

**Eine retrospektive Analyse der adjuvanten Therapie  
bei älteren Brustkrebspatientinnen im Frühstadium  
über 65 Jahre**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Grabe, Eva Michaela**

**2015**

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichtstatter: Professor Dr. F.A. Taran

2. Berichtstatter: Privatdozent Dr. U. Vogel

Diese Arbeit ist meinen Eltern  
Dr. Veronika und Michael Grabe  
gewidmet.



## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Übersicht über das Mammakarzinom .....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Tumorklassifizierung/Histopathologie .....	2
1.2 Demographischer Wandel .....	5
1.2.1 Komorbiditäten .....	5
1.2.2 Die umfassende geriatrische Bewertung .....	7
1.3 Überblick über Therapieoptionen .....	8
1.3.1 Operative Therapien .....	8
1.3.2 Adjuvante Therapien .....	8
1.3.3 Therapieeinstellungen bei älteren Patientinnen .....	16
1.4 Risikoeinteilung .....	16
1.5 Zielsetzung und Fragestellung .....	18
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
2.1 Patientendaten .....	20
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Gruppe A .....	20
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Gruppe B .....	20
2.2 Datenerfassung .....	21
2.3 Anwendung des St. Gallen Risikoassessments .....	27
2.4 Methode der Datenanalyse .....	28
2.5 Ethikantrag .....	28
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
3.1 Patientencharakteristika .....	29
3.1.1 Altersverteilung .....	29
3.1.2 Tumorcharakteristika .....	30
3.2 Risikoeinteilungen .....	33
3.3 Übersicht der empfohlenen und durchgeführten Therapien .....	36
3.3.1 Art der Operation .....	36
3.3.2 Strahlentherapie .....	37
3.3.3 Neoadjuvante Therapie .....	38
3.3.4 Hormontherapie .....	38
3.3.5 Chemotherapie .....	39
3.3.6 Leitlinientherapie .....	42

3.4 Geriatrisches Assessment.....	43
3.4.1 Erfasste Komorbiditäten der älteren Patientinnen $\geq 65$ Jahre.....	43
3.4.2 Ergebnisse des Charlson Komorbiditäts-Index.....	45
3.4.3 Einflussfaktoren auf den Chemotherapieverlauf .....	46
3.4.4 Medikamenteneinnahme bei Patientinnen $\geq 65$ Jahre .....	46
3.5 Überlebenszeitanalysen .....	47
3.5.1 Gesamt- und Progressionsfreies Überleben.....	47
3.5.2 Vergleich der Überlebensraten der verschiedenen Risikogruppen .....	49
3.5.3 Auswirkung der Leitlinientherapie auf die Prognose.....	51
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>53</b>
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>65</b>
<b>7 Anhang .....</b>	<b>75</b>
7.1 Tabellenverzeichnis.....	75
7.2 Abbildungsverzeichnis.....	77
7.3 Abkürzungen .....	78
<b>8 Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>80</b>
<b>9 Danksagung .....</b>	<b>81</b>

## 1 Einleitung

### 1.1 Übersicht über das Mammakarzinom

#### 1.1.1 Epidemiologie

Mit 72.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Mammakarzinom (Brustkrebs) der häufigste Tumor bei Frauen in Deutschland. Eine von acht Frauen erkrankt demnach in ihrem Leben an Brustkrebs (Kaatsch et al. 2012). Statistische Analysen des Europäischen Krebs Observatoriums (ECO) von 2008 und 2012 zeigen, dass Brustkrebs in Deutschland und in Europa die höchste Inzidenz- und Mortalitätsrate im Vergleich zu anderen Krebsformen bei Frauen hat (Ferlay et al. 2010; Ferlay et al. 2013).

#### Mortalitätsrate und Mammographiescreening

In den vergangenen beiden Dekaden ist ein Rückgang der Mortalitätsrate der an Brustkrebs erkrankten Frauen zu beobachten. Die Prognose des Mammakarzinoms hat sich deutlich verbessert (Heil et al. 2012). Diese Entwicklung ist auf bessere Therapiemöglichkeiten, aber auch auf eine intensivere Vorsorge und auf eine verbesserte Früherkennung zurückzuführen (Jatoi und Miller 2003; Roder et al. 2008). Das 2005–2008 eingeführte Brustkrebsscreening, das Frauen im Alter von 50–69 Jahren auffordert, sich alle zwei Jahre einer Mammographie zu unterziehen, soll zu einer verlängerten Lebensdauer der Mammakarzinom-Patientinnen führen. Durch das Screening sollen Mammakarzinome in früheren Stadien erkannt und behandelt werden. Ergebnisse zur Gesamtmortalität werden in 2015 erwartet (Robert-Koch-Institut 2012).

#### Risikofaktoren

Einer der bedeutendsten Risikofaktoren für Brustkrebs ist ein zunehmendes Alter. Für Frauen im Alter von über 30 Jahren beträgt das Lebenszeitrisiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, 1 zu 2500; für 80-Jährige dagegen 1 zu 10 (Kolb 2009).

Laut Studien des Robert-Koch-Instituts betrifft bei Brustkrebs die Hälfte der jährlichen Neuerkrankungen Frauen über 65 Jahre. In Abbildung 1 werden die Neuerkrankungsraten nach Alter dargestellt (Kaatsch et al. 2012).

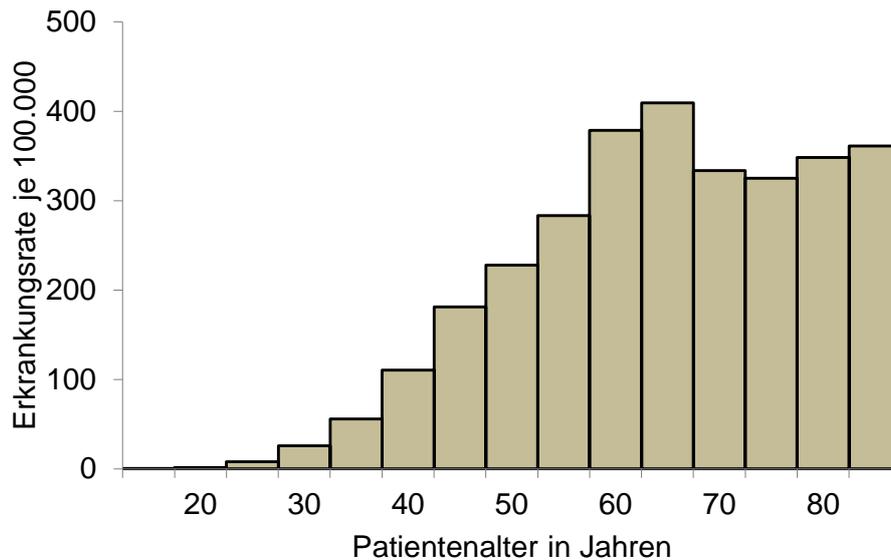


Abb. 1: Altersspezifische Erkrankungsrate für Brustkrebs in Deutschland 2007/2008, je 100.000 (Daten übernommen von (Kaatsch et al. 2012))

Weitere Risikofaktoren für Brustkrebs sind unter anderem der Lebensstil (fette Ernährung, mangelnde Bewegung, Alkohol- und Zigarettenkonsum), die familiäre bzw. genetische Disposition (häufiges Vorkommen des Tumors in einer Familie, Mutationen im BRCA-1- oder BRCA-2-Gen, die frühe Menarche und späte Menopause, späte Geburten und kurze Stillzeiten, die Kinderlosigkeit (Nullipara) und Hormonersatztherapien mit Östrogenen und/oder Gestagenen in oder nach der Menopause (Jonat et al. 2007).

### 1.1.2 Tumorklassifizierung/Histopathologie

Die Klassifikation des Mammakarzinoms erfolgt durch den histopathologischen Befund, der anhand von Gewebeproben (Biopsien) erhoben wird. Diese histologische Einteilung ist von Bedeutung, da unterschiedliche Tumorentitäten verschiedene prognostisch relevante Wachstumscharakteristika aufweisen. Die folgende Einteilung der Mammakarzinome beschränkt sich auf eine allgemeine Übersicht (Bässler 1998, Bartsch und Steger 2011).

Invasive Karzinome:

- Invasiv duktales Karzinom (IDC)

Mit 60–70% nehmen diese Tumoren den größten Anteil der infiltrierend wachsenden Karzinome ein. Sie gehen aus den Epithelzellen der terminalen duktolobulären Einheit in den Milchgängen (Ductuli) hervor.

- Invasiv lobuläres Karzinom (ILC)  
Tumoren mit diffusem, infiltrierendem Wachstum, die aus den Epithelzellen in den Brustdrüsenläppchen (Lobuli) hervorgehen.
- IDC- und ILC-Mischtumoren (Mixed)
- Sonstige invasive Karzinome (Sonstige)  
z. B. medulläres Karzinom, tubuläres Karzinom, muzinöses Karzinom oder vermischte Tumorarten

Nicht-invasive Karzinome (Präkanzerosen):

- Duktales Karzinom in situ (DCIS)  
Bei dem intraduktalen Karzinom handelt es sich um eine Vorstufe der invasiven Tumoren. Beim DCIS wird die Basalmembran der Milchgänge nicht durchbrochen.
- Morbus Paget  
Karzinom der Mamille: 2/3 entstehen aus einem IDC oder einem DCIS, die restlichen werden als eigenständig angesehen.
- Lobuläres Karzinom in situ (LCIS)  
Diese Zellveränderung gilt als ein Marker für ein erhöhtes Tumorrisiko.

Die Einteilung des Tumorstadiums erfolgt gemäß der gängigen TNM-Klassifikation nach Richtlinien der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC, Internationale Vereinigung gegen Krebs, frz. *Union internationale contre le cancer*) (Wittekind 1998). Bei der Klassifikation werden die Tumorgöße (T), der Lymphknotenbefall (N) mit Angabe der Anzahl und der Region der befallenen Lymphknoten (LK) und das Fernmetastasierungsstadium (M) berücksichtigt (Tab. 1). Das T- und N-Stadium wird zudem mit dem Zusatz „p“ für einen am histopathologischen Präparat erhobenen Befund sowie mit dem Zusatz „c“ für einen klinisch (Palpation / bildgebende Verfahren) erhobenen Befund versehen. Weiterhin wird der Zusatz „y“ für die Tumorgöße nach einer (neoadjuvanten) Systemtherapie verwendet.

Tab. 1: Tumorklassifikation nach Richtlinien der UICC (Wittekind 1998) und nach Überarbeitung (Greene et al. 2002)

<b>T – Primär Tumor</b>	
Tis	Karzinom in situ (DCIS)
T1	Tumor ≤ 2 cm
T1mic	≤ 0,1 cm
T1a	> 0,1 bis 0,5 cm
T1b	> 0,5 bis 1 cm
T1c	> 1 bis 2 cm
T2	> 2 bis 5 cm
T3	> 5 cm
T4	Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
T4a	Brustwand
T4b	Hautödem/Ulzeration
T4c	T4a und T4b
T4d	Entzündliches Karzinom
<b>pN – pathologische Klassifizierung des regionaler Lymphknotenbefalls</b>	
Pnx	Keine Angaben möglich
pN- (negativ)	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
pN+ (positiv, N1-N3)	Metastase/n in regionalen, ipsilateralen Lymphknoten (LK)
pN1mi	Mikrometastasen >0,2 mm bis 2 mm
pN1	1–3 ipsilaterale axilläre LK befallen
pN2	4–9 ipsilaterale axilläre LK befallen
pN3	Mindestens 10 ipsilaterale axilläre LK befallen oder infra-/supraklavikulärer LK-Befall
<b>M – Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen festgestellt
M1	Fernmetastasen vorhanden (inkl. kontralaterale LK)

In dem Tumorgrading-System (G1-G3) nach Elston und Ellis (1991) wird die Differenzierung (Wachstumsmuster, Kernpleomorphie, Mitoserate) der Tumorzellen berücksichtigt (Tab. 2). Darüber hinaus ist insbesondere der Hormonrezeptor-(HR)-Status therapie relevant. Dabei wird das Ausmaß der Expression von Östrogen- (ER)

und Progesteron-Rezeptoren (PR) des Tumors sowie die HER2/neu (*Human epidermal growth factor receptor 2 (c-erbB-2)*)-Expression und Genamplifikation erfasst.

Tab. 2: Tumor Grading-System (G1-G3) (Elston und Ellis 1991)

<b>G – histopathologisches Grading</b>	<b>Einstufung</b>
G1	Gut differenziert
G2	Mittel differenziert
G3	Schlecht differenziert

## 1.2 Demographischer Wandel

In den westlichen Industrieländern findet derzeit ein demographischer Wandel statt, in dessen Verlauf die Bevölkerung zunehmend älter wird. Seit 2003 nimmt die Einwohnerzahl in Deutschland kontinuierlich ab. Weiter hat sich seit den 1960er Jahren die Geburtenzahl halbiert, während die Lebenserwartung gestiegen ist und weiter steigt. Durch diese Entwicklungen kehrt sich die sogenannte Bevölkerungspyramide (mit Neugeborenen an der Basis und älteren Personen an der Spitze) um (Ehling und Sommer 2010). Laut der Enquête-Kommission des Deutschen Bundestages „Demographischer Wandel – Herausforderungen unserer älter werdenden Gesellschaft an den Einzelnen und die Politik“ erfordert die alternde Gesellschaft eine Anpassung des bestehenden Gesundheitssystems an die besonderen Bedürfnisse der älteren Menschen und ein prinzipielles Umdenken hinsichtlich der Wahrnehmung und des Umgangs mit der älteren Bevölkerung (Naegele 2002).

### 1.2.1 Komorbiditäten

Mit steigendem Lebensalter der Brustkrebspatientinnen nehmen auch potenzielle Nebenerkrankungen (Komorbiditäten) der Patientinnen zu (Extermann et al. 1998). Das gehäufte Auftreten von Komorbiditäten schränkt die angemessenen Therapieoptionen ein und verschlechtert die Therapieergebnisse (Yancik et al. 2001). Die Überlebensdauer einer Patientin hängt stark von der Anzahl und der Art der Nebenerkrankungen ab. Patientinnen, die an drei bis sieben Nebenerkrankungen leiden, haben eine viermal schlechtere 3-Jahres-Überlebensrate als Patientinnen ohne Nebendiagnosen. Weiter versterben multimorbide Patientinnen auch häufig an ihren Nebendiagnosen (Satariano und Ragland 1994).

## Charlson Komorbiditäts-Index

Der Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) beruht auf einer 1987 von Mary E. Charlson et al. publizierten Studie. Der CCI dient zur Klassifizierung von Komorbiditäten und deren Einfluss auf die Mortalitätsrate. Die Studie wurde zunächst an 559 Patienten einer Medizinischen Klinik in New York durchgeführt. Um die Gültigkeit des CCI für Mammakarzinome zu verifizieren, wurde der Index auf 685 Brustkrebspatientinnen übertragen (Charlson et al. 1987).

Der CCI umfasst 19 Nebenerkrankungen, die die allgemeine Überlebensrate am stärksten beeinflussen. Im CCI werden diese Beschwerden anhand ihres Schweregrades und damit nach ihrer Auswirkung auf die Überlebensrate in vier Kategorien unterteilt (Kategorien 1, 2, 3, und 6). Zwischen der CCI-Punktzahl und der allgemeinen Überlebensrate besteht eine negative Korrelation (Tab. 3). Zusätzlich werden Punkte für jedes Lebensjahrzehnt des betroffenen Patienten ab 40 Jahren vergeben (50–59 Jahre: 1 Punkt, 60–69 Jahre: 2 Punkte, 70–79 Jahre: 3 Punkte, 80–89 Jahre: 4 Punkte und 90–99 Jahre: 5 Punkte) (Charlson et al. 1987).

Tab. 3: Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) (Charlson et al. 1987)

<b>Punkt</b>	<b>Nebenerkrankungen</b>
1	Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Insuffizienz, Demenz, chronische Bronchitis und Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Bindegewebserkrankungen, Ulkusleiden, milde Lebererkrankungen, Diabetes
2	Hemiplegie, Nierenerkrankungen, Diabetes mit Endorganschaden, jeglicher Tumor, Leukämie, Lymphome
3	mittlere oder schwere Lebererkrankung
6	Tumormetastasen, Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)

## Zusätzliche Medikation

Laut dem Arzneimittel-Report von Ulrich Schabe und Dieter Paffrath, der auf Basis der Verordnungsdaten des gesetzlichen Krankenversicherungs-Arzneimittelindex (in der Trägerschaft des AOK-Bundesverbandes), verfasst wurde, wird bei einer zunehmenden Anzahl von chronischen Erkrankungen bei älteren Patienten (über 65 Jahre) auch eine Steigerung der Medikamenteneinnahme beobachtet. Demnach nehmen ältere Patienten im Vergleich zur Gesamtpopulation mehr Medikamente ein (Fricke und Schwabe 2013).

Die Art und Anzahl der Arzneimittel, die von den Patientinnen aufgrund anderer Erkrankungen eingenommen werden, haben einen signifikanten Stellenwert in der weiteren Therapieplanung und -ausführung. Bei älteren Patienten wird oft eine Polypharmazie, mit teilweiser übermäßiger oder unnötiger Medikation beobachtet (Lindley et al. 1992). Multimedikationen entstehen durch die Behandlung der multiplen chronischen Erkrankungen der Patienten, aber auch durch die falsche Interpretation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und durch Selbstmedikation der Patienten. Da bei älteren Patienten besonders auf die sich verändernde Pharmakodynamik und Pharmakokinetik (z. B. sinkende glomeruläre Filtrationsrate und sich verschlechternde Leberfunktion) geachtet werden muss, kann eine schlecht angepasste Polypharmazie zu verheerenden Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen führen (Hajjar et al. 2007; Mallet et al. 2007).

### 1.2.2 Die umfassende geriatrische Bewertung

Das chronologische Alter von Patienten kann vom biologischen Alter abweichen. Einige Patientinnen leiden bei der Erstdiagnose von Brustkrebs bereits an zahlreichen Komorbiditäten, sind in ihrer Eigenständigkeit stark eingeschränkt und sind auf äußere Hilfe angewiesen. Daneben gibt es Patientinnen, die selbstständig leben sowie ein gutes Allgemeinbefinden und keine ausschlaggebenden Nebenerkrankungen haben (Muss 2011). Diese Bandbreite kommt sowohl bei 65-jährigen als auch bei 85- bis 90-jährigen Patienten vor. Daher sollten die Therapiemaßnahmen dem gesundheitlichen Zustand und der Lebenserwartung der Patientinnen angepasst werden (Balducci und Extermann 2000).

In der Fachliteratur finden sich verschiedene Methoden zur Unterteilung von Krebspatienten anhand ihrer Lebensumstände und ihres Gesundheitszustandes. Die umfassende geriatrische Bewertung (*Comprehensive Geriatric Assessment, (CGA)*) berücksichtigt Komorbiditäten, Medikamenteneinnahme, Lebensumstände und Eigenständigkeit des Patienten. Ziel dieser Patienteneinschätzung ist es, eine optimale Behandlung individueller älterer Krebspatienten zu ermöglichen (Wieland und Hirth 2003).

## 1.3 Überblick über Therapieoptionen

### 1.3.1 Operative Therapien

Bei den operativen Verfahren wird grundsätzlich zwischen ablativen Verfahren (radikale Brustentfernung – Mastektomie) und der brusterhaltenden Therapie (BET) unterschieden. Die radikale Mastektomie (Ablatio mammae) ist eine Vorgehensweise, bei der die komplette Brust samt aller Lymphknoten (LK) der Region entfernt wird. Diese Behandlung galt noch vor zehn Jahren als Standard bei der Diagnose eines Mammakarzinoms. Auf der Basis der genauen Beurteilung des Tumorstadiums und der gezielten Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLKB) werden heute vorwiegend kleine Eingriffe (BET oder die sogenannte modifiziert radikale Mastektomie, d. h. eine komplette Brustentfernung ohne Entfernung aller LK) durchgeführt (Jacobson et al. 1995).

Als Sentinel-Lymphknoten (SLK; auch Wächterlymphknoten) werden die ersten LK im Lymphabflussgebiet des Mammakarzinoms bezeichnet, da diese bei einer lymphogenen Metastasierung zuerst befallen werden. Um diesen Befall zu beurteilen, wird bei Patientinnen mit klinisch unauffälligen LK eine SLKB durchgeführt. Hierfür werden die LK präoperativ mit Technetium radioaktiv markiert und/oder intraoperativ mit Patentblau gefärbt. Nach Injektion der markierenden Substanz in den Tumor kann der SLK mit einer Handsonde zur Messung der Radioaktivität oder durch die Färbung detektiert werden. Die entnommenen LK werden pathologisch begutachtet. Bei unauffälligem Befund des SLK kann die Entfernung weiterer LK vermieden werden. Bei positivem Befund sollte eine komplette axilläre Lymphonodektomie (ALNE) erfolgen. Hierbei sollten mindestens zehn LK entnommen werden. Die Anzahl der befallenen LK hat prognostische Bedeutung und wird bei der Planung der weiteren adjuvanten Therapie berücksichtigt (Abner et al. 1998; Carter et al. 1989).

### 1.3.2 Adjuvante Therapien

#### Systemische Therapien

Das Mammakarzinom ist eine systemische Erkrankung, die über LK und Blutbahn metastasieren kann (Hartkopf et al. 2012). Adjuvante systemische Therapien, die nach oder vor (neoadjuvant) der Operation durchgeführt werden senken die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs, hemmen die Fernmetastasierung und führen zu einer verbesserten Prognose (La Vecchia et al. 2010).

Die adjuvante systemische Therapie umfasst die Chemotherapie (zytostatische Therapie), Hormontherapie (endokrine Therapie) und die moderne zielgerichtete Therapie (Janni et al. 2007). Der Einsatz der Therapien sollte gemäß den anerkannten nationalen und internationalen Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO), St. Gallen Konsensuskonferenz) erfolgen.

Eine neoadjuvante Behandlung (primär systemische Therapie) wird in Fällen von primär inoperablen Tumoren, beim inflammatorischen Mammakarzinom und zur Vermeidung einer Ablatio mammae angewandt (Kaufmann et al. 2006; Kaufmann et al. 2003; Veronesi et al. 1995). In einer 1988 durchgeführten Studie (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*, NSABP-Protokoll-B-18) wurden Patientinnen mit primärer und postoperativer Chemotherapie verglichen. Im Vergleich zu den postoperativ chemotherapeutisch behandelten Patientinnen konnte in der Studiengruppe mit der primären Chemotherapie eine Steigerung der BET-Rate ohne Unterschiede bezüglich der Rezidiv- und Metastasenfreiheit und dem Gesamtüberleben erreicht werden (Fisher et al. 1997a). Die Durchführung der Operationen nach primärer Chemotherapie ist jedoch erschwert, da die Tumoren nach diesen Therapien nicht eindeutig abgrenzbar sind. Es ist nicht auszuschließen, dass sich die Rezidivrate durch nicht entfernte Mikrometastasen erhöht (Veronesi et al. 2009). Eine neoadjuvante Chemotherapie vor einer BET sollte daher nur nach entsprechend sorgfältiger prätherapeutischer Abschätzung der Tumorgrenzen erfolgen. Aufgrund der Gleichwertigkeit der primären und postoperativen Chemotherapie kommen heute vermehrt neoadjuvante Therapieformen zum Einsatz, da durch diese Methode die Möglichkeit besteht, das Ansprechen des Primärtumors auf die Therapie zu überwachen (sogenannte „in vivo Chemosensitivitätstestung“) und eine unwirksame Therapie ggf. abubrechen. Der Tumor-Response kann anders als das Gesamt- oder rezidivfreie Überleben als primärer Endpunkt von klinischen Studien zeitnah beurteilt werden. Inwieweit das Therapie-Ansprechen des Primarius mit dem Überleben korreliert, ist allerdings noch nicht abschließend geklärt und scheint von der Tumorbiologie abzuhängen (von Minckwitz et al. 2013).

Angewandte Chemotherapeutika/Zytostatika:

Zytostatika wirken weitgehend unspezifisch und sind toxisch für alle proliferierenden Zellen. Die relative Tumorspezifität einer zytostatischen Chemotherapie beruht auf der vermehrten Teilungsrate von Tumorzellen. Die vielfältigen Nebenwirkungen (z. B. Haarausfall (Alopezie), Übelkeit mit Erbrechen (Emesis), Fieber und Anämien) beruhen

auf der Toxizität gegenüber proliferierenden nicht-neoplastischen („normalen“) Körperzellen. Die Einteilung der Zytostatika erfolgt nach deren Wirkmechanismus. Tab. 4 listet die für die Behandlung des Mammakarzinoms bedeutenden Zytostatika inklusive ihrer Wirkmechanismen und relevanten Wirkstoffe auf.

Tab. 4: Zytostatika zur Therapie des Mammakarzinoms

<b>Zytostatische Einteilung</b>	<b>Wirkmechanismus</b>	<b>Wirkstoffe</b>
Alkylantien	Störung der Bildung von Nukleinsäuren und Unterbrechung der Zellteilung	Cyclophosphamid
Mitosehemmer	Manipulation des Spindelapparates in den sich teilenden Zellen	Taxane z. B. Docetaxel, Paclitaxel
Antimetaboliten	Folsäureantagonist und Desoxyribonukleinsäure-(DNA)- und Ribonukleinsäure-(RNA)-Synthesehemmer	Methotrexat
	Pyrimidinanalog, es kommt zu einer Störung der DNA-Synthese	5-Fluorouracil (5-FU)
Zytostatische Antibiotika	Antibiotika mit zytostatischer Wirkung	Anthracycline: Doxorubicin (Adriamycin), Epirubicin

Aufgrund moderner und verbesserter Chemotherapie-Kombinationen, sowie regelmäßigen neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen befinden sich die internationalen (z. B. St. Gallen Konsensuskonferenz) und nationalen (z. B. AGO) Therapieempfehlungen (Leitlinien) in einem stetigen Wandel. Die Kombination von Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF-Therapie) war das erste anerkannte Chemotherapieschema bei Brustkrebs (Bonadonna et al. 1976). Es folgte eine Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten hin zur Behandlung mit Anthracyclinen (Doxorubicin (A) oder Epirubicin (E)) im Schema von EC oder AC, mit oder ohne die zusätzliche Gabe von 5-Fluorouracil (FEC). Die Anthracyclin-Gabe führt zu einer Verkürzung der Therapiedauer (Fisher et al. 1990). Zusätzlich konnte in weiteren Studien eine Erhöhung der Überlebensraten bei FEC- im Vergleich zur CMF-Gabe festgestellt werden (*Group Early Breast Cancer Trialists' Collaborative* 2005; Levine et al. 1998). Bei Kontraindikationen für Anthracycline wird weiterhin auf das CMF-Schema (besonders bei

Patientinnen mit kardialen Vorerkrankungen) zurückgegriffen oder eine Kombination von Cyclophosphamid mit dem Taxan Docetaxel (T) eingesetzt.

Anthracycline weisen eine Vielzahl von Nebenwirkungen auf. Eine wichtige Nebenwirkung ist die akute und kumulative Kardiotoxizität. Die akute Kardiotoxizität kann sich durch harmlose Herzrhythmusstörungen, aber auch seltener durch ein Myokarditis-Perikarditis-Syndrom manifestieren. Die kumulative Kardiotoxizität führt von kardialer Myodegeneration bis zur Herzinsuffizienz (Doyle et al. 2005; Lefrak et al. 1973; Minow et al. 1977; Pinder et al. 2007). Bei Patientinnen im Alter >65 Jahren oder/und kardialen Vorerkrankungen ist die Gefahr einer dosisabhängigen, kumulativen Kardiotoxizität erhöht (Pinder et al. 2007). Die kumulative Gesamtdosis sollte bei Risikopatienten gesenkt werden.

Im Folgenden führte die Gabe von Taxanen (Docetaxel, Paclitaxel) zu einer weiteren Verbesserung der Prognose (Henderson et al. 2003). Daher wird heute die Kombination aus einer Anthracyclin-haltigen und einer Taxan-haltigen Chemotherapie empfohlen (Bedard et al. 2010). Taxane werden zudem als weniger kardiotoxisch eingestuft.

In mehreren Studien wurde darauf hingewiesen, dass eine Dosisreduktion der Chemotherapeutika und eine Verlängerung der Therapiezyklen (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) die Effektivität der Therapie signifikant beeinflusst (Budman et al. 1998; Fisher et al. 1990); *Group By the French Adjuvant Study* (2001)).

Die in Tab. 5 aufgelisteten Chemotherapie-Schemata beschreiben die in der vorliegenden Arbeit analysierten Therapien. Die Schemata bilden die Vorgehensweisen aus dem Jahr 2005 ab, da es sich bei der Analyse um die Primärtherapie von Mammakarzinom-Patientinnen in den Jahren 2001–2005 handelt. Die Dosierungen sind in mg/m<sup>2</sup> berechneter Körperoberfläche (KOF) angegeben. CMF mit 500/40/600 mg/m<sup>2</sup> KOF wird sechsmalig alle vier Wochen an Tag eins und acht verabreicht. FEC mit 500/100/500 mg/m<sup>2</sup> KOF oder als modifiziertes Schema mit 600/60/600 mg/m<sup>2</sup> KOF wird sechsmalig alle drei Wochen verabreicht. Das EC-Schema wird mit Epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> KOF und Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> KOF, das AC-Schema mit Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> KOF und Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> KOF viermalig alle drei Wochen empfohlen. Weitere Therapiemöglichkeiten in Verbindung mit Taxanen sind die EC- oder FEC-Schema mit anschließender Taxan-Therapie 75 mg/m<sup>2</sup> KOF viermal alle drei Wochen und dreimal alle drei Wochen, sowie das TAC-Schema mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> KOF und Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> KOF als sechsmalige Anwendung alle drei Wochen (Tab. 5).

Zusätzlich wurden seit der St. Gallen Konsensuskonferenz 2007 weitere Chemotherapie-Schemata in die Leitlinien aufgenommen. Die Taxan-Therapien rücken hierbei immer mehr in den Vordergrund, während die Bedeutung der CMF-Therapie zunehmend abnimmt (Goldhirsch et al. 2007).

Tab. 5: Typische zytostatische Schemata zur Behandlung von Brustkrebs in der adjuvanten/neoadjuvanten Situation (Standard von 2005)

<b>Medikationschema mit Dosierungsangaben in mg/m<sup>2</sup> KOF*</b>	<b>Therapiedauer</b>
<b>CMF</b> Cyclophosphamid 500, Methotrexat 40, 5-Fluorouracil 600	6 x an Tag 1 und 8 alle 28 Tage
<b>FEC</b> 5-Fluorouracil 500, Epirubicin 100, Cyclophosphamid 500 oder modifiziert mit 600/60/600	6 x alle 21 Tage
<b>EC/AC</b> Doxorubicin (Adriamycin) 60 oder Epirubicin 90, Cyclophosphamid 600	4 x alle 21 Tage
<b>EC-Doc</b> EC mit darauffolgender Taxan-Therapie 75 (EC-> Taxotere®)	EC 4 x alle 21 Tage + Taxane 4 x alle 21 Tage
<b>FEC-Doc</b> FEC mit darauffolgender Taxan-Therapie 75	3 x alle 21 Tage
<b>TAC</b> Docetaxel (Taxotere®) 75, Doxorubicin (Adriamycin) 50, Cyclophosphamid 500	6 x alle 21 Tage

\* KOF: Berechnete Körperoberfläche

Angewandte Hormontherapien (Endokrine Therapien):

Viele Mammakarzinomzellen exprimieren HR. Dabei handelt es sich um Proteine, die selektiv Östrogene bzw. Progesterone binden können und dadurch das Wachstum der Tumorzellen fördern. Endokrine Therapien unterbinden diesen Mechanismus und somit auch die Proliferation der Tumorzellen. Das Ausmaß der HR-Expression und damit das zu erwartende Ansprechen der Tumorzellen auf eine endokrine Therapie wird mit Hilfe einer immunhistochemischen Zellfärbung bestimmt. Die Befunde werden nach dem immunreaktiven Score (IRS) in einer Skala von 0 bis 12 nach Remmele und Stegner eingeteilt (Remmele und Stegner 1987). Karzinome werden als HR-positiv eingestuft, wenn  $\geq 10\%$  der Karzinomzellen eine positive immunhistochemische Färbung von ER

oder PR aufweisen. Dies entspricht einem IRS von 3–12. Bei diesem Befund kann eine endokrine Therapie gezielt eingesetzt werden. Bei einem Anteil von 1–9% positiver Zellen (IRS 1–2) ist die Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie geringer. Aktuelle Studien weisen jedoch darauf hin, dass auch diese Patientinnen von einer endokrinen Therapie profitieren (von Minckwitz et al. 2002). HR-negative Karzinome sprechen nicht auf eine endokrine Therapie an, der IRS ist 0 (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 1998). Die endokrine Behandlung wird zusätzlich an den Menopausen-Status der Patientin angepasst.

In Tab. 6 werden verschiedene endokrine Therapien mit medikamentösen Beispielen aufgelistet und ihre Wirkmechanismen erklärt. Bei Patientinnen in der Prämenopause führt die ovarielle Suppression zu einer wirksamen Depletion weiblicher Geschlechtshormone. Das gleiche Ergebnis kann durch eine operative oder radiotherapeutische ovarielle Ablation erreicht werden. Diese Methoden werden aufgrund der vielfältigen Nebenwirkungen heute in der Regel nicht mehr angewandt. Alternativ kann bei jungen Mammakarzinom-Patientinnen die Therapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten über zwei Jahre erfolgen (Dees and Davidson 2001). Zusätzlich ist in der Prämenopause die Gabe von Tamoxifen für fünf Jahre indiziert. Tamoxifen ist ein selektiver ER-Modulator (engl. *selective estrogen receptor modulator*, SERM). Dieses Antiöstrogen bindet an den HR und verhindert die Bindung von Östrogenen. Durch diese Blockade wird die Östrogen-abhängige Tumorzellproliferation gehemmt. Die Hormonproduktion außerhalb der Ovarien durch Aromatisierung von Androgenen vor allem im Fettgewebe ist bei postmenopausalen Patientinnen Grund für die Wirksamkeit der endokrinen Therapie. Bei diesen Patientinnen können alternativ zu Tamoxifen die Aromataseinhibitoren (AI) Anastrozol, Letrozol und Exemestan eingesetzt werden. Bei prämenopausalen Patientinnen sollten AIs nicht verwendet werden, da es ansonsten zu einer kompensatorischen Stimulation der Östrogen-Synthese in den Ovarien kommt. Bei postmenopausalen Patientinnen konnte jedoch gezeigt werden, dass die Verwendung eines AI der Gabe von Tamoxifen überlegen ist (Baum et al. 2002; Dowsett et al. 2010; Ingle 2011; Untch und Jackisch 2007).

Tab. 6: Einteilung der endokrinen Therapien nach Wirkmechanismus, Beispiele für Wirkstoffe und die Anwendungsmöglichkeit in Bezug auf den Menopausen-Status der Patientin

Wirkmechanismus	Menopausen-Status	Wirkstoffe
<b>Aromataseinhibitor (AI)</b>		
Hemmung der Androgen-Biosynthese	Postmenopause	Anastrozol, Exemetastan, Letrozol
<b>Antiöstrogene</b>		
SERM*	Prämenopause und Postmenopause	Tamoxifen, Raloxifen
Blockieren die Hormonrezeptoren		
<b>Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten</b>		
Unterdrückung der LH- und FSH-Synthese durch Inhibition der Expression der hypophysären GnRH-Rezeptoren	Prämenopause	

\* SERM: selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren

\*\* LH und FSH: Luteinisierende- und Follikel-Stimulierende-Hormone

Entsprechend gelten derzeit folgende Empfehlungen für den Einsatz der endokrinen Therapie bei postmenopausalen Patientinnen:

- Konventionelle Therapie: Tamoxifen 20 mg/Tag für fünf Jahre als Monotherapie
  - Einsatz bei niedrigem Rezidivrisiko, bei erhöhtem Thromboserisiko, bei kardiovaskulären Erkrankungen oder muskuloskeletalen Risiken.
  - Extended-Therapie: Patientinnen, die fünf Jahre Tamoxifen oder einen AI erhalten haben, scheinen von einer Fortführung dieser Therapie zu profitieren (bis zu zehn Jahre)
  
- Bei fehlenden Kontraindikationen sollte ein AI verwendet werden
  - Upfront-Therapie: AI für fünf Jahre
  - Switch-Therapie: Tamoxifen für zwei bis drei Jahre mit darauffolgender AI-Therapie (insgesamt fünf Jahre)
  - Extended-Therapie: Patientinnen, die zunächst fünf Jahre Tamoxifen erhalten haben, profitieren von der weiteren Gabe eines AI (bis zu fünf Jahre)

#### Antikörpertherapie:

HER2/neu (engl. *human epidermal growth factor receptor 2 (c-erbB-2)*) gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (EGFR) und beeinflusst die Proliferation, Differenzierung und Motilität von Zellen. Die aus einer Genamplifikation resultierende Überexpression von HER2 hat prädiktive Bedeutung für die Wirksamkeit einer auf den HER2-Rezeptor abzielenden Therapie (z. B. mit dem Antikörper Trastuzumab). Da die Überexpression mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert ist, hat sie zudem prognostische Wertigkeit (Slamon et al. 1987). Mit Hilfe einer immunhistochemischen Färbung wird das Ausmaß der Expression von HER2 ermittelt und nach einem Score von 1+ bis 3+ eingeteilt. Bei einem Score von 1+ gelten die Patientinnen als HER2-negativ, bei einem Score von 3+ als HER2-positiv. Bei einem intermediären Score von 2+ wird zusätzlich die HER2- Gen Amplifikation anhand der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) ermittelt (Ross et al. 2003). Seit 2005 ist die HER2-Expression Teil der in der St. Gallen Konsensuskonferenz erarbeiteten Leitlinien zur Risikoeinteilung der Mammakarzinome (Goldhirsch et al. 2005).

Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) bindet an HER2, woraufhin die natürlichen Liganden (Wachstumsfaktoren) nicht mehr binden können und das Wachstumssignal ausbleibt (Huston und George 2001). Verwendung findet die Antikörpertherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und HER2-Überexpression seit dem Jahr 2000 (Slamon Ley et al. 2001). Seit 2006 ist Trastuzumab bei HER2-positiven Mammakarzinom-Patientinnen auch in der adjuvanten Situation zugelassen (Eiermann et al. 2011; Perez et al. 2006; Piccart-Gebhart et al. 2005; Romond et al. 2005). Bei diesen Patientinnen erfolgt die Behandlung über einen Zeitraum von einem Jahr (18 Gaben im Abstand von drei Wochen).

#### Lokale Therapien:

Durch eine postoperative lokale Bestrahlung (Radiotherapie) kann die lokale und regionale Rezidivrate der tumorbefallenen Brust und Axilla verringert werden. Bei einer Radiotherapie werden freie Radikale freigesetzt, die zu Desoxyribonukleinsäure-(DNA)-Strangbrüchen führen. Gesunde Zellen können sich nach einer Bestrahlung wieder regenerieren und ihre DNA reparieren, während Tumorzellen diese Fähigkeit weitgehend verloren haben (Buchholz 2009). Eine Radiotherapie ist nach Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft in folgenden Fällen indiziert (Kreienberg et al. 2010):

- Patientinnen nach einer BET
- Bestrahlung der Thoraxwand nach Mastektomie:
  - Bei >3 befallenen LK
  - Bei Tumoren im T3-T4 Stadium
  - Bei inkompletter Tumorsektion (R1/R2)
  - Bei inflammatorischem Mammakarzinom
  - Bei Multizentrität

### 1.3.3 Therapieeinstellungen bei älteren Patientinnen

Bei jeder Therapie muss mit Neben- und Wechselwirkungen gerechnet werden. Ältere Patientinnen, die häufiger unter Komorbiditäten leiden, nehmen öfter viele verschiedene Arzneimittel ein (vgl. Kapitel 1.2.1 und 1.2.2). Mit zunehmendem Alter der Patientinnen variiert die Wirkung der Medikamente durch die Veränderung der Pharmakodynamik, der Toxizität und der Pharmakokinetik. Eine adjuvante systemische Therapie muss daher dem Alter angepasst und streng überwacht werden (Ehninger et al. 2008). Auch der HR-Status und die Tumorstadien unterscheiden sich laut einer Studie aus dem European Institute of Oncology von 2004 in Abhängigkeit vom Alter. Dort wurden Daten von 2999 postmenopausalen Patientinnen, die in den Jahren 1997–2002 behandelt wurden, analysiert. Ältere Patientinnen (> 75 Jahre) hatten durchschnittlich größere Tumoren und einen stärkeren axillären LK-Befall als Patientinnen im Alter von 50-64 Jahren. Daneben waren Patientinnen über 75 Jahre signifikant häufiger HR-positiv und seltener HER2-positiv als die jüngere Vergleichsgruppe (Gennari et al. 2004).

### 1.4 Risikoeinteilung

Die nationalen Leitlinien der AGO zur Therapie des Mammakarzinoms basieren auf den Empfehlungen der St. Gallen Konsensuskonferenz. Die Konferenz findet alle zwei Jahre statt, um bestehende Empfehlungen zu revidieren und weitere, neuere Therapieaspekte zu besprechen. Das in der vorliegenden Dissertation untersuchte Patientenkollektiv wurde in den Jahren 2001–2005 primär therapiert. Entsprechend wird in der vorliegenden Arbeit auf die Risikoeinteilung der Konsensus-Konferenz von 2005 zurückgegriffen. Die Patientinnen werden in drei Risikokategorien unterteilt (niedriges, mittleres und hohes Risiko). Die Einordnung erfolgt nach dem TNM-Stadium, der Tumorzellendifferenzierung, der Gefäßinvasion, dem Menopausen-Status, dem Alter der

Patientin, dem LK-Status sowie der HR- und HER2-Expression. Tab. 7 zeigt die Risikoeinteilung postmenopausaler Mammakarzinom-Patientinnen entsprechend der St. Gallen Konsensuskonferenz von 2005.

Tab. 7: St. Gallen Risikoeinteilung von Patientinnen nach operiertem Brustkrebs (Goldhirsch et al. 2005)

---

<b>Einteilungskriterien</b>
<b>Niedriges Risiko</b>
LK-Status negativ UND alle folgenden Kriterien:
<ul style="list-style-type: none"><li>• pT ≤ 2 cm</li><li>• Differenzierung G1,</li><li>• Keine Invasion der Gefäße</li><li>• Keine HER2-Überexpression</li><li>• ≥ 35 Jahre alt</li></ul>
<b>Mittleres Risiko</b>
LK-Status negativ UND zumindest eine von folgenden Kriterien:
<ul style="list-style-type: none"><li>• pT &gt; 2 cm, ODER</li><li>• Differenzierung G2-3, ODER</li><li>• Invasion der Gefäße, ODER</li><li>• HER2-Überexpression, ODER</li><li>• &lt; 35 Jahre alt</li></ul>
LK-Status positiv (1-3 befallene Knoten) UND
<ul style="list-style-type: none"><li>• Keine HER2-Überexpression</li></ul>
<b>Hohes Risiko</b>
LK-Status positiv (1-3 befallene Knoten) UND
<ul style="list-style-type: none"><li>• HER2-Überexpression</li></ul>
LK-Status (4 oder mehr befallene Knoten)

---

Die Festlegung der Risikostufe dient zur Orientierung bei der Auswahl des Therapieverfahrens. Tab. 8 stellt die therapeutischen Leitlinien in Bezug auf die Risikokategorie und den HR-Status dar.

Tab. 8: Adjuvante systemische Therapieempfehlungen bei postmenopausalen Patientinnen mit operiertem Mammakarzinom (Goldhirsch et al. 2005)

<b>positiv*</b>	<b>fraglich oder unbekannt**</b>	<b>negativ***</b>
<b>Niedriges Risiko</b>		
Tam <sup>a</sup> oder AI	Tam <sup>a</sup> oder AI	Keine indiziert
<b>Mittleres Risiko</b>		
Tam oder AI oder CT → Tam <sup>a</sup> oder CT → AI	CT → Tam <sup>a</sup> oder CT → AI	CT
<b>Hohes Risiko</b>		
CT → Tam <sup>a</sup> oder CT → AI	CT → Tam <sup>a</sup> oder CT → AI	CT

\*ER (Östrogen-Rezeptor) oder PR (Progesteron-Rezeptor) mit  $\geq 3$  IRS (immunreaktiver Score); \*\*ER und PR mit 1–2 IRS; \*\*\*ER und PR mit IRS  $< 1$ ;

<sup>a</sup> Nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen (Tam)-Therapie sollte eine Aromataseinhibitor (AI)-Therapie folgen

CT = Chemotherapie

### 1.5 Zielsetzung und Fragestellung

Das Mammakarzinom ist bei Frauen in Deutschland die führende Tumorentität, wobei 50% der betroffenen Patientinnen älter als 65 Jahre sind. Ein hohes Alter ist einer der stärksten Risikofaktoren, an einem Mammakarzinom zu erkranken. In den westlichen Industrienationen wird ein demographischer Wandel beobachtet., der zu einem stetig wachsenden Anteil älterer Mammakarzinom-Patientinnen führt (Kimmick und Balducci 2000). Obwohl die Anzahl an älteren Frauen mit Brustkrebs hoch ist, gibt es derzeit nur wenige Studien, die sich speziell mit diesem Patientenkollektiv befassen (Hutchins et al. 1999). Derzeitige Therapieempfehlungen basieren häufig auf Studien, bei denen ältere Patientinnen entweder nicht eingeschlossen wurden oder denen aufgrund der häufig auftretenden Komorbiditäten die Studienteilnahme versagt wurde (Bernardi et al. 2008).

Die vorliegende retrospektive Arbeit soll die Behandlungsrealität von älteren Patientinnen im Mammakarzinom-Frühstadium an einem großen universitären Brustzentrum in Deutschland anhand folgender Fragen evaluieren:

- 1) Wie viele Patientinnen > 65 Jahre erhielten im Vergleich zu postmenopausalen Patientinnen im Alter von 55–64 Jahren eine adjuvante Therapie?
- 2) Welche adjuvanten Therapien wurden in den beiden Kollektiven durchgeführt?
- 2) War die Therapieempfehlung leitliniengerecht?
- 3) Bei wie vielen Patientinnen wurde die empfohlene Therapie tatsächlich durchgeführt?
- 4) Welche Gründe gab es für die Unterlassung der empfohlenen Therapien? (Komorbiditäten, Compliance, Nebenwirkungen, Sozialaspekte)
- 5) Welchen Einfluss hatten die Therapien auf das Überleben der Patientinnen?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientendaten

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Brustkrebspatientinnen der Universitäts-Frauenklinik (UFK) Tübingen, die eine Primärbehandlung im Zeitraum vom 01/2001–12/2005 erhielten. Der Fokus der Arbeit liegt auf älteren postmenopausalen Patientinnen ( $\geq 65$  Jahre) mit einem primären Mammakarzinom ohne Metastasierung. Es wurden zwei Patientenkollektive untersucht. Das eine Kollektiv (Gruppe A) beinhaltet Patientinnen, die bei Primärdiagnose  $\geq 65$  Jahre alt waren. Das zweite Kollektiv (Gruppe B) dient als Vergleichskohorte zu Gruppe A und umfasst postmenopausale Patientinnen, die bei Primärdiagnose zwischen 55 und 64 Jahre alt waren.

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Gruppe A

Einschlusskriterien (Gruppe A):

- Erstdiagnose Brustkrebs im Zeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2005
- Patientinnen im Alter von  $\geq 65$  Jahre

Ausschlusskriterien (Gruppe A):

- Stadium M1 (metastasiertes Stadium)
- Beidseitiger Brustbefall
- Morbus Paget der Mamille
- Vorliegen eines reinen DCIS

#### 2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Gruppe B

Einschlusskriterien (Gruppe B):

- Erstdiagnose Brustkrebs im Zeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2005
- Patientinnen im Alter von 55–64 Jahren
- Patientinnen in postmenopausaler Phase

Ausschlusskriterien (Gruppe B):

- Stadium M1 (metastasiertes Stadium)
- Beidseitiger Brustbefall
- Morbus Paget der Mamille

- Patientinnen in prä-/perimenopausaler Phase
- Vorliegen eines reinen DCIS

## 2.2 Datenerfassung

Gemäß den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurde aus dem Tumorregister des Comprehensive Cancer Center (CCC) eine Patientenliste extrahiert. Die zugehörigen Patientenakten wurden gesichtet und die in Tabelle 9 aufgeführten Items in einer ACCESS-Datenbank (Version 2010, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) erfasst. Für die anschließende Auswertung wurden die Daten in eine Microsoft EXCEL-Tabelle (Version 2010, Microsoft Corporation, Redmond, Washington DC, USA) übernommen und anonymisiert.

Tab. 9: Übersicht der erfassten Patientendaten der beiden Untersuchungsgruppen

Item	Ausprägung	Variable	Gruppe	
			A	B
Name und Vorname			X	X
Alter bei Diagnose	55–64 Jahre/ ≥65 Jahre	Skala	X	X
<b>Tumorklassifikation</b>				
Tumorhistopathologie	Invasiv duktales Karzinom (IDC)/ Invasiv lobuläres Karzinom (ILC)/ IDC und ILC/ Sonstige	Nominal	X	X
Tumorklassifikation	TNM-Stadium	Ordinal	X	X
Tumorgrading	G1, G2, G3	Ordinal	X	X
ER-Expression	positiv/ negativ	Ordinal	X	X
ER-Score	Immunreaktiver Score (IRS): 0–12	Ordinal	X	X
PR-Expression	positiv/ negativ	Ordinal	X	X

PR-Score	Immunreaktiver Score (IRS): 0–12	Ordinal	X	X
HER2-Expression	positiv/ negativ	Ordinal	X	X
HER2-Score	1–3	Ordinal	X	X
Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung (FISH)	positiv/ negativ	Nominal	X	X
Lokalisation des Tumors	linke Brust/ rechte Brust	Nominal	X	X
<b>Therapien</b>				
Neoadjuvante Therapie	ja/ nein	Nominal	X	X
Operative Therapie	BET/ Ablatio	Nominal	X	X
Entnommene LK	Anzahl	Skala	X	X
Befallene LK	Anzahl	Skala	X	X
Sentinel-biopsie	ja/ nein	Nominal	X	-
Entnommene SLK	Anzahl	Skala	X	-
Befallene SLK	Anzahl	Skala	X	-
Axilla-Dissektion	ja/ nein	Nominal	X	-
Knochenmarkpunktion	ja/ nein	Nominal	X	-
Chemotherapie-Empfehlung	empfohlen/ nicht empfohlen	Nominal	X	-
Chemotherapie-Schema	CMF/ EC (mit Epirubicin (E) oder Adriamycin (A))/ FEC/	Nominal	X	X

	EC-> Doc/ FEC-> Doc/ TAC			
Chemotherapie-Zyklen	Anzahl	Skala	X	-
Chemotherapie durchgeführt	ja/nein Gruppe A durchgeführte Chemotherapien mit $\geq 3$ Zyklen Gruppe B ohne Zyklusangaben	Nominal	X	X
Chemotherapie-Verlauf	-unbekannt -regulär beendet -abgebrochen wegen Nebenwirkungen -nicht durchgeführt auf Wunsch der Patientin -abgebrochen auf Wunsch der Patientin -nicht durchgeführt aus medizinischen Gründen	Nominal	X	-
Studienteilnahme	ja/ nein	Nominal	X	-
Studiename		Freitext	X	-
Strahlentherapie empfohlen	ja/ nein	Nominal	X	X
Endokrine Therapie	ja/ nein	Nominal	X	-
Erstes endokrines Medikament	Tamoxifen (Tam)/ Aromataseinhibitor (AI)	Nominal	X	-
Therapiedauer erste endokrine Therapie	in Monaten	Skala	X	-
Erster endokriner Therapiever-	-regulär beendet -abgebrochen wegen Nebenwir-	Nominal	X	-

lauf	kungen -nicht durchgeführt auf Wunsch des Patienten -abgebrochen wegen Incompliance				
Zweites endokrines Medikament	Tamoxifen (Tam)/ Aromataseinhibitor (AI)	Nominal	X	-	
Therapiedauer zweite endokrine Therapie	in Monaten	Skala	X	-	
Zweiter endokriner Therapieverlauf	-regulär beendet -abgebrochen wegen Nebenwirkungen -nicht durchgeführt auf Wunsch des Patienten -abgebrochen wegen Incompliance	Nominal	X	-	
Größe der Patientin	in Zentimeter	Skala	X	-	
Gewicht der Patientin	in Kilogramm	Skala	X	-	
Body-mass-index (BMI)	BMI= Gewicht/Größe <sup>2</sup>	Skala	X	-	
Komorbiditäten	-Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) -Demenz -Diabetes mellitus -Hypertonie -Hyperthyreose -Hypothyreose -Kardiomyopathie -Koronare Herzkrankheit (KHK) -Morbus Parkinson -Morbus Alzheimer -Niereninsuffizienz	Nominal	X	-	

	-Osteoporose -Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) -Polyneuropathie -Z. n. Apoplex -Z. n. Herzinfarkt -Z. n. Lungenembolie -Z. n. Thrombose			
Zusätzliche Komorbiditäten		Freitext	X	-
	1–7 Medikamente: -ACE-(Angiotensin-converting enzyme)-Hemmer -Antidepressivum -Antiparkinsonmittel -Acetylsalicylsäure (ASS) -Benzodiazepine -Betablocker -Calcium Antagonisten -Diuretika -Heparin -Insulin -Laxantien -Marcumar -Neuroleptika -Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) -Opiate -orale Antidiabetika -Schlafmittel			
Medikamenteneinnahme		Nominal	X	
Zusätzliche Medikamenteneinnahme		Freitext	X	-
<b>Lebensumstände/Geriatrie</b>				
Fortbewegung	-selbstständig -teilweise selbstständig	Nominal	X	-

	-bettlägerig			
Körperpflege	-selbstständig -teilweise selbstständig -Ganzkörperpflege	Nominal	X	-
Harnkontinenz	kontinent/ inkontinent	Nominal	X	-
Demenz	ja/ nein	Nominal	X	-
Depression	ja/ nein	Nominal	X	-
Kommunikation	nicht eingeschränkt/ eingeschränkt	Nominal	X	-
Orientierung	nicht eingeschränkt/ eingeschränkt	Nominal	X	-
Lebensumstände	-in Familie lebend -in Partnerschaft lebend -alleine lebend -im Pflegeheim -im betreuten Wohnen -in ambulanter Pflege	Nominal	X	-
Lokalrezidiv	ja/ nein	Nominal	X	-
Zeitpunkt des Rezidives	Datum	Ordinal	X	-
Metastase	1–5 Metastasen; befallenes Organ	Freitext	X	-
Zeitpunkt der Diagnose der Metastasen	Datum	Ordinal	X	-
Zeit bis zum Progress	In Monaten	Skala	X	X
Zeit bis zum Tod	In Monaten	Skala	X	X
Innerhalb von 5 Jahren pro-	ja/	Nominal	X	-

gradient	nein			
Innerhalb von 5 Jahren verstorben	ja/ nein	Nominal	X	-
Progress	ja/ nein	Nominal	X	X
Tod der Patientin	ja/ nein	Nominal	X	X

X markiert die Patientengruppe für die die jeweiligen Daten erhoben wurden, (Gruppe A: Alter ≥ 65 Jahre; Gruppe B: Alter 55–64 Jahre)

### 2.3 Anwendung des St. Gallen Risikoassessments

Die in der Arbeit erfassten Daten stammen von Mammakarzinom-Patientinnen, die in den Jahren 2001–2005 primärbehandelt wurden. Entsprechend wurde eine Risikoeinteilung nach den Leitlinien der St. Gallen Konsensuskonferenz 2005 durchgeführt (Goldhirsch et al. 2005). Dafür wurden aus der Datenbank die laut dem Konsensus als relevant befundenen Kriterien extrahiert und in EXCEL-Tabellen sortiert (vgl. Kapitel 1.4). Tabelle 10 verdeutlicht die vorgenommene Einteilung der Risikograde.

Tab. 10: Vorgehensweise zur Risikogradeinteilung der Patientinnen nach Goldhirsch et al. 2005

Risikograd	LK-Befall	T-Stadium	G-Stadium	Her2/neu-Expression
<b>Niedriges Risiko</b>				
	N0	T1	G1	Her2/neu negativ
	N0	T1	G unbekannt	Her2/neu negativ
<b>Mittleres Risiko</b>				
	N0	T2-4		
	N0		G2–3	
	N0			Her2/neu positiv
	N0	T1	G1	Her2/neu unbekannt
	N 1–3			Her2/neu negativ
	N 1–3			Her2/neu unbekannt

---

**Hohes Risiko**

N 1–3

Her2/neu positiv

N ≥ 4

---

## 2.4 Methode der Datenanalyse

Sämtliche Daten wurden in einer EXCEL-Tabelle erfasst (Version 2010, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Die anschließende statistische Auswertung erfolgte mittels PASW Statistics 19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Für kontinuierliche Variablen wurden Lagemaße, Mittelwerte und die zugehörige Standardabweichung berechnet, für kategoriale Variablen wurden Häufigkeitsverteilungen angegeben. Als Verteilungstest wurde der Chi-Quadrat-Test (Chi<sup>2</sup>-Test) angewandt. Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  festgesetzt. Für die Überlebensanalyse wurde das Zeitintervall von der Primärdiagnose bis zum Wiederauftreten/Rezidiv der Erkrankung (Progressionsfreies Überleben (engl. *progression-free survival*, PFS)) bzw. bis zum Tod der Patientin (Gesamtüberleben (engl. *overall survival*, OS)) analysiert. Wenn innerhalb des Beobachtungszeitraums keines dieser Ereignisse eingetreten war, wurden die Daten zum Zeitpunkt des letzten bekannten Status der Patientin zensiert. Um den Einfluss der Risikogruppierung und der Therapieform auf das Überleben darzustellen, wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Unterschiede im Überleben wurden mittels des Log-Rank Testes erfasst. Zudem wurde das Überleben verschiedener Patienten-Gruppen anhand des relativen Risikos (Hazard) und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (CI) in einer univariaten Analyse verglichen.

## 2.5 Ethikantrag

Der Ethikantrag wurde von der Ethikkommission bewilligt. Im Ethikantrag wurden die Hintergründe, Ziele und die Methodik der Analyse erläutert. Daneben wurde auf Maßnahmen zum Datenschutz eingegangen. Die Daten werden lediglich zu dem wissenschaftlichen Zweck der Fragestellung verwendet. Der Umgang mit den Daten erfolgt sorgsam im Rahmen der ärztlichen Schweigepflicht. Bei der wissenschaftlichen Auswertung werden keine Daten oder Ergebnisse veröffentlicht, die einen Rückschluss auf die Identität der Patientinnen zulassen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden die Daten von 380 Patientinnen in die Gruppe A ( $\geq 65$  Jahre) und 252 Patientinnen in die Gruppe B (55–64 Jahre) eingeschlossen.

##### 3.1.1 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen bei Primärdiagnose des Mammakarzinoms betrug in Gruppe A 72,99 Jahre. Die älteste Patientin war 94 Jahre und die jüngste 65 Jahre. Der Median lag bei 72 Jahren. Bei der Gruppe B betrug das Durchschnittsalter 60,6 Jahre. Die Patientinnen dieser Gruppe wurden im Alter von 55–64 Jahren in der UFK Tübingen primärbehandelt. Der Median der Gruppe betrug 61 Jahre (siehe Tab. 11).

Tab. 11: Altersverteilung in Jahren beider Gruppen A und B, Anzahl (n)

	<b>Gruppen A und B (n=632)</b>	<b>Gruppe A (n=380)</b>	<b>Gruppe B (n=252)</b>
Range	55–94	65–94	55–64
Mittelwert	68,05	72,99	60,6
Median	66	72	61

In Abb. 2 ist die Altersverteilung beider Gruppen in Dekaden dargestellt. Das Durchschnittsalter von Gruppe A und B zusammen betrug 68,05 Jahre mit einem Median von 66 Jahren.

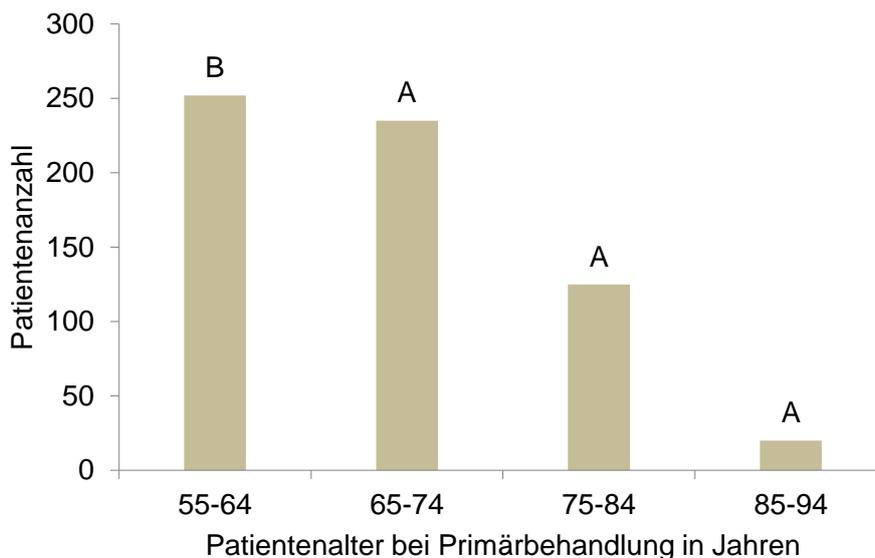


Abb. 2: Altersverteilung der Patientinnen in Dekaden

A (Gruppe A) und B (Gruppe B) markieren die Zugehörigkeit der Altersgruppen n=632

### 3.1.2 Tumorcharakteristika

Tabelle 12 stellt die Tumoreigenschaften (Histologie, T-, N- und G-Stadium, HR-Status und HER2-Expression) der Patientinnen in den Gruppen A und B unter Verwendung des Chi<sup>2</sup>-Tests vergleichend dar. 73% der Patientinnen hatten ein IDC, 21% ein ILC und 7% litten an sonstigen Tumoren. Bezüglich der Verteilung des histologischen Subtyps zeigte sich in den Gruppen A und B kein signifikanter Unterschied. Beim überwiegenden Teil der Patientinnen wurde ein T1-Tumorstadium diagnostiziert (57%). Allerdings wurden in Gruppe A vermehrt größere Tumoren beobachtet ( $p < 0,001$ ). Während nur 35% der Patientinnen in Gruppe B ein Tumorstadium  $>T1$  zeigten, waren in Gruppe A 48% betroffen. Insgesamt hatten erheblich mehr Patientinnen einen negativen Nodalstatus (66%). Der Anteil der Patientinnen mit positivem LK-Befall war in den Gruppen A und B nicht signifikant verschieden. Laut Tumorgrading-System (G1–G3) befanden sich die meisten Patientinnen im G2-Stadium (83%). Bezüglich der Verteilung des G-Stadium zeigte sich zwischen Gruppe A und B ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,013$ ). Während in Gruppe A nur 9% der Patientinnen ein G3-Stadium aufwiesen, waren es in Gruppe B 14% der Patientinnen. Bei einem Großteil der Patientinnen wurden HR-positive Tumoren diagnostiziert. 85% der Patientinnen waren ER-positiv und 71% PR-positiv. Dabei waren in Gruppe A signifikant mehr Patientinnen ER-positiv als

in Gruppe B (89% versus 80%,  $p=0,002$ ). Bezüglich des Anteils PR-positiver Patientinnen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen. Die meisten Patientinnen waren HER2-negativ (79%). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B war nicht vorhanden. Allerdings war der HER2-Status in Gruppe A bei 101 (27%) Patientinnen unbekannt, in Gruppe B dagegen nur bei vier (2%) Patientinnen.

Tab. 12: Tumor-Charakteristika der Patientinnen  $\geq 65$  Jahren (Gruppe A) und Patientinnen von 55–64 Jahren (Gruppe B)

	<b>Gruppe A und B (n=632) n(%)</b>	<b>Gruppe A (n=380) n (%)</b>	<b>Gruppe B (n=252) n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Histologie</b>				
IDC	455 (72,6)	268 (70,5)	187 (75,7)	0,151
ILC	130 (20,7)	81 (21,3)	49 (19,8)	
Sonstige	42 (6,7)	31 (8,2)	11 (4,5)	
Unbekannt	5	0	5	
<b>pT-stadium</b>				
pT1 (a,b,c)	356 (57)	191 (51,2)	165 (65,5)	<0,001
pT2-4	269 (43)	182 (48,2)	87 (34,5)	
Unbekannt	7	7	0	
<b>Nodalstatus</b>				
pN-positiv	209 (33,6)	123 (33,2)	86 (34,1)	0,819
pN-negativ	413 (66,4)	247 (66,8)	166 (65,9)	
Unbekannt	10	10	0	
<b>Grading</b>				
G1	42 (6,7)	32 (8,6)	10 (4,0)	0,013
G2	515 (82,5)	309 (82,8)	206 (82,1)	
G3	67 (10,7)	32 (8,6)	35 (13,9)	
Unbekannt	8	7	1	
<b>Hormonrezeptoren</b>				
ER+	537 (85,4)	337 (88,9)	200 (80,0)	0,002
ER-	92 (14,6)	42 (11,1)	50 (20,0)	
Unbekannt	3	1	2	

PR+	446 (71)	271 (71,7)	175 (70,0)	
PR-	182 (29)	107 (28,3)	75 (30,0)	0,647
Unbekannt	4	2	2	
<b>HER2/neu</b>				
Positiv	113 (21,4)	67 (24,0)	46 (18,5)	
Negativ	414 (78,6)	212 (76,0)	202 (81,5)	0,127
Unbekannt	105	101	4	

In Gruppe A wurden 121 (33%) Patientinnen mit befallenen LK ermittelt. Von zwölf Patientinnen fehlten die Angaben, wovon zwei Patientinnen weder eine Lymphonodektomie noch eine SLKB erhielten, jedoch als N-positiv angegeben wurden (ohne Anzahl der positiven LK), und in zehn Akten wurden keine Angaben bezüglich des N-Status gemacht (NX).

Für die Risikoeinteilung nach der St. Gallen Konsensuskonferenz ist die Anzahl der befallenen LK von Bedeutung. In Tab. 13 wird der LK-Befall der Patientinnen in die Kategorien negativ, 1–3 LK befallen und  $\geq 4$  LK befallen eingeteilt.

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der befallenen LK der Gruppen A und B ermittelt ( $p=0,89$ ).

Tab. 13: Anzahl der befallenen Lymphknoten (LK) der Gruppen A und B

	<b>Gruppe A und B (n=632) n(%)</b>	<b>Gruppe A (n=380) n (%)</b>	<b>Gruppe B (n=252) n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
LK-Befall negativ	413 (66,6)	247 (67,1)	166 (65,9)	
1–3 LK befallen	121 (19,5)	72 (19,6)	49 (19,4)	
$\geq 4$ LK befallen	86 (13,9)	49 (13,3)	37 (14,7)	0,888
Unbekannt	12	12	0	

### 3.2 Risikoeinteilungen

Die Kategorisierung der Patientendaten nach Risikogruppen (niedrig, mittel und hoch) erfolgte entsprechend der Kriterien der St. Gallen Konsensuskonferenz von 2005 (Gruppe A: Abb. 3 und Gruppe B: Abb. 4). Zunächst wurden die Daten nach Anzahl der befallenen LK sortiert. Es folgte eine weitere Einteilung nach T- und G-Stadien und zuletzt die Diskriminierung nach der HER2-Expression. In Gruppe A musste bei zwölf Patientinnen aufgrund fehlender Angaben zum LK-Status auf die Risikoeinteilung verzichtet werden.

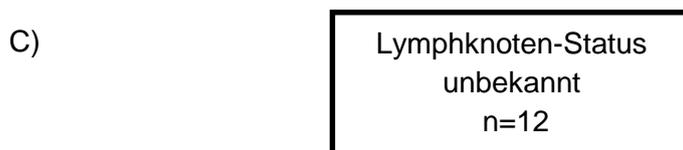
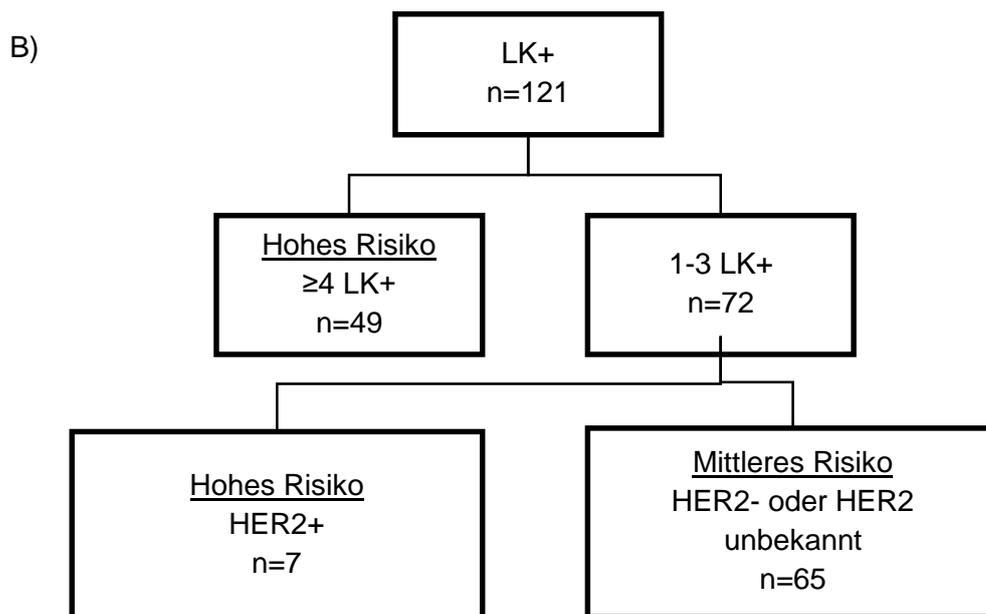
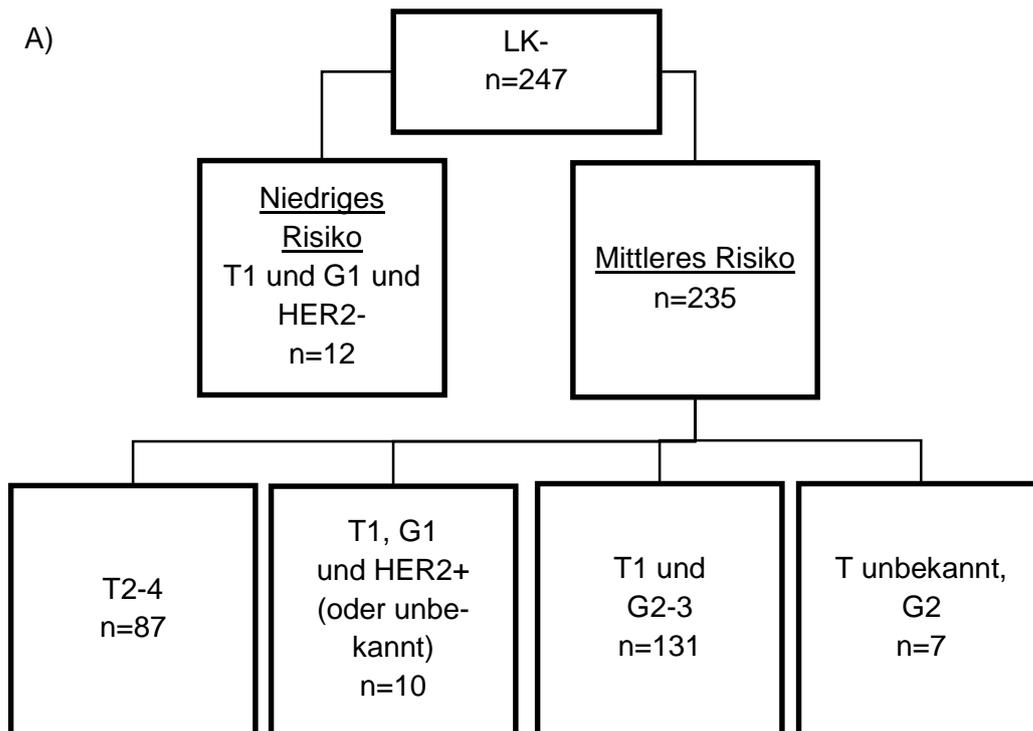


Abb. 3: Risikobestimmung nach St. Gallen bei Gruppe A (n=380)

Teil A) Anzahl (n) der Patientinnen mit fehlendem LK-Befall (LK-); Teil B) Patientinnen mit positivem LK-Befall (LK+); Teil C) Patientinnen ohne LK-Dissektion und deswegen für die Risikobestimmung nicht verwendbar

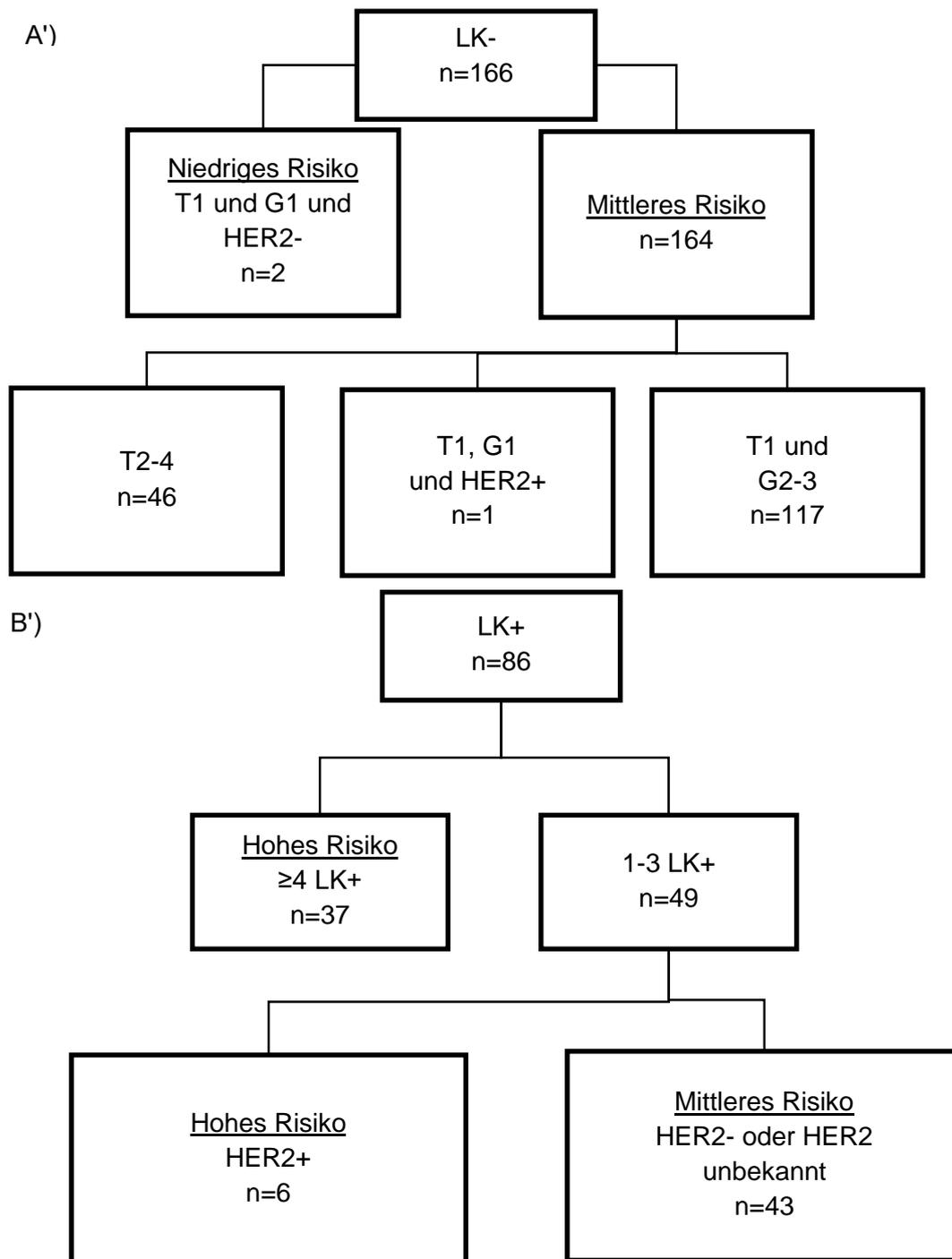


Abb. 4: Risikobestimmung nach St. Gallen bei Gruppe B (n=252)

Teil A') Anzahl (n) der Patientinnen mit fehlendem Lymphknotenbefall (LK- und/oder N-); Teil B') Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefall (LK+)

Die Risikoeinteilung ist in Tabelle 14 zusammengefasst. In Gruppe A hatten 3% der Patientinnen ein niedriges Risiko, 82% ein mittleres Risiko und bei 15% bestand ein hohes Risiko. In Gruppe B hatten 1% der Patientinnen ein niedriges Risiko, 82% ein mittleres Risiko und bei 17% der Patientinnen bestand ein hohes Risiko. Damit war das Risikospektrum in Gruppe A und B vergleichbar, es bestand kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Risikogruppen ( $p=0,113$ ).

Tab. 14: Risikoeinteilung beider Vergleichsgruppen A und B (n=632)

	<b>Gruppe A und B (n=632) n (%)</b>	<b>Gruppe A (n=380) n (%)</b>	<b>Gruppe B (n=252) n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
Niedriges Risiko	14 (2,3)	12 (3,3)	2 (0,8)	0,113
Mittleres Risiko	507 (81,7)	300 (81,5)	207 (82,1)	
Hohes Risiko	99 (16)	56 (15,2)	43 (17,1)	
Keine Risikoeinteilung	12	12	0	--

### 3.3 Übersicht der empfohlenen und durchgeführten Therapien

#### 3.3.1 Art der Operation

Tabelle 15 gliedert die durchgeführten Operationen in BET und Ablatio mammae (Ablatio). Aus Gruppe A erhielten 63% der Patientinnen eine BET und aus Gruppe B 71%. Zwischen den beiden Gruppen A und B wurde bezüglich der Häufigkeitsverteilung der beiden Operationen kein signifikanter Unterschied gefunden ( $p=0,057$ ).

Tab. 15: Anzahl der brusterhaltenden Therapien (BET) und der Ablatio mammae (Ablatio) im Vergleich beider Gruppen (Chi<sup>2</sup>-Test)

<b>OP</b>	<b>Gruppe A und B (n=632) n(%)</b>	<b>Gruppe A (n=380) n (%)</b>	<b>Gruppe B (n=252) n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
BET	384 (65,6)	237 (62,9)	147 (70,7)	0,057
Ablatio	201 (34,4)	140 (37,1)	61 (29,3)	
Angaben fehlend	47	3	44	

Das operative Vorgehen wurde in Gruppe A durch die Zahl der stattgefundenen ALNE und SLKB charakterisiert (Tab. 16). Mit 49% wurde bei den meisten Patientinnen ausschließlich eine ALNE durchgeführt.

Tab. 16: Anzahl der Sentinel-Lymphknoten Biopsien (SLKB) und axillären Lymphonodektomien (ALNE) der Gruppe A

<b>Operatives Vorgehen an Lymphknoten Gruppe A (n=380); n (%)</b>	
ALNE mit SLKB	118 (31,8)
Nur ALNE	180 (48,5)
Nur SLKB	70 (18,9)
Keine Operation	3 (0,8)
Unbekannt	9

### 3.3.2 Strahlentherapie

In Gruppe A wurde 80% und in Gruppe B 89% der Patientinnen eine postoperative Radiotherapie empfohlen. Bei sieben Patientinnen der Gruppe B fehlten die Angaben zur Radiotherapieempfehlung. Den Patientinnen der Gruppe B wurde signifikant häufiger eine Radiotherapie empfohlen ( $p=0,004$ ).

### 3.3.3 Neoadjuvante Therapie

In Gruppe A erhielten 19 Patientinnen (28%) von insgesamt 67 Patientinnen mit Chemotherapie eine neoadjuvante Chemotherapie. In der Gruppe B waren es fünf Patientinnen (7%) von 138 (Abb. 5). Der Anteil neoadjuvanter Chemotherapien war in Gruppe A signifikant größer als in Gruppe B ( $p < 0,001$ ).

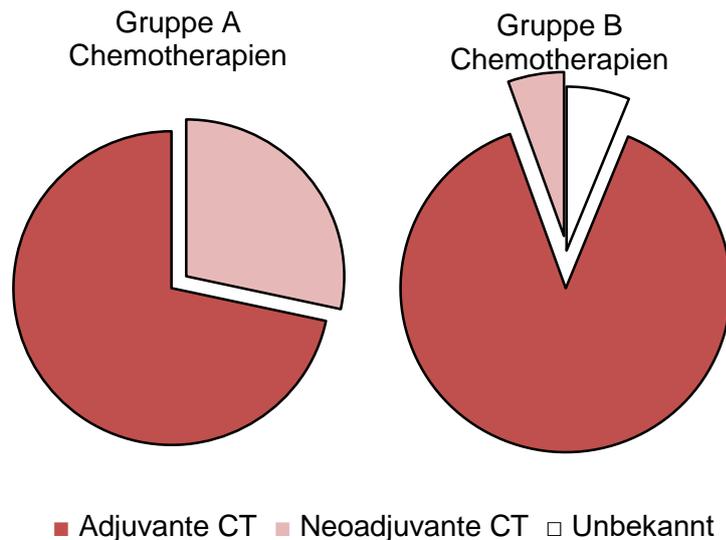


Abb. 5: Art der durchgeführten Chemotherapie (CT) nach Altersgruppen A und B; Einteilung in adjuvante CT, neoadjuvante CT und unbekannte Therapien

### 3.3.4 Hormontherapie

Tabelle 17 stellt die Empfehlungen bezüglich der endokrinen Therapie dar. Bei 89% der Patientinnen der Gruppe A wurde eine endokrine Therapie mit Tamoxifen empfohlen und bei 16% die Switch-Therapie mit Wechsel auf einen AI nach 2–3 Jahren. 11% der Patientinnen erhielten keine Empfehlung zu einer endokrinen Therapie. Die Upfront-Gabe eines AI wurde zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie schon klinisch getestet, jedoch bei keiner Patientin in Gruppe A empfohlen.

Tab. 17: Empfohlene endokrine Therapien von Gruppe A

<b>Gruppe A (n=380), n (%)</b>	
<b>Konventionelle Therapie:</b>	
Tam 5 Jahre	280 (73,7)
<b>Switch-Therapie:</b>	
Insgesamt 5 Jahre: Tam für 2–3 Jahre danach AI-Therapie	59 (15,5)
<b>Keine</b>	41 (10,8)

Tam: Tamoxifen, AI: Aromataseinhibitoren

Lediglich 63 von 339 Patientinnen der Gruppe A, denen eine Hormontherapie empfohlen wurde, konnten bezüglich des weiteren Therapieverlaufs analysiert werden, da hier die Nachsorge am UFK erfolgte (Tab. 18). Weniger als die Hälfte der Patientinnen (49%) beendeten die endokrine Therapie regulär.

Tab. 18: Verlauf der endokrinen Therapien in Gruppe A

<b>Anzahl mit insgesamt 63, n (%) Gruppe A</b>	
Regulär beendet	31 (49,2)
Abgebrochen wegen Nebenwirkungen	25 (39,7)
Nicht durchgeführt auf Wunsch der Patientin	2 (3,2)
Abgebrochen auf Wunsch der Patientin	5 (7,9)

Bei den Patientinnen der Gruppe B sind die Empfehlungen und die Durchführung der Hormontherapie unbekannt. Man kann bei positivem HR-Status jedoch von einer Empfehlung zur Hormontherapie ausgehen.

### 3.3.5 Chemotherapie

#### Angewandte Chemotherapieschemata

Bei 627 der insgesamt 632 Patientinnen beider Gruppen A und B lagen Daten zur Empfehlung und zum Verlauf einer Chemotherapie vor. Bei 33% der Patientinnen wurde eine Chemotherapie über mindestens drei Zyklen durchgeführt. In Gruppe A

erhielten 67 Patientinnen und in Gruppe B 130 Patientinnen eine Chemotherapie. Bei zehn Patientinnen aus Gruppe B waren die Angaben zum Chemotherapieschema unvollständig (Abb. 6). Aus Gruppe A erhielten 28% der Patientinnen CMF, 60% FEC oder EC und 12% der Patientinnen erhielten FEC oder EC gefolgt von Docetaxel. Eine ähnliche Verteilung der Chemotherapie-Schemata war bei Gruppe B festzustellen: 28% der Patientinnen erhielten CMF, 62% FEC oder EC und 11% der Patientinnen bekamen EC gefolgt von Docetaxel.

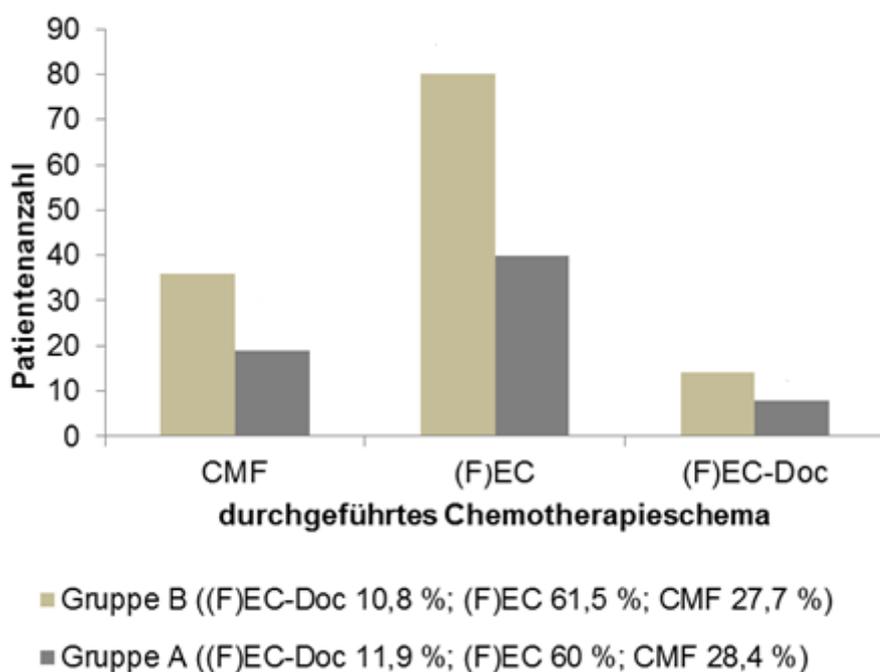


Abb. 6: Chemotherapie-Schemata der unterschiedlichen Altersgruppen A und B; Die in der Legende aufgezeigten Prozentsätze beziehen sich auf die Anteile innerhalb der jeweiligen Altersgruppe

#### Durchgeführte Chemotherapien in den Risikokategorien

In Tab. 19 wird die Anzahl durchgeführter Chemotherapien in den Gruppen A und B in den Risikokategorien gemäß der St. Gallen Konsensuskonferenz von 2005 verglichen. Bei 17 von insgesamt 632 Patientinnen konnten die Daten für die Analyse nicht verwendet werden, da bei zwölf Patientinnen keine Risikoeinteilung erfolgte und bei fünf Patientinnen keine Angaben zur Chemotherapie gemacht wurden. Von den übrigen 615 Patientinnen erhielten 34% eine Chemotherapie. Der Anteil der Patientinnen mit Chemotherapie betrug in Gruppe A 18% (67 von 368 Patientinnen) und in Gruppe B

57% (140 von 247 Patientinnen). In Gruppe B wurde in allen Risikokategorien (bis auf bei Patientinnen mit niedrigem Risiko) signifikant häufiger eine Chemotherapie durchgeführt als in Gruppe A ( $p < 0,001$ ).

Tab. 19: Anzahl und Anteil der durchgeführten Chemotherapien nach Risikoeinteilung anhand der St. Gallen Kriterien 2005 und nach Altersklassen (n=632)

	<b>Gruppe A und B (n=632) n (%)</b>	<b>Gruppe A (n=380) n (%)</b>	<b>Gruppe B (n=252) n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alle</b>	<b>207/615 (33,7)</b>	<b>67/368 (18,2)</b>	<b>140/247 (56,7)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Niedriges Risiko	0/14 (0)	0/12 (<1)	0/2 (<1)	--
Mittleres Risiko	165/505 (32,7)	50/300 (16,7)	115/205 (56,1)	<0,001
Hohes Risiko	42/96 (43,8)	17/56 (30,4)	25/40 (62,5)	0.002
Fehlende Angaben	5	0 (0)	5 (x)	--
Keine Einteilung	12	12 (X)	0 (0)	--

#### Therapieverlauf bei Gruppe A

Bei den über 65-jährigen Patientinnen (Gruppe A) war der Chemotherapie-Verlauf von besonderem Interesse (Tab. 20). 111 Patientinnen aus Gruppe A wurde eine Chemotherapie empfohlen. Bei 100 Patientinnen konnte der Chemotherapie-Verlauf beobachtet werden. Davon beendeten 63% der Patientinnen die Therapie regulär. Bei 37% der Patientinnen wurde die Therapie nicht durchgeführt oder abgebrochen. Von den 33 Patientinnen, bei denen keine Chemotherapie durchgeführt wurde, erfolgte dies bei 79% auf Wunsch der Patientin. Bei 12% der Patientinnen wurden die Chemotherapie wegen medizinischer Gründe (z. B. schwerwiegende Nebendiagnosen oder Nebenwirkungen) nicht durchgeführt oder abgebrochen.

Tab. 20: Chemotherapie-Verlauf Gruppe A (Patientinnen im Alter von  $\geq 65$  Jahren)

	n (%)
<b>Empfohlene Chemotherapie</b>	<b>111 (100)</b>
Angaben zum Verlauf fehlend	<b>11 (x)</b>
<b>Durchgeführt (&gt; 3 Zyklen)</b>	<b>67 (60,4)</b>
Regulär beendet	63 (94)
Abgebrochen wegen Nebenwirkungen	2 (3)
Abgebrochen auf Wunsch der Patientin	2 (3)
<b>Nicht durchgeführt (&lt; 3 Zyklen)</b>	<b>33 (29,7)</b>
Abgebrochen wegen Nebenwirkungen	3 (9,1)
Auf Wunsch der Patientin	26 (78,8)
Aus medizinischen Gründen	4 (12,1)

Nebenwirkungen: unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### 3.3.6 Leitlinientherapie

Um den Anteil der Patientinnen mit einer leitliniengerechten Therapie zu quantifizieren, wurden die Daten zunächst nach Risikogruppen und HR-Status sortiert. Hierbei wurden Patientinnen mit fraglichem HR-Status (IRS von 2–3) zu den HR-positiven Patientinnen gezählt (vgl. Kapitel 1.4). Bei drei Patientinnen war der ER-Status und bei vier Patientinnen der PR-Status unbekannt.

Bei 611 Patientinnen konnte die empfohlene Therapie (Chemo- und endokrine Therapie) mit der leitliniengerechten Therapie verglichen werden. In Tabelle 21 wird die Anzahl der Patientinnen mit durchgeführter Chemo- und endokriner Therapie in Abhängigkeit von der Risikokategorie und dem HR-Status aufgelistet. Die grau hinterlegten Zahlen weisen auf die Fälle hin, die leitliniengerecht behandelt wurden bzw. denen eine leitliniengerechte Behandlung empfohlen wurde. In Gruppe A erhielten insgesamt 83% von 367 Patientinnen und in Gruppe B insgesamt 91% von 244 Patientinnen eine leitliniengerechte Therapie. Damit bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit einer leitliniengerechten Behandlung ( $p=0,003$ ).

Tab. 21: Durchgeführte Chemotherapien (CT) und empfohlene Hormontherapien (ET) bei Gruppe A und B unter Berücksichtigung der Risikokategorie und des Hormonrezeptorstatus (HR)

Die grau unterlegten Therapieoptionen entsprechen der leitliniengerechten Therapie.

	HR+		HR-	
	Gruppe A n (%)	Gruppe B n (%)	Gruppe A n (%)	Gruppe B n (%)
	327(100)	198(100)	40(100)	46(100)
<b>Niedriges Risiko</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	--	--
Nur ET	12*(3,7)	2*(1)	--	--
<b>Mittleres Risiko</b>	<b>270</b>	<b>170</b>	<b>30</b>	<b>34</b>
CT und ET	37*(11,3)	85*(42,9)	2(5)	2(4,3)
Nur CT	1(0,3)	0	10*(25)	27*(58,7)
Nur ET	228*(69,7)	85*(42,9)	5(12,5)	1(2,2)
Keine	4(1,2)	0	13(32,5)	4(8,7)
<b>Hohes Risiko</b>	<b>45</b>	<b>26</b>	<b>10</b>	<b>12</b>
CT und ET	9*(2,8)	14*(7)	0	0
Nur CT	0	0	8*(20)	10*(21,7)
Nur ET	36(11)	12(6)	0	0
Keine	0	0	2(5)	2(4,3)

### 3.4 Geriatrisches Assessment

#### 3.4.1 Erfasste Komorbiditäten der älteren Patientinnen ≥65 Jahre

Zur weiteren Analyse der Therapieverläufe wurden die Nebendiagnosen der Patientinnen ≥65 Jahre (Gruppe A) erfasst. Die relevanten Nebendiagnosen, die in den Akten verzeichnet wurden, sind in Tabelle 22 nach der Häufigkeit ihres Vorkommens aufgelistet. Es wurden insgesamt 531 Nebenerkrankungen vermerkt. Die am häufigsten festgestellten Diagnosen waren Hypertonie bei 39% der Patientinnen, Diabetes melli-

tus und Hypothyreose bei jeweils 9% und eine Kardiomyopathie bei 7% der Patientinnen.

Tab. 22: Häufigkeit der relevanten Nebendiagnosen mit Prozentangabe bei Patientinnen  $\geq 65$  Jahre (Gruppe A)

<b>Erkrankung</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
Hypertonie	205 (38,6)
Diabetes mellitus	49 (9,2)
Hypothyreose	49 (9,2)
Kardiomyopathie	39 (7,3)
Koronare Herzkrankheit (KHK)	31 (5,8)
Z. n. Thrombose	31 (5,8)
Hyperthyreose	22 (4,1)
Z. n. Apoplex	21 (3,9)
Osteoporose	17 (3,2)
Z. n. Lungenembolie	11 (2,1)
Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	10 (1,9)
Z. n. Herzinfarkt	10 (1,9)
Demenz	9 (1,7)
Morbus Parkinson	9 (1,7)
Polyneuropathie	6 (1,1)
Niereninsuffizienz	5 (0,9)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	5 (0,9)
Morbus Alzheimer	2 (0,4)

In Tabelle 23 wird die Häufigkeit der Chemotherapie-Empfehlung mit der Anzahl relevanter Nebendiagnosen verglichen. 33% der Patientinnen mit 0–2 Nebendiagnosen wurde eine Chemotherapie empfohlen. Dagegen erhielten nur 14% der Patientinnen mit  $\geq 3$  Nebendiagnosen die Empfehlung zur Chemotherapie. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,001$ ).

Tab. 23: Anteil der Patientinnen aus Gruppe A ( $\geq 65$  Jahre) mit Chemotherapie-Empfehlungen nach Risikogruppe und Zahl der Nebendiagnosen (ND)

	<b>ND 0-2</b>	<b>ND <math>\geq 3</math></b>	<b>p-Wert</b>
Gesamt (Alle Risikograde)	101/307 (32,9)	10/73 (13,7)	0,001
Mittleres Risiko	74/250 (29,6)	7/50 (14)	0,023
Hohes Risiko	27/42 (64,3)	3/14 (21,4)	0,005

### 3.4.2 Ergebnisse des Charlson Komorbiditäts-Index

Anhand der erfassten Nebendiagnosen und dem Alter der Patientinnen bei Diagnose des Mammakarzinoms konnte der CCI berechnet werden. Es wurden keine Patientinnen mit einem  $CCI < 2$  erfasst, da alle Patientinnen mindestens 65 Jahre alt waren (vgl. Kapitel 1.2.1) Bei den meisten Patientinnen (31%) betrug der Index 3 (Tab. 24).

Tab. 24: Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) der Patientinnen der Gruppe A

<b>CCI-Punkte</b>	<b>Patientinnen Gruppe A <math>\geq 65</math> Jahre (n=380)</b>
2	112 (29,5)
3	119 (31,3)
4	77 (20,3)
5	47 (12,4)
6	14 (3,7)
$\geq 7$	11 (2,9)

Wie in Tabelle 25 dargestellt, wurde bei Patientinnen mit niedrigem CCI signifikant häufiger ( $p < 0,001$ ) eine Chemotherapie empfohlen.

Tab. 25: Relation von Chemotherapie-Empfehlungen zum Charlson Komorbiditäts-Index bei Patientinnen der Gruppe A  $\geq 65$  Jahre

	<b>CCI* =2</b>	<b>CCI <math>\geq 3</math></b>	<b>p-Wert</b>
Gesamt (Alle Risikograde)	58/112 (51,8)	53/268 (19,8)	$< 0,001$
Mittleres Risiko	47/97 (48,5)	34/203 (16,7)	$< 0,001$
Hohes Risiko	11/11 (100)	19/45 (42,2)	$< 0,001$

\* CCI: Charlson Komorbiditäts-Index

### 3.4.3 Einflussfaktoren auf den Chemotherapieverlauf

Um einen Überblick über mögliche Ursachen der Therapieverläufe zu erhalten, wurden die verschiedenen potenziellen Einflussfaktoren per Chi<sup>2</sup>-Test überprüft (Tab. 26). Die Anzahl der Nebendiagnosen (p=0,6) oder die Lebensumstände (p=0,2) korrelierten nicht mit einem Chemotherapie-Abbruch. Dagegen wurde bei Patientinnen im Alter von ≥ 75 Jahren (64%) die Therapie signifikant häufiger abgebrochen als bei Patientinnen im Alter von 65–75 Jahren (37%, p=0,017).

Tab. 26: Einflussfaktoren auf den Chemotherapie-Verlauf, Gruppe A

	n	CT abgebrochen* n (%)	p-Wert
<b>Total</b>	<b>111</b>	<b>48</b>	
<b>Anzahl der ND</b>			
ND 0–2	101	43 (42,6)	0,6
ND >3	10	5 (50)	
<b>Lebensumstände</b>			
Lebt alleine	20	11 (55)	0,2
In Gemeinschaft**	41	16 (39)	
<b>Alter</b>			
65-75 Jahre	86	32 (37,2)	0,017
≥75 Jahre	25	16 (64)	

\*CT- Chemotherapie abgebrochen, nicht durchgeführt oder unbekannt

\*\*lebt in Partnerschaft, bei Familie oder betreutem Wohnen

### 3.4.4 Medikamenteneinnahme bei Patientinnen ≥65 Jahre

Ein weiterer Faktor des geriatrischen Assessments war die Medikamenteneinnahme der über 65-jährigen Patientinnen (Gruppe A). In Tabelle 27 werden die zusätzlich verschriebenen Medikamente nach Häufigkeit aufgelistet. Diuretika waren mit 20% die am häufigsten verschriebenen Medikamente. Betablocker und Angiotensin-converting enzyme-(ACE)-Hemmer folgten mit 16%.

Tab. 27: Eingenommene Medikamente in Gruppe A  $\geq 65$  Jahre nach Häufigkeit absteigend sortiert

<b>Medikament</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
Total	599 (100)
Diuretika	117 (19,5)
Betablocker	95 (15,9)
Angiotensin-converting enzyme (ACE)-Hemmer	88 (14,7)
Acetylsalicylsäure (ASS)	57 (9,5)
Calcium-Antagonist	54 (9)
Antidepressivum	31 (5,2)
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	27 (4,5)
orale Antidiabetika	26 (4,3)
Heparin	23 (3,8)
Benzodiazepin	15 (2,5)
Marcumar	15 (2,5)
Insulin	11 (1,8)
Antiparkinsonmittel	10 (1,7)
Neuroleptikum	8 (1,3)
Opiat	8 (1,3)
anderes Schlafmittel	7 (1,2)
Laxantien	7 (1,2)

### 3.5 Überlebenszeitanalysen

#### 3.5.1 Gesamt- und progressionsfreies Überleben

Aus Gruppe A konnte von 364 Patientinnen das OS und von 272 Patientinnen das PFS ermittelt werden. In Gruppe B waren es für das OS 233 Patientinnen und für das PFS 184 Patientinnen.

In Gruppe A betrug die 10-Jahres-Überlebensrate 64,6% (5-Jahres-Überlebensrate: 82%) und in Gruppe B 87,1%. Die mediane Follow-up Zeit (Nachbeobachtungszeitraum) aller Patientinnen zusammen lag bei 84 Monaten. Der geschätzte Mittelwert des

OS betrug insgesamt 107,3 (95% CI 104,6–109,8) Monate; für Gruppe A 102,7 (95% CI 98,8–106,5) und für Gruppe B 110,9 (95% CI 107,5–114,2) Monate. Im Vergleich der beiden Gruppen durch den Log-Rank Test hatten die jüngeren Patientinnen (Gruppe B) eine signifikant längere OS ( $p < 0,001$ ) (Abb. 7).

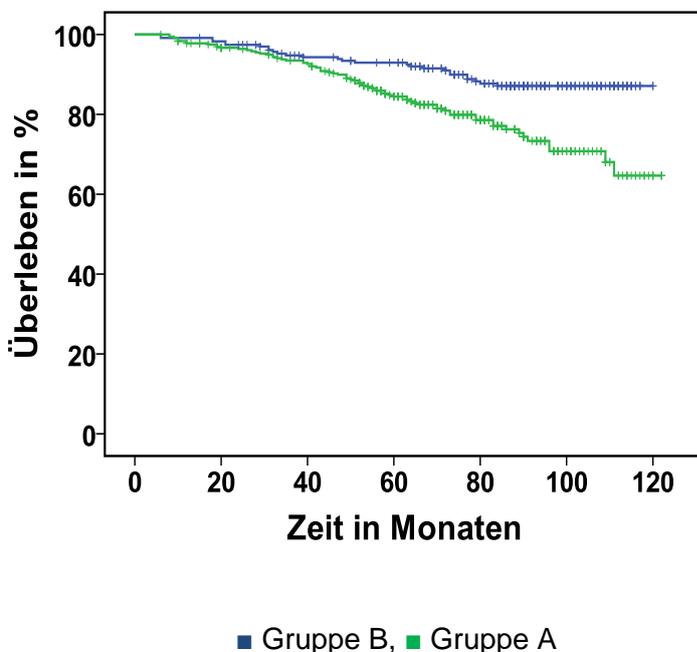


Abb. 7: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) der beiden Altersgruppen A und B  
Kaplan-Meier Überlebenskurve; zensierte Daten sind mit einem Kreuz dargestellt

Die progressionsfreie Überlebensrate für 10 Jahre betrug in Gruppe A 60,7% (5-Jahres-Überlebensrate: 65,4%) und in Gruppe B 60,6%. Die mediane Follow-up Zeit betrug für das gesamte Kollektiv 55 Monate. Das mittlere PFS lag im Gesamtkollektiv bei 102,1 (95% CI 97,4–106,9) Monate. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen ( $p = 0,056$ ) (Abb. 8).

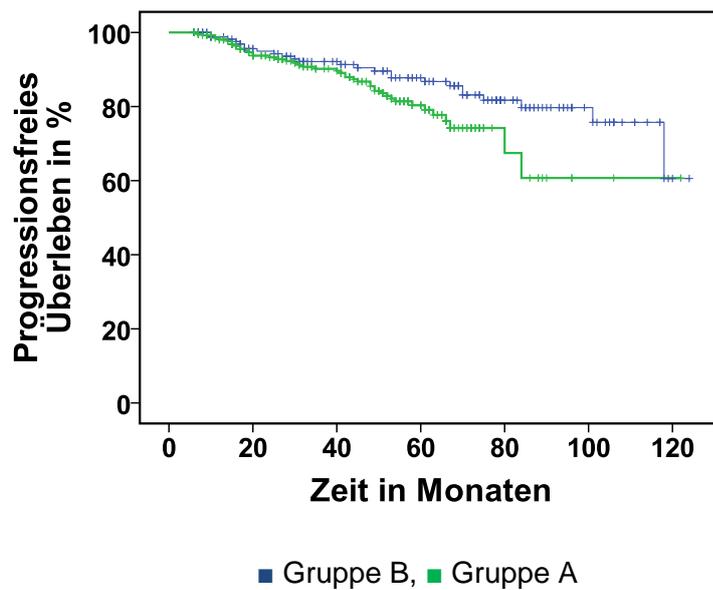
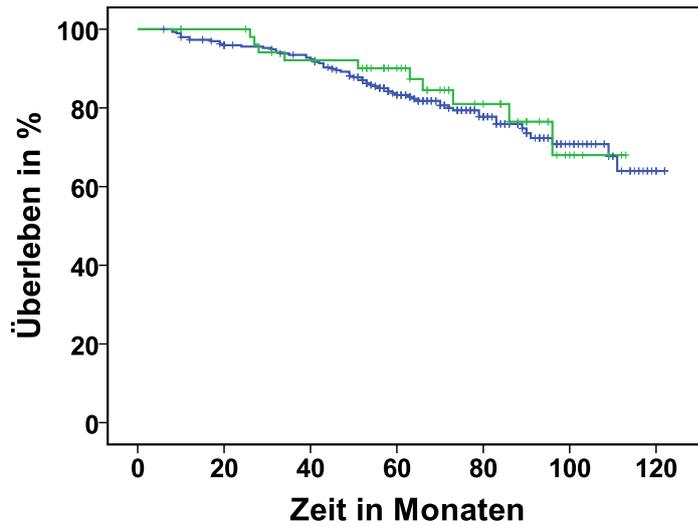


Abb. 8: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) der beiden Altersgruppen A und B

Kaplan-Meier Überlebenskurve; zensierte Daten sind mit einem Kreuz dargestellt

### 3.5.2 Vergleich der Überlebensraten der verschiedenen Risikogruppen

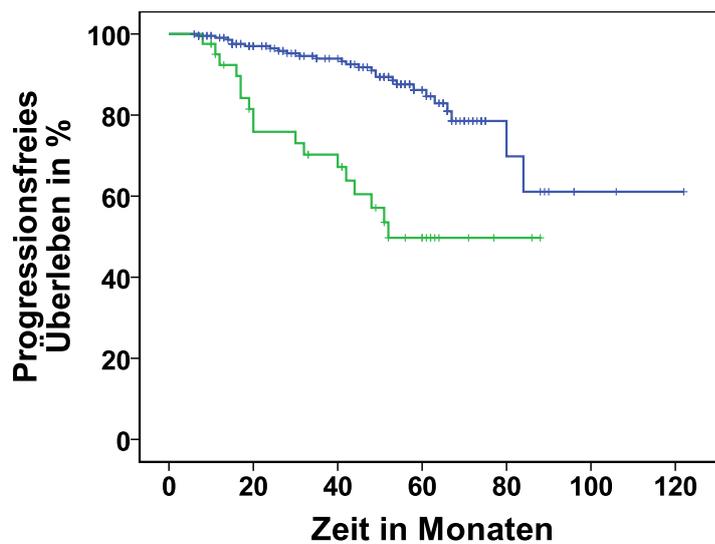
Es wurden die verschiedenen Risikogruppen (niedrig, mittel und hohes Risiko) der Gruppe A auf ihr OS und PFS untersucht (vgl. Abb. 9 und 10). Mit dem Log-Rank Test wurde kein signifikanter Unterschied des OS zwischen den Risikogruppen gefunden ( $p=0,626$ ). Dagegen zeigte das PFS einen deutlichen Unterschied zwischen den Risikogruppen ( $p<0,001$ ). 41% der Hochrisikopatientinnen entwickelten ein Rezidiv oder eine Metastase innerhalb von 120 Monaten (mittlere PFS 58,82 (95% CI 48,52–69,13) Monate); in den anderen Risikogruppen lag der Anteil nur bei 12% (mittlere PFS 98,93 (95% CI 88,83–109,03) Monate). In der Gruppe B zeigten die Risikogruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich OS und PFS (OS:  $p=0,29$ ; PFS:  $p=0,26$ ).



■ niedriges und mittleres Risiko, ■ hohes Risiko

Abb. 9: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) der verschiedenen Risikogruppen in Gruppe A

Kaplan-Meier Überlebenskurve; zensierte Daten sind mit einem Kreuz dargestellt



■ niedriges und mittleres Risiko, ■ hohes Risiko

Abb. 10: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) der verschiedenen Risikogruppen in Gruppe A

Kaplan-Meier Überlebenskurve; zensierte Daten sind mit einem Kreuz dargestellt

### 3.5.3 Auswirkung der Leitlinientherapie auf die Prognose

Der Einsatz leitliniengerechter Therapien und dessen Einfluss auf das Überleben von Patientinnen über 65 Jahren (Gruppe A) wird in Abbildung 11 und 12 dargestellt. Bezüglich des OS zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen, die leitliniengerecht behandelt wurden und Patientinnen, die keine leitliniengerechte Therapie erhalten hatten ( $p=0,520$ ). Dagegen unterschied sich das PFS signifikant ( $p<0.001$ ) zwischen den beiden Gruppen (mittleres PFS bei leitliniengerechter Therapie: 99,56 (95% CI: 90,05-109,06) Monate versus mittleres PFS bei nicht-leitliniengerechter Therapie: 63,52 (95% CI: 54,12–72,91).

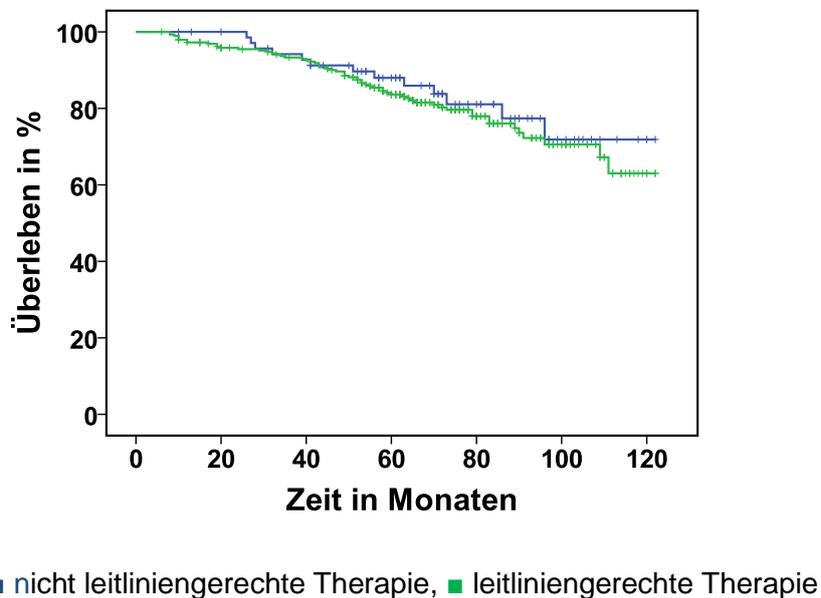
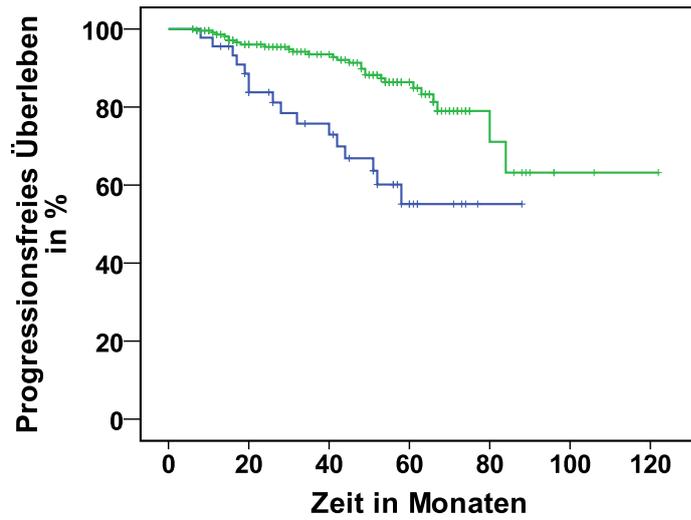


Abb. 11: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) der leitliniengerecht versus nicht leitliniengerecht behandelten Patientinnen aus Gruppe A

Kaplan-Meier Überlebenskurve; zensierte Daten sind mit einem Kreuz dargestellt



■ nicht leitliniengerechte Therapie, ■ leitliniengerechte Therapie

Abb. 12: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) der leitliniengerecht versus nicht leitliniengerecht behandelten Patientinnen aus Gruppe A

Kaplan-Meier Überlebenskurve; zensierte Daten sind mit einem Kreuz dargestellt

## 4 Diskussion

In Europa sinken seit 1990 die Sterberaten bei Brustkrebspatientinnen durch verbesserte adjuvante Therapien und frühere Diagnosen. Patientinnen im Alter von über 65 Jahren profitieren nur in geringem Ausmaß von der Verbesserung der Prognose (La Vecchia et al. 2010). Zudem ist der größte Risikofaktor, an einem Mammakarzinom zu erkranken, das erhöhte Lebensalter. Trotz des zunehmenden Anteils der älteren Menschen an der Bevölkerung sind ältere Patienten/innen in klinischen Krebsstudien unterrepräsentiert (EBCTCG 2005; Bernardi et al. 2006; Bouchardy et al. 2003; Hutchins et al. 1999; Murthy et al. 2004; Smith et al. 2011; Yancik et al. 1989). Die vorliegende Arbeit vergleicht ältere Patientinnen  $\geq 65$  Jahre mit jüngeren, postmenopausalen Patientinnen (50–64 Jahre), die mit der Primärdiagnose eines Mammakarzinoms im Zeitraum von 2001–2005 an der UFK Tübingen therapiert wurden.

Bei den Tumormerkmalen der beiden Altersgruppen gab es deutliche Unterschiede (vgl. Kapitel 3.1.2). Die über 65-Jährigen (Gruppe A) zeichneten sich in der Regel durch ein höheres Tumorstadium (T2–T4) aus als die jüngeren Patientinnen von 55–64 Jahren (Gruppe B). Auswärtige Studienergebnisse belegen, dass das Auftreten von höheren Tumorstadien zum Zeitpunkt der Diagnose bei älteren Patientinnen durch das reduzierte Mammographie-Screening von Patientinnen über 69 Jahren in Deutschland bedingt ist (Fracheboud et al. 2006; Schonberg und McCarthy 2009). Diese Erklärungsmöglichkeit fällt für die vorliegende Arbeit aber weg, da das Brustkrebs-Screening in Deutschland erst ab 2005 eingeführt wurde. Mögliche Alternativursachen für die spätere Diagnosestellung bei älteren Frauen sind die Angst vor der Krebserkrankung, weniger Selbstuntersuchungen und unregelmäßige Besuche beim Frauenarzt.

Bei dem Vergleich der Tumorcharakteristika beider Altersgruppen wurden vermehrt prognostisch bessere Merkmale bei älteren Patientinnen festgestellt. Gruppe A zeichnete sich unter anderem durch eine höhere ER-Expression und eine bessere Zelldifferenzierung (mit mehr G1- und weniger G3-Stadien) aus. Zahlreiche Studien belegen die Unterschiede in der Tumorbiologie bei älteren vs. jüngeren Patientinnen (Diab et al. 2000; Fisher et al. 1997b; Yancik et al. 2001). Andere Untersuchungen fanden hingegen keine altersabhängigen Tumorcharakteristika (Brunello et al. 2005; Singh et al. 2004).

Eine Korrelation des Alters der Patientinnen mit dem LK-Befall konnte in der vorliegenden Analyse nicht detektiert werden (vgl. Kapitel 3.1.2). Hier ist die Datenlage

kontrovers: Einige Studien ergaben, dass Patientinnen mit zunehmendem Alter häufiger befallene LK besitzen, andere fanden dagegen keine Korrelation des Alters mit dem LK-Status (Diab et al. 2000; Gennari et al. 2004). Möglicherweise beruhen diese Unterschiede darauf, dass eine LK-Entnahme bei älteren Patientinnen seltener stattfindet und sich insbesondere auf Patientinnen beschränkt, bei denen bereits klinisch LK-Metastasen vermutet werden. (Schonberg et al. 2010).

Die Datenlage bezüglich der HER2-Expression in Abhängigkeit vom Alter ist dagegen relativ eindeutig: Ältere Patientinnen zeigen demnach seltener einer HER2-Überexpression (Diab et al. 2000; Gennari et al. 2004; Sautter-Bihl et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit wurde kein signifikanter Unterschied in der HER2-Expression zwischen den Altersgruppen gefunden (vgl. Kapitel 3.1.2). Allerdings fällt ein deutlicher Unterschied bezüglich des Anteils an Patientinnen mit unbekanntem HER2-Status in den Gruppen auf (27% in Gruppe A und 2% in Gruppe B). Möglicherweise führt diese hohe Anzahl von Patientinnen mit unbekanntem HER2-Status in Gruppe A zu statistischen Verzerrungen, so dass ein valider Vergleich bezüglich des Anteils HER2-positiver Tumoren zwischen den Gruppen A und B schwierig ist. In vergleichbaren Studien wurde ebenfalls von einer hohen Rate an Patientinnen über 70 Jahre mit unbekanntem HER2-Status berichtet (Brunello et al. 2005). Zurückzuführen ist die fehlende Überprüfung des HER2-Status möglicherweise auf den Zeitraum der Datenerhebung (2001–2005). Trastuzumab wurde zur Behandlung HER2-positiver Patientinnen in der adjuvanten Situation erst im Jahre 2006 zugelassen. Dass der HER2-Status bei fast allen Patientinnen aus Gruppe B bekannt war, lässt sich auf die Überrepräsentation von jüngeren Patientinnen in den Trastuzumab-Zulassungsstudien zurückführen. In diese Studien wurden vorwiegend jüngere Patientinnen ohne kardiale Vorerkrankungen eingeschlossen (Gennari et al. 2008; Smith et al. 2007). 84% der Patientinnen der HERA-Studie (*Herceptin Adjuvant (Breast International Group [BIG] 01-01)*, Zeit von 2001–2005) waren zwischen 18 und 59 Jahre (Piccart-Gebhart et al. 2005). Eine ähnliche Altersverteilung der Studienteilnehmer findet sich in zwei weiteren bedeutenden Untersuchungen zur Wirksamkeit von Trastuzumab. Auch in der *National surgical adjuvant breast and bowel project B-31* und der *North Central Cancer Treatment Group Intergroup Trial N9831* (2000–2005), betrug der Anteil der über 60-Jährigen 16 beziehungsweise 18% (Perez et al. 2008; Tan-Chiu et al. 2005).

Die Risikoeinteilung der Mammakarzinome (niedrig, mittel und hohes Risiko) erfolgte in der vorliegenden Arbeit nach den Kriterien des St. Gallen Konsens 2005 und beinhaltet Tumorstadium, LK-Befall, Zelldifferenzierung und HER2-Status. Zwischen den Alters-

gruppen konnte kein Unterschied bezüglich der Verteilung der Tumoren in den Risikogruppen festgestellt werden (vgl. Kapitel 3.2). Die Validität dieses Ergebnisses ist jedoch kritisch zu betrachten, da 27% der Patientinnen aus Gruppe A aufgrund fehlender Angaben zum HER2-Status ausschließlich auf der Basis von LK-, Tumor- und Differenzierungsstadium präferentiell der mittleren Risikogruppe zugeteilt wurden. Dadurch kam es bei einigen älteren Patientinnen unter Umständen zu einer Fehleinstufung in eine günstigere Risikogruppe.

Eine Reihe von Untersuchungen belegt, dass ältere Krebspatientinnen häufig therapeutisch unterversorgt sind. Durch die angewandten, weniger aggressiven Therapien haben ältere Patientinnen im Vergleich zu jüngeren Patientinnen häufig ein schlechteres Outcome (Allen et al. 1986; Bouchardy et al. 2003; Busch et al. 1996; Greenfield et al. 1987; Hancke et al. 2010; Owusu et al. 2007; Yancik et al. 1989). Auch in der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die Therapieempfehlungen für ältere und jüngere Patientinnen. Die Anteile von BET und Ablation waren in den Altersgruppen nicht signifikant verschieden (vgl. Kapitel 3.3.1). Dennoch wurde bei den älteren Patientinnen tendenziell häufiger eine Ablatio vorgenommen ( $p=0,057$ ). Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein (Bouchardy et al. 2003; Hancke et al. 2010; Sautter-Bihl et al. 2011). Möglicherweise ist die relativ geringe Fallzahl in der vorliegenden Studie die Ursache für das Verfehlen des Signifikanzniveaus ( $p<0,05$ ).

In der Gruppe der älteren Patientinnen wurde darüber hinaus die Vorgehensweise bei der LK-Operation untersucht (vgl. Tab. 16). Die histopathologische Untersuchung des LK-Status ist zum einen ein wichtiges Kriterium für weitere Therapieempfehlungen (z.B. Chemotherapie, Radiotherapie), zum anderen verbessert die Entfernung befallener LK die lokale Prognose (Hieken et al. 2004). Allerdings weisen andere Autoren darauf hin, dass bei älteren Patientinnen, deren Nodalstatus bereits klinisch bestimmt wurde, eine histopathologische Untersuchung des LK-Status nicht notwendig ist (Chagpar et al. 2009; Martelli et al. 2011). Die meisten Patientinnen in der vorliegenden Studie wurden ausschließlich einer ALNE ohne vorherige SLKB unterzogen. Die hohe Rate an Patientinnen mit fehlender SLKB, beruht darauf, dass die Sentinel-Technik zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein neues Verfahren war, das größtenteils nur im Rahmen klinischer Studien eingesetzt wurde. Heutzutage stellt die SLKB für alle Patientinnen mit klinisch und bildgebend unauffälligen LK eine diagnostische Standardmethode dar.

Eine Studie der *American College of Surgeons Oncology Group Z0011* hinterfragt die These, ob bei kleinen Tumoren (T1–T2, N0, M0) und positiver SLKB eine ALNE erfolgen sollte (Giuliano et al. 2010). Trotz positivem SLK-Status wurde durch die zusätzliche LK-Entfernung kein verbessertes Outcome erzielt. Jedoch wurde bei allen Patientinnen dieser Studie eine BET mit anschließender Radiatio durchgeführt, welche ebenfalls die befallenen LK erfasste.

In der vorliegenden Studie konnte bezüglich der Häufigkeit einer Strahlentherapie-Empfehlung zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied detektiert werden. In Gruppe A erhielten deutlich weniger Patienten eine Strahlentherapie (vgl. Kapitel 3.3.2). Studien, die ebenfalls eine Unterversorgung von älteren Patientinnen mit einer Strahlentherapie feststellten, zeigten einen Zusammenhang mit einer Reduktion des OS und PFS (Diab et al. 2000; Hancke et al. 2010; Owusu et al. 2007; Truong et al. 2006). Mögliche Gründe dieser altersabhängig unterschiedlichen Behandlung wurden in vielen Studien untersucht. Danach sind die ärztliche Unsicherheit und Fehleinschätzungen von älteren Patienten ausschlaggebende Ursachen für eine fehlende Empfehlung zur Radiotherapie (Gennari et al. 2004; Silliman et al. 1989). Jede Therapie sollte individuell auf die Wünsche der Patientin abgestimmt sein. Ältere Patientinnen entscheiden sich öfter für eine Ablatio, um die Strapazen einer Radiotherapie nach BET oder eine eventuelle Nachresektion zu vermeiden. Die Radiotherapie erscheint insbesondere älteren, alleinstehenden Patientinnen als sehr aufwändig, da sie über 4–6 Wochen täglich eine Klinik aufsuchen müssen. Zusätzlich könnten bei älteren Patientinnen kosmetische Aspekte, die eine Entscheidung für eine BET und gegen eine Ablatio beeinflussen können, von geringerem Stellenwert sein. Ein signifikant höheres Tumorstadium bei Erstdiagnose und eine erhöhte Ablatio-Rate in der Gruppe A sind zudem Gründe für die geringere Radiotherapie-Häufigkeit bei älteren Patientinnen.

Weiter wurde bei den älteren Brustkrebspatientinnen die empfohlene Hormontherapie analysiert. Der überwiegende Anteil der älteren Patientinnen (74%) erhielt Tamoxifen als einziges Präparat (vgl. Tab. 17). Die Switch-Therapie (Tamoxifen für 2–3 Jahre und danach eine AI-Therapie) wurde weniger oft angewandt (16%). Die Upfront-Gabe eines AI wurde bei keiner Patientin empfohlen. Die Vorteile einer AI-Gabe als adjuvante Therapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom wurden 2002 erstmals beschrieben (Winer et al. 2002). Da AI erst seit 2005 in der adjuvanten Therapie eingesetzt werden (Goldhirsch et al. 2005), handelt es sich bei den mit AI behandelten Patientinnen der vorliegenden Arbeit vorzugsweise um Patientinnen, die an Studien

teilgenommen haben. Die Therapie-Schemata Switch und Upfront wurden erst 2009/2010 in die Leitlinien aufgenommen, wurden aber schon vorher in Einzelfällen praktiziert (Burstein et al. 2010). Die zum Zeitpunkt der Datenerhebung umfangreichsten Studien zur Zulassung von AI bei postmenopausalen Patientinnen waren:

- *Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC)*, 1996–2000, mit 5137 (55%) Patientinnen unter 65 Jahre und 4229 (45%) Patientinnen über 65 Jahre (Atac-Trialists'-Group 2003),
- *Breast International Group (BIG 1-98)*, 1998–2003, mit 3127 (64%) Patientinnen unter 65 Jahre und 1795 (36%) Patientinnen über 65 Jahre (Regan et al. 2011),
- *Intergroup Exemestane Study (IES)*, 1998–2003, mit 1523 (32%) Patientinnen unter 60 Jahre, 2021 (43%) Patientinnen zwischen 60 und 69 Jahren und 1180 (25%) Patientinnen über 70 Jahre (Coombes et al. 2007),
- *Arimidex-Nolvadex (ARNO 95)*, 1996–2002, mit 1095 Patientinnen unter 75 Jahre aus Deutschland (Kaufmann et al. 2007) und die
- *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSSG trial 8)*, 1996–2004, mit 3901 Patientinnen unter 80 Jahre (Dubsky et al. 2012).

Von den erwähnten Studien untersuchten nur ATAC und BIG 1-98 die Upfront-Therapien mit AI. Damit ist die BIG 1-98 Studie die einzige umfangreiche Studie zur Upfront-Therapie mit AI, die im selben Zeitraum wie die vorliegende Untersuchung stattfand. Keine der älteren postmenopausalen Patientinnen der vorliegenden Arbeit hat an den Upfront-Studien teilgenommen, wohingegen einige Patientinnen in den Switch-Therapie-Studien eingeschlossen wurden.

Bei 63 Patientinnen der Gruppe A wurde der Therapieverlauf der Hormontherapien aufgezeichnet (vgl. Tab. 18). Bemerkenswert ist, dass nur 49% der Patientinnen die Therapie regulär beendeten. Die Hormontherapie hat einen entscheidenden Einfluss auf das PFS und stellt eine essentielle adjuvante Therapie bei HR-positiven Tumoren dar. Es ist davon auszugehen, dass eine bessere Compliance der Patientinnen bei der Hormontherapie zu einer signifikant positiveren Prognose führt. Daher ist eine Steigerung der Compliance wünschenswert. Um dieses Ziel zu erreichen, sollten die

Patientinnen umfänglich über die Vorteile und möglicherweise auftretende Nebenwirkungen informiert werden.

In Gruppe A wurden signifikant mehr neoadjuvante Therapien durchgeführt als in Gruppe B (vgl. Kapitel 3.3.3). Dieser Unterschied kann durch die Indikationsstellung zur neoadjuvanten Chemotherapie (bei primär inoperablen Tumoren oder um eine BET bei zunächst inoperablen Tumoren) erklärt werden. Auch hier besteht ein direkter Zusammenhang zwischen den in Gruppe A vermehrt auftretenden Tumoren in höheren Stadien und der Häufigkeit neoadjuvanter Behandlungen.

Die zum Einsatz kommenden Chemotherapie-Schemata sind in beiden Gruppen ähnlich verteilt (vgl. Kapitel 3.3.5). Jedoch zeigt sich in den beiden Altersgruppen eine deutliche Diskrepanz bezüglich der Häufigkeit von durchgeführten Chemotherapien. Jüngere postmenopausale Patientinnen erhielten unabhängig vom individuellen Risiko signifikant häufiger eine Chemotherapie (vgl. Tab. 19). Eine ähnliche therapeutische Unterversorgung von älteren Patientinnen wurde in anderen Studien ebenfalls beobachtet (Bouchardy et al. 2003; DeMichele et al. 2003; Diab et al. 2000; Gennari et al. 2004; Hancke et al. 2010).

Ein wichtiger Faktor, der die seltenere Empfehlung für eine Chemotherapie bei älteren Patientinnen erklärt, ist die hohe Anzahl gleichzeitig vorliegender Nebendiagnosen in dieser Gruppe. Im vorliegenden Kollektiv (Gruppe A) korrelierte das Auftreten von mindestens zwei Nebendiagnosen signifikant mit einer geringeren Häufigkeit der Empfehlung zu einer Chemotherapie (vgl. Tab. 23 und 24). Zudem kamen viele ältere Patientinnen der Empfehlung zur Chemotherapie nicht nach oder brachen die Therapie vorzeitig ab. Der Abbruch der Chemotherapie erfolgte in der Mehrzahl der Fälle auf eigenen Wunsch der Patientin (vgl. Tab. 20). Das Alter der Patientinnen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Chemotherapie-Abbruchrate. Die Anzahl der Nebendiagnosen oder die Lebensumstände der Patientinnen beeinflussten die Abbruchrate dagegen nicht (vgl. Tab. 26). Um den Zusammenhang zwischen dem sozialen Umfeld und der Compliance bei einer chemotherapeutischen Behandlung zu evaluieren, sind größere Kohorten mit genaueren Angaben zu Lebenssituation und Umfeld der Patientinnen notwendig.

In einer Studie von Brunello et al. (2005) wurde bei älteren Patientinnen eine Chemotherapie-Abbruchrate von rund einem Viertel der Patientinnen beobachtet (Brunello et al. 2005). Die Ursachen waren Nebenwirkungen, aber auch die fehlende soziale Unterstützung (Ganz et al. 2003). Bouchardy et al. (2003) führen Nebendiagnosen, ein

geringeres Überleben, die Unterrepräsentation in Studien und eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen als objektive Gründe für die therapeutische Unterversorgung von älteren Patientinnen an. Subjektive Gründe sind ein angeblich niedrigerer Therapieprofit, das gehäufte Vorkommen von vermeintlich weniger aggressiven Tumoren und eine soziale Ausgrenzung (Bouchardy et al. 2003). Auch in der vorliegenden Arbeit bestand eine deutliche altersabhängige Diskrepanz in Bezug auf den Anteil leitliniengerecht behandelte Patientinnen.

Um die Auswirkungen der Therapien zu beurteilen, wurden das OS und das PFS der Patientinnen erfasst. In Deutschland wurden mehrere altersadjustierte 5-Jahres-Überlebensanalysen von Brustkrebspatientinnen aller Tumorstadien und Altersklassen durchgeführt und veröffentlicht:

- Die Gruppe *EUROCARE-4* stellte 2000–2002 ein relatives 5-Jahres-Überleben von 78,2% (95% CI 74,5–82,1%) fest (Verdecchia et al. 2007).
- Das Robert Koch Institut ermittelte 2000–2004 ein relatives 5-Jahres-Überleben von 79,6% (95% CI 76,1–82,8%) (Haberland et al. 2010).
- Eine Studie aus dem Brustzentrum Heidelberg (mit 1,7% primär metastasierten und einem hohen Anteil an jüngeren Teilnehmerinnen) zeigte 2003–2010 ein 5-Jahres-Überleben von 89,8% (95% CI 83,0–96,6%) auf (Heil et al. 2012).

In der vorliegenden Analyse betrug das 5-Jahres-Überleben in der Gruppe der älteren Patientinnen 82%. Bei der Interpretation der Daten sollte berücksichtigt werden, dass in der vorliegenden Arbeit nur das OS und nicht das brustkrebspezifische Überleben analysiert wurde.

Das PFS der Gruppe B war im Vergleich zur Gruppe A tendenziell länger. Dieser Unterschied war zwar nicht signifikant, allerdings lag der p-Wert nur knapp oberhalb des Signifikanzniveaus ( $p=0,056$ ). Eine potentielle Erklärung für das tendenziell geringere PFS der älteren Patientinnen könnte die in dieser Gruppe seltener durchgeführte leitliniengerechte Therapie sein. Diese Vermutung wird durch die Tatsache unterstützt, dass innerhalb der Gruppe A nicht leitliniengerecht behandelte Patientinnen im Vergleich zu leitliniengerecht behandelte Patientinnen ein signifikant schlechteres PFS zeigten ( $p<0,001$ ). Im Gegensatz zum PFS wurde das OS durch die Wahl einer leitliniengerechten Therapie nicht beeinflusst. Möglicherweise spielt dabei das steigende OS von Brustkrebspatientinnen nach Krankheitsprogression (Post-Progression-Survival) eine Rolle. Darüber hinaus ist die Analyse des OS durch den retrospektiven Charakter der Datenauswertung deutlich limitiert, da ältere Patientinnen ein prinzipiell erhöhtes

Mortalitätsrisiko aufgrund von Nebendiagnosen haben und das Vorliegen von Nebendiagnosen die Entscheidung für oder gegen eine leitliniengerechte Therapie maßgeblich beeinflusst (Broglia und Berry 2009; Redman et al. 2013; Saad et al. 2010; Zhang et al. 2013).

Ein Vergleich der PFS der Risikoprofile zeigt, dass Patientinnen mit einem erhöhten Risiko auch im Alter einer intensiveren Therapie bedürfen. Patientinnen mit hohem Risiko erlitten in Gruppe A deutlich öfters ein Rezidiv als solche mit niedrigem Risiko. Unterschiede im OS traten dagegen nicht auf, oder wurden aufgrund der oben angesprochenen Ursachen nicht detektiert.

Da es sich bei der vorliegenden Analyse um eine retrospektive Arbeit handelt, sind bei der Interpretation der Ergebnisse einige Limitierungen zu beachten: Die Risikostratifizierung und Beurteilung der leitliniengerechten Therapie erfolgte basierend auf den Konsensusempfehlungen von 2005. Die analysierten Patientinnen wurden allerdings in den Jahren 2001–2005 therapiert. Aufgrund fehlender Daten konnten nicht alle Patientinnen im Rahmen der retrospektiven Risikostratifizierung klassifiziert werden. Die Therapieverläufe der jüngeren Patientinnen aus der Gruppe B waren nicht bekannt und konnten deswegen nicht mit denen der älteren Gruppe A verglichen werden. Es wurden alle Nebendiagnosen, die in den Anamnesebögen verzeichnet waren, berücksichtigt. Dabei erfolgte keine Klassifikation nach Schwere der Nebendiagnose. Zudem konnten nicht alle für den CCI relevanten Nebendiagnosen analysiert werden. Die potenziellen Gründe für die therapeutische Unterversorgung der älteren Patientinnen wurden ausschließlich den Anamnesebögen (Lebensumstände, Nebendiagnosen) entnommen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden weder die behandelnden Ärzte noch die Patientinnen befragt.

Vergleichbare Analysen belegen, dass bei älteren Patientinnen mit primärem Mammakarzinom trotz zunehmend modernerer Therapien keine Verlängerung des OS verzeichnet wird. Diese Beobachtung wird von einigen Autoren auf eine therapeutische Unterversorgung älterer Patientinnen zurückgeführt (La Vecchia et al. 2010). Aktuell profitieren vorzugsweise jüngere Patientinnen von modernen Therapieformen und von der Brustkrebsfrüherkennung. Es ist daher davon auszugehen, dass eine aggressivere Therapie und eine verbesserte Früherkennung das OS und PFS bei älteren Patientinnen ebenfalls verbessert (Giordano et al. 2006).

Eine Möglichkeit, die auftretenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie bei älteren Patientinnen im Vorfeld besser einzuschätzen, ist der *Chemotherapy Risk Assessment*

*Scale for High-Age Patients (CRASH) Score*. Der Score wurde 2010 auf der Jahrestagung der *American Society for clinical oncology (ASCO)* vorgestellt. In einer Studie wurde anhand von Nebendiagnosen, geriatrischen Assessments und der Toxizität des Chemotherapie-Regimes eine Rangliste erstellt, die den Ärzten die Einschätzung möglicher Nebenwirkungen und Risiken bei Patienten über 70 Jahre erleichtern soll (Extermann et al. 2012). Auch andere Studien befassen sich mit ähnlichen Ansätzen, doch ist die klinische Anwendung solcher Bewertungs-Tools noch im Entwicklungsprozess und sollte in weiteren Studien validiert werden (Hurria et al. 2011).

Die modernere systemische Behandlung des Mammakarzinoms umfasst zunehmend auch zielgerichtete Therapien (engl. *targeted therapy*). Diese Therapien beeinflussen gezielt individuelle Strukturen auf Tumorzellen. Damit soll das Spektrum an Nebenwirkungen reduziert werden. Im Vergleich zu den klassischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie treten bei diesen Therapien aber neue, teilweise organspezifische Nebenwirkungen auf. Ein wichtiges Beispiel für eine zielgerichtete Therapie ist die Antikörpertherapie mit Trastuzumab (vgl. 1.3.2), die seit 2005 zur adjuvanten Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms zugelassen ist. Weitere Wirkstoffe, die ebenfalls an HER2 angreifen, sind die für die metastasierte Situation zugelassenen Medikamente Lapatinib und Pertuzumab (Cameron et al. 2010; Schwartzberg et al. 2010; Swain et al. 2014). Eine typische Nebenwirkungen der Behandlung mit Trastuzumab ist seine Kardiotoxizität. Eine weitere Möglichkeit der zielgerichteten Therapie ist die Blockierung der Rezeptoren für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), z.B. durch den Wirkstoff Bevacizumab. Der monoklonale Antikörper hemmt die Neoangiogenese und kann so das Tumorwachstum aufhalten. Beim Einsatz von Bevacizumab ist dessen Nephrotoxizität zu beachten. Bevacizumab ist für HER2-negative Tumoren im metastasierten Stadium zugelassen. Allerdings wird seine Anwendung aufgrund einer lediglich geringen klinischen Wirksamkeit kontrovers diskutiert (Ranpura et al. 2011). Ein weiterer Ansatz zur Prognoseverbesserung ist die Kombination der endokrinen Therapie mit einer zusätzlichen Blockierung von Proteinkomplexen in der Signalkaskade des ER. Eine mögliche Zielstruktur ist das *mechanistic Target of Rapamycin*-(mTOR)-Protein. Der Wirkstoff Everolimus wird bei hormonpositiven Tumoren, die Resistenzen gegenüber herkömmlichen Hormontherapien aufweisen, eingesetzt. Everolimus blockt das mTOR-Protein, das an unterschiedlichen intrazellulären Signalwegen der Zellentwicklung und des Zellwachstums beteiligt ist (Baselga et al. 2012; Schiff et al. 2004). Die Behandlung mit Everolimus kann zu atypischen Pneumonien und zu einer starken Diarrhöe führen. Das Management der spezifischen

Nebenwirkungen dieser modernen Therapien insbesondere bei älteren bzw. multimorbiden Patientinnen wird eine Herausforderung für die Zukunft sein.

Ein weiterer wichtiger Meilenstein in der Mammakarzinom-Diagnostik und -Therapie ist die Genanalyse. Gentests werden in Zukunft verstärkt eine individuelle Einschätzung der Tumoraggressivität und des Ansprechens auf Chemotherapien ermöglichen (z. B. OncotypeDX). In den internationalen Leitlinien werden teilweise bereits solche Tests empfohlen (Goldhirsch et al. 2013). Geriatrische Assessments, wie der Charlson Komorbiditäts-Index (CCI), die *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics* (CIRS-G) sowie der Katz und Lawton Index zur Einschätzung der Unabhängigkeit der Aktivitäten des täglichen Lebens (engl. *Katz Index of Independence in Activities of Daily Living and Lawton 9-item Instrumental Activities of Daily Living*), die eine Einschätzung der Lebensumstände und Nebendiagnosen der Patientinnen ermöglichen, wurden schon vor einiger Zeit entwickelt, sind aber in der klinischen Routine häufig nicht etabliert (Katz et al. 1963; Lawton und Brody 1969; Linn et al. 1968). Die Kombination aus modernen prädiktiven (Gen-)Tests und Assessments zur Beurteilung der Verträglichkeit bestimmter Therapien könnte insbesondere bei älteren Patientinnen eine wertvolle Hilfe zur Therapieauswahl leisten.

Die vorliegende Arbeit thematisiert die im Zuge des demographischen Wandels in Deutschland steigende Zahl der älteren Mammakarzinom-Patientinnen. Trotz moderner Therapieoptionen zeigt sich bei Patientinnen über 65 Jahren eine deutliche therapeutische Unterversorgung und eine daraus resultierende schlechtere Prognose. Als Ursachen dieser therapeutischen Unterversorgung konnten Komorbiditäten, eingeschränkte Compliance, Nebenwirkungen und Lebensumstände identifiziert werden. Um auch älteren Patientinnen den Zugang zu einer evidenzbasierten Medizin zu gewähren, sollte diese Altersgruppe vermehrt in prospektive klinische Studien integriert werden.

## 5 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Die Inzidenz des Mammakarzinoms steigt mit zunehmendem Lebensalter. Auf der anderen Seite sind ältere Patientinnen in klinischen Studien unterrepräsentiert. Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels mit einem steigenden älteren Bevölkerungsanteil war das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Behandlungsrealität von älteren Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom zu evaluieren.

In die vorliegende retrospektive Analyse wurden alle Patientinnen, die mit der Erstdiagnose Brustkrebs im Alter von über 65 Jahren zwischen 01/2001 und 12/2005 an der Universitäts-Frauenklinik in Tübingen behandelt wurden, eingeschlossen. Als Kontrollgruppe dienten postmenopausale Patientinnen im Alter zwischen 55 und 64 Jahren, die in demselben Zeitraum in der Klinik behandelt wurden. Neben den Tumorcharakteristika (z.B. Grading, TNM-Klassifikation, Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Überexpression) wurden die empfohlenen Therapien und die tatsächlichen Therapieverläufe dokumentiert. Dabei wurde untersucht, ob die Therapieempfehlung den Leitlinien entsprach und ob die empfohlene Therapie durchgeführt oder abgebrochen wurde. Weiter wurden die potenziellen Gründe für die Abweichung von einer leitliniengerechten Therapie und die Auswirkungen dieser Abweichungen auf die Prognose analysiert. Die Patientinnen über 65 Jahre (Gruppe A) umfasste 380 Patientinnen und die Kontrollgruppe (Gruppe B) 252 Patientinnen. Das Durchschnittsalter aller Patientinnen lag bei 68,05 Jahren mit einem Median von 66 Jahren.

In Gruppe A traten häufiger größere Tumoren (48% vs. 35%,  $p < 0,001$ ) mit weniger aggressiven Charakteristika, einer besseren Zelldifferenzierung (G-Stadium) (9% vs. 14%,  $p = 0,013$ ) und einer vermehrten Hormonrezeptor-Expression (89% vs. 80%,  $p = 0,002$ ) auf. Es wurden signifikant weniger Chemotherapien in Gruppe A als in Gruppe B durchgeführt (18% vs. 56%,  $p < 0,001$ ). Leitliniengerechte Therapien (Chemo- und Hormontherapie) wurden in Gruppe A seltener als in Gruppe B empfohlen (83% vs. 91%,  $p = 0,003$ ). Die Analyse des Gesamtüberlebens ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den jüngeren und älteren Patientinnen. Dagegen zeigten die älteren Patientinnen ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben (mittleres PFS von 99,56 (95% CI: 90,05-109,06) Monaten vs. 63,52 (95% CI: 54,12-72,91) Monaten, ( $p < 0,001$ )).

Ein Grund für den Einsatz von mildereren Therapien bei den älteren Patientinnen waren auftretende Nebendiagnosen: Beim Vorhandensein mehrerer Nebendiagnosen bei

Erstdiagnose des Tumors wurden signifikant weniger Chemotherapien empfohlen ( $p=0,001$ ). Als Abbruchkriterien der Chemotherapie spielen die Nebendiagnosen eine untergeordnete Rolle. Dagegen stieg der Anteil der Therapieabbrüche mit zunehmendem Alter ( $\geq 75$  Jahre: 64% vs. 65–74 Jahre: 37%,  $p=0,017$ ). Meist erfolgte dieser Therapieabbruch auf Wunsch der Patientin (79%).

Die vorliegenden Untersuchungen ergaben, dass bei älteren Hochrisikopatientinnen leitliniengerechte Therapien trotz schlechterer Prognose seltener angewandt werden als bei jüngeren Patientinnen. Ältere Patientinnen werden oft aufgrund ihrer Nebendiagnosen therapeutisch unterversorgt. Zudem verzichten ältere Patientinnen oftmals selbst auf eine aggressivere Therapie oder brechen diese vorzeitig ab. Diese Unterschiede führen zu einem deutlich kürzeren progressionsfreien Überleben. Ältere Patientinnen mit Brustkrebs sind mit zunehmender Tendenz das größte onkologische Kollektiv. Um die Therapiesituation von älteren Brustkrebspatientinnen langfristig zu verbessern, ist der Einbezug von älteren Patientinnen in klinische Studien und die Konzeption von speziellen Studien für ältere Patientinnen zu fordern.

## 6 Literaturverzeichnis

(Ebcctcg) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365 (9472): 1687-1717.

Abner A. L., Collins L., Peiro G., Recht A., Come S., Shulman L. N., Silver B., Nixon A., Harris J. R., Schnitt S. J. und Connolly J. L. (1998) Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 83 (12): 2502-2508.

Allen C., Cox E. B., Manton K. G. und Cohen H. J. (1986) Breast cancer in the elderly. Current patterns of care. *J Am Geriatr Soc* 34 (9): 637-642.

Atac-Trialists'-Group (2003) Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Cancer* 98 (9): 1802-1810.

Balducci L. und Extermann M. (2000) Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 5 (3): 224-237.

Bartsch R. und Steger G. (2011) Mammakarzinom. *Wien Klin Wochenschr Education* 6 (4): 95-110.

Bässler R. (1998) Histopathologie und aktuelle Klassifikationen des Mammakarzinoms. *Der Onkologe* 4 (10): 878-895.

Baum M., Budzar A. U., Cuzick J., Forbes J., Houghton J. H., Klijn J. G. und Sahmoud T. (2002) Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 359 (9324): 2131-2139.

Bedard P. L., Di Leo A. und Piccart-Gebhart M. J. (2010) Taxanes: optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 7 (1): 22-36.

Bernardi D., Errante D., Tirelli U., Salvagno L., Bianco A. und Fentiman I. S. (2006) Insight into the treatment of cancer in older patients: Developments in the last decade. *Cancer Treat Rev* 32 (4): 277-288.

Bonadonna G., Brusamolino E., Valagussa P., Rossi A., Brugnatelli L., Brambilla C., De Lena M., Tancini G., Bajetta E., Musumeci R. und Veronesi U. (1976) Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 294 (8): 405-410.

Bouchardy C., Rapiti E., Fioretta G., Laissue P., Neyroud-Caspar I., Schäfer P., Kurtz J. E., Sappino A. und Vlastos G. (2003) Undertreatment Strongly Decreases Prognosis of Breast Cancer in Elderly Women. *J Clin Oncol* 21 (19): 3580-3587.

Broglio K. R. und Berry D. A. (2009) Detecting an Overall Survival Benefit that Is Derived From Progression-Free Survival. *J Natl Cancer Inst* 101 (23): 1642-1649.

Brunello A., Basso U., Pogliani C., Jirillo A., Ghiotto C., Koussis H., Lumachi F., Iacobone M., Vamvakas L. und Monfardini S. (2005) Adjuvant chemotherapy for elderly

patients ( $\geq 70$  years) with early high-risk breast cancer: a retrospective analysis of 260 patients. *Ann Oncol* 16 (8): 1276-1282.

Buchholz T. A. (2009) Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer after Breast-Conserving Surgery. *N Engl J Med* 360 (1): 63-70.

Budman D. R., Berry D. A., Cirrincione C. T., Henderson I. C., Wood W. C., Weiss R. B., Ferree C. R., Muss H. B., Green M. R., Norton L. und Frei E. (1998) Dose and Dose Intensity as Determinants of Outcome in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 90 (16): 1205-1211.

Burstein H. J., Prestrud A. A., Seidenfeld J., Anderson H., Buchholz T. A., Davidson N. E., Gelmon K. E., Giordano S. H., Hudis C. A., Malin J., Mamounas E. P., Rowden D., Solky A. J., Sowers M. R., Stearns V., Winer E. P., Somerfield M. R. und Griggs J. J. (2010) American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 28 (23): 3784-3796.

Busch E., Kemeny M., Fremgen A., Osteen R. T., Winchester D. P. und Clive R. E. (1996) Patterns of breast cancer care in the elderly. *Cancer* 78 (1): 101-111.

Carter C. L., Allen C. und Henson D. E. (1989) Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63 (1): 181-187.

Chagpar A. B., McMasters K. M. und Edwards M. J. (2009) Can sentinel node biopsy be avoided in some elderly breast cancer patients? *Ann Surg* 249 (3): 455-460.

Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. und Mackenzie C. R. (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40 (5): 373-383.

Coombes R. C., Kilburn L. S., Snowdon C. F., Paridaens R., Coleman R. E., Jones S. E., Jassem J., Van De Velde C. J. H., Delozier T., Alvarez I., Del Mastro L., Ortmann O., Diedrich K., Coates A. S., Bajetta E., Holmberg S. B., Dodwell D., Mickiewicz E., Andersen J., Lønning P. E., Cocconi G., Forbes J., Castiglione M., Stuart N., Stewart A., Fallowfield L. J., Bertelli G., Hall E., Bogle R. G., Carpentieri M., Colajori E., Subar M., Ireland E. und Bliss J. M. (2007) Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 369 (9561): 559-570.

Demichele A., Putt M., Zhang Y., Glick J. H. und Norman S. (2003) Older age predicts a decline in adjuvant chemotherapy recommendations for patients with breast carcinoma. *Cancer* 97 (9): 2150-2159.

Diab S. G., Elledge R. M. und Clark G. M. (2000) Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 92 (7): 550-556.

Dowsett M., Cuzick J., Ingle J., Coates A., Forbes J., Bliss J., Buyse M., Baum M., Buzdar A., Colleoni M., Coombes C., Snowdon C., Gnant M., Jakesz R., Kaufmann M., Boccardo F., Godwin J., Davies C. und Peto R. (2010) Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen. *J Clin Oncol* 28 (3): 509-518.

- Doyle J. J., Neugut A. I., Jacobson J. S., Grann V. R. und Hershman D. L. (2005) Chemotherapy and Cardiotoxicity in Older Breast Cancer Patients: A Population-Based Study. *J Clin Oncol* 23 (34): 8597-8605.
- Dubsky P. C., Jakesz R., Mlineritsch B., Pöstlberger S., Samonigg H., Kwasny W., Tausch C., Stöger H., Haider K., Fitzal F., Singer C. F., Stierer M., Sevelde P., Luschin-Ebengreuth G., Taucher S., Rudas M., Bartsch R., Steger G. G., Greil R., Filipic L. und Gnant M. (2012) Tamoxifen and Anastrozole As a Sequencing Strategy: A Randomized Controlled Trial in Postmenopausal Patients With Endocrine-Responsive Early Breast Cancer From the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 30 (7): 722-728.
- Ehling M. und Sommer B. (2010). Struktur und Entwicklung der Bevölkerung in Deutschland. In: Badura B., Schröder H., Klose J. und Macco K. Fehlzeiten-Report 2010. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 57-67
- Ehninger G., Welte K., Sölch J. P. und Kolb G. F. (2008). Der ältere Patient Neue Trends zu G-CSF in der Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 145-153
- Eiermann W., Pienkowski T., Crown J., Sadeghi S., Martin M., Chan A., Saleh M., Sehdev S., Provencher L., Semiglazov V., Press M., Sauter G., Lindsay M. A., Riva A., Buyse M., Drevot P., Taupin H. und Mackey J. R. (2011) Phase III Study of Doxorubicin/Cyclophosphamide With Concomitant Versus Sequential Docetaxel As Adjuvant Treatment in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Normal, Node-Positive Breast Cancer: BCIRG-005 Trial. *J Clin Oncol* 29 (29): 3877-3884.
- Elston C. W. und 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 (5): 403-410.
- Extermann M., Overcash J., Lyman G. H., Parr J. und Balducci L. (1998) Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 16 (4): 1582-1587.
- Ferlay J., Parkin D. M. und Steliarova-Foucher E. (2010) Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 46 (4): 765-781.
- Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J. W. W., Comber H., Forman D. und Bray F. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 49 (6): 1374-1403.
- Fisher B., Brown A. M., Dimitrov N. V., Poisson R., Redmond C., Margolese R. G., Bowman D., Wolmark N., Wickerham D. L. und Kardinal C. G. (1990) Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 8 (9): 1483-1496.
- Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Robidoux A., Margolese R. G., Cruz Jr A. B., Fisher E. R., Wickerham D. L., Wolmark N., Decillis A., Hoehn J. L., Lees A. W. und Dimitrov N. V. (1997a) Effect of preoperative chemotherapy on local-regional dis-

ease in women with operable breast cancer: Findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol* 15 (7): 2483-2493.

Fisher C. J., Egan M. K., Smith P., Wicks K., Millis R. R. und Fentiman I. S. (1997b) Histopathology of breast cancer in relation to age. *Br J Cancer* 75 (4): 593-596.

Fracheboud J., Groenewoud J. H., Boer R., Draisma G., De Bruijn A. E., Verbeek A. L. M. und De Koning H. J. (2006) Seventy-five years is an appropriate upper age limit for population-based mammography screening. *Int J Cancer* 118 (8): 2020-2025.

Fricke U. und Schwabe U. (2013). Neue Arzneimittel 2012. In: Schwabe, U. Paffrath, D. Arzneiverordnungs-Report 2013. 2. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 47-120

Ganz P. A., Guadagnoli E., Landrum M. B., Lash T. L., Rakowski W. und Silliman R. A. (2003) Breast Cancer in Older Women: Quality of Life and Psychosocial Adjustment in the 15 Months After Diagnosis. *J Clin Oncol* 21 (21): 4027-4033.

Gennari A., Sormani M. P., Pronzato P., Puntoni M., Colozza M., Pfeffer U. und Bruzzi P. (2008) HER2 Status and Efficacy of Adjuvant Anthracyclines in Early Breast Cancer: A Pooled Analysis of Randomized Trials. *J Natl Cancer Inst* 100 (1): 14-20.

Gennari R., Curigliano G., Rotmensz N., Robertson C., Colleoni M., Zurrada S., Nolè F., Braud F. De, Orlando L., Leonardi M. C., Galimberti V., Intra M., Veronesi P., Renne G., Cinieri S., Audisio R. A., Luini A., Orecchia R., Viale G. und Goldhirsch A. (2004) Breast carcinoma in elderly women. *Cancer* 101 (6): 1302-1310.

Giordano S. H., Duan Z., Kuo Y. F., Hortobagyi G. N. und Goodwin J. S. (2006) Use and Outcomes of Adjuvant Chemotherapy in Older Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 24 (18): 2750-2756.

Giuliano A. E., Mccall L., Beitsch P., Whitworth P. W., Blumencranz P., Leitch A. M., Saha S., Hunt K. K., Morrow M. und Ballman K. (2010) Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 252 (3): 426-432; discussion 432-423.

Goldhirsch A., Glick J. H., Gelber R. D., Coates A. S., Thurlimann B. und Senn H. J. (2005) Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 16 (10): 1569-1583.

Goldhirsch A., Wood W. C., Gelber R. D., Coates A. S., Thurlimann B. und Senn H. J. (2007) Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 18 (7): 1133-1144.

Greene F. L., American Joint Committee on Cancer und American Cancer Society. (2002). *Ajcc Cancer Staging Manual*, Band 1. Berlin: Springer-Verlag

Greenfield S., Blanco D. M., Elashoff R. M. und Ganz P. A. (1987) Patterns of care related to age of breast cancer patients. *JAMA* 257 (20): 2766-2770.

Group By the French Adjuvant Study (2001) Benefit of a High-Dose Epirubicin Regimen in Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients With Poor

Prognostic Factors: 5-Year Follow-Up Results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 19 (3): 602-611.

Group Early Breast Cancer Trialists' Collaborative (1998) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351 (9114): 1451-1467.

Group Early Breast Cancer Trialists' Collaborative (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365 (9472): 1687-1717.

Haberland J., Bertz J., Wolf U., Ziese T. und Kurth B. M. (2010) German cancer statistics 2004. *BMC Cancer* 10 (1): 52.

Hajjar E. R., Cafiero A. C. und Hanlon J. T. (2007) Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 5 (4): 345-351.

Hancke K., Denking M. D., König J., Kurzeder C., Wöckel A., Herr D., Blettner M. und Kreienberg R. (2010) Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study. *Ann Oncol* 21 (4): 748-753.

Hartkopf A. D., Banys M., Krawczyk N., Staebler A., Becker S., Hoffmann J., Hahn M., Wallwiener M. und Fehm T. (2012) Bone marrow versus sentinel lymph node involvement in breast cancer: a comparison of early hematogenous and early lymphatic tumor spread. *Breast Cancer Res Treat* 131 (2): 501-508.

Heil J., Gondos A., Rauch G., Marmé F., Rom J., Golatta M., Junkermann H., Sinn P., Aulmann S., Debus J., Hof H., Schütz F., Brenner H., Sohn C. und Schneeweiss A. (2012) Outcome analysis of patients with primary breast cancer initially treated at a certified academic breast unit. *Breast* 21 (3): 303-308.

Henderson I. C., Berry D. A., Demetri G. D., Cirincione C. T., Goldstein L. J., Martino S., Ingle J. N., Cooper M. R., Hayes D. F., Tkaczuk K. H., Fleming G., Holland J. F., Duggan D. B., Carpenter J.T., Frei E., Schilsky R. L., Wood W. C., Muss H. B. und Norton L. (2003) Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 21 (6): 976-983.

Hieken T. J., Nettnin S. und Velasco J. M. (2004) The value of sentinel lymph node biopsy in elderly breast cancer patients. *Am J Surg* 188 (4): 440-442.

Huston J. S. und George A. J. (2001) Engineered antibodies take center stage. *Hum Antibodies* 10 (3-4): 127-142.

Hutchins L. F., Unger J. M., Crowley J. J., Coltman C. A., Jr. und Albain K. S. (1999) Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 341 (27): 2061-2067.

Ingle James N. (2011) Overview of adjuvant trials of aromatase inhibitors in early breast cancer. *Steroids* 76 (8): 765-767.

Jacobson J. A., Danforth D. N., Cowan K. H., D'angelo T., Steinberg S. M., Pierce L., Lippman M. E., Lichter A. S., Glatstein E. und Okunieff P. (1995) Ten-Year Results of a

Comparison of Conservation with Mastectomy in the Treatment of Stage I and II Breast Cancer. *N Engl J Med* 332 (14): 907-911.

Janni W., Friese K., Kreienberg R., Diedrich K., Wallwiener D. und Jonat W. (2007) Adjuvante Systemtherapie des Mammakarzinoms. *Der Gynäkologe* 40 (6): 455-462.

Jatoi I. und Miller A. B. (2003) Why is breast-cancer mortality declining? *Lancet* 4 (4): 251-254.

Jonat W., Bauerschlag D., Schem C., Maass-Poppenhusen K., Maass N., Löning M., Friedrich M., Lehmann-Willenbrock E., Bonatz G., Pfisterer J., Schollmeyer Th und Kiechle M. (2007). Gut- und bösartige gynäkologische Tumoren. In: Diedrich K., Schultze-Mosgau A., Holzgreve W., Jonat W., Schneider K. M. und Weiss J. M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 211-298

Kaatsch P., Spix C., Katalinic A., Hentschel, S., Mitarbeiterinnen Und Mitarbeiter Des Krebsinformationsdienstes Deutsches Krebsforschungszentrum, Baras N., Barnes, B., Bertz, J., Dahm, S., Haberland, J., und Kraywinkel K., Laudi, A., Wolf, U., (Rki). (2012). Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Berlin: Robert Koch- Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

Kaufmann M., Hortobagyi G. N., Goldhirsch A., Scholl S., Makris A., Valagussa P., Blohmer J. U., Eiermann W., Jackesz R., Jonat W., Lebeau A., Loibl S., Miller W., Seeber S., Semiglazov V., Smith R., Souchon R., Stearns V., Untch M. und Von Minckwitz G. (2006) Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *J Clin Oncol* 24 (12): 1940-1949.

Kaufmann M., Jonat W., Hilfrich J., Eidtmann H., Gademann G., Zuna I. und Von Minckwitz G. (2007) Improved Overall Survival in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer After Anastrozole Initiated After Treatment With Tamoxifen Compared With Continued Tamoxifen: The ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 25 (19): 2664-2670.

Kaufmann M., Von Minckwitz G., Smith R., Valero V., Gianni L., Eiermann W., Howell A., Costa Serban D., Beuzeboc P., Untch M., Blohmer J. U., Sinn H. P., Sitteck R., Souchon R., Tulusan A. H., Volm T. und Senn H. J. (2003) International Expert Panel on the Use of Primary (Preoperative) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: Review and Recommendations. *J Clin Oncol* 21 (13): 2600-2608.

Kimmick G. G. und Balducci L. (2000) Breast cancer and aging. Clinical interactions. *Hematol Oncol Clin North Am* 14 (1): 213-234.

Kolb G.F. (2009). Medizin des alternden Menschen: Lehrbuch zum Gegenstandskatalog der neuen ÄAppO. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Kreienberg R., Möbus V., Jonat W. und Kühn T. (2010). Mammakarzinom: Interdisziplinär. 4. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

La Vecchia C., Bosetti C., Lucchini F., Bertuccio P., Negri E., Boyle P. und Levi F. (2010) Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 21 (6): 1323-1360.

Lefrak E. A., Pit'ha J., Rosenheim S. und Gottlieb J. A. (1973) A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 32 (2): 302-314.

Levine M. N., Bramwell V. H., Pritchard K. I., Norris B. D., Shepherd L. E., Abu-Zahra H., Findlay B., Warr D., Bowman D., Myles J., Arnold A., Vandenberg T., Mackenzie R., Robert J., Ottaway J., Burnell M., Williams C. K. und Tu D. (1998) Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 16: 2651-2658.

Lindley C. M., Tully M. P., Paramsothy V. und Tallis R. C. (1992) Inappropriate Medication is a Major Cause of Adverse Drug Reactions in Elderly Patients. *Age and Ageing* 21 (4): 294-300.

Mallet L., Spinewine A. und Huang A. (2007) The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 370 (9582): 185-191.

Martelli G., Miceli R., Daidone M. G., Vetrella G., Cerrotta A. M., Piromalli D. und Agresti R. (2011) Axillary dissection versus no axillary dissection in elderly patients with breast cancer and no palpable axillary nodes: results after 15 years of follow-up. *Ann Surg Oncol* 18 (1): 125-133.

Minow Robert A., Benjamin Robert S., Lee Elisa T. und Gottlieb Jeffrey A. (1977) Adriamycin cardiomyopathy—risk factors. *Cancer* 39 (4): 1397-1402.

Murthy V. H., Krumholz H. M. und Gross C. P. (2004) Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA* 291 (22): 2720-2726.

Muss H. B. (2011) Coming of age: breast cancer in seniors. *Oncologist* 16 Suppl 1: 79-87.

Naegele G. (2002) Die Bundestags-Enquête-Kommission „Demographischer Wandel“ legt ihren Abschlussbericht vor. *Z Gerontol Geriatr* 35 (5): 482-486.

Owusu C., Lash T. und Silliman R. (2007) Effect of undertreatment on the disparity in age-related breast cancer-specific survival among older women. *Breast Cancer Res Treat* 102 (2): 227-236.

Perez E. A., Suman V. J., Davidson N. E., Martino S., Kaufman P. A., Lingle W. L., Flynn P. J., Ingle J. N., Visscher D. und Jenkins R. B. (2006) HER2 Testing by Local, Central, and Reference Laboratories in Specimens From the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol* 24 (19): 3032-3038.

Perez E. A., Suman V. J., Davidson N. E., Sledge G. W., Kaufman P. A., Hudis C. A., Martino S., Gralow J. R., Dakhil S. R., Ingle J. N., Winer E. P., Gelmon K. A., Gersh B. J., Jaffe A. S. und Rodeheffer R. J. (2008) Cardiac Safety Analysis of Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel With or Without Trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 26 (8): 1231-1238.

Piccart-Gebhart M. J., Procter M., Leyland-Jones B., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Bell R., Jackisch C., Cameron D., Dowsett M., Barrios C. H.,

Steger G., Huang C. S., Andersson M., Inbar M., Lichinitser M., Láng I., Nitz U., Iwata H., Thomssen C., Lohrisch C., Suter T. M., Rüschoff J., Sütő T., Greatorex V., Ward C., Straehle C., Mcfadden E., Dolci M. S. und Gelber R. D. (2005) Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 353 (16): 1659-1672.

Pinder M. C., Duan Z., Goodwin J. S., Hortobagyi G. N. und Giordano S. H. (2007) Congestive Heart Failure in Older Women Treated With Adjuvant Anthracycline Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 25 (25): 3808-3815.

Redman M. W., Goldman B. H., Leblanc M., Schott A. und Baker L. H. (2013) Modeling the Relationship between Progression-Free Survival and Overall Survival: The Phase II/III Trial. *Clin. Cancer Res.* 19 (10): 2646-2656.

Regan M. M., Price K. N., Giobbie-Hurder A., Thurlimann B. und Gelber R. D. (2011) Interpreting Breast International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer. *Breast Cancer Res* 13 (3): 209.

Remmele W. und Stegner H. E. (1987) Vorschlag zur einheitlichen Definierung eines immunreaktiven Scores (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptornachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe. *Pathologe* 8: 138-140.

Robert-Koch-Institut: Krebsarten- Brustkrebs (Mammakarzinom), Überlebensaussichten haben sich verbessert [online].-Robert-Koch-Institut, 21.05.2012.

[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html;jsessionid=E296EFC3236BC018B4C0B764C5D29EBF.2\\_cid292:](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html;jsessionid=E296EFC3236BC018B4C0B764C5D29EBF.2_cid292)

Zugriff Internet, 26.07.2012.

Roder D., Houssami N., Farshid G., Gill G., Luke C., Downey P., Beckmann K., Iosifidis P., Grieve L. und Williamson L. (2008) Population screening and intensity of screening are associated with reduced breast cancer mortality: evidence of efficacy of mammography screening in Australia. *Breast Cancer Res Treat* 108 (3): 409-416.

Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., Suman V. J., Geyer C. E., Jr., Davidson N. E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P. A., Swain S. M., Pisansky T. M., Fehrenbacher L., Kutteh L. A., Vogel V. G., Visscher D. W., Yothers G., Jenkins R. B., Brown A. M., Dakhil S. R., Mamounas E. P., Lingle W. L., Klein P. M., Ingle J. N. und Wolmark N. (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353 (16): 1673-1684.

Ross J. S., Fletcher J. A., Linette G. P., Stec J., Clark E., Ayers M., Symmans W. F., Pusztai L. und Bloom K. J. (2003) The HER-2/neu Gene and Protein in Breast Cancer 2003: Biomarker and Target of Therapy. *Oncologist* 8 (4): 307-325.

Saad E. D., Katz A., Hoff P. M. und Buyse M. (2010) Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol* 21 (1): 7-12.

- Satariano W. A. und Ragland D. R. (1994) The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 120 (2): 104-110.
- Sautter-Bihl M. L., Souchon R. und Gerber B. (2011) Adjuvant Therapy for Women Over Age 65 With Breast Cancer. *Dtsch Arztebl International* 108 (21): 365-371.
- Schonberg M. A., Marcantonio E. R., Li D., Silliman R. A., Ngo L. und Mccarthy E. P. (2010) Breast Cancer Among the Oldest Old: Tumor Characteristics, Treatment Choices, and Survival. *J Clin Oncol* 28 (12): 2038-2045.
- Schonberg M. A. und Mccarthy E. P. (2009) Mammography Screening Among Women Age 80 Years and Older: Consider the Risks. *J Clin Oncol* 27 (4): 640-641.
- Silliman R. A., Guadagnoli E., Weitberg A. B. und Mor V. (1989) Age As a Predictor of Diagnostic and Initial Treatment Intensity in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients. *J Gerontol* 44 (2): M46-M50.
- Singh R., Hellman S. und Heimann R. (2004) The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. *Cancer* 100 (9): 1807-1813.
- Slamon D., Clark G., Wong S., Levin W., Ullrich A. und Mcguire W. (1987) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235 (4785): 177-182.
- Smith B. D., Jiang J., Mclaughlin S. S., Hurria A., Smith G. L., Giordano S. H. und Buchholz T. A. (2011) Improvement in breast cancer outcomes over time: are older women missing out? *J Clin Oncol* 29 (35): 4647-4653.
- Smith I., Procter M., Gelber R. D., Guillaume S., Feyereislova A., Dowsett M., Goldhirsch A., Untch M., Mariani G., Baselga J., Kaufmann M., Cameron D., Bell R., Bergh J., Coleman R., Wardley A., Harbeck N., Lopez R. I., Mallmann P., Gelmon K., Wilcken N., Wist E., Sánchez R. P. und Piccart-Gebhart M. J. (2007) 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 369 (9555): 29-36.
- Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E., Geyer C. E., Ewer M., Keefe D., Shannon R. P., Swain S. M., Brown A., Fehrenbacher L., Vogel V. G., Seay T. E., Rastogi P., Mamounas E. P., Wolmark N. und Bryant J. (2005) Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, With or Without Trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Overexpressing Breast Cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 23 (31): 7811-7819.
- Truong P. T., Bernstein V., Lesperance M., Speers C. H. und Olivotto I. A. (2006) Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 191 (6): 749-755.
- Untch M. und Jackisch C. (2007) Optimal Treatment Strategies in Hormone-Responsive Early Breast Cancer: The Role of Aromatase Inhibitors. *Onkologie* 30 (1-2): 55-64.

- Verdecchia A., Francisci S., Brenner H., Gatta G., Micheli A., Mangone L. und Kunkler I. (2007) Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncology* 8 (9): 784-796.
- Veronesi P., Gentilini O., Fernandez J. R. und Magnoni F. (2009) Breast conservation and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *The Breast* 18, Supplement 3 (0): S90-S92.
- Veronesi U., Bonadonna G., Zurrada S., Galimberti V., Greco M., Brambilla C., Luini A., Andreola S., Rilke F., Raselli R. und Al. Et (1995) Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg* 222 (5): 612-618.
- Victor G., Vogel M.D. und MHS. (2011). In: Robert S. Porter, M.D. *The MERCK Manual of Diagnosis and Therapy*. 19. Whitehouse Station, NJ: MERCK SHARP & DOHME CORP
- Von Minckwitz G., Blohmer J. U., Costa S. D., Denkert C., Eidtmann H., Eiermann W., Gerber B., Hanusch C., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kaufmann M., Kümmel S., Paepke S., Schneeweiss A., Untch M., Zahm D. M., Mehta K. und Loibl S. (2013) Response-Guided Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 31 (29): 3623-3630.
- Von Minckwitz G., Brunnert K., Costa S. D., Friedrichs K., Jackisch Ch, Gerber B., Harbeck N., Junkermann H., Möbus V., Nitz U., Schaller G., Scharl A., Thomssen Ch und Untch M. (2002) Evidenzbasierte Empfehlungen zur Primärbehandlung von Mammakarzinomen. *Zentralbl Gynakol* 124 (05): 293-303.
- Wieland D. und Hirth V. (2003) Comprehensive geriatric assessment. *Cancer Control* 10 (6): 454-462.
- Winer E. P., Hudis C., Burstein H. J., Chlebowski R. T., Ingle J. N., Edge S. B., Mamounas E. P., Gralow J., Goldstein L. J., Pritchard K. I., Braun S., Cobleigh M. A., Langer A. S., Perotti J., Powles T. J., Whelan T. J. und Browman G. P. (2002) American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: Status Report 2002. *J Clin Oncol* 20 (15): 3317-3327.
- Wittekind C., Wagner G. (1998). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Berlin, Heidelberg, New York
- Yancik R., Ries L. G. und Yates J. W. (1989) Breast cancer in aging women. A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *Cancer* 63 (5): 976-981.
- Yancik R., Wesley M. N., Ries L. A., Havlik R. J., Edwards B. K. und Yates J. W. (2001) Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA* 285 (7): 885-892.
- Zhang L., Ko C. W., Tang S. und Sridhara R. (2013) Relationship Between Progression-Free Survival and Overall Survival Benefit: A Simulation Study. *TIRS* 47 (1): 95-100.

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Tumorklassifikation nach Richtlinien der UICC (Wittekind 1998) und nach Überarbeitung (Greene et al. 2002) .....	4
Tab. 2: Tumor Grading-System (G1-G3) (Elston und Ellis 1991).....	5
Tab. 3: Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) (Charlson et al. 1987).....	6
Tab. 4: Zytostatika zur Therapie des Mammakarzinoms .....	10
Tab. 5: Typische zytostatische Schemata zur Behandlung von Brustkrebs in der adjuvanten/neoadjuvanten Situation (Standard von 2005) .....	12
Tab. 6: Einteilung der endokrinen Therapien nach Wirkmechanismus, Beispiele für Wirkstoffe und die Anwendungsmöglichkeit in Bezug auf den Menopausen-Status der Patientin.....	14
Tab. 7: St. Gallen Risikoeinteilung von Patientinnen nach operiertem Brustkrebs (Goldhirsch et al. 2005).....	17
Tab. 8: Adjuvante systemische Therapieempfehlungen bei postmenopausalen Patientinnen mit operiertem Mammakarzinom (Goldhirsch et al. 2005) .....	18
Tab. 9: Übersicht der erfassten Patientendaten der beiden Untersuchungsgruppen ...	21
Tab. 10: Vorgehensweise zur Risikogradeinteilung der Patientinnen nach Goldhirsch et al. 2005.....	27
Tab. 11: Altersverteilung in Jahren beider Gruppen A und B, Anzahl (n).....	29
Tab. 12: Tumor-Charakteristika der Patientinnen $\geq 65$ Jahren (Gruppe A) und Patientinnen von 55–64 Jahren (Gruppe B) .....	31
Tab. 13: Anzahl der befallenen Lymphknoten (LK) der Gruppen A und B .....	32
Tab. 14: Risikoeinteilung beider Vergleichsgruppen A und B (n=632).....	36
Tab. 15: Anzahl der brusterhaltenden Therapien (BET) und der Ablatio mammae (Ablatio) im Vergleich beider Gruppen (Chi <sup>2</sup> -Test) .....	36
Tab. 16: Anzahl der Sentinel-Lymphknoten Biopsien (SLKB) und axillären Lymphonodektomien (ALNE) der Gruppe A.....	37
Tab. 17: Empfohlene endokrine Therapien von Gruppe A .....	39
Tab. 18: Verlauf der endokrinen Therapien in Gruppe A .....	39
Tab. 19: Anzahl und Anteil der durchgeführten Chemotherapien nach Risikoeinteilung anhand der St. Gallen Kriterien 2005 und nach Altersklassen (n=632) .....	41
Tab. 20: Chemotherapie-Verlauf Gruppe A (Patientinnen im Alter von $\geq 65$ Jahren) ...	42

Tab. 21: Durchgeführte Chemotherapien (CT) und empfohlene Hormontherapien (ET) bei Gruppe A und B unter Berücksichtigung der Risikokategorie und des Hormonrezeptorstatus (HR) .....	43
Tab. 22: Häufigkeit der relevanten Nebendiagnosen mit Prozentangabe bei Patientinnen $\geq 65$ Jahre (Gruppe A).....	44
Tab. 23: Anteil der Patientinnen aus Gruppe A ( $\geq 65$ Jahre) mit Chemotherapie-Empfehlungen nach Risikogruppe und Zahl der Nebendiagnosen (ND) .....	45
Tab. 24: Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) der Patientinnen der Gruppe A.....	45
Tab. 25: Relation von Chemotherapie-Empfehlungen zum Charlson Komorbiditäts-Index bei Patientinnen der Gruppe A $\geq 65$ Jahre.....	45
Tab. 26: Einflussfaktoren auf den Chemotherapie-Verlauf, Gruppe A.....	46
Tab. 27: Eingenommene Medikamente in Gruppe A $\geq 65$ Jahre nach Häufigkeit absteigend sortiert .....	47

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersspezifische Erkrankungsrate für Brustkrebs in Deutschland 2007/2008, je 100.000 (Daten übernommen von (Kaatsch et al. 2012)).....	2
Abb. 2: Altersverteilung der Patientinnen in Dekaden .....	30
Abb. 3: Risikobestimmung nach St. Gallen bei Gruppe A (n=380) .....	34
Abb. 4: Risikobestimmung nach St. Gallen bei Gruppe B (n=252) .....	35
Abb. 5: Art der durchgeführten Chemotherapie (CT) nach Altersgruppen A und B; Einteilung in adjuvante CT, neoadjuvante CT und unbekannte Therapien .....	38
Abb. 6: Chemotherapie-Schemata der unterschiedlichen Altersgruppen A und B; .....	40
Abb. 7: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) der beiden Altersgruppen A und B ....	48
Abb. 8: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) der beiden Altersgruppen A und B.....	49
Abb. 9: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) der verschiedenen Risikogruppen in Gruppe A .....	50
Abb. 10: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) der verschiedenen Risikogruppen in Gruppe A.....	50
Abb. 11: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) der leitliniengerecht versus nicht leitliniengerecht behandelten Patientinnen aus Gruppe A .....	51
Abb. 12: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) der leitliniengerecht versus nicht leitliniengerecht behandelten Patientinnen aus Gruppe A .....	52

### 7.3 Abkürzungen

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AC	Doxorubicin und Cyclophosphamid
AI	Aromataseinhibitor
ALND	Vollständige axilläre Lymphonodektomie
BET	Brusterhaltenden Therapie
CCI	Charlson Komorbiditäts-Index
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil
CI	Konfidenzintervall
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
EC	Epirubicin und Cyclophosphamid
ER	Östrogenrezeptor
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid
GnRH	engl. Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	engl. Human epidermal growth factor receptor
HR	Hormonrezeptor
IDC	Invasiv duktales Karzinom
ILC	Invasiv lobuläres Karzinom
IRS	Immunreaktiver Score
KOF	Körperoberfläche
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LK	Lymphknoten
OS	Gesamtüberleben (engl. overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. progression free survival)
PR	Progesteronrezeptor

SLK	Sentinel-Lymphknoten
SLKB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
UFK	Universitäts-Frauenklinik
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (frz. Union internationale contre le cancer)

## **8 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Andreas Hartkopf, und Professor Dr. med. Tanja Fehm.

Die Daten-Recherche wurde (nach Einarbeitung durch Archivmitarbeiter im Zentralarchiv der Universitäts-Frauenklinik Tübingen) von mir eigenständig durchgeführt. Die Liste der Patientinnen im Alter von 55-64 Jahren wurde durch die Arbeitsgemeinschaft Tumorzell dissemination der Universitäts-Frauenklinik Tübingen erhoben.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Dr. med. Andreas Hartkopf durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Eine Publikation der Arbeit ist geplant.

Münster, den 13.07.2015

Eva Grabe

## **9 Danksagung**

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. med. Florin-Andrei Taran für die Annahme und Betreuung meiner Dissertation.

Weiterer Dank gilt Frau Professor Dr. med. Tanja Fehm als Erstbetreuerin meiner Arbeit.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. med. Andreas Hartkopf für die gute Betreuung und Anleitung, die Unterstützung bei der Konzeption der Arbeit und für die vielen hilfreichen Korrekturvorschläge.

Weiter bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Universitäts-Frauenklinik Tübingen für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und bei den Archivmitarbeitern in dem universitären Zentralarchiv in Bodelshausen für die Einarbeitung in die Archivarbeit zur Daten-Recherche.

Zusätzlich gilt ein Dank meiner Familie und Tom Felbeck für die Unterstützung beim Schreiben meiner Arbeit.

Dank gilt auch den guten Freunden, die zusätzliche Verbesserungsvorschläge erarbeiteten.