

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluss von klinisch-pathologischen und molekularbiologischen Prognosefaktoren
auf den Verlauf des nodal-negativen Mammakarzinoms

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Julia Mignon Schmidt
aus Heidelberg

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

Tag der Promotion: 13. Juni 2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion.....	2
2.1 Invasives Mammakarzinom.....	2
2.1.1 Epidemiologie.....	2
2.1.2 Ätiologie.....	2
2.1.3 Diagnostik.....	4
2.1.4 Stadieneinteilung und Klassifikation.....	5
2.1.5 Prognosefaktoren und prädiktive Marker.....	11
2.2 Das uPA-System.....	17
2.2.1 Struktur und Funktion.....	17
2.2.2 Relevanz bei Tumorausbreitung.....	17
2.2.3 uPA und PAI-1 als Prognosefaktor beim invasiven Mammakarzinom.....	18
3 Material und Methoden.....	19
3.1 Einschlusskriterien.....	19
3.2 Datenerhebung.....	19
3.2.1 Proteasenkonzentration.....	19
3.2.2 Histologische Subtypen.....	19
3.2.3 Intrinsische Subtypen.....	20
3.2.4 pT-Stadium.....	20
3.2.5 Histologisches Grading.....	20
3.2.6 Proliferationsrate.....	21
3.2.7 HER2-Status.....	21
3.2.8 Hormonrezeptorstatus.....	21
3.2.9 Risikoklassifikation nach Sankt Gallen.....	22
3.2.10 Risikoklassifikation nach NNBC-3.....	23
3.2.11 Follow-up.....	23
3.2.12 Organisation der Daten.....	23
3.3 Statistische Auswertung und Methoden.....	27
4 Ergebnisse.....	29
4.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektives.....	29
4.1.1 Alter bei Erstdiagnose.....	29
4.1.2 Beobachtungszeitraum.....	29
4.1.3 Proteasenverteilung.....	30
4.1.4 Verteilung der histologischen Subtypen.....	33
4.1.5 Verteilung der intrinsischen Subtypen.....	34

4.1.6	Verteilung der TumorgroÙe	35
4.1.7	Verteilung des histologischen Gradings.....	36
4.1.8	Verteilung des Proliferationsindex	36
4.1.9	Verteilung des HER2-Status.....	37
4.1.10	Verteilung des Hormonrezeptorstatus	38
4.1.11	Häufigkeit der GefäÙinvasion	39
4.1.12	Verteilung der TherapiemaÙnahmen	39
4.1.13	Verteilung der Risikoklassen nach Sankt Gallen 2007.....	43
4.1.14	Verteilung der Risikoklassen nach NNBC-3	43
4.1.15	Häufigkeit von Ereignissen	44
4.1.16	Überlebenszeiten	46
4.1.17	Proteasenverteilung in Bezug zu anderen Prognosefaktoren und Variablen ...	49
4.2	Ergebnisse von Analysen am Gesamtkollektiv	63
4.2.1	Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Schätzung am Gesamtkollektiv ..	63
4.2.2	Univariate Cox-Regressionsanalysen am Gesamtkollektiv	84
4.2.3	Multivariate Cox-Regressionsanalysen.....	91
4.2.4	Wichtigste Variablen und Prognosefaktoren.....	94
4.3	Ergebnisse von Analysen an Teilkollektiven	96
4.3.1	Analysen an histologischen Subgruppen.....	96
4.3.2	Analysen an intrinsischen Subgruppen	102
5	Diskussion	106
6	Zusammenfassung	115
7	Literaturverzeichnis.....	117
8	Anhang.....	129
8.1	Standardisiertes Anschreiben an die Patientinnen	129
9	Danksagung	130

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATM-Gen	Ataxia Teleangiectasia Mutated Gen
BCSS	Breast cancer specific survival
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting And Data System
BRCA-1	Breast Cancer Susceptibility Gene 1
BRCA-2	Breast Cancer Susceptibility Gene 2
CAP	College of American Pathologists
CHEK2-Gen	Checkpoint kinase 2-Gen
cm	Zentimeter
DFS	Disease-free survival
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EFS	Event-free survival
FAC-Schema	Polychemotherapie mit 5-Fluorouracil, Anthrazyklin, Cyclophosphamid
FEC-Schema	Polychemotherapie mit 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FSAP	Faktor-VII-aktivierende Protease
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2
HPF	High power field
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik Mainz
IRS	Immunreaktiver Score nach Remmele
Ki-67	Antigen Ki67
LKB1-Gen	liver kinase B1
MFS	Metastasis free survival
mg	Milligramm
MINDACT	Microarray In Nodal +/- Disease may Avoid Chemotherapy
MRT	Magnetresonanztomographie
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
ng	Nanogramm
NNBC-3	Studie „Node-negative breast cancer trial 3“
NST	No Special Type
OS	Overall Survival
PAI-1	Urokinase Plasminogenaktivator Inhibitor Typ 1

PALB-2-Gen	Partner and localizer of BRCA2-Gen
pCR	Pathologische Komplettremission
PTEN-Gen	Phosphatase and Tensin homolog-Gen
RFS	Recurrence-free survival, krankheitsfreies Überleben
ROC	Receiver Operating Characteristic
RS	Recurrence Score
SAP	Systemanalyse Programmentwicklung, Software-Anbieter
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SPSS	Software „Statistical Package for the Social Sciences“
STK11-Gen	Serine/ threonine kinase 11
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TRAILORx	Tumorgröße, Nodalbefall, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2
UICC	Union internationale contre le cancer
uPA	Urokinase Plasminogenaktivator
uPAR	Urokinase Plasminogenaktivator-Rezeptor
µg	Mikrogramm

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung Fibrinolyse (Reichel et al., 2012).....	17
Abbildung 2 Histogramm Alter bei Erstdiagnose.....	29
Abbildung 3 Histogramm Beobachtungszeitraum.....	30
Abbildung 4 Histogramm uPA-Konzentration ng/ mg Gesamtprotein.....	31
Abbildung 5 Histogramm PAI-1-Konzentration ng/ mg Gesamtprotein.....	31
Abbildung 6 Balkendiagramm Verteilung uPA niedrig/ hoch.....	32
Abbildung 7 Balkendiagramm Verteilung PAI-1 niedrig/ hoch.....	32
Abbildung 8 Balkendiagramm Verteilung Proteasenstatus niedrig/ hoch.....	33
Abbildung 9 Balkendiagramm Verteilung intrinsischer Subtypen.....	35
Abbildung 10 Balkendiagramm Verteilung pT-Stadium.....	35
Abbildung 11 Balkendiagramm Verteilung histologisches Grading.....	36
Abbildung 12 Balkendiagramm Verteilung Proliferationsstatus.....	37
Abbildung 13 Balkendiagramm Verteilung HER2-Status.....	38
Abbildung 14 Balkendiagramm Verteilung Hormonrezeptorstatus.....	39
Abbildung 15 Balkendiagramm Verteilung operative Therapie.....	40
Abbildung 16 Balkendiagramm Häufigkeit Chemotherapie.....	41
Abbildung 17 Balkendiagramm Häufigkeit antihormonelle Therapie.....	42
Abbildung 18 Balkendiagramm Verteilung Risikoeinteilung nach St. Gallen.....	43
Abbildung 19 Balkendiagramm Verteilung Risikoeinteilung nach NNBC-3-Kriterien.....	44
Abbildung 20 Balkendiagramm Häufigkeit Todesfälle.....	45
Abbildung 21 Histogramm Verteilung Gesamtüberleben.....	46
Abbildung 22 Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben.....	47
Abbildung 23 Histogramm Verteilung krankheitsfreies Überleben.....	48
Abbildung 24 Histogramm Verteilung metastasenfrees Überleben.....	49
Abbildung 25 Balkendiagramm Proteasenstatus in pT-Stadien.....	50
Abbildung 26 Balkendiagramm uPA-Status in histologische Subtypen.....	53
Abbildung 27 Balkendiagramm PAI-1-Status in histologischen Subtypen.....	53
Abbildung 28 Balkendiagramm Proteasenstatus in intrinsischen Subtypen.....	55
Abbildung 29 Balkendiagramm uPA-Status in intrinsischen Subtypen.....	55
Abbildung 30 Balkendiagramm PAI-1-Status in intrinsischen Subtypen.....	56
Abbildung 31 Balkendiagramm Proteasenstatus und histologisches Grading.....	57
Abbildung 32 Balkendiagramm uPA-Status und histologisches Grading.....	57
Abbildung 33 Balkendiagramm uPA-Status und Proliferationsrate.....	59
Abbildung 34 Balkendiagramm PAI-1-Status und Proliferationsrate.....	59
Abbildung 35 Balkendiagramm Proteasenstatus und NNBC-3-Risikoklasse.....	62
Abbildung 36 Boxplot Proteasenstatus und Alter bei Erstdiagnose.....	62
Abbildung 37 Kaplan-Meier-Kurve Proteasenstatus und OS, Gesamtkollektiv.....	64
Abbildung 38 Kaplan-Meier-Kurve Proteasenstatus und RFS, Gesamtkollektiv.....	64
Abbildung 39 Kaplan-Meier-Kurve Proteasenstatus und MFS, Gesamtkollektiv.....	65
Abbildung 40 Kaplan-Meier-Kurve uPA-Status und OS, Gesamtkollektiv.....	66
Abbildung 41 Kaplan-Meier-Kurve uPA-Status und RFS, Gesamtkollektiv.....	66
Abbildung 42 Kaplan-Meier-Kurve uPA-Status und MFS, Gesamtkollektiv.....	67
Abbildung 43 Kaplan-Meier-Kurve PAI-1-Status und OS, Gesamtkollektiv.....	68
Abbildung 44 Kaplan-Meier-Kurve PAI-1-Status und RFS, Gesamtkollektiv.....	68
Abbildung 45 Kaplan-Meier-Kurve PAI-1-Status und MFS, Gesamtkollektiv.....	69
Abbildung 46 Kaplan-Meier-Kurve Alter bei Erstdiagnose und OS, Gesamtkollektiv.....	70
Abbildung 47 Kaplan-Meier-Kurve histologische Subtypen und OS, Gesamtkollektiv.....	71
Abbildung 48 Kaplan-Meier-Kurve histologische Subtypen und RFS, Gesamtkollektiv.....	71
Abbildung 49 Kaplan-Meier-Kurve histologische Subtypen und MFS, Gesamtkollektiv.....	72
Abbildung 50 Kaplan-Meier-Kurve intrinsische Subtypen und OS.....	73
Abbildung 51 Kaplan-Meier-Kurve Tumorgröße und OS, Gesamtkollektiv.....	74
Abbildung 52 Kaplan-Meier-Kurve Tumorgröße und RFS, Gesamtkollektiv.....	74
Abbildung 53 Kaplan-Meier-Kurve Tumorgröße und MFS, Gesamtkollektiv.....	75
Abbildung 54 Kaplan-Meier-Kurve histologisches Grading und OS, Gesamtkollektiv.....	76

Abbildung 55 Kaplan-Meier-Kurve histologisches Grading und RFS, Gesamtkollektiv.....	76
Abbildung 56 Kaplan-Meier-Kurve histologisches Grading und MFS, Gesamtkollektiv	77
Abbildung 57 Kaplan-Meier-Kurve Proliferationsrate und RFS	78
Abbildung 58 Kaplan-Meier-Kurve HER2-Status und OS	79
Abbildung 59 Kaplan-Meier-Kurve Hormonrezeptorstatus und OS, Gesamtkollektiv	80
Abbildung 60 Kaplan-Meier-Kurve Gefäßinvasion und OS, Gesamtkollektiv	81
Abbildung 61 Kaplan-Meier-Kurve Risiko nach St. Gallen und OS, Gesamtkollektiv	82
Abbildung 62 Kaplan-Meier-Kurve Risiko nach St. Gallen und RFS, Gesamtkollektiv	82
Abbildung 63 Kaplan-Meier-Kurve Risiko nach St. Gallen und MFS, Gesamtkollektiv	83
Abbildung 64 Kaplan-Meier-Kurve Risiko nach NNBC-3-Trial und RFS, Gesamtkollektiv	84
Abbildung 65 Kaplan-Meier-Kurve PAI-1-Status und RFS, NST-Karzinome	96
Abbildung 66 Kaplan-Meier-Kurve Proteasenstatus und OS, NST-Karzinome	97
Abbildung 67 Kaplan-Meier-Kurve uPA-Status und MFS, NST-Karzinome.....	97
Abbildung 68 Kaplan-Meier-Kurve PAI-1-Status und OS, lobuläres Subkollektiv	99
Abbildung 69 Kaplan-Meier-Kurve PAI-1-Status und RFS, lobuläres Subkollektiv	100
Abbildung 70 Kaplan-Meier-Kurve PAI-1-Status und MFS, lobuläres Subkollektiv.....	100
Abbildung 71 Kaplan-Meier-Kurve Proteasenstatus und MFS, lobuläres Subkollektiv	101

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Intrinsische Subtypen St. Gallen Konsens 2013 (Goldhirsch et al., 2013)	9
Tabelle 2 Intrinsische Subtypen - Immunhistochemische Einteilung nach St. Gallen Konsens 2013	20
Tabelle 3 Histologisches Grading - Modifizierter Score nach Elston und Ellis	21
Tabelle 4 Definition HER2-Status	21
Tabelle 5 Hormonrezeptorstatus - Punktescore nach Remmele	22
Tabelle 6 Risikoklassifikation nach St. Gallen Konsens 2007	22
Tabelle 7 Verteilung histologischer Subtypen	34
Tabelle 8 Verteilung intrinsischer Subtypen	34
Tabelle 9 Verteilung pT-Stadium	36
Tabelle 10 Verteilung histologisches Grading	36
Tabelle 11 Verteilung Proliferationsstatus	37
Tabelle 12 Verteilung HER2-Status	37
Tabelle 13 Verteilung Östrogenrezeptorstatus	38
Tabelle 14 Verteilung Progesteronrezeptorstatus	38
Tabelle 15 Häufigkeit Gefäßinvasion	39
Tabelle 16 Häufigkeit Chemotherapie	40
Tabelle 17 Häufigkeit antihormonelle Therapie	41
Tabelle 18 Häufigkeit Radiatio	42
Tabelle 19 Häufigkeit Antikörpertherapie	42
Tabelle 20 Häufigkeit Rezidiv	44
Tabelle 21 Häufigkeit kontralaterales Zweitkarzinom	44
Tabelle 22 Häufigkeit Fernmetastasierung	45
Tabelle 23 Verteilung Todesursache	45
Tabelle 24 Verteilung Gesamtüberleben	46
Tabelle 25 Verteilung krankheitsfreies Überleben	47
Tabelle 26 Verteilung metastasenfreies Überleben	48
Tabelle 27 Kreuztabelle Proteasenstatus und pT-Stadium	50
Tabelle 28 Kreuztabelle uPA und pT-Stadium	51
Tabelle 29 Kreuztabelle PAI-1 und pT-Stadium	51
Tabelle 30 Kreuztabelle Proteasenstatus und histologische Subtypen	52
Tabelle 31 Kreuztabelle Proteasenstatus und intrinsische Subtypen	54
Tabelle 32 Kreuztabelle Proteasenstatus und histologisches Grading	56
Tabelle 33 Kreuztabelle PAI-1-Status und histologisches Grading	58
Tabelle 34 Kreuztabelle Proteasenstatus und Proliferationsstatus	58
Tabelle 35 Kreuztabelle Proteasenstatus und HER2-Status	60
Tabelle 36 Kreuztabelle Proteasenstatus und Hormonrezeptorstatus	60
Tabelle 37 Kreuztabelle Proteasenstatus und Chemotherapie	61
Tabelle 38 Kreuztabelle Proteasenstatus und Risikoklassen nach St. Gallen	61
Tabelle 39 Kaplan-Meier Proteasenstatus und OS, Gesamtkollektiv	63
Tabelle 40 Kaplan-Meier Proteasenstatus und RFS, Gesamtkollektiv	64
Tabelle 41 Kaplan-Meier Proteasenstatus und MFS, Gesamtkollektiv	65
Tabelle 42 Kaplan-Meier uPA-Status und OS, Gesamtkollektiv	65
Tabelle 43 Kaplan-Meier uPA-Status und RFS, Gesamtkollektiv	66
Tabelle 44 Kaplan-Meier uPA-Status und MFS, Gesamtkollektiv	67
Tabelle 45 Kaplan-Meier PAI-1-Status und OS, Gesamtkollektiv	67
Tabelle 46 Kaplan-Meier PAI-1-Status und RFS, Gesamtkollektiv	68
Tabelle 47 Kaplan-Meier PAI-1-Status und MFS, Gesamtkollektiv	69
Tabelle 48 Kaplan-Meier Alter bei Erstdiagnose und OS, Gesamtkollektiv	69
Tabelle 49 Kaplan-Meier histologische Subtypen und OS, Gesamtkollektiv	70
Tabelle 50 Kaplan-Meier histologische Subtypen und RFS, Gesamtkollektiv	71
Tabelle 51 Kaplan-Meier histologische Subtypen und MFS, Gesamtkollektiv	72
Tabelle 52 Kaplan-Meier intrinsische Subtypen und OS	73
Tabelle 53 Kaplan-Meier Tumorgröße und OS, Gesamtkollektiv	73

Tabelle 54 Kaplan-Meier Tumorgröße und RFS, Gesamtkollektiv	74
Tabelle 55 Kaplan-Meier Tumorgröße und MFS, Gesamtkollektiv	75
Tabelle 56 Kaplan-Meier histologisches Grading und OS, Gesamtkollektiv	75
Tabelle 57 Kaplan-Meier histologisches Grading und RFS, Gesamtkollektiv	76
Tabelle 58 Kaplan-Meier histologisches Grading und MFS, Gesamtkollektiv	77
Tabelle 59 Kaplan-Meier Proliferationsrate und RFS	77
Tabelle 60 Kaplan-Meier HER2-Status und OS	78
Tabelle 61 Kaplan-Meier Hormonrezeptorstatus und OS, Gesamtkollektiv	79
Tabelle 62 Kaplan-Meier Gefäßinvasion und OS, Gesamtkollektiv	80
Tabelle 63 Kaplan-Meier Risiko nach St. Gallen und OS, Gesamtkollektiv	81
Tabelle 64 Kaplan-Meier Risiko nach St. Gallen und RFS, Gesamtkollektiv	82
Tabelle 65 Kaplan-Meier Risiko nach St. Gallen und MFS, Gesamtkollektiv	83
Tabelle 66 Kaplan-Meier Risiko nach NNBC-3-Trial und RFS, Gesamtkollektiv	83
Tabelle 67 Univariate Cox-Regressionen OS, Gesamtkollektiv	86
Tabelle 68 Univariate Cox-Regressionen RFS, Gesamtkollektiv	88
Tabelle 69 Univariate Cox-Regressionen MFS, Gesamtkollektiv	90
Tabelle 70 Multivariate Cox-Regression, Methode: Einschluss, OS	92
Tabelle 71 Multivariate Cox-Regression, Methode: Einschluss, RFS	92
Tabelle 72 Multivariate Cox-Regression, Methode: Einschluss, MFS	93
Tabelle 73 Multivariate Cox-Regression, Methode: Rückwärts schrittweise, OS	94
Tabelle 74 Multivariate Cox-Regression, Methode: Rückwärts schrittweise, RFS	95
Tabelle 75 Multivariate Cox-Regression, Methode: Rückwärts schrittweise, MFS	95
Tabelle 76 NST-Subkollektiv Ergebnistabelle OS	98
Tabelle 77 NST-Subkollektiv Ergebnistabelle RFS	98
Tabelle 78 NST-Subkollektiv Ergebnistabelle MFS	99
Tabelle 79 Lobuläres Subkollektiv Ergebnistabelle OS	101
Tabelle 80 Lobuläres Subkollektiv Ergebnistabelle RFS	102
Tabelle 81 Lobuläres Subkollektiv Ergebnistabelle MFS	102
Tabelle 82 Luminal-A-Karzinome Ergebnistabelle OS	103
Tabelle 83 Luminal-A-Karzinome Ergebnistabelle RFS	103
Tabelle 84 Luminal-A-Karzinome Ergebnistabelle MFS	104
Tabelle 85 Luminal-B-Karzinome Ergebnistabelle OS	104
Tabelle 86 Luminal-B-Karzinome Ergebnistabelle RFS	105
Tabelle 87 Luminal-B-Karzinome Ergebnistabelle MFS	105
Tabelle 88 Übersicht Studien Proteaseneinfluss auf Überleben	108

1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor bei Frauen weltweit. Sowohl international als auch deutschlandweit ist bei Frauen die Inzidenz von Brustkrebs am höchsten, gefolgt vom Kolorektalen Karzinom und dem Lungenkarzinom. So erkrankt in Deutschland aktuell circa jede achte Frau während ihres Lebens an Brustkrebs.

Aufgrund der hohen Fallzahlen und der Relevanz in unserer Gesellschaft wird gerade beim invasiven Mammakarzinom nach immer neuen prognostischen Markern oder Faktoren gesucht, um eine optimale Behandlung der Patientinnen zu erreichen. Hierbei ist es besonders wichtig Patientinnen mit erhöhtem Risiko ausreichend zu therapieren und Betroffene mit niedrigem Langzeitrisiko nicht zu übertherapieren. Dabei spielen bisher der axilläre Lymphknotenbefall, das Alter bei Erstdiagnosestellung, die TumorgroÙe, der Hormonrezeptorstatus, die Proliferationsrate, das histologische Grading sowie der HER2-Status eine entscheidende Rolle. Auch genetische Testungen werden zunehmend relevanter.

Insbesondere für Patientinnen mit einer Tumordiagnose, bei der die bis dato üblichen Prognosefaktoren keine eindeutige Aussage über das Profitieren von einer Chemotherapie machen, könnten zusätzliche Prognosemarker die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie erleichtern.

Im besonderen Fokus stehen bereits seit einigen Jahren die Proteasen uPA und PAI-1, deren erhöhte Konzentrationen im Tumorgewebe bei nodal-negativem Mammakarzinom, laut mehreren unabhängigen Studien, mit einer schlechteren Prognose einhergehen. Die Protease uPA und ihr endogener schnellwirksamer Inhibitor PAI-1 spielen nicht nur in der Hämolysse eine tragende Rolle, sondern begünstigen durch Herabsetzen der extrazellulären Matrix die Invasion und Metastasierung von Tumorzellen. Beide Proteasen werden zusätzlich bei inflammatorischen Reaktionen vermehrt nachgewiesen.

In dieser Dissertation soll der Einfluss der Proteasenkonzentration von uPA und PAI-1 im Mammakarzinomgewebe sowie anderer verbreiteter Prognosefaktoren bei nodal-negativen Patientinnen auf deren Überleben untersucht werden. Dabei handelt es sich um eine retrospektive Studie mit einer Fallzahl von 727 Patientinnen, bei der durch ein Follow-up das rezidivfreie, metastasenfrem und das Gesamtüberleben der Patientinnen ermittelt wurde.

2 Literaturdiskussion

2.1 Invasives Mammakarzinom

2.1.1 Epidemiologie

Das invasive Mammakarzinom stellt das häufigste Malignom bei der Frau dar. Im Jahr 2020 kam es weltweit zu rund 2,3 Millionen neuen Fällen (Sung et al., 2021). In Deutschland waren es 71.375 Erstdiagnosen im Jahr 2019, was einer altersstandardisierten Neuerkrankungsrate von 114,6 pro 100.000 entspricht (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2021). Mit einem Lebenszeitrisiko von gut 12 % erkrankt statistisch gesehen in Deutschland somit circa jede achte Frau an invasivem Mammakarzinom im Verlauf ihres Lebens (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2022a). Nur ca. 1 % der an Brustkrebs Erkrankten sind männlich. Das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen lag 2018 bei circa 64 Jahren, wobei knapp 30 % jünger als 55 Jahre und 40 % älter als 70 Jahre waren. Trotz der insgesamt günstigen Langzeitprognose mit einer relativen 10-Jahres-Überlebensrate von 83 % stellt das Mammakarzinom mit 18.519 Sterbefällen auch im Jahr 2019 noch die häufigste Krebstodesursache für Frauen in Deutschland dar, gefolgt vom Lungenkarzinom mit 16.999 Todesfällen in 2019 (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2021, Zentrum für Krebsregisterdaten, 2022a, Zentrum für Krebsregisterdaten, 2022c, Zentrum für Krebsregisterdaten, 2022b).

2.1.2 Ätiologie

Beim invasiven Mammakarzinom wird von einer multifaktoriellen Krankheitsentstehung ausgegangen. Das heißt es gibt eine Vielzahl von Einflussgrößen, welche den Ausbruch von Brustkrebs bedingen können. Es gibt sowohl exogene Faktoren, wie Strahlung, Alkohol- und Nikotinkonsum, geringe körperliche Aktivität als auch endogene Faktoren, wie hohes Alter, Diabetes mellitus Typ 2, hormonelle Exposition sowie genetische und familiär bedingte Risikofaktoren, die das Entstehen von Brustkrebs begünstigen können.

Strahlenexposition zeigt eine lineare Risikosteigerung an Brustkrebs zu erkranken in Abhängigkeit von der Strahlendosis, wobei die Art der Dosisapplikation, akut versus fraktioniert, laut Preston et al. zu keiner Änderung des Risikos führt. Vor allem eine Strahlenexposition vor dem 20. Lebensjahr führt zu einer besonderen Risikoerhöhung, wohingegen eine postmenopausale Strahlenexposition nahezu keinen Einfluss mehr auf die Inzidenz des Mammakarzinoms zeigt (Preston et al., 2002).

Ein weiterer exogener Risikofaktor für das invasive Mammakarzinom ist der Konsum von Alkohol. Die allgemeine kanzerogene Wirkung von Alkohol ist, neben dessen Einfluss auf die hormonelle Situation, unter anderem durch die Entstehung von oxidativem Stress bei der Metabolisierung von Alkohol zu erklären. Dieser Vorgang findet überwiegend in der Leber statt, wobei auch geringe Mengen von Alkohol im Brustdrüsengewebe abgebaut werden und somit auch dort das Zwischenprodukt Acetaldehyd entsteht, was offiziell als kanzerogen eingestuft wird (Castro et al., 2008, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2010, Willett et al., 1987).

Aktives Rauchen führt laut mehrerer Studien zu einer Risikoerhöhung an Brustkrebs zu erkranken. Unter anderem zeigte eine Fall-Kontroll-Studie von Morabia et al. sowie eine retrospektive Studie von Croghan et al. jeweils eine signifikante Risikoerhöhung bei Raucherinnen (Gaudet et al., 2013, Morabia et al., 1996). Auch die Metaanalyse von Gaudet et al. bestätigt diese These, wobei hervorgeht, dass vor allem ein früher Rauchbeginn vor Geburt des ersten Kindes bei Frauen einen besonders negativen Einfluss auf die Entstehung eines Mammakarzinoms im Verlauf des Lebens haben kann (Gaudet et al., 2013).

Lebensstilabhängige Faktoren wie körperliche Aktivität und der Bodymaßindex können das Auftreten eines invasiven Mammakarzinoms beeinflussen (Castelló et al., 2015, Dixon-Suen et al., 2022, Lynch et al., 2011). So beschreibt die spanische Fall-Kontroll-Studie von Castelló

et al. einen besonders protektiven Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Auftreten von Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen, bei Frauen mit leerer Familienanamnese in Bezug auf Brustkrebs sowie Frauen, die mindestens ein Kind geboren haben. Je länger die Dauer und je höher die Intensität der körperlichen Aktivität, desto höher die Risikoreduktion an Mammakarzinom zu erkranken (Lynch et al., 2011, Wu et al., 2013). Pathophysiologisch spielen bei Adipositas und fehlender körperlicher Aktivität vor allem Mechanismen wie Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, erhöhte Produktion von Insulin-like growth factors, veränderter Sexualhormonstoffwechsel, chronische Inflammation, oxidativer Stress sowie veränderte Immunreaktionen eine Rolle (Norat et al., 2015). Erhöhte körperlicher Aktivität führt bei postmenopausalen Frauen nachweislich zu einem Abfall von Östrogen sowie einem Anstieg vom Sexualhormon-bindenden-Globulin SHBG (Friedenreich et al., 2010, McTiernan, 2004), was unter anderem auch durch eine konsekutive Reduktion des Fettgewebes erklärbar ist. Denn bei postmenopausalen Frauen wird der überwiegende Anteil an Östrogenen in peripherem Gewebe, wie Fettgewebe, produziert (Byers and Sedjo, 2011, Group, 2003). Auch eine antiinflammatorische Wirkung sowie die Stimulation der antioxidativen Abwehr durch körperliche Aktivität werden als Grund für einen protektiven Einfluss bezüglich einer Erkrankung an Mammakarzinom und Malignomen im Allgemeinen gewertet (Sotgia et al., 2011, Gleeson et al., 2011, Pierce et al., 2009).

Als endogener Faktor bei der Entstehung eines Mammakarzinoms ist das Alter zu nennen. Die Mehrzahl an Erstdiagnosen eines Mammakarzinoms wird bei Frauen über dem fünfzigsten Lebensjahr gestellt und steigt mit zunehmendem Alter weiter an (Benz, 2008, Feng and Spezia, 2018, McGuire, 2015). Wie bei vielen anderen Karzinomen spielt auch beim Mammakarzinom die allgemein mit steigendem Alter einhergehende Karzinogenese und die Akkumulation zellulärer Veränderungen eine große Rolle (White, 2014).

Wie oben bereits beschrieben besteht für Frauen mit erhöhter Östrogenexposition ein erhöhtes Risiko an Mammakarzinom zu erkranken. Diese erhöhte Östrogenexposition kann exogen erfolgen aufgrund einer Hormonersatztherapie, Adipositas oder verringerter körperlicher Aktivität, oder endogen bedingt sein. Eine späte Menarche und früher Eintritt in die Menopause, das Stillen für mehr als sechs Monate, aber auch Multiparität haben daher einen protektiven Einfluss bei der Entstehung eines Mammakarzinoms (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002, Admoun and Mayrovitz, 2022).

Eine große ätiologische Rolle spielt als endogener Faktor die genetische Komponente. Hierbei ist unter anderem die Familienanamnese hinweisgebend. Besteht bei einem Verwandten ersten Grades, das heißt Eltern, Geschwister, Kinder, die Diagnose eines Mammakarzinoms, verdoppelt sich das eigene Risiko an Mammakarzinom zu erkranken. Bei zwei betroffenen Verwandten im direkten Familienumfeld zeigt sich das Risiko an Brustkrebs zu erkranken verdreifacht. Bei verwandten Erkrankten zweiten Grades, sprich Großeltern, Tanten und Nichten, erhöht sich das eigene Risiko an Brustkrebs zu erkranken um dreißig Prozent (Admoun and Mayrovitz, 2022). Die häufigste genetisch zugrunde liegende Ursache eines hereditären Mammakarzinoms ist das Vorliegen einer Mutation in den Tumorsuppressorgenen Breast Cancer Susceptibility Gene 1 und Breast Cancer Susceptibility Gene 2. Bei Auftreten von Mutationen dieser Gene, welche unter anderem in endokrinen Geweben wie im Mamma- und Ovarialgewebe nachzuweisen sind, kommt es zum Ausfall von Gen-Reparatur-Mechanismen und Unregelmäßigkeiten bei der DNA-Synthese. Die normalen Reparaturfunktionen sind bei BRCA-Mutationsträgerinnen meist durch Punktmutationen, Deletionen oder Insertionen gestört, sodass beispielsweise die Detektion und das Reparieren von Doppelstrangbrüchen nicht stattfinden können (Jasin, 2002, Varol et al., 2018). Die Vererbung erfolgt autosomal-dominant und geht mit einem erhöhten Lebenszeitrisko an einem Mammakarzinom zu erkranken einher. Die niederländische Kohortenstudie von Van der Kolk et al. aus dem Jahr 2010 zeigt, dass Mutationsträgerinnen des BRCA-1-Gens oder BRCA-2-Gens eine erhöhte kumulative Mammakarzinom- sowie Ovarialkarzinominzidenz aufweisen, welche auch mit zunehmendem Alter von der kumulativen Inzidenz der Normalbevölkerung weiter abzuweichen scheint (van der Kolk et al., 2010). Bei einer weiteren prospektiven Kohortenstudie aus dem Jahr 2017 mit mehr als 9000 Mutationsträgerinnen beträgt die

kumulative Mammakarzinominzidenz mit achtzig Jahren bei BRCA-1-Mutationsträgerinnen 71 % und bei BRCA-2-Mutationsträgerinnen 69 %. Die kumulative Ovarialkarzinominzidenz mit achtzig Jahren beträgt 44 % beim Vorliegen einer BRCA-1-Mutation versus 17 % bei BRCA-2-Mutationsträgerinnen (Kuchenbaecker, 2017). Das durchschnittliche Erkrankungsalter sinkt um circa 20 Jahre im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die Mutation in den Genen BRCA-1 und BRCA-2 gehen ebenfalls mit erhöhtem Risiko der Erkrankung an Pankreas-, Prostata-, Magen- sowie Kolonkarzinom einher (Miki et al., 1994, Futreal et al., 1994). Andere seltenere Genmutationen, welche ebenfalls mit einer erhöhten Mammakarzinominzidenz einhergehen, sind beispielsweise auf dem PALB-2-, RAD51C-, STK11-, LKB1-, ATM-, CHEK2- oder PTEN-Gen zu finden (Shiovitz and Korde, 2015).

2.1.3 Diagnostik

Bei der Diagnostik des Mammakarzinoms ist die Anamneseerhebung sowie klinische Untersuchung mit Inspektion und Palpation der Brustdrüsen und Lymphabflusswege der erste Schritt. Symptome wie tastbare schwer verschiebliche Raumforderungen, Hauteinziehungen, Peau d'orange, Rötung, Ödembildung, Nässen, Mamillensekretion, Mamillenretraktion, Asymmetrie zur Gegenseite oder Lymphknotenschwellungen stellen weiter abklärungsbedürftige Befunde dar. Ein Angebot der Schulung zur regelmäßigen Brustselbstuntersuchung wird aktuell in den S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften empfohlen, ist jedoch alleine nicht ausreichend und wird in der Literatur kontrovers diskutiert, da daraus keine Senkung der Gesamtmortalität hervorgeht, jedoch vermehrte weiterführende Diagnostik, wie Biopsien oder Mammographien ohne Benefit für die Betroffene eine Folge sind (McCready et al., 2005). Laut S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.4, sollte allen Frauen ab dreißig Jahren eine jährliche klinische Untersuchung der Brustdrüsen mit Lymphabflusswegen angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021).

Eine apparative Methode zur Diagnostik des Mammakarzinoms stellt die Mammografie dar. Hierbei kann man zwischen der konventionellen und aktuell verbreiteten 2D-Mammografie und der noch in Erprobung befindlichen sensitiveren Digitalen Brust-Tomosynthese unterscheiden. Zweiteres zeigt in mehreren Studien eine verbesserte Sensitivität bei der Detektion von Mammakarzinomen, geht aber mit einer etwas höheren Strahlenbelastung einher. Eine Aussage bezüglich möglicher Überdiagnostizierung und den Einfluss auf das Langzeitüberleben steht noch aus, weshalb diese Methode in Deutschland noch nicht als Screening eingesetzt wird (Kulkarni et al., 2022, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021, Caumo and Romanucci, 2018, Skaane and Sebuødegård, 2018). Bei der Mammografie handelt es sich um eine in zwei Ebenen durchgeführte auf Röntgenstrahlen beruhende Durchleuchtungsdiagnostik der Brustdrüse. Hierzu findet die Kompression und Fixierung der Mamma zwischen Röntgenfilm und Kompressionsplatte in kranio-kaudaler sowie medio-lateral-obliquen Ausrichtung statt. Das Brustdrüsengewebe kann so unter anderem auf Verdichtungen und Mikrokalk untersucht werden. Es folgt eine Einteilung nach dem amerikanischen Breast Imaging and Reporting Data System in BI-RADS 0 bis V. In Deutschland wird diese Form der Diagnostik vor allem zur Detektion von Frühstadien als Mammografiescreening eingesetzt. Dazu sind alle Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren im zweijährlichen Abstand eingeladen (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021).

Eine weitere apparative Diagnostik stellt die Mammasonografie dar. Gerade bei Frauen unter fünfzig Jahren, Frauen mit erhöhtem Risiko und Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe, welches in der Mammografie nur eingeschränkte Beurteilung findet, kann eine ergänzende Ultraschalldiagnostik sinnvoll sein (Ohuchi, 2016, Schaefer et al., 2010). Eine in mehreren Studien detektierte erhöhte falsch positiv Rate sowie damit einhergehende vermehrte Kontrolluntersuchungen und Biopsien korrelieren mit dem Einsatz von Mammasonografien,

weshalb der standardmäßige Einsatz von einer zusätzlichen Mammasonografie bei unauffälliger Mammografie nicht empfohlen ist (Gartlehner et al., 2013, Nothacker et al., 2009, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021).

Zur histologischen Diagnosesicherung eines Mammakarzinoms ist eine sonographisch gestützte Stanzbiopsie, eine radiologisch gesteuerte Vakuumbiopsie oder eine Hautpunchbiopsie je nach Lokalisation und Darstellbarkeit das Mittel der Wahl bei unklaren oder malignomsuspekten Untersuchungsbefunden.

Nur in Ausnahmefällen zeigt die Kombination aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Mammografie, Mammasonografie und perkutaner Biopsie kein ausreichend aussagekräftiges Ergebnis. In solchen Fällen kann eine Magnetresonanztomografie der Mammæe zusätzlichen Aufschluss geben (Houssami et al., 2013, Plana et al., 2012). Beispielsweise bei Divergenz zwischen bildmorphologisch hochgradigem Malignomverdacht und benigner Histologie nach Biopsie, fehlendem sonografischen oder mammografischen Korrelat eines suspekten Tastbefundes oder einer aufgrund der Lokalisation nicht durchführbaren histologischen Sicherung bei suspektem bildmorphologischem Befund ist das Mamma-MRT eine weitere Möglichkeit der Abklärung (Bennani-Baiti et al., 2016). Die prätherapeutische Durchführung eines Mamma-MRTs bei gesicherten Mammakarzinomen hat bei invasiv lobulären Karzinomen aufgrund ihres Ausbreitungsmusters, aber auch bei jungen prämenopausalen Patientinnen, bei geplanter Teilbrustbestrahlung und Patientinnen mit hohem familiärem oder genetischem Risiko einen Nutzen (Fortune-Greeley et al., 2014, Gonzalez et al., 2014, Mann et al., 2015).

Das Bestimmen von Tumormarkern ist bei Diagnosestellung als Ausgangswert und im Falle einer Metastasierung als Verlaufsparemeter in regelmäßigen Abständen sinnvoll. Besonders die Kombination aus CEA- und CA15-3-Bestimmung haben eine große Verbreitung gefunden (Wang et al., 2017).

Von einer Staginguntersuchung zur Suche nach Fernmetastasen mittels Computertomographie und Knochenszintigraphie profitieren nach aktueller Studienlage Patientinnen mit metastasentypischen Symptomen oder erhöhtem Metastasenrisiko. Eine TumorgroÙe über fünf Zentimeter, Lymphknotenbefall, ein triple-negatives Mammakarzinom, ein positiver HER2-Status, histologisch schlecht differenzierte Tumore oder eine hohe Proliferationsrate gehen mit erhöhtem Fernmetastasierungsrisiko einher. Die am häufigsten von Fernmetastasen betroffenen Organe sind die Leber, Lunge und Knochen (Koizumi et al., 2001, Thames et al., 1999, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021).

Einen Benefit durch die regelmäßige Bestimmung der Tumormarker oder Durchführung apparativer Diagnostik, wie Computertomographie des Abdomens und des Thorax oder Knochenszintigraphie, besteht im Bereich der onkologischen Nachsorge im nicht metastasierten Stadium bei asymptomatischen Patientinnen nicht. Jedoch hat die jährliche Mammografie nach Tumorerkrankung zur Früherkennung lokoregionärer Zweitkarzinome oder Rezidive sowie die klinische Untersuchung und Anamneseerhebung einen festen Stellenwert in der onkologischen Nachsorge (Hayes, 2007, Moschetti et al., 2016, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021).

2.1.4 Stadieneinteilung und Klassifikation

Die generelle Klassifizierung und Unterteilung des Mammakarzinoms dient der besseren Vergleichbarkeit und stadiengerechten prognoseorientierten Therapieentscheidung. Hierbei wird eine anatomische Klassifikation über das TNM-System, eine Einteilung nach dem histologischen Grading, den histologischen Subtypen, den intrinsischen Subtypen sowie die Risikoeinteilung nach Sankt Gallen unterschieden.

TNM-System und UICC-Stadien

Die internationale Tumorklassifikation erfolgt über das TNM-System. Es wurde 1952 von dem französischen Chirurg Pierre Denoix erstmals veröffentlicht und beruht auf einer anatomischen Einteilung unter anderem nach Tumorgröße, regionärem Lymphknotenbefall und dem Vorhandensein von Fernmetastasen. Seit 1950 wird die Klassifikation von der Union Internationale Contre le Cancer, kurz UICC, in Zusammenarbeit mit dem American Joint Committee on Cancer, kurz AJCC, organisiert, aktualisiert und mit der zusätzlichen UICC-Stadieneinteilung versehen (Asare et al., 2019, Giuliano et al., 2017). Die letzte Aktualisierung wurde 2016 als 8. Auflage publiziert. T steht für Tumorgröße; beim Mammakarzinom unterscheidet man zwischen T1 bis T4 mit aufsteigender maximaler Tumorausdehnung von bis zu 2 cm in T1, >2 cm bis 5 cm in T2 und >5 cm in T3. T1 wird zusätzlich in die Kategorien T1mi, entspricht einer Mikroinvasion von bis zu 0,1 cm Gesamtdurchmesser, T1a, entspricht einer maximalen Tumorgröße von >0,1 cm bis zu 0,5 cm, T1b, entspricht einer Tumorausdehnung von >0,5 cm bis 1 cm, und T1c, entspricht einer Tumorgröße von >1 cm bis 2 cm, unterteilt. T4-Karzinome sind in T4a durch Invasion der Thoraxwand, zum Beispiel der Rippen oder Interkostalmuskulatur ausgenommen der Pectoralmuskulatur definiert. Auch Mammakarzinome mit Ausbilden von lokalen Ödemen mit Peau d'orange, Ulzerationen oder Satellitenhautabsiedelungen der ipsilateralen Mamma zählen unabhängig von ihrer Tumorgröße zu T4 und werden T4b zugeordnet. Mammakarzinome, die sowohl T4a- als auch T4b-Kriterien erfüllen, zählen zu der Gruppe T4c. Das Inflammatorische Mammakarzinom gehört zum T4d-Stadium. T0 bezeichnet Mammakarzinome ohne Anhalt für einen Primärtumor. Der Status des regionären Lymphknotenbefalls wird in vier Stufen N0 bis N3 unterteilt, wobei N0 kein regionärer Lymphknotenbefall und N3 einen Befall von Level-III-Lymphknoten bedeutet oder einen Befall von Level-II-Lymphknoten in Kombination mit befallenen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna. Die Fernmetastasierung wird durch M0, sprich kein Vorliegen von Fernmetastasen, und M1, Vorliegen von Fernmetastasen, angegeben. Bei oben beschriebener N-Klassifizierung wird zusätzlich in weitere Untergruppen unterteilt, welche der übersichtlicher hier nicht im Detail beschrieben werden. Eine weitere Charakterisierung des Mammakarzinoms erfolgt anhand dieser Klassifikation durch die Pathologie in Bezug auf das Vorliegen einer Gefäßinvasion V0 bis V1, einer Lymphbahninvasion L0 bis L1, und dem postoperativen Resektionsrandstatus R0-R1. Mittels Präfixen, wie c, p und y, wird zusätzlich zwischen klinisch, c, erhobenem TNM-Status, pathologisch, p, erhobenem TNM-Status sowie nach stattgehabter neoadjuvanter Chemotherapie, y, erhobenem TNM-Status unterschieden. Die Zuordnung eines UICC-Stadiums erfolgt in Zusammenschau der TNM-Klassifikation: UICC-Stadium IA des Mammakarzinoms umfasst alle T1-Karzinome ohne regionären Lymphknotenbefall oder Fernmetastasierung. UICC-Stadium IB entspricht allen T0- und T1-Karzinomen mit N1mi-Ausbildung. UICC-Stadium IIA wird durch T0- und T1-Tumore mit einem regionären Lymphknotenbefall entsprechend N1 oder durch T2-Tumore ohne regionären Lymphknotenbefall definiert. UICC-Stadium IIB entspricht T2-Tumoren mit N1-Lymphknotenbefall oder T3-Tumoren ohne regionären Lymphknotenbefall. UICC-Stadium IIIA beinhaltet alle T0- bis T3-Tumore mit einem N2-Lymphknotenbefall inklusive T3-Tumore mit N1-Lymphknotenbefall; Stadium IIIB schließt alle T4-Tumore ein bis zu einem regionären Lymphknotenbefall entsprechend N0 bis N2. Das UICC-Stadium IIIC umfasst alle nicht fernmetastasierten Mammakarzinome mit N3-Lymphknotenbefall. Sobald Fernmetastasen vorhanden sind, spricht man von UICC-Stadium IV (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021, Brierley et al., 2016).

Histologisches Grading

Das histologische Grading obliegt der Einteilung durch einen Pathologen und erfolgt bereits prätherapeutisch an den perkutan durchgeführten Tumorbiopsien. Laut aktueller Leitlinien wird die Ermittlung des histologischen Gratings nach dem von Elston und Ellis modifizierten Bloom-Richardson-System empfohlen. Man unterscheidet beim invasiven Mammakarzinom drei Gruppen, welche sich anhand unterschiedlich ausgeprägter Kernpolymorphien, prozentualer

Anteile an tubulären Strukturen sowie Anzahl der Mitosen definieren. Es resultieren drei Gruppen: G1- gut differenziertes Mammakarzinom mit geringem Malignitätsgrad, G2- mäßig differenziertes Mammakarzinom mit mäßigem Malignitätsgrad, G3- schlecht differenziertes Mammakarzinom mit hohem Malignitätsgrad (Elston and Ellis, 2002, Howell et al., 1994, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021). Eine Hochstufung des histologischen Gradings nach Vorliegen des Tumorexizidates ist aufgrund der unterschätzten Mitoserate in der Stanzbiopsie möglich (Burge et al., 2006, Harris et al., 2003). Zur Präzisierung der zur Therapiefindung entscheidenden prätherapeutischen Einschätzung des Gradings zur Vermeidung einer prä- und postoperativen Divergenz bedarf es noch weiterer Forschung; mögliche Lösungsansätze sind Verwendung eines Ki-67-Indexes statt der Anzahl der Mitosen oder das Herabsetzen der Grenzwerte des Mitose-Scores (O'Shea et al., 2011, Kwok et al., 2010).

Histologische Subtypen

Die histologische Unterteilung des Mammakarzinoms erfolgt nach der WHO-Klassifikation in verschiedene histologische Subtypen. Hier wird auf die am häufigsten auftretenden Subtypen entsprechend des in dieser Dissertation verwendeten Kollektivs eingegangen. Generell unterscheidet man beim invasiven Mammakarzinom zwischen Karzinomen vom No-Special-Type, dem NST-Karzinom, vom speziellen Typ und gemischten Karzinomen. Beim NST-Karzinom können mehr als fünfzig Prozent der Zellen keinem speziellen histologischen Typ zugeordnet werden. Es stellt mit 50 bis 80 Prozent den größten Anteil der histologischen Subtypen des Mammakarzinoms dar. Um ein Mammakarzinom einem speziellen Typ zuzuordnen, müssen mehr als 90 Prozent der Zellen diesem speziellen Typ zuzuordnen sein. Bis 2019 galt, dass beim gemischten Mammakarzinom der Anteil, der einem speziellen Typ zuzuordnen ist, mindestens 50 Prozent beträgt, wobei 10 bis 49 Prozent der Zellen kein spezielles Muster aufweisen. In der neuen WHO-Klassifikation von 2019 können auch schon Mammakarzinome mit speziellen Anteilen ab 10 bis 90 Prozent als Mischkarzinome ausgewiesen werden, allerdings mit der jeweiligen Angabe des prozentualen Anteils (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021, World Health Organization, 2019).

Das invasive Mammakarzinom vom Nicht-spezialen-Typ, hier NST genannt, ist mit 50 bis 80 Prozent der invasiven Mammakarzinome der häufigste histologische Subtyp und stellt eine heterogene Gruppe dar, unter welcher alle invasiven Mammakarzinome vereinigt sind, bei denen mehr als fünfzig Prozent der Zellen keinem speziellen histologischen Typ zugeordnet werden können. 70 bis 80 Prozent der NST-Karzinome zeigen einen positiven Hormonrezeptorstatus auf; circa 15 Prozent der NST-Karzinome sind HER2 positiv. Die Langzeitprognose zeigt sich bei Patientinnen mit NST-Mammakarzinom schlechter im Vergleich zu den meisten anderen histologischen Subtypen (Ellis et al., 1992).

Das invasive lobuläre Mammakarzinom ist mit circa 15 Prozent das zweithäufigste invasive Mammakarzinom und stellt die größte Gruppe der speziellen Mammakarzinome dar (Ellis et al., 1992). Das invasive lobuläre Mammakarzinom zeigt ein oft multifokales und bilaterales Vorkommen und charakterisiert sich mikroskopisch durch kleine runde kettenförmig angeordnete Tumorzellen, den sogenannten einreihigen „Gänsemarschformationen“ sowie durch ein ringförmiges Wachstum um erhaltene Strukturen wie Milchgänge. Dieses nicht-kohäsive Wachstumsmuster ist unter anderem erklärbar durch die beim invasiven lobulären Mammakarzinom typische Inaktivierung des E-Cadherin-Gens mit Verlust der E-Cadherin vermittelten Zelladhäsion (Sinn et al., 2014). Die meisten invasiven lobulären Mammakarzinome sind, ähnlich wie das NST-Karzinom, in der Mehrzahl Hormonrezeptor positiv und HER2-negativ. Vom histologischen Grading ist die Gruppe der mäßig differenzierten Karzinome, G2, am meisten vertreten. Das Alter bei Erstdiagnose beim invasiven lobulären Mammakarzinom ist durchschnittlich circa drei Jahre höher als beim NST-Karzinom. Klinisch zeigt sich das invasive lobuläre Mammakarzinom in den meisten Fällen mit einem Tastbefund, es hat bei Erstdiagnose meist eine ausgedehntere Tumorgöße und geht mit einer höheren Mastektomie rate einher als das NST-Karzinom. Circa 8 bis 16 Prozent der

invasiven lobulären Mammakarzinome weisen einen falsch negativen Mammographiebefund auf (Farrokh et al., 2022, Hilleren et al., 1991, Newstead et al., 1992). Prognostisch lässt sich in den ersten Jahren nach Diagnosestellung ein günstigerer Verlauf bei Patientinnen mit invasivem lobulärem Karzinom im Vergleich zu Patientinnen mit NST-Karzinomen zeigen. Im Langzeitvergleich nach mehr als 10 Jahren nach Erstdiagnose zeigt sich dieser Effekt jedoch in umgekehrter Weise, die Mortalität beim invasiven lobulären Karzinom übersteigt dann die Mortalität des NST-Mammakarzinoms. Bei der Fernmetastasierung präsentiert das invasiv lobuläre Mammakarzinom weniger pulmonale Metastasen, aber vermehrte Knochen, meningeale und gastrointestinale Metastasen im Vergleich zu anderen histologischen Subtypen (Pestalozzi et al., 2008, Rakha et al., 2008b, Harris et al., 1984).

Das tubuläre Mammakarzinom stellt circa 3 Prozent der invasiven Mammakarzinome dar und zeigt als histologisches Charakteristikum tropfenförmige neoplastische Tubuli, welche mit einreihigem Epithel ausgekleidet sind und in kollagenreichem Bindegewebe eingebettet sind. Ein Befall regionärer axillärer Lymphknoten ist bei den zumeist kleinen Tumoren < 1 cm sehr selten. Die meisten tubulären Mammakarzinome weisen einen positiven Hormonrezeptorstatus und einen negativen HER2-Status auf. Die Prognose der tubulären Mammakarzinome ist sehr gut, die krankheitsfreie 10-Jahres-Überlebensrate beträgt mehr als 90 Prozent. Eine Fernmetastasierung ist extrem selten (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021, World Health Organization, 2019, Sullivan et al., 2005, Zandrino et al., 2006).

Das muzinöse Mammakarzinom hat einen Anteil von 2 Prozent aller invasiven Mammakarzinome. Mikroskopisch lassen sich gleichförmige Karzinomzellansammlungen in extrazellulär befindlichen Schleimseen darstellen. In einer retrospektiven Analyse von Di Saverio et al. mit mehr als 11000 Patientinnen mit reinem muzinösen Mammakarzinom zeigt sich in mehr als 50 Prozent der Fälle ein histologisch gut differenziertes G1-Karzinom. Das Erkrankungsalter liegt weit über dem durchschnittlichen Erkrankungsalter des Mammakarzinoms. Die meisten Fälle eines muzinösen Mammakarzinoms sind Hormonrezeptor positiv und HER2-negativ. Das rein muzinöse Mammakarzinom geht mit einer günstigen Prognose einher; die 10-Jahresüberlebensrate liegt bei über 80 bis 100 Prozent. Ein regionärer Lymphknotenbefall ist sehr selten, wobei ein positiver Nodalstatus einen verstärkten negativen Effekt auf die Prognose darstellt (Di Saverio et al., 2008, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021, Kashiwagi et al., 2013, Shousha et al., 1989).

Das medulläre Mammakarzinom wird in der aktuellsten fünften Auflage der WHO-Klassifikation für Brusttumore von 2019 nicht mehr als eigenständiger spezieller histologischer Subtyp des Mammakarzinoms gewertet und auch nicht, wie in der vierten Auflage, zu der Gruppe der Karzinome mit medullären Eigenschaften gezählt. Vielmehr gehört das medulläre Mammakarzinom nun als invasives Mammakarzinom NST mit medullärem Muster in die Gruppe der NST-Karzinome mit spezieller Komponente. Dies wird mit der niedrigen Fallzahl und dadurch einhergehenden geringen Reproduzierbarkeit zur Abgrenzung des medullären Mammakarzinoms begründet, denn es entspricht weniger als einem Prozent aller invasiven Mammakarzinome (Cserni, 2020, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021). Aufgrund des in dieser Dissertation genutzten Kollektivs mit Diagnosestellung zwischen 1990 und 2013 wurde das medulläre Mammakarzinom als eigenständiger histologischer Subtyp gewertet. Histologisch zeigen sich scharfe Tumorgrenzen, ein synzytiales Wachstumsmuster, eine ausgeprägte lymphozytäre Begleitinfiltration sowie auf der anderen Seite typischerweise einen histologisch schlechten Differenzierungsgrad, G3, einen triple-negativen Rezeptorstatus für Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptoren sowie eine hohe Proliferationsrate. Das Erkrankungsalter ist im Schnitt niedriger als bei anderen Mammakarzinomen und es kommt zu einer Häufung von BRCA-1-Mutationen (Lyndin et al., 2022, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021, Romaniuk et al., 2015). Trotz der oben genannten prognostisch ungünstigen Komponenten

hat das medulläre Mammakarzinom im Vergleich zum NST-Mammakarzinom ohne spezielles Muster eine bessere Prognose (Lim et al., 2010, Martinez et al., 2011, Elston and Ellis, 2002).

Intrinsische Subtypen und Genexpressionsmuster

Das Mammakarzinom kann des Weiteren in seine intrinsischen Subtypen unterteilt werden. Diese sind Ergebnis multipler Studien, welche spezielle Genexpressionsmuster zur molekularen Risikoeinstufung von Mammakarzinomen herausgearbeitet haben. Bereits im Jahr 2000 zeigte die Untersuchung von 65 Tumorexizidaten mittels komplementärer DNA-Mikroarray durch Perou et al. das Herausbilden von verschiedenen Subgruppen: Hormonrezeptor-positive Tumore mit dem Genexpressionsmuster ähnlich dem von luminalen Brustepithelzellen, daher „Luminal-like“ genannt, die Gruppe der „ErbB2-positiven“ Tumore mit einer Überexpression von HER2, die „basal-like“ Tumoren, bei denen Gene überexprimiert sind, welche typisch für basale Brustepithelzellen sind und zuletzt eine Gruppe von „normal-like“ Tumoren, dessen Genexpressionsmuster sich nicht wesentlich von normalem Brustgewebe unterscheiden (Perou et al., 2000). In weiterführender Forschungsarbeit gelang es unter anderem in einer Studie von Sørlie und Perou et al. eine weitere Unterteilung der Luminal-like-Tumoren und eine Abstufung der Prognoseeinschätzung der einzelnen Subtypen vorzunehmen (Sørlie et al., 2001). Die verschiedenen Gruppen unterscheiden sich also deutlich in Prognose und Therapieansprechen. Man unterscheidet mit abnehmender Prognose die Gruppen Luminal A, Luminal B, HER2-enriched und Basal-like (Parker et al., 2009, Hu et al., 2006, Fan et al., 2006). Im klinischen Alltag sind diese genetischen Testmöglichkeiten nur begrenzt verfügbar; daher gibt es diverse Studien, die die Möglichkeit aufzeigen auf Grundlage einer ubiquitär verfügbaren immunhistochemischen Analyse die Zuordnung zu oben genannten intrinsischen Subtypen zu realisieren (Maisonneuve et al., 2014). Entscheidend dafür sind der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, der HER2-Rezeptorstatus und die Bestimmung des Ki-67 als Proliferationsrate. Die Bedeutung der HER2-Überexpression und Proliferations-signatur unter anderem des MKI67-Gens zur Unterscheidung zwischen Luminal A und Luminal B wurde ursprünglich durch Loi et al. und Cheang et al. publiziert (Cheang et al., 2009, Loi et al., 2009). Bei der St. Gallen-Konferenz 2013 haben sich dementsprechend folgende intrinsische Subtypen herausgebildet mit abnehmender Prognose: Luminal A, Luminal B, HER2luminal, HER2nonluminal und Triple-negativ.

Intrinsische Subtypen, Multigentests	Intrinsische Subtypen, immunhistochemisch
Luminal A – Recurrence Risk „niedrig“ in Multigenanalysen	Luminal A – ER + PR positiv – HER2 negativ – Ki-67 < 20 %
Luminal B – Recurrence Risk „hoch“ in Multigenanalysen	Luminal B – ER positiv – HER2 negativ – PR niedrig/negativ oder Ki-67 ≥ 20 % HER2luminal – ER/PR positiv – HER2 positiv
Erb-B2 overexpression	HER2nonluminal – ER und PR negativ – HER2 positiv
Basal-like	Triple-negativ – ER und PR negativ – HER2 negativ

Tabelle 1 Intrinsische Subtypen St. Gallen Konsens 2013 (Goldhirsch et al., 2013)

Nachfolgende Studien haben jedoch gezeigt, dass die Zuordnung zu den ursprünglich mittels Multigentests festgelegten Gruppen nur begrenzt funktioniert und eine Übereinstimmung der ermittelten Subtypen mittels vereinfachter immunhistochemischer Charakteristika nur teilweise vorliegt (Prat et al., 2015). Daher hat der St. Gallen-Konsensus für das frühe Mammakarzinom 2015 diese Art der Einteilung relativiert und bestärkt, dass eine zuverlässige Zuordnung nur über Multigentests möglich sei (Coates et al., 2015). Eine Abgrenzung zwischen Luminal A und Luminal B ist besonders bei Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumoren wichtig, um zu unterscheiden, welche Patientin in dieser Gruppe von einer Chemotherapie profitiert. Diese Unterscheidung kann heutzutage weiterhin nur mit Hilfe eines Multigen-Assays zuverlässig erfolgen. Laut des internationalen St. Gallen-Konsens für das frühe Mammakarzinom 2023 ist eine Zuordnung zu Luminal A und Luminal B auf Grundlage des Ki-67-Wertes bis heute aufgrund nicht endgültig validierter Cut-off-Werte nicht zuverlässig möglich (Curigliano et al., 2023, Nielsen et al., 2020, Denkert et al., 2019). Der vorletzte St. Gallen-Konsens von 2021 hat sich jedoch mit Mehrheit für die Empfehlung einer Chemotherapie bei einem Ki-67 von ≥ 30 Prozent und gegen eine Chemotherapieempfehlung bei einem Ki-67-Wert von ≤ 5 Prozent ausgesprochen (Burstein et al., 2021). Auch die Divergenz zwischen dem immunhistochemisch eingeteilten triple-negativen Mammakarzinom und dem mittels Multigenarray bestimmten Basal-like-Mammakarzinom ist therapeutisch entscheidend. So entsprechen nur circa 70 bis 80 Prozent der triple-negativen Karzinome dem basal-like Genexpressionsmuster und wiederum nur circa 70 Prozent der Basal-like-Tumore sind triple-negativ (Prat et al., 2015) und das gute Ansprechen auf Carboplatin des Basal-like-Subtypes kann nicht auf alle triple-negativen Mammakarzinome übertragen werden (Prat et al., 2013, Lehmann et al., 2011, Masuda et al., 2013).

Eine breitere Anwendung der Multigenarrays im Alltag würde somit zu einer individualisierteren Therapieentscheidung führen. Ein Schritt zur einfacheren Realisierung dieser Tests war die Entwicklung des PAM50, bei dem mittels Verwendung von qRT-PCR und Analyse von 50 Genen aus der ursprünglichen intrinsischen Genliste der Transfer zu formalin-fixiertem paraffin-eingebetteten Gewebe gelang (Parker et al., 2009).

Die verbreitetsten kommerziell erhältlichen Genexpressionssignaturen sind laut der aktuellen Empfehlungen der AGO, Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma 2023: der 70-Gen-Assay MammaPrint®, der 21-Gen-Recurrence Score Oncotype DX®, der 8-Gen-Assay Endopredict®, der 50-Gen-Assay Pam50 oder Prosigna® und der Breast Cancer Index®. MammaPrint®, Oncotype DX®, Endopredict® und Prosigna® werden darin sowohl bezüglich ihrer prognostischen als auch ihrer prädiktiven Aussagekraft eine eingeschränkte AGO- „+“ -Empfehlung ausgesprochen, wobei sowohl MammaPrint® als auch Oncotype DX® mit „A“ als Grade of Recommendation ein hohes Maß an klinischer Signifikanz zugesprochen wird. Genexpressionsprofile sollten laut der AGO-Empfehlung nur „im Kontext der klinisch pathologischen Faktoren, wie Tumorgroße, Nodalbefall, Grading, Ki-67, Hormonrezeptoren und HER2, eingesetzt werden“ (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2023b).

Der 70-Gen-Assay MammaPrint® ist bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom mit einer Tumorgroße unter 5 cm und bis zu drei regionär befallenen Lymphknoten applizierbar. Es erfolgt eine Einteilung in entweder niedriges oder hohes genetisches Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen. In der durch MammaPrint® detektierten genetischen Niedrigrisikogruppe beträgt ohne adjuvante Therapie das Risiko einer Fernmetastasierung innerhalb von 5 Jahren circa 5 Prozent und innerhalb von 10 Jahren 10 Prozent. In der genetischen Hochrisikogruppe hingegen beträgt ohne adjuvante Therapie das Risiko von Fernmetastasen innerhalb von 5 Jahren 22 Prozent und innerhalb von 10 Jahren 29 Prozent (Agendia NV, 2018). Die prospektiv randomisierte MINDACT-Studie mit mehr als 6000 Teilnehmerinnen zeigte, dass 46 Prozent der Patientinnen, die ursprünglich klinisch mit hohem Risiko eingestuft wurden, durch den 70-Gen-Assay in die genetische Niedrigrisikogruppe runtergestuft werden konnten und dabei unter alleiniger adjuvanter endokriner Therapie ein 94,4-prozentiges fernmetastasenfreies Fünfjahresüberleben zeigten, welches vergleichbar mit dem circa 95,9-prozentigem fernmetastasenfreien

Fünfjahresüberleben von Patientinnen mit chemoendokriner adjuvanter Therapie war (Audeh et al., 2019, Cardoso et al., 2016, Piccart et al., 2021).

Der Oncotype DX® ist ein 21-Gen-Assay für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom mit N0 bis N1-Situation ohne Fernmetastasierung, welcher anhand eines Recurrence Scores eine prognostische Aussage über das Auftreten von Fernmetastasen nach 9 Jahren in Prozent machen kann, wenn adjuvant alleine mit Tamoxifen therapiert wird. Zusätzlich beinhaltet Oncotype DX® einen prädiktiven Wert, indem der Test einen absoluten Chemotherapienutzen in Prozent angibt in Abhängigkeit des Recurrence Scores und des Alters der Patientin. Die prospektive TAILORx-Studie mit mehr als zehntausend Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen Mammakarzinompatientinnen konnte für die mit dem 21-Gen-Assay Oncotype DX® selektierte intermediäre Risikogruppe mit einem Recurrence Score zwischen 11 und 25 keinen Nachteil in krankheitsfreiem Überleben, metastasenfreiem Überleben und Overall Survival bei jeweils allein endokrin therapierten Patientinnen im Vergleich zu Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie und endokriner Therapie zeigen. Ausnahme bildete die Gruppe an Patientinnen ≤ 50 Jahre und einem Recurrence Score zwischen 16 und 25, bei denen sich ein steigender Benefit mit steigendem Recurrence Score nach erhaltener adjuvanter chemoendokriner Therapie in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie abzeichnete (Sparano et al., 2018). Für nodal-positive, Hormonrezeptor-positive, HER2-negative Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis maximal 3 befallenen regionären Lymphknotenmetastasen konnte die groß angelegte RxPONDER-Studie mit mehr als 5000 Teilnehmerinnen für Patientinnen mit einem Recurrence Score von ≤ 25 in Abhängigkeit ihres Menopausenstatus einen signifikanten Unterschied im Nutzen einer adjuvanten chemoendokrinen Therapie zeigen: prämenopausale Patientinnen zeigten ein längeres krankheitsfreies sowie fernmetastasenfreies Überleben, wenn sie zusätzlich zur endokrinen Therapie eine adjuvante Chemotherapie erhielten. In der postmenopausalen Gruppe konnte jedoch kein Vorteil einer adjuvanten chemoendokrinen Therapie im Vergleich zur alleinigen adjuvanten endokrinen Therapie gezeigt werden (Kalinsky et al., 2021).

2.1.5 Prognosefaktoren und prädiktive Marker

Prognose wird definiert als eine „auf empirischen Erkenntnissen beruhende Vorhersage von Verlauf, Dauer und Ausgang einer Krankheit.“ Sie kann sich auf die Überlebenschancen beziehen oder auf beispielsweise Funktionsteilbereiche (Pschyrembel Redaktion, 2016). Prognosefaktoren sind durch empirische Forschung bestätigte Charakteristika, die zu einem bestimmten Zeitpunkt Aufschluss über den weiteren Krankheitsverlauf geben. Die Vorhersage kann durch eine Therapie beeinflusst werden.

Prädiktive Marker hingegen sagen den wahrscheinlichen Effekt einer Therapiemaßnahme voraus und beziehen sich daher auf eine Vorhersage der Wirksamkeit einer Behandlung (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. and Kommission Mamma, 2023).

Eine klinische Relevanz von prognostischen Faktoren und prädiktiven Markern besteht nur dann, wenn sie zu einer Therapieentscheidungsfindung beitragen und neue Therapiewege zur Verbesserung der Überlebenschancen aufzeigen. Im klinischen Alltag spielen zusätzlich Faktoren wie Wirtschaftlichkeit, einfache Durchführung, Verfügbarkeit, Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit von Testergebnissen eine wesentliche Rolle und beeinflussen, ob ein prognostischer Faktor oder prädiktiver Marker breite Anwendung findet und die Anwendungsempfehlung internationaler Gremien erhält.

Im Folgenden werden führende Prognosefaktoren und prädiktive Marker auf Grundlage der aktuellsten S3-Leitlinien zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften von 2021, der aktuellsten Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma von 2023 sowie des letzten internationalen St. Gallen-Konsens für das frühe Mammakarzinom von 2023 beleuchtet.

TNM: Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Fernmetastasen

Als gesicherter prognostischer Faktor in Bezug auf den Verlauf des invasiven Mammakarzinoms gilt die pathologisch bestimmte Tumorgröße, pT, und der regionäre Lymphknotenstatus, pN, nach der internationalen TNM-Klassifikation der WHO. Eine groß angelegte amerikanische Studie, basierend auf der SEER-Datenbank mit knapp 25000 einbezogenen Mammakarzinomfällen, zeigte einen prognostischen Zusammenhang zwischen zunehmender Tumorgröße und abnehmender Überlebensraten, genauso wie einen Zusammenhang zwischen steigender Anzahl befallener regionärer Lymphknoten und abnehmendem Überleben. Tumorgröße und Lymphknotenbefall zeigten sich hier als unabhängige jedoch additiv agierende Prognosefaktoren (Carter et al., 1989). Auch bei der Subgruppe von Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen Mammakarzinomen konnte die Studie von Rakha et al. mit 830 Patientinnen die Tumorgröße als prognostischen Faktor bestätigen (Rakha et al., 2017).

Das Vorliegen eines fernmetastasierten Mammakarzinoms und somit Einstufung in das ICCC-Stadium IV korreliert mit einer schlechten Prognose; eine Studie von Wang et al. mit circa 18000 fernmetastasierten Patientinnen ergab ein medianes Überleben von 26 Monaten ab Diagnosestellung von Fernmetastasen. Die Studie hat zusätzlich gezeigt, dass unterschiedliche Lokalisationen der Fernmetastasen zu unterschiedlichen Überlebenszeiten führten. Die Patientinnen mit ossären Metastasen hatten dabei die besten Überlebenszeiten, wohingegen Patientinnen mit zerebralen Metastasen die schlechteste Prognose aufwiesen (Wang et al., 2019).

Die klinische prätherapeutische Einschätzung der lokalen Tumorausbreitung, cT, sowie des regionären Lymphknotenstatus, cN, können zusätzlich als prädiktive Marker für das Erreichen einer pathologischen Komplettremission durch neoadjuvante Chemotherapie herangezogen werden. So erhöht ein niedriges cT-Stadium und das klinische Fehlen von regionären Lymphknotenmetastasen die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer pathologischen Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie (Hong et al., 2021, von Minckwitz et al., 2011).

Histologisches Grading

Das histologische Grading nach dem von Elston und Ellis modifizierten Bloom-Richardson-System für das invasive Mammakarzinom ist als prognostischer Faktor besonders aussagekräftig und erhält sowohl von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie als auch von den S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften den höchsten Empfehlungsgrad als Prognoseparameter (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. and Kommission Mamma, 2023, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021). Bereits die Studie von Elston und Ellis aus dem Jahr 1991 mit circa 2000 Patientinnen zeigte eine starke Korrelation zwischen steigendem histologischem Grading und abnehmender Prognose (Elston and Ellis, 2002). Auch die Studie von Rakha et al. aus dem Jahr 2008 mit mehr als 2000 Mammakarzinompatientinnen konnte mittels multivariater Analysen das histologische Grading als unabhängigen Prognoseparameter bezüglich des brustkrebsspezifischen Überlebens und des krankheitsfreien Überlebens operabler Mammakarzinome darstellen (Rakha et al., 2008a). Schwartz et al. untersuchte 2013 anhand von über 160000 Mammakarzinomfällen aus der SEER-Datenbank, ob das histologische Grading auch unabhängig von der Tumorgröße und dem Lymphknotenstatus als prognostischer Marker zu sehen ist. Es zeigte sich ein signifikanter prognostischer Einfluss auf den Verlauf der Mammakarzinome: mit steigendem histologischem Grading kam es zu einem Abnehmen des Zehnjahresüberlebens unabhängig von Tumorgröße oder Nodalstatus (Schwartz et al., 2014). Kritisch zu sehen ist die nur mäßige Replizierbarkeit und Vergleichbarkeit sowohl in Bezug auf unterschiedliche Einstufung in der diagnostischen Stanzbiopsie und dem tumortragenden Operationsexzidat einerseits und der Diskordanz bezüglich des Gradings je nach Untersuchung und Untersucher andererseits (Rakha et al., 2018, Ough et al., 2011, Park et al., 2009).

In Bezug auf die Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie und dem Erreichen einer pathologischen Komplettremission ist das histologische Grading als prädiktiver Marker zu sehen. Je höher das histologische Grading, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer pathologischen Komplettremission (von Minckwitz et al., 2011).

Histologische Subtypen

Die unterschiedlichen histologischen Subtypen haben eine vielfach bestätigte prognostische Aussagekraft auf den Verlauf des invasiven Mammakarzinoms. Mit steigender Prognose kann man folgende Reihenfolge festlegen:

Invasives NST-Karzinom < Lobuläres Mammakarzinom < Medulläres Mammakarzinom < Muzinöses Mammakarzinom < Tubuläres Mammakarzinom (Fisher et al., 1990, Ellis et al., 1992, Cserni, 2020, Anderson et al., 2000).

Die Langzeitprognose zeigt sich bei Patientinnen mit NST-Mammakarzinom insgesamt schlechter im Vergleich zu den meisten anderen histologischen Subtypen (Ellis et al., 1992).

Prognostisch lässt sich in den ersten Jahren nach Diagnosestellung ein günstigerer Verlauf bei Patientinnen mit invasivem lobulärem Karzinom im Vergleich zu Patientinnen mit NST-Karzinomen zeigen. Im Langzeitvergleich nach mehr als 10 Jahren nach Erstdiagnose zeigt sich dieser Effekt jedoch in umgekehrter Weise, die Mortalität beim invasiven lobulären Karzinom übersteigt dann die Mortalität des NST-Mammakarzinoms (Pestalozzi et al., 2008, Rakha et al., 2008b, Harris et al., 1984).

Das medulläre Mammakarzinom, welches nach neuer WHO-Klassifikation zu der Gruppe der NST-Karzinome mit speziellem Muster gezählt wird, hat typischerweise einen histologisch schlechten Differenzierungsgrad, G3, einen triple-negativen Rezeptorstatus für Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptoren sowie eine hohe Proliferationsrate. Das Erkrankungsalter ist im Schnitt niedriger als bei anderen Mammakarzinomen und es kommt zu einer Häufung von BRCA-1-Mutationen (Lyndin et al., 2022, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021, Romaniuk et al., 2015). Trotz der oben genannten prognostisch ungünstigen Komponenten hat das medulläre Mammakarzinom im Vergleich zum NST-Mammakarzinom ohne spezielles Muster eine bessere Prognose (Lim et al., 2010, Martinez et al., 2011, Elston and Ellis, 2002).

Die Prognose der tubulären Mammakarzinome ist sehr gut, die krankheitsfreie 10-Jahres-Überlebensrate beträgt mehr als 90 Prozent. Eine Fernmetastasierung ist extrem selten (Rakha et al., 2010).

In Bezug auf das Eintreten einer pathologischen Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie kann die histologische Einteilung einen prädiktiven Marker darstellen, wenn auch weniger ausgeprägt als das histologische Grading, die Tumorgöße, der Nodalstatus oder der Rezeptorstatus bezüglich Östrogen, Progesteron und HER2 (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. and Kommission Mamma, 2023). Bei Patientinnen mit metaplastischem Mammakarzinom ist die Rate einer pathologischen Komplettremission, pCR, aufgrund einer neoadjuvanten Chemotherapie bedeutend reduziert und beträgt in Studien nur zwischen 2 und 11 Prozent der neoadjuvant behandelten metaplastischen Mammakarzinome (Wong et al., 2021, Al-Hilli et al., 2019) im Vergleich zu anderen histologischen Subtypen, wobei auch das lobuläre Mammakarzinom ein reduziertes Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie aufzeigt. In der Studie von Lips et al. zeigt sich bei lobulären Mammakarzinomen eine 14 Prozent niedrigere Rate an pCR im Vergleich zu NST-Karzinomen aus dem Kollektiv, wobei der Unterschied auch unabhängig vom Hormonrezeptorstatus und HER2-Status signifikant bleibt (von Minckwitz et al., 2011, Lips et al., 2012).

Resektionsränder

In der aktuellen S3-Leitlinie für das Mammakarzinom der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften wird für die Angabe des Resektionsrandstatus und des Sicherheitsabstandes zur Einschätzung der Prognose der

höchste Empfehlungsgrad ausgesprochen (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021).

Eine Metaanalyse von Houssami et al. aus dem Jahr 2013, welche 33 Studien mit insgesamt circa 28000 Mammakarzinompatientinnen betrachtete, zeigte ein sinkendes Risiko an Lokalrezidiven bei Patientinnen mit tumorfreien Exzisionsrändern, sprich R0 (Houssami et al., 2013). Auch die aktuelle Metaanalyse mit prospektivem Review von Bundred et al. von 2022 weist ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko, aber auch ein erhöhtes Risiko für Fernmetastasen bei R1-Situation oder einem Resektionsabstand von weniger als 2 Millimeter zum Tumorgewebe bei Brusterhaltender Therapie im frühen Mammakarzinomstadium nach (Bundred et al., 2022).

Peritumorale Lymphgefäßinvasion

Prognostisch wertvoll sind die Aussagen über eine peritumorale Lymphgefäßinvasion, welche pathologisch nach der aktuellen 8. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumore vorgenommen wird (Brierley et al., 2016). Neben diversen anderen Studien konnte die Metaanalyse von Gujam et al. die prognostische Aussagekraft von peritumorale Lymphgefäßinvasion zeigen: bei primär operablen Mammakarzinomen ging eine peritumorale Lymphgefäßinvasion insgesamt mit einer schlechteren Prognose bezüglich des rezidivfreien aber auch des Gesamtüberlebens einher. Auch Rakha et al. untersuchte circa 3800 Fälle von frühen Mammakarzinomen und zeigte einen starken Zusammenhang zwischen dem Auftreten von einer Lymphgefäßinvasion und dem brustkrebspezifischen Überleben sowie dem fernmetastasenfreien Überleben (Gujam et al., 2014, Rakha et al., 2012).

Hormonrezeptorstatus

Der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus spielt als Prognosefaktor vor allem im Rahmen der intrinsischen Subtypen eine Rolle. Dort weisen die Hormonrezeptor-positiven Luminal A und Luminal B-Mammakarzinome eine bessere Prognose verglichen mit den Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinomen auf (Parker et al., 2009). Beim Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinom besteht ein circa 1,5-fach erhöhtes Rezidivrisiko sowie ein ebenso erhöhtes Mortalitätsrisiko (Decker and Böcker, 2013).

Stärker als der prognostische Faktor spielt bei dem Hormonrezeptorstatus die prädiktive Komponente eine Rolle. Mittels des Hormonrezeptorstatus lässt sich eine klare Aussage über den wahrscheinlichen Effekt einer systemischen endokrinen Therapie machen. Eine Metaanalyse von Davies et al. aus dem Jahr 2011 vereinigte die Daten aus 20 Studien mit insgesamt mehr als 21000 Patientinnen und zeigte 15 Jahre nach Diagnosestellung eine Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität um circa 30 Prozent bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom und einer stattgehabten fünfjährigen Tamoxifentherapie. Dieses Ergebnis zeigte sich nahezu unabhängig vom Progesteronrezeptorstatus. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptorstatus hingegen zeigte eine fünfjährige Tamoxifentherapie keinen Effekt auf die Sterblichkeit und das Rezidivrisiko (Davies et al., 2011). Auch in Bezug auf das Erreichen einer pathologischen Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie hat der Hormonrezeptorstatus einen prädiktiven Wert: bei Hormonrezept-negativen Mammakarzinomen ist die Wahrscheinlichkeit für eine pathologische Komplettremission erhöht im Vergleich zu Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen. In der Metaanalyse von Houssami et al. aus 2012 zeigen triple-negative sowie Hormonrezeptor-negative/ HER2-positive Mammakarzinome die höchsten Raten an pCR (Houssami et al., 2013).

Alter

Dem Alter bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms wird laut Expertenkonsens der S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und der Empfehlungen der AGO Kommission Mamma zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes eine starke Empfehlung zur besseren Einschätzung der Prognose zugesprochen (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. and Kommission Mamma, 2023, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der

Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021). Je niedriger das Alter bei Erstdiagnose, desto höher das Risiko eines aggressiven Tumors und einer schlechteren Prognose. So zeigten Patientinnen jünger als 35 Jahre aus einer retrospektiven Kohortenstudie mit circa 22000 Brustkrebspatientinnen ein brustkrebspezifisches Zehnjahresüberleben von 69 Prozent, Frauen zwischen 35 und 39 Jahren ein 76-prozentiges mammakarzinomspezifisches Überleben und Patientinnen über 40 Jahre bei Erstdiagnose ein Zehnjahresüberleben von über 84 Prozent (Fredholm et al., 2009, Fredholm et al., 2016).

Als prädiktiver Marker für das Erreichen einer pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie scheint ein junges Alter die Wahrscheinlichkeit auf eine pathologische Komplettremission zu erhöhen (Houssami et al., 2013, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. and Kommission Mamma, 2023).

Ki-67

Die Bestimmung des Ki-67 als Proliferationsmarker erfolgt bereits an der Stanze routinemäßig und erlaubt eine prognostische Abschätzung vor allem in Bezug auf die prätherapeutische Zuordnung zu den intrinsischen Subtypen, insbesondere bei der Unterscheidung zwischen der prognostisch günstigen Luminal A-Gruppe und dem prognostisch schlechteren Luminal B-Typ. Dabei kann er, neben den bereits in diesem Kapitel genannten Prognosefaktoren, zur Entscheidungsfindung herangezogen werden, ob bei einer Patientin mit positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Rezeptorstatus eine Chemotherapie empfohlen werden soll. Ki-67 ist ein kontinuierlicher Marker, deshalb wird kontrovers über Grenzwerte diskutiert, ab denen von einem niedrigen oder hohen Risiko ausgegangen werden kann. Laut des internationalen St. Gallen-Konsens für das frühe Mammakarzinom 2023 ist eine Zuordnung zu Luminal A und Luminal B auf Grundlage des Ki-67-Wertes bis heute aufgrund nicht endgültig validierter Cut-off-Werte nicht zuverlässig möglich (Curigliano et al., 2023, Nielsen et al., 2020, Denkert et al., 2019). Der vorletzte St. Gallen-Konsens von 2021 hat sich jedoch mit Mehrheit für die Empfehlung einer Chemotherapie bei einem Ki-67 von ≥ 30 Prozent und gegen eine Chemotherapieempfehlung bei einem Ki-67-Wert von ≤ 5 Prozent ausgesprochen (Burstein et al., 2021). Die aktuellen S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften für das Mammakarzinom greifen Ki-67-Werte ab bereits ≥ 25 bereits als „erhöhtes Risiko“ auf; niedriges Risiko wird hier für Patientinnen mit Ki-67-Werten < 10 Prozent angegeben und ein intermediäres Risiko bei Werten zwischen 11 und 24 Prozent (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021). Die Metaanalyse von Petrelli et al. von 2015 bestätigt den unabhängigen prognostischen Wert von Ki-67 für das Overall Survival von Mammakarzinompatientinnen und bestärkt die These eines Cut-off-Wertes von ≥ 25 , welcher mit einem höheren Sterberisiko einhergeht (Petrelli et al., 2015). Zusätzlich wird diskutiert, ob ein Abfall des Ki-67 nach kurzer präoperativer endokriner Induktion eine positive prognostische Aussage zum Verlauf von Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen machen kann. Eine Studie mit 4480 postmenopausalen Patientinnen von Smith et al. und medianem Follow-up von circa 5 Jahren unter antihormoneller Therapie mit Aromataseinhibitoren zeigte eine bessere Prognose von Patientinnen mit niedrigem initialen Ki-67, aber auch bei solchen mit nach zwei Wochen erneut bestimmtem und dann niedrigem Ki-67-Wert (Smith et al., 2020).

Bei der Einschätzung des Wirkeffekts zum Erreichen einer pathologischen Komplettremission einer neoadjuvanten Chemotherapie kann die Bestimmung des Ki-67 ebenfalls herangezogen werden. Patientinnen mit hohem Ki-67 zeigen eine höhere Rate an pCR als Patientinnen mit niedrigem Proliferationsindex. Dies konnte unter anderem eine Metaanalyse von Chen et al. aus 2017 zeigen, worin Studien mit insgesamt knapp 11000 Fällen von Mammakarzinomen untersucht wurden (Chen et al., 2017).

HER2-Status

Der HER2-Rezeptorstatus wird ebenfalls routinemäßig bereits präoperativ an der Stanzbiopsie von Mammakarzinomen durchgeführt. Wie beim Hormonrezeptorstatus und der Ki-67-

Bestimmung trägt er zur immunhistologischen Zuordnung zu den intrinsischen Subtypen bei. Ein positiver HER2-Rezeptorstatus ist mit vermehrtem Zellwachstum, einer gesteigerter Angiogenese und Tumorinvasivität und dadurch mit höheren Raten an regionärem Lymphknotenbefall und Fernmetastasen assoziiert und gilt als Prognosefaktor (Moasser, 2007). Auch die Metaanalyse von Ross et al. zeigte einen vom Nodalstatus unabhängigen Zusammenhang zwischen positivem HER2-Status und einhergehenden höheren Rezidivraten und kürzerem Gesamtüberleben (Ross et al., 2009).

Eine besondere prädiktive Bedeutung kommt dem HER2-Status seit der Möglichkeit einer antikörpergestützten Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab zu. In der Studie von Slamon et al. zeigte sich unter anderem ein erhöhter Benefit einer First-line-Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit einem positiven HER2-Rezeptorstatus (Slamon et al., 2001). Ebenso konnte in der Untersuchung von Piccart-Gebhart et al. bei HER2-positiven Mammakarzinompatientinnen ein signifikant verbessertes rezidivfreies Überleben gezeigt werden, durch eine Komplettierung der Trastuzumabtherapie für ein Jahr nach adjuvanter Chemotherapie (Piccart-Gebhart et al., 2005). In Bezug auf eine pathologische Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie kann der HER2-Rezeptorstatus ebenfalls als prädiktiver Marker herangezogen werden. So zeigen HER2-positive Mammakarzinome eine erheblich höhere Rate an pCR durch eine neoadjuvante Chemotherapie als Mammakarzinome ohne Überexpression von HER2neu; dieser Effekt kann durch die bei HER2-positiven Mammakarzinomen mögliche Hinzunahme von Trastuzumab und Pertuzumab noch vergrößert werden und verbessert zusätzlich das Outcome (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. and Kommission Mamma, 2023, Takada and Toi, 2020).

Pathologische Komplettremission bei Luminal B/ Triple-negativen/ HER2positiven Karzinomen

Dem Vorliegen einer pathologischen Komplettremission, also dem Fehlen eines pathologischen Nachweises invasiver Tumorzellen im Operationspräparat, nach stattgehabter neoadjuvanter Chemotherapie eines invasiven Mammakarzinoms kommt eine prognostische Bedeutung zu. So gehen Luminal B-Karzinome, Mammakarzinome mit positivem HER2-Rezeptorstatus und triple-negative Mammakarzinome mit einer postneoadjuvanten pathologischen Komplettremission mit einer besseren Prognose einher, als Mammakarzinome mit oben genannten Charakteristika ohne pathologische Komplettremission. Dies kann als Entscheidungshilfe für eine postoperative Therapieempfehlung dienen, sodass je nach Ansprechen eine individuell angepasste Therapie erfolgen kann (Geyer et al., 2022, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. and Kommission Mamma, 2023, Curigliano et al., 2023).

uPA und PAI-1

Die Rolle von uPA und PAI-1 als Prognosefaktoren oder prädiktive Marker wird im Kapitel 2.2.3 näher beleuchtet.

2.2 Das uPA-System

2.2.1 Struktur und Funktion

Das uPA-System besteht aus der Serin-Protease Urokinase Plasminogenaktivator, kurz uPA, seinem natürlich vorkommenden Inhibitor Urokinase Plasminogenaktivator-Inhibitor, kurz PAI-1, und dem Urokinase Plasminogenaktivator-Rezeptor, kurz uPAR.

UPA wird unter anderem von „Zellen des Urogenitalsystems, Leukozyten, Fibroblasten, Makrophagen, Endothelzellen sowie Tumorzellen“ unter anderem der Mamma sezerniert (Hildenbrand et al., 2008).

Physiologischerweise spielt das uPA-System eine entscheidende Rolle in der Regulation der Fibrinolyse. Hierbei wandelt uPA durch Bindung am uPA-Rezeptor das Proenzym Plasminogen mittels Proteolyse in die Serinprotease Plasmin um. Das Protein Plasmin ist hauptverantwortlich für das Auflösen von Fibrinkonglomeraten. Plasmin bewirkt, genau wie die Faktor-VII-aktivierende Protease, kurz FSAP, über einen positiven Feedback-Mechanismus die Umwandlung von Pro-uPA in die aktive Form des uPAs. Durch eine kovalente Bindung von PAI-1 wird die Aktivität von uPA gehemmt. PAI-1 wirkt aber auch profibrinolytisch, indem es α_2 -Antiplasmin inhibiert (Reichel et al., 2012). In Abbildung 1 ist die Beteiligung des uPA-Systems bei der Fibrinolyse schematisch durch Reichel et al. aus dem Jahr 2012 dargestellt.

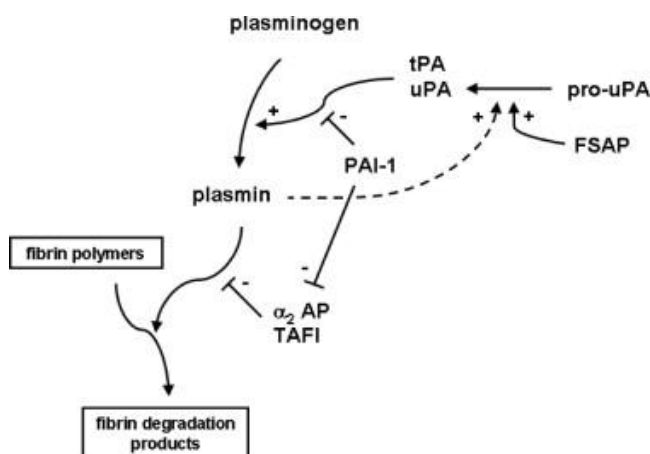


Abbildung 1 Schematische Darstellung Fibrinolyse (Reichel et al., 2012)

Neben seiner Rolle bei der Fibrinolyse wirkt das uPA-System auch in anderen komplexen Prozessen des Körpers mit, wie der Migration, Invasion und Adhäsion von Zellen, der Angiogenese sowie der Signaltransduktion und Apoptose. Auch bei Inflammationsprozessen ist das uPA-System involviert (Andreasen et al., 2000, Reuning et al., 1998).

2.2.2 Relevanz bei Tumorausbreitung

Die oben beschriebenen Prozesse, bei denen das uPA-System involviert ist, können sowohl physiologischer Natur sein als auch im pathophysiologischen Rahmen, wie der Tumorentstehung, Invasion und Metastasierung von Tumorzellen stattfinden.

Dies ist auf eine Überexpression des uPA-Systems zurückzuführen. Die Umwandlung von Plasminogen in das aktive Plasmin durch uPA bewirkt eine Destruktion der Extrazellulärmatrix und einen Abbau von Bestandteilen der Basalmembran, wie Lamin und Kollagen IV, was eine Metastasierung und Tumordinvasion begünstigt (Andreasen et al., 2000, Schmitt et al., 1992). Ebenso werden diese Abbauprozesse noch durch die zusätzliche Aktivierung von Metalloproteasen und Freisetzung von Wachstumsfaktoren verstärkt, was insbesondere die Angiogenese von Tumoren fördert. Hildebrand et al. haben 1999 nachgewiesen, dass

Monozyten und Makrophagen der Blutbahn, welche eine hohe Expression von uPA-Rezeptoren aufweisen, gezielt in inflammatorische Bereiche in der Nähe von Tumorgewebe transportiert werden und dort zu einer hohen Freisetzung von uPA führen, was wiederum das Wachstum von Tumoren unterstützen kann (Hildenbrand et al., 1999). Komplexbildungen zwischen uPAR und Integrinen, wie Vitronectin, führen zur Möglichkeit der Modulation von Zelladhäsion durch das uPA-System (Wei et al., 1996).

2.2.3 uPA und PAI-1 als Prognosefaktor beim invasiven Mammakarzinom

Der Urokinase Plasminogenaktivator, uPA, und der Urokinase Plasminogenaktivator Inhibitor Typ 1, PAI-1, stellen einen Prognosefaktor dar, welcher im klinischen Alltag zuletzt nur noch wenig Anwendung findet. So ist in der aktuellen AGO-Richtlinie der Kommission Mamma von 2023 keine Empfehlung mehr für die Bestimmung von uPA oder PAI-1 ausgesprochen worden. Diese Entscheidung liegt laut AGO in erster Linie nicht an fehlender bewiesener prognostischer Bedeutung, sondern an einem fehlenden breiten Testangebot (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2023a). Auch in den S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften für das Mammakarzinom von 2021 wird sich mehrheitlich gegen die Empfehlung des Heranziehens von uPA und PAI-1 als Prognosefaktoren zur Entscheidungsfindung bezüglich einer adjuvanten Systemtherapie bei Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen Mammakarzinomen ausgesprochen. Hierbei wird die aktuelle Studienlage als „unklar“ gewertet, sodass keine Aussage über Nutzen oder Schaden einer Anwendung von uPA und PAI-1 als Prognosefaktor laut der Expertenmeinung gemacht werden könne (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al., 2021).

Noch in den Richtlinien der AGO von 2018 wird die Bestimmung der uPA- und PAI-1-Konzentration bei nodal-negativen, HER2-negativen Mammakarzinompatientinnen mit einem histologischen Grading von G2 zur Entscheidungsfindung bezüglich einer adjuvanten Chemotherapie mit einem Level of Evidence von 1a bewertet (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. and Kommission Mamma, 2018).

Es lassen sich diverse Studien zitieren, die einen signifikanten unabhängigen prognostischen Wert von uPA und PAI-1 bekräftigen. Hierbei wird sich zumeist auf Hormonrezeptor-positiv, nodal-negativ Mammakarzinome bezogen. Breits 1988 zeigte Duffy et al., dass hohe uPA-Werte im Mammakarzinomgewebe mit einem deutlich kürzeren krankheitsfreien Überleben einhergehen (Duffy et al., 1988) und bekräftigte diese These 2014 erneut, wobei die Prognosefaktoren uPA und PAI-1 durch zwei Studien mit dem besten Level of Evidence untermauert werden, wie auch in den Richtlinien der AGO 2018 festgehalten (Duffy et al., 2014, Jänicke et al., 2001, Look et al., 2002, Harbeck et al., 2013). Look und Kollegen zeigen in ihrer Analyse von mehr als 8300 Mammakarzinomfällen, dass erhöhte uPA- und PAI-1-Konzentrationen nach dem Nodalstatus den zweitstärksten Prädiktor für ein schlechtes krankheitsfreies und Gesamtüberleben in ihrem Kollektiv darstellt. Cut-off-Werte werden für uPA auf 3 ng/mg Protein und für PAI-1 auf 14 ng/mg Protein festgelegt, wobei gemessene Werte kleiner der Grenzwerte für eine niedrige Risikogruppe und Werte größer oder gleich des Cut-off-Wertes für ein hohes Risiko sprechen (Jänicke et al., 1994, Jänicke et al., 2001). Die Studie von Völker et al. von 2018 vergleicht die Ergebnisse der Bestimmung und zusammengefassten Betrachtung von uPA, PAI-1 und Ki-67 mit der Durchführung eines Multigenassay, in diesem Fall Onkotype DX®. Es zeigen sich bei unterschiedlichen Kosten und technischem Aufwand für beide Untersuchungsmethoden ähnliche Recurrence Score-Werte (Völker et al., 2018).

Die Hypothese eines zusätzlichen prädiktiven Nutzens von uPA und PAI-1 bezüglich der Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie wird von mehreren Forschungsgruppen aufgestellt, unter anderem der von Manders et al. 2004 und der von Borstnar et al. 2010 (Borstnar et al., 2010, Manders et al., 2004).

3 Material und Methoden

3.1 Einschlusskriterien

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Studie, bei der insgesamt 727 Mammakarzinompatientinnen, die sich in der Universitätsmedizin Mainz zwischen den Jahren 1986 bis 2013 in Behandlung fanden, eingeschleust wurden. Einschlusskriterium war ein negativer Nodalstatus, das Vorliegen der Proteasenkonzentrationen von uPA und PAI-1 im Tumorgewebe bei Erstdiagnose sowie zumindest eine Angabe als Follow-up bezüglich des Krankheitsverlaufes nach Erstdiagnosedatum. Es wurden nur Patientinnen in die Untersuchung aufgenommen, welche sich einer primär operativen Therapie unterzogen hatten, brusterhaltend oder mittels Mastektomie. Patientinnen mit vorangegangener neoadjuvanter Chemotherapie, Rezidivkarzinomen, bilateralen Mammakarzinomen sowie multifokalen unilateralen Mammakarzinomen mit unterschiedlichen Tumorentitäten wurden nicht berücksichtigt.

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Proteasenkonzentration

Die Werte der uPA- und PAI-1-Konzentrationen aus dem Labor für gynäkologische Endokrinologie der Universitätsmedizin Mainz wurden in einer vorangegangenen Dissertation aus dem Jahr 2014 mit dem Titel „Korrelation von uPA/PAI-1 mit dem histologischen Typ und den intrinsischen Subtypen beim Mammakarzinom“ ermittelt und für diese Dissertation herangezogen. Die Proteinbestimmung erfolgte mittels des Pierce BCA Protein Assay Kit von Thermo Scientific. Die Bestimmung der uPA- und PAI-1-Konzentration erfolgte durch den FEMTELLE uPA/PAI-1-ELISA-Kit der Firma American Diagnostica. Zur weiteren Bearbeitung der Daten wurde für jede der beiden Proteasen eine kategoriale Variable definiert, welche mittels eines Cut-off-Wertes die Zuordnung zu einer niedrigen oder hohen Proteasenkonzentration ermöglichte. Alle uPA-Konzentrationen < 3 ng/ mg Gesamtprotein wurden als niedrig definiert, uPA-Werte ≥ 3 ng/ mg Gesamtprotein als hoch. Bei PAI-1 wurde der Cut-off-Wert bei 14 ng/ mg Gesamtprotein festgelegt. Die Auswahl der Cut-off Werte erfolgte entsprechend der Ergebnisse von Jänicke et al. (Jänicke et al., 2001).

3.2.2 Histologische Subtypen

Die Bestimmung des histologischen Subtypes erfolgte routinemäßig durch das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz nach den WHO-Kriterien. Insgesamt konnten 17 unterschiedliche histologische Entitäten differenziert werden: NST-Mammakarzinom, invasives lobuläres Mammakarzinom, muzinöses Mammakarzinom, tubuläres Mammakarzinom, apokrines Mammakarzinom, mikropapilläres Mammakarzinom, kribriiformes Mammakarzinom, adenozytisches Mammakarzinom, metaplastisches Mammakarzinom, lobulär gemischtes Mammakarzinom, tubulär gemischtes Mammakarzinom, muzinös gemischtes Mammakarzinom, neuroendokriner Tumor der Brust, papilläre Neoplasie der Brust sowie das medulläre, das medullär basal-like und das klarzellige Mammakarzinom. Die letzten drei Subtypen wurden zur Analyse in dieser Dissertation entsprechend der aktuellsten fünften Auflage der WHO-Klassifikation von Brusttumoren von 2019 zu den NST-Mammakarzinomen gezählt als NST-Karzinome mit speziellem Muster, weshalb letztlich mit 14 unterschiedlichen Entitäten gearbeitet wurde.

3.2.3 Intrinsische Subtypen

Die Zuordnung eines intrinsischen Subtypes erfolgte in diesem Kollektiv anhand der immunhistochemischen Charakteristika: Hormonrezeptorstatus, HER2-Status sowie Proliferationsindex Ki-67, entsprechend des Sankt Gallen Konsensus von 2013.

Luminal A	ER \geq 1 % und PR \geq 20 % HER2 negativ Ki-67 < 20 %
Luminal B	ER \geq 1 % HER2 negativ Ki-67 > 20 % oder PR < 20 %
HER2luminal	ER > 1 %, jedes PR HER2 positiv Ki-67 unabhängig
HER2nonluminal	HER2 positiv ER und PR negativ Ki-67 unabhängig
Triple-negativ	ER und PR negativ HER2 negativ Ki-67 unabhängig

Tabelle 2 Intrinsische Subtypen - Immunhistochemische Einteilung nach St. Gallen Konsens 2013

3.2.4 pT-Stadium

Die Zuteilung zu den einzelnen T-Stadien des internationalen TNM-Systems erfolgte zunächst durch das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz. Zur weiteren statistischen Verarbeitung wurde das Kollektiv in dieser Dissertation lediglich in die vier Hauptkategorien pT1 bis pT4 ohne weitere Untergruppierung eingeteilt mit folgender Definition:

pT1 = Tumor \leq 2 cm

pT2 = Tumor > 2 cm und \leq 5 cm

pT3 = Tumor > 5 cm

pT4 = Tumor jeder Größe mit folgender direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut: Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur, Ödem, Peau d'orange oder Ulzeration der Brusthaut oder ipsilaterale Satellitenknötchen der Haut, inflammatorisches Mammakarzinom.

3.2.5 Histologisches Grading

Die Bestimmung des histologischen Gratings erfolgte als Routinediagnostik durch das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz nach dem durch Elston und Ellis modifizierten Bloom-Richardson-System. Dies erfolgte auf Grundlage der drei folgenden histologischen Merkmale: Anteil der tubulären Differenzierung, Zellkernpleomorphie und Mitosezahl pro zehn High power field.

Scorewerte	Tubulusausbildung	Zellkernpleomorphie	Mitosezahl/ 10 HPF
1	> 75 %	Gering	0 - 5
2	10 – 75 %	Mittelgradig	6 - 11
3	< 10 %	Stark	> 12

Tabelle 3 Histologisches Grading - Modifizierter Score nach Elston und Ellis

Summe der Scorewerte: 3 - 5 = G1 = gut differenziert
 6 - 7 = G2 = mäßig differenziert
 8 - 9 = G3 = schlecht differenziert

3.2.6 Proliferationsrate

Der Proliferationsindex wurde durch Auswertung der Daten aus dem Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz ermittelt. Zur Bestimmung des Tumorwachstums wurde im Rahmen der Routinediagnostik der Proliferationsmarker Ki-67 mit dem monoklonalen Antikörper MiB-1 herangezogen, um durch eine immunhistologische nukleäre Färbung die sich gerade teilenden Zellen ablesen zu können. Nach Empfehlung des Sankt Gallen Konsens wurde als Cut-off-Wert 20 % definiert, sodass der Proliferationsindex in zwei Kategorien unterteilt werden konnte:

Niedrig= Ki-67 < 20 %

Hoch = Ki-67 ≥ 20 %

3.2.7 HER2-Status

Die Bestimmung des HER2-Status erfolgte durch das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz. Bei den vorliegenden Daten des Kollektivs handelt es sich um eine Bestimmung des HER2-Status mittels Immunhistologie oder In-situ-Hybridisierung, CISH/FISH, entsprechend der ASCO/CAP-Richtlinien 2007.

HER2 negativ	- Score 0-1 - Score 2 ohne Nachweis einer Genamplifikation mittels In-Situ-Hybridisierung
HER2 positiv	- Score 3 - Score 2 mit Nachweis einer Genamplifikation mittels In-Situ-Hybridisierung

Tabelle 4 Definition HER2-Status

3.2.8 Hormonrezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus wurde routinemäßig durch das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz ermittelt. Dies erfolgte auf Grundlage immunhistochemischer Untersuchungen. Die Interpretation erfolgte nach dem immunreaktiven Score nach Remmele, kurz IRS. Hierbei wurde der Anteil der nukleär gefärbten Zellen und die Färbeintensität bestimmt und miteinander multipliziert, entsprechend folgender Regel:

IRS 0-12 = Score „Färbeintensität“ x Score „Anteil positiver Zellkerne“

Punktescore	Farbintensität	Anteil positiver Zellkerne in %
0	Keine Anfärbung	0
1	Schwach	≤ 10
2	Mittel	11 - 50
3	Stark	51 - 80
4	-	> 80

Tabelle 5 Hormonrezeptorstatus - Punktescore nach Remmele

Daraus ergibt sich ein Bereich zwischen IRS 0 bis IRS 12. Nach aktueller S3-Leitlinie für das Mammakarzinom, Stand Juni 2021, ergibt sich ab 1 % positiver Tumorzellkerne, sprich IRS ≥ 1, bereits die Definition als positiver Hormonrezeptorstatus. In der vorliegenden Dissertation wurden jene Fälle als hormonrezeptorpositiv gewertet, bei denen mindestens der Östrogen- und/ oder Progesteronrezeptor einen IRS-Wert von 1 - 12 aufwies.

3.2.9 Risikoklassifikation nach Sankt Gallen

Die Risikoeinteilung des Kollektivs erfolgte nach der Klassifikation von Sankt Gallen aus dem Jahr 2007 in drei Gruppen mit aufsteigender Risikobewertung (Goldhirsch et al., 2007). Aufgrund des Einschlusskriteriums eines nicht vorliegenden regionären Lymphknotenbefalls, liegt in diesem Kollektiv von 727 Patientinnen keine Patientin mit einer hohen Risikobewertung vor. Die Risikoklassifikation wurde wie folgt definiert:

Geringes Risiko	<p>Alle folgenden Kriterien mussten erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumorausdehnung ≤ 2cm - Histologisches Grading G1 - Kein regionärer Lymphknotenbefall pN0 - Keine Gefäßinvasion V0 - Östrogenrezeptor oder Progesteronrezeptor positiv - HER2 negativ - Alter bei Erstdiagnose ≥ 35 Jahre
Mittleres Risiko	<p>pN0 und mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumorausdehnung > 2cm - Histologisches Grading G2 oder G3 - Gefäßinvasion V1 - Hormonrezeptoren negativ - HER2 positiv - Alter bei Erstdiagnose < 35 Jahre <p>oder</p> <p>1-3 befallene regionäre Lymphknoten und beide folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Östrogen- und/ oder Progesteronrezeptor positiv - HER2 negativ
Hohes Risiko	<p>≥ 4 befallene regionäre Lymphknoten</p> <p>oder</p> <p>1-3 befallene regionäre Lymphknoten und mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hormonrezeptor negativ - HER2 positiv

Tabelle 6 Risikoklassifikation nach St. Gallen Konsens 2007

3.2.10 Risikoklassifikation nach NNBC-3

Eine Einteilung der 727 Fälle in eine weitere Risikoklassifikation erfolgte anhand der Kriterien der NNBC-3-Studie wie folgt:

Niedriges Risiko = Vorhandensein keiner der unten genannten Risikofaktoren

Hohes Risiko = Auftreten mindestens einer der Risikofaktoren

- Risikofaktoren:
- Alter bei Erstdiagnose < 35 Jahre
 - Histologisches Grading G3
 - Histologisches Grading G2 mit Tumorgröße >2 cm
 - HER2 positiv
 - Gefäßinvasion
 - Progesteronrezeptor negativ

3.2.11 Follow-up

Über die Studienzentrale der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit erfolgte im Rahmen dieser Dissertation der postalische Versand eines Fragebogens an alle Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom und vorliegenden uPA- und PAI-1-Konzentrationen. Im Fragebogen wurden sowohl das Wiederauftreten des Brustkrebses in Form eines Rezidivs oder einer Fernmetastasierung sowie deren zeitliches Auftreten und entsprechende Therapien abgefragt. Die Informationen aus erhaltenen Antwortschreiben wurden in einer Exceltabelle zusammengetragen. Alle erhaltenen Daten wurden mit denen im klinikinternen SAP-System vorliegenden Arztbriefen sowie Tumorboardfaszikeln abgeglichen, aktualisiert oder bei ausbleibender Rückmeldung ergänzt. Mit den durch das Follow-up erhaltenen Daten wurde das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und das fernmetastasenfreie Überleben ermittelt.

3.2.12 Organisation der Daten

Für alle Patientinnen wurden aus den zurückerhaltenen Fragebögen und dem klinikinternen SAP-System aus vorliegenden histopathologischen Befunden, Arztbriefen und Tumorboardfaszikeln folgende Daten in einer Exceltabelle anonymisiert und nach Zuordnung einer Studiennummer zusammengetragen:

- Studiennummer
- Geburtsdatum
- Überlebensstatus als kategoriale Variable mit
 - 1 = verstorben
 - 2 = lebend
 - 3 = lost to follow-up ohne Information zu Überleben zum letzten Beobachtungszeitpunkt
- Prognosestatus als kategoriale Variable mit
 - 0 = krankheitsfrei oder lost to follow-up
 - 22 = Progress jeglicher Art: Rezidiv, Metastasierung, kontralaterales Zweitkarzinom, Tod
- Fernmetastasenstatus als kategoriale Variable mit

- 0 = krankheitsfrei, Rezidiv, kontralaterales Zweitkarzinom, lost to follow-up
- 21 = fernmetastasiert oder tot
- Lokalrezidiv als kategoriale Variable mit
 - 0 = kein Lokalrezidiv, lost to follow-up
 - 1 = Lokalrezidiv
- Datum der Diagnose eines Lokalrezidivs
- Fernmetastasierung als kategoriale Variable mit
 - 0 = keine Fernmetastasierung, lost to follow-up
 - 1 = Fernmetastasierung
- Datum der Diagnose einer Fernmetastasierung
- Kontralaterales Zweitkarzinom als kategoriale Variable mit
 - 0 = kein kontralaterales Zweitkarzinom, lost to follow-up
 - 1 = kontralaterales Zweitkarzinom
- Datum der Diagnose eines kontralateralen Zweitkarzinoms
- Todesursache als kategoriale Variable mit
 - 0 = nicht verstorben
 - 1 = an Mammakarzinom verstorben
 - 2 = interkurrent
 - 3 = unbekannt
- Datum des Todes
- Datum der Erstdiagnose
- Datum des letzten Follow-up
- Beobachtungszeitraum = Zeit in Monaten von Erstdiagnose bis zum letzten Follow-up
- Recurrence-free survival = Event free survival = krankheitsfreies Überleben = Zeit in Monaten von Diagnosestellung bis Auftreten von Rezidiv, Fernmetastasierung, Zweitkarzinom oder Tod jeglicher Ursache
- Metastasenfreies Überleben = Zeit in Monaten von Diagnosedatum bis Diagnose einer Fernmetastasierung oder Tod jeglicher Ursache
- Overall Survival = Gesamtüberleben = Zeit in Monaten von Diagnosestellung bis Tod jeglicher Ursache oder Zeitpunkt des letzten Follow-up
- Art der primären operativen Therapie als kategoriale Variable mit
 - 0 = unbekannt
 - 1 = Brusterhaltende Therapie
 - 2 = Mastektomie
- Adjuvante Chemotherapie als kategoriale Variable mit
 - 0 = keine Chemotherapie

- 1 = FAC-Schema
- 2 = FEC-Schema
- 3 = Taxane statt 5-FU
- 4 = unbekannt
- Antikörperbasierte Therapie mit Trastuzumab/ Pertuzumab als kategoriale Variable mit
 - 0 = keine antikörperbasierte Therapie
 - 1 = antikörperbasierte Therapie
- Antihormonelle Therapie als kategoriale Variable mit
 - 0 = keine antihormonelle Therapie
 - 1 = Tamoxifen
 - 2 = Aromataseinhibitor alleine oder ergänzend zu Tamoxifen
 - 3 = unbekannt
- Radiatio als kategoriale Variable mit
 - 0 = keine Radiatio
 - 1 = Radiatio
 - 2 = unbekannt
- Alter bei Erstdiagnose
- Proliferationsindex in Prozent
- Ki-67-Status als kategoriale Variable mit
 - 0 = Ki-67 < 20 %
 - 1 = Ki-67 ≥ 20 %
- Tumorausdehnung = pT-Status nach der internationalen Tumorklassifikation des TNM-Systems als kategoriale Variable mit
 - 1 = pT1, Tumor ≤ 2 cm
 - 2 = pT2, Tumor > 2 cm und ≤ 5 cm
 - 3 = pT3, Tumor > 5 cm
 - 4 = pT4, Tumor jeder Größe mit folgender direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut: Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur, Ödem, Peau d'orange oder Ulzeration der Brusthaut oder ipsilaterale Satellitenknötchen der Haut, inflammatorisches Mammakarzinom
- Histologische Subtypen als kategoriale Variable mit
 - 1 = NST
 - 2 = NST lobulär gemischt
 - 3 = lobulär
 - 4 = papillär
 - 5 = mikropapillär

- 6 = medullär
- 7 = medullär basaler Typ
- 8 = tubulär
- 9 = NST tubulär gemischt
- 10= muzinös
- 11= partiell muzinös
- 12= duktal apokrin
- 13= kribriform
- 14= adenoid-zystisch
- 15= neuroendokrin
- 16= metaplastisch
- 17= partiell klarzellig

- Histologisches Grading nach dem von Elston und Ellis modifizierten Bloom-Richardson-System als kategoriale Variable mit

- 1 = Grad 1
- 2 = Grad 2
- 3 = Grad 3

- Intrinsischer Subtyp, immunhistochemisch, als kategoriale Variable mit

- 1 = Luminal A
- 2 = Luminal B
- 3 = HER2luminal
- 4 = HER2nonluminal
- 5 = Triple-negativ

- HER2-Status als kategoriale Variable mit

- 0 = negativ
- 1 = positiv

- Immunreaktiver Score für Östrogenrezeptor IRS 0-12

- Immunreaktiver Score für Progesteronrezeptor IRS 0-12

- Hormonrezeptorstatus als kategoriale Variable mit

- 0 = Hormonrezeptor negativ, definiert als IRS = 0 von Östrogen und Progesteron
- 1 = Hormonrezeptor positiv, definiert als IRS \geq 1 von Östrogen oder Progesteron

- Gefäßinvasion als kategoriale Variable mit

- 0 = keine Gefäßinvasion
- 1 = Invasion von Lymphbahnen, L1
- 2 = Invasion von Blutgefäßen, V1-2

- 3 = Lymphbahn- und Blutgefäßinvasion
- uPA-Konzentration im Tumor angegeben in ng uPA/ mg Gesamtprotein
- PAI-1-Konzentration im Tumor angegeben in ng PAI-1/ mg Gesamtprotein
- uPA-Status als kategoriale Variable mit
 - 0 = uPA-Konzentration niedrig, uPA < 3 ng/ mg Gesamtprotein
 - 1 = uPA-Konzentration hoch, uPA ≥ 3 ng/ mg Gesamtprotein
- PAI-1-Status als kategoriale Variable mit
 - 0 = PAI-1-Konzentration niedrig, PAI-1 < 14 ng/ mg Gesamtprotein
 - 1 = PAI-1-Konzentration hoch, PAI-1 ≥ 14 ng/ mg Gesamtprotein
- Proteasenstatus als kategoriale Variable mit
 - 0 = uPA- und PAI-1-Konzentration niedrig mit uPA < 3 ng/ mg und PAI-1 < 14 ng/ mg
 - 1 = uPA- und/ oder PAI-1-Konzentration hoch mit uPA ≥ 3 ng/ mg und/ oder PAI-1 ≥ 14 ng/ mg
- Risikoklassifikation nach Sankt Gallen 2007 als kategoriale Variable mit
 - 1 = geringes Risiko
 - 2 = mittleres Risiko
 - 3 = hohes Risiko, war hier nicht vertreten, da das Kollektiv nur Mammakarzinompatientinnen ohne regionären Lymphknotenbefall einschloss
- Risikoklassifikation nach NNBC-3 als kategoriale Variable mit
 - 1 = niedriges Risiko, definiert als Vorhandensein keiner der unten genannten Faktoren
 - 2 = hohes Risiko, definiert als das Auftreten eines der folgenden Risikofaktoren:
 - Alter bei Erstdiagnose < 35 Jahre, histologisches Grading G3, histologisches Grading G2 mit Tumorgröße >2 cm, HER2 positiv, Gefäßinvasion, Progesteronrezeptor negativ

3.3 Statistische Auswertung und Methoden

Zur statistischen Analyse der erhobenen Daten wurden zunächst alle Informationen in tabellarischer Form in das Programm Microsoft Excel 2016 eingespeist. Alle Werte wurden nach Zuordnung einer Studiennummer anonymisiert geführt. Es erfolgte die Darstellung der Werte in nominaler Form. Zur weiteren Auswertung wurden die Daten in das Statistikprogramm IMB SPSS 23 und IMB SPSS 27 übertragen.

Die Beschreibung des Patientenkollektivs erfolgte mittels Balkendiagrammen, Histogrammen, Boxplots und Kreuztabellen unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum für stetige Variablen. Es kam zur Aufstellung der Häufigkeitsverteilungen von kategorialen Variablen. Um erste Trends bezüglich der Korrelation der Proteasenkonzentrationen und anderen Prognosekriterien zu untersuchen, wurden Kreuztabellen und Chi-Quadrant-Unabhängigkeitstests durchgeführt.

Zur Analyse der Hypothese, ob in dem vorliegenden Kollektiv bei Patientinnen mit erhöhten Proteasenwerten kürzere Überlebenszeiten beobachtet wurden als bei Patientinnen mit Proteasenwerten unter den in Kapitel 3.2.1 erläuterten Cut-off-Werten, wurde das Gesamtkollektiv jeweils in zwei Gruppen dichotomisiert. Der Anteil mit erhöhten

Proteasenwerten wurde der Gruppe mit niedrigen Proteasenwerten im Rahmen eines Kaplan-Meier-Plots gegenübergestellt. Dabei wurden sowohl die beiden Proteasen uPA und PAI-1 einzeln betrachtet als auch der Proteasenstatus im Sinne einer Zusammenfassung beider Proteasen betrachtet. Der Vergleich der Überlebenszeiten des dichotomisierten Kollektivs gelang mittels Log Rank-Tests.

Um das Gesamtkollektiv von allen Seiten zu beleuchten, erfolgte auch für die anderen Prognosefaktoren, wie dem Alter bei Erstdiagnose, der histologischen Klassifizierung der WHO, den intrinsischen Subtypen, der Tumorgröße, dem histologischen Grading nach Elston und Ellis, dem Ki-67-Status, dem HER2-Status, dem Hormonrezeptorstatus, dem Gefäßinvasionsstatus, der Risikoklassifikation nach St. Gallen sowie der NNBC-3-Risikoklassifikation die Darstellung bezüglich der Überlebenszeiten mittels Kaplan-Meier-Kurven und der Vergleich mittels Log Rank-Test.

Im Anschluss erfolgte die Durchführung von univariaten sowie multivariaten Cox-Regressionsanalysen, um den Einfluss und die Stärke des Einflusses der Proteasenkonzentration sowie anderer etablierter Prognoseparameter auf die Überlebenszeiten des Kollektivs mittels Hazard Ratio zu verifizieren. Die Durchführung der multivariaten Cox-Regressionsanalysen erfolgte insbesondere zur Klärung der Frage, welche der Variablen auch unabhängig von den in die multivariate Analyse aufgenommen Prognosefaktoren einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeiten haben. Die Cox-Regressionsanalysen wurden mit der Einschluss-Methode durchgeführt.

Die Testverfahren, Kaplan-Meier-Plots sowie univariate Cox-Regressionsanalysen, wurden sowohl für das Gesamtkollektiv als auch in einzelnen Subgruppen durchgeführt, um zu eruieren, ob und wie sich ein möglicher Zusammenhang zwischen der Proteasenkonzentration von uPA und PAI-1 im Tumorgewebe und den Überlebenszeiten in speziellen Subgruppen, wie histologischen Subtypen oder intrinsischen Subtypen, verhält.

Das letzte Testverfahren stellte je ein großes multiples Cox-Regressionsmodell für jeder der drei Überlebenszeiten dar, welche mittels zufälliger Variablenselektion erfolgte. Anders als in den zuvor durchgeführten Cox-Modellen wurde hier die Methode: Rückwärts schrittweise, bedingt LR angewandt. Es wurden sieben voneinander unabhängige Variablen berücksichtigt. Das Ziel war es die relevantesten Prognosefaktoren auf das Überleben herauszufiltern.

In alle Cox-Regressionsanalysen wurden Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen als kategoriale Kovariaten gekennzeichnet und jeweils eine Ausprägung als Referenzkategorie definiert. Dies betraf folgende Variablen: Histologische Subtypen, intrinsische Subtypen, Tumorgröße pT und das histologische Grading.

Das Signifikanzniveau wurde für alle in dieser Arbeit durchgeführten Tests auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

Zur Gewährleistung der Qualität und Korrektheit dieser Dissertation erfolgte die statistische Planung, Auswertung und Interpretation in enger Absprache mit Herrn Gerrit Toenges und Frau Annekathrin Nedwed vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, kurz IMBEI, der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz im Rahmen von drei statistischen Beratungsterminen.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektives

4.1.1 Alter bei Erstdiagnose

Insgesamt wurden 727 Frauen mit nodal-negativem Mammakarzinom in das Patientinnenkollektiv aufgenommen. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose betrug 60,15 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,54 Jahren. Die jüngste Patientin erkrankte im Alter von 27 Jahren, die älteste Patientin mit 88 Jahren. 50 % der Patientinnen waren bei Erstdiagnose älter als 61 Jahre.

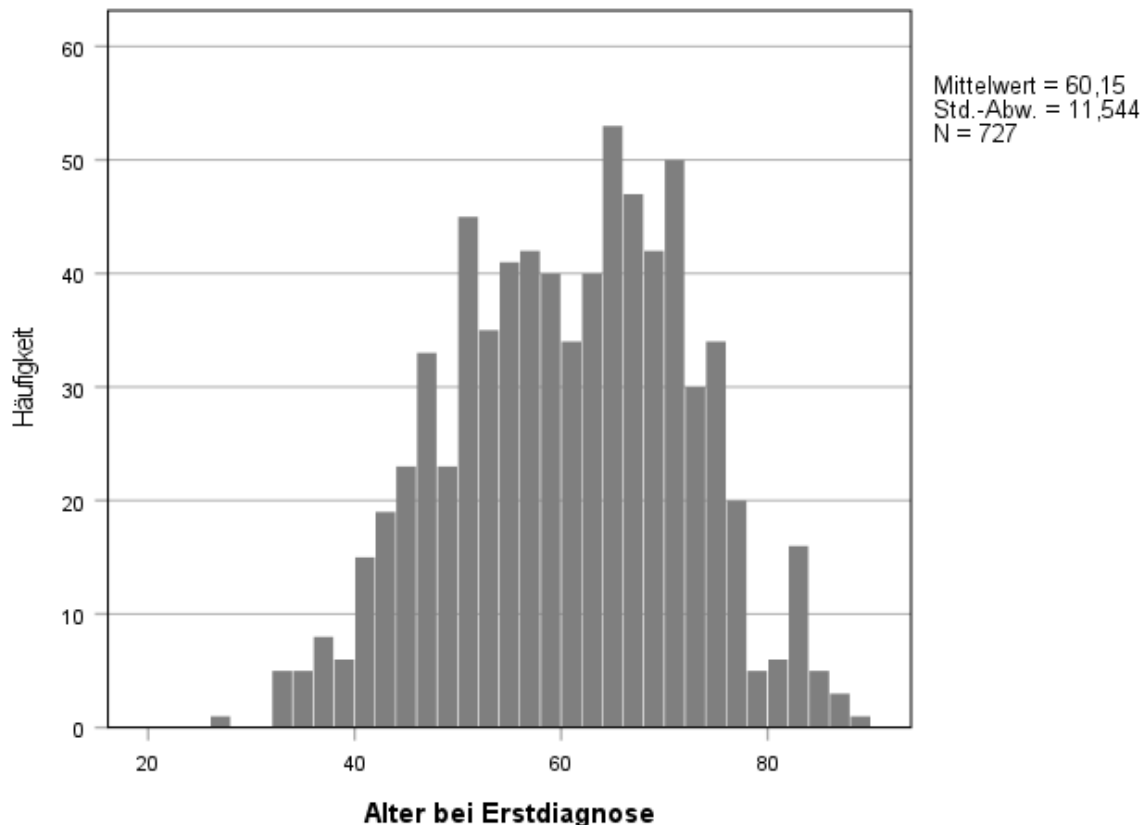


Abbildung 2 Histogramm Alter bei Erstdiagnose

4.1.2 Beobachtungszeitraum

In dieser Arbeit wurde der Beobachtungszeitraum als Zeitspanne von Datum der Erstdiagnose bis zum Datum des letzten Follow-up in Monaten definiert. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 115,42 Monate mit einer Standardabweichung von 52,84 Monaten, wobei der Median bei 116 Monaten lag. Die geringste Beobachtungszeit waren 0 Monate, bei der Patientin mit der längsten Beobachtungszeit wurde 375 Monate nach Erstdiagnosestellung das letzte Follow-up durchgeführt.

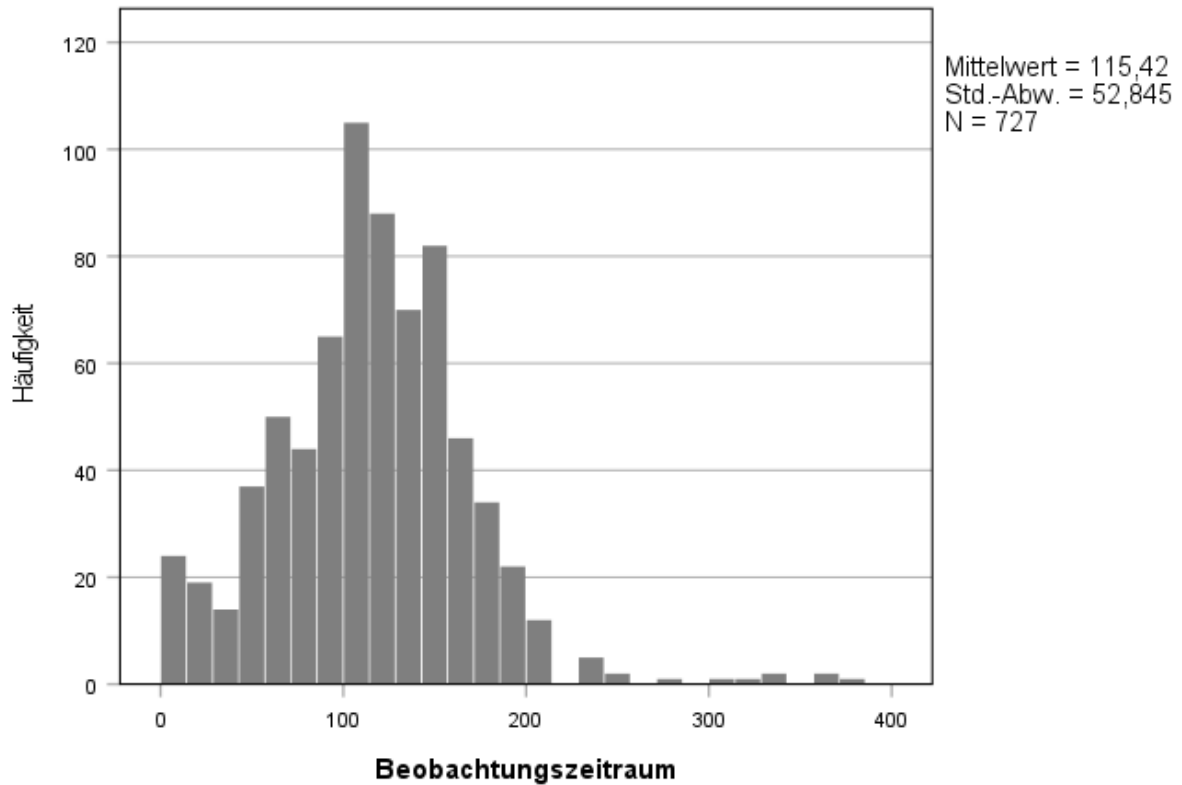


Abbildung 3 Histogramm Beobachtungszeitraum

4.1.3 Proteasenverteilung

Von allen 727 Patientinnen lag jeweils die Konzentration von uPA und PAI-1 in Nanogramm pro Milligramm Gesamtproteingehalt des Tumorgewebes vor. Die beiden niedrigsten Werte der Proteasenkonzentrationen lagen für uPA bei 0,2 ng/ mg Gesamtprotein und für PAI-1 bei 0,9 ng/ mg Gesamtprotein. Der höchste gemessene Wert im vorliegenden Kollektiv betrug für uPA 18,9 ng/ mg Gesamtprotein, für PAI-1 lag die höchste Konzentration bei 189,2 ng/ mg Gesamtprotein. Die durchschnittliche uPA-Konzentration lag bei 3,5 ng/ mg mit einer Standardabweichung von 2,53 ng/ mg, für die PAI-1-Konzentration ergab sich ein Mittelwert von 22,84 ng/ mg.

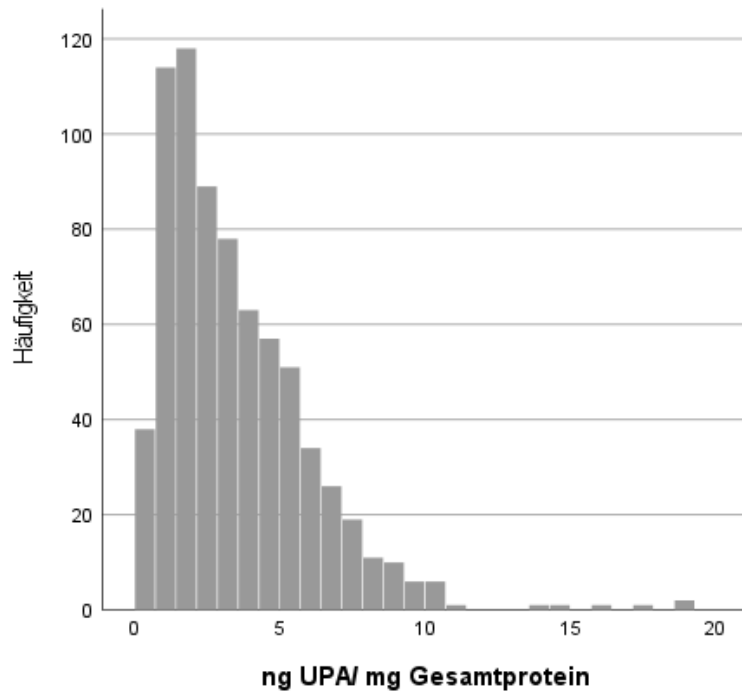


Abbildung 4 Histogramm uPA-Konzentration ng/ mg Gesamtprotein

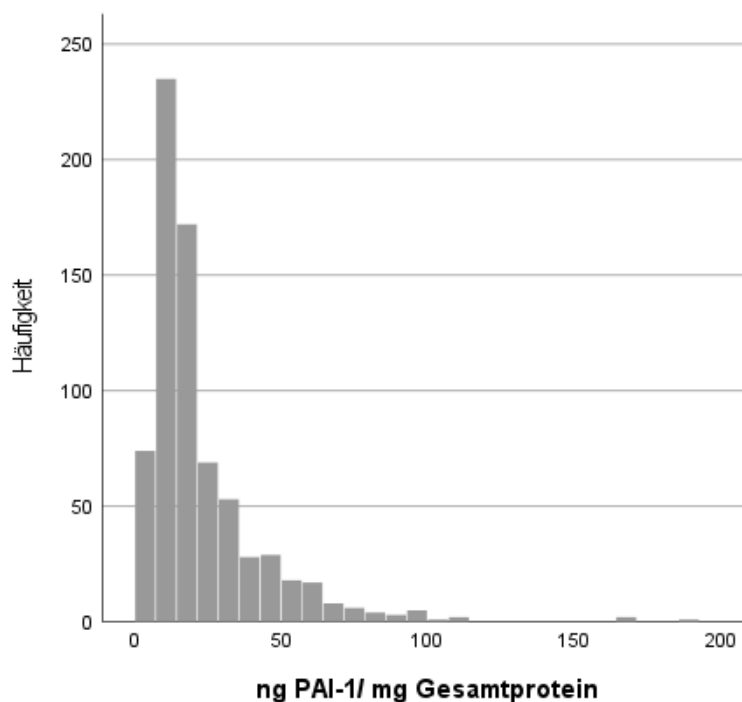


Abbildung 5 Histogramm PAI-1-Konzentration ng/ mg Gesamtprotein

Zur weiteren Bearbeitung der Daten wurde für jede der beiden Proteasen eine kategoriale Variable definiert, welche mittels eines Cut-off-Wertes die Zuordnung zu einer niedrigen oder hohen Proteasenkonzentration ermöglichte. Alle uPA-Konzentrationen < 3 ng/ mg Gesamtprotein wurden als niedrig definiert, uPA-Werte ≥ 3 ng/ mg Gesamtprotein als hoch. Bei PAI-1 wurde der Cut-off-Wert bei 14 ng/ mg Gesamtprotein festgelegt. Bezogen auf das Gesamtkollektiv zeigte sich die uPA-Konzentration zu 51 % niedrig und zu 49 % hoch. Bei PAI-1 hingegen fiel der Anteil an hoher Konzentration mit 59 % größer aus als bei uPA.

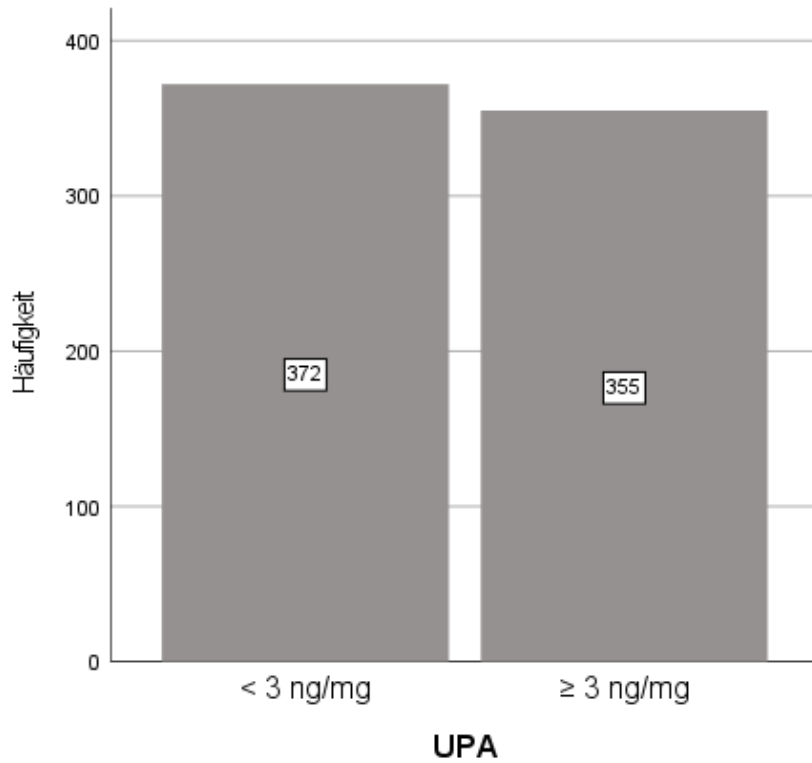


Abbildung 6 Balkendiagramm Verteilung uPA niedrig/ hoch

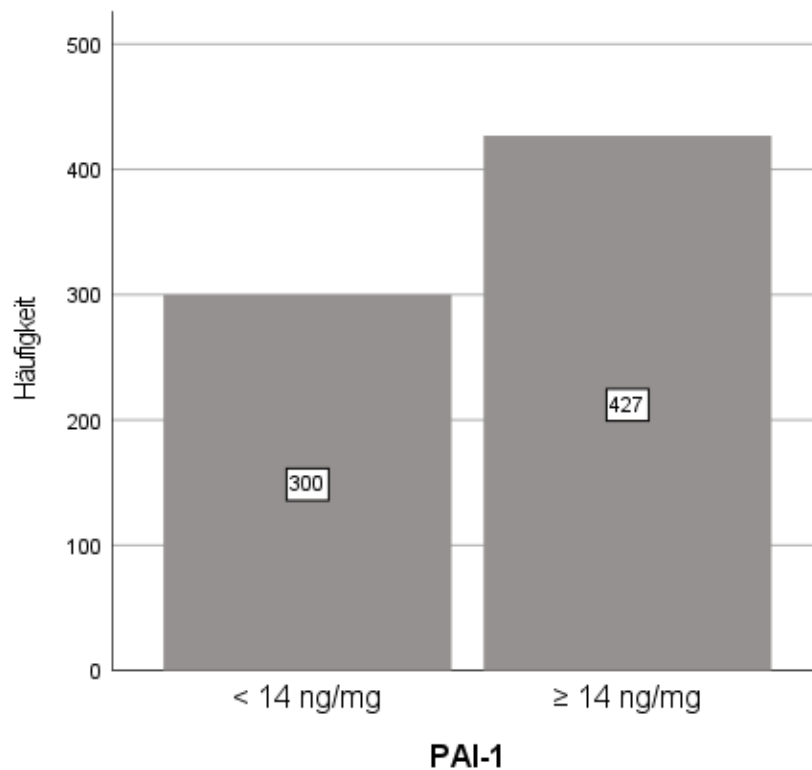


Abbildung 7 Balkendiagramm Verteilung PAI-1 niedrig/ hoch

Zusätzlich erfolgte eine Betrachtung des Kollektivs unter Berücksichtigung beider Proteasen und Zusammenfassen dieser zu einer kategorialen Variablen, wobei zwischen niedrig und hoch unterschieden wurde. Als niedriger Proteasenstatus wurden Fälle definiert, bei denen sowohl uPA als auch PAI-1 unter den jeweiligen Cut-off-Werten lagen. Als hoher Proteasenstatus galten alle Fälle, bei denen mindestens einer der beiden Proteasen den Cut-

off-Wert erreichte oder überschritt. Hierbei zeigte sich in 223 Fällen, also knapp 31 %, ein niedriger Proteasenstatus. In 504 Fällen, also 69 %, war mindestens eine Protease erhöht.

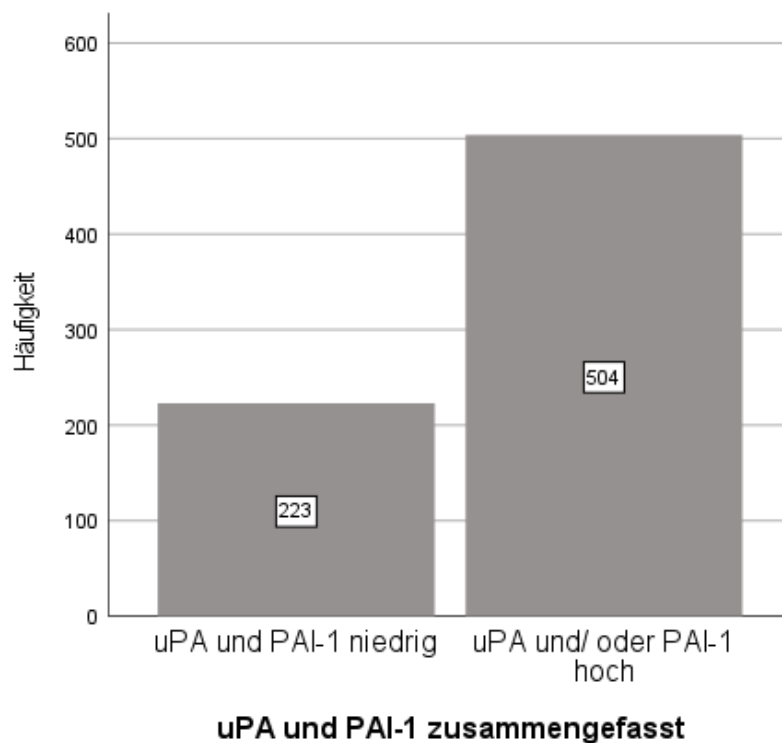


Abbildung 8 Balkendiagramm Verteilung Proteasenstatus niedrig/ hoch

4.1.4 Verteilung der histologischen Subtypen

Im vorliegenden Kollektiv von 727 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom konnten insgesamt 17 unterschiedliche histologische Entitäten differenziert werden: NST-Mammakarzinom, invasives lobuläres Mammakarzinom, muzinöses Mammakarzinom, tubuläres Mammakarzinom, apokrines Mammakarzinom, mikropapilläres Mammakarzinom, kribriiformes Mammakarzinom, adenozytisches Mammakarzinom, metaplastisches Mammakarzinom, lobulär gemischtes Mammakarzinom, tubulär gemischtes Mammakarzinom, muzinös gemischtes Mammakarzinom, neuroendokriner Tumor der Brust, papilläre Neoplasie der Brust sowie das medulläre, das medullär basal-like und das klarzellige Mammakarzinom. Die letzten drei Subtypen wurden entsprechend der aktuellen fünften Auflage der WHO-Klassifikation von Brusttumoren von 2019 zu den NST-Mammakarzinomen gezählt als NST-Karzinome mit speziellem Muster. Der größte Anteil des Kollektivs wies ein Mammakarzinom vom No-Special-Type mit einer Anzahl von 515 Fällen auf. Inklusive der NST-Karzinome mit speziellem Muster zeigten insgesamt 540 der 727 Patientinnen ein NST-Karzinom als histologischen Subtyp; dies entspricht einem Anteil von 74 %. Die zweitgrößte histologische Subgruppe stellte das invasiv lobuläre Mammakarzinom mit 113 Fällen, also 16 %, dar, gefolgt vom muzinösen Mammakarzinom mit 22 Fällen entsprechend 3 % der Patientinnen. Das tubuläre Mammakarzinom fand sich lediglich bei 14 der 727 Patientinnen. Bei 3 % des Kollektivs wurde ein gemischtes Mammakarzinom diagnostiziert, worunter sich 15 Patientinnen mit duktal lobulär gemischtem Mammakarzinom, 6 Patientinnen mit partiell muzinösem Mammakarzinom und eine Patientin mit duktal tubulär gemischtem Mammakarzinom fanden. Alle anderen oben genannten Subtypen lagen bei weniger als je 1 % des Kollektivs vor.

Histologische Subtypen

	N	%
NST	540	74,3%
duktal lobulär gemischt	15	2,1%
lobulär	113	15,5%
papillär	1	0,1%
mikropapillär	3	0,4%
tubulär	14	1,9%
duktal tubulär gemischt	1	0,1%
muzinös	22	3,0%
partiell muzinös	6	0,8%
duktal apokrin	7	1,0%
kribriform	1	0,1%
adenoid zystisch	1	0,1%
neuroendokrin	2	0,3%
metaplastisch	1	0,1%

Tabelle 7 Verteilung histologischer Subtypen

4.1.5 Verteilung der intrinsischen Subtypen

Die Zuordnung eines intrinsischen Subtyps erfolgte in diesem Kollektiv anhand der immunhistochemischen Charakteristika Hormonrezeptorstatus, HER2-Status sowie Proliferationsindex Ki-67, wie in Kapitel 3.2, Tabelle 2 *Intrinsische Subtypen - Immunhistochemische Einteilung*, erläutert.

In circa 27% der Fälle konnte keine Zuordnung zu einem der intrinsischen Subtypen vorgenommen werden. Hauptgrund war hier das Fehlen des Proliferationsstatus zur Unterscheidung zwischen Luminal A und Luminal B oder das Vorhandensein der Konstellation von einem positiven Progesteronrezeptorstatus bei negativem Östrogenrezeptorstatus und negativem oder positivem HER2-Status.

Von den 533 Fällen, die einem der fünf Subtypen zugeordnet werden konnten, ergaben sich 232 Patientinnen mit einem Luminal A-Karzinom und stellten mit knapp 44 % die größte der intrinsischen Subgruppen dar, gefolgt von 155 Fällen in der Gruppe der Luminal B-Karzinome, 76 Fällen der Triple-negativen Mammakarzinome, 43 Fällen mit HER2luminal-Karzinomen und 27 Fällen mit HER2nonluminal-Karzinomen.

Intrinsische Subtypen

	N	%
Luminal A	232	31,9%
Luminal B	155	21,3%
HER2luminal	43	5,9%
HER2nonluminal	27	3,7%
Triple-negativ	76	10,5%
Fehlend	194	26,7%

Tabelle 8 Verteilung intrinsischer Subtypen

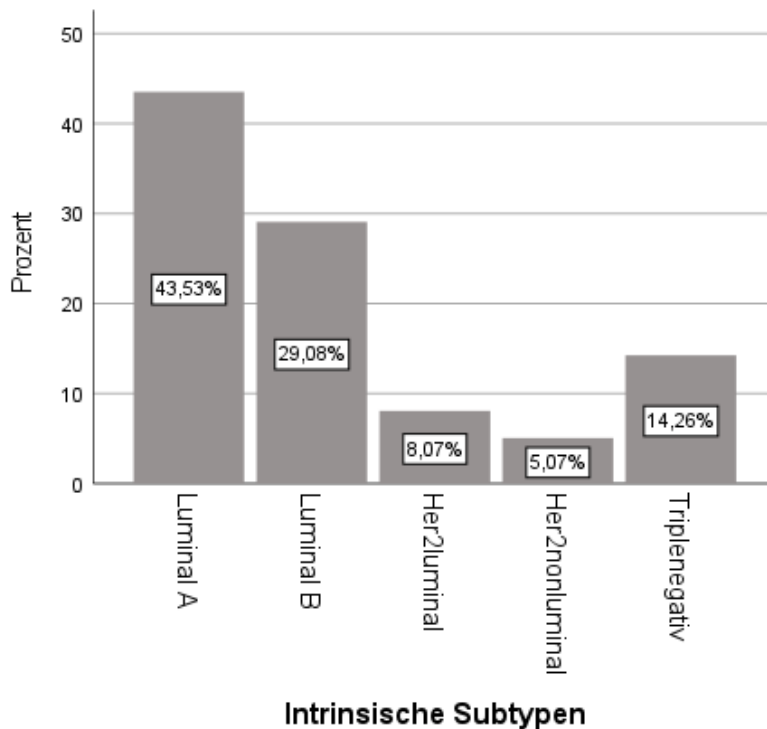


Abbildung 9 Balkendiagramm Verteilung intrinsischer Subtypen

4.1.6 Verteilung der Tumorgröße

Die Zuteilung zu den einzelnen T-Stadien des TNM-Systems erfolgte zur weiteren statistischen Verarbeitung lediglich in die vier Kategorien pT1 bis pT4 ohne weitere Untergruppierung nach den unter 3.2 erläuterten Kriterien. Insgesamt fiel der Großteil des Kollektivs mit 494 Fällen unter das pT1-Stadium mit einer Tumorgröße bis zu 2 cm. Dies entspricht 68% des Kollektivs. 209 Patientinnen, also knapp ein Drittel, wiesen eine Tumorgröße von >2 cm bis 5 cm auf. Nur 23 Fälle der 727 Patientinnen wurden mit einem Tumordurchmesser größer als 5 cm dem Tumorstadium pT3 zugeordnet und bei nur einer Patientin zeigte sich ein dem Stadium pT4 entsprechendes Mammakarzinom.

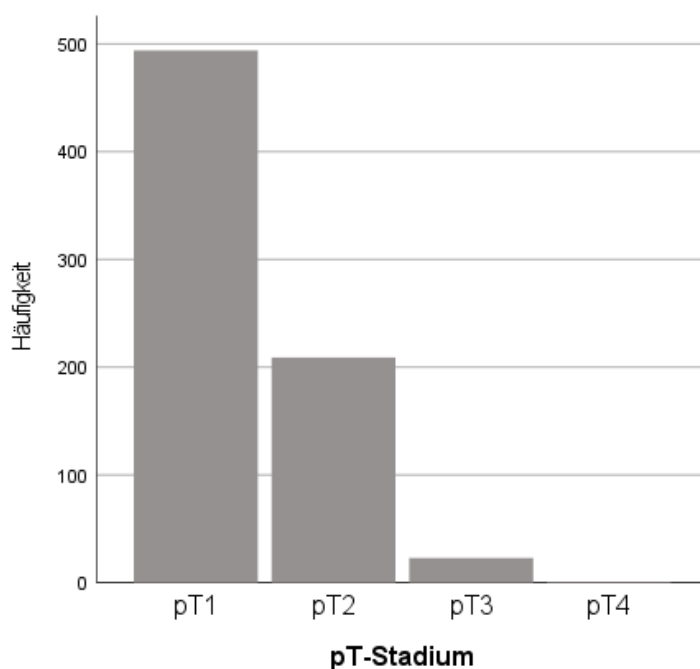


Abbildung 10 Balkendiagramm Verteilung pT-Stadium

pT-Stadium		
	N	%
pT1	494	68,0%
pT2	209	28,7%
pT3	23	3,2%
pT4	1	0,1%

Tabelle 9 Verteilung pT-Stadium

4.1.7 Verteilung des histologischen Gradings

Das histologische Grading erfolgte nach dem von Elston und Ellis modifizierten Bloom-Richardson-System. Hierbei wies circa die Hälfte des Kollektivs ein mäßig differenziertes Mammakarzinom auf; ein guter Differenzierungsgrad und ein schlecht differenziertes Mammakarzinom zeigte sich je bei ungefähr einem Viertel der Patientinnen.

Histologisches Grading		
	N	%
G1	181	24,9%
G2	351	48,3%
G3	195	26,8%

Tabelle 10 Verteilung histologisches Grading

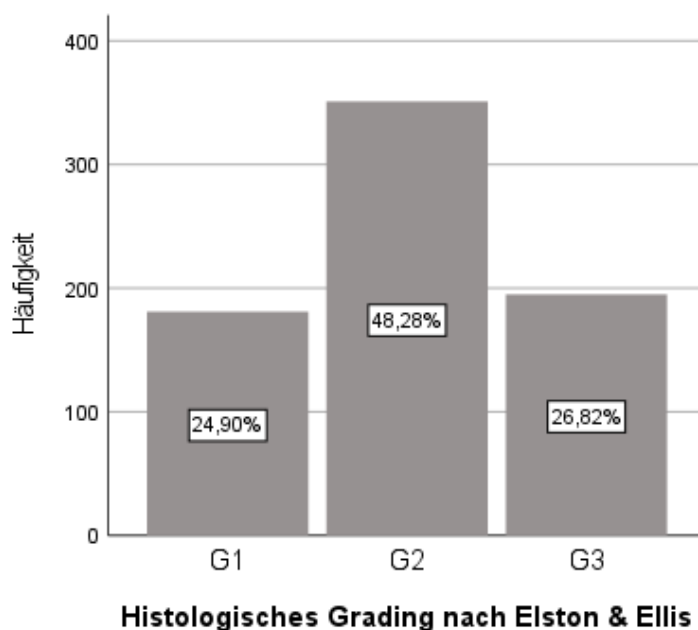


Abbildung 11 Balkendiagramm Verteilung histologisches Grading

4.1.8 Verteilung des Proliferationsindex

Die Einteilung anhand des ki67-Status als Proliferationsindex erfolgte als kategoriale Variable mit einem Cut-off-Wert von 20 % angefärbter Zellkerne, sodass in eine Gruppe mit niedriger Proliferationsrate und in eine Gruppe mit hoher Proliferationsrate unterschieden wurde. Im vorliegenden Kollektiv lagen bei 256 Fällen keine Informationen bezüglich der Proliferationsrate vor; dies entspricht 35 % des Kollektivs. Bei den Patientinnen mit Angaben

zum Proliferationsstatus zeigte sich in 301 Fällen, also 41 % des Kollektivs, ein langsames Zellwachstum mit Ki-67 < 20%. Bei nur 23 % des Kollektivs hingegen zeigte sich ein hoher Proliferationsstatus.

Proliferationsrate

	N	%
niedrig < 20%	301	41,4
hoch ≥ 20%	170	23,4
Fehlend	256	35,2

Tabelle 11 Verteilung Proliferationsstatus

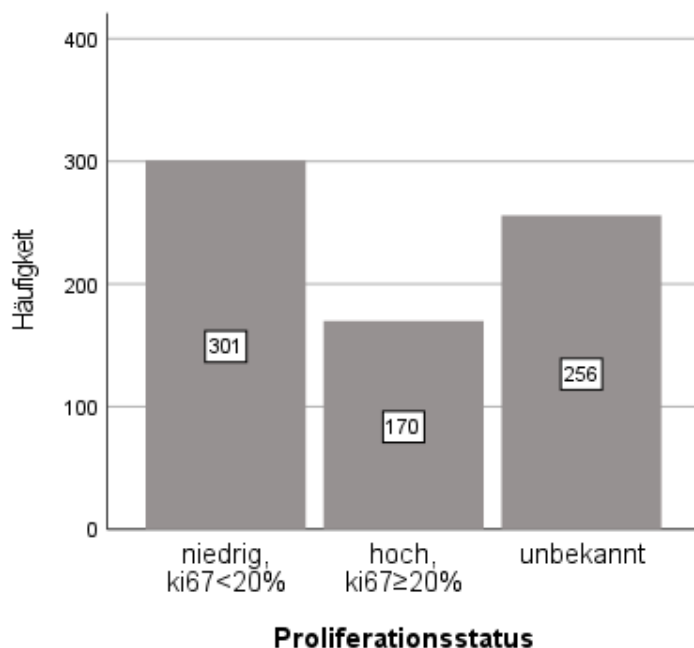


Abbildung 12 Balkendiagramm Verteilung Proliferationsstatus

4.1.9 Verteilung des HER2-Status

Im vorliegenden Kollektiv von 727 Patientinnen zeigte sich bei knapp 90% ein negativer HER2-Status mit einer Anzahl von 653 Fällen. In nur 72 Fällen der untersuchten Gruppe war ein positiver HER2-Rezeptorstatus zu finden. Bei zwei Patientinnen konnte auch nach Durchführung einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung aufgrund des Vorliegens eines Borderline-Typs keine Zuordnung zu positivem oder negativem Rezeptorstatus erfolgen.

HER2-Status

	N	%
negativ	653	89,8%
positiv	72	9,9%
Borderline	2	0,3%

Tabelle 12 Verteilung HER2-Status

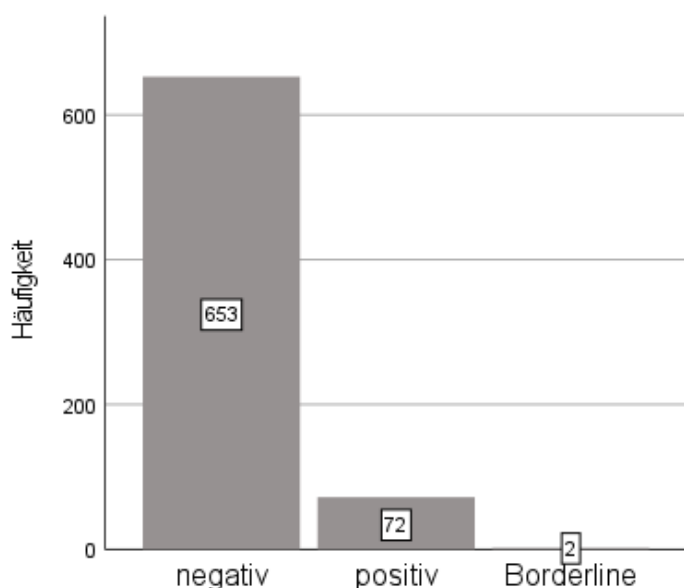


Abbildung 13 Balkendiagramm Verteilung HER2-Status

4.1.10 Verteilung des Hormonrezeptorstatus

Beim Hormonrezeptorstatus im Kollektiv wurde zunächst bei allen 727 Patientinnen der Östrogen- und der Progesteronrezeptorstatus separat voneinander betrachtet. Hierbei zeigte sich bei 115 Patientinnen, also knapp 16 % des Kollektivs, ein negativer Östrogenstatus entsprechend eines IRS 0. Ein negativer Progesteronrezeptorstatus lag hingegen bei 165 Patientinnen vor, was einem Anteil von fast 23 % entspricht.

<u>Östrogenrezeptorstatus</u>		
IRS	N	%
0	115	15,8%
1	16	2,2%
2	7	1,0%
3	10	1,4%
4	26	3,6%
6	67	9,2%
8	40	5,5%
9	72	9,9%
12	374	51,4%

Tabelle 13 Verteilung Östrogenrezeptorstatus

<u>Progesteronrezeptorstatus</u>		
IRS	N	%
0	165	22,7%
1	13	1,8%
2	22	3,0%
3	35	4,8%
4	36	5,0%
6	75	10,3%
8	16	2,2%
9	90	12,4%
12	275	37,8%

Tabelle 14 Verteilung Progesteronrezeptorstatus

Aus den zunächst separat betrachteten Werten für Östrogen und Progesteron wurde eine allgemeine kategoriale Variable über den zusammengefassten Hormonrezeptorstatus erstellt. Hier zeigten sich bei nur 102 der 727 Patientinnen weder ein positiver Östrogen- noch ein positiver Progesteronrezeptorstatus. Der größte Teil des Kollektivs fiel mit 86 % unter die Kategorie des positiven Hormonrezeptorstatus.

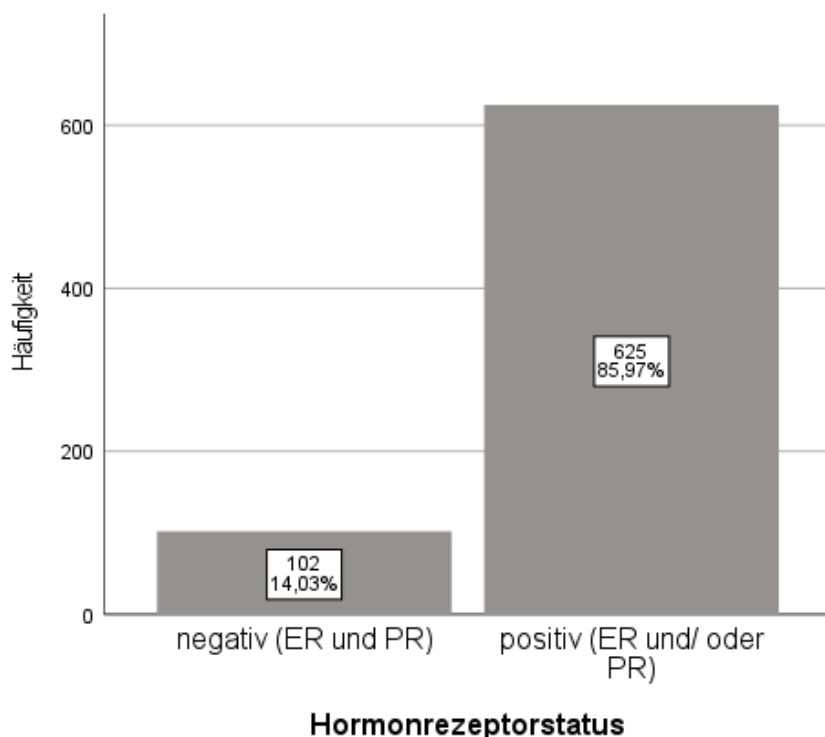


Abbildung 14 Balkendiagramm Verteilung Hormonrezeptorstatus

4.1.11 Häufigkeit der Gefäßinvasion

Im vorliegenden Kollektiv von 727 Patientinnen konnte bei mehr als 95% weder eine Lymphbahn- noch eine Gefäßinvasion festgestellt werden. In 31 Fällen zeigte sich eine Lymphbahninvasion und in nur 2 Fällen eine Gefäßinvasion. Bei 2 Patientinnen von 727 zeigten sich sowohl ein Lymphbahn-, als auch ein Gefäßbefall.

Gefäßinvasion

	N	%
Keine	692	95,2%
L1	31	4,3%
V+	2	0,3%
L1 + V+	2	0,3%

Tabelle 15 Häufigkeit Gefäßinvasion

4.1.12 Verteilung der Therapiemaßnahmen

Es erfolgte eine Analyse der Daten in Bezug auf die durchgeführte Therapie. Hierbei wurde unter der operativen Therapie mit brusterhaltender Operation oder Mastektomie, der Durchführung einer Chemotherapie mit unterschiedlichen Wirkstoffkombinationen, der antihormonellen Therapie mit Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren, einer Bestrahlung sowie der Antikörpertherapie unterschieden.

Da eines der Einschlusskriterien für die Studie eine primäre operative Therapie des Mammakarzinoms war, sind 100% der Patientinnen initial am Mammakarzinom operiert worden. Bei circa 16 % ist die Art der Operation unbekannt. Knapp 71 % des Kollektivs wurde brusterhaltend operiert und bei knapp 14 % der Patientinnen erfolgte eine Mastektomie.

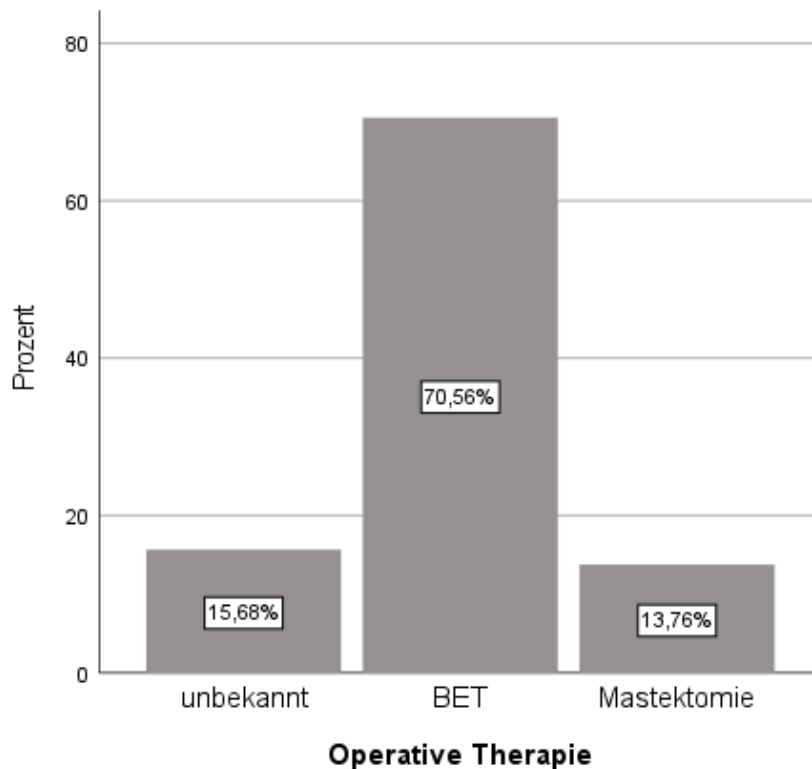


Abbildung 15 Balkendiagramm Verteilung operative Therapie

In Bezug auf eine postoperativ stattgefundene Chemotherapie konnte in knapp 40 % der Fälle aufgrund fehlender Informationen keine Aussage getroffen werden. In 33 % der Fälle wurde keine adjuvante systemische Chemotherapie durchgeführt. In jeweils circa 10 % erfolgte eine adjuvante Polychemotherapie mit 5-Fluorouracil, Anthrazyklin und Cyclophosphamid oder eine Taxan-haltige Therapie. 6,74 % der Patientinnen erhielten eine Polychemotherapie nach dem FEC-Schema mit 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid.

Chemotherapie

	Häufigkeit	Prozent
keine	241	33,1
FAC-Schema	73	10,0
FEC-Schema	49	6,7
Taxan-haltig	77	10,6
unbekannt	287	39,5
Gesamt	727	100,0

Tabelle 16 Häufigkeit Chemotherapie

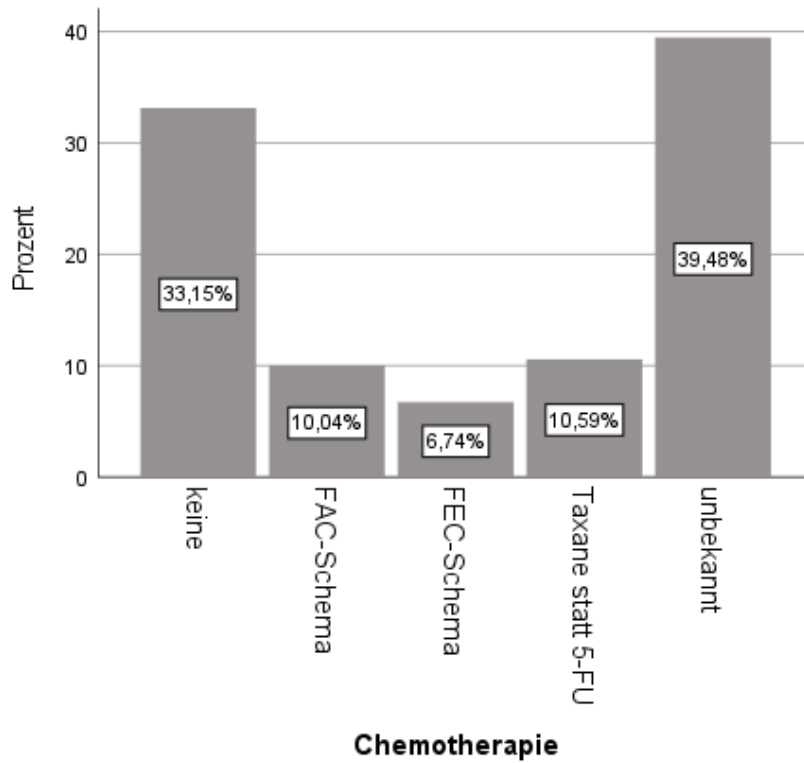


Abbildung 16 Balkendiagramm Häufigkeit Chemotherapie

Auch bei der antihormonellen Therapie zeigten sich in circa 40 % der Fälle keine Informationen bezüglich stattgehabter Therapie. 91 Patientinnen erhielten keine antihormonelle Therapie, in 131 Fällen erfolgte die antihormonelle Therapie ausschließlich mittels Tamoxifen und bei 212 Patientinnen erfolgte die Hinzugabe eines Aromataseinhibitors.

Antihormonelle Therapie

	Häufigkeit	Prozent
keine	91	12,5
Tamoxifen	131	18,0
Aromataseinhibitor	212	29,2
unbekannt	293	40,3
Gesamt	727	100,0

Tabelle 17 Häufigkeit antihormonelle Therapie

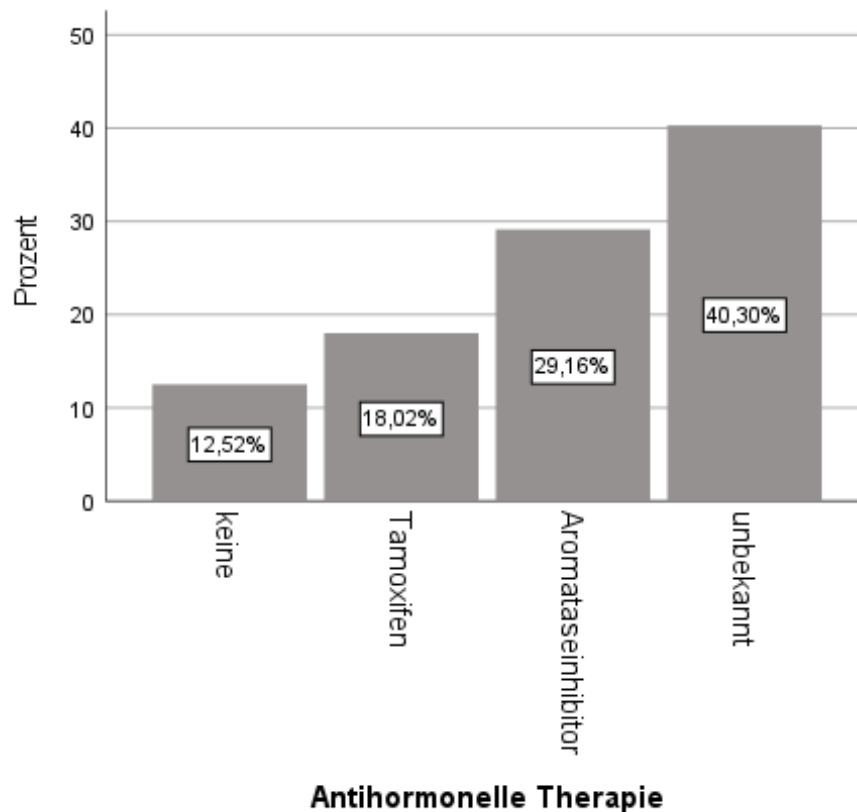


Abbildung 17 Balkendiagramm Häufigkeit antihormonelle Therapie

Eine Radiatio erfolgte in 78 % der Fälle. Bei 104 Patientinnen ist nicht bekannt, ob eine Bestrahlung stattgefunden hat. 55 Patientinnen von 727 zeigten sich ohne stattgehabte Radiatio.

Radiatio

	Häufigkeit	Prozent
keine	55	7,6
Radiatio	568	78,1
unbekannt	104	14,3
Gesamt	727	100,0

Tabelle 18 Häufigkeit Radiatio

Ob eine Antikörpertherapie erfolgt ist, konnte in 426 von 727 Fällen eruiert werden. In 41 % der Fälle konnten keine Informationen zu einer antikörperbasierten Therapie gefunden werden. Bei 26 Patientinnen konnte eine stattgehabte Antikörpertherapie bestätigt werden.

Antikörpertherapie

	N	%
keine	400	55,0%
Antikörpertherapie	26	3,6%
unbekannt	301	41,4%

Tabelle 19 Häufigkeit Antikörpertherapie

4.1.13 Verteilung der Risikoklassen nach Sankt Gallen 2007

Im betrachteten Kollektiv von 727 Patientinnen zeigte sich nach der Risikoeinteilung nach St. Gallen von 2007 für gut 80% der Fälle ein mittleres Risiko. Nur knapp 20% der Patientinnen konnten der Niedrigrisikogruppe zugeordnet werden. Ein hohes Risiko bestand in keinem der betrachteten Fälle, da eines der Einschlusskriterien dieser retrospektiven Studie das Ausbleiben von regionären Lymphknotenmetastasen darstellte, die Hochrisikogruppe aber durch einen nodalen Befall definiert ist.

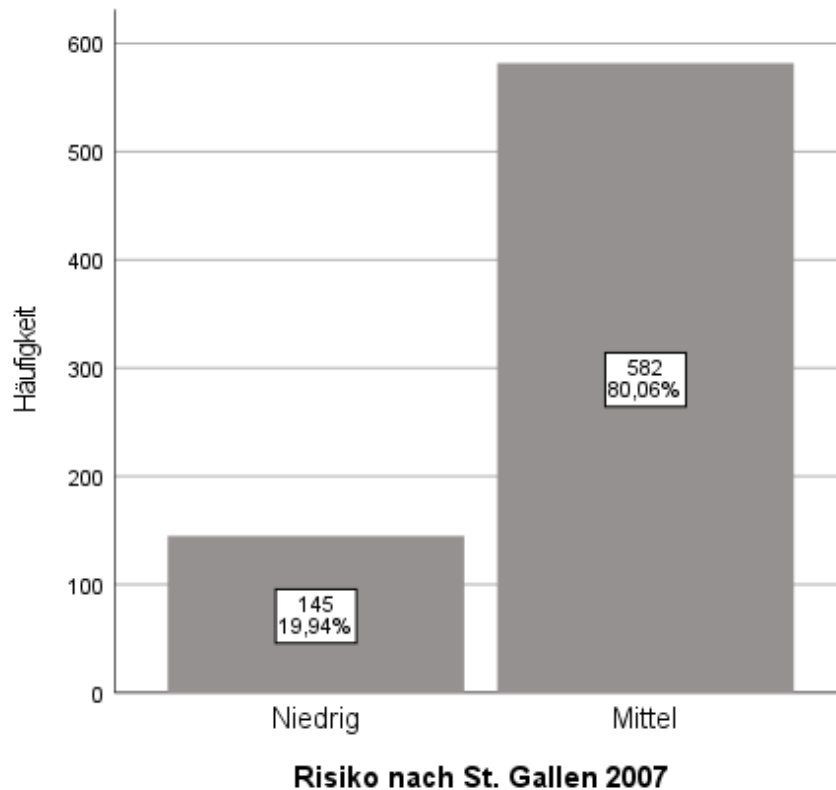


Abbildung 18 Balkendiagramm Verteilung Risikoeinteilung nach St. Gallen

4.1.14 Verteilung der Risikoklassen nach NNBC-3

Im Rahmen der Betrachtung bezüglich der Risikoklassifikation nach der NNBC-3-Studie wurde das Kollektiv in eine Niedrigrisikogruppe und eine Hochrisikogruppe unterteilt. Hierbei zeigte sich in der Niedrigrisikogruppe ein größerer Anteil von gut 57 % des Kollektivs mit 416 Patientinnen, im Vergleich zur Gruppe mit hohem Risiko, welche mit 311 Fällen 43 % des Kollektivs entsprach.

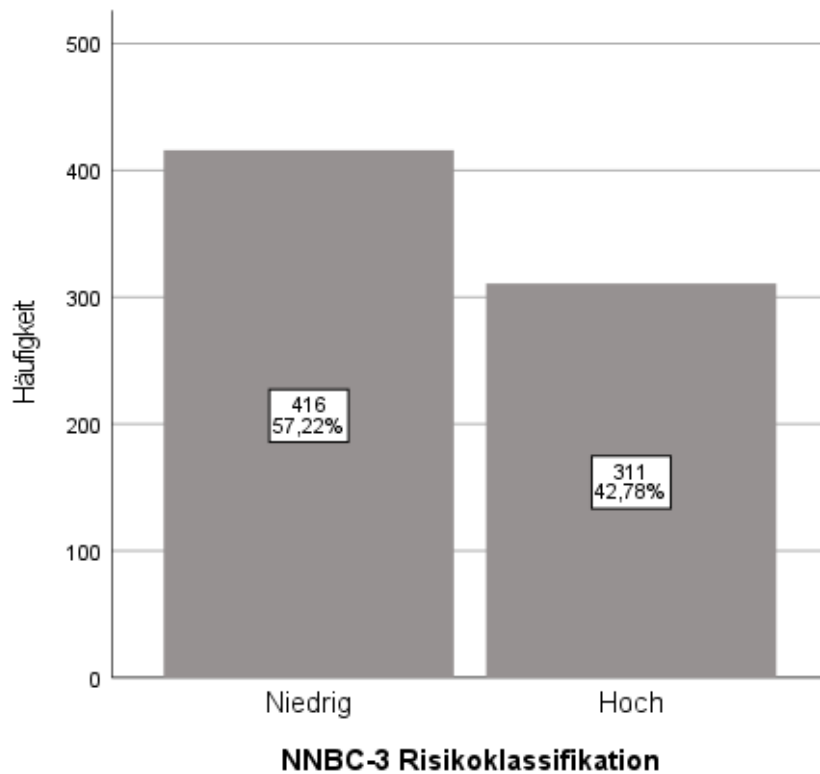


Abbildung 19 Balkendiagramm Verteilung Risikoeinteilung nach NNBC-3-Kriterien

4.1.15 Häufigkeit von Ereignissen

Als für die Berechnung der verschiedenen Überlebenszeiten relevante Ereignisse wurden das Auftreten von Lokalrezidiven, kontralateralen Zweitkarzinomen, Fernmetastasen und der Tod dokumentiert.

Als Ergebnis der Follow-up-Untersuchung wurde bei 27 Patientinnen das Auftreten eines Rezidivs berichtet. Dies entspricht einem Anteil von 3,71 %.

Rezidiv

	N	%
Kein Rezidiv bekannt	700	96,3%
Rezidiv	27	3,7%

Tabelle 20 Häufigkeit Rezidiv

Ein kontralaterales Zweitkarzinom der Brust wurde bei 31 Patientinnen beobachtet, also mit 4,26% der Studienteilnehmer ähnlich oft, wie das Lokalrezidiv.

Kontralaterales Zweitkarzinom

	N	%
Kein Zweitkarzinom bekannt	696	95,7%
Zweitkarzinom	31	4,3%

Tabelle 21 Häufigkeit kontralaterales Zweitkarzinom

Fernmetastasierung traten bis zum letzten Follow-up bei 49 Patientinnen, sprich 6,74 %, wissentlich auf.

Fernmetastasierung

	N	%
Keine Fernmetastasen bekannt	678	93,3%
Fernmetastasierung	49	6,7%

Tabelle 22 Häufigkeit Fernmetastasierung

88 Patientinnen sind im Verlauf der Beobachtungszeit verstorben. Dies entsprach einem Anteil von 12 % des Kollektivs. Von den 88 Verstorbenen wurde bei 28 Patientinnen bekannt, dass sie aufgrund des Mammakarzinoms verstorben sind.

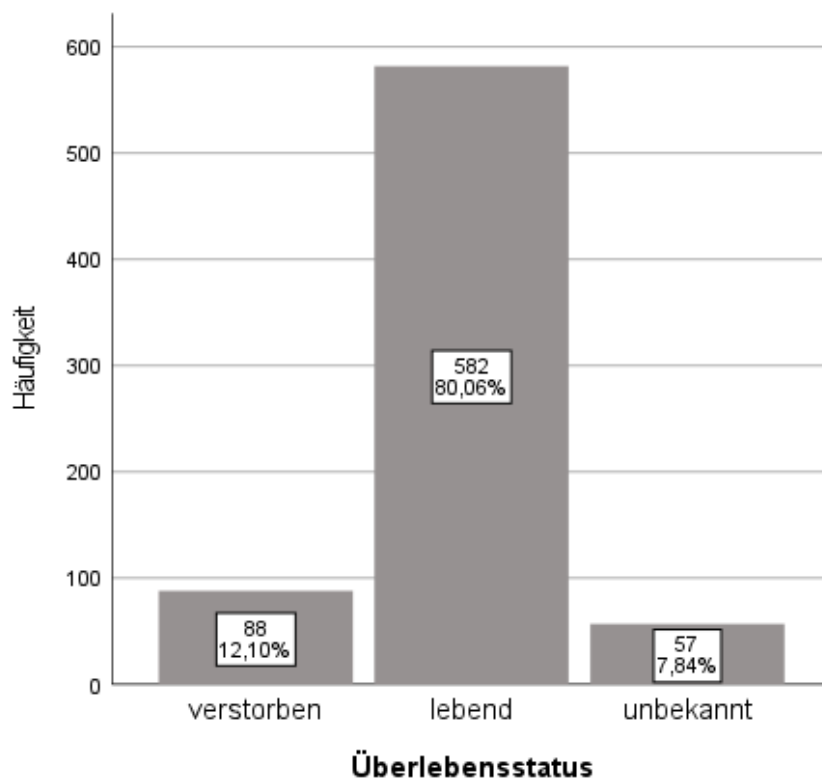


Abbildung 20 Balkendiagramm Häufigkeit Todesfälle

Bei 17 dieser 88 Patientinnen lag die Todesursache in einer zusätzlich zum Brustkrebs bestehenden Erkrankung und wurde als interkurrent deklariert. Bei 43 Patientinnen war die Todesursache unbekannt. 80% der Patientinnen lebten zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung; bei 57 Patientinnen konnte keine Aussage zum Gesundheitszustand gemacht werden und zeigten sich entsprechend als lost to Follow-up.

Todesursache

	N	%
Lebend oder lost to Follow-up	639	87,9%
An Tumor verstorben	28	3,9%
Interkurrent	17	2,3%
Unbekannte Ursache	43	5,9%

Tabelle 23 Verteilung Todesursache

4.1.16 Überlebenszeiten

Für das gesamte Kollektiv von 727 Patientinnen wurden jeweils drei zensierte Überlebenszeiten in Monaten berechnet, welche die Zeitspanne von Erstdiagnosedatum bis zum Eintreten eines definierten Ereignisses oder Zeitpunkt des letzten Follow-up umfassten.

Das Gesamtüberleben, auch Overall Survival genannt, betrug im Kollektiv durchschnittlich 115,27 Monate mit einer Standardabweichung von knapp 53 Monaten und einem Median bei 116 Monaten. 375 Monate betrug das maximal gemessene Gesamtüberleben im Kollektiv. Endpunkt war der Tod oder die Zensur bei ausbleibendem Tod zum Zeitpunkt des letzten Follow-up. Das Gesamtüberleben dieses Kollektives wurde zusätzlich mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Hier ließ sich eine kumulative 5-Jahres-Überlebensrate von gut 95 % und eine 10-Jahres-Überlebensrate von circa 88 % ablesen.

Verteilung Gesamtüberleben

N	Gültig	727
	Fehlend	0
Mittelwert		115,27
Median		116,00
Modus		118
Std.-Abweichung		52,995
Minimum		0
Maximum		375
Perzentile	25	83,00
	50	116,00
	75	146,00

Tabelle 24 Verteilung Gesamtüberleben

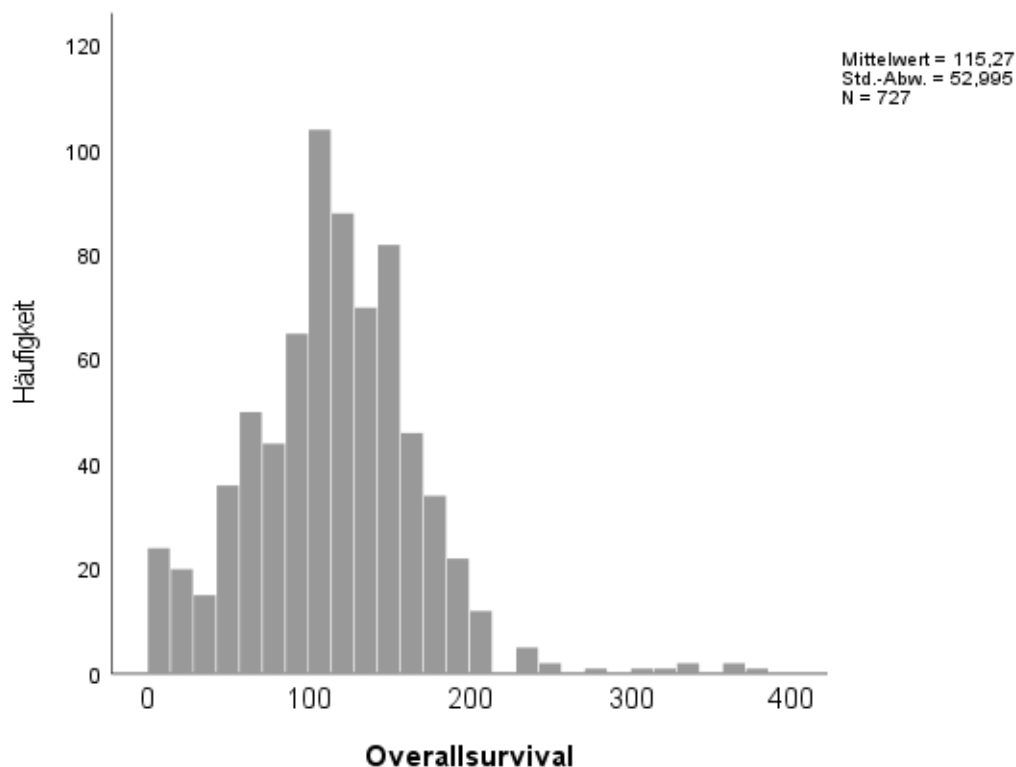


Abbildung 21 Histogramm Verteilung Gesamtüberleben

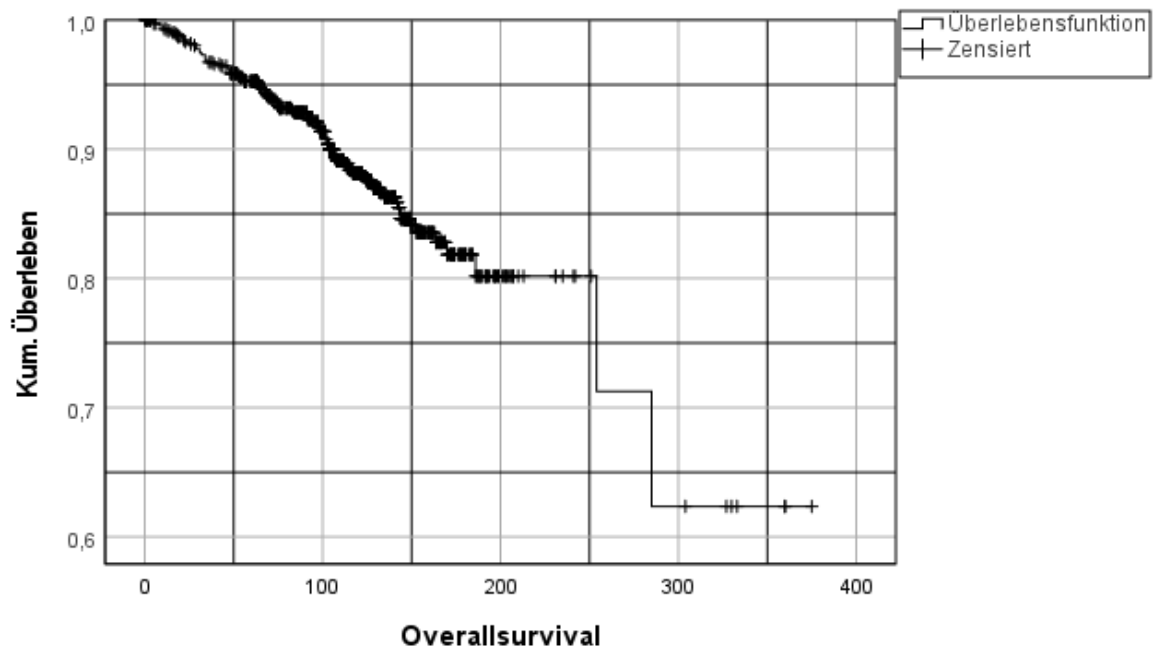


Abbildung 22 Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben

Beim krankheitsfreien Überleben, auch Recurrence-free Survival genannt, wurde als Ereignis das Auftreten eines Rezidivs, eines kontralateralen Zweitkarzinoms, einer Fernmetastasierung oder des Todes definiert. Patientinnen ohne Ereignis wurden zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Es ergab sich ein durchschnittliches krankheitsfreies Überleben von 86,76 Monaten mit einer Standardabweichung von 40,09 und einem Median von 89 Monaten. Das krankheitsfreie Überleben reichte im Kollektiv von minimal 0 Monate bis maximal 292 Monate.

Verteilung krankheitsfreies Überleben

N	Gültig	727
	Fehlend	0
Mittelwert		86,76
Median		89,00
Modus		63
Std.-Abweichung		40,088
Minimum		0
Maximum		292
Perzentile	25	61,00
	50	89,00
	75	114,00

Tabelle 25 Verteilung krankheitsfreies Überleben

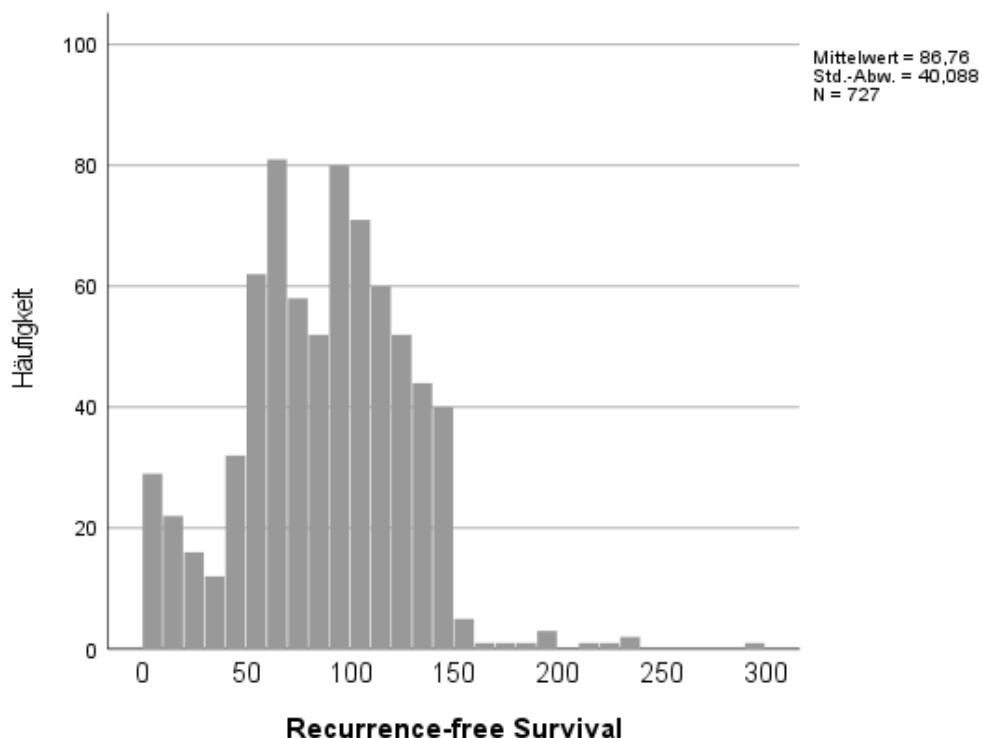


Abbildung 23 Histogramm Verteilung krankheitsfreies Überleben

Als dritte Überlebenszeit erfolgt die Bestimmung des metastasenfrees Überlebens in Monaten. Hierbei war das Auftreten einer Fernmetastasierung oder des Todes als Endpunkt definiert. Alle Fälle, welche bis zum letzten Follow-up keine Fernmetastase entwickelt hatten oder noch lebten, wurden zensiert. Es ergab sich ein durchschnittliches metastasenfrees Überleben von knapp 90 Monaten mit einer Standardabweichung von 43,92 und einem Median von 91 Monaten. Das krankheitsfreie Überleben reichte im Kollektiv von minimal 0 Monate bis maximal 375 Monate.

Verteilung metastasenfrees Überleben

N	Gültig	727
	Fehlend	0
Mittelwert		89,98
Median		91,00
Modus		63
Std.-Abweichung		43,915
Minimum		0
Maximum		375
Perzentile	25	62,00
	50	91,00
	75	116,00

Tabelle 26 Verteilung metastasenfrees Überleben

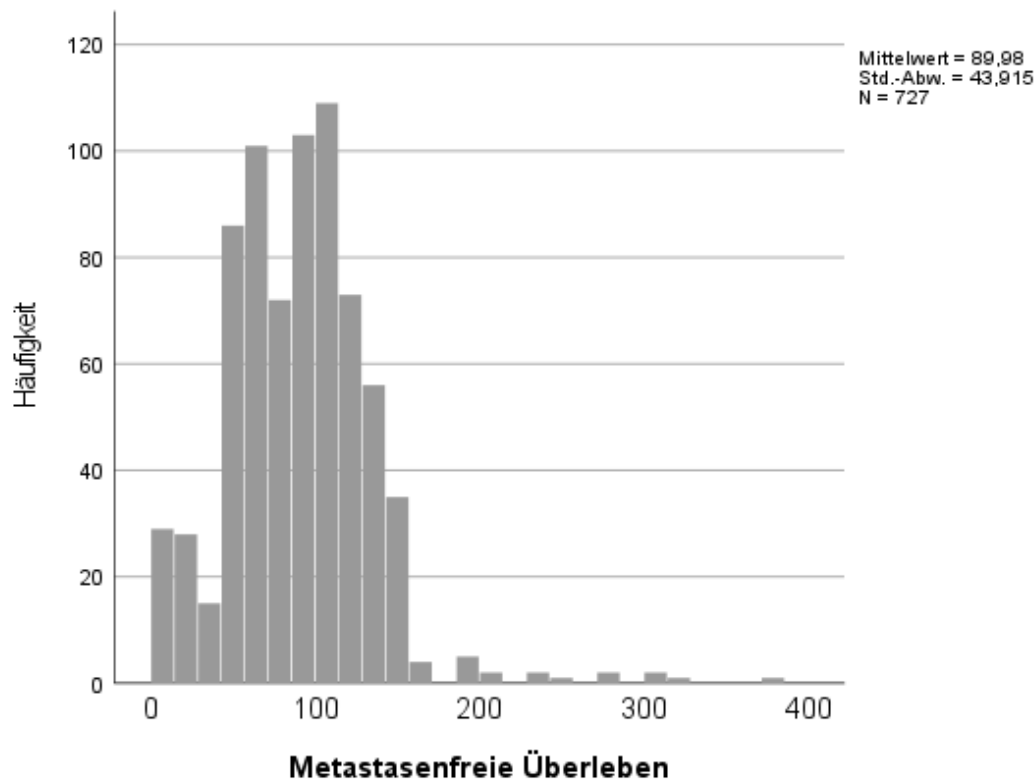


Abbildung 24 Histogramm Verteilung metastasenfrees Überleben

4.1.17 Proteasenverteilung in Bezug zu anderen Prognosefaktoren und Variablen

Da der Schwerpunkt dieser Arbeit auf den Proteasen uPA und PAI-1 liegt, wurde zusätzlich zur Verteilung der Proteasen im Gesamtkollektiv die Korrelation zwischen der Proteasenkonzentration und anderen prognostischen Faktoren mittels Kreuztabellen, Balkendiagrammen und einem Boxplot veranschaulicht.

Im vorliegenden Kollektiv von 727 Patientinnen ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Tumorgroße entsprechend des pT-Stadiums und der Konzentration der Proteasen uPA und PAI-1, weder als zusammengefasste Variable, noch bei der Einzelbetrachtung von uPA und PAI-1, feststellen. Aufgrund der niedrigen Fallzahl im pT4-Stadium wurde sich gegen die Durchführung eines Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests entschieden. Bei Betrachtung des zusammengefassten Proteasenstatus, welcher als niedrig definiert wurde, wenn sowohl uPA als auch PAI-1 unter oben genannten Cut-off-Wert lagen, und als hoch galt, wenn mindestens einer der Proteasen den Cut-off-Wert erreichte oder überstieg, zeigten sich sowohl bei Erkrankten des Stadiums pT1 als auch bei Patientinnen mit Stadium pT2 ähnliche Verteilungen der Proteasenkonzentrationen. Jeweils circa 30 % mit pT1- und pT2-Stadium zeigten einen niedrigen Proteasenstatus, wobei circa 70 % hohe Proteasenkonzentrationen aufwiesen. Im Stadium pT3 zeigte sich eine Verteilung von circa 50 % hohen und 50 % niedrigen Proteasen.

		Proteasenkonzentration		Gesamt	
		niedrig	hoch		
pT-Stadium	1	Anzahl	150	344	494
		% von pT	30,4 %	69,6 %	100,0 %
	2	Anzahl	62	147	209
		% von pT	29,7 %	70,3 %	100,0 %
	3	Anzahl	11	12	23
		% von pT	47,8 %	52,2 %	100,0 %
	4	Anzahl	0	1	1
		% von pT	0,0 %	100,0 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	223	504	727
		% von pT	30,7 %	69,3 %	100,0 %

Tabelle 27 Kreuztabelle Proteasenstatus und pT-Stadium

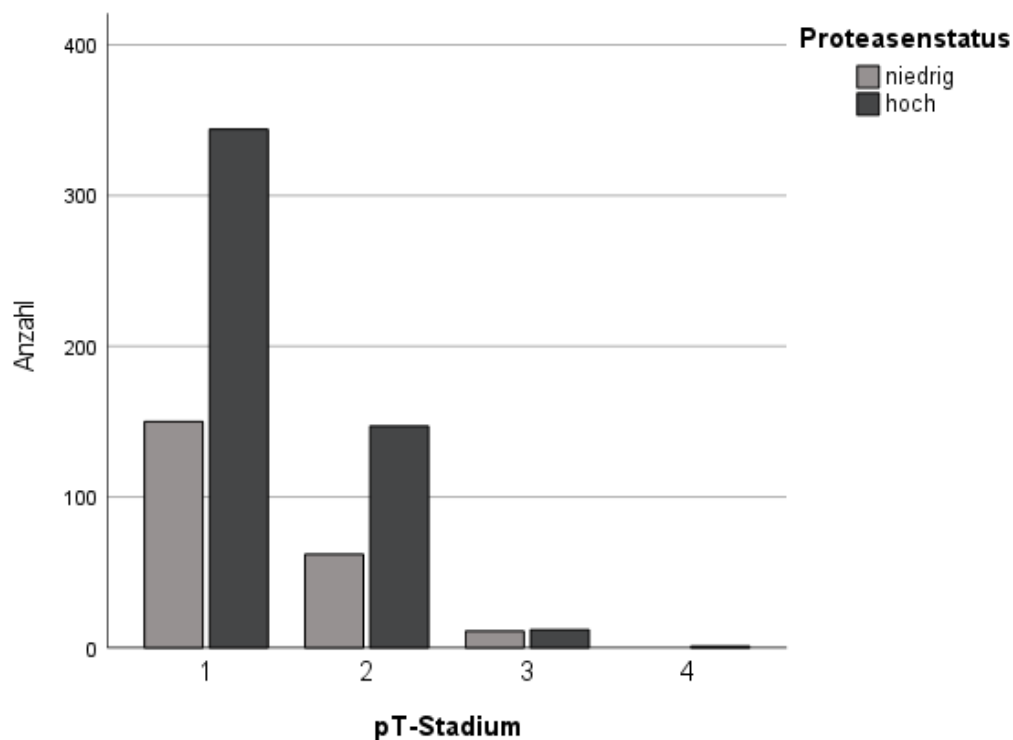


Abbildung 25 Balkendiagramm Proteasenstatus in pT-Stadien

In der Einzelbetrachtung von uPA zeigte sich eine ähnliche Verteilung der uPA-Konzentration bei Patientinnen mit dem Tumorstadium pT1 und pT2. Jeweils circa die Hälfte der Patientinnen wiesen eine niedrige Konzentration von uPA, hier definiert als < 3 ng uPA/ mg Gesamtprotein, auf. Im Tumorstadium pT3 zeigte sich in fast 61 % der Fälle eine niedrige uPA-Konzentration.

		UPA		Gesamt	
		niedrig	hoch		
pT-Stadium	1	Anzahl	257	237	494
		% von pT	52,0 %	48,0 %	100,0 %
	2	Anzahl	101	108	209
		% von pT	48,3 %	51,7 %	100,0 %
	3	Anzahl	14	9	23
		% von pT	60,9 %	39,1 %	100,0 %
	4	Anzahl	0	1	1
		% von pT	0,0 %	100,0 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	372	355	727
		% von pT	51,2 %	48,8 %	100,0 %

Tabelle 28 Kreuztabelle uPA und pT-Stadium

Die PAI-1-Konzentration in den Tumorstadien pT1 und pT2 zeigte sich, wie bei uPA, vergleichsweise konstant. In beiden Tumorstadien wiesen die Patientinnen zu gut 40 % eine PAI-1-Konzentration unter 14 ng/ mg Gesamtprotein auf. Im Stadium pT3 ergab sich bei 52 % der Patientinnen eine niedrige PAI-1-Konzentration.

		PAI-1		Gesamt	
		niedrig	hoch		
pT-Stadium	1	Anzahl	201	293	494
		% von pT	40,7 %	59,3 %	100,0 %
	2	Anzahl	87	122	209
		% von pT	41,6 %	58,4 %	100,0 %
	3	Anzahl	12	11	23
		% von pT	52,2 %	47,8 %	100,0 %
	4	Anzahl	0	1	1
		% von pT	0,0 %	100,0 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	300	427	727
		% von pT	41,3 %	58,7 %	100,0 %

Tabelle 29 Kreuztabelle PAI-1 und pT-Stadium

Zur Betrachtung der Proteasenkonzentration in den einzelnen histologischen Subgruppen erfolgte, aufgrund der geringen Fallzahlen, die Zusammenfassung aller papillären, mikropapillären, duktal-tubulär gemischten, partiell muzinösen, duktal-apokrinen, kribriformen, adenoidzystischen, neuroendokrinen und metaplastischen Mammakarzinome zu einer Gruppe der seltenen Mammakarzinome in diesem Kollektiv. Dies erfolgte auf Grundlage einer Fallzahl von $N < 10$ pro histologischen Subtyp, wodurch sich insgesamt 23 Fälle unter dem Namen „seltene histologische Subtypen“ zusammenfassen ließen.

Es ergab sich beim duktal-lobulär gemischten Mammakarzinom sowie beim lobulären und tubulären Mammakarzinom in circa der Hälfte der Fälle ein niedriger zusammengefasster Proteasenstatus, also sowohl uPA als auch PAI-1 zeigten sich in 50 % der Fälle unter den Cut-off-Werten. Anders verhielt sich der Proteasenstatus bei Patientinnen mit einem NST-Karzinom: hier zeigte sich in nur 26 % der Fälle ein niedriger uPA- und PAI-1-Status. Bei Patientinnen mit muzinösem Mammakarzinom zeigte sich in 64 % der Fälle ein hoher Proteasenstatus. Die unter „seltene histologische Subtypen“ zusammengefassten Patientinnen präsentierten in 78 % der Fälle einen hohen Proteasenstatus. Im Chi-Quadrat-

Unabhängigkeitstest konnte mit einem p-Wert von 0,000 von einem signifikanten Zusammenhang zwischen Proteasenstatus und histologischem Subtyp ausgegangen werden, wobei zwei Werte der Kreuztabelle eine erwartete Häufigkeit kleiner 5 aufwiesen.

		Proteasenstatus		Gesamt	
		niedrig	hoch		
Histologische Subtypen	NST	Anzahl	139	401	540
		% vom histologischen Subtyp	25,7 %	74,3 %	100,0 %
	duktal lobulär gemischt	Anzahl	8	7	15
		% vom histologischen Subtyp	53,3 %	46,7 %	100,0 %
	lobulär	Anzahl	56	57	113
		% vom histologischen Subtyp	49,6 %	50,4 %	100,0 %
	tubulär	Anzahl	7	7	14
		% vom histologischen Subtyp	50,0 %	50,0 %	100,0 %
	muzinös	Anzahl	8	14	22
		% vom histologischen Subtyp	36,4 %	63,6 %	100,0 %
	seltene Subtypen N<10	Anzahl	5	18	23
		% vom histologischen Subtyp	21,7 %	78,3 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	223	504	727
		% vom histologischen Subtyp	30,7 %	69,3 %	100,0 %

Tabelle 30 Kreuztabelle Proteasenstatus und histologische Subtypen

Die Protease uPA separat betrachtet zeigte lediglich in der Gruppe der NST-Mammakarzinome in mehr als der Hälfte der Fälle einen hohen Wert. Nur 44 % der Patientinnen mit NST-Karzinomen wiesen uPA-Werte < 3 ng/ mg auf. Bei allen anderen histologischen Subtypen zeigte sich in mehr als 50 % der Fälle eine niedrige uPA-Konzentration. Im durchgeführten Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem uPA-Status und den histologischen Subtypen. Der χ^2 -Test resultierte in einem Ergebnis von $p < 0,001$.

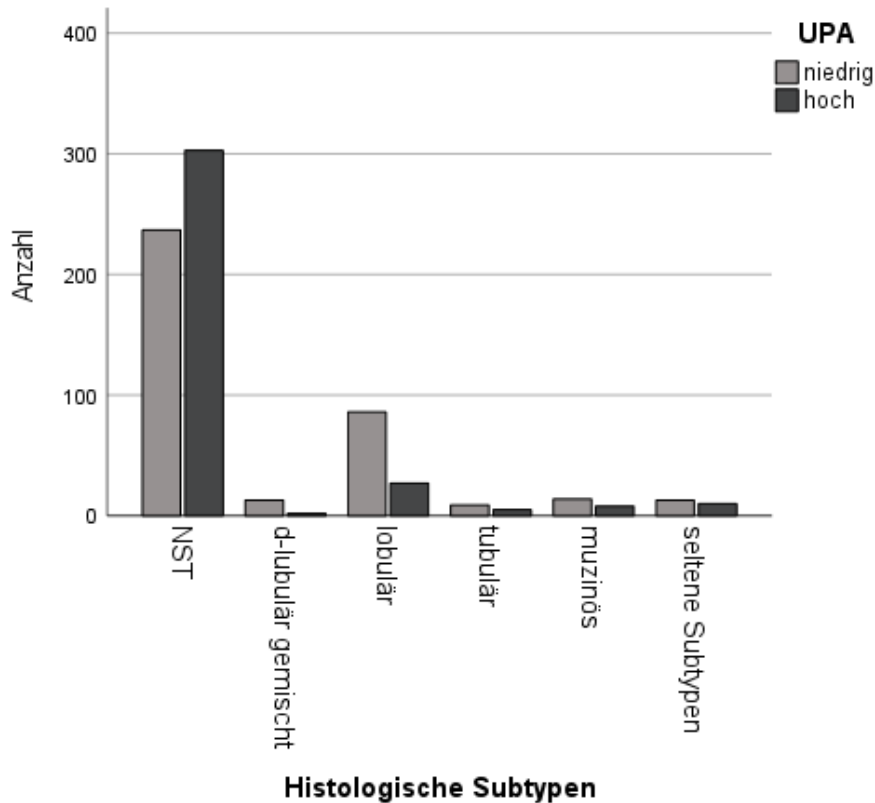


Abbildung 26 Balkendiagramm uPA-Status in histologische Subtypen

Der Proteasenstatus von PAI-1 zeigte sich bei Patientinnen mit NST-Karzinomen in 62 % der Fälle erhöht. Ebenso wiesen die unter „seltene histologische Subtypen“ gruppierten Patientinnen in mehr als der Hälfte der Fälle einen erhöhten PAI-1-Status auf. Bei den tubulären Mammakarzinomen zeigten sich bei 10 von 14 Patientinnen eine PAI-1-Konzentration von < 14 ng/mg. Im durchgeführten Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem PAI-1-Status und den histologischen Subtypen. Der χ^2 -Test resultierte in einem Ergebnis von $p=0,003$.

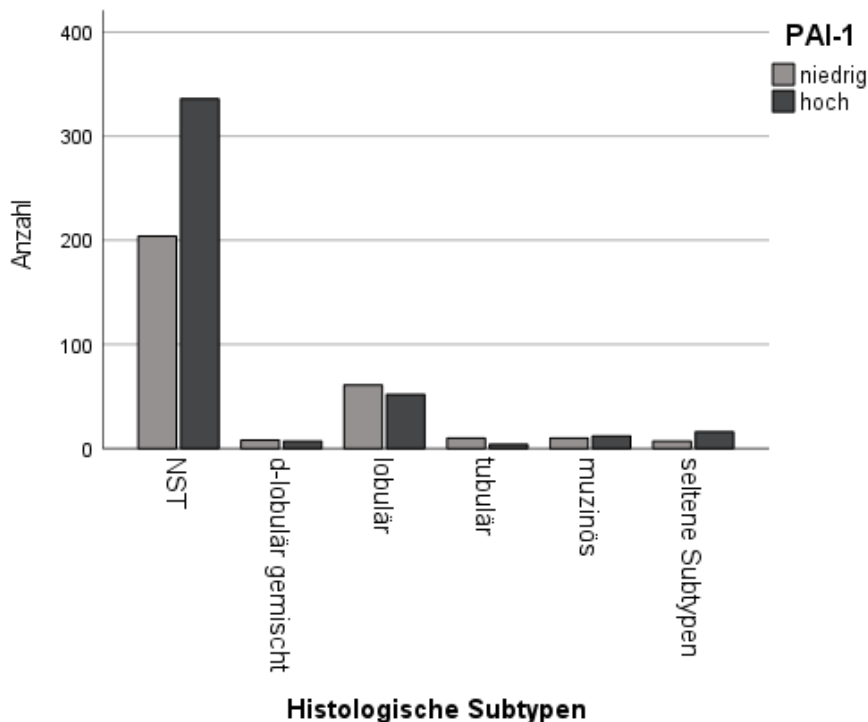


Abbildung 27 Balkendiagramm PAI-1-Status in histologischen Subtypen

Zur Abschätzung der Relation zwischen dem Proteasenstatus und den intrinsischen Subtypen erfolgte auch hier die Darstellung in Form einer Kreuztabelle und Balkendiagramm. Es zeigte sich im Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Proteasenstatus und den intrinsischen Subtypen. Der χ^2 -Test resultierte in einem Ergebnis von $p < 0,001$. Bei den Luminal-A-Karzinomen zeigte sich ein Anteil von 61 % an hohen Proteasen, bei Luminal-B von 71 %, bei HER2luminal von 81 % und bei den triple-negativen Mammakarzinomen zeigte sich ein Anteil von 84 % der Patientinnen mit hohen Proteasen. Die intrinsische Subgruppe mit dem höchsten Anteil an Patientinnen mit hoher Proteasenkonzentration stellten die HER2nonluminal-Karzinome dar mit einem Wert von 93 %.

		Proteasenstatus		Gesamt	
		niedrig	hoch		
Intrinsischer Subtyp	Luminal A	Anzahl	90	142	232
		% von intrinsischem Subtyp	38,8%	61,2%	100,0%
	Luminal B	Anzahl	45	110	155
		% von intrinsischem Subtyp	29,0%	71,0%	100,0%
	HER2luminal	Anzahl	8	35	43
		% von intrinsischem Subtyp	18,6%	81,4%	100,0%
	HER2nonluminal	Anzahl	2	25	27
		% von intrinsischem Subtyp	7,4%	92,6%	100,0%
	Triple-negativ	Anzahl	12	64	76
		% von intrinsischem Subtyp	15,8%	84,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	157	376	533
		% von intrinsischem Subtyp	29,5%	70,5%	100,0%

Tabelle 31 Kreuztabelle Proteasenstatus und intrinsische Subtypen

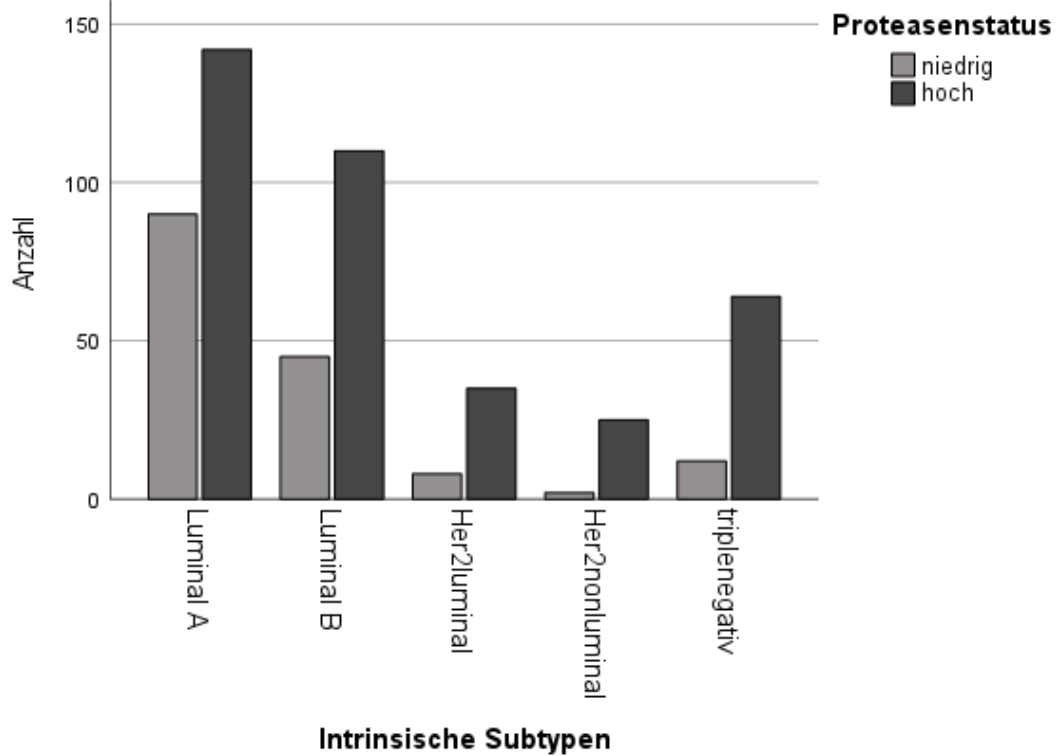


Abbildung 28 Balkendiagramm Proteasenstatus in intrinsischen Subtypen

Auch bei separater Betrachtung von uPA und PAI-1 zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem uPA- beziehungsweise PAI-1-Status und den intrinsischen Subtypen. Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest resultierte in einem Ergebnis von $p < 0,001$ sowohl für uPA als auch für PAI-1.

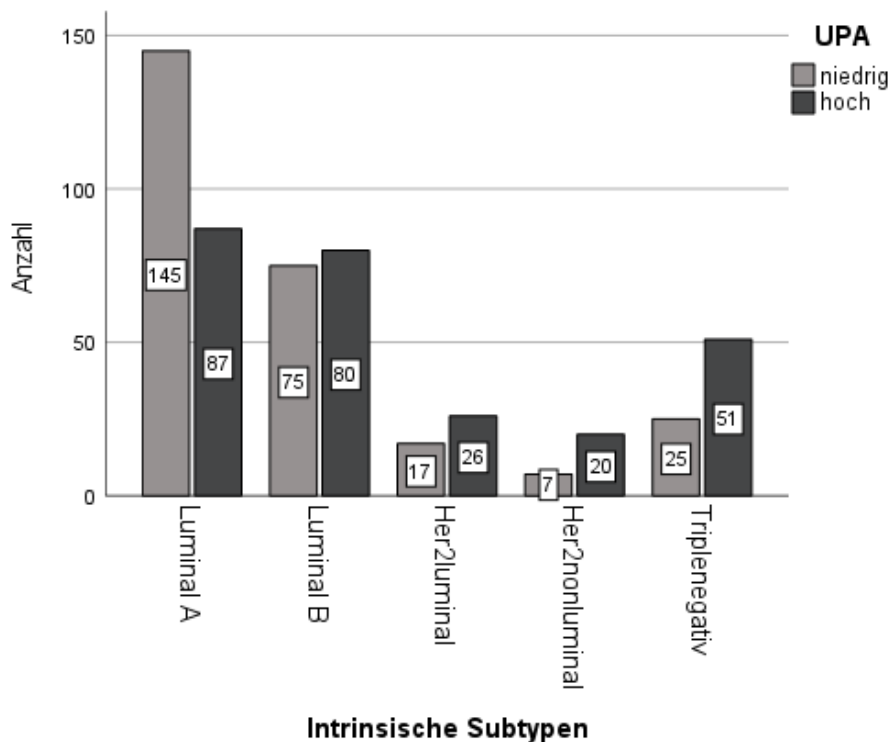


Abbildung 29 Balkendiagramm uPA-Status in intrinsischen Subtypen

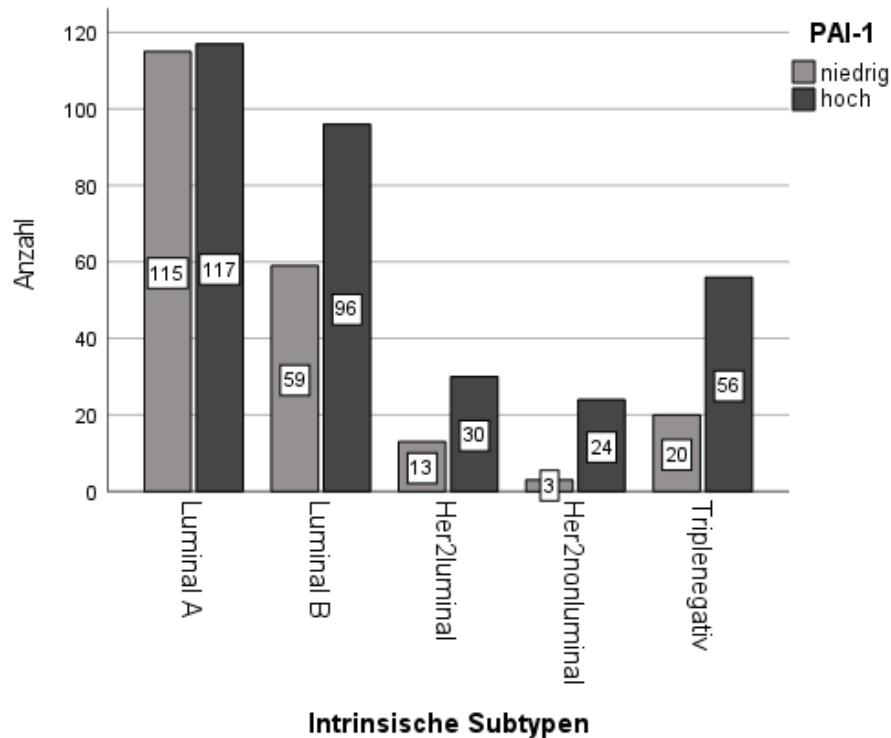


Abbildung 30 Balkendiagramm PAI-1-Status in intrinsischen Subtypen

Der Proteasenstatus und das histologische Grading zeigten eine statistisch signifikante Korrelation. Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest resultierte in einem Ergebnis von $p < 0,001$. Der Anteil an hohen Proteasen bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom im G1-Stadium lag bei 62 %, im G2-Stadium bei 63 % und im G3-Stadium bei 87 %.

		Proteasenstatus		Gesamt	
		niedrig	hoch		
Histologisches Grading	1	Anzahl	69	112	181
		% vom Grading	38,1%	61,9%	100,0%
	2	Anzahl	129	222	351
		% vom Grading	36,8%	63,2%	100,0%
	3	Anzahl	25	170	195
		% vom Grading	12,8%	87,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	223	504	727	
	% vom Grading	30,7%	69,3%	100,0%	

Tabelle 32 Kreuztabelle Proteasenstatus und histologisches Grading

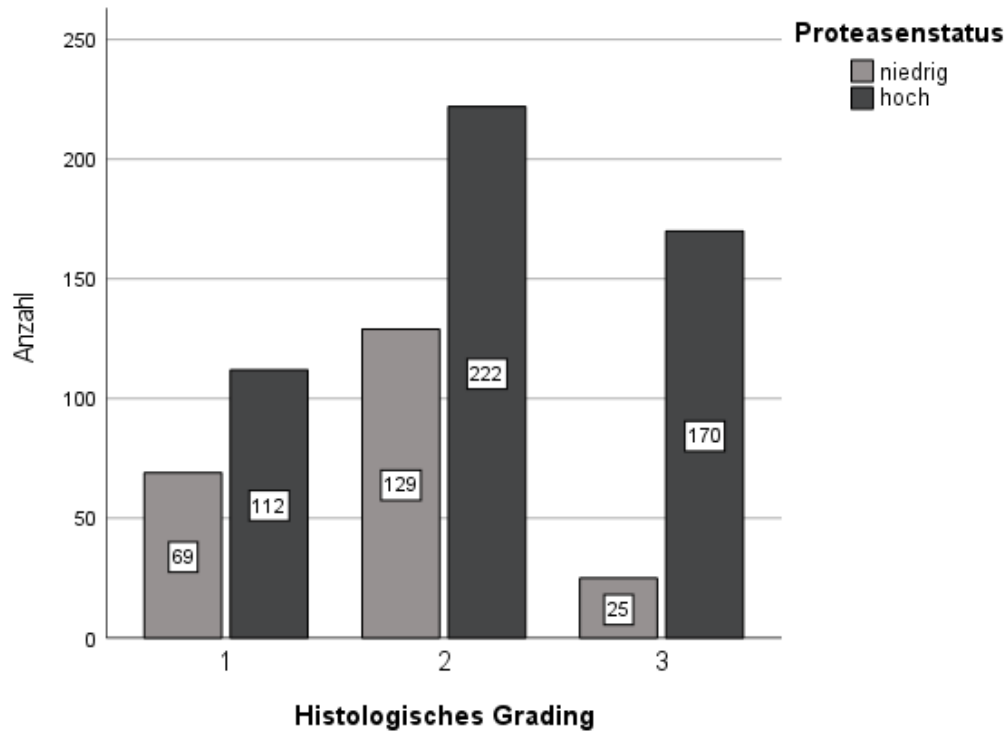


Abbildung 31 Balkendiagramm Proteasenstatus und histologisches Grading

Bei separater Betrachtung des uPA-Status zeigten sich bei den G1-Mammakarzinomen nur 38 % der Fälle mit hohem uPA-Status, G2-Karzinome mit einem Anteil erhöhter uPA-Werte von 43 % und im G3-Stadium ein deutlich größerer Anteil von 70 % mit hoher uPA-Konzentration. Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest resultierte in einem Ergebnis von $p < 0,001$.

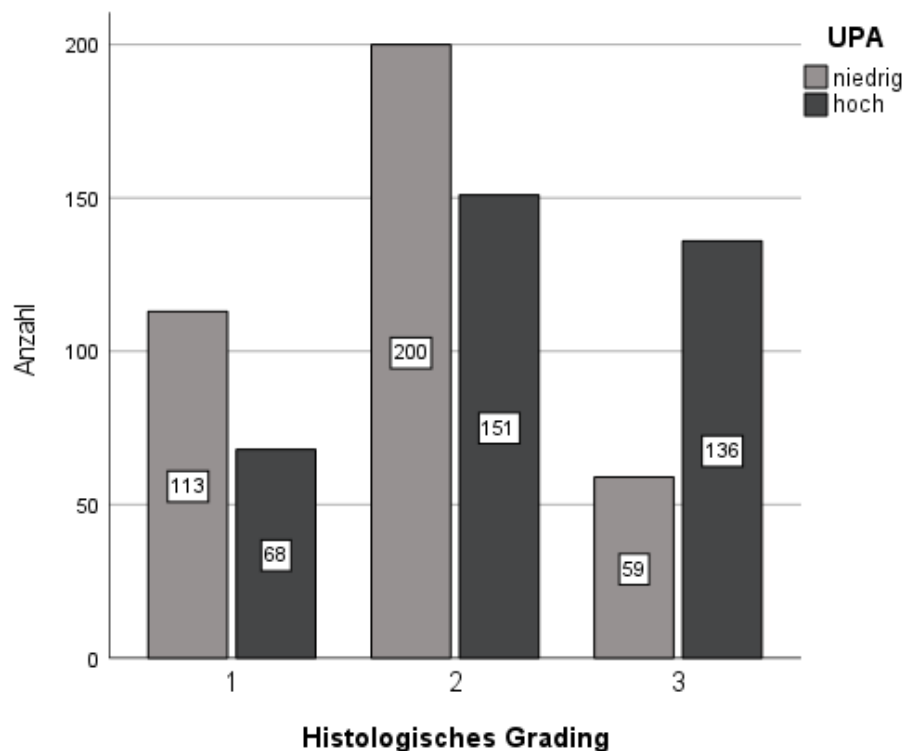


Abbildung 32 Balkendiagramm uPA-Status und histologisches Grading

Bei PAI-1 wiederum zeigte sich der Anteil an erhöhten PAI-1-Werte bei G1-Tumoren sogar geringfügig höher als bei G2-Tumoren. Bei Patientinnen mit G3-Mammakarzinomen ergab

sich aber auch in Bezug auf PAI-1 eine klare Mehrheit an Fällen mit hohen PAI-1-Konzentrationen mit 74,9 %. Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest resultierte in einem Ergebnis von $p < 0,001$.

		PAI-1-Status		Gesamt
		niedrig	hoch	
Histologisches Grading 1	Anzahl	84	97	181
	% vom Grading	46,4%	53,6%	100,0%
2	Anzahl	167	184	351
	% vom Grading	47,6%	52,4%	100,0%
3	Anzahl	49	146	195
	% vom Grading	25,1%	74,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	300	427	727
	% vom Grading	41,3%	58,7%	100,0%

Tabelle 33 Kreuztabelle PAI-1-Status und histologisches Grading

Auch wurde der Proteasenstatus dem Proliferationsstatus gegenübergestellt. Beim Proliferationsstatus wurde der Cut-off-Wert von Ki-67 = 20 % gewählt. Ki-67 < 20% wurden als niedrig definiert, Werte ≥ 20 % als hoch eingestuft. Es zeigte sich sowohl für den zusammengefassten Proteasenstatus, als auch für uPA und PAI-1 separat ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Proteasenkonzentration und dem Proliferationsstatus. Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest resultierte in einem Ergebnis von $p = 0,000$. Bei Ki-67-Werten < 20 % zeigte sich der Proteasenstatus in nur 61 % der Fälle erhöht, bei Ki-67-Werten ≥ 20 % war er in knapp 84 % der Fälle erhöht.

		Proteasenstatus		Gesamt
		niedrig	hoch	
Proliferationsrate niedrig	Anzahl	117	184	301
	% vom Proliferationsstatus	38,9%	61,1%	100,0%
hoch	Anzahl	28	142	170
	% vom Proliferationsstatus	16,5%	83,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	145	326	471
	% vom Proliferationsstatus	30,8%	69,2%	100,0%

Tabelle 34 Kreuztabelle Proteasenstatus und Proliferationsstatus

Auch bei uPA und PAI-1 zeigten sich mit signifikanter Korrelation häufiger hohe Konzentrationen, wenn die Proliferationsraten der Tumore den Cut-off-Wert von 20 % erreichten oder überschritten.

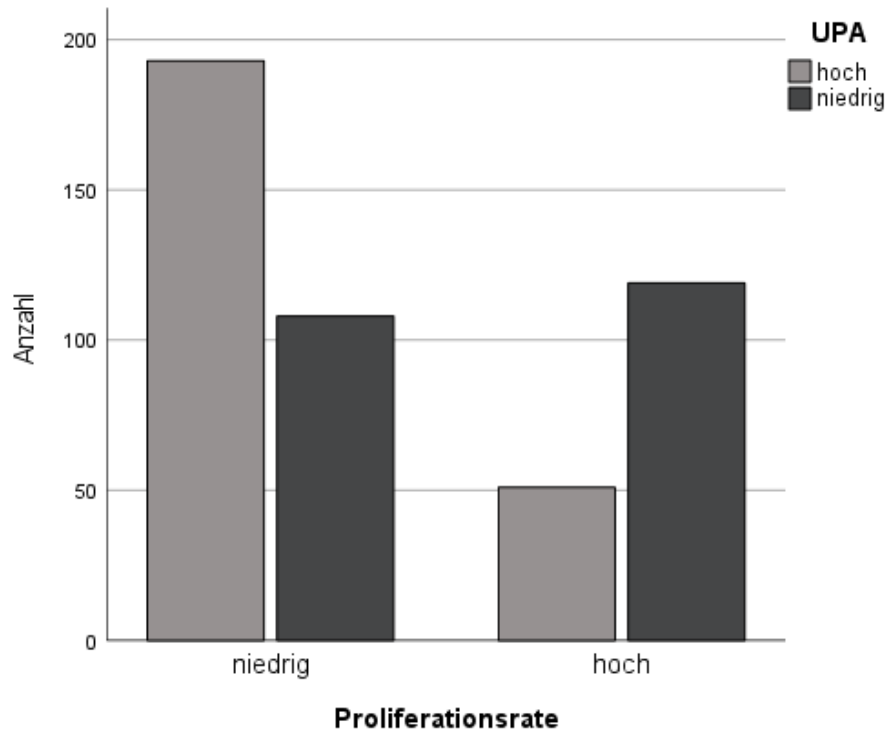


Abbildung 33 Balkendiagramm uPA-Status und Proliferationsrate

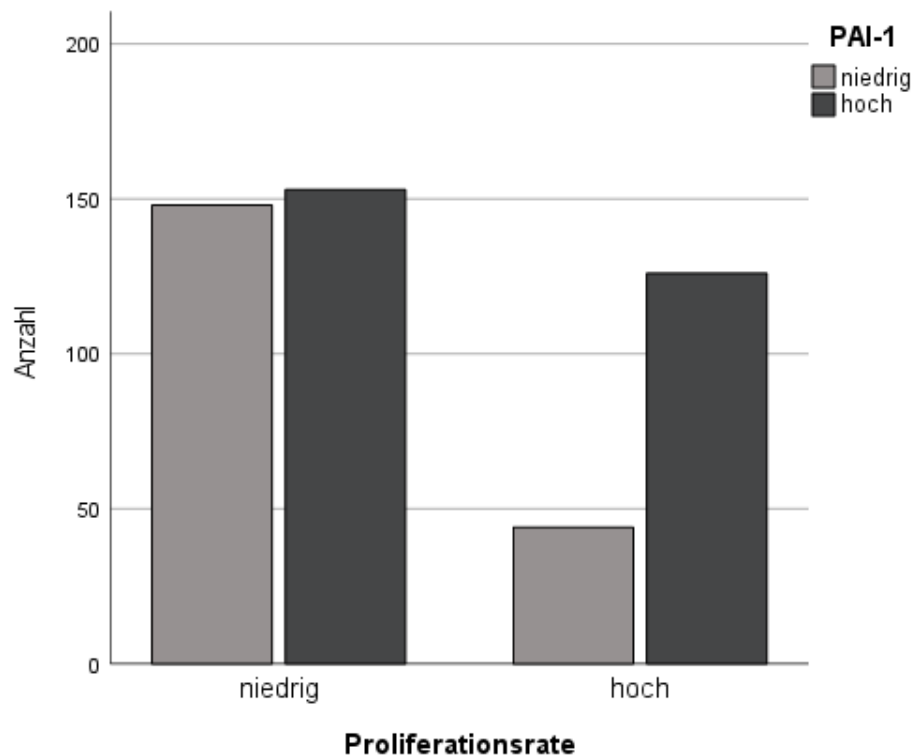


Abbildung 34 Balkendiagramm PAI-1-Status und Proliferationsrate

Bei Betrachtung des Proteasenstatus in Korrelation mit dem HER2-Status zeigte sich bei HER2-positiven Mammakarzinomen ein deutlich höherer Anteil an hohen Proteasen mit 85 % im Vergleich zu HER2-negativen Mammakarzinomen mit einem Anteil von knapp 68 % an erhöhter Proteasenkonzentration. Auch hier stellte sich nach durchgeführtem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest die Annahme eines Zusammenhangs zwischen dem HER2-Status und der Proteasenkonzentration mit einer Signifikanz von $p = 0,003$. Ähnlich signifikante Ergebnisse zeigten sich in der Einzelbetrachtung von uPA und PAI-1.

		Proteasenstatus		Gesamt	
		niedrig	hoch		
HER2-Status	negativ	Anzahl	212	441	653
		% vom HER2-Status	32,5%	67,5%	100,0%
	positiv	Anzahl	11	61	72
		% vom HER2-Status	15,3%	84,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	223	502	725
		% vom HER2-Status	30,8%	69,2%	100,0%

Tabelle 35 Kreuztabelle Proteasenstatus und HER2-Status

Die Proteasenverteilung in Bezug auf den Hormonrezeptorstatus wurde ebenfalls untersucht. Hier ergab sich in der Gruppe der Hormonrezeptor-negativen Patientinnen ein höherer Anteil an hohen Proteasen mit 86 % im Vergleich zu Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen, bei denen lediglich 66,6 % der Patientinnen einen hohen Proteasenstatus aufwiesen. Auch hier ließ sich anhand des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests die Annahme eines Zusammenhangs zwischen dem Hormonrezeptorstatus und der Proteasenkonzentration mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ aufstellen. Den gleichen Trend, wie beim zusammengefassten Proteasenstatus, konnte man in der Einzelbetrachtung von uPA und PAI-1 mit ebenfalls signifikanten Ergebnissen im Chi-Quadrat-Test erkennen.

		Proteasenstatus		Gesamt	
		niedrig	hoch		
Hormonrezeptor-Status	negativ	Anzahl	14	88	102
		% von HR-Status	13,7%	86,3%	100,0%
	positiv	Anzahl	209	416	625
		% von HR-Status	33,4%	66,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	223	504	727
		% von HR-Status	30,7%	69,3%	100,0%

Tabelle 36 Kreuztabelle Proteasenstatus und Hormonrezeptorstatus

Bei Testung auf Korrelation des Proteasenstatus mit dem Erhalt einer adjuvanten Chemotherapie zeigte sich bei Patientinnen, welche eine Chemotherapie erhalten hatten, ein deutlich größerer Anteil an hohen Proteasen mit 87 % im Vergleich zu Patientinnen ohne Chemotherapie mit einem Anteil von rund 56 % an erhöhter Proteasenkonzentration. Auch hier stellte sich nach durchgeführtem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest die Annahme eines Zusammenhangs zwischen einem Chemotherapieerhalt und der Proteasenkonzentration mit einer Signifikanz von $p < 0,001$. Ähnlich signifikante Ergebnisse mit p-Werten von ebenfalls $p < 0,001$ zeigten sich in der Einzelbetrachtung von uPA und PAI-1.

		Proteasenstatus		Gesamt	
		niedrig	hoch		
Chemotherapie	keine	Anzahl	105	136	241
			43,6%	56,4%	100,0%
	ja	Anzahl	25	174	199
			12,6%	87,4%	100,0%
	unbekannt	Anzahl	93	194	287
			32,4%	67,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	223	504	727
			30,7%	69,3%	100,0%

Tabelle 37 Kreuztabelle Proteasenstatus und Chemotherapie

Zur Veranschaulichung der Proteasenverteilung in Bezug zu den einzelnen Risikoklassen nach Sankt Gallen erfolgte auch hier die Darstellung in einer Kreuztabelle. Aufgrund des Patientinnenkollektivs ohne regionären Lymphknotenbefall kamen hier nur die ersten beiden Risikoklassen nach Sankt Gallen zur Darstellung. Im vorliegenden Kollektiv von 727 Patientinnen zeigte sich in der Niedrigrisikoklasse nach Sankt Gallen ein erhöhter Proteasenstatus in 65 % der Fälle; für Patientinnen der Gruppe mit mittlerem Risiko zeigten sich die Proteasen in 70 % der Fälle erhöht. Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest resultierte in einem Ergebnis von $p = 0,19$ ohne Hinweis auf einen signifikanten Zusammenhang. Zu einem ähnlichen Ergebnis führte der Chi-Quadrat-Test für den PAI-1-Status.

		Proteasenstatus		Gesamt	
		niedrig	hoch		
Risikoklasse nach St. Gallen	niedrig	Anzahl	51	94	145
		% von Risikoklasse	35,2%	64,8%	100,0%
	mittel	Anzahl	172	410	582
		% von Risikoklasse	29,6%	70,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	223	504	727
		% von Risikoklasse	30,7%	69,3%	100,0%

Tabelle 38 Kreuztabelle Proteasenstatus und Risikoklassen nach St. Gallen

Nur für den uPA-Status resultierte der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest in einem Ergebnis von $p = 0,006$. Hierbei zeigten sich in der Niedrigrisikogruppe 39 % der Fälle mit hohem uPA-Status und in der mittleren Risikogruppe nach St. Gallen 52 % der Fälle mit erhöhter uPA-Konzentration.

Zur Darstellung der Korrelation zwischen dem Proteasenstatus und den NNBC-3-Risikoklassen erfolgte auch hier die Erstellung einer Kreuztabelle. Es zeigte sich in der Niedrigrisikogruppe nach den NNBC-3-Kriterien ein Anteil von 62 % mit erhöhten Proteasen, wobei in der Hochrisikogruppe 79 % der Patientinnen einen erhöhten Proteasenstatus aufwiesen. Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest ergab mit einem p-Wert von $p < 0,001$ einen signifikanten Zusammenhang zwischen Proteasenkonzentration und der NNBC-3-Klasse. Auch bei der separaten Betrachtung des uPA- und PAI-1-Status in Bezug auf die NNBC-3-Risikoklassen zeigten sich p-Werte $< 0,001$ im Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest und somit ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

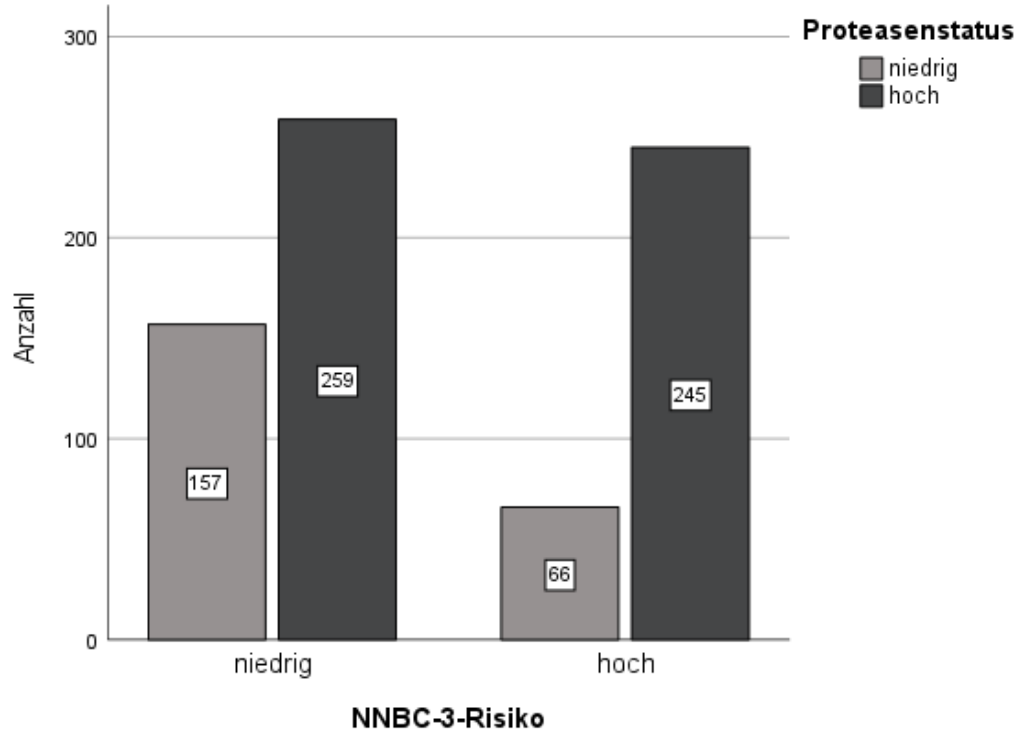


Abbildung 35 Balkendiagramm Proteasenstatus und NNBC-3-Risikoklasse

Das Alter bei Erstdiagnose als metrische Variable wurde mittels eines Boxplots mit dem Proteasenstatus in Relation gesetzt. Es zeigte sich kein Unterschied im Median des Erstdiagnosenalters bei Patientinnen mit niedrigem Proteasenstatus im Vergleich zu Patientinnen mit hohem Proteasenstatus; er betrug bei beiden Gruppen 61. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose lag bei Patientinnen mit niedrigem Proteasenstatus bei 59,74 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,61 und bei Patientinnen mit hohem Proteasenstatus bei 60,34 mit einer Standardabweichung von 11,52.

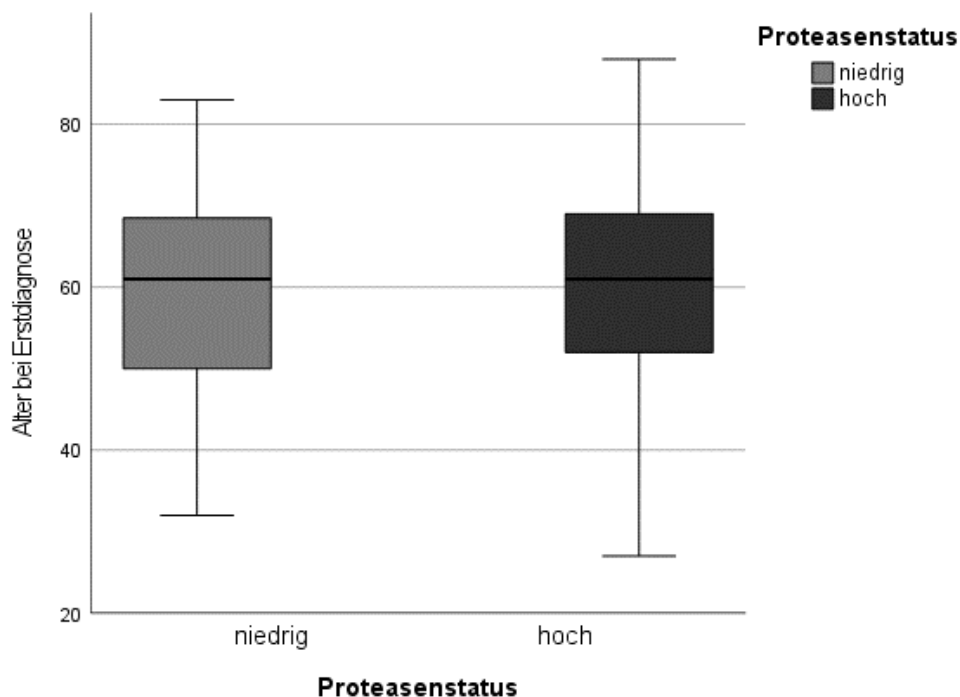


Abbildung 36 Boxplot Proteasenstatus und Alter bei Erstdiagnose

4.2 Ergebnisse von Analysen am Gesamtkollektiv

4.2.1 Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Schätzung am Gesamtkollektiv

Die Analyse der Überlebenszeiten erfolgte mittels Kaplan-Meier-Schätzung. Es wurde jeweils das Gesamtüberleben, auch Overall Survival = OS genannt, das krankheitsfreie Überleben, auch Recurrence-free Survival = RFS genannt, und das metastasenfreie Überleben = MFS untersucht.

Das Gesamtüberleben wurde als Zeit in Monaten von Datum der Erstdiagnose bis zum Tod jeglicher Ursache definiert.

Als krankheitsfreies Überleben wurde die Zeit in Monaten von Datum der Erstdiagnose bis Eintritt eines Rezidivs, einer Fernmetastasierung, eines kontralateralen Zweitkarzinoms oder des Todes jeglicher Ursache gezählt.

Das metastasenfreie Überleben wurde als Zeit in Monaten von Diagnosestellung bis Auftreten einer Fernmetastase oder des Todes jeglicher Ursache definiert.

Patientinnen ohne oben genannte Ereignisse wurde zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert.

4.2.1.1 Korrelation der Proteasenkonzentration mit Überlebenszeiten

Die Proteasenkonzentration für uPA und PAI-1 wurde sowohl zusammengefasst als Proteasenstatus, als auch separat als uPA- und PAI-1-Status in „hoch“ und „niedrig“ dichotomisiert.

Der uPA-Status galt als niedrig bei einer Konzentration < 3 ng/ mg Gesamtprotein und als hoch bei einer Konzentration ≥ 3 ng/ mg Gesamtprotein. Für den PAI-1-Status galt „niedrig“ für eine PAI-1-Konzentration < 14 ng/ mg Gesamtprotein und „hoch“ für Werte ≥ 14 ng/ mg Gesamtprotein. Der Proteasenstatus galt als „hoch“, wenn mindestens eine der beiden Proteasenkonzentrationen \geq Cut-off-Wert war. Der Proteasenstatus wurde als „niedrig“ definiert, wenn sowohl die uPA- als auch die PAI-1-Konzentration unter den oben genannten Grenzwerten lagen.

Die Überlebenskurven des Gesamtüberlebens und des metastasenfreien Überlebens zeigten in Bezug auf den Proteasenstatus statistisch relevante Werte mit einem p-Wert von je $p=0,023$. Beim krankheitsfreien Überleben ist lediglich ein Trend sichtbar. Es kann festgestellt werden, dass erhöhte Proteasenwerte, wie oben definiert, im betrachteten Kollektiv mit einer verkürzten Gesamt- und metastasenfreien Überlebenszeit einhergingen.

Proteasenstatus und OS

Proteasen	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
niedrig	223	17	206	92,4%
hoch	504	71	433	85,9%
Gesamt	727	88	639	87,9%

Tabelle 39 Kaplan-Meier Proteasenstatus und OS, Gesamtkollektiv

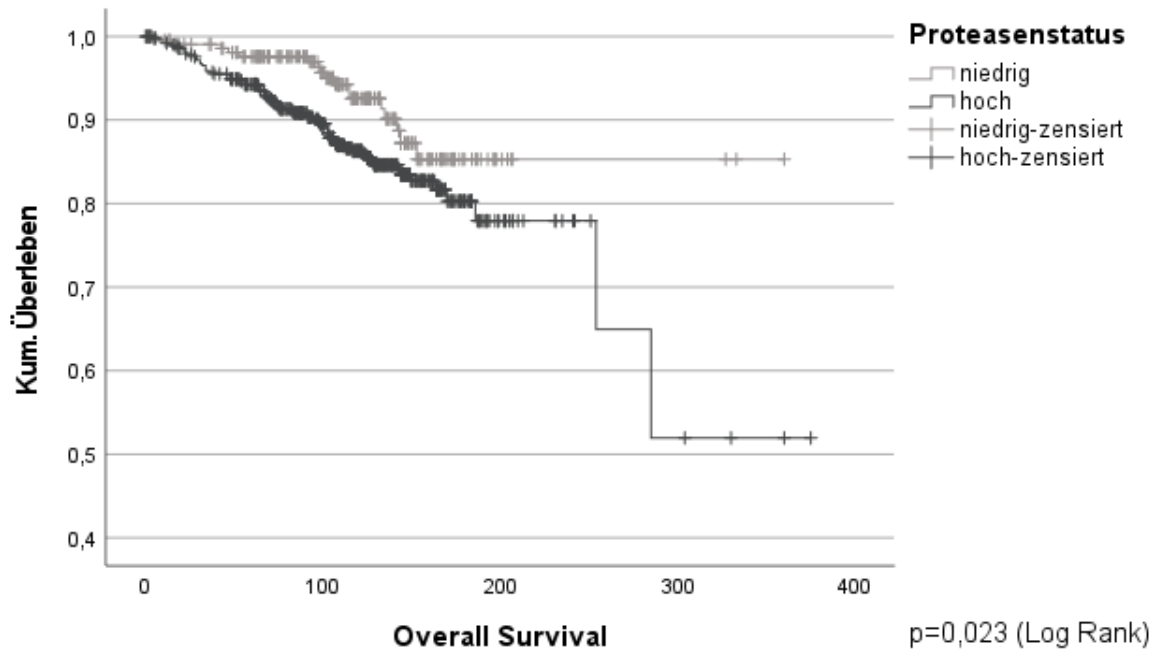


Abbildung 37 Kaplan-Meier-Kurve Proteasenstatus und OS, Gesamtkollektiv

Proteasenstatus und RFS

Proteasen	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
niedrig	223	32	191	85,7%
hoch	504	102	402	79,8%
Gesamt	727	134	593	81,6%

Tabelle 40 Kaplan-Meier Proteasenstatus und RFS, Gesamtkollektiv

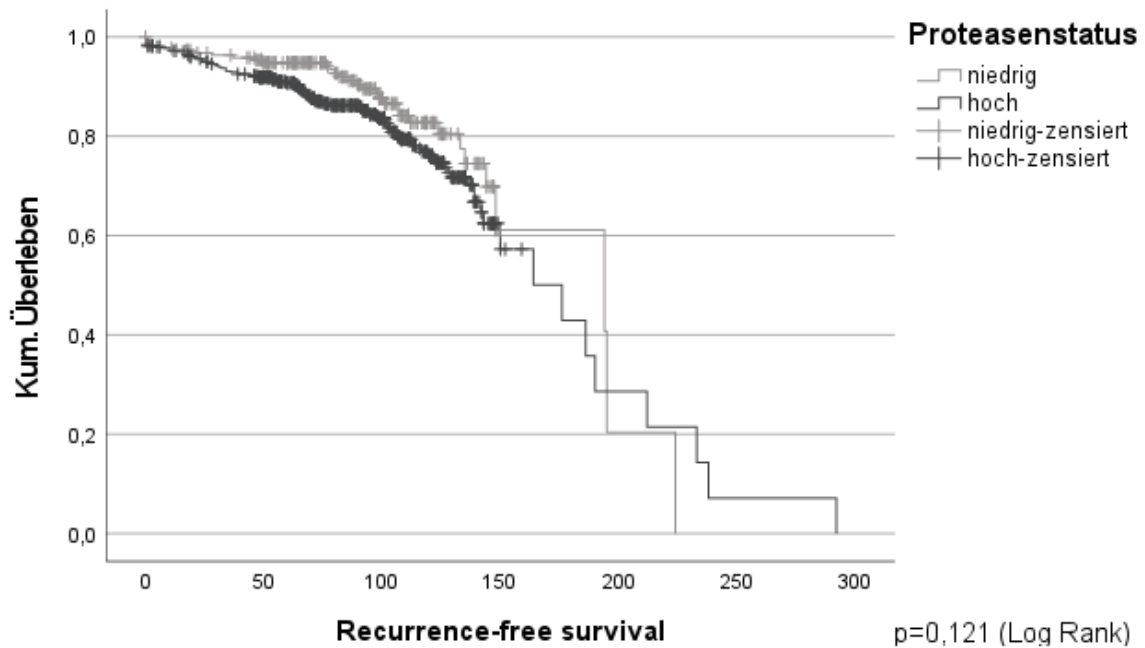


Abbildung 38 Kaplan-Meier-Kurve Proteasenstatus und RFS, Gesamtkollektiv

Proteasenstatus und MFS

Proteasen	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
niedrig	223	20	203	91,0%
hoch	504	79	425	84,3%
Gesamt	727	99	628	86,4%

Tabelle 41 Kaplan-Meier Proteasenstatus und MFS, Gesamtkollektiv

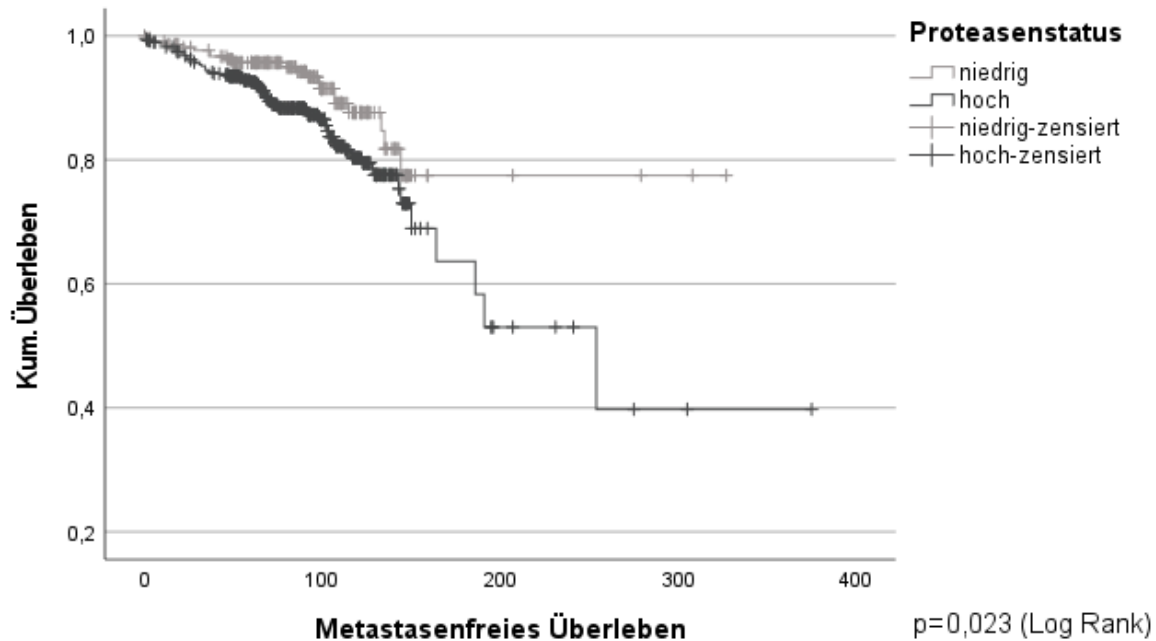


Abbildung 39 Kaplan-Meier-Kurve Proteasenstatus und MFS, Gesamtkollektiv

Weder die Überlebenskurven des Gesamtüberlebens noch des krankheitsfreien oder metastasenfrees Überlebens zeigten in Bezug auf den uPA-Status statistisch relevante Werte. Die p-Werte betragen in oben genannter Reihenfolge $p=0,593$, $p=0,869$ und $p=0,606$.

uPA-Status und OS

uPA	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
niedrig	372	41	331	89,0%
hoch	355	47	308	86,8%
Gesamt	727	88	639	87,9%

Tabelle 42 Kaplan-Meier uPA-Status und OS, Gesamtkollektiv

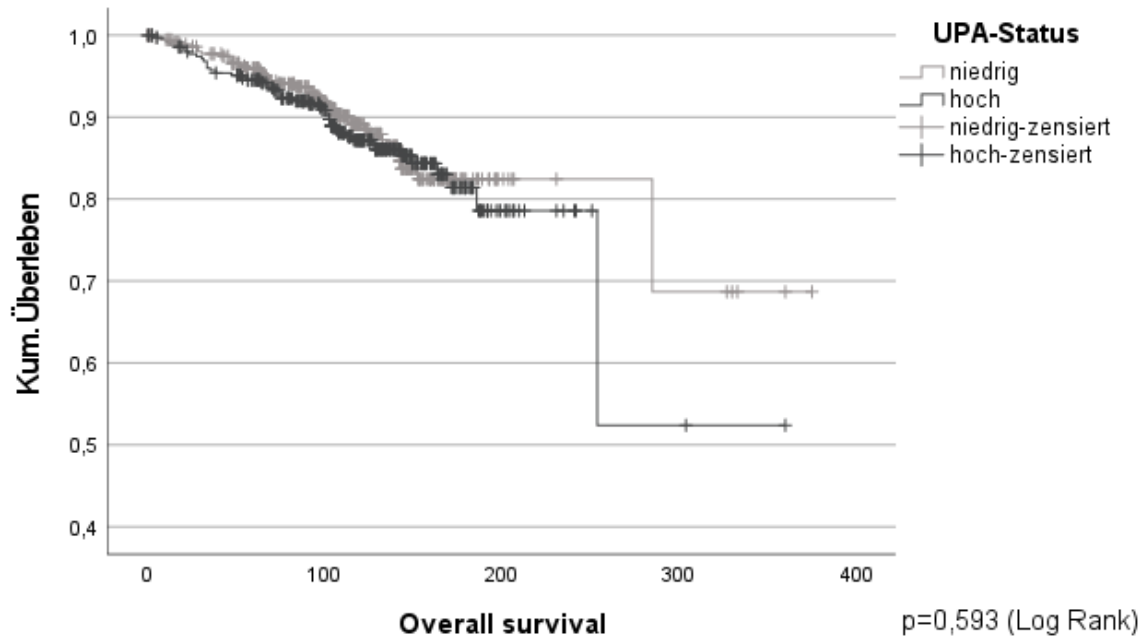


Abbildung 40 Kaplan-Meier-Kurve uPA-Status und OS, Gesamtkollektiv

UPA-Status und RFS

UPA	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
niedrig	372	67	305	82,0%
hoch	355	67	288	81,1%
Gesamt	727	134	593	81,6%

Tabelle 43 Kaplan-Meier uPA-Status und RFS, Gesamtkollektiv

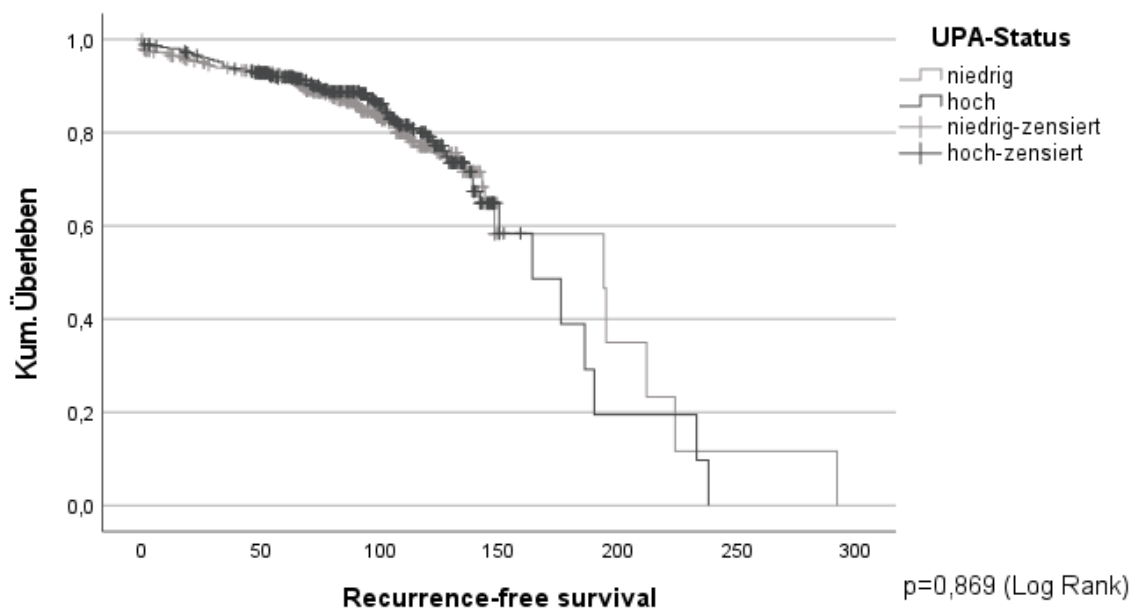


Abbildung 41 Kaplan-Meier-Kurve uPA-Status und RFS, Gesamtkollektiv

UPA-Status und MFS

UPA	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
niedrig	372	51	321	86,3%
hoch	355	48	307	86,5%
Gesamt	727	99	628	86,4%

Tabelle 44 Kaplan-Meier uPA-Status und MFS, Gesamtkollektiv

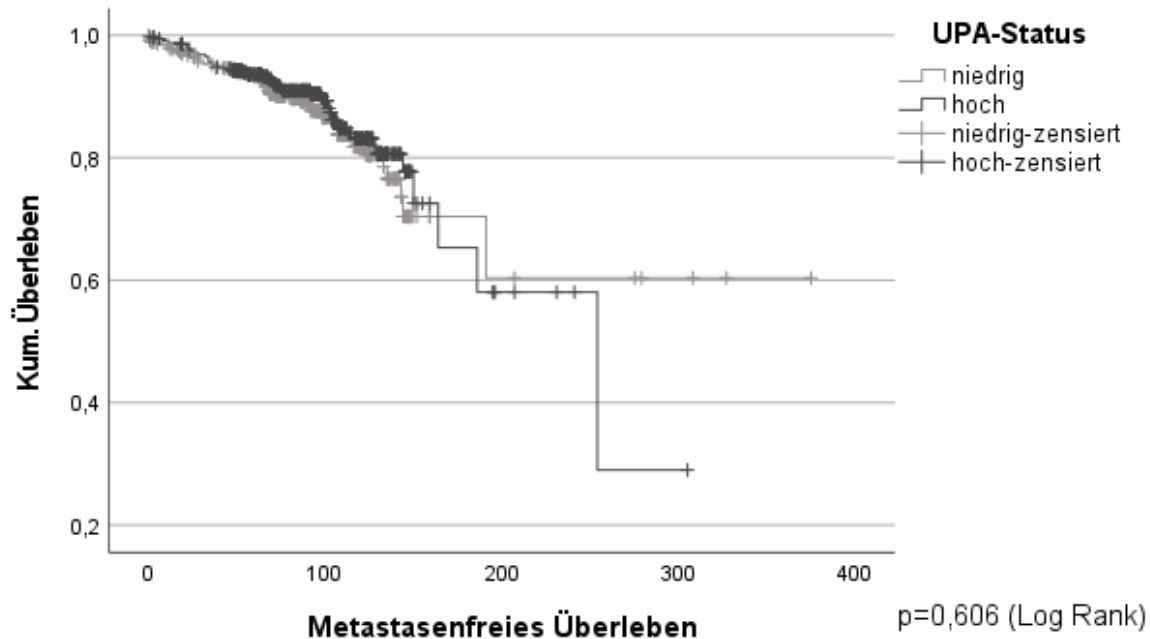


Abbildung 42 Kaplan-Meier-Kurve uPA-Status und MFS, Gesamtkollektiv

Die Überlebenskurven des krankheitsfreien und des metastasenfrees Überlebens zeigten in Bezug auf den PAI-1-Status statistisch relevante Werte mit einem p-Wert von $p=0,039$ für RFS und $p=0,026$ für MFS. Allerdings konnte man ab einer Beobachtungszeit von circa 200 Monaten ein Kreuzen der beiden Überlebenskurven sowohl beim RFS als auch beim MFS feststellen, mit einer dann höheren kumulativen Überlebensrate in den Gruppen mit erhöhter PAI-1-Konzentration. Es kann festgestellt werden, dass erhöhte PAI-1-Konzentrationen ≥ 14 ng/mg Gesamtprotein in dem betrachteten Kollektiv bis zu einer Beobachtungszeit von circa 200 Monaten mit einer verkürzten krankheitsfreien und metastasenfrees Lebenszeit einhergingen. Beim Gesamtüberleben in Bezug auf den PAI-1-Status war lediglich ein Trend sichtbar, bei dem sich ebenfalls zeigte, dass eine erhöhte PAI-1-Konzentration bis zu einer Beobachtungszeit von 200 Monaten mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert war.

PAI-1-Status und OS

PAI-1	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
niedrig	300	28	272	90,7%
hoch	427	60	367	85,9%
Gesamt	727	88	639	87,9%

Tabelle 45 Kaplan-Meier PAI-1-Status und OS, Gesamtkollektiv

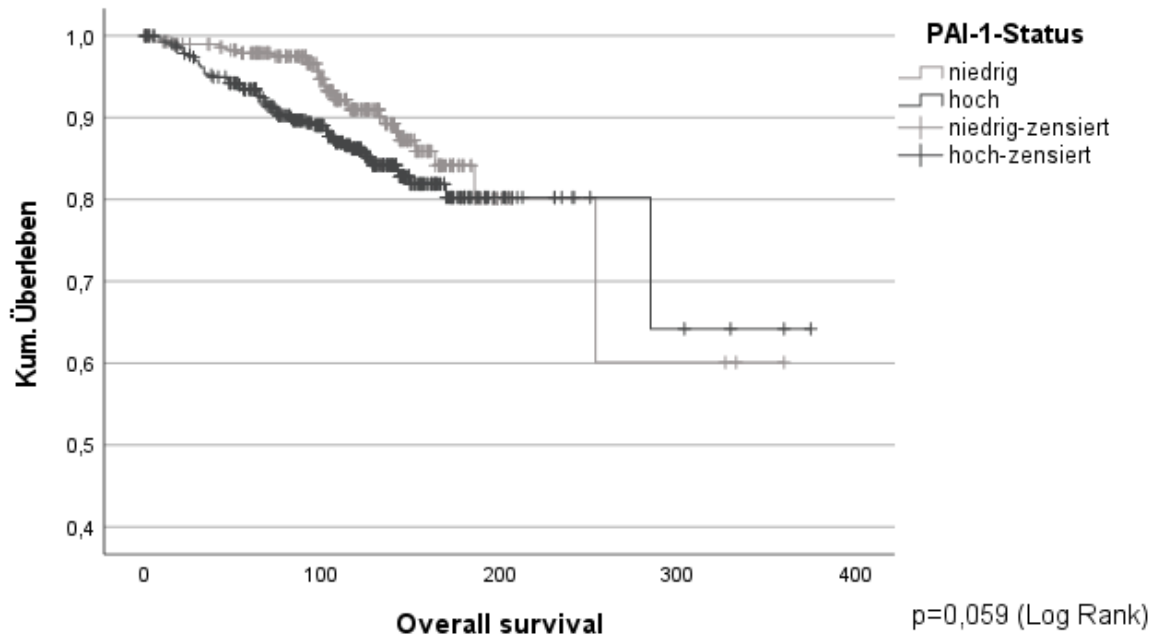


Abbildung 43 Kaplan-Meier-Kurve PAI-1-Status und OS, Gesamtkollektiv

PAI-1-Status und RFS

PAI-1	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
niedrig	300	45	255	85,0%
hoch	427	89	338	79,2%
Gesamt	727	134	593	81,6%

Tabelle 46 Kaplan-Meier PAI-1-Status und RFS, Gesamtkollektiv

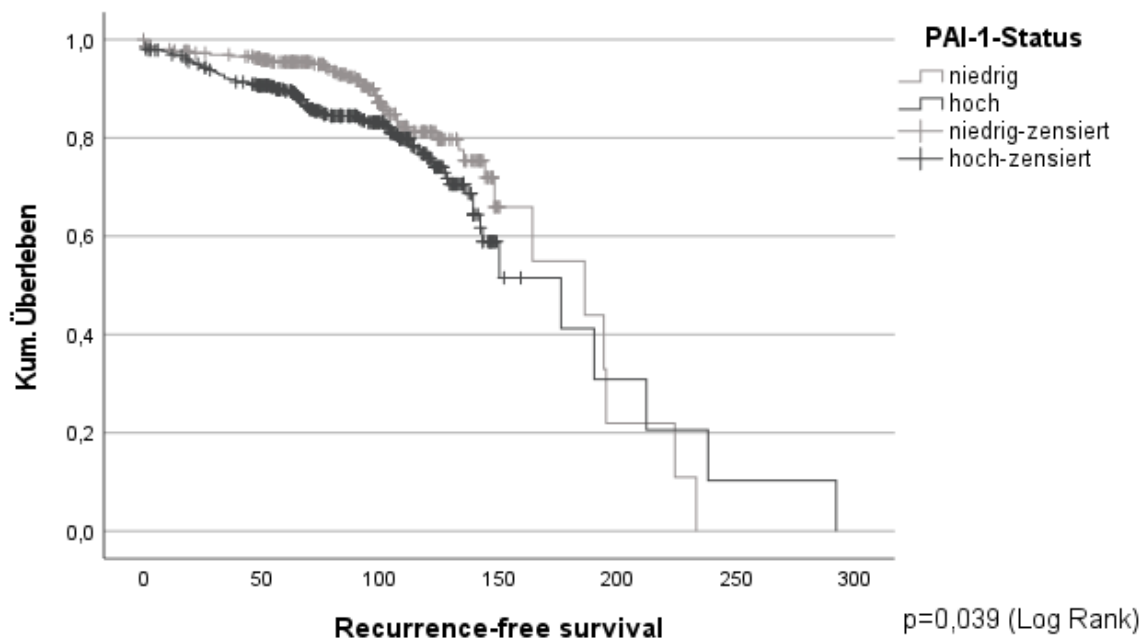


Abbildung 44 Kaplan-Meier-Kurve PAI-1-Status und RFS, Gesamtkollektiv

PAI-1 und MFS

PAI-1	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
niedrig	300	31	269	89,7%
hoch	427	68	359	84,1%
Gesamt	727	99	628	86,4%

Tabelle 47 Kaplan-Meier PAI-1-Status und MFS, Gesamtkollektiv

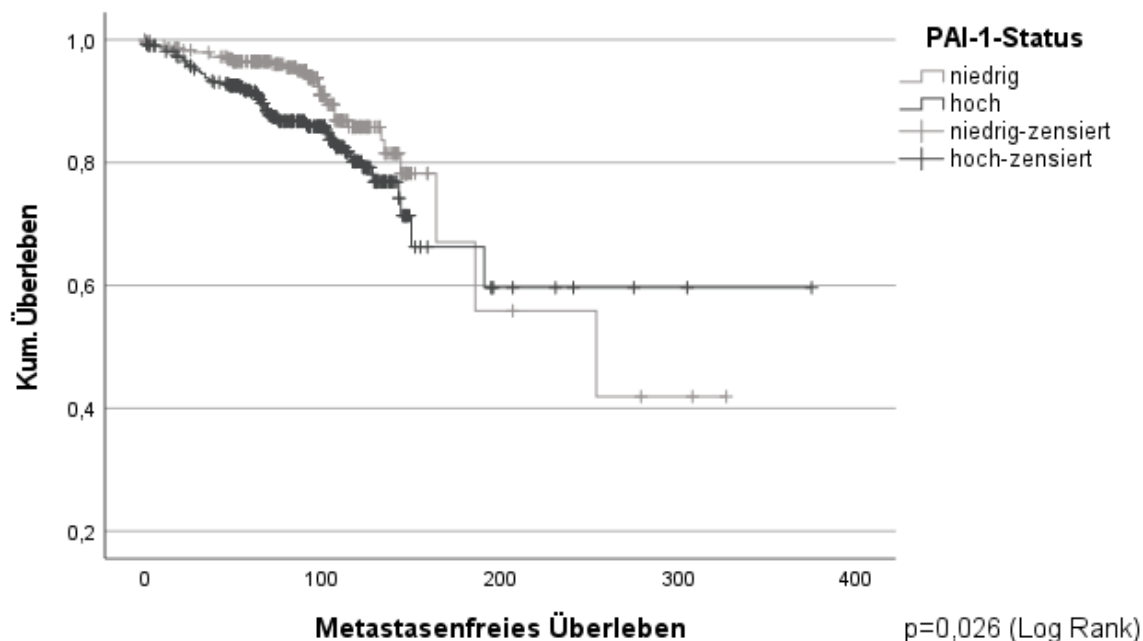


Abbildung 45 Kaplan-Meier-Kurve PAI-1-Status und MFS, Gesamtkollektiv

4.2.1.2 Korrelation des Alters bei Erstdiagnose mit Überlebenszeiten

Zur Analyse der Korrelation zwischen Alter bei Erstdiagnose mit den Überlebenszeiten OS, RFS und MFS erfolgte eine Dichotomisierung des Kollektivs in 0 = Alter bei Erstdiagnose <61 und 1 = Alter bei Erstdiagnose ≥61 Jahre. Das Alter von 61 bei Erstdiagnose spiegelt den Median des Kollektivs wider. Hierbei zeigten sich signifikante Ergebnisse mit p-Werten im Log Rank-Test der Kaplan-Meier-Kurven von $p < 0,001$ für OS, $p = 0,041$ für RFS und $p < 0,001$ für MFS. Im vorliegenden Kollektiv war ein Erkrankungsalter unter 61 Jahren mit einem besseren Gesamtüberleben, rezidivfreien und metastasenfrees Überleben assoziiert.

Alter bei Erstdiagnose und OS

Alter bei Erstdiagnose	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
0= <61	352	32	320	90,9%
1= ≥61	375	56	319	85,1%
Gesamt	727	88	639	87,9%

Tabelle 48 Kaplan-Meier Alter bei Erstdiagnose und OS, Gesamtkollektiv

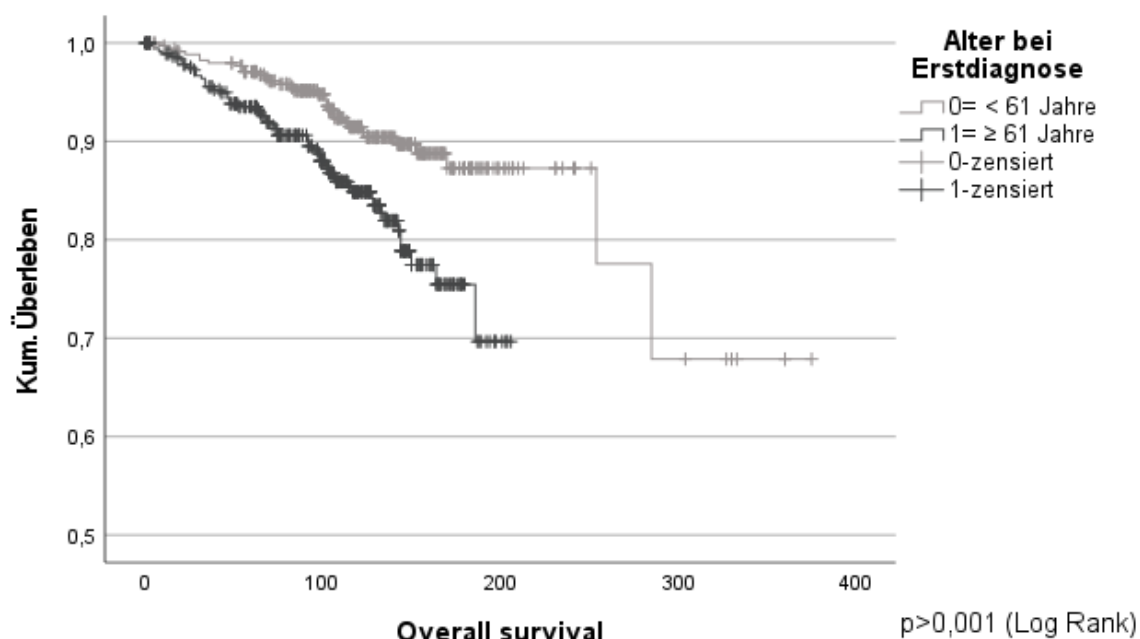


Abbildung 46 Kaplan-Meier-Kurve Alter bei Erstdiagnose und OS, Gesamtkollektiv

4.2.1.3 Korrelation des histologischen Subtyps mit Überlebenszeiten

Bei der Testung auf Korrelation der histologischen Subtypen und den Überlebenszeiten OS, RFS und MFS zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse. Die p-Werte lagen im Log Rank-Test für das OS bei $p=0,603$, für das RFS bei $p=0,556$ und für MFS bei $p=0,875$. Für die Gruppe der tubulären Mammakarzinome kam es im Kollektiv beim OS und beim MFS zu keinem Ereignis, weshalb alle 14 Patientinnen in dieser Betrachtung zensiert wurden. In allen drei Überlebenszeitanalysen konnte ab einem längeren Beobachtungszeitraum von 150 bis 250 Monaten ein Trend festgestellt werden, bei dem die Patientinnengruppe mit NST-Karzinomen die kürzesten Überlebenszeiten zeigten. Insgesamt wurden alle Patientinnen mit einem in diesem Kollektiv seltenen histologischen Subtyp mit $N < 10$ als Gruppe der „seltenen histologischen Subtypen“ zusammengefasst. Hierunter fielen alle papillären, mikropapillären, duktal-tubulär gemischten, partiell muzinösen, duktal apokrinen, kribriformen, adenoidzystischen, neuroendokrinen sowie metaplastischen Mammakarzinome.

Histologische Subtypen und OS

Histologischer Subtyp	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
NST	540	69	471	87,2%
duktal-lobulär misch	15	1	14	93,3%
lobulär	113	14	99	87,6%
tubulär	14	0	14	100,0%
muzinös	22	1	21	95,5%
seltene Subtypen	23	3	20	87,0%
Gesamt	727	88	639	87,9%

Tabelle 49 Kaplan-Meier histologische Subtypen und OS, Gesamtkollektiv

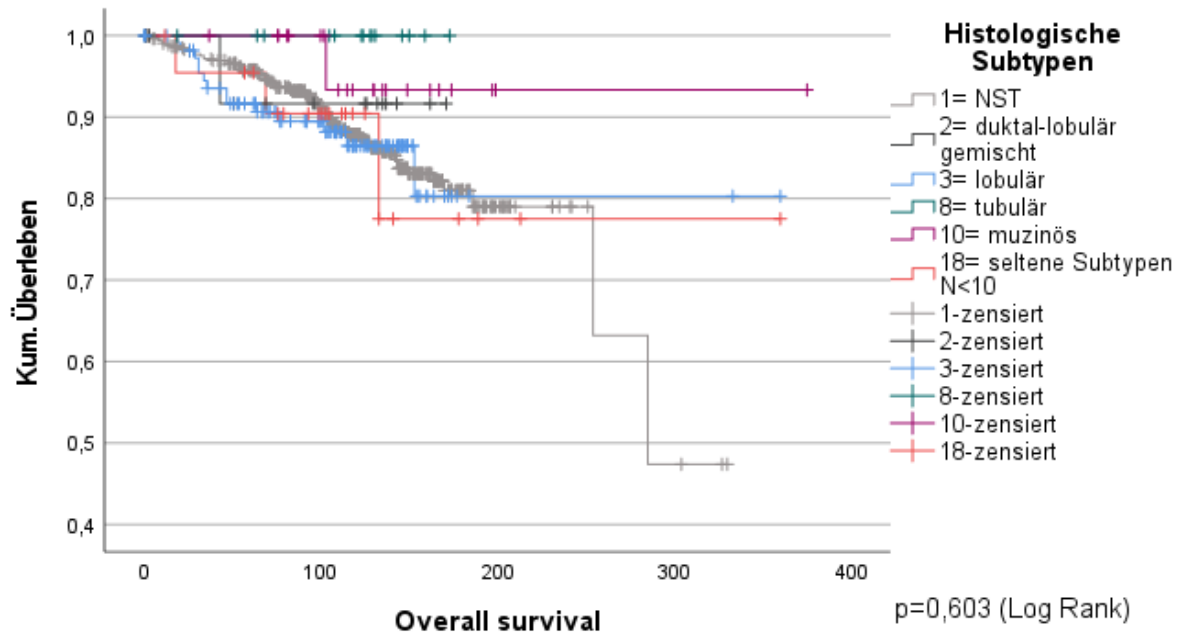


Abbildung 47 Kaplan-Meier-Kurve histologische Subtypen und OS, Gesamtkollektiv

Histologische Subtypen und RFS

Histologische Subtypen	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
NST	540	102	438	81,1%
duktal-lobulär gemischt	15	2	13	86,7%
lobulär	113	21	92	81,4%
tubulär	14	1	13	92,9%
muzinös	22	4	18	81,8%
seltene Subtypen	23	4	19	82,6%
Gesamt	727	134	593	81,6%

Tabelle 50 Kaplan-Meier histologische Subtypen und RFS, Gesamtkollektiv

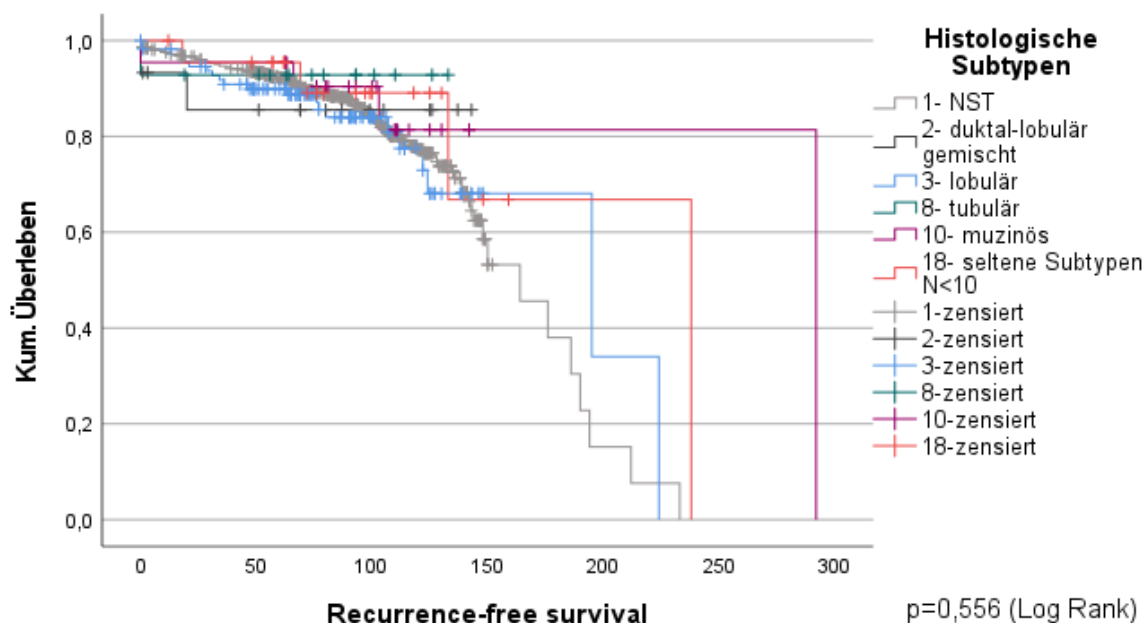


Abbildung 48 Kaplan-Meier-Kurve histologische Subtypen und RFS, Gesamtkollektiv

Histologische Subtypen und MFS

Histologische Subtypen	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
NST	540	77	463	85,7%
duktal-lobulär gemischt	15	2	13	86,7%
lobulär	113	14	99	87,6%
tubulär	14	0	14	100,0%
muzinös	22	3	19	86,4%
seltene Subtypen N<10	23	3	20	87,0%
Gesamt	727	99	628	86,4%

Tabelle 51 Kaplan-Meier histologische Subtypen und MFS, Gesamtkollektiv

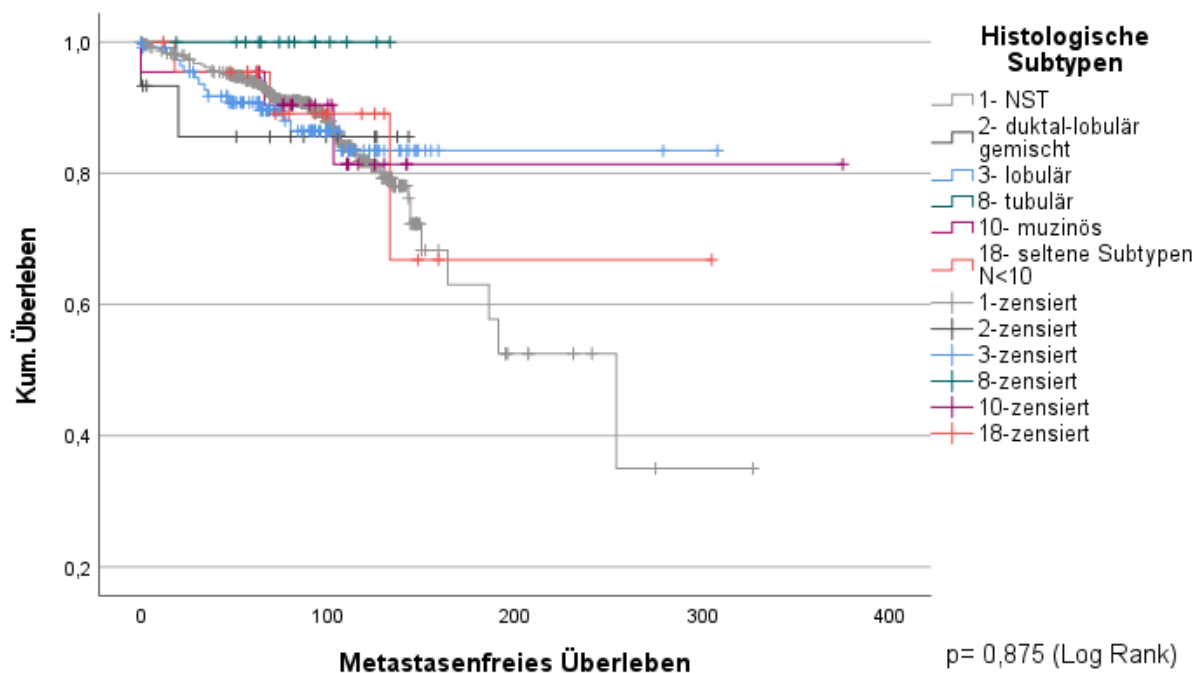


Abbildung 49 Kaplan-Meier-Kurve histologische Subtypen und MFS, Gesamtkollektiv

4.2.1.4 Korrelation des intrinsischen Subtyps mit Überlebenszeiten

Bei Analyse der Korrelation der intrinsischen Subtypen mit den Überlebenszeiten OS, RFS und MFS zeigten sich weder ein Trend noch signifikante Ergebnisse. Die p-Werte lagen im Log Rank-Test für das OS bei $p= 0,148$, für das RFS bei $p= 0,187$ und für das MFS bei $p= 0,319$. Da die Zuordnung zu den intrinsischen Subtypen nur in 533 von 727 Fällen möglich war, konnte hier nicht das gesamte Kollektiv betrachtet werden. Exemplarisch wird hier die Kaplan-Meier-Kurve der intrinsischen Subtypen für das Gesamtüberleben aufgeführt.

Intrinsische Subtypen und OS

Intrinsische Subtypen	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
Luminal A	232	25	207	89,2%
Luminal B	155	19	136	87,7%
HER2luminal	43	10	33	76,7%
HER2nonluminal	27	1	26	96,3%
Triple-negativ	76	12	64	84,2%
Gesamt	533	67	466	87,4%

Tabelle 52 Kaplan-Meier intrinsische Subtypen und OS

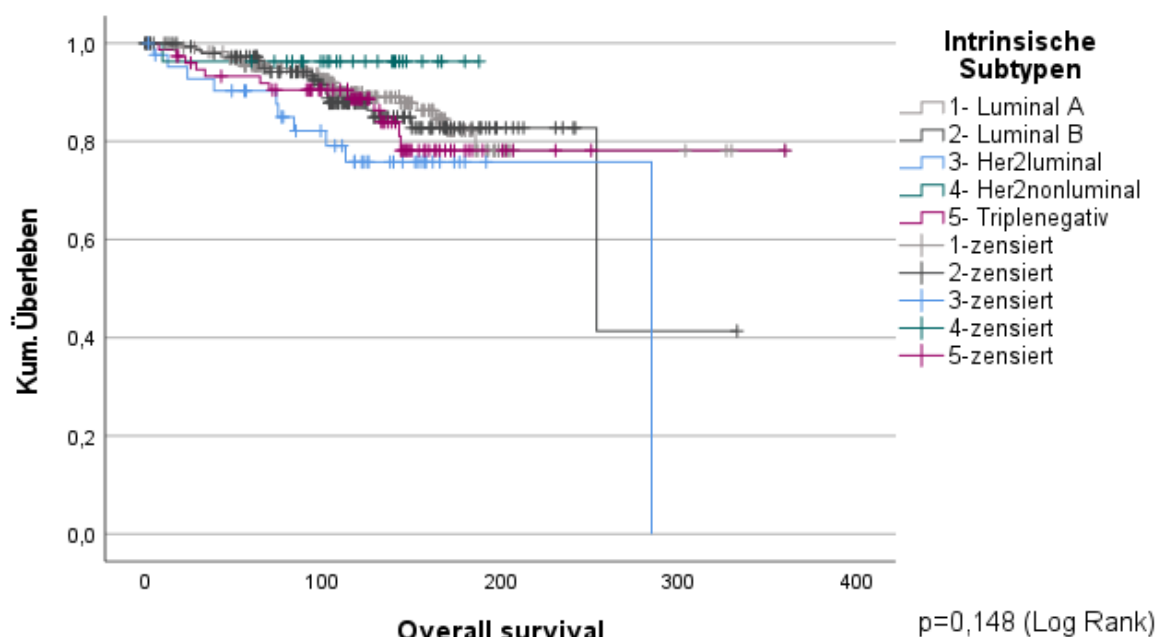


Abbildung 50 Kaplan-Meier-Kurve intrinsische Subtypen und OS

4.2.1.5 Korrelation der Tumorgöße mit Überlebenszeiten

Es erfolgte die Testung auf Korrelation der Tumorgöße mit den Überlebenszeiten entsprechend der pT-Stadien pT1 bis pT4. Hierbei zeigten sich in den Log Rank-Tests für OS, RFS und MFS signifikante Ergebnisse mit $p < 0,001$. Ein höheres pT-Stadium war im vorliegenden Kollektiv mit einem schlechteren Überleben assoziiert.

Tumorgöße und OS

pT	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
1	494	43	451	91,3%
2	209	38	171	81,8%
3	23	6	17	73,9%
4	1	1	0	0,0%
Gesamt	727	88	639	87,9%

Tabelle 53 Kaplan-Meier Tumorgöße und OS, Gesamtkollektiv

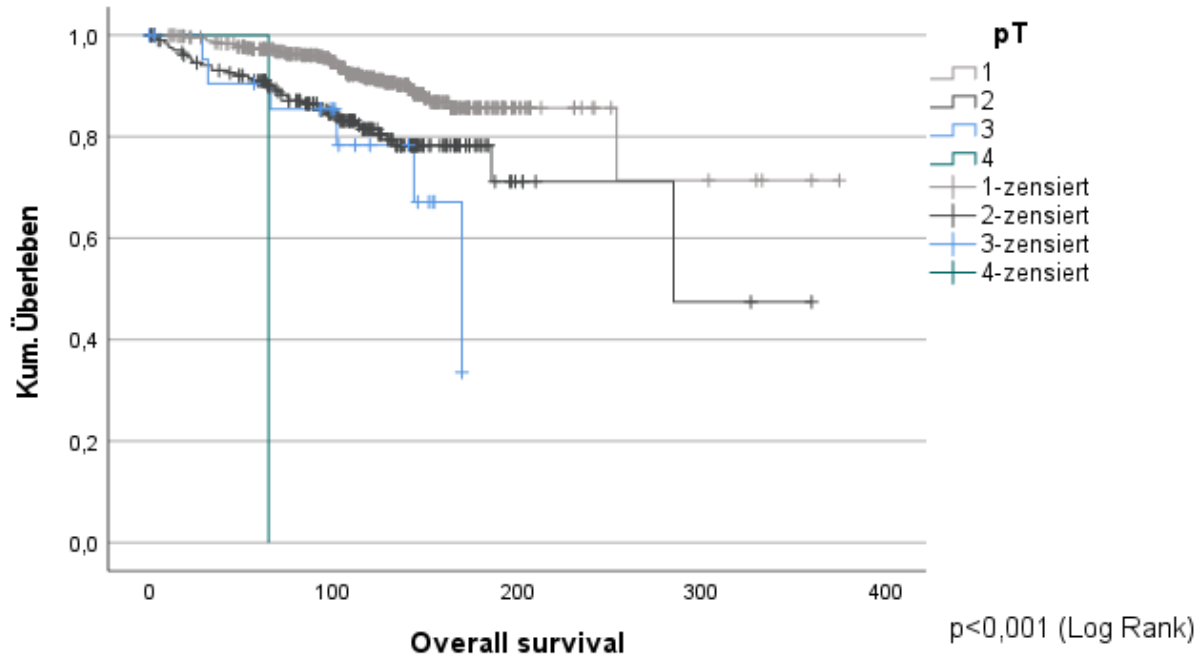


Abbildung 51 Kaplan-Meier-Kurve Tumorstadium und OS, Gesamtkollektiv

Tumorstadium und RFS

pT	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
1	494	74	420	85,0%
2	209	52	157	75,1%
3	23	7	16	69,6%
4	1	1	0	0,0%
Gesamt	727	134	593	81,6%

Tabelle 54 Kaplan-Meier Tumorstadium und RFS, Gesamtkollektiv

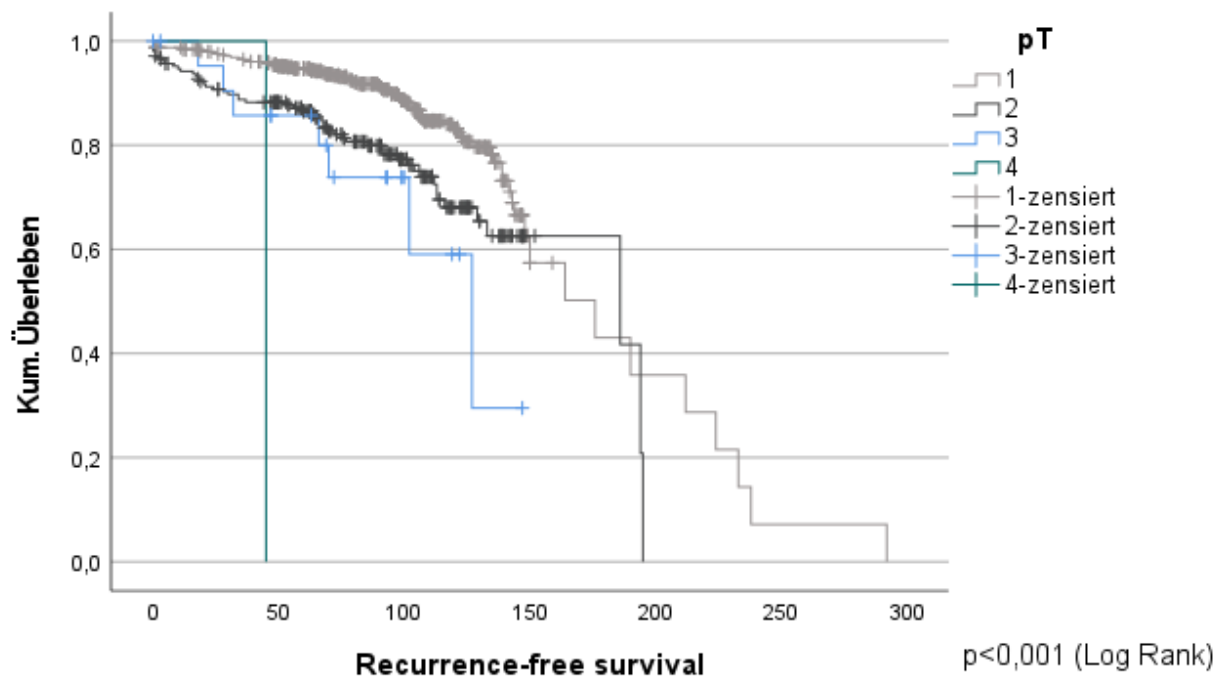


Abbildung 52 Kaplan-Meier-Kurve Tumorstadium und RFS, Gesamtkollektiv

Tumorgroße und MFS

pT	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
1	494	47	447	90,5%
2	209	44	165	78,9%
3	23	7	16	69,6%
4	1	1	0	0,0%
Gesamt	727	99	628	86,4%

Tabelle 55 Kaplan-Meier Tumorgroße und MFS, Gesamtkollektiv

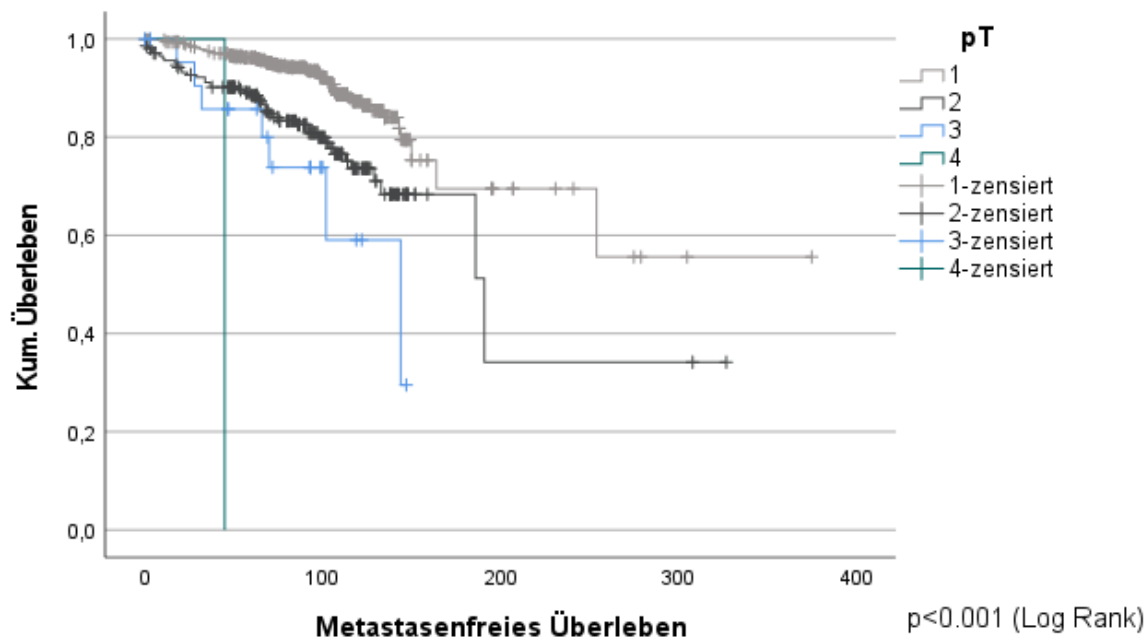


Abbildung 53 Kaplan-Meier-Kurve Tumorgroße und MFS, Gesamtkollektiv

4.2.1.6 Korrelation des histologischen Gradings mit Überlebenszeiten

Es erfolgte die Testung auf Korrelation des histologischen Gradings nach Elston und Ellis mit den Überlebenszeiten. Das histologische Grading wurde als kategoriale Variable in G1 bis G3 unterteilt. Hierbei zeigten sich in den Log Rank-Tests für RFS und MFS signifikante Ergebnisse mit $p=0,034$ für RFS und $p=0,038$ für MFS. Beim OS konnte lediglich ein Trend bei nicht signifikantem p-Wert festgestellt werden, bei dem Fälle mit G1-Stadium mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert waren als Patientinnen mit G2- oder G3-Tumoren. Je höher das histologische Grading, desto kürzer zeigten sich die Überlebenszeiten für RFS und MFS im vorliegenden Kollektiv.

Histologisches Grading und OS

Histologisches Grading	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
1	181	13	168	92,8%
2	351	46	305	86,9%
3	195	29	166	85,1%
Gesamt	727	88	639	87,9%

Tabelle 56 Kaplan-Meier histologisches Grading und OS, Gesamtkollektiv

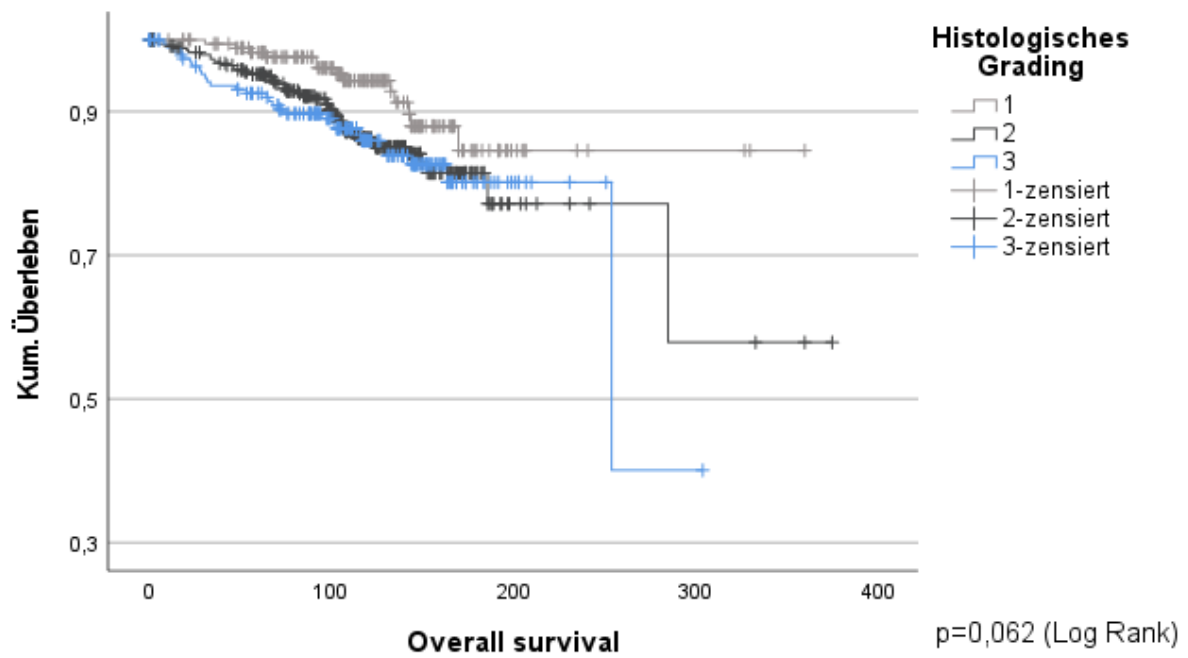


Abbildung 54 Kaplan-Meier-Kurve histologisches Grading und OS, Gesamtkollektiv

Histologisches Grading und RFS

Histologisches Grading	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
1	181	26	155	85,6%
2	351	62	289	82,3%
3	195	46	149	76,4%
Gesamt	727	134	593	81,6%

Tabelle 57 Kaplan-Meier histologisches Grading und RFS, Gesamtkollektiv

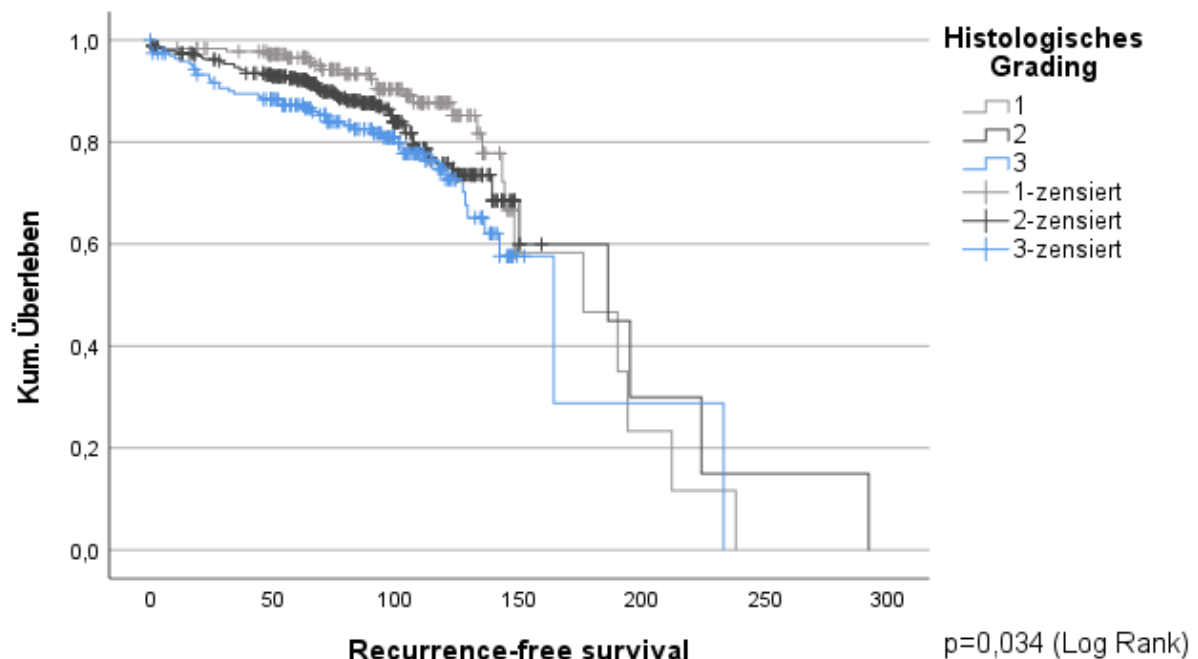


Abbildung 55 Kaplan-Meier-Kurve histologisches Grading und RFS, Gesamtkollektiv

Histologisches Grading und MFS

Histologisches Grading	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
1	181	15	166	91,7%
2	351	52	299	85,2%
3	195	32	163	83,6%
Gesamt	727	99	628	86,4%

Tabelle 58 Kaplan-Meier histologisches Grading und MFS, Gesamtkollektiv

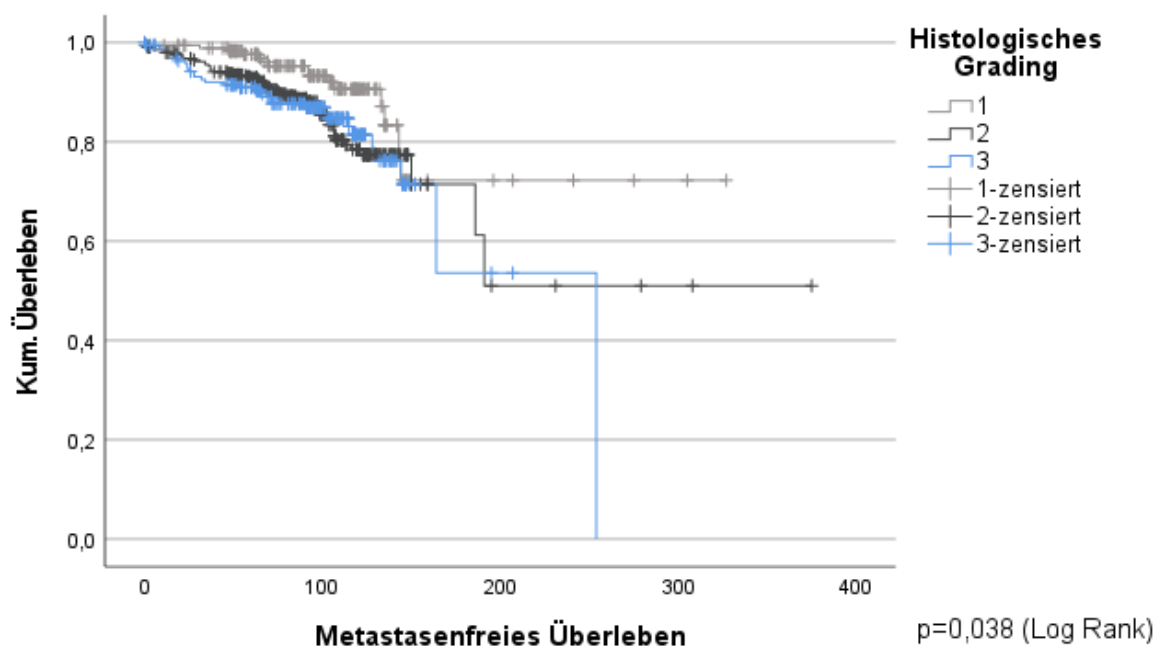


Abbildung 56 Kaplan-Meier-Kurve histologisches Grading und MFS, Gesamtkollektiv

4.2.1.7 Korrelation des Ki-67-Status mit Überlebenszeiten

Es erfolgte die Testung auf Korrelation des Proliferationsstatus mit den Überlebenszeiten. Der Proliferationsstatus wurde in eine Gruppe mit niedrigen Werten und eine Gruppe mit hohen Werten für Ki-67 dichotomisiert. Der Gruppe mit niedrigen Werten wurden alle Fälle mit einem $Ki-67 < 20\%$ zugeordnet. Tumoren mit $Ki-67 \geq 20\%$ wurden unter der Gruppe mit hoher Proliferationsrate zusammengefasst. Insgesamt lagen nur für 471 der 727 Patientinnen Ki-67-Werte vor, weshalb hier nicht das gesamte Kollektiv zur Abbildung kommt. Es zeigten sich in den Log Rank-Tests für keine der drei Überlebenszeiten, OS, RFS und MFS, signifikante Ergebnisse. Beim RFS konnte ein Trend festgestellt werden, bei dem Fälle mit niedriger Proliferationsrate mit einem längeren krankheitsfreien Überleben assoziiert waren.

Proliferationsrate und RFS

Ki-67	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
<20%	301	54	247	82,1%
$\geq 20\%$	170	31	139	81,8%
Gesamt	471	85	386	82,0%

Tabelle 59 Kaplan-Meier Proliferationsrate und RFS

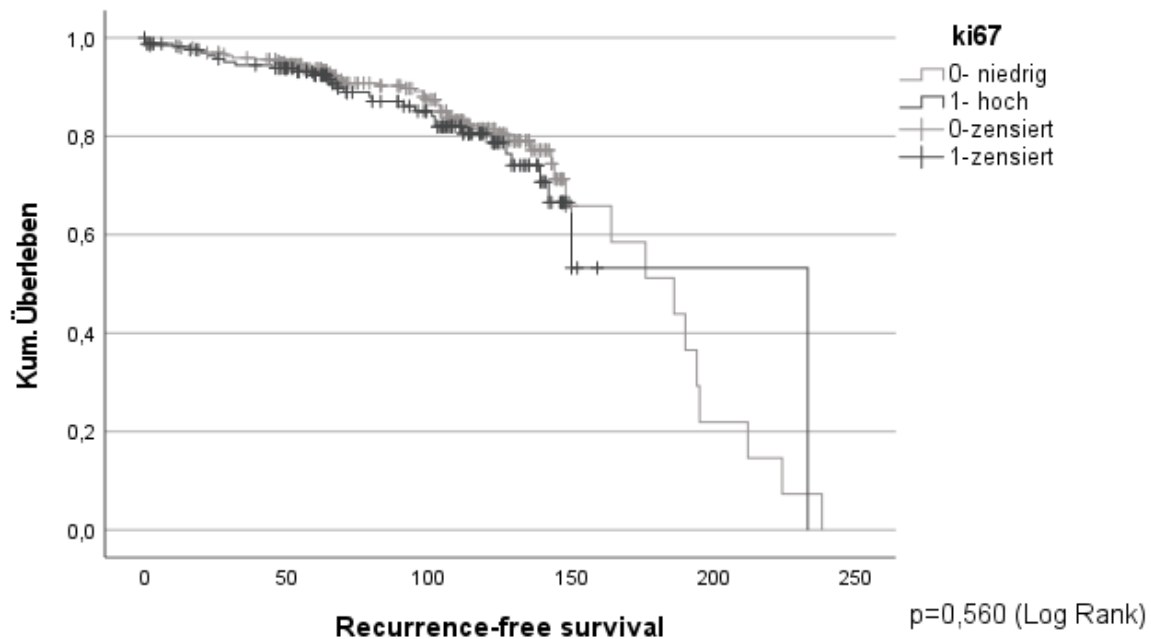


Abbildung 57 Kaplan-Meier-Kurve Proliferationsrate und RFS

4.2.1.8 Korrelation des HER2-Status mit Überlebenszeiten

Nach Testung auf Korrelation des HER2-Status mit den Überlebenszeiten mittels Kaplan-Meier-Schätzung und Log Rank-Tests konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Für alle drei Überlebenszeitanalysen ließ sich ein Trend erkennen, bei dem die Patientinnen bis zu einer Beobachtungszeit von 150 Monaten mit negativem HER2-Status mit einem besseren Überleben assoziiert waren. Bei ca. 150 Monaten kam es zu einem Kreuzen der beiden Überlebenskurven, sodass Patientinnen mit einem negativen HER2-Status dann keinen Vorteil mehr beim OS, RFS oder MFS aufzeigten. Im Folgenden wird exemplarisch die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der beiden Patientinnengruppen in Abhängigkeit des HER2-Status aufgezeigt.

HER2-Status und OS

HER2-Status	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
negativ	653	77	576	88,2%
positiv	72	11	61	84,7%
Gesamt	725	88	637	87,9%

Tabelle 60 Kaplan-Meier HER2-Status und OS

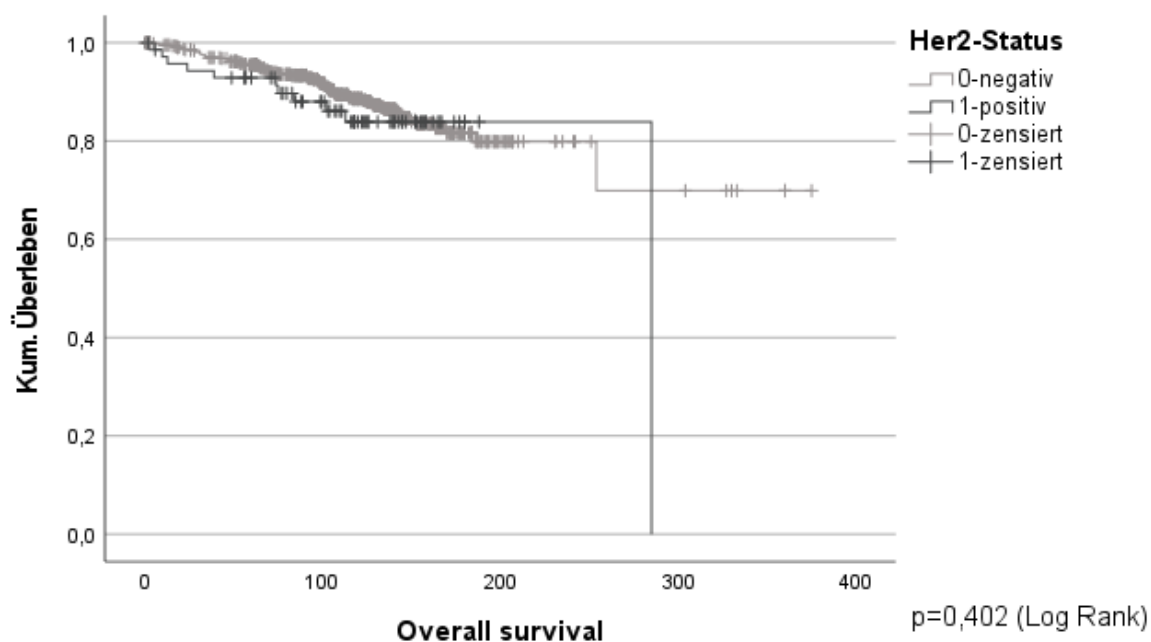


Abbildung 58 Kaplan-Meier-Kurve HER2-Status und OS

4.2.1.9 Korrelation des Hormonrezeptorstatus mit Überlebenszeiten

Nach Analyse bezüglich einer Korrelation des Hormonrezeptorstatus mit den Überlebenszeiten mittels Kaplan-Meier-Schätzung konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Das Kollektiv wurde in eine Gruppe mit positivem Hormonrezeptorstatus und eine Gruppe mit negativem Hormonrezeptorstatus dichotomisiert. Als Hormonrezeptor negativ galten alle Patientinnen, bei denen sowohl der IRS des Östrogenrezeptors als auch des Progesteronrezeptors 0 betrug. Als Hormonrezeptor positiv galten alle Patientinnen bei denen mindestens einer der beiden Hormonrezeptoren einen IRS >0 hatte. Die p-Werte in den Log Rank-Tests ergaben für das OS $p=0,907$, für das RFS $p=0,530$ und für das MFS $p=0,977$. Für keine der drei Überlebenszeitanalysen ließ sich ein Trend erkennen. Auch die Einzelbetrachtung des Östrogenrezeptorstatus und des Progesteronrezeptorstatus ergaben in Bezug auf die Überlebenszeiten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit positivem und negativem Rezeptorstatus. Im Folgenden wird exemplarisch die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der beiden Patientinnengruppen in Abhängigkeit des zusammengefassten Hormonrezeptorstatus aufgezeigt.

Hormonrezeptorstatus und OS

Hormonrezeptorstatus	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
negativ	102	13	89	87,3%
positiv	625	75	550	88,0%
Gesamt	727	88	639	87,9%

Tabelle 61 Kaplan-Meier Hormonrezeptorstatus und OS, Gesamtkollektiv

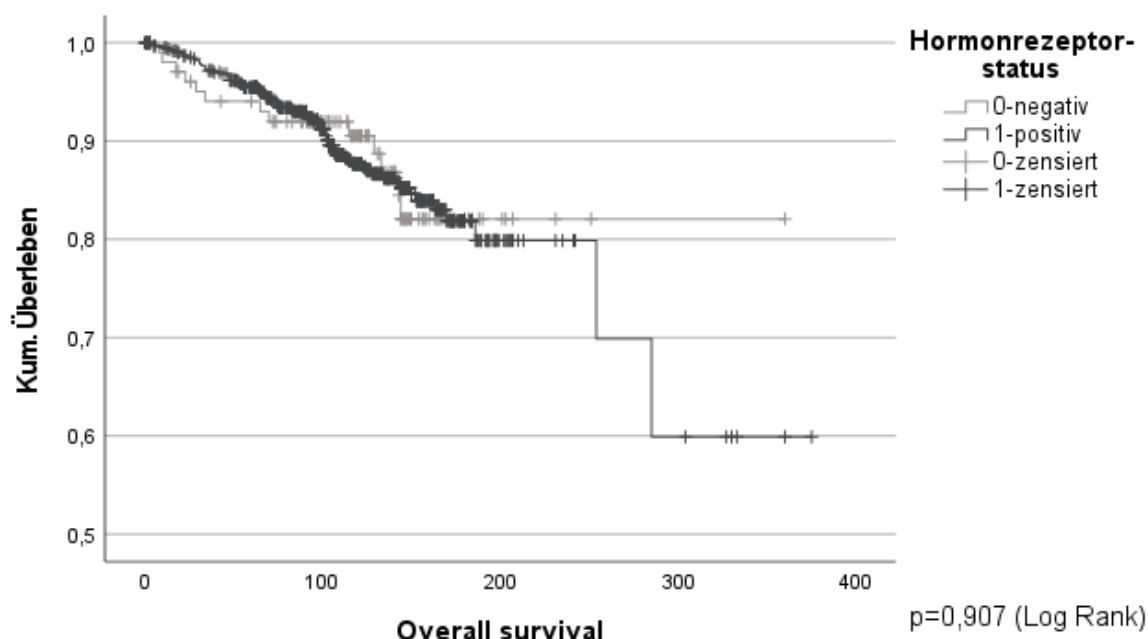


Abbildung 59 Kaplan-Meier-Kurve Hormonrezeptorstatus und OS, Gesamtkollektiv

4.2.1.10 Korrelation der Gefäßinvasion mit Überlebenszeiten

Nach Testung auf Korrelation des Gefäßinvasionsstatus mit den Überlebenszeiten mittels Kaplan-Meier-Schätzung konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Das Kollektiv wurde in eine Gruppe mit positivem Gefäßinvasionsstatus und eine Gruppe mit negativem Gefäßinvasionsstatus dichotomisiert. Als Patientinnen mit positivem Invasionsstatus galten alle, die L1 oder V1-2 aufwiesen. Mit negativem Invasionsstatus wurden alle Patientinnen versehen, bei denen sowohl L0 als auch V0 galt. Die p-Werte in den Log Rank-Tests ergaben für das OS $p=0,121$, für das RFS $p=0,219$ und für das MFS $p=0,335$. Es konnte ein Trend verzeichnet werden, welcher die Gruppe ohne Gefäßinvasion der Gruppe mit Gefäßinvasion in Bezug auf das Überleben im vorliegenden Kollektiv überlegen zeigte, allerdings ohne statistisch signifikante Werte. Im Folgenden wird exemplarisch die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der beiden Patientinnengruppen in Abhängigkeit des Invasionsstatus aufgezeigt.

Gefäßinvasion und OS

Gefäßinvasion	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
nein	692	81	611	88,3%
ja	35	7	28	80,0%
Gesamt	727	88	639	87,9%

Tabelle 62 Kaplan-Meier Gefäßinvasion und OS, Gesamtkollektiv

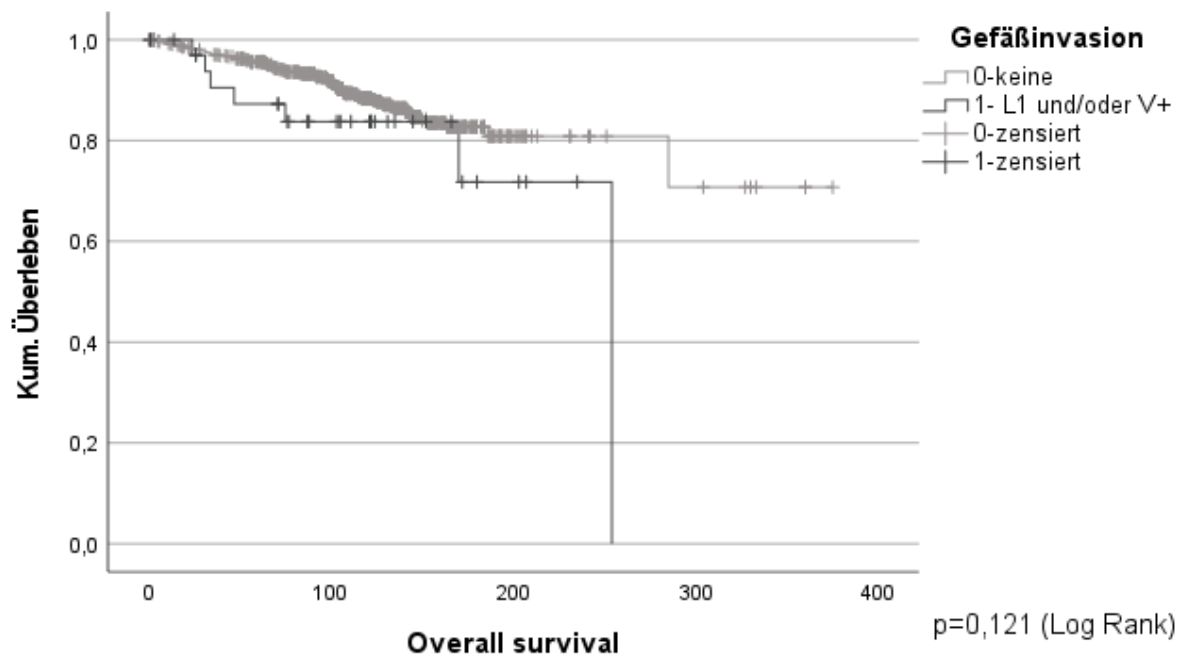


Abbildung 60 Kaplan-Meier-Kurve Gefäßinvasion und OS, Gesamtkollektiv

4.2.1.11 Korrelation der Risikoklassen nach Sankt Gallen mit Überlebenszeiten

Es erfolgte die Analyse bezüglich einer Korrelation der Risikoklassen nach Sankt Gallen mit den Überlebenszeiten entsprechend des Sankt Gallen Konsensus von 2007 in niedriges, mittleres und hohes Risiko. Ein hohes Risiko bestand in keinem der betrachteten Fälle, da eines der Einschlusskriterien dieser retrospektiven Studie das Ausbleiben von regionären Lymphknotenmetastasen darstellte, die Hochrisikogruppe nach Sankt Gallen aber durch einen nodalen Befall definiert ist. Hierbei zeigten sich in den Log Rank-Tests für OS, RFS und MFS signifikante Ergebnisse mit p-Werten von $p=0,012$ für OS, $p=0,016$ für RFS und $p=0,006$ für MFS. Die Patientinnen mit mittlerem Risiko nach Sankt Gallen waren mit einem schlechteren Überleben assoziiert.

Risikoklassen nach St. Gallen und OS

Risiko nach St. Gallen	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
niedrig	145	8	137	94,5%
mittel	582	80	502	86,3%
Gesamt	727	88	639	87,9%

Tabelle 63 Kaplan-Meier Risiko nach St. Gallen und OS, Gesamtkollektiv

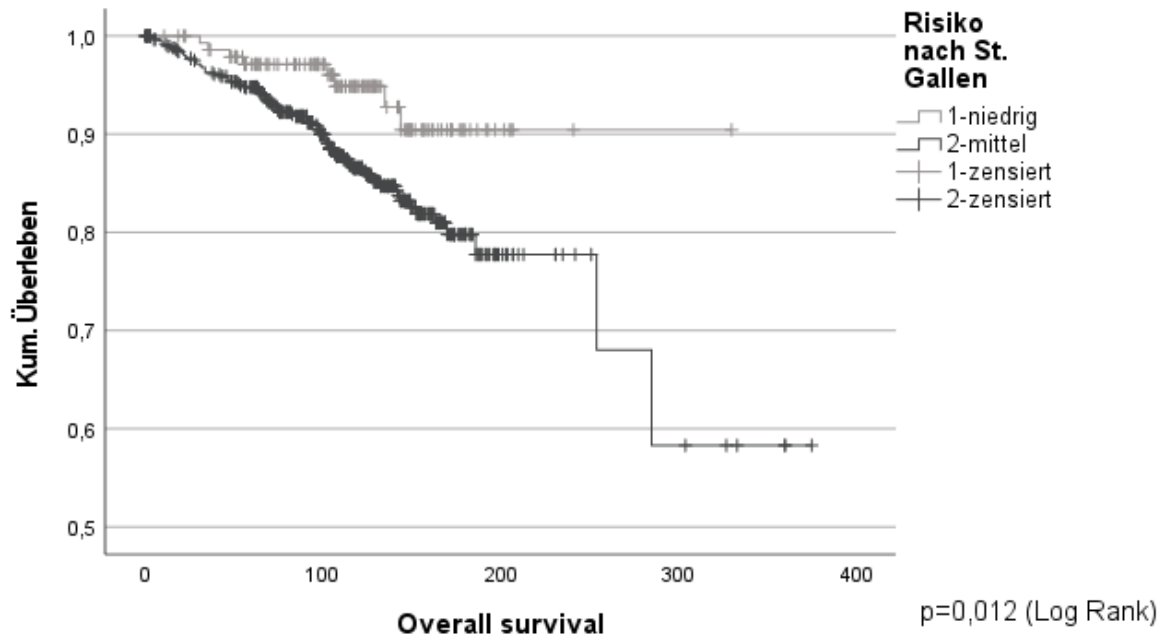


Abbildung 61 Kaplan-Meier-Kurve Risiko nach St. Gallen und OS, Gesamtkollektiv

Risiko nach St. Gallen und RFS

Risiko nach St. Gallen	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
niedrig	145	15	130	89,7%
mittel	582	119	463	79,6%
Gesamt	727	134	593	81,6%

Tabelle 64 Kaplan-Meier Risiko nach St. Gallen und RFS, Gesamtkollektiv

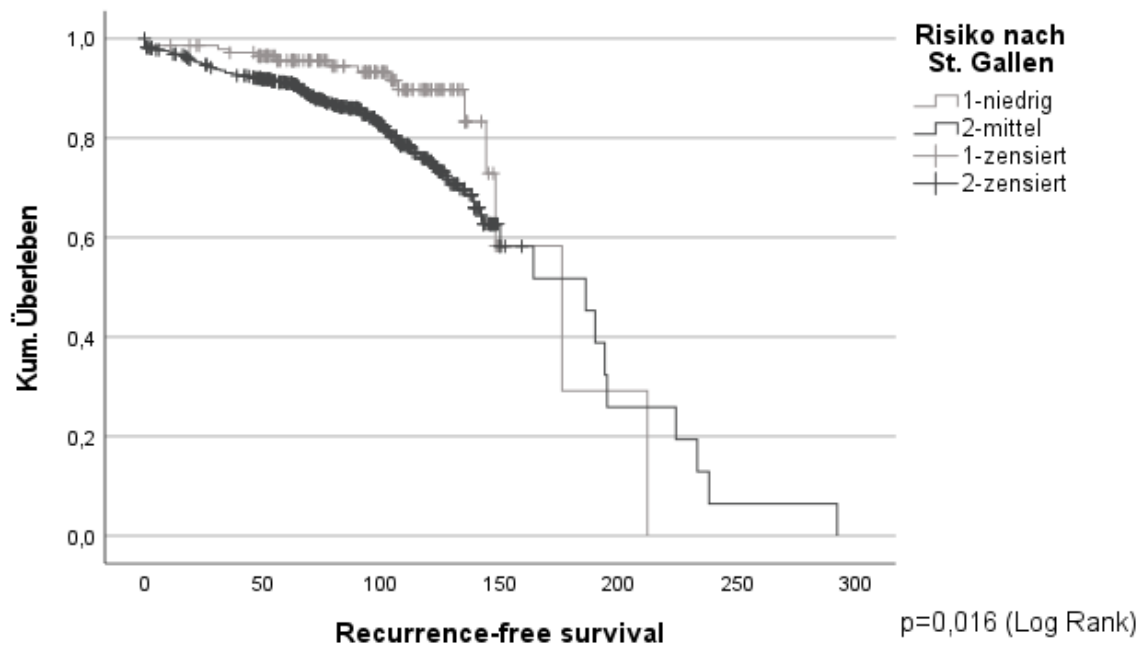


Abbildung 62 Kaplan-Meier-Kurve Risiko nach St. Gallen und RFS, Gesamtkollektiv

Risiko nach St. Gallen und MFS

Risiko nach St. Gallen	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
niedrig	145	9	136	93,8%
mittel	582	90	492	84,5%
Gesamt	727	99	628	86,4%

Tabelle 65 Kaplan-Meier Risiko nach St. Gallen und MFS, Gesamtkollektiv

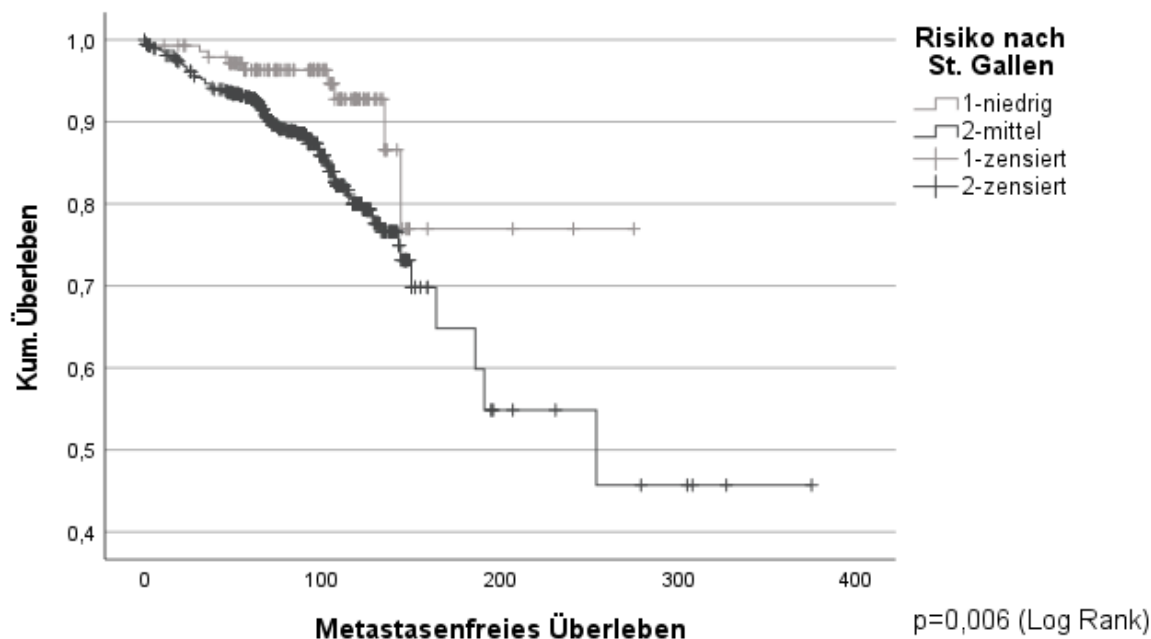


Abbildung 63 Kaplan-Meier-Kurve Risiko nach St. Gallen und MFS, Gesamtkollektiv

4.2.1.12 Korrelation der NNBC-3-Risikoklassen mit Überlebenszeiten

Es erfolgte die Testung auf eine Korrelation der Risikoeinteilung nach NNBC-3 mit den Überlebenszeiten entsprechend der Kriterien des NNBC-3-Trials in niedriges und hohes Risiko. Hierbei zeigten sich in den Log Rank-Tests für OS und MFS keine signifikanten Ergebnisse mit p-Werten von $p=0,133$ für OS, $p=0,133$ für MFS. Bei Betrachtung des RFS der beiden Risikogruppen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit einem p-Wert von $p=0,016$. Die Patientinnen mit hohem Risiko nach NNBC-3-Kriterien waren im vorliegenden Kollektiv mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben assoziiert. Beim OS und MFS konnte ein Trend in die gleiche Richtung beobachtet werden.

Risiko nach NNBC-3-Trial und RFS

Risiko nach NNBC-3	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
niedrig	416	62	354	85,1%
hoch	311	72	239	76,8%
Gesamt	727	134	593	81,6%

Tabelle 66 Kaplan-Meier Risiko nach NNBC-3-Trial und RFS, Gesamtkollektiv

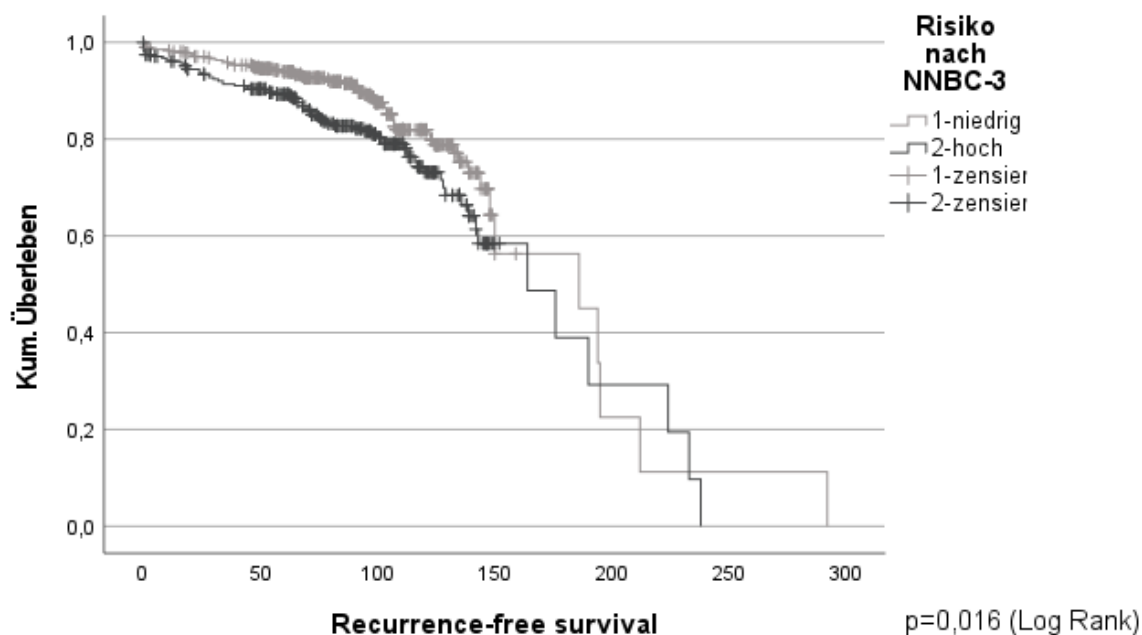


Abbildung 64 Kaplan-Meier-Kurve Risiko nach NNBC-3-Trial und RFS, Gesamtkollektiv

4.2.2 Univariate Cox-Regressionsanalysen am Gesamtkollektiv

Mittels univariater Cox-Regressionsanalyse wurden für die Prognosefaktoren Proteasenstatus, uPA-Status, uPA-Konzentration, PAI-1-Status, PAI-1-Konzentration, Alter bei Erstdiagnose, histologische Subtypen, intrinsische Subtypen, Tumorgroße, histologischer Differenzierungsgrad, Proliferationsstatus, HER2-Status, Hormonrezeptorstatus, Angioinvasionsstatus, Risikoklassen nach St. Gallen und nach NNBC-3 der Einfluss auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das metastasenfreie Überleben untersucht. Im Gegensatz zu den Analysen mittels Kaplan-Meier-Schätzung konnten hierbei auch stetige oder metrische Variablen, wie das Alter bei Erstdiagnose und die Proteasenkonzentrationen von uPA und PAI-1 in ng/ mg Gesamtprotein einfließen. Alle univariaten Cox-Regressionsanalysen erfolgten mit der Methode: Einschluss.

4.2.2.1 Univariate Cox-Regressionsanalysen für Gesamtüberleben

In der durchgeführten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Proteasenstatus und dem Gesamtüberleben. Im untersuchten Kollektiv von 727 Patientinnen hatten Patientinnen mit hohem Proteasenstatus ein 1,829-fach erhöhtes Risiko zu versterben im Vergleich zu Patientinnen mit niedrigem Proteasenstatus. Der p-Wert betrug hier $p=0,025$.

Ebenso statistisch signifikant in Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich die Korrelation mit dem Alter bei Erstdiagnose mit einem p-Wert von $p<0,001$. Hierbei stieg das Risiko je höher das Alter bei Erstdiagnose.

Auch die Tumorgroße, hier in pT-Stadien unterteilt, ergab in Bezug auf das OS einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit p-Werten von $p<0,001$ bis $p=0,004$ und Hazard Ratios von 2,284 bis 27,534. Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich mit höherem pT-Stadium ein steigendes Risiko zu versterben. Da lediglich eine Patientin mit pT4-Stadium vorlag, ist die Aussagekraft bezüglich des höchsten Stadiums sehr begrenzt.

Ebenso zeigten das histologische Grading nach Elston und Ellis sowie die Risikoklassifizierung nach St. Gallen in den univariaten Cox-Regressionsanalysen statistisch signifikante Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben. Der p-Wert für das histologische Grading betrug für G2-Tumore $p=0,037$, für G3 $p=0,028$ und für die Risikoklassifizierung nach St. Gallen $p=0,015$. Bei beiden Variablen ergab sich eine Hazard Ratio >1 .

Beim PAI-1-Status zeigte sich anhand der univariaten Cox-Regression kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben. Es war jedoch im vorliegenden Kollektiv ein Trend ablesbar, bei dem ein hoher PAI-1-Status mit einem erhöhten Risiko einhergeht, wie in Tabelle 67 im Detail nachzuvollziehen ist.

Das univariate Cox-Modell für die histologischen Subtypen war nicht zuverlässig auswertbar, da trotz Zusammenführung seltener Subgruppen die tubulären Mammakarzinome im vorliegenden Kollektiv kein Event in Bezug auf das OS auswiesen.

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	95%-Konfidenzintervall	Hazard Ratio	p-Wert
Proteasenstatus	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	223	17	1,077 – 3,105	1,829	0,025
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	504	71			
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	372	41	0,737 – 1,707	1,121	0,593
	hoch: ≥3 ng/mg	355	47			
uPA-Konzentration	stetig in ng/mg	727	88	0,964 – 1,117	1,038	0,325
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	300	28	0,979 – 2,403	1,534	0,062
	hoch: ≥14 ng/mg	427	60			
PAI-1-Konzentration	stetig in ng/mg	727	88	0,997 – 1,013	1,005	0,218
Alter bei Erstdiagnose	stetig	727	88	1,027 – 1,071	1,049	<0,001
Histologische Subtypen	NST	540	69			0,896
	d-l-misch	15	1	0,091 – 4,746	0,659	0,679
	lobulär	113	14	0,593 – 1,877	1,055	0,856
	tubulär	14	0	0,00-1,4E+155	0,000	0,953
	muzinös	22	1	0,042 – 2,176	0,302	0,235
	seltene N<10	23	3	0,321 – 3,267	1,024	0,969
Intrinsische Subtypen	Luminal A	232	25			0,178
	Luminal B	155	19	0,649 – 2,144	1,180	0,587
	HER2luminal	43	10	1,065 – 4,624	2,220	0,033
	HER2nonluminal	27	1	0,047 – 2,584	0,350	0,303
	Triple-negativ	76	12	0,686 – 2,722	1,367	0,374
Tumorgroße pT	pT1	494	43			<0,001
	pT2	209	38	1,475 – 3,535	2,284	<0,001
	pT3	23	6	1,506 – 8,331	3,542	0,004
	pT4	1	1	3,728 – 203,36	27,534	0,001
Histologisches Grading	G1	181	13			0,070
	G2	351	46	1,041 – 3,569	1,928	0,037
	G3	195	29	1,084 – 4,017	2,087	0,028
Ki-67-Status	Ki-67 <20%	301	34	0,656 – 1,965	1,135	0,650
	Ki-67 ≥20%	170	21			
HER2-Status	negativ	653	77	0,696 – 2,463	1,309	0,404
	positiv	72	11			
Hormonrezeptorstatus	negativ	102	13	0,575 – 1,867	1,036	0,907
	positiv	625	75			
Gefäßinvasionsstatus	keine	692	81	0,843 – 3,963	1,828	0,127
	L1 oder V+	35	7			
Risiko nach St. Gallen	niedrig	145	8	1,193 – 5,107	2,469	0,015
	mittel	582	80			
NNBC-3-Risiko	niedrig	416	43	0,905 – 2,090	1,376	0,135
	hoch	311	45			

Tabelle 67 Univariate Cox-Regressionen OS, Gesamtkollektiv

4.2.2.2 Univariate Cox-Regressionsanalysen für krankheitsfreies Überleben

Ähnlich wie beim Gesamtüberleben, zeigten sich bei der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit den oben genannten Prognoseparametern in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben signifikante Ergebnisse für die Variablen „Alter bei Erstdiagnose“ mit einem p-Wert von 0,003 und „Risiko nach St. Gallen“ mit $p=0,018$. Mit steigendem Alter bei Erstdiagnose zeigte sich im vorliegenden Gesamtkollektiv pro höheres Lebensjahr bei Diagnosestellung eine 1,026-fache Risikoerhöhung einen Krankheitsprogress zu erleiden. Bei der Risikoklassifikation nach St. Gallen zeigte sich bei Patientinnen der mittleren Risikoklasse ein 1,91-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Rezidivs, einer Metastasierung oder des Todes im Vergleich zu Patientinnen der Niedrigrisikogruppe.

In Bezug auf die Tumorgröße ergab sich für jede pT-Klasse ein signifikantes Ergebnis der univariaten Cox-Regression für das krankheitsfreie Überleben mit p-Werten von $p<0,001$ für pT1 und pT2 bis $p=0,006$ für pT3 und $p=0,004$ für pT4, wobei auch hier mit steigender Tumorgröße die Hazard Ratio beziehungsweise das Risiko eines Rezidivs, einer Metastasierung oder des Versterbens stieg.

Beim histologischen Grading zeigte sich für Patientinnen mit einem Differenzierungsgrad G3 mit $p=0,011$ ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Krankheitsprogress oder den Tod im Vergleich zu Patientinnen mit gut differenziertem Mammakarzinom. Die Hazard Ratio lag bei 1,873.

Der zusammengefasste Proteasenstatus zeigte hingegen beim RFS keinen signifikanten Zusammenhang, wie in Tabelle 68 abzulesen ist.

Dafür ergab sich für den PAI-1-Status mit einer Hazard Ratio von 1,458 ein signifikantes Ergebnis in Bezug auf das RFS mit einem p-Wert von 0,041.

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	95%-Konfidenzintervall	Hazard Ratio	p-Wert
Proteasenstatus	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	223	32	0,918 – 2,039	1,368	0,123
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	504	102			
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	372	67	0,691 – 1,367	0,972	0,869
	hoch: ≥3 ng/mg	355	67			
uPA-Konzentration	stetig in ng/mg	727	134	0,957 – 1,086	1,020	0,547
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	300	45	1,016 – 2,091	1,458	0,041
	hoch: ≥14 ng/mg	427	89			
PAI-1-Konzentration	stetig in ng/mg	727	134	0,998 – 1,011	1,005	0,175
Alter bei Erstdiagnose	stetig	727	134	1,009 – 1,043	1,026	0,003
Histologische Subtypen	NST	540	102			0,583
	d-l-misch	15	2	0,209 – 3,443	0,849	0,819
	lobulär	113	21	0,656 – 1,692	1,053	0,830
	tubulär	14	1	0,072 – 3,699	0,516	0,510
	muzinös	22	4	0,119 – 1,334	0,399	0,136
	seltene N<10	23	4	0,183 – 1,549	0,533	0,247
Intrinsische Subtypen	Luminal A	232	37			0,204
	Luminal B	155	30	0,691 – 1,826	1,123	0,639
	HER2luminal	43	12	1,141 – 4,243	2,200	0,019
	HER2nonluminal	27	4	0,427 – 3,390	1,204	0,725
	Triple-negativ	76	19	0,771 – 2,408	1,363	0,286
Tumorgroße pT	pT1	494	74			<0,001
	pT2	209	52	1,357 – 2,789	1,946	<0,001
	pT3	23	7	1,357 – 6,461	2,961	0,006
	pT4	1	1	2,636–140,443	19,242	0,004
Histologisches Grading	G1	181	26			0,036
	G2	351	62	0,871 – 2,189	1,381	0,170
	G3	195	46	1,153 – 3,040	1,873	0,011
Ki-67-Status	Ki-67 <20%	301	54	0,730 – 1,786	1,142	0,561
	Ki-67 ≥20%	170	31			
HER2-Status	negativ	653	118	0,896 – 2,569	1,517	0,121
	positiv	72	16			
Hormonrezeptorstatus	negativ	102	23	0,551 – 1,361	0,865	0,531
	positiv	625	111			
Gefäßinvasionsstatus	keine	692	123	0,788 – 2,798	1,485	0,222
	L1 oder V+	35	11			
Risiko nach St. Gallen	niedrig	145	15	1,115 – 3,272	1,910	0,018
	mittel	582	119			
NNBC-3-Risiko	niedrig	416	62	1,077 – 2,136	1,517	0,017
	hoch	311	72			

Tabelle 68 Univariate Cox-Regressionen RFS, Gesamtkollektiv

4.2.2.3 Univariate Cox-Regressionsanalysen für metastasenfreies Überleben

In der durchgeführten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Proteasenstatus und dem metastasenfrem Überleben. Im untersuchten Kollektiv von 727 Patientinnen hatten Patientinnen mit hohem Proteasenstatus ein 1,756-fach erhöhtes Risiko eine Fernmetastase zu entwickeln oder zu versterben im Vergleich zu Patientinnen mit niedrigem Proteasenstatus. Der p-Wert betrug hier $p=0,025$. Bei der Einzelbetrachtung der Protease PAI-1 ergab sich für den PAI-1-Status in Bezug auf das MFS ebenfalls ein signifikantes Ergebnis mit $p=0,028$ und einer Hazard Ratio von 1,611.

Statistisch signifikant in Bezug auf das metastasenfrem Überleben zeigte sich die Korrelation mit dem Alter bei Erstdiagnose mit einem p-Wert von $p<0,001$. Hierbei stieg das Risiko je höher das Alter bei Erstdiagnose. Die Hazard Ratio betrug 1,051.

Auch die Tumorgröße, hier in pT-Stadien unterteilt, ergab in Bezug auf das MFS einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem p-Wert von $p<0,001$ für pT1 bis pT3 und $p=0,001$ für pT4-Karzinome. Je höher das pT-Stadium, desto größer der Tumor und desto höher das Risiko für das Auftreten einer Metastase oder des Todes.

Ebenso zeigten das histologische Grading nach Elston und Ellis sowie die Risikoklassifizierung nach St. Gallen in den univariaten Cox-Regressionsanalysen statistisch signifikante Ergebnisse in Bezug auf das metastasenfrem Überleben. Der p-Wert für das histologische Grading betrug $p=0,020$ für G2- und G3-Karzinome und für die Risikoklassifikation nach St. Gallen $p=0,009$. Bei beiden Variablen ergab sich eine Hazard Ratio >1 , also je höher das Grading und die Risikoklasse, desto höher das Risiko für eine Fernmetastasierung und Eintreten des Todes.

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	95%-Konfidenzintervall	Hazard Ratio	p-Wert
Proteasenstatus	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	223	20	1,075 – 2,869	1,756	0,025
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	504	79			
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	372	51	0,607 – 1,338	0,902	0,607
	hoch: ≥3 ng/mg	355	48			
uPA-Konzentration	stetig in ng/mg	727	99	0,944 – 1,094	1,016	0,665
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	300	31	1,053 – 2,464	1,611	0,028
	hoch: ≥14 ng/mg	427	68			
PAI-1-Konzentration	stetig in ng/mg	727	99	0,995 – 1,011	1,005	0,435
Alter bei Erstdiagnose	stetig	727	99	1,031 – 1,072	1,051	<0,001
Histologische Subtypen	NST	540	77			0,999
	d-l-misch	15	2	0,289 – 4,802	1,179	0,819
	lobulär	113	14	0,549 – 1,720	0,972	0,922
	tubulär	14	0	0,0-1,205E+164	0,000	0,956
	muzinös	22	3	0,262 – 2,543	0,832	0,755
	seltene N<10	23	3	0,268 – 2,706	0,851	0,785
Intrinsische Subtypen	Luminal A	232	29			0,340
	Luminal B	155	21	0,587 – 1,811	1,031	0,915
	HER2luminal	43	10	0,973 – 4,111	2,001	0,059
	HER2nonluminal	27	2	0,160 – 2,823	0,672	0,587
	Triple-negativ	76	13	0,648 – 2,402	1,248	0,508
Tumorgroße pT	pT1	494	47			<0,001
	pT2	209	44	1,600 – 3,643	2,414	<0,001
	pT3	23	7	1,895 – 9,330	4,205	<0,001
	pT4	1	1	3,736 – 203,023	27,542	0,001
Histologisches Grading	G1	181	15			0,044
	G2	351	52	1,112 – 3,514	1,977	0,020
	G3	195	32	1,122 – 3,835	2,074	0,020
Ki-67-Status	Ki-67 <20%	301	40	0,599 – 1,703	1,010	0,969
	Ki-67 ≥20%	170	22			
HER2-Status	negativ	653	87	0,739 – 2,477	1,353	0,327
	positiv	72	12			
Hormonrezeptorstatus	negativ	102	15	0,582 – 1,747	1,008	0,977
	positiv	625	84			
Gefäßinvasionsstatus	keine	692	92	0,674 – 3,159	1,459	0,338
	L1 oder V+	35	7			
Risiko nach St. Gallen	niedrig	145	9	1,264 – 4,977	2,508	0,009
	mittel	582	90			
NNBC-3-Risiko	niedrig	416	48	0,911 – 2,006	1,352	0,135
	hoch	311	51			

Tabelle 69 Univariate Cox-Regressionen MFS, Gesamtkollektiv

Auffallend waren im hier speziell vorliegenden Kollektiv, bei zwar nicht signifikanten Werten, in der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das krankheitsfreie sowie metastasenfrem Überleben jeweils eine Hazard Ratio <1 für den uPA-Status. Dieser Trend konnte ebenfalls in den Kaplan-Meier-Kurven der Abbildungen 41 und 42 im Kapitel 4.2.1.1 abgelesen werden, bei denen die Überlebenskurve der Patientinnen mit hohem uPA-Status derjenigen mit niedrigem uPA-Status überlegen erscheint.

4.2.3 Multivariate Cox-Regressionsanalysen

Die multivariate Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob im vorliegenden Gesamtkollektiv die betrachteten Prognosefaktoren auch unabhängig voneinander Einfluss auf das Überleben haben. Es wurde geprüft, ob der uPA- und PAI-1-Status einen von etablierten Prognosefaktoren unabhängigen Einfluss auf das Überleben hat. In die multivariate Cox-Regressionsanalyse wurden insgesamt sieben Prognosefaktoren aufgenommen: Tumorgröße als kategoriale Variable mit pT1 bis pT4, histologischer Differenzierungsgrad als kategoriale Variable mit G1 bis G3, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, das Alter bei Erstdiagnose und die beiden Proteasenkonzentrationen getrennt betrachtet als uPA- und PAI-1-Status mit oben genannten Cut-off-Werten. Die multivariaten Cox-Regressionsanalysen erfolgten mit der Methode: Einschluss.

Die Proliferationsrate als Ki-67-Status wurde bei der multivariaten Cox-Regressionsanalyse nicht als Prognosefaktor berücksichtigt, da hierzu für nur von knapp 65% des Kollektivs Informationen vorlagen.

Insgesamt wurde die multivariate Analyse am Kollektiv von 725 Patientinnen durchgeführt, da der HER2-Status in zwei Fällen nicht abschließend geklärt werden konnte und in der FISH-Analyse als HER2-borderline eingestuft wurden.

4.2.3.1 Multivariate Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens zeigte sich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse sowohl für die Tumorgröße pT als auch für das Alter bei Erstdiagnose ein signifikanter Wert in Bezug auf das OS. Die ermittelten p-Werte lagen bei $p < 0,001$ für das Alter bei Erkrankung sowie die Tumorstadien pT1 und pT2 und bei $p = 0,005$ für pT3 und $p = 0,001$ für pT4.

Wie in Tabelle 70 im Detail dargestellt, konnte weder für uPA noch für PAI-1 ein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Für den PAI-1-Status konnte mit einem p-Wert von 0,057 zwar kein signifikanter Wert erreicht werden, jedoch lässt sich ein Trend ablesen, der in diesem Kollektiv für eine Risikoerhöhung für Patientinnen mit erhöhtem PAI-1-Status spricht.

Aber auch andere etablierte Prognoseparameter, wie das histologische Grading, der HER2-Status und der Hormonrezeptorstatus konnten im vorliegenden Kollektiv in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse keine signifikanten Werte erzielen, wie aus den p-Werten und Hazard Ratios der Tabelle 70 hervorgeht.

Variable	Ausprägung	95%-Konfidenzintervall	Hazard Ratio	p-Wert
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	0,580 – 1,481	0,927	0,750
	hoch: ≥3 ng/mg			
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	0,986 – 2,646	1,616	0,057
	hoch: ≥14 ng/mg			
Alter bei Erstdiagnose	stetig	1,024 – 1,067	1,045	<0,001
Tumorgröße pT	pT1			<0,001
	pT2	1,442 – 3,589	2,275	<0,001
	pT3	1,463 – 8,387	3,503	0,005
	pT4	3,758 – 249,443	30,617	0,001
Histologisches Grading	G1			0,347
	G2	0,809 – 2,856	1,520	0,193
	G3	0,802 – 3,493	1,674	0,170
HER2-Status	negativ	0,645 – 2,399	1,244	0,516
	positiv			
Hormonrezeptor-status	negativ	0,747 – 2,997	1,496	0,256
	positiv			

Tabelle 70 Multivariate Cox-Regression, Methode: Einschluss, OS

4.2.3.2 Multivariate Cox-Regressionsanalyse für krankheitsfreies Überleben

Bei Betrachtung des krankheitsfreien Überlebens zeigte sich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse ebenfalls sowohl für die Tumorgröße pT als auch für das Alter bei Erstdiagnose ein signifikanter Einfluss auf das RFS.

Im Vergleich zum Gesamtüberleben wurde beim RFS jedoch auch ein signifikanter Einfluss von PAI-1 ersichtlich mit einem p-Wert von $p=0,016$. Es zeigte sich, unter Berücksichtigung der anderen Einflussfaktoren, ein 1,627-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs, eines kontralateralen Zweikarzinoms, einer Metastase oder des Todes bei Patientinnen mit erhöhtem PAI-1-Status im Vergleich zu Patientinnen mit einer PAI-1-Konzentration unter dem Cut-off-Wert von 14 ng/mg Gesamtprotein.

Wie aus den Werten der multivariaten Cox-Regression in Tabelle 71 ablesbar, konnte für uPA auch beim RFS kein signifikantes Ergebnis erzielt werden.

Variable	Ausprägung	95%-Konfidenzintervall	Hazard Ratio	p-Wert
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	0,516 – 1,104	0,755	0,147
	hoch: ≥3 ng/mg			
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	1,095 – 2,417	1,627	0,016
	hoch: ≥14 ng/mg			
Alter bei Erstdiagnose	stetig	1,009 – 1,042	1,025	0,002
Tumorgröße pT	pT1			<0,001
	pT2	1,332 – 2,838	1,944	<0,001
	pT3	1,315 – 6,523	2,929	0,009
	pT4	2,454 – 147,274	19,009	0,005
Histologisches Grading	G1			0,232
	G2	0,733 – 1,884	1,175	0,503
	G3	0,916 – 2,741	1,585	0,100
HER2-Status	negativ	0,790 – 2,366	1,367	0,264
	positiv			
Hormonrezeptor-status	negativ	0,786 – 2,231	1,324	0,292
	positiv			

Tabelle 71 Multivariate Cox-Regression, Methode: Einschluss, RFS

Die übrigen Prognoseparameter, wie das histologische Grading, der HER2-Status und der Hormonrezeptorstatus, konnten im vorliegenden Kollektiv in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse, wie schon beim OS, keine signifikanten Werte erzielen, siehe Tabelle 71.

4.2.3.3 Multivariate Cox-Regressionsanalyse für metastasenfreies Überleben

Bezüglich des metastasenfreien Überlebens zeigte sich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse, wie schon beim OS und RFS, für die Tumorgroße pT als auch für das Alter bei Erstdiagnose ein signifikanter unabhängiger Einfluss auf das MFS. Der p-Wert zeigte sich mit $p < 0,001$ sowohl für das Alter bei Diagnosestellung, als auch für die Tumorstadien pT1 bis pT4 signifikant. Mit steigendem Alter und größerem Tumor zeigte sich im untersuchten Kollektiv ein steigendes Risiko für eine Fernmetastasierung oder den Tod.

Wie beim RFS wurde auch beim MFS ein signifikanter Einfluss des PAI-1-Status ersichtlich mit einem p-Wert von $p = 0,004$. Es zeigte sich, unter Berücksichtigung der anderen Einflussfaktoren, ein 1,988-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Fernmetastasierung oder des Todes bei Patientinnen mit erhöhtem PAI-1-Status im Vergleich zu Patientinnen mit einer PAI-1-Konzentration unter dem Cut-off-Wert von 14 ng/mg Gesamtprotein.

Für den uPA-Status, das histologische Grading, den HER2-Status und den Hormonrezeptorstatus konnte auch beim MFS kein signifikantes Ergebnis erzielt werden, wie aus den p-Werten und Hazard Ratios der Tabelle 72 hervorgeht.

Variable	Ausprägung	95%-Konfidenzintervall	Hazard Ratio	p-Wert
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	0,448 – 1,075	0,694	0,102
	hoch: ≥ 3 ng/mg			
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	1,245 – 3,174	1,988	0,004
	hoch: ≥ 14 ng/mg			
Alter bei Erstdiagnose	stetig	1,028 – 1,067	1,047	<0,001
Tumorgroße pT	pT1			<0,001
	pT2	1,584 – 3,751	2,437	<0,001
	pT3	1,788 – 9,357	4,090	<0,001
	pT4	4,287 – 277,919	34,518	<0,001
Histologisches Grading	G1			0,281
	G2	0,856 – 2,789	1,545	0,149
	G3	0,843 – 3,397	1,692	0,139
HER2-Status	negativ	0,658 – 2,306	1,232	0,515
	positiv			
Hormonrezeptor-status	negativ	0,792 – 2,890	1,513	0,210
	positiv			

Tabelle 72 Multivariate Cox-Regression, Methode: Einschluss, MFS

Auch bei der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich erneut für das vorliegende Kollektiv ein interessanter Trend in Bezug auf den Einfluss des uPA-Status auf die Überlebenszeiten. Wie oben erwähnt, war keine der Analysen in Bezug auf uPA statistisch signifikant. Jedoch fiel bei der Analyse aller drei Überlebenszeiten eine Hazard Ratio < 1 auf, welches für ein erniedrigtes Risiko für das Auftreten der entsprechenden Events, wie Rezidive, Metastasen oder den Tod, für Patientinnen des untersuchten Kollektivs mit erhöhter uPA-Konzentration im Tumorgewebe sprechen könnte.

4.2.4 Wichtigste Variablen und Prognosefaktoren

Im Anschluss erfolgte die Untersuchung der im Kapitel 4.2.3 beleuchteten Prognosefaktoren mittels multivariatem Cox-Modell mit Hilfe einer explorativen Variablenselektion durch die Anwendung der Methode: Rückwärts Bedingt.

Anhand der oben genannten Variablenselektion zeigte sich übereinstimmend die Tumorgroße pT, das Alter bei Erstdiagnose sowie an dritter Stelle der PAI-1-Status als relevanteste Einflussfaktoren auf das Überleben, sowohl in Bezug auf das krankheitsfreie als auch auf das metastasenfremie Überleben. Beim Gesamtüberleben konnte vor allem die Tumorgroße und das Alter bei Erstdiagnose als signifikanter Einfluss selektiert werden. In Bezug auf den PAI-1-Status zeigten sich beim OS keine signifikanten Werte, lediglich bei Entfernung des Terms ergab sich ein p-Wert <0,05.

Es folgt die tabellarische Darstellung der Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit explorativer Variablenselektion für die Methode: „Rückwärts schrittweise, bedingt LR“ für die drei Überlebenszeiten OS, RFS und MFS:

Variable	Ausprägung	Multivariate Cox-Regressionsanalyse Methode: Rückwärts schrittweise, bedingt LR Schritt 5			Modell bei entferntem Term Schritt 5
		95%-Konfidenz- intervall	Hazard Ratio	p-Wert	p-Wert
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	-	-	-	-
	hoch: ≥3 ng/mg				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	0,999 – 2,466	1,569	0,051	0,046
	hoch: ≥14 ng/mg				
Alter bei Erstdiagnose	stetig	1,026 – 1,068	1,047	<0,001	<0,001
Tumorgroße pT	pT1			< 0,001	<0,001
	pT2	1,534 – 3,681	2,376	< 0,001	
	pT3	1,534 – 8,683	3,680	0,003	
	pT4	3,279 – 180,837	24,351	0,002	
Histologisches Grading	G1				
	G2	-	-	-	-
	G3				
HER2-Status	negativ	-	-	-	-
	positiv				
Hormonrezeptor-status	negativ	-	-	-	-
	positiv				

Tabelle 73 Multivariate Cox-Regression, Methode: Rückwärts schrittweise, OS

Variable	Ausprägung	Multivariate Cox-Regressionsanalyse Methode: Rückwärts schrittweise, bedingt LR Schritt 5			Modell bei entferntem Term Schritt 5
		95%-Konfidenz- intervall	Hazard Ratio	p-Wert	p-Wert
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	-	-	-	-
	hoch: ≥3 ng/mg				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	1,055 – 2,188	1,520	0,024	0,022
	hoch: ≥14 ng/mg				
Alter bei Erstdiagnose	stetig	1,009 – 1,042	1,025	0,002	0,002
Tumorgröße pT	pT1			< 0,001	<0,001
	pT2	1,425 – 2,936	2,045	< 0,001	
	pT3	1,437 – 6,895	3,148	0,004	
	pT4	2,274 – 121,880	16,648	0,006	
Histologisches Grading	G1	-	-	-	-
	G2				
	G3				
HER2-Status	negativ	-	-	-	-
	positiv				
Hormonrezeptor- status	negativ	-	-	-	-
	positiv				

Tabelle 74 Multivariate Cox-Regression, Methode: Rückwärts schrittweise, RFS

Variable	Ausprägung	Multivariate Cox-Regressionsanalyse Methode: Rückwärts schrittweise, bedingt LR Schritt 5			Modell bei entferntem Term Schritt 5
		95%-Konfidenz- intervall	Hazard Ratio	p-Wert	p-Wert
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	-	-	-	-
	hoch: ≥3 ng/mg				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	1,110 – 2,620	1,705	0,015	0,012
	hoch: ≥14 ng/mg				
Alter bei Erstdiagnose	stetig	1,029 – 1,068	1,049	<0,001	<0,001
Tumorgröße pT	pT1			< 0,001	<0,001
	pT2	1,661 – 3,797	2,511	< 0,001	
	pT3	1,900 – 9,451	4,237	<0,001	
	pT4	3,266 – 179,032	24,181	0,002	
Histologisches Grading	G1	-	-	-	-
	G2				
	G3				
HER2-Status	negativ	-	-	-	-
	positiv				
Hormonrezeptor- status	negativ	-	-	-	-
	positiv				

Tabelle 75 Multivariate Cox-Regression, Methode: Rückwärts schrittweise, MFS

4.3 Ergebnisse von Analysen an Teilkollektiven

In den einzelnen Subkollektiven wurde je die Korrelation des zusammengefassten Proteasenstatus, des uPA-Status und des PAI-1-Status mit den drei Überlebenszeiten OS, RFS und MFS mittels Kaplan-Meier-Schätzungen und univarianter Cox-Regressionsanalysen untersucht. Dies erfolgte, um zu eruieren, ob und wie sich ein möglicher Zusammenhang zwischen der Proteasenkonzentration von uPA und PAI-1 im Tumorgewebe und den Überlebenszeiten in speziellen Subgruppen, wie den histologischen Subtypen oder intrinsischen Subtypen, verhält.

Der Frage nach der prognostischen Aussagekraft von uPA und PAI-1 für Patientinnen einzelner Subgruppen sollte hier nachgegangen werden.

4.3.1 Analysen an histologischen Subgruppen

Die Analysen erfolgten an den zwei größten histologischen Subtypen der vorliegenden Stichprobe: den NST-Mammakarzinomen und den lobulären Mammakarzinomen. Alle anderen histologischen Subtypen hatten eine Fallzahl von $N \leq 22$ und wurden aufgrund der niedrigen Anzahl an Ereignissen und dadurch entstehende fehlende Aussagekraft der Tests nicht untersucht.

4.3.1.1 NST-Mammakarzinome

In dem Subkollektiv von 540 NST-Mammakarzinomen zeigten sich weder für den zusammengefassten Proteasenstatus noch für den separat betrachteten Status von uPA und PAI-1 signifikante Werte in Bezug auf eine Korrelation mit den Überlebenszeiten. Die Testung erfolgte mittels Log Rank-Tests der Kaplan-Meier-Schätzung und mittels univariater Cox-Regressionsanalysen. Die Ergebnisse der p-Werte sind untenstehenden Tabellen 76 bis 78 im Detail zu entnehmen.

Es konnte ein Trend bei Betrachtung der beiden Kaplan-Meier-Kurven des RFS für den PAI-1-Status ausgemacht werden. Hier zeigte sich die Überlebenskurve der Patientinnen mit hohem PAI-1-Status der Überlebenskurve der Patientinnen mit niedrigem PAI-1-Status unterlegen. Auch in der durchgeführten univariaten Cox-Regression zeigte sich zwar kein signifikanter p-Wert, aber ein Hazard-Ratio von 1,513 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,989 – 2,315 für das RFS und den PAI-1-Status. Exemplarisch ist im Folgenden die Kaplan-Meier-Kurve für das RFS mit hoher und niedriger Ausprägung der PAI-1-Konzentration dargestellt.

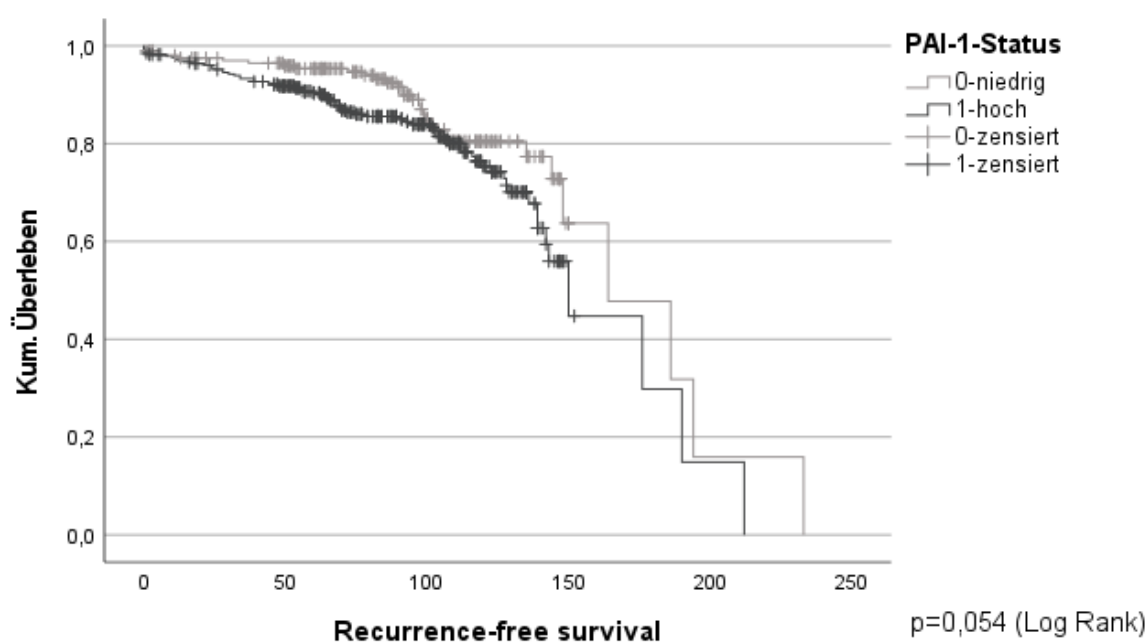


Abbildung 65 Kaplan-Meier-Kurve PAI-1-Status und RFS, NST-Karzinome

Ebenfalls zeigte sich ein Trend allerdings ohne signifikante Ergebnisse für die Korrelation zwischen dem zusammengefassten Proteasenstatus und dem Gesamtüberleben. Die Überlebenskurven des OS für die Patientinnen mit hohem Proteasenstatus verlief unter der Überlebenskurve der Patientinnen mit niedrigem Proteasenstatus. Die univariate Cox-Regression ergab bei nicht signifikantem p-Wert eine Hazard Ratio von 1,766 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,927 – 3,364 für den Proteasenstatus in Bezug auf das OS.

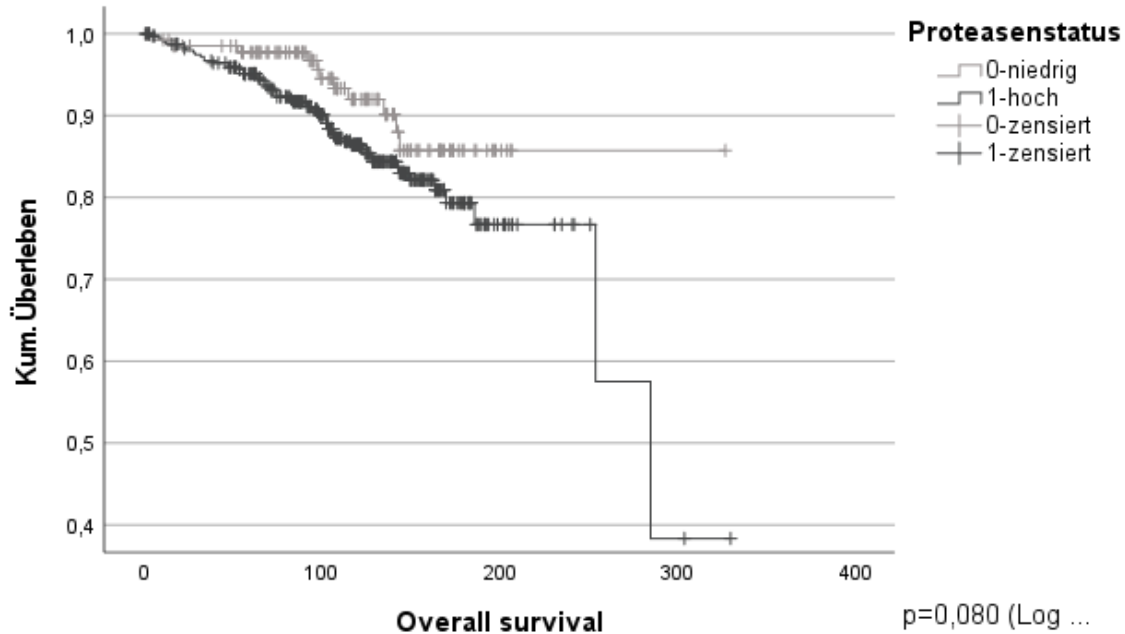


Abbildung 66 Kaplan-Meier-Kurve Proteasenstatus und OS, NST-Karzinome

Ähnlich wie bereits bei den Analysen am Gesamtkollektiv zeigten sich bei der Untersuchung am Teilkollektiv der NST-Karzinome, bei zwar nicht signifikanten Werten, Hazard Ratios <1 für den uPA-Status in Bezug auf das OS, RFS und MFS bei der univariaten Cox-Regression. Dieser Beobachtung wurde von dem Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven unterstrichen, bei denen die Überlebenskurven der Patientinnen mit hohen uPA-Werten streckenweise über denen mit niedrigem uPA-Status erscheinen. Im Folgenden wird exemplarisch die Kaplan-Meier-Schätzung des MFS in Abhängigkeit des uPA-Status dargestellt.

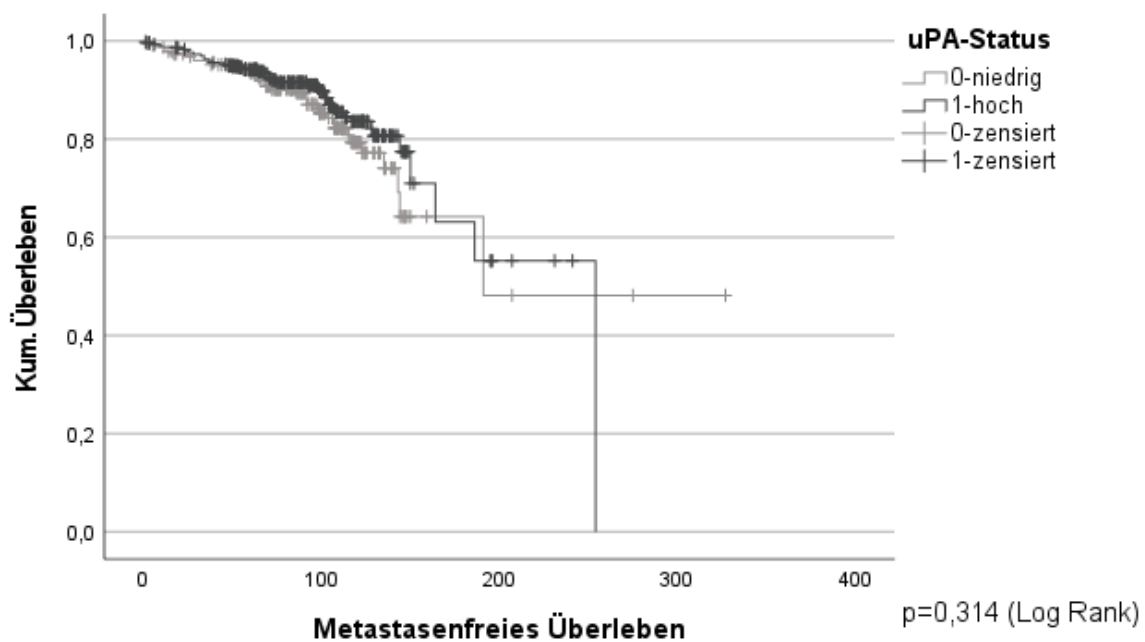


Abbildung 67 Kaplan-Meier-Kurve uPA-Status und MFS, NST-Karzinome

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	p-Wert Log Rank Kaplan-Meier	95%-Konfidenzintervall	HR	p-Wert Cox-Regression
Proteasen-status	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	139	11	0,080	0,927 – 3,364	1,766	0,084
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	401	58				
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	237	29	0,979	0,614 – 1,607	0,994	0,979
	hoch: ≥3 ng/mg	303	40				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	204	21	0,210	0,830 – 2,315	1,386	0,213
	hoch: ≥14 ng/mg	336	48				

Tabelle 76 NST-Subkollektiv Ergebnistabelle OS

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	p-Wert Log Rank Kaplan-Meier	95%-Konfidenzintervall	HR	p-Wert Cox-Regression
Proteasen-status	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	139	20	0,208	0,838 – 2,235	1,368	0,210
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	401	82				
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	237	45	0,444	0,578 – 1,272	0,858	0,445
	hoch: ≥3 ng/mg	303	57				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	204	32	0,054	0,989 – 2,315	1,513	0,056
	hoch: ≥14 ng/mg	336	70				

Tabelle 77 NST-Subkollektiv Ergebnistabelle RFS

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	p-Wert Log Rank Kaplan-Meier	95%-Konfidenzintervall	HR	p-Wert Cox-Regression
Proteasenstatus	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	139	14	0,140	0,864 – 2,753	1,542	0,143
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	401	63				
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	237	36	0,314	0,507 – 1,245	0,794	1,245
	hoch: ≥3 ng/mg	303	41				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	204	24	0,166	0,866 – 2,280	1,405	0,168
	hoch: ≥14 ng/mg	336	53				

Tabelle 78 NST-Subkollektiv Ergebnistabelle MFS

4.3.1.2 Lobuläre Mammakarzinome

Im Kollektiv der lobulären Mammakarzinome mit insgesamt 113 Patientinnen zeigten sich signifikante Ergebnisse in Bezug auf den PAI-1-Status für alle drei Überlebenszeiten und den Proteasenstatus in Bezug auf das MFS.

Die Log Rank-Tests der Kaplan-Meier-Kurven ergaben für das OS, das RFS und das MFS in Bezug auf den PAI-1-Status signifikante Werte mit $p=0,023$ für das Gesamtüberleben, $p=0,021$ für das krankheitsfreie Überleben und $p=0,009$ für das metastasenfremes Überleben. Die Patientinnen mit niedrigem PAI-1-Status zeigten ein höheres kumulatives Überleben im Verlauf der Beobachtung, als diejenigen mit hohem PAI-1-Status. Die univariate Cox-Regressionsanalyse ergab für das OS mit einem Konfidenzintervall von 1,112 – 11,578 und einem p-Wert von $p=0,033$ ein 3,588-fach erhöhtes Risiko zu sterben für Patientinnen mit hohem PAI-1-Status. Für das RFS betrug das 95%-Konfidenzintervall 1,124 – 7,816 mit einem p-Wert von $p=0,028$ und einer Hazard Ratio von 2,964. Die univariate Cox-Regressionsanalyse ergab für das MFS mit einem Konfidenzintervall von 1,314 – 16,901 und einem p-Wert von $p=0,017$ ein 4,712-fach erhöhtes Risiko für eine Fernmetastasierung oder den Tod für Patientinnen mit hohem PAI-1-Status.

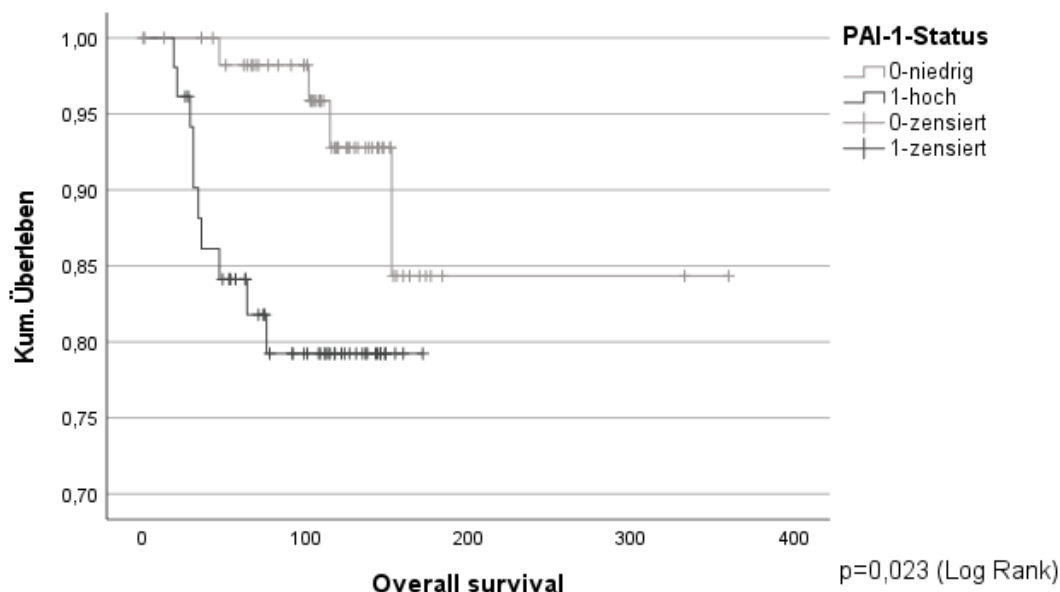


Abbildung 68 Kaplan-Meier-Kurve PAI-1-Status und OS, lobuläres Subkollektiv

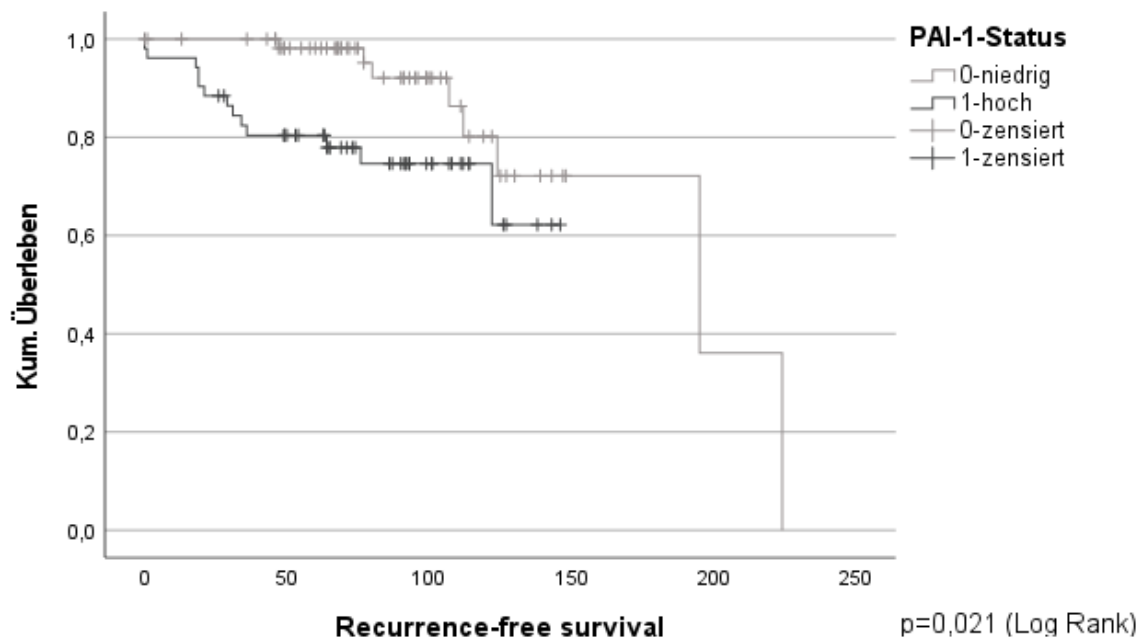


Abbildung 69 Kaplan-Meier-Kurve PAI-1-Status und RFS, lobuläres Subkollektiv

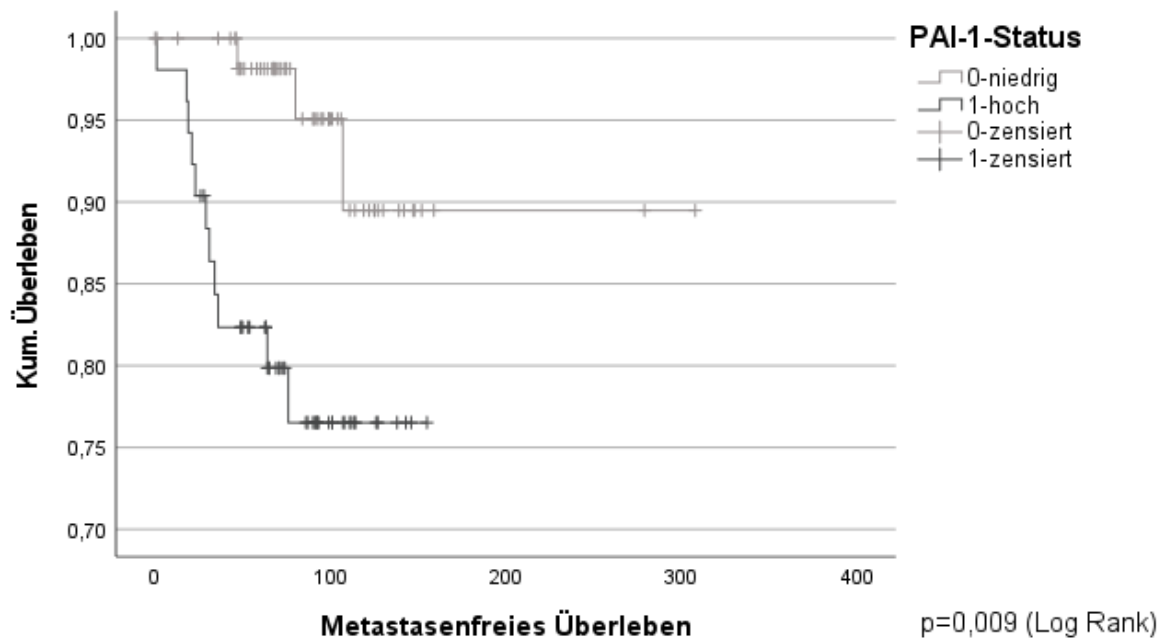


Abbildung 70 Kaplan-Meier-Kurve PAI-1-Status und MFS, lobuläres Subkollektiv

Auch beim Proteasenstatus ergaben sich im Kollektiv des lobulären Mammakarzinoms für das metastasenfreie Überleben signifikante Werte. Der Log Rank-Test zeigte einen signifikanten Unterschied im MFS für Patientinnen mit hohem Proteasen im Vergleich zu solchen mit niedrigem Proteasenstatus mit $p=0,026$. Die univariate Cox-Regressionsanalyse ergab mit einem Konfidenzintervall von 1,069 – 13,743 und einem p-Wert von $p=0,039$ ein 3,833-fach erhöhtes Risiko des Eintretens einer Fernmetastasierung oder des Todes für Patientinnen mit hohem Proteasenstatus.

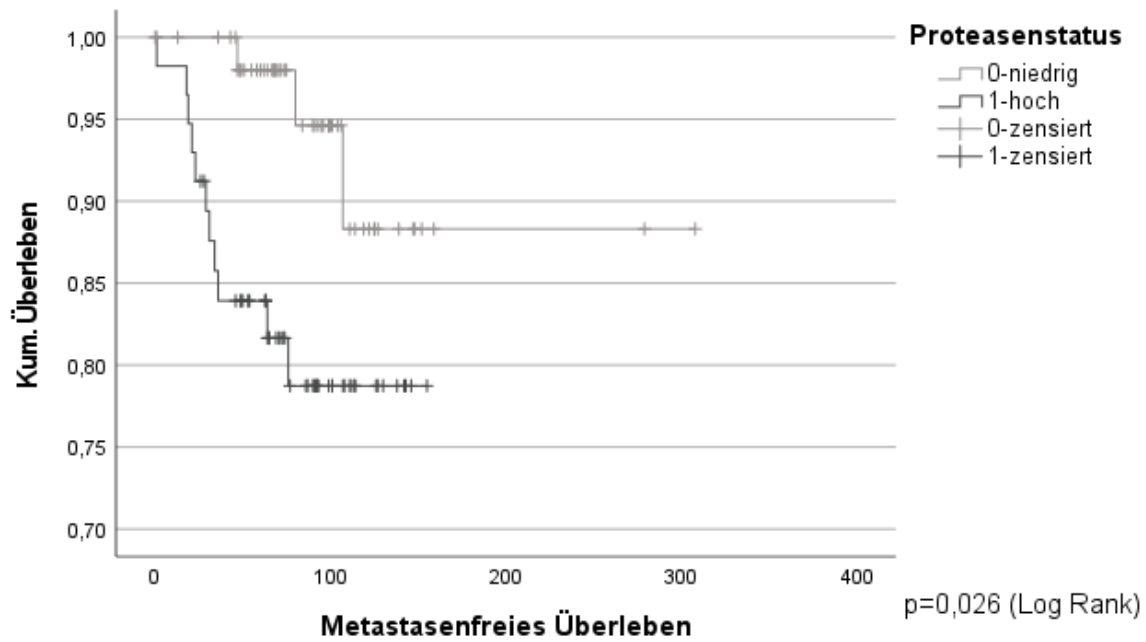


Abbildung 71 Kaplan-Meier-Kurve Proteasenstatus und MFS, lobuläres Subkollektiv

In Bezug auf den uPA-Status zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Überlebenskurven der Patientinnen mit hohem und niedrigem uPA-Status. Die Kaplan-Meier-Kurven des Kollektivs mit hohem uPA-Status verliefen unterhalb der Kurven mit niedrigen uPA-Werten.

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	p-Wert Log Rank Kaplan-Meier	95%-Konfidenzintervall	HR	p-Wert Cox-Regression
Proteasenstatus	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	56	4	0,062	0,900 – 9,294	2,892	0,075
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	57	10				
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	86	9	0,242	0,635 – 5,682	1,900	0,251
	hoch: ≥3 ng/mg	27	5				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	61	4	0,023	1,112 –11,578	3,588	0,033
	hoch: ≥14 ng/mg	52	10				

Tabelle 79 Lobuläres Subkollektiv Ergebnistabelle OS

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	p-Wert Log Rank Kaplan-Meier	95%-Konfidenzintervall	HR	p-Wert Cox-Regression
Proteasenstatus	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	56	8	0,083	0,873 – 6,047	2,297	0,092
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	57	13				
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	86	14	0,176	0,740 – 4,790	1,883	0,184
	hoch: ≥3 ng/mg	27	7				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	61	8	0,021	1,124 – 7,816	2,964	0,028
	hoch: ≥14 ng/mg	52	13				

Tabelle 80 Lobuläres Subkollektiv Ergebnistabelle RFS

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	p-Wert Log Rank Kaplan-Meier	95%-Konfidenzintervall	HR	p-Wert Cox-Regression
Proteasenstatus	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	56	3	0,026	1,069 – 13,743	3,833	0,039
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	57	11				
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	86	27	0,284	0,604 – 5,387	1,804	0,291
	hoch: ≥3 ng/mg	27	5				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	61	3	0,009	1,314 – 16,901	4,712	0,017
	hoch: ≥14 ng/mg	52	11				

Tabelle 81 Lobuläres Subkollektiv Ergebnistabelle MFS

4.3.2 Analysen an intrinsischen Subgruppen

Die Analysen erfolgten an den zwei größten intrinsischen Subgruppen der vorliegenden Stichprobe: den Luminal-A-Mammakarzinomen und den Luminal-B-Mammakarzinomen. Alle anderen Subgruppen wurden aufgrund der niedrigen Anzahl an Ereignissen und der dadurch entstehenden fehlende Aussagekraft der Tests nicht untersucht.

4.3.2.1 Luminal A

Im vorliegenden Kollektiv zeigten sich 232 Patientinnen mit einem Luminal-A-Mammakarzinom. In dieser Subgruppe konnte kein Anhalt auf einen signifikanten Einfluss des Proteasenstatus von uPA und PAI-1 auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben oder das metastasenfremie Überleben ermittelt werden. Jedoch ließ sich an den Kaplan-Meier-Kurven des zusammengefassten Proteasenstatus und auch des uPA-Status ein Trend

erkennen, welcher einen Vorteil im OS, RFS und MFS für Patientinnen mit niedriger Proteasenkonzentration andeutet. Die p-Werte beliefen sich in allen Tests der Luminal-A-Karzinome auf Werten größer als 5%.

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	p-Wert Log Rank Kaplan-Meier	95%-Konfidenzintervall	HR	p-Wert Cox-Regression
Proteasenstatus	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	90	7	0,252	0,691 – 3,971	1,657	0,258
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	142	18				
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	145	13	0,381	0,647 – 3,108	1,418	0,383
	hoch: ≥3 ng/mg	87	12				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	115	11	0,491	0,598 – 2,910	1,319	0,493
	hoch: ≥14 ng/mg	117	14				

Tabelle 82 Luminal-A-Karzinome Ergebnistabelle OS

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	p-Wert Log Rank Kaplan-Meier	95%-Konfidenzintervall	HR	p-Wert Cox-Regression
Proteasenstatus	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	90	11	0,172	0,801 – 3,350	1,638	0,176
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	142	26				
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	145	23	0,709	0,574 – 2,259	1,139	0,710
	hoch: ≥3 ng/mg	87	14				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	115	15	0,113	0,873 – 3,364	1,713	0,118
	hoch: ≥14 ng/mg	117	22				

Tabelle 83 Luminal-A-Karzinome Ergebnistabelle RFS

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	p-Wert Log Rank Kaplan-Meier	95%-Konfidenzintervall	HR	p-Wert Cox-Regression
Proteasen-status	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	90	7	0,075	0,909 – 5,026	2,137	0,082
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	142	22				
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	145	17	0,702	0,551 – 2,426	1,156	0,702
	hoch: ≥3 ng/mg	87	12				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	115	11	0,090	0,891 – 4,121	1,916	0,096
	hoch: ≥14 ng/mg	117	18				

Tabelle 84 Luminal-A-Karzinome Ergebnistabelle MFS

4.3.2.2 Luminal B

Die Gruppe der Luminal-B-Karzinome umfasste im vorliegenden Kollektiv 155 Patientinnen. Auch in diesem Subkollektiv zeigte sich in den meisten Tests kein Hinweis auf einen signifikanten Zusammenhang der Proteasenkonzentration und den Überlebenszeiten.

Für den PAI-1-Status zeigten sich jedoch p-Werte < 5% im Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven des RFS und des MFS. Der Kurvenverlauf der Patientinnen mit niedrigem PAI-1-Status war dem der Patientinnen mit hohen PAI-1-Werten überlegen. Im Log Rank-Test lagen die p-Werte bei $p=0,014$ für das RFS und bei $p=0,031$ für das MFS. Die univariaten Cox-Regressionsanalysen ergaben ebenfalls signifikante p-Werte von $p=0,020$ für das RFS und $p=0,043$ für das MFS.

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	p-Wert Log Rank Kaplan-Meier	95%-Konfidenzintervall	HR	p-Wert Cox-Regression
Proteasen-status	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	45	3	0,173	0,670 – 7,975	2,311	0,185
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	110	16				
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	75	10	0,508	0,300 – 1,820	0,738	0,510
	hoch: ≥3 ng/mg	80	9				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	59	4	0,051	0,930 – 11,107	3,213	0,065
	hoch: ≥14 ng/mg	96	15				

Tabelle 85 Luminal-B-Karzinome Ergebnistabelle OS

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	p-Wert Log Rank Kaplan-Meier	95%-Konfidenzintervall	HR	p-Wert Cox-Regression
Proteasen-status	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	45	5	0,164	0,745 – 5,169	1,962	0,173
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	110	25				
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	75	14	0,421	0,352 – 1,552	0,739	0,424
	hoch: ≥3 ng/mg	80	16				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	59	7	0,014	1,203 – 8,431	3,184	0,020
	hoch: ≥14 ng/mg	96	23				

Tabelle 86 Luminal-B-Karzinome Ergebnistabelle RFS

Variable	Ausprägung	N	Anzahl Events	p-Wert Log Rank Kaplan-Meier	95%-Konfidenzintervall	HR	p-Wert Cox-Regression
Proteasen-status	niedrig: uPA + PAI-1 niedrig	45	3	0,130	0,733 – 8,547	2,502	0,143
	hoch: uPA und/oder PAI-1 hoch	110	18				
uPA-Status	niedrig: <3 ng/mg	75	12	0,199	0,237 – 1,362	0,568	0,205
	hoch: ≥3 ng/mg	80	9				
PAI-1-Status	niedrig: <14 ng/mg	59	4	0,031	1,039 – 12,114	3,548	0,043
	hoch: ≥14 ng/mg	96	17				

Tabelle 87 Luminal-B-Karzinome Ergebnistabelle MFS

5 Diskussion

Das Mammakarzinom gilt als häufigster bösartiger Tumor bei Frauen, gefolgt vom Kolorektalen Karzinom und vom Lungenkarzinom. In Deutschland erkrankt aktuell circa jede achte Frau während ihres Lebens an Brustkrebs (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2022a). Insgesamt weist das Mammakarzinom bei Frauen mit einer durchschnittlichen 10-Jahres-Überlebensrate von über 80 Prozent eine gute Prognose auf. In absoluten Zahlen bedeutet dies allerdings, dass allein im Jahr 2020 in Deutschland circa 18500 Patientinnen in Folge von Brustkrebs verstarben; das Mammakarzinom ist damit Hauptkrebstodesursache bei Frauen in Deutschland (Robert Koch-Institut and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V, 2023).

Die hohen Fallzahlen zeigen klar die Relevanz dieser Erkrankung in unserer Gesellschaft auf und verdeutlichen, dass gerade beim invasiven Mammakarzinom das Erforschen von aussagekräftigen prognostischen Markern essenziell ist, um eine optimale Behandlung dieser großen Anzahl an sehr unterschiedlichen Patientinnen zu erreichen. Hierbei ist es besonders wichtig Patientinnen mit erhöhtem Risiko für ein Rezidiv, eine Metastasierung oder dem krankheitsbedingten Sterben ausreichend zu therapieren und Betroffene mit niedrigem Langzeitrisiko nicht zu übertherapieren.

Neben der Betrachtung der klassischen Prognoseparameter, wie der Tumorgröße, dem histologischen Differenzierungsgrad und dem Lymphknotenbefall, wird in dieser Arbeit, wie in einer Reihe von anderen Studien, der Einfluss der Konzentrationen der beiden Proteasen uPA und PAI-1 im Tumorgewebe auf die Prognose des Mammakarzinoms untersucht. Dies erfolgt aufgrund der gut untersuchten Rolle von uPA und PAI-1 bei der Tumordinvasion, dem Tumorwachstum, der Angiogenese und Metastasierung, unter anderem erklärt durch die Herabsetzung der Extrazellulärmatrix (Andreasen et al., 2000, Hildenbrand et al., 1999, Schmitt et al., 1992).

Um die Ergebnisse dieser Arbeit besser einordnen zu können, erfolgt der Vergleich des Studiendesigns und des Kollektivs mit denen von anderen relevanten Studien zu diesem Thema in untenstehender Tabelle 88.

Das in dieser Arbeit analysierte Kollektiv weist mit 727 Patientinnen im Vergleich zur Literatur eine verhältnismäßig hohe Fallzahl auf. Zudem ist die mediane Follow-up-Zeit von 116 Monaten länger als bei anderen vergleichbaren zu diesem Thema vorliegenden Studien. Lediglich die Studie von Look et al. mit mehr als 8000 Patientinnen zeigt eine höhere Fallzahl bei wiederum kürzerer Beobachtungszeit von 79 Monaten auf (Look et al., 2002). Bei Betrachtung des Alters bei Erstdiagnose stellt das vorliegende Kollektiv einen durchschnittlichen Wert mit einem medianen Alter von 61 Jahren dar und weicht nur gering vom mittleren Erkrankungsalter in Deutschland aus dem Jahr 2020 von 65 Jahren ab (Robert Koch-Institut and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V, 2023). Die Proteasenverteilung im Kollektiv kann im Vergleich zu anderen Studienkollektiven als hochnormal eingestuft werden mit einem Anteil von circa 69% mit hohem Proteasenstatus. Bei separater Betrachtung der Proteasen zeigt sich uPA in 49% der Fälle erhöht und PAI-1 in knapp 59% erhöht, wobei auch in anderen Studien mehr als die Hälfte des Kollektivs einen hohen Proteasenstatus aufweisen. Vergleiche hierzu Tabelle 88.

Studie	N	Kriterien	Med. Alter bei ED	Med. Beob.-zeit in Monaten	Proteasenverteilung niedrig ↔ hoch	Ergebnisse
Dovnik et al. (Dovnik and Takac, 2017)	332	pN0, primär OP	62	100	48% ↔ 52%	Proteasenstatus mit sign. Einfluss auf DSF + OS + BCSS in univariater Analyse
Viala et al. (Viala et al., 2017)	502	pN0 HR+ HER2-	54	64,8	40% ↔ 60%	Proteasenstatus ohne sign. Einfluss auf RFS + OS
Völker et al. (Völker et al., 2018)	25	pN0, pN+, HR+, HER2 -, G2	50	-	28% ↔ 72%	- Sign. Korrelation von Ki-67-Status mit Cut-off 14% und Proteasenstatus - Prognostische Aussage der Kombination von Ki-67- & Proteasenbestimmung vergleichbar mit RS bei Oncotype DX®
Jevric et al. (Jevric et al., 2019)	81	pN0, HR+, HER2-, primär OP, Adjuvante antihorm. Therapie	66	62	37% ↔ 63%	- uPA & PAI-1 mit sign. Einfluss auf OS - pT & uPA mit sign. Einfluss auf DSF - pT mit sign. Einfluss auf EFS
Look et al. (Look et al., 2002)	8377	pN0, pN+, HR+, HR- primär OP	~60	79	50% ↔ 50%	- sign. Korrelation von PAI-1 mit Alter & Nodalbefall - sign. Korrelation von uPA & PAI-1 mit Grading, HR-Status, pT - uPA ohne Korrelation mit Alter, Nodalbefall - sign. Variablen in univariater Analyse für RFS: pT, pN, HR-Status, Grading - sign. Variablen in multivariater Analyse für RFS + OS: pN0, uPA- & PAI-1-Status
Harbeck et al. (Harbeck et al., 2013)	647	pN0, HR+, HR-, pT1-pT2	54	113	44% ↔ 56%	- Proteasenstatus in uni- und multivariater Analyse mit sign. Einfluss auf DFS und OS

Jänicke et al. (Jänicke et al., 2001)	556	pN0, pT1-pT2	54	32	43% ↔ 57%	- sign. erhöhtes Risiko bei 3-Jahres-Rückfallrate für Patientinnen mit hohem Proteasenstatus - Einsatz von adj. Chemotherapie bei hohem Proteasenstatus führt zu 43,8% niedrigerer Rückfallrate
---------------------------------------	-----	--------------	----	----	-----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabelle 88 Übersicht Studien Proteaseneinfluss auf Überleben

Wie auch in den meisten anderen Analysen zu dem Thema, konzentriert sich diese Arbeit auf ein Kollektiv mit Patientinnen ohne nodalen Befall. Denn gerade bei Patientinnen ohne regionären Lymphknotenbefall ist die Unterscheidung zwischen niedrigem und hohem Langzeitrisiko und der damit einhergehenden therapeutischen Konsequenz des Verzichtes oder Einsatzes einer Chemotherapie allein mittels der etablierten Prognoseparameter oft nicht möglich (Coates et al., 2015, Prat et al., 2015). Um in solchen uneindeutigen Fällen die finanziell sehr aufwendigen, aber aussagekräftigen Multigentests zu umgehen, ist weitere Forschung nötig, die andere kostengünstigere Prognoseparameter untersucht, wie in dieser Arbeit die Konzentration von uPA und PAI-1.

In einer detaillierten Studie von Jacobs et al. aus dem Jahr 2013 werden die Gesamtkosten für die Durchführung einer uPA/PAI-1-Testung im Tumorgewebe mittels FEMTELLE ELISA auf insgesamt 386 € betitelt. Mit berücksichtigt werden hier, neben den direkten Kosten für das Test-Kid und andere Materialien, auch indirekte Kosten für beispielsweise Transport, Administration und Laborarbeit (Jacobs et al., 2013). Im Vergleich dazu stehen die immer noch hohen Kosten für Multigentests, welche sich aktuell für Oncotype DX® in Deutschland auf 3645 € über das MVZ für Histologie, Zytologie und molekulare Diagnostik Trier belaufen (MVZ für Histologie Zytologie und Molekulare Diagnostik Trier GmbH, 2022). Hier nicht mit eingerechnet sind die Folgekosten für das Gesundheitssystem nach durchgeführter Proteasenbestimmung oder Multigenanalyse bezüglich anschließender Behandlungskosten für eine resultierende Chemotherapieempfehlung oder Kosten, die als Folge des Auftretens von einem Rezidiv oder einer Metastasierung bei Fehleinschätzung auftreten.

Bei Untersuchung auf Korrelation der Proteasenkonzentration mit den anderen in dieser Arbeit vorliegenden Prognoseparametern mittels Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest im Kapitel 4.1.17, lässt sich nachweisen, dass sowohl beim Alter bei Erstdiagnose als auch bei der TumorgroÙe pT eine Unabhängigkeit in Bezug auf den uPA-, PAI-1- und den zusammengefassten Proteasenstatus besteht. Diese im Kollektiv bestehende Unabhängigkeit zwischen den drei Prognoseparametern Alter, TumorgroÙe und Proteasenstatus bestärkt die Aussagekraft der multivariaten Cox-Regressionsanalysen, welche zeigen, dass das Alter bei Erstdiagnose, die TumorgroÙe pT und der PAI-1-Status die Variablen mit dem größten Einfluss auf das RFS und MFS sind. Eine Fehlinterpretation des signifikanten PAI-1-Effekts auf das RFS und MFS durch eine Abhängigkeit vom Alter oder der TumorgroÙe ist somit ausgeschlossen.

Zusätzlich lässt sich in diesem Kollektiv durch den Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest eine Korrelation des PAI-1-Status sowie des zusammengefassten Proteasenstatus mit der Risikoeinteilung nach St. Gallen ausschließen und somit die Eigenständigkeit des PAI-1- und Proteasenstatus als prognostische Marker verdeutlichen.

Übereinstimmend mit der Studie von Look et al., kann in dieser Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Proteasenstatus und dem histologischen Differenzierungsgrad sowie dem Hormonrezeptorstatus nachgewiesen werden (Look et al., 2002).

Für die in dieser Studie vorliegenden 471 Mammakarzinomfälle mit Informationen bezüglich der Proliferationsrate, zeigt sich, wie auch durch Völker et al. nachgewiesen, eine Korrelation zwischen dem Proteasenstatus und dem Ki-67-Status, wobei anders als in der Analyse von Völker et al. in dieser Arbeit ein Cut-off-Wert von 20% statt 14% für Ki-67 gewählt wurde (Völker et al., 2018). Dieser Cut-off-Wert hat sich in mehreren Studien bewährt und wird unter anderem von Bosteo et al. in einer retrospektiven Follow-up-Studie mit 1688 hormonrezeptorpositiven HER2-negativen Mammakarzinompatientinnen bestätigt. Hierbei werden die beiden Cut-off-Werte von 14% und 20% gegenübergestellt, indem die Überlebenszeiten der Niedrigrisikogruppe, sprich $Ki-67 < 14\%$, mit denen der Intermediärrisikogruppe mit Ki-67-Werten von 14 % bis 19 % und denen der Hochrisikogruppe mit $Ki-67 \geq 20\%$ verglichen werden. Das krankheitsfreie sowie das krankheitsspezifische Überleben unterscheiden sich in der Niedrig- und Intermediärrisikogruppe nicht wesentlich, nur bei Ki-67-Werten $\geq 20\%$ zeigt sich ein signifikant höheres Risiko für ein erneutes Auftreten der Erkrankung oder des krankheitsbedingten Todes (Bustreo et al., 2016).

In den mittels Log Rank-Tests verglichenen Kaplan-Meier-Kurven der histologischen Subtypen kann kein signifikanter Unterschied im OS, RFS oder MFS zwischen den einzelnen Entitäten beobachtet werden. Auch in der univariaten Cox-Regression ist kein signifikanter Einfluss der histologischen Ausprägung auf die Überlebenszeiten erkennbar. Dies kann an den zum Teil sehr kleinen Fallzahlen für viele der histologischen Subgruppen liegen. Rund 75 % des Kollektivs werden dem NST-Karzinom und 15 % dem lobulären Mammakarzinom zugeordnet. Auf die restlichen 10% des Kollektivs verteilen sich weitere 12 Entitäten. Auch eine Zusammenführung der 14 Subgruppen auf insgesamt 6 histologische Untergruppen führt bei den meisten Gruppierungen zu einem Ausbleiben von Events. Dies macht das Erreichen signifikanter Ergebnisse im Log Rank-Test extrem unwahrscheinlich und ist eine Erklärung für die Divergenz zwischen den erhaltenen Resultaten und dem in der Literatur vielfach beschriebenen Einfluss des histologischen Subtyps auf das Überleben (Anderson et al., 2000, Cserni, 2020, Fisher et al., 1990). Nichtsdestotrotz kann im vorliegenden Kollektiv die in der Population übliche Verteilung der histologischen Mammakarzinomentitäten widergespiegelt werden. Ellis et al. beschreibt, dass im Allgemeinen 50-80% der Mammakarzinome den NST-Karzinomen, 15% den lobulären und 2-3% jeweils den tubulären und muzinösen Mammakarzinomen zuzuordnen sind (Ellis et al., 1992). Für die univariate Cox-Regressionsanalyse erfolgt bei multipler Ausprägung der Variable der histologischen Subtypen die Festlegung einer Referenzkategorie. Als Referenzkategorie werden die NST-Mammakarzinome definiert, da diese Subgruppe, wie oben erläutert, sowohl im vorliegenden Kollektiv als auch im Allgemeinen am häufigsten vertreten ist und somit am ehesten als „Normalzustand“ deklariert werden kann. Alle Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionen für die histologischen Subtypen sind also in Bezug zu den NST-Karzinomen zu interpretieren.

In der Literatur ist ein signifikanter Unterschied im Überleben für die einzelnen intrinsischen Subgruppen beschrieben. Hierbei ist die Prognose für Luminal-A-Karzinome am besten, gefolgt von Luminal-B-Karzinomen, HER2luminal-, HER2nonluminal und triple-negativen Mammakarzinomen (Fan et al., 2006, Hu et al., 2006, Parker et al., 2009). In dieser Arbeit kann bei insgesamt 533 Patientinnen die Zuordnung zu einem intrinsischen Subtyp auf Grundlage von immunhistochemischen Charakteristika nach den Empfehlungen des Sankt Gallen Konsens von 2013 erfolgen, vergleiche hierzu Tabelle 2 in Kapitel 3.2.3. In den mittels Log Rank-Tests verglichenen Kaplan-Meier-Kurven der intrinsischen Subtypen kann kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Subtypen beobachtet werden. Jedoch zeigt sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit einem p-Wert von 0,033 für das OS und einem p-Wert von 0,019 für das RFS ein signifikant höheres Risiko für Patientinnen mit einem HER2luminal-Karzinom im Vergleich zu Patientinnen mit einem Luminal-A-Tumor. Hier lässt sich also zumindest teilweise oben erläuterte in der Literatur beschriebene Abstufung in der Prognose der einzelnen intrinsischen Subtypen reproduzieren. Als Referenzkategorie der intrinsischen Subtypen wird in der univariaten Cox-Regression die Gruppe der Luminal-A-Tumore gewählt, da es sich hierbei um die Subgruppe mit der besten Langzeitprognose handelt und diese im vorliegenden Kollektiv der größten Subgruppe entspricht.

Die klassischen und etablierten Prognoseparameter, wie der Hormonrezeptorstatus, der HER2-Status, der Ki-67-Status und die Gefäß- und Lymphbahninvasion, zeigen im vorliegenden Kollektiv keine signifikanten Werte in Bezug auf das OS, RFS und MFS, weder im Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven mittels Log Rank-Test, noch in den univariaten Cox-Regressionsanalysen. Grund hierfür kann zum einen die ungleiche Verteilung der Variablenausprägung sein. Bei allen der vier oben genannten Prognosefaktoren überwiegt die Gruppe der in der Literatur als günstig angesehenen Ausprägung. 90% des Kollektivs zeigen einen negativen HER2-Status auf, in 86% der Fälle liegt ein hormonrezeptor-positives Mammakarzinom vor und fast doppelt so viele Patientinnen weisen einen Tumor mit einer Proliferationsrate entsprechend Ki-67 < 20% auf im Vergleich zu der Anzahl der Patientinnen mit Ki-67-Werten \geq 20%. Dies kann an der Vorauswahl des homogenen Kollektivs dieser Studie mit den prognostisch günstigen nodal-negativen und primär operablen Mammakarzinomen und der damit einhergehenden Stichprobenverzerrung, auch Selection Bias genannt, liegen. Die Studie von Carter et al., basierend auf der SEER-Datenbank mit knapp 25000 einbezogenen Mammakarzinomfällen, zeigte bereits 1989 einen prognostischen Zusammenhang zwischen steigender Anzahl befallender regionärer Lymphknoten und abnehmendem Überleben. Der Lymphknotenbefall zeigte sich als unabhängiger mit der Tumorgröße additiv agierender Prognosefaktor (Carter et al., 1989). Insgesamt kann folglich die Prognosekonstellation des in dieser Arbeit verwendeten Kollektivs als günstig eingestuft werden. Dies kann mitunter ein Grund für das, trotz der sehr langen Beobachtungszeit, erfreulicherweise seltene Eintreten von Ereignissen, wie dem Auftreten von Rezidiven, Fernmetastasen, kontralateralen Zweitkarzinomen oder des Todes, sein. Dem Bernoulli-Modell sowie dem Poisson-Modell entsprechend führen weniger Events statistisch gesehen wiederum auch zu einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit von signifikanten Ergebnissen, wie in dieser Arbeit beobachtet werden kann (Höse and Huschens, 2022).

Die 10-Jahres-Überlebensrate in Bezug auf das Gesamtüberleben in dieser Arbeit ist mit circa 88 % als hoch einzuschätzen. Das Robert-Koch-Institut gibt auf Seite 78 des Reports „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ eine relative 10-Jahres-Überlebensrate für Brustkrebs von 83% und eine absolute 10-Jahres-Überlebensrate von nur 67% an (Robert Koch-Institut and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V, 2023).

Als klassischer Prognoseparameter kann in dieser Arbeit das histologische Grading größtenteils bestätigt werden. Sowohl im Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven mittels Log Rank-Test, als auch in der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigt das histologische Grading bei Betrachtung des krankheitsfreien Überlebens und des metastasenfremien Überlebens statistisch signifikante Werte. Auch bei Betrachtung des Gesamtüberlebens weist die univariate Cox-Regression signifikante Werte für das Grading auf. Mit schlechterem histologischen Differenzierungsgrad zeigen sich signifikant kürzere Überlebenszeiten. Lediglich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse kann sich das histologische Grading, genau wie der Hormonrezeptorstatus, der HER2-Status und der uPA-Status, in dieser Studie nicht gegen die anderen Variablen, wie das Alter bei Erstdiagnose, die Tumorgröße oder den PAI-1-Status, durchsetzen. Rakha et al. beschreibt das histologische Grading als signifikanten Prognosefaktor in Bezug auf das brustkrebsspezifische und krankheitsfreie Überleben (Rakha et al., 2008a). Auch die großangelegte Studie mit mehr als 160000 Mammakarzinomfällen von Schwartz et al. kann das histologische Grading in Bezug auf das Gesamtüberleben als zuverlässigen Prognoseparameter, sowohl bei nodal-negativen Mammakarzinomen als auch bei axillärem Lymphknotenbefall, bestätigen (Schwartz et al., 2014).

Die Aussagekraft der Risikoklassifikation nach Sankt Gallen bezüglich der Prognose des nodal-negativen Mammakarzinoms kann in dieser Arbeit für alle drei Überlebenszeiten, OS, RFS und MFS, bestätigt werden. Sowohl bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven als auch in der univariaten Cox-Regression zeigen sich signifikante Ergebnisse, welche für einen Vorteil im Überleben für Patientinnen mit Zuteilung in die Niedrigrisikogruppe gegenüber den Patientinnen mit intermediärem Risiko nach Sankt Gallen sprechen. Fälle mit Zuteilung zur Hochrisikogruppe kommen in dieser Studie nicht vor, da eines der Einschlusskriterien das Vorliegen eines nodal-negativen Mammakarzinoms darstellt. Diese Studie zeigt also, dass die

Risikoklassifikation nach Sankt Gallen auch bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall einen zuverlässigen Unterschied in Bezug auf das OS, RFS und MFS vorhersagen kann. Auch in der vietnamesischen Studie von 2019 mit circa 500 Patientinnen konnte sowohl im Gesamtüberleben als auch im krankheitsfreien Überleben ein signifikanter Zusammenhang der einzelnen Risikogruppen und dem Überleben gezeigt werden (Nguyen et al., 2019). In einer Studie von Schmidt et al. mit 410 untersuchten Fällen ebenfalls nur nodal-negativer Mammakarzinome zeigt die Risikoklassifikation nach St. Gallen lediglich beim RFS signifikante Ergebnisse. Die Klassifikation nach St. Gallen unterliegt dort in der multivariaten Analyse der Risikoklassifikation nach NNBC-3-Kriterien, welche zusätzlich dazu auch signifikante Werte für das Gesamtüberleben aufzeigt (Schmidt et al., 2009).

In dieser Arbeit auch beleuchtet wird die Risikoeinteilung nach den NNBC-3-Kriterien. Anders als in der Studie von Schmidt et al. von 2009 kann hier lediglich für das metastasenfremie Überleben von einer zuverlässigen prognostischen Aussage durch die Risikozuteilung ausgegangen werden (Schmidt et al., 2009).

In die multivariate Cox-Regressionsanalyse wurden die Risikoklassifikationen nach Sankt Gallen und nach den NNBC-3-Kriterien nicht aufgenommen, da sie jeweils überlappende Kriterien erfüllen, die Zuordnung zu den einzelnen Risikoklassen anhand der übrigen Prognosefaktoren erfolgt und sie daher gesichert von ihnen abhängt. Deshalb macht die gemeinsame Untersuchung in einer multivariaten Cox-Regression, bei der gerade der Einfluss auf das Überleben unabhängig von den anderen mit aufgenommenen Variablen getestet werden soll, keinen Sinn.

Allgemein als einer der wichtigsten Prognoseparameter anerkannter ist die Tumorgröße, gestaffelt in pT1 bis pT4 entsprechend der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer, kurz UICC, in Zusammenarbeit mit dem American Joint Committee on Cancer, kurz AJCC. Unter anderem die Arbeiten von Carter et al. und Rakha et al. bestätigen einen starken Zusammenhang zwischen steigender Tumorgröße und kürzeren Überlebenszeiten (Carter et al., 1989, Rakha et al., 2017). Auch in dieser Arbeit kann die Tumorgröße als eine der stärksten Prognoseparameter hervorgehoben werden. In allen durchgeführten Tests ergeben sich signifikante Werte in Bezug auf das Gesamtüberleben sowie das krankheitsfreie und metastasenfremie Überleben. Der Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven sowie die univariate und die multivariate Cox-Regressionsanalyse beweisen einen starken Einfluss der Tumorgröße auf die Überlebenszeiten; je größer der Tumor, desto schlechter das Überleben. Auch in der zufälligen Variablenselektion des multivariaten Cox-Modells mittels der Methode „Rückwärts schrittweise“ wird die Tumorgröße, gefolgt vom Alter bei Erstdiagnose und dem PAI-1-Status als relevanteste Variable hervorgehoben.

Auch das Alter bei Erstdiagnose, als klassischer Prognoseparameter in Bezug auf das Überleben, wurde in dieser Studie untersucht. Ähnlich wie die Tumorgröße zeigt das Alter in allen durchgeführten Analysen einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Das krankheitsfreie, metastasenfremie und Gesamtüberleben zeigen sich mit steigendem Alter verkürzt. In der Literatur ist ein gegenteiliger Effekt beim Mammakarzinom beschrieben, welcher auf eine schlechtere Prognose bei besonders frühem Eintritt der Diagnose hindeutet. Man geht davon aus, dass Patientinnen, die bereits vor dem 35. Geburtstag an Brustkrebs erkranken, eine besonders aggressive Tumorbiologie aufweisen und daher kürzere Überlebenszeiten haben. Eine retrospektive Studie von Friedholm et al. mit circa 22000 Brustkrebspatientinnen zeigt ein brustkrebspezifisches Zehnjahresüberleben von 69 Prozent für Frauen jünger als 35 Jahre. Für Frauen zwischen 35 und 39 Jahren beträgt das mammakarzinomspezifische Überleben nach zehn Jahren 76 Prozent. Von den Patientinnen älter als 40 Jahre bei Erstdiagnose leben nach zehn Jahren noch mehr als 84 Prozent (Fredholm et al., 2016). Ein Grund für das abweichende Ergebnis dieser Arbeit in Bezug zur Literatur ist das sehr durchschnittliche Alter des vorliegenden Kollektivs. Das mediane Diagnosealter liegt hier bei 61 Jahren. Nur 7 Patientinnen der 727 aufgenommenen Fälle waren jünger als 35. Ein Grund dafür können die Einschlusskriterien dieser Studie sein, also der

negative Nodalstatus und das primär operable Mammakarzinom. Diese Voraussetzungen sind gerade bei besonders aggressiven Tumoren bei Erstdiagnose oft nicht mehr erfüllt.

Ein weiterer Faktor, der bei der Interpretation der signifikanten Ergebnisse in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose unbedingt beachtet werden sollte, ist die Tatsache, dass in dieser Arbeit bei allen Überlebenszeiten der Tod jeglicher Art, also auch natürlichen Ursprungs, als Event einbezogen wurde und nicht nur das krankheitsbezogene Versterben von Patientinnen. Von den 88 Todesfällen im Kollektiv, können nur 32% gesichert auf das Mammakarzinom zurückgeführt werden. 20% der Todesfälle erfolgten unabhängig von der Erkrankung und bei 48% der Todesfälle ist die Ursache unbekannt. Somit kann davon ausgegangen werden, dass der natürliche Effekt des Alterns und das mit höherem Alter steigende Risiko altersbedingt zu versterben einen gegebenenfalls größeren Einfluss auf die Überlebenszeiten haben, als das spezielle Erkrankungsalter der Patientinnen. Verstärkt wird das natürliche Risiko des Alterns noch zusätzlich durch die sehr lange Beobachtungszeit des mittelalten Kollektivs. Eine 62-jährige Frau hat ein höheres natürliches Risiko innerhalb von zehn Jahren zu versterben, als beispielsweise eine 40-jährige Frau innerhalb einer Beobachtungszeit von fünf Jahren.

Unabhängig vom Alter bei Erstdiagnose hingegen zeigt sich in dieser Arbeit der Proteasenstatus von uPA und PAI-1. Die prognostische Aussagekraft des zusammengefassten Proteasenstatus von uPA und PAI-1 kann bestätigt werden. Es zeigt sich sowohl bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven als auch im univariaten Cox-Modell ein besseres Gesamtüberleben und metastasenfreies Überleben für Patientinnen, bei denen die uPA- und die PAI-1-Konzentrationen unter den entsprechenden Cut-off-Werten lagen. In Bezug auf das krankheitsfreie Überleben zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen. Im Gegensatz dazu steht die Aussage der Studie von Jänicke et al., welche bei 556 nodal-negativen Patientinnen einen signifikanten Unterschied der 3-Jahres-Rückfallrate mit einem Nachteil für Patientinnen mit hohem Proteasenstatus zeigen kann. Auch stellt diese Studie fest, dass Patientinnen mit hohem Proteasenstatus von einer Chemotherapie profitieren (Jänicke et al., 2001).

Aus den gleichen Beweggründen, wie auch schon bei den Risikoklassifikationen nach Sankt Gallen und nach den NNBC-3-Kriterien, wurde die Entscheidung getroffen, den zusammengefassten Proteasenstatus nicht in die multivariate Cox-Regressionsanalyse aufzunehmen, um somit den separaten Einfluss des uPA- und PAI-1-Status auf das Überleben untersuchen zu können. Eine zusätzliche Hinzunahme des Proteasenstatus ist hier nicht sinnvoll, da er aus den Ausprägungen des uPA- und PAI-1-Status resultiert und somit gesichert von diesen beiden Variablen abhängt. Alle drei Proteasenvariablen in die multivariate Cox-Regressionsanalyse mit aufzunehmen, welche eben gerade den von anderen Variablen unabhängigen Einfluss auf das Überleben prüft, ist somit nicht zielführend. Aufgrund der in den Kaplan-Meier-Schätzern und univariaten Cox-Regressionen resultierenden Divergenz des Einflusses auf das Überleben von uPA und PAI-1 wurde der Entschluss gefasst die beiden Proteasen im multivariaten Cox-Modell separat voneinander zu betrachten und dafür auf den zusammengefassten Proteasenstatus im multivariaten Modell zu verzichten. Somit ist der Vergleich mit der Literatur in Bezug auf das multivariate Cox-Modell teilweise erschwert, da in vielen Studien lediglich die Betrachtung des zusammengefassten Proteasenstatus stattfindet. Beispielsweise zeigt Habeck et al. in seiner Studie mit 647 Patientinnen sowohl im univariaten als auch im multivariaten Cox-Modell einen signifikanten Einfluss des Proteasenstatus auf das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben (Habeck et al., 2013). Auch die Untersuchung von Dvornik et al. aus dem Jahr 2017 zeigt im univariaten und multivariaten Cox-Modell in der Analyse von 273 Fällen signifikante Werte für den zusammengefassten Proteasenstatus in Bezug auf das krankheitsfreie, brustkrebsspezifische und Gesamtüberleben und unterstützt die These, dass eine erhöhte Proteasenkonzentration von uPA und/oder PAI-1 mit einem höheren Risiko für einen Krankheitsrückfall oder den Tod einhergeht (Dvornik and Takac, 2017). Die Untersuchung von Viala et al. ebenfalls aus dem Jahr 2017 mit 520 nodal-negativen, HER2-negativen und hormonrezeptor-positiven Patientinnen kann keine signifikanten Werte für das RFS und OS nachweisen, bestätigt aber die gute klinische Anwendbarkeit der Bestimmung von uPA und PAI-1 und begründet das

Ergebnis mit der kurzen Beobachtungszeit von 65 Monaten bei sehr guter Prognose des Kollektivs (Viala et al., 2017).

Die Studie von Jevric et al. untersucht die beiden Proteasen, wie auch in dieser Arbeit, getrennt voneinander und nur in Bezug auf nodal-negative Patientinnen. Eine zusätzliche Eingrenzung des Kollektivs erfolgte durch alleinigen Einschluss von hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Patientinnen mit adjuvanter antihormoneller Therapie. Sie kommt bei Betrachtung von insgesamt 81 Patientinnen zu dem Schluss, dass sowohl uPA als auch PAI-1 wichtige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben darstellen. Zusätzlich zeigt sie einen signifikanten Einfluss von uPA auf das krankheitsfreie Überleben. Der einzige zusätzliche Einfluss auf die Überlebenszeiten stellt in dieser Studie die Tumorgöße dar, welche signifikante Werte für das krankheitsfreie und eventfreie Überleben zeigt. Einen Vorteil in Bezug auf die prognostische Aussage von uPA und PAI-1 kann die Studie für die zusammengefasste Betrachtung der Proteasen nicht bestätigen (Jevric et al., 2019).

Die wohl größte Studie zu dem Thema des prognostischen Einflusses von uPA und PAI-1 von Look et al. mit knapp 8400 Patientinnen und einer medianen Beobachtungszeit von 6 Jahren und 7 Monaten lässt ebenfalls eine Aussage zu den beiden Proteasen getrennt voneinander zu. Der uPA- und PAI-1-Status zeigt zusammen mit dem Lymphknotenstatus in der multivariaten Cox-Analyse für das OS und RFS signifikante Werte auf. uPA und PAI-1 zeigen sich in dieser Studie allerdings abhängig vom histologischen Grading, dem Hormonrezeptorstatus und der Tumorgöße. PAI-1 korreliert zusätzlich mit dem Alter bei Erstdiagnose und dem Lymphknotenbefall, was die Aussagekraft der multivariaten Cox-Regression für PAI-1 schmälert.

In dieser Dissertationsarbeit mit 727 Patientinnen und einer medianen Beobachtungszeit von 9 Jahren und 8 Monaten zeigt sich für den uPA-Status keinerlei Signifikanz, weder bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven, noch im univariaten oder multivariaten Cox-Modell für das krankheitsfreie, das metastasenfremie oder das Gesamtüberleben. Somit führt diese Arbeit zu dem Schluss, dass uPA keinen geeigneten Prognosefaktor für das nodal-negative primär operable Mammakarzinom darstellt.

In diesem speziellen Kollektiv zeigt sich sogar ein Trend, welcher auf einen Vorteil im Überleben bei Patientinnen mit erhöhten uPA-Konzentrationen hinweist, jedoch ohne signifikante p-Werte. Dieser Trend kann in den Abbildungen 41 und 42 mit den Kaplan-Meier-Kurven für das krankheitsfreie und metastasenfremie Überleben in Bezug auf den uPA-Status abgelesen werden. Gründe für die fehlende prognostische Aussagekraft von uPA kann, wie oben bereits erläutert, die Auswahl des insgesamt homogenen Kollektivs mit glücklicherweise guter Prognose und damit einhergehenden seltenen Events sein. Je weniger Ereignisse auftreten, desto kleiner ist die Wahrscheinlichkeit für ein statistisch signifikantes Ergebnis nach dem Bernoulli- und Poisson-Modell (Höse and Huschens, 2022). Ein anderer Grund kann bei ursprünglich stetiger Variable der zu niedrig angesetzte Cut-off-Wert für uPA mit 3 ng/mg Gesamtprotein sein und benötigt in Zukunft weitergehende Studien mit gegebenenfalls Anpassung der Grenzwerte für uPA und PAI-1. Die Studie von Jevric et al. zeigt beispielsweise mittels ROC-Analyse einen höheren geeigneten Schwellenwert von 5,65 ng/mg Gesamtprotein für uPA und 27,10 ng/mg Gesamtprotein für PAI-1 (Jevric et al., 2019).

Im Gegensatz zum uPA-Status zeigen sich die Ergebnisse für den PAI-1-Status der Literatur entsprechend kohärent. In dieser Arbeit kann eine starke prognostische Aussagekraft von PAI-1 ermittelt werden. Patientinnen mit hohem PAI-1-Status zeigen eine Verkürzung des krankheitsfreien und metastasenfremie Überlebens. Sowohl die Kaplan-Meier-Kurven als auch die univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalysen resultieren in signifikanten Werten. Allein in Bezug auf das Gesamtüberleben können keine signifikanten Werte ermittelt werden. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 43 zeigt sich aber für dieses spezielle Kollektiv von 727 Patientinnen ebenfalls ein Vorteil im Gesamtüberleben für Patientinnen mit niedrigem PAI-1-Status.

Zusammenfassend können bei der Untersuchung des Gesamtkollektives als wichtigste Prognosefaktoren die Tumorgröße, das Alter bei Erstdiagnose und der PAI-1-Status hervorgehoben werden.

Bei Betrachtung einzelner Subkollektive kann für die Gruppe der lobulären Mammakarzinome, welche in diesem Kollektiv von 113 Patientinnen vertreten wird, ein besonders starker Einfluss von PAI-1 auf alle drei Überlebenszeiten ermittelt werden. Der zusammengefasste Proteasenstatus zeigt sich hingegen nur beim metastasenfrem Überleben als signifikant. Der uPA-Status zeigt in diesem Subkollektiv keinen prognostischen Effekt auf das Überleben. Die separate PAI-1-Bestimmung gibt in diesem Fall mehr Aufschluss über die Prognose als der zusammengefasste Proteasenstatus. Diese Ergebnisse lassen die Überlegung zu, dass die PAI-1-Bestimmung vor allem bei den lobulären Mammakarzinomen besonders aussagekräftig ist und dort gegebenenfalls die Durchführung eines Multigentests ersetzen könnte. Dazu braucht es allerdings noch weitergehende Forschung mit größeren Fallzahlen.

Bei der Analyse der intrinsischen Subtypen zeigt die Untersuchung des Proteaseneinflusses auf das Überleben nur für das Subkollektiv der Luminal-B-Tumore signifikante Werte. Das Subkollektiv besteht aus insgesamt 155 Patientinnen. Im Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven mittels Log Rank-Test und in der univariaten Cox-Regression resultiert der PAI-1-Status für das krankheitsfreie und metastasenfrem Überleben als signifikanter Prognosefaktor. Auch hier stellt sich die Frage, ob die Aussagekraft von PAI-1 im Allgemeinen so stark ist, dass gegebenenfalls sogar auf aufwendigere Multigentests verzichtet werden könnte, wenn die Gruppe der Patientinnen, welche von einer Chemotherapie profitieren würden, in ähnlicher Weise durch PAI-1-Bestimmung herausgefiltert werden könnte. Auch hierzu bedarf es weitergehender Forschung mit größeren Fallzahlen für Luminal-B-Tumore.

Als Einschränkung dieser Arbeit lässt sich die teils unvollständige Datenlage bezüglich wichtiger Einflussfaktoren auf den Verlauf des Mammakarzinoms nennen. Wichtige bekannte Prognosefaktoren, wie die Proliferationsrate, aber auch erhaltene therapeutische Maßnahmen konnten leider nicht für alle 727 Patientinnen ermittelt werden. Daher wurde weder der Ki-67-Status noch eingeleitete Therapiemaßnahmen in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse berücksichtigt, um die Größe des Kollektivs nicht immens zu schmälern. Dadurch können diese Faktoren als zusätzliche Einflüsse auf die Überlebenszeiten nicht ausgewertet werden. Eine weitergehende Analyse des Kollektivs mit Eruiierung von weiteren Details auch bezüglich der Todesursache sowie eine Fortführung des Follow-ups birgt somit interessantes Potenzial, um noch genauere Aussagen bezüglich der Prognosefaktoren des nodal-negativen Mammakarzinoms machen zu können.

In dieser retrospektiven Studie kann klar festgestellt werden, dass die Proteasenbestimmung von uPA und PAI-1 als zusammengefasster Marker, aber vor allem auch bei separater Betrachtung von PAI-1 eine eindeutige und signifikante prognostische Aussagekraft in Bezug auf den Verlauf des nodal-negativen Mammakarzinoms hat. Eine Berücksichtigung in der Diagnostik des nodal-negativen Mammakarzinoms kann vor allem bei Grenzfällen Anwendung finden, um die ärztliche Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapieempfehlung zu unterstützen. Dies bedarf jedoch weiterhin wissenschaftlicher Forschung. Eine erneute Aufnahme in die Diskussion internationaler Gremien wäre wünschenswert und könnte, neben der diagnostischen Sicherheit, auch mit einer ökonomischen Erleichterung des Gesundheitssystems einhergehen.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Studie untersucht 727 Patientinnen mit nodal-negativem primär operativ behandeltem Mammakarzinom, welche sich zwischen den Jahren 1986 bis 2013 in der Universitätsmedizin Mainz in Behandlung fanden. Es wurde ein Follow-up durchgeführt, um den weiteren Krankheitsverlauf zu eruieren. Dafür wurden Anschreiben postalisch an die Patientinnen versandt, für die eine Proteasenbestimmung von uPA und PAI-1 vorlag. Zusätzlich erfolgte die Akquirierung von Daten aus Arztbriefen, pathologischen Befunden und Tumorboardprotokollen aus dem klinikinternen Softwaresystem SPSS. Hierbei wurden Prognosefaktoren, wie die uPA- und PAI-1-Konzentration im Tumorgewebe, das Alter bei Erstdiagnose, der Hormonrezeptorstatus, der HER2-Status, der histologische und intrinsische Subtyp, der histologische Differenzierungsgrad, die Lymphbahn- und Gefäßinvasion, wenn vorhanden der Ki-67-Status und die erhaltenen therapeutischen Maßnahmen in anonymisierter Form zusammengetragen. Zusätzlich wurde für jede Patientin die Zuordnung zu der entsprechenden Risikoklasse nach St. Gallen sowie nach NNBC-3-Kriterien vorgenommen. Nach abgeschlossenem Follow-up erfolgte die Berechnung des krankheitsfreien Überlebens, des metastasenfren Überlebens sowie des Gesamtüberlebens in Monaten für jede der Patientinnen. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 116 Monaten.

Die statistischen Analysen erfolgten mit Hilfe des Statistikprogramms IMB SPSS 23 und IMB SPSS 27.

Zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen den Proteasenkonzentrationen und den anderen Prognosefaktoren erfolgte die Testung auf Korrelation mittels Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest. Hierbei zeigte sich bei den meisten Prognosefaktoren eine Assoziation mit dem Proteasenstatus. Nur für die TumorgroÙe pT, das Alter bei Erstdiagnose sowie die Risikoklassifikation nach St. Gallen ergab sich kein Zusammenhang mit dem zusammengefassten Proteasenstatus und dem separat betrachteten uPA- und PAI-1-Status.

Zur Analyse des Einflusses der Prognoseparameter auf die drei Überlebenszeiten wurden Kaplan-Meier-Plots für jede Ausprägung der einzelnen Variablen erstellt und die Überlebenskurven mittels Log Rank-Tests verglichen. Hierbei zeigten sich signifikante Werte in Bezug auf das Gesamtüberleben für folgende Prognoseparameter: Proteasenstatus, Alter bei Erstdiagnose, TumorgroÙe pT sowie Risikoklassifikation nach St. Gallen. Für das krankheitsfreie Überleben ergaben sich signifikante Werte für: PAI-1-Status, Alter bei Erstdiagnose, TumorgroÙe pT, histologisches Grading, Risikoklassifikation nach St. Gallen sowie nach NNBC-3-Kriterien. Für das metastasenfren Überleben zeigten sich zusätzlich zu den signifikanten Variablen beim OS auch signifikante Werte für den PAI-1-Status und das histologische Grading. Die klassischen Prognoseparameter, wie der Hormonrezeptorstatus, der HER2-Status, der Ki-67-Status, die histologischen und intrinsischen Subtypen sowie der Lymphbahn- oder Gefäßinvasionsstatus zeigten keine signifikanten Ergebnisse. Dies kann auf die insgesamt sehr gute Prognose des vorliegenden Kollektivs mit Selection-Bias aufgrund der Einschlusskriterien zurückgeführt werden. Sehr wenige Events senken hier die Wahrscheinlichkeit des Auftretens signifikanter Ergebnisse.

Ähnliche Ergebnisse zeigten die im Anschluss durchgeführten univariaten Cox-Regressionsanalysen mit der Methode „Einschluss“ für oben genannte Prognoseparameter. Zusätzlich konnte hier jedoch auch ein erhöhtes Risiko für das OS und RFS für Patientinnen mit dem intrinsischen Subtyp eines HER2luminal-Karzinoms im Vergleich zu Patientinnen mit einem Luminal-A-Karzinom festgestellt werden.

Zur Überprüfung, ob die prognostische Signifikanz der Variablen unabhängig voneinander bestehen bleibt, erfolgte die Durchführung einer großen multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit folgenden Variablen: TumorgroÙe pT, histologisches Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Alter bei Erstdiagnose, uPA-Status und PAI-1-Status. Sowohl bei der Durchführung der multivariaten Cox-Regression unter der Methode „Einschluss“ als auch in der zufälligen Variablenselektion mittels der Methode „Rückwärts

schrittweise“ resultierten die Variablen TumorgroÙe pT, das Alter bei Erstdiagnose und der PAI-1-Status als stärkste und einzig signifikante Prognosefaktoren auf das krankheitsfreie und metastasenfreie Überleben. Für das Gesamtüberleben konnten sich lediglich die TumorgroÙe pT und das Alter bei Erstdiagnose durchsetzen.

Der Zusammenhang zwischen steigendem Alter bei Erstdiagnose und schlechterer Prognose muss unter Beachtung des natürlichen Einflusses des Alterns auf die Todesrate interpretiert werden. Gerade bei der hier sehr langen Beobachtungszeit von knapp 10 Jahren und der Einbeziehung des Todes jeglicher Ursache bei allen drei Überlebenszeiten, ist das Risiko des Sterbens mit steigendem Alter als natürlicher Effekt und nicht im Speziellen auf das Alter bei Erstdiagnose eines nodal-negativen Mammakarzinoms zurückzuführen. In der Literatur zeigt sich ein entgegengesetzter Trend, welcher ein niedriges Erkrankungsalter mit einer schlechten Prognose in Zusammenhang setzt.

Zusätzlich erfolgte in dieser Arbeit ebenfalls die Analyse des Einflusses der Proteasenkonzentrationen auf die Überlebenszeiten einzelner Subkollektive mittels Vergleichs der Kaplan-Meier-Kurven durch Log Rank-Tests und die Durchführung univariater Cox-Regressionsanalysen. Hierbei zeigte sich vor allem bei der histologischen Subgruppe der lobulären Mammakarzinome ein signifikanter Einfluss des PAI-1-Status auf alle drei Überlebenszeiten. Ein signifikanter Einfluss des zusammengefassten Proteasenstatus auf das metastasenfreie Überleben war hier ebenfalls zu erkennen.

In der intrinsischen Subgruppe der Luminal-B-Karzinome konnte ebenfalls ein signifikanter Einfluss des PAI-1-Status auf das RFS und das MFS ermittelt werden.

Zusammenfassend kann in dieser retrospektiven Studie festgestellt werden, dass neben der TumorgroÙe und dem Alter bei Erstdiagnose auch die zusammengefasste Proteasenbetrachtung von uPA und PAI-1 als prognostischer Marker eine wichtige Rolle einnimmt. Vor allem bei der Einzelbetrachtung der Proteasen sticht der PAI-1-Status als besonders relevant in dieser Arbeit hervor.

Die eindeutige und signifikante prognostische Aussagekraft des PAI-1-Status in Bezug auf den Verlauf des nodal-negativen Mammakarzinoms wird also erneut bestätigt. Eine Berücksichtigung in der Diagnostik des nodal-negativen Mammakarzinoms kann vor allem bei nicht eindeutiger Aussage etablierter Prognosemarker eine zusätzliche Unterstützung in der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapieempfehlung sein. Gerade bei lobulären Mammakarzinomen oder Karzinomen, die der intrinsischen Subgruppe der Luminal-B-Karzinome zugeordnet werden, könnte dies im besonderen Maße hilfreich sein. Es bedarf jedoch weiterer wissenschaftlicher Forschung auch in Bezug auf die Cut-off-Werte für uPA und PAI-1. Auch eine weitergehende Prüfung bezüglich der Vergleichbarkeit klinisch-pathologischer Prognosefaktoren mit Aussagen von Multigentests stellt eine interessante Fragestellung dar. Eine erneute Aufnahme der Proteasenbestimmung von uPA und PAI-1 in die Diskussion internationaler Gremien wäre wünschenswert und könnte, neben der Ausweitung der diagnostischen Sicherheit, auch mit einer ökonomischen Erleichterung des Gesundheitssystems einhergehen.

7 Literaturverzeichnis

- ADMOUN, C. & MAYROVITZ, H. 2022. *Breast Cancer: The Etiology of Breast Cancer.*, Brisbane, Exon Publications.
- AGENDIA NV. 2018. *Guide to the MammaPrint and BluePrint Summary of Results* [Online]. Available: [https://www.agendia.com/pdf/M-ROW-198-V1\(2018JUL\)-Guide-to-the-Summary-of-Results_Optimised.pdf](https://www.agendia.com/pdf/M-ROW-198-V1(2018JUL)-Guide-to-the-Summary-of-Results_Optimised.pdf) [Accessed 10.11.2023].
- AL-HILLI, Z., CHOONG, G., KEENEY, M. G., VISSCHER, D. W., INGLE, J. N., GOETZ, M. P. & JAKUB, J. W. 2019. Metaplastic breast cancer has a poor response to neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat*, 176, 709-716.
- ANDERSON, T. J., ALEXANDER, F. E., LAMB, J., SMITH, A. & FORREST, A. P. 2000. Pathology characteristics that optimize outcome prediction of a breast screening trial. *Br J Cancer*, 83, 487-92.
- ANDREASEN, P. A., EGELUND, R. & PETERSEN, H. H. 2000. The plasminogen activation system in tumor growth, invasion, and metastasis. *Cell Mol Life Sci*, 57, 25-40.
- ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE E.V. 2023a. *AGO Mammakarzinom - State of the Art; Die neuen Empfehlungen als Podcast: Prognostische und prädiktive Faktoren* [Online]. Available: <https://ago-kommission-mamma.podigee.io/4-prognostische-und-pradiktive-faktoren> [Accessed 20.01.2024].
- ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE E.V. 2023b. *Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma 2023* [Online]. Available: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma> [Accessed 10.11.2023].
- ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE E.V. & KOMMISSION MAMMA. 2018. *Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome, Prognostische und prädiktive Faktoren* [Online]. Available: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma> [Accessed 07.01.2024].
- ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE E.V. & KOMMISSION MAMMA. 2023. *Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Prognostische und Prädiktive Faktoren* [Online]. Available: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien/AGO_2023D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf [Accessed 11.11.2023].
- ASARE, E. A., GRUBBS, E. G., GERSHENWALD, J. E., GREENE, F. L. & ALOIA, T. A. 2019. Setting the "stage" for Surgical Oncology fellows: Pierre Denoix and TNM staging. *J Surg Oncol*, 119, 823.
- AUDEH, W., BLUMENCRANZ, L., KLING, H., TRIVEDI, H. & SRKALOVIC, G. 2019. Prospective Validation of a Genomic Assay in Breast Cancer: The 70-gene MammaPrint Assay and the MINDACT Trial. *Acta Med Acad*, 48, 18-34.
- BENNANI-BAITI, B., BENNANI-BAITI, N. & BALTZER, P. A. 2016. Diagnostic Performance of Breast Magnetic Resonance Imaging in Non-Calcified Equivocal Breast Findings: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11, e0160346.
- BENZ, C. C. 2008. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 66, 65-74.
- BORSTNAR, S., SADIKOV, A., MOZINA, B. & CUFER, T. 2010. High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat*, 121, 615-24.
- BRIERLEY, J., GOSPODAROWICZ, M. & WITTEKIND, C. 2016. *TNM Classification of Malignant Tumours: 8th Edition*, Chichester, West Sussex, UK, Wiley Blackwell.
- BUNDRED, J. R., MICHAEL, S., STUART, B., CUTRESS, R. I., BECKMANN, K., HOLLECZEK, B., DAHLSTROM, J. E., GATH, J., DODWELL, D. & BUNDRED, N. J. 2022. Margin status and survival outcomes after breast cancer conservation surgery: prospectively registered systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 378, e070346.

- BURGE, C. N., CHANG, H. R. & APPLE, S. K. 2006. Do the histologic features and results of breast cancer biomarker studies differ between core biopsy and surgical excision specimens? *Breast*, 15, 167-72.
- BURSTEIN, H. J., CURIGLIANO, G., THÜRLIMANN, B., WEBER, W. P., POORTMANS, P., REGAN, M. M., SENN, H. J., WINER, E. P. & GNANT, M. 2021. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*, 32, 1216-1235.
- BUSTREO, S., OSELLA-ABATE, S., CASSONI, P., DONADIO, M., AIROLDI, M., PEDANI, F., PAPOTTI, M., SAPINO, A. & CASTELLANO, I. 2016. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*, 157, 363-371.
- BYERS, T. & SEDJO, R. 2011. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes, obesity and metabolism*, 13, 1063-1072.
- CARDOSO, F., VAN'T VEER, L. J., BOGAERTS, J., SLAETS, L., VIALE, G., DELALOGUE, S., PIERGA, J.-Y., BRAIN, E., CAUSERET, S., DELORENZI, M., GLAS, A. M., GOLFINOPOULOS, V., GOULIOTI, T., KNOX, S., MATOS, E., MEULEMANS, B., NEIJENHUIS, P. A., NITZ, U., PASSALACQUA, R., RAVDIN, P., RUBIO, I. T., SAGHATCHIAN, M., SMILDE, T. J., SOTIRIOU, C., STORK, L., STRAEHLE, C., THOMAS, G., THOMPSON, A. M., VAN DER HOEVEN, J. M., VUYLSTEKE, P., BERNARDS, R., TRYFONIDIS, K., RUTGERS, E. & PICCART, M. 2016. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375, 717-729.
- CARTER, C. L., ALLEN, C. & HENSON, D. E. 1989. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 63, 181-7.
- CASTELLÓ, A., MARTÍN, M. & RUIZ, A. 2015. Lower Breast Cancer Risk among Women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Lifestyle Recommendations: EpiGEICAM Case-Control Study. *PLoS One*, 10, e0126096.
- CASTRO, G. D., LAYÑO, A. M. A. D. D., FANELLI, S. L., MACIEL, M. E., GÓMEZ, M. I. D. & CASTRO, J. A. 2008. Acetaldehyde accumulation in rat mammary tissue after an acute treatment with alcohol. *Journal of Applied Toxicology*, 28, 315-321.
- CAUMO, F. & ROMANUCCI, G. 2018. Comparison of breast cancers detected in the Verona screening program following transition to digital breast tomosynthesis screening with cancers detected at digital mammography screening. *Breast Cancer Res Treat*, 170, 391-397.
- CHEANG, M. C., CHIA, S. K., VODUC, D., GAO, D., LEUNG, S., SNIDER, J., WATSON, M., DAVIES, S., BERNARD, P. S., PARKER, J. S., PEROU, C. M., ELLIS, M. J. & NIELSEN, T. O. 2009. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 101, 736-50.
- CHEN, X., HE, C., HAN, D., ZHOU, M., WANG, Q., TIAN, J., LI, L., XU, F., ZHOU, E. & YANG, K. 2017. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*, 13, 843-857.
- COATES, A. S., WINER, E. P., GOLDHIRSCH, A., GELBER, R. D., GNANT, M., PICCART-GEBHART, M., THÜRLIMANN, B. & SENN, H. J. 2015. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*, 26, 1533-46.
- COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER 2002. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*, 360, 187-95.
- CSERNI, G. 2020. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica*, 112, 25-41.
- CURIGLIANO, G., BURSTEIN, H. J., GNANT, M., LOIBL, S., CAMERON, D., REGAN, M. M., DENKERT, C., POORTMANS, P., WEBER, W. P. & THÜRLIMANN, B. 2023. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen

- International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol*.
- DAVIES, C., GODWIN, J., GRAY, R., CLARKE, M., CUTTER, D., DARBY, S., MCGALE, P., PAN, H. C., TAYLOR, C., WANG, Y. C., DOWSETT, M., INGLE, J. & PETO, R. 2011. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 378, 771-84.
- DECKER, T. & BÖCKER, W. 2013. Prognostische und prädiktive Faktoren. In: KLÖPPEL, G., KREIPE, H., REMMELE, W. & DIETEL, M. (eds.) *Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- DENKERT, C., BUDCZIES, J., REGAN, M. M., LOIBL, S., DELL'ORTO, P., VON MINCKWITZ, G., MASTROPASQUA, M. G., SOLBACH, C., THÜRLIMANN, B., MEHTA, K., BLOHMER, J.-U., COLLEONI, M., MÜLLER, V., KLAUSCHEN, F., ATASEVEN, B., ENGELS, K., KAMMLER, R., PFITZNER, B. M., DIETEL, M., FASCHING, P. A. & VIALE, G. 2019. Clinical and analytical validation of Ki-67 in 9069 patients from IBCSG VIII + IX, BIG1-98 and GeparTrio trial: systematic modulation of interobserver variance in a comprehensive in silico ring trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 176, 557-568.
- DI SAVERIO, S., GUTIERREZ, J. & AVISAR, E. 2008. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*, 111, 541-7.
- DIXON-SUEN, S. C., LEWIS, S. J. & MARTIN, R. M. 2022. Physical activity, sedentary time and breast cancer risk: a Mendelian randomisation study. *Br J Sports Med*, 56, 1157-1170.
- DOVNIK, N. F. & TAKAC, I. 2017. Prognostic significance of uPA/PAI-1 level, HER2 status, and traditional histologic factors for survival in node-negative breast cancer patients. *Radiol Oncol*, 51, 65-73.
- DUFFY, M. J., MCGOWAN, P. M., HARBECK, N., THOMSEN, C. & SCHMITT, M. 2014. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res*, 16, 428.
- DUFFY, M. J., O'GRADY, P., DEVANEY, D., O'SIORAIN, L., FENNELLY, J. J. & LIJNEN, H. J. 1988. Urokinase-plasminogen activator, a marker for aggressive breast carcinomas. Preliminary report. *Cancer*, 62, 531-3.
- ELLIS, I. O., GALEA, M., BROUGHTON, N., LOCKER, A., BLAMEY, R. W. & ELSTON, C. W. 1992. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 20, 479-89.
- ELSTON, C. W. & ELLIS, I. O. 2002. 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. C. W. Elston & I. O. Ellis. *Histopathology* 1991; 19; 403-410. *Histopathology*, 41, 151-2, discussion 152-3.
- FAN, C., OH, D. S., WESSELS, L., WEIGELT, B., NUYTEN, D. S., NOBEL, A. B., VAN'T VEER, L. J. & PEROU, C. M. 2006. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*, 355, 560-9.
- FARROKH, A., GOLDMANN, G., MEYER-JOHANN, U., HILLE-BETZ, U., HILLEMANN, P., BADER, W. & WOJCINSKI, S. 2022. Clinical Differences between Invasive Lobular Breast Cancer and Invasive Carcinoma of No Special Type in the German Mammography-Screening-Program. *Women Health*, 62, 144-156.
- FENG, Y. & SPEZIA, M. 2018. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis*, 5, 77-106.
- FISHER, E. R., REDMOND, C., FISHER, B. & BASS, G. 1990. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer*, 65, 2121-8.

- FORTUNE-GREELEY, A. K., WHEELER, S. B., MEYER, A. M., REEDER-HAYES, K. E., BIDDLE, A. K., MUSS, H. B. & CARPENTER, W. R. 2014. Preoperative breast MRI and surgical outcomes in elderly women with invasive ductal and lobular carcinoma: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*, 143, 203-12.
- FREDHOLM, H., EAKER, S., FRISELL, J., HOLMBERG, L., FREDRIKSSON, I. & LINDMAN, H. 2009. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*, 4, e7695.
- FREDHOLM, H., MAGNUSSON, K., LINDSTRÖM, L. S., GARMO, H., FÄLT, S. E., LINDMAN, H., BERGH, J., HOLMBERG, L., PONTÉN, F., FRISELL, J. & FREDRIKSSON, I. 2016. Long-term outcome in young women with breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*, 160, 131-143.
- FRIEDENREICH, C. M., WOOLCOTT, C. G. & MCTIERNAN, A. 2010. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 1458.
- FUTREAL, P. A., LIU, Q. & SHATTUCK-EIDENS, D. 1994. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science*, 266, 120-2.
- GARTLEHNER, G., THALER, K., CHAPMAN, A., KAMINSKI-HARTENTHALER, A., BERZACZY, D., VAN NOORD, M. G. & HELBICH, T. H. 2013. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. *The Cochrane database of systematic reviews* [Online]. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/23633376> [Accessed 20.01.2024].
- GAUDET, M. M., GAPSTUR, S. M., SUN, J., DIVER, W. R., HANNAN, L. M. & THUN, M. J. 2013. Active Smoking and Breast Cancer Risk: Original Cohort Data and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 105, 515-525.
- GEYER, C. E., SIKOV, W. M., HUOBER, J., RUGO, H. S., WOLMARK, N., O'SHAUGHNESSY, J., MAAG, D., UNTCH, M., GOLSHAN, M., LORENZO, J. P., METZGER, O., DUNBAR, M., SYMMANS, W. F., RASTOGI, P., SOHN, J. H., YOUNG, R., WRIGHT, G. S., HARKNESS, C., MCINTYRE, K., YARDLEY, D. & LOIBL, S. 2022. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrightNESS, a randomized phase III trial. *Ann Oncol*, 33, 384-394.
- GIULIANO, A. E., CONNOLLY, J. L., EDGE, S. B., MITTENDORF, E. A., RUGO, H. S., SOLIN, L. J., WEAVER, D. L., WINCHESTER, D. J. & HORTOBAGYI, G. N. 2017. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 67, 290-303.
- GLEESON, M., BISHOP, N. C., STENSEL, D. J., LINDLEY, M. R., MASTANA, S. S. & NIMMO, M. A. 2011. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews immunology*, 11, 607-615.
- GOLDHIRSCH, A., WINER, E. P., COATES, A. S., GELBER, R. D., PICCART-GEBHART, M., THÜRLIMANN, B. & SENN, H. J. 2013. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*, 24, 2206-23.
- GOLDHIRSCH, A., WOOD, W. C., GELBER, R. D., COATES, A. S., THÜRLIMANN, B. & 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, 1133-44.
- GONZALEZ, V., SANDELIN, K., KARLSSON, A., ÅBERG, W., LÖFGREN, L., ILIESCU, G., ERIKSSON, S. & ARVER, B. 2014. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World J Surg*, 38, 1685-93.
- GROUP, E. H. B. C. C. 2003. Body Mass Index, Serum Sex Hormones, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 95, 1218-1226.
- GUJAM, F. J., GOING, J. J., EDWARDS, J., MOHAMMED, Z. M. & MCMILLAN, D. C. 2014. The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of

- detection in patients with primary operable breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 89, 231-41.
- HARBECK, N., SCHMITT, M., MEISNER, C., FRIEDEL, C., UNTCH, M., SCHMIDT, M., SWEEP, C. G., LISBOA, B. W., LUX, M. P., BECK, T., HASMULLER, S., KIECHLE, M., JANICKE, F. & THOMSEN, C. 2013. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer*, 49, 1825-35.
- HARRIS, G. C., DENLEY, H. E., PINDER, S. E., LEE, A. H., ELLIS, I. O., ELSTON, C. W. & EVANS, A. 2003. Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 27, 11-5.
- HARRIS, M., HOWELL, A., CHRISOHOU, M., SWINDELL, R. I., HUDSON, M. & SELLWOOD, R. A. 1984. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer*, 50, 23-30.
- HAYES, D. F. 2007. Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer. *N Engl J Med*, 356, 2505-13.
- HILDENBRAND, R., GANDHARI, M., STROEBEL, P., MARX, A., ALLGAYER, H. & ARENS, N. 2008. The urokinase-system--role of cell proliferation and apoptosis. *Histol Histopathol*, 23, 228.
- HILDENBRAND, R., WOLF, G., BÖHME, B., BLEYL, U. & STEINBORN, A. 1999. Urokinase plasminogen activator receptor (CD87) expression of tumor-associated macrophages in ductal carcinoma in situ, breast cancer, and resident macrophages of normal breast tissue. *J Leukoc Biol*, 66, 40-9.
- HILLEREN, D. J., ANDERSSON, I. T., LINDHOLM, K. & LINNELL, F. S. 1991. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology*, 178, 149-54.
- HONG, J., TONG, Y., HE, J., CHEN, X. & SHEN, K. 2021. Association between tumor molecular subtype, clinical stage and axillary pathological response in breast cancer patients undergoing complete pathological remission after neoadjuvant chemotherapy: potential implications for de-escalation of axillary surgery. *Ther Adv Med Oncol*, 13, 1758835921996673.
- HÖSE, S. & HUSCHENS, S. 2022. *Ereignisrisiko: Statistische Verfahren und Konzepte zur Risikoquantifizierung*, Heidelberg, Springer Spektrum Berlin.
- HOUSSAMI, N., TURNER, R. & MORROW, M. 2013. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg*, 257, 249-55.
- HOWELL, L. P., GANDOUR-EDWARDS, R. & O'SULLIVAN, D. 1994. Application of the Scarff-Bloom-Richardson tumor grading system to fine-needle aspirates of the breast. *Am J Clin Pathol*, 101, 262-5.
- HU, Z., FAN, C., OH, D. S., MARRON, J. S., HE, X., QAQISH, B. F., LIVASY, C., CAREY, L. A., REYNOLDS, E., DRESSLER, L., NOBEL, A., PARKER, J., EWEND, M. G., SAWYER, L. R., WU, J., LIU, Y., NANDA, R., TRETIAKOVA, M., RUIZ ORRICO, A., DREHER, D., PALAZZO, J. P., PERREARD, L., NELSON, E., MONE, M., HANSEN, H., MULLINS, M., QUACKENBUSH, J. F., ELLIS, M. J., OLOPADE, O. I., BERNARD, P. S. & PEROU, C. M. 2006. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*, 7, 96.
- IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS 2010. Alcohol consumption and ethyl carbamate. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 96, 3-1383.
- JACOBS, V. R., KATES, R. E., KANTELHARDT, E., VETTER, M., WUERSTLEIN, R., FISCHER, T., SCHMITT, M., JAENICKE, F., UNTCH, M., THOMSEN, C. & HARBECK, N. 2013. Health economic impact of risk group selection according to ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 in node-negative primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 138, 839-50.
- JÄNICKE, F., PACHE, L., SCHMITT, M., ULM, K., THOMSEN, C., PRECHTL, A. & GRAEFF, H. 1994. Both the cytosols and detergent extracts of breast cancer tissues are suited to evaluate the prognostic impact of the urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor, plasminogen activator inhibitor type 1. *Cancer Res*, 54, 2527-30.

- JÄNICKE, F., PRECHTL, A., THOMSEN, C., HARBECK, N., MEISNER, C., UNTCH, M., SWEEP, C. G., SELBMANN, H. K., GRAEFF, H. & SCHMITT, M. 2001. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst*, 93, 913-20.
- JASIN, M. 2002. Homologous repair of DNA damage and tumorigenesis: the BRCA connection. *Oncogene*, 21, 8981-93.
- JEVRIC, M., MATIC, I. Z., KRIVOKUCA, A., DORDIC CRNOGORAC, M., BESU, I., DAMJANOVIC, A., BRANKOVIC-MAGIC, M., MILOVANOVIC, Z., GAVRILOVIC, D., SUSNJAR, S., KISIC TEPAVCEVIC, D. & STANOJKOVIC, T. 2019. Association of uPA and PAI-1 tumor levels and 4G/5G variants of PAI-1 gene with disease outcome in luminal HER2-negative node-negative breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy. *BMC Cancer*, 19, 71.
- KALINSKY, K., BARLOW, W. E., GRALOW, J. R., MERIC-BERNSTAM, F., ALBAIN, K. S., HAYES, D. F., LIN, N. U., PEREZ, E. A., GOLDSTEIN, L. J., CHIA, S. K. L., DHESYTHIND, S., RASTOGI, P., ALBA, E., DELALOGUE, S., MARTIN, M., KELLY, C. M., RUIZ-BORREGO, M., GIL-GIL, M., ARCE-SALINAS, C. H., BRAIN, E. G. C., LEE, E. S., PIERGA, J. Y., BERMEJO, B., RAMOS-VAZQUEZ, M., JUNG, K. H., FERRERO, J. M., SCHOTT, A. F., SHAK, S., SHARMA, P., LEW, D. L., MIAO, J., TRIPATHY, D., PUSZTAI, L. & HORTOBAGYI, G. N. 2021. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, 385, 2336-2347.
- KASHIWAGI, S., ONODA, N., ASANO, Y., NODA, S., KAWAJIRI, H., TAKASHIMA, T., OHSAWA, M., KITAGAWA, S. & HIRAKAWA, K. 2013. Clinical significance of the subclassification of 71 cases mucinous breast carcinoma. *Springerplus*, 2, 481.
- KOIZUMI, M., YOSHIMOTO, M., KASUMI, F. & OGATA, E. 2001. What do breast cancer patients benefit from staging bone scintigraphy? *Jpn J Clin Oncol*, 31, 263-9.
- KUCHENBAECKER, K. B. E. A. 2017. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama*, 317, 2402-2416.
- KULKARNI, S., FREITAS, V. & MURADALI, D. 2022. Digital Breast Tomosynthesis: Potential Benefits in Routine Clinical Practice. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 73, 107-120.
- KWOK, T. C., RAKHA, E. A., LEE, A. H., GRAINGE, M., GREEN, A. R., ELLIS, I. O. & POWE, D. G. 2010. Histological grading of breast cancer on needle core biopsy: the role of immunohistochemical assessment of proliferation. *Histopathology*, 57, 212-9.
- LEHMANN, B. D., BAUER, J. A., CHEN, X., SANDERS, M. E., CHAKRAVARTHY, A. B., SHYR, Y. & PIETENPOL, J. A. 2011. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*, 121, 2750-67.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE DER ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN, DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT & DEUTSCHE KREBSHILFE. 2021. *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4* [Online]. Available: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> [Accessed 02.11.2023].
- LIM, K. H., TELISINGHE, P. U., ABDULLAH, M. S. & RAMASAMY, R. 2010. Possible significance of differences in proportions of cytotoxic T cells and B-lineage cells in the tumour-infiltrating lymphocytes of typical and atypical medullary carcinomas of the breast. *Cancer Immun*, 10, 3.
- LIPS, E. H., MUKHTAR, R. A., YAU, C., DE RONDE, J. J., LIVASY, C., CAREY, L. A., LOO, C. E., VRANCKEN-PEETERS, M. J., SONKE, G. S., BERRY, D. A., VAN'T VEER, L. J., ESSERMAN, L. J., WESSELING, J., RODENHUIS, S. & SHELLEY HWANG, E. 2012. Lobular histology and response to neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 136, 35-43.
- LOI, S., SOTIRIOU, C., HAIBE-KAINS, B., LALLEMAND, F., CONUS, N. M., PICCART, M. J., SPEED, T. P. & MCARTHUR, G. A. 2009. Gene expression profiling identifies activated

- growth factor signaling in poor prognosis (Luminal-B) estrogen receptor positive breast cancer. *BMC Med Genomics*, 2, 37.
- LOOK, M. P., VAN PUTTEN, W. L., DUFFY, M. J., HARBECK, N., CHRISTENSEN, I. J., THOMSEN, C., KATES, R., SPYRATOS, F., FERNÖ, M., EPPENBERGER-CASTORI, S., SWEEP, C. G., ULM, K., PEYRAT, J. P., MARTIN, P. M., MAGDELENAT, H., BRÜNNER, N., DUGGAN, C., LISBOA, B. W., BENDAHL, P. O., QUILLIEN, V., DAVER, A., RICOLLEAU, G., MEIJER-VAN GELDER, M. E., MANDERS, P., FIETS, W. E., BLANKENSTEIN, M. A., BROËT, P., ROMAIN, S., DAXENBICHLER, G., WINDBICHLER, G., CUFER, T., BORSTNAR, S., KUENG, W., BEEH, L. V., KLIJN, J. G., O'HIGGINS, N., EPPENBERGER, U., JÄNICKE, F., SCHMITT, M. & FOEKENS, J. A. 2002. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*, 94, 116-28.
- LYNCH, B. M., NEILSON, H. K. & FRIEDENREICH, C. M. 2011. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*, 186, 13-42.
- LYNDIN, M., HYRIAVENKO, N., SIKORA, V., LYNDINA, Y., SOROKA, Y. & ROMANIUK, A. 2022. Invasive Breast Carcinoma of No Special Type with Medullary Pattern: Morphological and Immunohistochemical Features. *Turk Patoloji Derg*, 38, 205-212.
- MAISONNEUVE, P., DISALVATORE, D., ROTMENSZ, N., CURIGLIANO, G., COLLEONI, M., DELLAPASQUA, S., PRUNERI, G., MASTROPASQUA, M. G., LUINI, A., BASSI, F., PAGANI, G., VIALE, G. & GOLDBIRSCH, A. 2014. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res*, 16, R65.
- MANDERS, P., TJAN-HEIJNEN, V. C., SPAN, P. N., GREBENCHTCHIKOV, N., FOEKENS, J. A., BEEH, L. V. & SWEEP, C. G. 2004. Predictive impact of urokinase-type plasminogen activator: plasminogen activator inhibitor type-1 complex on the efficacy of adjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Cancer Res*, 64, 659-64.
- MANN, R. M., BALLEYGUIER, C., BALTZER, P. A., BICK, U., COLIN, C., CORNFORD, E., EVANS, A., FALLENBERG, E., FORRAI, G., FUCHSJÄGER, M. H., GILBERT, F. J., HELBICH, T. H., HEYWANG-KÖBRUNNER, S. H., CAMPS-HERRERO, J., KUHL, C. K., MARTINCICH, L., PEDICONI, F., PANIZZA, P., PINA, L. J., PIJNAPPEL, R. M., PINKER-DOMENIG, K., SKAANE, P. & SARDANELLI, F. 2015. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol*, 25, 3669-78.
- MARTINEZ, S. R., BEAL, S. H., CANTER, R. J., CHEN, S. L., KHATRI, V. P. & BOLD, R. J. 2011. Medullary carcinoma of the breast: a population-based perspective. *Med Oncol*, 28, 738-44.
- MASUDA, H., BAGGERLY, K. A., WANG, Y., ZHANG, Y., GONZALEZ-ANGULO, A. M., MERIC-BERNSTAM, F., VALERO, V., LEHMANN, B. D., PIETENPOL, J. A., HORTOBAGYI, G. N., SYMMANS, W. F. & UENO, N. T. 2013. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*, 19, 5533-40.
- MCCREADY, T., LITTLEWOOD, D. & JENKINSON, J. 2005. Breast self-examination and breast awareness: a literature review. *J Clin Nurs*, 14, 570-8.
- MCGUIRE, A. 2015. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers (Basel)*, 7, 908-29.
- MCTIERNAN, A. 2004. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer research*, 64, 2923-2928.
- MIKI, Y., SWENSEN, J. & SHATTUCK-EIDENS, D. 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266, 66-71.
- MOASSER, M. M. 2007. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*, 26, 6469-87.
- MORABIA, A., BEMSTEIN, M., HÉRITIER, S. & KHATCHATRIAN, N. 1996. Relation of Breast Cancer with Passive and Active Exposure to Tobacco Smoke. *American Journal of Epidemiology*, 143, 918-928.

- MOSCHETTI, I., CINQUINI, M., LAMBERTINI, M., LEVAGGI, A. & LIBERATI, A. 2016. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, Cd001768.
- MVZ FÜR HISTOLOGIE ZYTOLOGIE UND MOLEKULARE DIAGNOSTIK TRIER GMBH. 2022. *Kostenvoranschlag Oncotype DX* [Online]. Available: <https://www.patho-trier.de/histologie/mammapathologie/> [Accessed 22.01.2024].
- NEWSTEAD, G. M., BAUTE, P. B. & TOTH, H. K. 1992. Invasive lobular and ductal carcinoma: mammographic findings and stage at diagnosis. *Radiology*, 184, 623-7.
- NGUYEN, V. C., NGUYEN, T. Q., VU, T. N. H., PHUNG, T. H., NGUYEN, T. P. H., NGUYEN, N. D. & LE, D. R. 2019. Application of St Gallen Categories in Predicting Survival for Patients With Breast Cancer in Vietnam. *Cancer Control*, 26, 1073274819862794.
- NIELSEN, T. O., LEUNG, S. C. Y., RIMM, D. L., DODSON, A., ACS, B., BADVE, S., DENKERT, C., ELLIS, M. J., FINEBERG, S., FLOWERS, M., KREIPE, H. H., LAENKHOLM, A.-V., PAN, H., PENNAULT-LLORCA, F. M., POLLEY, M.-Y., SALGADO, R., SMITH, I. E., SUGIE, T., BARTLETT, J. M. S., MCSHANE, L. M., DOWSETT, M. & HAYES, D. F. 2020. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 113, 808-819.
- NORAT, T., SCOCCIANI, C., BOUTRON-RUAULT, M.-C., ANDERSON, A., BERRINO, F., CECCHINI, M., ESPINA, C., KEY, T., LEITZMANN, M., POWERS, H., WISEMAN, M. & ROMIEU, I. 2015. European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer. *Cancer Epidemiology*, 39, S56-S66.
- NOTHACKER, M., DUDA, V., HAHN, M., WARM, M., DEGENHARDT, F., MADJAR, H., WEINBRENNER, S. & ALBERT, U. S. 2009. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer*, 9, 335.
- O'SHEA, A. M., RAKHA, E. A., HODI, Z., ELLIS, I. O. & LEE, A. H. 2011. Histological grade of invasive carcinoma of the breast assessed on needle core biopsy - modifications to mitotic count assessment to improve agreement with surgical specimens. *Histopathology*, 59, 543-8.
- OHUCHI, N. 2016. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*, 387, 341-348.
- OUGH, M., VELASCO, J. & HIEKEN, T. J. 2011. A comparative analysis of core needle biopsy and final excision for breast cancer: histology and marker expression. *Am J Surg*, 201, 692-4.
- PARK, S. Y., KIM, K. S., LEE, T. G., PARK, S. S., KIM, S. M., HAN, W., NOH, D. Y. & KIM, S. W. 2009. The accuracy of preoperative core biopsy in determining histologic grade, hormone receptors, and human epidermal growth factor receptor 2 status in invasive breast cancer. *Am J Surg*, 197, 266-9.
- PARKER, J. S., MULLINS, M., CHEANG, M. C., LEUNG, S., VODUC, D., VICKERY, T., DAVIES, S., FAURON, C., HE, X., HU, Z., QUACKENBUSH, J. F., STIJLEMAN, I. J., PALAZZO, J., MARRON, J. S., NOBEL, A. B., MARDIS, E., NIELSEN, T. O., ELLIS, M. J., PEROU, C. M. & BERNARD, P. S. 2009. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*, 27, 1160-7.
- PEROU, C. M., SØRLIE, T., EISEN, M. B., VAN DE RIJN, M., JEFFREY, S. S., REES, C. A., POLLACK, J. R., ROSS, D. T., JOHNSEN, H., AKSLEN, L. A., FLUGE, O., PERGAMENSCHIKOV, A., WILLIAMS, C., ZHU, S. X., LØNNING, P. E., BØRRESEN-DALE, A. L., BROWN, P. O. & BOTSTEIN, D. 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406, 747-52.
- PESTALOZZI, B. C., ZAHRIEH, D., MALLON, E., GUSTERSON, B. A., PRICE, K. N., GELBER, R. D., HOLMBERG, S. B., LINDTNER, J., SNYDER, R., THÜRLIMANN, B., MURRAY, E., VIALE, G., CASTIGLIONE-GERTSCH, M., COATES, A. S. & GOLDHIRSCH, A. 2008. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol*, 26, 3006-14.

- PETRELLI, F., VIALE, G., CABIDDU, M. & BARNI, S. 2015. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat*, 153, 477-91.
- PICCART-GEBHART, M. J., PROCTER, M., LEYLAND-JONES, B., GOLDBIRSCHE, 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., THOMSEN, C., LOHRISCH, C., SUTER, T. M., RÜSCHOFF, J., SUTO, T., GREATOREX, V., WARD, C., STRAEHLE, C., MCFADDEN, E., DOLCI, M. S. & GELBER, R. D. 2005. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353, 1659-72.
- PICCART, M., VAN 'T VEER, L. J., PONCET, C., LOPES CARDOZO, J. M. N., DELALOGÉ, S., PIERGA, J. Y., VUYLSTEKE, P., BRAIN, E., VRIJALDENHOVEN, S., NEIJENHUIS, P. A., CAUSERET, S., SMILDE, T. J., VIALE, G., GLAS, A. M., DELORENZI, M., SOTIRIOU, C., RUBIO, I. T., KÜMMEL, S., ZOPPOLI, G., THOMPSON, A. M., MATOS, E., ZAMAN, K., HILBERS, F., FUMAGALLI, D., RAVDIN, P., KNOX, S., TRYFONIDIS, K., PERIC, A., MEULEMANS, B., BOGAERTS, J., CARDOSO, F. & RUTGERS, E. J. T. 2021. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*, 22, 476-488.
- PIERCE, B. L., BALLARD-BARBASH, R., BERNSTEIN, L., BAUMGARTNER, R. N., NEUHOUSER, M. L., WENER, M. H., BAUMGARTNER, K. B., GILLILAND, F. D., SORENSEN, B. E. & MCTIERNAN, A. 2009. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 3437.
- PLANA, M. N., CARREIRA, C., MURIEL, A., CHIVA, M., ABRAIRA, V., EMPARANZA, J. I., BONFILL, X. & ZAMORA, J. 2012. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol*, 22, 26-38.
- PRAT, A., ADAMO, B., CHEANG, M. C., ANDERS, C. K., CAREY, L. A. & PEROU, C. M. 2013. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist*, 18, 123-33.
- PRAT, A., PINEDA, E., ADAMO, B., GALVÁN, P., FERNÁNDEZ, A., GABA, L., DÍEZ, M., VILADOT, M., ARANCE, A. & MUÑOZ, M. 2015. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*, 24 Suppl 2, S26-35.
- PRESTON, D. L., MATTSSON, A., HOLMBERG, E., SHORE, R., HILDRETH, N. G. & BOICE, J. D., JR. 2002. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res*, 158, 220-35.
- PSCHYREMBEL REDAKTION. 2016. *Prognose* [Online]. Available: <https://www.pschyrembel.de/Prognose/K0HR4/doc/> [Accessed 11.11.2023].
- RAKHA, E. A., AGARWAL, D., GREEN, A. R., ASHANKYTY, I., ELLIS, I. O., BALL, G. & ALASKANDARANY, M. A. 2017. Prognostic stratification of oestrogen receptor-positive HER2-negative lymph node-negative class of breast cancer. *Histopathology*, 70, 622-631.
- RAKHA, E. A., ALESKANDARANY, M. A., TOSS, M. S., MONGAN, N. P., ELSAYED, M. E., GREEN, A. R., ELLIS, I. O. & DALTON, L. W. 2018. Impact of breast cancer grade discordance on prediction of outcome. *Histopathology*, 73, 904-915.
- RAKHA, E. A., EL-SAYED, M. E., LEE, A. H., ELSTON, C. W., GRAINGE, M. J., HODI, Z., BLAMEY, R. W. & ELLIS, I. O. 2008a. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*, 26, 3153-8.
- RAKHA, E. A., EL-SAYED, M. E., POWE, D. G., GREEN, A. R., HABASHY, H., GRAINGE, M. J., ROBERTSON, J. F., BLAMEY, R., GEE, J., NICHOLSON, R. I., LEE, A. H. & ELLIS, I. O. 2008b. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer*, 44, 73-83.

- RAKHA, E. A., LEE, A. H., EVANS, A. J., MENON, S., ASSAD, N. Y., HODI, Z., MACMILLAN, D., BLAMEY, R. W. & ELLIS, I. O. 2010. Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis. *J Clin Oncol*, 28, 99-104.
- RAKHA, E. A., MARTIN, S., LEE, A. H., MORGAN, D., PHAROAH, P. D., HODI, Z., MACMILLAN, D. & ELLIS, I. O. 2012. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*, 118, 3670-80.
- REICHEL, C. A., KANSE, S. M. & KROMBACH, F. 2012. At the interface of fibrinolysis and inflammation: the role of urokinase-type plasminogen activator in the leukocyte extravasation cascade. *Trends Cardiovasc Med*, 22, 193.
- REUNING, U., MAGDOLEN, V., WILHELM, O., FISCHER, K., LUTZ, V., GRAEFF, H. & SCHMITT, M. 1998. Multifunctional potential of the plasminogen activation system in tumor invasion and metastasis (review). *Int J Oncol*, 13, 893-906.
- ROBERT KOCH-INSTITUT & GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND E.V 2023. *Krebs in Deutschland für 2019/2020*, Berlin, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).
- ROMANIUK, A., LYNDIN, M., SIKORA, V., LYNDINA, Y. & PANASOVSKA, K. 2015. Histological and immunohistochemical features of medullary breast cancer. *Folia Med Cracov*, 55, 41-8.
- ROSS, J. S., SLODKOWSKA, E. A., SYMMANS, W. F., PUSZTAI, L., RAVDIN, P. M. & HORTOBAGYI, G. N. 2009. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*, 14, 320-68.
- SCHAEFER, F. K. W., WALDMANN, A., KATALINIC, A., WEFELNBERG, C., HELLER, M., JONAT, W. & SCHREER, I. 2010. Influence of additional breast ultrasound on cancer detection in a cohort study for quality assurance in breast diagnosis—analysis of 102,577 diagnostic procedures. *European Radiology*, 20, 1085-1092.
- SCHMIDT, M., VICTOR, A., BRATZEL, D., BOEHM, D., COTARELO, C., LEBRECHT, A., SIGGELKOW, W., HENGSTLER, J. G., ELSÄSSER, A., GEHRMANN, M., LEHR, H. A., KOELBL, H., VON MINCKWITZ, G., HARBECK, N. & THOMSEN, C. 2009. Long-term outcome prediction by clinicopathological risk classification algorithms in node-negative breast cancer—comparison between Adjuvant!, St Gallen, and a novel risk algorithm used in the prospective randomized Node-Negative-Breast Cancer-3 (NNBC-3) trial. *Ann Oncol*, 20, 258-64.
- SCHMITT, M., JÄNICKE, F., MONIWA, N., CHUCHOŁOWSKI, N., PACHE, L. & GRAEFF, H. 1992. Tumor-associated urokinase-type plasminogen activator: biological and clinical significance. *Biol Chem Hoppe Seyler*, 373, 611-22.
- SCHWARTZ, A. M., HENSON, D. E., CHEN, D. & RAJAMARTHANDAN, S. 2014. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: a study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program. *Arch Pathol Lab Med*, 138, 1048-52.
- SHIOVITZ, S. & KORDE, L. A. 2015. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol*, 26, 1291-9.
- SHOUSHA, S., COADY, A. T., STAMP, T., JAMES, K. R. & ALAGHBAND-ZADEH, J. 1989. Oestrogen receptors in mucinous carcinoma of the breast: an immunohistological study using paraffin wax sections. *J Clin Pathol*, 42, 902-5.
- SINN, H. P., HELMCHEN, B., HEIL, J. & AULMANN, S. 2014. Lobular neoplasms and invasive lobular breast cancer. *Pathologe*, 35, 45-53.
- SKAANE, P. & SEBUØDEGÅRD, S. 2018. Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat*, 169, 489-496.
- SLAMON, D. J., LEYLAND-JONES, B., SHAK, S., FUCHS, H., PATON, V., BAJAMONDE, A., FLEMING, T., EIERMANN, W., WOLTER, J., PEGRAM, M., BASELGA, J. & NORTON, L. 2001. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 344, 783-92.
- SMITH, I., ROBERTSON, J., KILBURN, L., WILCOX, M., EVANS, A., HOLCOMBE, C., HORGAN, K., KIRWAN, C., MALLON, E., SIBBERING, M., SKENE, A., VIDYA, R.,

- CHEANG, M., BANERJI, J., MORDEN, J., SIDHU, K., DODSON, A., BLISS, J. M. & DOWSETT, M. 2020. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 21, 1443-1454.
- SØRLIE, T., PEROU, C. M., TIBSHIRANI, R., AAS, T., GEISLER, S., JOHNSEN, H., HASTIE, T., EISEN, M. B., VAN DE RIJN, M., JEFFREY, S. S., THORSEN, T., QUIST, H., MATESE, J. C., BROWN, P. O., BOTSTEIN, D., LØNNING, P. E. & BØRRESEN-DALE, A. L. 2001. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 10869-74.
- SOTGIA, F., MARTINEZ-OUTSCHOORN, U. E. & LISANTI, M. P. 2011. Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis: should we use antioxidants as a key component of cancer treatment and prevention? *BMC medicine*, 9, 1-5.
- SPARANO, J. A., GRAY, R. J., MAKOWER, D. F., PRITCHARD, K. I., ALBAIN, K. S., HAYES, D. F., GEYER, C. E., JR., DEES, E. C., GOETZ, M. P., OLSON, J. A., JR., LIVELY, T., BADVE, S. S., SAPHNER, T. J., WAGNER, L. I., WHELAN, T. J., ELLIS, M. J., PAIK, S., WOOD, W. C., RAVDIN, P. M., KEANE, M. M., GOMEZ MORENO, H. L., REDDY, P. S., GOGGINS, T. F., MAYER, I. A., BRUFISKY, A. M., TOPPMAYER, D. L., KAKLAMANI, V. G., BERENBERG, J. L., ABRAMS, J. & SLEDGE, G. W., JR. 2018. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 379, 111-121.
- SULLIVAN, T., RAAD, R. A., GOLDBERG, S., ASSAAD, S. I., GADD, M., SMITH, B. L., POWELL, S. N. & TAGHIAN, A. G. 2005. Tubular carcinoma of the breast: a retrospective analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*, 93, 199-205.
- SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A. & BRAY, F. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71, 209-249.
- TAKADA, M. & TOI, M. 2020. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol*, 9, 32.
- THAMES, H. D., BUCHHOLZ, T. A. & SMITH, C. D. 1999. Frequency of first metastatic events in breast cancer: implications for sequencing of systemic and local-regional treatment. *J Clin Oncol*, 17, 2649-58.
- VAN DER KOLK, D. M., DE BOCK, G. H., LEEGTE, B. K. & SCHAAPVELD, M. 2010. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat*, 124, 643-651.
- VAROL, U., KUCUKZEYBEK, Y., ALACACIOGLU, A., SOMALI, I., ALTUN, Z., AKTAS, S. & OKTAY TARHAN, M. 2018. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *J buon*, 23, 862-866.
- VIALA, M., ALEXANDRE, M., THEZENAS, S., LAMY, P. J., MARAN-GONZALEZ, A., GUTOWSKI, M., COLOMBO, P. E., ROMIEU, G., JACOT, W. & GUIU, S. 2017. Prognostic impact of the inclusion of uPA/PAI-1 for adjuvant treatment decision-making in ER+/Her2- pN0 early breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*, 165, 611-621.
- VÖLKER, H. U., WEIGEL, M., STREHL, A. & FREY, L. 2018. Levels of uPA and PAI-1 in breast cancer and its correlation to Ki67-index and results of a 21-multigene-array. *Diagn Pathol*, 13, 67.
- VON MINCKWITZ, G., UNTCH, M., NÜESCH, E., LOIBL, S., KAUFMANN, M., KÜMMEL, S., FASCHING, P. A., EIERMANN, W., BLOHMER, J.-U., COSTA, S. D., MEHTA, K., HILFRICH, J., JACKISCH, C., GERBER, B., DU BOIS, A., HUOBER, J., HANUSCH, C., KONECNY, G., FETT, W., STICKELER, E., HARBECK, N., MÜLLER, V. & JÜNI, P. 2011. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Research and Treatment*, 125, 145-156.

- WANG, R., ZHU, Y., LIU, X., LIAO, X., HE, J. & NIU, L. 2019. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer*, 19, 1091.
- WANG, W., XU, X., TIAN, B., WANG, Y., DU, L., SUN, T., SHI, Y., ZHAO, X. & JING, J. 2017. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer. *Clinica Chimica Acta*, 470, 51-55.
- WEI, Y., LUKASHEV, M., SIMON, D. I., BODARY, S. C., ROSENBERG, S., DOYLE, M. V. & CHAPMAN, H. A. 1996. Regulation of integrin function by the urokinase receptor. *Science*, 273, 1551-5.
- WHITE, M. C. 2014. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med*, 46, S7-15.
- WILLETT, W. C., STAMPFER, M. J., COLDITZ, G. A., ROSNER, B. A., HENNEKENS, C. H. & SPEIZER, F. E. 1987. Moderate Alcohol Consumption and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 316, 1174-1180.
- WONG, W., BROGI, E., REIS-FILHO, J. S., PLITAS, G., ROBSON, M., NORTON, L., MORROW, M. & WEN, H. Y. 2021. Poor response to neoadjuvant chemotherapy in metaplastic breast carcinoma. *NPJ Breast Cancer*, 7, 96.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2019. *WHO Classification of Tumours: Breast Tumours*, Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- WU, Y., ZHANG, D. & KANG, S. 2013. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*, 137, 869-82.
- ZANDRINO, F., CALABRESE, M., FAEDDA, C. & MUSANTE, F. 2006. Tubular carcinoma of the breast: pathological, clinical, and ultrasonographic findings. A review of the literature. *La radiologia medica*, 111, 773-782.
- ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018*.
- ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN. 2022a. *Brustkrebs (Mammakarzinom)* [Online]. Available:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html [Accessed 2023, February 14].
- ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN. 2022b. *Krebs gesamt* [Online]. Available:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html [Accessed 2023, February 14].
- ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN. 2022c. *Lungenkrebs (Bronchialkarzinom)* [Online]. Available:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html [Accessed 2023, February 14].

8 Anhang

8.1 Standardisiertes Anschreiben an die Patientinnen

Frau
Vorname Nachname
Adresse

Direktor/Leiter:
Leiter Konservative und Molekulare
Gynäkologische Onkologie

Mainz, *Datum*

Sehr geehrte Frau *Nachname*,

Sie sind bei uns in der Klinik wegen Brustkrebs behandelt worden und wir möchten uns nach Ihrem Wohlergehen erkundigen.

Im Rahmen einer Langzeitbeobachtung bitten wir Sie oder Ihren behandelnden Arzt uns folgende Informationen mitzuteilen.

Ist die Brusterkrankung bei Ihnen wieder aufgetreten (Metastasen oder Rezidiv)?

Wenn ja, wann ist es aufgetreten?

Wie wurden Sie behandelt?

Wir wären Ihnen verbunden, wenn Sie uns dieses Blatt mit kurzer Notiz sobald wie möglich zurück faxen würden oder an die Studienzentrale Mainz schicken würden.

Mit herzlichem Dank für Ihre Bemühungen,

Unterschrift

Konservative und Molekulare Gynäkologische Onkologie

9 Danksagung

Zunächst danke ich meinem Doktorvater für die Überlassung des interessanten Themas. Ich konnte stets mit einer zeitnahen Rückmeldung auf Fragen rechnen und erhielt gute Ratschläge und Anmerkungen. Im Rahmen der Datenerhebung und Auswertung, Literaturrecherche sowie den Korrekturarbeiten konnte ich hinsichtlich aller Fragen immer und zeitnah mit seiner hilfreichen Unterstützung rechnen.

Außerdem möchte ich mich bei der Assistenz meines Doktorvaters bedanken, die stets Ansprechpartnerin in organisatorischen Belangen war und sich immer sehr hilfsbereit zeigte. Vor allem bei der Datenerhebung des Follow-ups stand sie mir maßgeblich zur Seite.

Ein weiterer Dank gebührt den beiden Mitarbeitenden vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsklinik Mainz für ihre geduldige Beratung in Fragen der statistischen Datenauswertung. Ohne ihre Unterstützung wäre die statistische Auswertung in dieser Form sicher nicht möglich gewesen.

Abschließend gebührt mein besonderer Dank meinem Partner und meiner Familie sowie meinen Freunden für die Unterstützung bei dieser Arbeit und während meiner ganzen Ausbildung. Ohne ihre Motivation, ihren Zuspruch, das Korrekturlesen und die anregenden Diskussionen, welche mich manche Aspekte aus einem anderen Blickwinkel sehen ließen, hätte ich die Dissertation so nicht fertigstellen können.