoms. In: *MANUAL Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (ed. Tumorzentrum München - Geschäftsstelle Thalkirchner Strasse 48/V - D-80377 München), 9th edn, p. 82-88 W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York.
43. Elkin E.B., Hudis C., Begg C.B., & Schrag D. (2005) The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999. *Cancer* **104**, 1149-1157.

44. Elledge R.M. & McGuire W.L. (1993) Prognostic factors and therapeutic decisions in axillary node-negative breast cancer. *Annu.Rev.Med.* **44**, 201-210.
45. Elston C.W. & Ellis I.O. (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* **19**, 403-410.
46. Engel J, Hölzel D, Kerr J, & Schubert-Fritschle G (2003) Epidemiologie. In: *MANUAL Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (ed. Tumorzentrum München - Geschäftsstelle Thalkirchner Strasse 48/V - D-80377 München), 9th edn, p. 1-11 W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York.
47. Engel J, Hölzel D, & Schubert-Fritschle G (2005) Epidemiologie. In: *MANUAL Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (ed. Tumorzentrum München - Geschäftsstelle Thalkirchner Strasse 48/V - D-80377 München), 10th edn, p. 1-11 W.Zuckschwerdt Verlag München - Wien - New York.
48. Eskelinen M., Lipponen P., Aaltomaa S., Kosma V.M., Syrjänen K., & Alhava E. (1992) Breast cancer in young women: clinical, histological and morphometric prognostic factors. *Anticancer Res.* **12**, 1237-1242.
49. Feuer E.J. & Wun L.M. (1992) How much of the recent rise in breast cancer incidence can be explained by increases in mammography utilization? A dynamic population model approach. *Am.J.Epidemiol.* **136**, 1423-1436.
50. Fisher B., Bauer M., Wickerham D.L., Redmond C.K., Fisher E.R., Cruz A.B., Foster R., Gardner B., Lerner H., Margolese R., & . (1983) Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* **52**, 1551-1557.
51. Fisher C.J., Egan M.K., Smith P., Wicks K., Millis R.R., & Fentiman I.S. (1997) Histopathology of breast cancer in relation to age. *Br.J.Cancer* **75**, 593-596.
52. Foxcroft L.M., Evans E.B., & Porter A.J. (2004) The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast* **13**, 297-306.
53. Gajdos C., Tartter P.I., Bleiweiss I.J., Bodian C., & Brower S.T. (2000) Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll.Surg.* **190**, 523-529.
54. Genz T & Schaller G (1990) *Das Rezidiv beim Mammakarzinom*, Krebsmedizin, 11:15-18.
55. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.und das RKI (2006) *Krebs in Deutschland*, Saarbrücken.
56. Gillett D., Kennedy C., & Carmalt H. (1997) Breast cancer in young women. *Aust.N.Z.J.Surg.* **67**, 761-764.
57. Glass A.G. & Hoover R.N. (1990) Rising incidence of breast cancer: relationship to stage and receptor status. *J.Natl.Cancer Inst.* **82**, 693-696.
58. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D., Coates A.S., & Senn H.J. (2001) 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.

59. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D., Coates A.S., Thurlimann B., & Senn H.J. (2005) Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann.Oncol.* **16**, 1569-1583.
60. Goldhirsch A., Wood W.C., Gelber R.D., Coates A.S., Thurlimann B., & Senn H.J. (2003) Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J.Clin.Oncol.* **21**, 3357-3365.
61. Grann V.R., Troxel A.B., Zojwalla N.J., Jacobson J.S., Hershman D., & Neugut A.I. (2005) Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer* **103**, 2241-2251.
62. Grosclaude P., Colonna M., Hedelin G., Tretarre B., Arveux P., Lesech J.M., Raverdy N., & Sauvage-Machelard M. (2001) Survival of women with breast cancer in france: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res.Treat.* **70**, 137-143.
63. Halverson K.J., Perez C.A., Taylor M.E., Myerson R., Philpott G., Simpson J.R., Tucker G., & Rush C. (1993) Age as a prognostic factor for breast and regional nodal recurrence following breast conserving surgery and irradiation in stage I and II breast cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* **27**, 1045-1050.
64. Hankey B.F., Miller B., Curtis R., & Kosary C. (1994) Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 7-14.
65. Harbeck N, Eiermann W, Engel J, Funke I, Janni W, Lebeau A, Permanetter W, Raab G, Untch M, & Zenz M (2003) Prognostische und prädiktive Faktoren beim primären Mammakarzinom. In: *MANUAL Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge* (ed. Tumorzentrum München - Geschäftsstelle Thalkirchner Strasse 48/V - D-80377 München), 9th edn, p. 67-71 W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York.
66. Harmer C., Staples M., & Kavanagh A.M. (1999) Evaluation of breast cancer incidence: is the increase due entirely to mammographic screening? *Cancer Causes Control* **10**, 333-337.
67. Harms G.A. (2004) *Fortschritte in der Früherkennung des Mammakarzinoms in den Jahren 1981-1990. Ergebnisse einer Longitudinalstudie.*, Noch nicht veröffentlicht.
68. Holford T.R., Cronin K.A., Mariotto A.B., & Feuer E.J. (2006) Changing patterns in breast cancer incidence trends. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 19-25.
69. Holli K. & Isola J. (1997) Effect of age on the survival of breast cancer patients. *Eur.J Cancer* **33**, 425-428.
70. Holmberg L., Lindgren A., Norden T., Adami H.O., & Bergstrom R. (1992) Age as a determinant of axillary node involvement in invasive breast cancer. *Acta Oncol.* **31**, 533-538.
71. Howe H.L., Wingo P.A., Thun M.J., Ries L.A., Rosenberg H.M., Feigal E.G., & Edwards B.K. (2001) Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* **93**, 824-842.

72. Huang W.Y., Newman B., Millikan R.C., Schell M.J., Hulka B.S., & Moorman P.G. (2000) Hormone-related factors and risk of breast cancer in relation to estrogen receptor and progesterone receptor status. *Am.J.Epidemiol.* **151**, 703-714.
73. Janni W, Gerber B., Sommer H, Untch M, Krause A, Dian D, Runnebaum I, Rack B, & Friese K (2005) The management of primary invasive breast cancer. *Dtsch Arztebl* **102**, A2795-2804 [41].
74. Jayasinghe U.W., Taylor R., & Boyages J. (2005) Is age at diagnosis an independent prognostic factor for survival following breast cancer? *ANZ.J Surg.* **75**, 762-767.
75. Johnson A. & Shekhdar J. (2005) Breast cancer incidence: what do the figures mean? *J Eval.Clin.Pract.* **11**, 27-31.
76. Kahlert S., Bischoff J., v.Bismarck F., Eiermann W, & Funke I (2003) Adjuvante Hormon- und Chemotherapie. In: *MANUAL Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (ed. Tumorzentrum München - Geschäftsstelle Thalkirchner Strasse 48/IV - D-80377 München), 9th edn, p. 111-124 W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York.
77. Kaplan EL & Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* **53**, 457-481.
78. Kessler L.G. (1992) The relationship between age and incidence of breast cancer. Population and screening program data. *Cancer* **69**, 1896-1903.
79. Kiechle M, Böttcher B, Ditsch N, Kuschle B, Plattner B, Schwarz-Boeger U, Untch M, & Vodermaier A (2003) Hereditäres Mammakarzinom. In: *MANUAL Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (ed. Tumorzentrum München - Geschäftsstelle Thalkirchner Strasse 48/IV - D-80377 München), p. 72-81 W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York.
80. Klauber-DeMore N. (2005) Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis.* **23**, 9-15.
81. Kollias J., Elston C.W., Ellis I.O., Robertson J.F., & Blamey R.W. (1997) Early-onset breast cancer--histopathological and prognostic considerations. *Br.J Cancer* **75**, 1318-1323.
82. Kopans D.B. (2006) The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999. *Cancer* **106**, 1863.
83. Krebsregister Berlin. <http://www.krebsregister-berlin.de>. zuletzt aufgerufen am . 1-11-2006.

Ref Type: Electronic Citation

84. Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A, Lück H-J, Von Minckwitz G., Possinger K, Sauerbrei W, Sauerland S, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Vol T, Weis J, Schmitt-Reiser B, Koller M, & Heilmann V (2004) *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau*, Deutsche Krebsgesellschaft e.V..
85. Kroman N., Jensen M.B., Wohlfahrt J., Mouridsen H.T., Andersen P.K., & Melbye M. (2000) Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* **320**, 474-478.

86. Kurtz J.M., Jacquemier J., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Hans D., Bressac C., Roth J., & Spitalier J.M. (1990) Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer* **65**, 1867-1878.
87. Kurtz J.M., Jacquemier J., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Hans D., Bressac C., & Spitalier J.M. (1990) Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? *J Clin.Oncol.* **8**, 591-598.
88. Kurtz J.M., Spitalier J.M., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Bressac C., & Hans D. (1988) Mammary recurrences in women younger than forty. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* **15**, 271-276.
89. La Rosa F., Patavino V.M., Epifani A.C., Petrinelli A.M., Minelli L., & Mastrandrea V. (1996) Ten-year survival and age at diagnosis of women with breast cancer from a population-based study in Umbria, Italy. *Tumori* **82**, 441-443.
90. Laura S., Coombs N.J., Ung O., & Boyages J. (2006) Tumour size as a predictor of axillary node metastases in patients with breast cancer. *ANZ.J.Surg.* **76**, 1002-1006.
91. Lebeau A, Nathrath W, & Permanetter W (2003) Pathomorphologie des Mammakarzinoms. In: *MANUAL Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (ed. Tumorzentrum München - Geschäftsstelle Thalkirchner Strasse 48/V - D-80377 München), 9th edn, p. 41-59 W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York.
92. Lees A.W., Jenkins H.J., May C.L., Cherian G., Lam E.W., & Hanson J. (1989) Risk factors and 10-year breast cancer survival in northern Alberta. *Breast Cancer Res.Treat.* **13**, 143-151.
93. Li C.I., Anderson B.O., Daling J.R., & Moe R.E. (2003) Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* **289**, 1421-1424.
94. Li C.I., Daling J.R., & Malone K.E. (2003) Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. *J Clin.Oncol.* **21**, 28-34.
95. Liberman L., Dershaw D.D., Deutch B.M., Thaler H.T., & Lippin B.S. (1993) Screening mammography: value in women 35-39 years old. *AJR Am.J.Roentgenol.* **161**, 53-56.
96. Liff J.M., Sung J.F., Chow W.H., Greenberg R.S., & Flanders W.D. (1991) Does increased detection account for the rising incidence of breast cancer? *Am.J Public Health* **81**, 462-465.
97. Lindner H, Panzer M, v.Rottkay P, Schaffer P, Sommer H, Würschmidt F, & Wuttge-Hannig A (2003) Radioonkologische Behandlung. In: *MANUAL Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge* (ed. Tumorzentrum München - Geschäftsstelle Thalkirchner Strasse 48/V - D-80377 München), 9th edn, p. 96-103 W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York.
98. Maibenco D., Daoud Y., Phillips E., & Saxe A. (1999) Relationship between method of detection of breast cancer and stage of disease, method of treatment, and survival in women aged 40 to 49 years. *Am Surg.* **65**, 1061-1066.

99. Mathew A., Pandey M., & Rajan B. (2004) Do younger women with non-metastatic and non-inflammatory breast carcinoma have poor prognosis? *World J Surg.Oncol.* **2**, 2.
100. McLellan G.L. (1988) Screening and early diagnosis of breast cancer. *J.Fam.Pract.* **26**, 561-568.
101. Mehta R.R., Hart G., & Das Gupta T.K. (1992) Steroid receptors in breast cancer patients. Influence of obesity and age at diagnosis. *Anticancer Res.* **12**, 1311-1314.
102. Michaelson J.S., Silverstein M., Sgroi D., Cheongsiatmoy J.A., Taghian A., Powell S., Hughes K., Comegno A., Tanabe K.K., & Smith B. (2003) The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* **98**, 2133-2143.
103. Michaelson J.S., Silverstein M., Wyatt J., Weber G., Moore R., Halpern E., Kopans D.B., & Hughes K. (2002) Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* **95**, 713-723.
104. Miller B.A., Feuer E.J., & Hankey B.F. (1993) Recent incidence trends for breast cancer in women and the relevance of early detection: an update. *CA Cancer J Clin.* **43**, 27-41.
105. Nasser K. (2004) Secular trends in the incidence of female breast cancer in the United States, 1973-1998. *Breast J* **10**, 129-135.
106. National Cancer Institute. sect\_04\_breast (1).pdf.  
[http://seer.cancer.gov/csr1975\\_2003/sections.html](http://seer.cancer.gov/csr1975_2003/sections.html) . 27-10-2006.

Ref Type: Electronic Citation

107. Neave L., Harvey V., Benjamin C., Thompson P., Pellett O., Whitlock J., Jones W., & Poole G. (2003) The Auckland Breast Cancer Register: a special project of the Auckland Breast Cancer Study Group. *N.Z.Med.J* **116**, U648.
108. Newcomb P.A. & Lantz P.M. (1993) Recent trends in breast cancer incidence, mortality, and mammography. *Breast Cancer Res.Treat.* **28**, 97-106.
109. Okugawa H., Yamamoto D., Uemura Y., Sakaida N., Yamada M., Tanaka K., & Kamiyama Y. (2005) Prognostic factors in breast cancer: the value of the Nottingham Prognostic Index for patients treated in a single institution. *Surg.Today* **35**, 907-911.
110. Osborne C.K. (1998) Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res.Treat.* **51**, 227-238.
111. Paepke St, de Waal JC, Georges B, Heywang-Köbrunner S, Kiechle M, & Untch M (2003) Mammakarzinom-Prävention. In: *MANUAL Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (ed. Tumorzentrum München - Geschäftsstelle Thalkirchner Strasse 48/V - D-80377 München), 9th edn, p. 12-27 W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York.
112. Peer P.G., Verbeek A.L., Mravunac M., Hendriks J.H., & Holland R. (1996) Prognosis of younger and older patients with early breast cancer. *Br.J.Cancer* **73**, 382-385.
113. Persson I., Bergstrom R., Barlow L., & Adami H.O. (1998) Recent trends in breast cancer incidence in Sweden. *Br.J Cancer* **77**, 167-169.

114. Peto R., Pike M.C., Armitage P., Breslow N.E., Cox D.R., Howard S.V., Mantel N., McPherson K., Peto J., & Smith P.G. (1977) Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br.J.Cancer* **35**, 1-39.
115. Pujol P., Hilsenbeck S.G., Chamness G.C., & Elledge R.M. (1994) Rising levels of estrogen receptor in breast cancer over 2 decades. *Cancer* **74**, 1601-1606.
116. Qualters J.R., Lee N.C., Smith R.A., & Aubert R.E. (1992) Breast and cervical cancer surveillance, United States, 1973-1987. *MMWR CDC Surveill Summ.* **41**, 1-7.
117. Quinn M. & Allen E. (1995) Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. United Kingdom Association of Cancer Registries. *BMJ* **311**, 1391-1395.
118. Ranstam J., Janzon L., & Olsson H. (1990) Rising incidence of breast cancer among young women in Sweden. *Br.J Cancer* **61**, 120-122.
119. Rapiti E., Fioretta G., Verkooijen H.M., Vlastos G., Schafer P., Sappino A.P., Kurtz J., Neyroud-Caspar I., & Bouchardy C. (2005) Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *Eur.J Cancer* **41**, 1446-1452.
120. Ravdin P.M., Cronin K.A., Howlader N., Berg C.D., Chlebowski R.T., Feuer E.J., Edwards B.K., & Berry D.A. (2007) The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N.Engl.J.Med.* **356**, 1670-1674.
121. Remmele W. & Stegner H.E. (1987) [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologe* **8**, 138-140.
122. RKI (2005) *Brustkrebs - Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 25*, Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin.
123. Robert-Koch-Institut. <http://www.rki.de>. zuletzt aufgerufen am . 27-10-2006.  
Ref Type: Electronic Citation
124. Rosenberg J., Chia Y.L., & Plevritis S. (2005) The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. *Breast Cancer Res. Treat.* **89**, 47-54.
125. Saarland EK (2006) *Brustkrebs - Daten und Trends zu Inzidenz, Mortalität und Überlebenszeiten in Saarland und Rheinland-Pfalz: Ergebnisse der Epidemiologischen Krebsregister Saarland und Rheinland-Pfalz 1998-2000*, Saarbrücken.
126. Saarland EK. <http://www.krebsregister.saarland.de>. zuletzt aufgerufen am . 26-10-2006.  
Ref Type: Electronic Citation
127. Sant M., Capocaccia R., Verdecchia A., Esteve J., Gatta G., Micheli A., Coleman M.P., & Berrino F. (1998) Survival of women with breast cancer in Europe: variation with age, year of diagnosis and country. The EUROCARE Working Group. *Int.J Cancer* **77**, 679-683.

128. Sant M., Gatta G., Micheli A., Verdecchia A., Capocaccia R., Crosignani P., & Berrino F. (1991) Survival and age at diagnosis of breast cancer in a population-based cancer registry. *Eur.J Cancer* **27**, 981-984.
129. Sariago J., Zrada S., Byrd M., & Matsumoto T. (1995) Breast cancer in young patients. *Am.J Surg.* **170**, 243-245.
130. Schön D., Bertz J., & Görsch B. (1999) Brust ICD 174. In: *Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland - Gesundheitsberichterstattung für Deutschland - Schwerpunktbericht* Verlag Robert-Koch-Institut, Berlin.
131. Shannon C. & Smith I.E. (2003) Breast cancer in adolescents and young women. *Eur.J Cancer* **39**, 2632-2642.
132. Sidoni A., Cavaliere A., Bellezza G., Scheibel M., & Bucciarelli E. (2003) Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast* **12**, 247-250.
133. Singletary S.E., Allred C., Ashley P., Bassett L.W., Berry D., Bland K.I., Borgen P.I., Clark G., Edge S.B., Hayes D.F., Hughes L.L., Hutter R.V., Morrow M., Page D.L., Recht A., Theriault R.L., Thor A., Weaver D.L., Wieand H.S., & Greene F.L. (2002) Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J.Clin.Oncol.* **20**, 3628-3636.
134. Sittek H, de Waal JC, Eiermann W, Engel J, Gauwerky J, Hellemann HP, Heywang-Köbrunner S, Keßler M, Mahl G, Perlet C, Sommer H, Strigl R, & Untch M (2003) Screening und Diagnostik. In: *MANUAL Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (ed. Tumorzentrum München - Geschäftsstelle Thalkirchner Strasse 48/V - D-80377 München), 9th edn, p. 40 W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York.
135. Sobin L.H. (1999) Frequently asked questions regarding the application of the TNM classification. TNM/Prognostic Factors Project (International Union Against Cancer [UICC]). *Cancer* **85**, 1405-1406.
136. Sobin L.H. & Fleming I.D. (1997) TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* **80**, 1803-1804.
137. Stabenow R & Eisinger B (2001) *Brustkrebs*, Gemeinsames Krebsregister, Berlin.
138. Sundquist M., Thorstenson S., Brudin L., Wingren S., & Nordenskjold B. (2002) Incidence and prognosis in early onset breast cancer. *Breast* **11**, 30-35.
139. Tabar L., Fagerberg G., Chen H.H., Duffy S.W., & Gad A. (1996) Tumour development, histology and grade of breast cancers: prognosis and progression. *Int.J Cancer* **66**, 413-419.
140. Tarone R.E. (2006) Breast cancer trends among young women in the United States. *Epidemiology* **17**, 588-590.
141. TRM. Basis-Statistiken C50: Mammakarzinom (base\_C50f\_G.pdf). [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific\\_analysis.html](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.html) . 23-8-2006.

142. TRM. <http://tumorregister-muenchen.de>. zuletzt aufgerufen am . 27-10-2006.

Ref Type: Electronic Citation

143. TRM: Schubert-Fritschle G, Hölscher G., Schmidt M., Eckel R., Engel J, Tretter W., & Hölzel D (2004) *Jahresbericht 2001/2002 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München - Schwerpunkt: Larynx, Lunge, Niere*, W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Germering/München.

144. Trudeau M.E., Pritchard K.I., Chapman J.A., Hanna W.M., Kahn H.J., Murray D., Sawka C.A., Mobbs B.G., Andrulis I., McCready D.R., & Lickley H.L. (2005) Prognostic factors affecting the natural history of node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **89**, 35-45.

145. Tryggvadottir L., Tulinius H., Eyfjord J.E., & Sigurvinsson T. (2002) Breast cancer risk factors and age at diagnosis: an Icelandic cohort study. *Int. J Cancer* **98**, 604-608.

146. TZM. <http://tzm.web.med.uni-muenchen.de>. zuletzt aufgerufen am . 27-10-2006.

Ref Type: Electronic Citation

147. UICC (1992) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. (ed. 2.Revision und TNM Suppl (1993)), 4th edn, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York.

148. Untch M, Gutschow K, Höß C, Kahler S., Perlet C, & Rauthe G (2003) Hormonelle Substitutionstherapie (HRT) und Mammakarzinom. In: *MANUAL Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (ed. Tumorzentrum München - Geschäftsstelle Thalkirchner Strasse 48/V - D-80377 München), 9th edn, p. 174-176 W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York.

149. Vanlemmens L., Hebbar M., Peyrat J.P., & Bonnetterre J. (1998) Age as a prognostic factor in breast cancer. *Anticancer Res.* **18**, 1891-1896.

150. Verkooijen H.M., Fioretta G., Vlastos G., Morabia A., Schubert H., Sappino A.P., Pelte M.F., Schafer P., Kurtz J., & Bouchardy C. (2003) Important increase of invasive lobular breast cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Int. J. Cancer* **104**, 778-781.

151. Vetto J.T., Wheeler A.J., Toomey M., & Schmidt K.J. (2006) Outcomes among women younger than age 40 in a state breast cancer screening program. *Am J Surg.* **191**, 635-640.

152. Von Minckwitz G., Brunnert K., Costa S.D., Friedrichs K., Jackisch C., Gerber B., Harbeck N., Junkermann H., Mobus V., Nitz U., Schaller G., Scharl A., Thomssen C., & Untch M. (2002) [Evidence-based recommendations on primary treatment of carcinomas of the breast]. *Zentralbl. Gynakol.* **124**, 293-303.

153. WHO (1981) International histological classification of tumors No2: Histological typing of breast tumors. 2nd edn, Geneva.

154. Winchester D.P. (1996) Breast cancer in young women. *Surg. Clin. North Am.* **76**, 279-287.

155. Yankaskas B.C. (2005) Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Dis.* **23**, 3-8.

156. Yarbro J.W., Page D.L., Fielding L.P., Partridge E.E., & Murphy G.P. (1999) American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer* **86**, 2436-2446.
157. Zabicki K., Colbert J.A., Dominguez F.J., Gadd M.A., Hughes K.S., Jones J.L., Specht M.C., Michaelson J.S., & Smith B.L. (2006) Breast cancer diagnosis in women < or = 40 versus 50 to 60 years: increasing size and stage disparity compared with older women over time. *Ann.Surg.Oncol.* **13**, 1072-1077.
158. Zavagno G., Meggiolaro F., Pluchinotta A., Bozza F., Favretti F., Marconato R., Geraci G., Nistri R., Fontana P., Sorrentino P., Lumachi F., Toniato A., Rossi C.R., & Lise M. (2000) Influence of age and menopausal status on pathologic and biologic features of breast cancer. *Breast* **9**, 320-328.

## 10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit geholfen haben und mit Rat und Tat beiseite standen.

Meinem Doktorvater PD Dr. med. Wolfgang Janni gebührt herzlicher Dank für die Überlassung des interessanten Themas. Ebenso danke ich für seine prompte und geduldige Beantwortung meiner Fragen und die Erteilung seiner hilfreichen und optimierenden Ratschläge.

Herzlichen Dank auch an Dr. med. Gerhard Rammel für die Unterstützung bei der Erstellung des Follow-Up-Briefes und zudem auch Herrn Michael Feistle für die Bereitstellung der SPSS-Lizenz.

Außerdem danke ich Frau Julia Straub und Frau Dr. Barbara Strobl für die freundliche Hilfe bei der Einführung in die Patientenerfassung und Dateneingabe sowie die Organisation des Follow-Up-Briefes.

Für die Korrekturlesung und die kreativen Anregungen danke ich meinem Studienkommilitonen Mark Pfüller, der selbst über der Anfertigung seiner Dissertation sitzt.

Schließlich möchte ich noch Frau Engels und Frau Županjac-Knezevi für die freundliche Unterstützung im Strahlenarchiv meinen Dank aussprechen.