

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

Onlinetool "Predict" als Prognosealgorithmus für das Langzeitüberleben
bei nodal-negativem Mammakarzinom

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

Vorgelegt von

Clara Dorothea Harzer
aus Mainz

Mainz, 2024

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

Tag der Promotion: 13. Juni 2024

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1.	ZIEL DER DISSERTATION	3
2.	GRUNDLAGEN	4
2.1.	EPIDEMIOLOGIE DES MAMMAKARZINOMS	4
2.2.	PROGNOSTISCHE UND PRÄDIKTIVE FAKTOREN DES MAMMAKARZINOMS	5
2.3.	BEDEUTUNG ETABLIERTER PROGNOSEFAKTOREN	6
2.3.1.	<i>Tumorgröße</i>	6
2.3.2.	<i>Peritumorale Gefäßinvasion / Angioinvasives Wachstum</i>	7
2.3.3.	<i>Lymphknotenstatus</i>	7
2.3.4.	<i>Histologischer Typ</i>	8
2.3.5.	<i>Grading</i>	10
2.3.6.	<i>ER-/ PR-Status</i>	10
2.3.7.	<i>HER2-Status</i>	13
2.3.8.	<i>Alter</i>	15
2.4.	BEDEUTUNG WEITERER PROGNOSEFAKTOREN	16
2.4.1.	<i>Ki-67</i>	16
2.4.2.	<i>uPA und PAI-1</i>	17
2.4.3.	<i>Molekulare Subtypen</i>	18
2.4.4.	<i>Klinische Prognosetools</i>	21
2.4.5.	<i>Multigentests</i>	24
3.	PATIENTINNENDATEN UND METHODEN	27
3.1.	AUSWAHL DES PATIENTINNENKOLLEKTIVS	27
3.3.	NACHBEOBACHTUNGSZEIT	31
3.4.	INFORMATIONEN ZUR DATENEINGABE INS PROGNOSETOOL	32
3.6.	STATISTISCHE METHODEN	42
3.7.	BESCHREIBUNG DES KOLLEKTIVS	43
3.7.1.	<i>Alter</i>	43
3.7.2.	<i>Tumorgröße</i>	43
3.7.3.	<i>Tumorstadium (TNM)</i>	44
3.7.4.	<i>Zahl entnommener Lymphknoten</i>	45
3.7.5.	<i>Operationsart</i>	45
3.7.6.	<i>Angioinvasives Wachstum</i>	45
3.7.7.	<i>Grading</i>	46
3.7.8.	<i>Histologischer Subtyp</i>	46
3.7.9.	<i>ER-Status</i>	47
3.7.10.	<i>PR-Status</i>	48
3.7.11.	<i>HER2/ERB2-Status</i>	49
3.7.12.	<i>Ki-67-Status / MIB-1-Status</i>	51

3.7.13.	<i>Urokinaserezeptor (uPA) & Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1)</i>	52
3.7.14.	<i>Gesamtüberleben und erkrankungsfreies Überleben</i>	53
3.7.15.	<i>Übersichtstabelle Kollektivbeschreibung</i>	56
4.	ERGEBNISSE	60
4.1.	ANALYSE ETABLIERTER PROGNOSEFAKTOREN	60
4.1.1.	<i>Einflussfaktor Alter</i>	61
4.1.2.	<i>Einflussfaktor TumorgroÙe</i>	63
4.1.3.	<i>Einflussfaktor T-Stadium</i>	65
4.1.4.	<i>Einflussfaktor Operationsart</i>	68
4.1.5.	<i>Angioinvasives Wachstum</i>	70
4.1.6.	<i>Grading</i>	71
4.1.7.	<i>Zahl entnommener Lymphknoten</i>	73
4.1.8.	<i>Histologischer Tumortyp</i>	75
4.1.9.	<i>ER-Status</i>	76
4.1.10.	<i>PR-Status</i>	79
4.1.11.	<i>HER2-Status</i>	80
4.1.12.	<i>Ki-67-Status / MIB-1-Status</i>	84
4.1.13.	<i>uPA und PAI-1</i>	87
4.1.14.	<i>Zusammenfassende Darstellung bedeutender Einflussfaktoren</i>	90
4.2.	ANALYSE DER VORHERSAGEGENAUIGKEIT DES ONLINETOOLS PREDICT.....	91
4.2.1.	<i>Vorhersagegenauigkeit Gesamt</i>	91
4.2.2.	<i>Vorhersagegenauigkeit nach Alter</i>	92
4.2.3.	<i>Vorhersagegenauigkeit nach TumorgroÙe</i>	92
4.2.4.	<i>Vorhersagegenauigkeit nach Grading</i>	93
4.2.5.	<i>Vorhersagegenauigkeit nach Östrogenrezeptorstatus</i>	93
4.2.6.	<i>Vorhersagegenauigkeit nach HER2-Status</i>	94
4.2.7.	<i>Vorhersagegenauigkeit nach Ki-67 / MIB-1-Status</i>	95
4.2.8.	<i>Vorhersagegenauigkeit für weitere Variablen</i>	96
4.2.9.	<i>Zusammenfassung der Vorhersagegenauigkeit von Predict</i>	99
4.3.	ANALYSE DER VORHERSAGEGENAUIGKEIT BEI VERÄNDERTEN CUT-OFFS	101
4.4.	VORHERSAGEGENAUIGKEIT VON PREDICT NACH LOW- & HIGH-RISK-GRUPPEN.....	104
4.5.	VORHERSAGEGENAUIGKEIT NACH ETABLIERTEN GRENZWERTDEFINITIONEN.....	107
4.6.	SENSITIVITÄT, SPEZIFITÄT, PPV UND NPV VON PREDICT	111
4.7.	MODELLDISKRIMINIERUNG (ROC-ANALYSE UND AUC).....	115
4.8.	VORHERSAGEGENAUIGKEIT DES PROGNOSETOOLS ADJUVANT!.....	119
4.9.	VORHERSAGEGENAUIGKEIT VON ADJUVANT! VS. PREDICT NACH LOW- / HIGH-RISK-GRUPPEN	129
4.10.	MULTIVARIATE ANALYSE SIGNIFIKANTER PROGNOSEFAKTOREN	135
5.	DISKUSSION	138
6.	ZUSAMMENFASSUNG	175
7.	LITERATURVERZEICHNIS	178

8. ANHANG	199
8.1. TUMORBOARDPROTOKOLL	199
8.2. STANDARDISIERTES ANSCHREIBEN AN DIE HAUSÄRZTE/GYNÄKOLOGEN	200
9. DANKSAGUNG	201
10. TABELLARISCHER LEBENSLAUF	202

Abkürzungsverzeichnis

ABCSG	Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group
AUC	Area under curve
BCIRG-006	Breast Cancer International Research Group 006
bcl-2-Gen	B-cell lymphoma 2-Gen
BCSS	<i>Brustkrebspezifische Überlebensrate</i>
BET	<i>Brusterhaltende Therapie</i>
BRCA1	BReast CAncer 1, early-onset
BVI	<i>Blutgefäßinvasion</i>
DCIS	<i>Duktales Carcinoma in situ</i>
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
ECRIC	Eastern Cancer Registration and Information Centre
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ELISA	enzyme-linked-immunoabsorbent assay
NNBC-3	<i>Node-Negative-Breast Cancer-3 trial</i>
EP	<i>Endopredict</i>
ER	<i>Östrogenrezeptor</i>
et al	<i>und andere</i>
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G	<i>Grading</i>
GPER1	G-Protein-gekoppelter Östrogenrezeptor 1
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	<i>Hormonrezeptor, Hazard Ratio</i>
IDC	<i>Invasiv duktales Karzinom</i>
IDC-NST	invasive carcinoma of no special type
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JÜR	<i>Jahres-Überlebensrate</i>
kDa	<i>Kilodalton</i>
LBVI	<i>lymphovaskuläre Invasion</i>
LCIS	<i>Lobuläres Carcinoma in situ</i>
LK	<i>Lymphknoten</i>
LVI	<i>Lymphgefäßinvasion</i>
MIB-1	Molecular Immunology Borstel-1 (färbt Ki-67 an)
MINDACT	Microarray In Node-negative Disease may Avoid ChemoTherapy
MKI67	Marker Of Proliferation Ki-67
n	<i>Anzahl</i>
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
NNBC-3-trial	<i>Node-Negative-Breast Cancer-3 trial</i>
NPI	<i>Nottingham Prognostic Index</i>
NPV	<i>negativ prädiktiver Wert</i>
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

OS..... *Overall survival*
PAI-1..... Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1
PAM50..... Prediction Analysis of Microarray 50 (Prosigna)
POSH..... Prospective Outcomes in Sporadic versus Hereditary breast cancer
PPV..... *positiv prädiktiver Wert*
PR..... *Progesteronrezeptor*
q-RT-PCR..... quantitative Reverse Transkriptase Echtzeit Polymerasekettenreaktion
ROC..... *Receiver Operating Characteristic*
SEER..... Surveillance, Epidemiology, and End-Results
TNM..... *Ausdehnung des Primärtumors, Nodal- und Metastasenstatus*
TP53..... *Tumor Protein 53*
uPA..... Urokinase-Typ-Plasminogen-Aktivator
WHO..... *World Health Organisation*
WMCIU..... West Midlands Cancer Intelligence Unit

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ÜBERSICHT KREBSNEUERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND 2018	4
ABBILDUNG 2: NACHBEOBACHTUNGSZEITRAUM.....	31
ABBILDUNG 3: PREDICT EINGABEFENSTER.....	32
ABBILDUNG 4: ALTERSVERTEILUNG GRUPPIERT	43
ABBILDUNG 5: TUMORGRÖÙE GRUPPIERT	44
ABBILDUNG 6: TUMORGRÖÙE PROZENTUAL.....	44
ABBILDUNG 7: TUMORSTADIEN NACH TNM	45
ABBILDUNG 8: DIFFERENZIERUNGSGRAD	46
ABBILDUNG 9: HISTOLOGISCHE SUBTYPEN.....	47
ABBILDUNG 10: ÖSTROGENREZEPTORSTATUS	47
ABBILDUNG 11: ÖSTROGENREZEPTORSTATUS, ANTEIL GERING-POSITIV	48
ABBILDUNG 12: PROGESTERONREZEPTORSTATUS	48
ABBILDUNG 13: PROGESTERONREZEPTORSTATUS, ANTEIL GERING POSITIV.....	49
ABBILDUNG 14: HER2-SCORE.....	50
ABBILDUNG 15: HER2-VERTEILUNG	50
ABBILDUNG 16: MIB-1-SCORE.....	51
ABBILDUNG 17: KI-67-VERTEILUNG.....	52
ABBILDUNG 18: UPA & PAI-1	52
ABBILDUNG 19: GESAMTÜBERLEBEN	53
ABBILDUNG 20: KAPLAN-MEIER-KURVE GESAMTÜBERLEBEN.....	53
ABBILDUNG 21: ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN	54
ABBILDUNG 22: KAPLAN-MEIER-KURVE ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	55
ABBILDUNG 23: KAPLAN-MEIER-KURVE ALTER & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	61
ABBILDUNG 24: KAPLAN-MEIER-KURVE ALTER & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT.....	62
ABBILDUNG 25: KAPLAN-MEIER-KURVE TUMORGRÖÙE & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	63
ABBILDUNG 26: KAPLAN-MEIER-KURVE TUMORGRÖÙE & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	64
ABBILDUNG 27: KAPLAN-MEIER-KURVE TNM-STADIEN & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	66
ABBILDUNG 28 KAPLAN-MEIER-KURVE TNM-STADIEN & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	66
ABBILDUNG 29: KAPLAN-MEIER-KURVE TUMORSTADIEN ($\leq T1/ > T1$) & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	67
ABBILDUNG 30: KAPLAN-MEIER-KURVE TUMORSTADIEN ($\leq T1/< T1$) & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	68
ABBILDUNG 31: KAPLAN-MEIER-KURVE OPERATIONSART & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	69
ABBILDUNG 32: KAPLAN-MEIER-KURVE OPERATIONSART & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	69
ABBILDUNG 33: KAPLAN-MEIER-KURVE ANGIOINVASIVES WACHSTUM & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	70
ABBILDUNG 34: KAPLAN-MEIER-KURVE ANGIOINVASIVES WACHSTUM & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	71
ABBILDUNG 35: KAPLAN-MEIER-KURVE GRADING & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	72
ABBILDUNG 36: KAPLAN-MEIER-KURVE GRADING & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	72
ABBILDUNG 37: KAPLAN-MEIER-KURVE ZAHL ENTNOMMENER LK & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	73

ABBILDUNG 38: KAPLAN-MEIER-KURVE ZAHL ENTNOMMENER LK & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT .	74
ABBILDUNG 39: KAPLAN-MEIER-KURVE HISTOLOGISCHER TUMORTYP & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	75
ABBILDUNG 40: KAPLAN-MEIER-KURVE HISTOLOGISCHER TUMORTYP & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	76
ABBILDUNG 41: KAPLAN-MEIER-KURVEN ER-STATUS UND GESAMTÜBERLEBENSZEIT	77
ABBILDUNG 42: KAPLAN-MEIER-KURVEN ER-STATUS & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	78
ABBILDUNG 43: KAPLAN-MEIER-KURVE PR-STATUS & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	79
ABBILDUNG 44: KAPLAN-MEIER-KURVE PR-STATUS & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	80
ABBILDUNG 45: KAPLAN-MEIER-KURVE HER2-STATUS & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	81
ABBILDUNG 46: KAPLAN-MEIER-KURVE HER2-SCORE & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	82
ABBILDUNG 47: KAPLAN-MEIER-KURVE HER2-STATUS & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	82
ABBILDUNG 48: KAPLAN-MEIER-KURVE HER2-SCORE & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	83
ABBILDUNG 49: KAPLAN-MEIER-KURVE KI-67-STATUS & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	85
ABBILDUNG 50: KAPLAN-MEIER-KURVE MIB-1-SCORE & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	85
ABBILDUNG 51: KAPLAN-MEIER-KURVE KI-67-STATUS & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	86
ABBILDUNG 52: KAPLAN-MEIER-KURVE MIB-1-SCORE & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	87
ABBILDUNG 53: KAPLAN-MEIER-KURVEN UPA UND PAI-1 & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	88
ABBILDUNG 54: KAPLAN-MEIER-KURVEN UPA UND PAI-1 & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	89
ABBILDUNG 55: KAPLAN-MEIER-KURVE RISIKOGRUPPEN & GESAMTÜBERLEBENSZEIT	106
ABBILDUNG 56: KAPLAN-MEIER-KURVE RISIKOGRUPPEN & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	106
ABBILDUNG 57: "IDEALE" ROC-KURVE	115
ABBILDUNG 58: ROC-KURVEN GESAMTÜBERLEBEN	116
ABBILDUNG 59: ROC-KURVEN ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN	117
ABBILDUNG 60: KAPLAN-MEIER-KURVE PREDICT LOW-/HIGH-RISK - GESAMTÜBERLEBENSZEIT	131
ABBILDUNG 61: KAPLAN-MEIER-KURVE ADJUVANT! LOW-/HIGH-RISK - GESAMTÜBERLEBENSZEIT	131
ABBILDUNG 62: KAPLAN-MEIER-KURVE PREDICT LOW-/HIGH-RISK - ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	133
ABBILDUNG 63: KAPLAN-MEIER-KURVE ADJUVANT! LOW-/HIGH-RISK - ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	133

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: HORMONREZEPTORSTATUS-SCORE.....	33
TABELLE 2: HER2-REZEPTOR-SCORE	34
TABELLE 3: MIB-1-SCORE	35
TABELLE 4: MODIFIZIERTES GRADING NACH ELSTON UND ELLIS	37
TABELLE 5: BEDEUTUNG DES GRADINGS	38
TABELLE 6: TUMORSTADIEN NACH TNM-KLASSIFIKATION 8. AUFLAGE.....	39
TABELLE 7: GESAMT- & ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENS RATEN NACH 5, 10 UND 15 JAHREN	55
TABELLE 8: ÜBERSICHTSTABELLE KOLLEKTIVBESCHREIBUNG	59
TABELLE 9: ERGEBNISSE ALTER & GESAMTÜBERLEBEN	61
TABELLE 10: ERGEBNISSE ALTER & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN	62
TABELLE 11: ERGEBNISSE TUMORGRÖÙE & GESAMTÜBERLEBEN.....	63
TABELLE 12: ERGEBNISSE TUMORGRÖÙE & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN.....	64
TABELLE 13: COX-REGRESSIONSANALYSE TUMORGRÖÙE (STETIG).....	65
TABELLE 14: ERGEBNISSE T-STADIUM & GESAMTÜBERLEBEN	65
TABELLE 15: ERGEBNISSE T-STADIUM & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN	66
TABELLE 16: ERGEBNISSE T-STADIEN ($\leq T1 / > T1$) & GESAMTÜBERLEBEN.....	67
TABELLE 17: ERGEBNISSE TUMORSTADIEN ($\leq T1 / > T1$) & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN	68
TABELLE 18: ERGEBNISSE OPERATIONSART & GESAMTÜBERLEBEN	68
TABELLE 19: ERGEBNISSE OPERATIONSART & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN.....	69
TABELLE 20: ERGEBNISSE ANGIOINVASIVES WACHSTUM & GESAMTÜBERLEBEN.....	70
TABELLE 21: ERGEBNISSE ANGIOINVASIVES WACHSTUM & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN	70
TABELLE 22: ERGEBNISSE GRADING & GESAMTÜBERLEBEN	71
TABELLE 23: ERGEBNISSE GRADING & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN.....	72
TABELLE 24: ERGEBNISSE ZAHL ENTNOMMENER LK & GESAMTÜBERLEBEN	73
TABELLE 25: ERGEBNISSE ZAHL ENTNOMMENER LK & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN	73
TABELLE 26: COX-REGRESSIONSANALYSE ZAHL ENTNOMMENER LK (STETIG)	74
TABELLE 27: HISTOLOGISCHER TUMORTYP UND GESAMTÜBERLEBEN.....	75
TABELLE 28: HISTOLOGISCHER TUMORTYP & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN	75
TABELLE 29: ERGEBNISSE ER-STATUS UND GESAMTÜBERLEBEN	77
TABELLE 30: ERGEBNISSE ER-STATUS & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN.....	78
TABELLE 31: ERGEBNISSE PR-STATUS & GESAMTÜBERLEBEN	79
TABELLE 32: ERGEBNISSE PR-STATUS & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN.....	80
TABELLE 33: ERGEBNISSE HER2-STATUS & GESAMTÜBERLEBEN	81
TABELLE 34: ERGEBNISSE HER2-STATUS GRUPPIERT & GESAMTÜBERLEBEN.....	81
TABELLE 35: ERGEBNISSE HER2-STATUS & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN.....	82
TABELLE 36: ERGEBNISSE HER2-STATUS GRUPPIERT & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN.....	83
TABELLE 37: ERGEBNISSE KI-67-STATUS & GESAMTÜBERLEBEN.....	84
TABELLE 38: ERGEBNISSE MIB-1-SCORE & GESAMTÜBERLEBEN	84
TABELLE 39: ERGEBNISSE KI-67 & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN	86
TABELLE 40: ERGEBNISSE MIB-1-SCORE & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN	86

TABELLE 41: ERGEBNISSE UPA UND PAI-1 & GESAMTÜBERLEBEN	88
TABELLE 42: ERGEBNISSE UPA UND PAI-1 & ERKRANKUNGSFREIES ÜBERLEBEN	89
TABELLE 43: ZUSAMMENFASSUNG ERGEBNISSE BEDEUTENDER EINFLUSSFAKTOREN.....	90
TABELLE 44: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT GESAMT	91
TABELLE 45: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT NACH ALTER	92
TABELLE 46: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT NACH TUMORGRÖÙE.....	92
TABELLE 47: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT NACH GRADING	93
TABELLE 48: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT NACH ER-STATUS	94
TABELLE 49: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT NACH HER2-STATUS	95
TABELLE 50: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT NACH Ki-67 / MIB-1-STATUS	95
TABELLE 51: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT NACH PR-STATUS	96
TABELLE 52: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT NACH UPA / PAI-1	97
TABELLE 53: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT NACH OPERATIONSART	97
TABELLE 54: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT NACH T-STADIUM	98
TABELLE 55: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT NACH ANGIOINVASIVEM WACHSTUM	98
TABELLE 56: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT NACH HISTOLOGISCHEM TUMORTYP	98
TABELLE 57: ZUSAMMENFASSUNG ERGEBNISSE DER VORHERSAGEGENAUIGKEIT VON PREDICT	100
TABELLE 58: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT BEI VERÄNDERTEN CUT-OFFS	102
TABELLE 59: ERGEBNISSE VORHERSAGEGENAUIGKEIT VON PREDICT NACH LOW-& HIGH-RISK-GRUPPEN ...	105
TABELLE 60: PROGNOSEGENAUIGKEIT PREDICT NACH P-WERTEN	108
TABELLE 61: PROGNOSEGENAUIGKEIT PREDICT BEI GRENZE Δ 2 %.....	108
TABELLE 62: PROGNOSEGENAUIGKEIT PREDICT BEI GRENZE Δ 5 %.....	108
TABELLE 63: SENSITIVITÄT; SPEZIFITÄT, PPV, NPV BEIM GESAMTÜBERLEBEN.....	112
TABELLE 64: SENSITIVITÄT, SPEZIFITÄT, PPV, NPV BEIM ERKRANKUNGSFREIEN ÜBERLEBEN	112
TABELLE 65: AUC FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN	116
TABELLE 66: AUC FÜR DAS ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBEN	117
TABELLE 67: VORHERSAGEGENAUIGKEIT ADJUVANT! GESAMT.....	121
TABELLE 68: VORHERSAGEGENAUIGKEIT ADJUVANT! NACH ALTER.....	121
TABELLE 69: VORHERSAGEGENAUIGKEIT ADJUVANT! NACH TUMORGRÖÙE	122
TABELLE 70: VORHERSAGEGENAUIGKEIT ADJUVANT! NACH GRADING	123
TABELLE 71: VORHERSAGEGENAUIGKEIT ADJUVANT! NACH ÖSTROGENREZEPTORSTATUS	124
TABELLE 72: VORHERSAGEGENAUIGKEIT ADJUVANT! NACH HER2-STATUS.....	124
TABELLE 73: VORHERSAGEGENAUIGKEIT ADJUVANT! NACH Ki-67-STATUS	125
TABELLE 74: VORHERSAGEGENAUIGKEIT ADJUVANT! NACH PROGESTERONREZEPTORSTATUS.....	126
TABELLE 75: VORHERSAGEGENAUIGKEIT ADJUVANT! NACH UPA / PAI-1-KONZENTRATION.....	126
TABELLE 76: VORHERSAGEGENAUIGKEIT ADJUVANT! NACH OPERATIONSART	127
TABELLE 77: VORHERSAGEGENAUIGKEIT ADJUVANT! NACH TUMORSTADIUM.....	127
TABELLE 78: VORHERSAGEGENAUIGKEIT ADJUVANT! NACH ANGIOINVASIVEM WACHSTUM.....	128
TABELLE 79: VORHERSAGEGENAUIGKEIT ADJUVANT! NACH HISTOLOGISCHEM TUMORTYP	128
TABELLE 80: ERGEBNISSE PREDICT VS. ADJUVANT! - GESAMTÜBERLEBEN	130
TABELLE 83: PREDICT VS. ADJUVANT! - ERKRANKUNGSFREIE ÜBERLEBENSZEIT	132

TABELLE 86: BIVARIATE COX-REGRESSIONSANALYSE DER RISIKOGRUPPENEINTEILUNG DURCH PREDICT & ADJUVANT! 134

TABELLE 87: MULTIVARIATE ANALYSE SIGNIFIKANTER PROGNOSEFAKTOREN..... 136

1 Einleitung

Das Mammakarzinom stellt mit rund 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr und einem Anteil von 30 Prozent an malignen Erkrankungen die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland dar. Demnach erkrankt in etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (1).

Aufgrund seiner hohen und weltweit weiterhin steigenden Inzidenz gehört Brustkrebs zu den am meisten untersuchten Erkrankungen und ist durch seine ausgesprochene Heterogenität im Hinblick auf Zusammensetzung, Aggressivität, Prognose und potentielle Therapieoptionen gekennzeichnet. Dieser Heterogenität liegen deutliche Unterschiede der genomischen, epigenomischen und transkriptomischen Eigenschaften zugrunde, die Brustkrebs zu einer Erkrankung mit einer Vielzahl von Entitäten macht.

Diese genomischen und nicht-genomischen Variationen beeinflussen Tumoreigenschaften wie Proliferation, Apoptose, die Fähigkeit zur Metastasierung und das therapeutische Ansprechen. Die Heterogenität von Brustkrebs wird einerseits beim Vergleich von Tumorgewebe zwischen verschiedenen Patientinnen und andererseits innerhalb des einzelnen Tumors der Patientin beobachtet. Zusätzlich kommt es im Zuge der Tumorprogression zu einer progredienten Veränderung der molekularen Zusammensetzung der Krebszellen, die die Vorhersage des Krankheitsverlaufes weiter erschweren. Daher wird postuliert, dass Brustkrebs die heterogenste Krebsart bei Frauen weltweit ist (2). Diese Heterogenität erschwert einerseits die Diagnosestellung und andererseits in besonderem Maße die Wahl der Behandlung sowie die Vorhersage der individuellen Prognose.

Infolge der Etablierung eines standardisierten Früherkennungsprogramms für Brustkrebs in Deutschland im Jahr 2004 (3) wird ein Großteil der Mammakarzinome bereits in frühen Tumorstadien, insbesondere in ausschließlich auf die Brustdrüse beschränkten Stadien, detektiert. Diese Gruppe von Patientinnen, die keinen axillären Lymphknotenbefall aufweist, hat prinzipiell eine gute Prognose. Allerdings besteht für einen Teil dieser Patientinnen im Falle fehlender adjuvanter Systemtherapie ein relevantes Risiko, einen Rezidivtumor zu entwickeln oder an tumorassoziierten Komplikationen zu versterben (4).

Um eine optimale Therapie von Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom zu ermöglichen, ist die Erfassung verschiedener relevanter Tumorcharakteristika erforderlich, die

für einen Großteil der oben beschriebenen Tumorerogenität verantwortlich sind. Hierzu zählen insbesondere der histologische Differenzierungsgrad, das Vorhandensein angioinvasiven Wachstums, die Proliferationsaktivität, häufig beurteilt über den Nachweis, sowie die Quantifizierung des Proliferationsmarkers Ki-67 und des Hormonrezeptor (HR)- und HER2-Status (5).

Ausgehend von diesen individuellen pathomorphologischen Faktoren werden in interdisziplinären Tumorkonferenzen patientenspezifische Therapiekonzepte erstellt und Vorhersagen hinsichtlich der Prognose getroffen.

Prinzipiell lassen sich bei der Therapie des Mammakarzinoms verschiedene Therapieansätze unterscheiden, die abhängig von der Ausbreitung und Aggressivität des Tumors sowie weiteren patientenspezifischen Merkmalen Anwendung finden. Hierbei handelt es sich zunächst häufig um eine operative Therapie, die entweder brusterhaltend oder in Form einer Mastektomie durchgeführt werden kann. Im Anschluss daran erfolgt insbesondere bei der brusterhaltenden Therapie zusätzlich eine lokale Strahlentherapie. Als (neo-)adjuvante Therapie wird je nach Tumor- und Patientenmerkmalen eine Chemo-, Antihormon- und / oder Antikörpertherapie durchgeführt ('S3-Leitlinie Mammakarzinom', 2021).

Problematisch, aber insbesondere für Patientinnen in frühen Tumorstadien äußerst relevant, ist die Klärung der Frage, ob und in welcher Form eine adjuvante Therapie zur Sicherstellung eines rezidivfreien Überlebens der Patientinnen notwendig ist. Hierbei gilt es, diejenigen Patientinnen aus dem Kollektiv der nodal-negativen Mammakarzinome zu erkennen, die von einer adjuvanten Therapie profitieren und gleichzeitig eine Übertherapie zu vermeiden. Insbesondere aufgrund von relevanten Nebenwirkungen einer adjuvanten Systemtherapie ist eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko erforderlich (6).

Um eine Aussage über einen möglichen Nutzen einer systemischen Therapie treffen zu können, ist essentiell, eine individuelle Risikostratifikation vorzunehmen und Prognosen bezüglich des Langzeitüberlebens nach erfolgter Operation anzustellen.

Ein solches Prognosetool stellt das frei zugängliche Onlineprogramm Predict dar (7), welches im Jahr 2011 durch eine Projektgruppe bestehend aus der Cambridge Breast Unit, der University of Cambridge Department of Oncology und dem UK Eastern Cancer Information and Registration Centre (ECRIC) entwickelt wurde.

Auf der Grundlage von Krebsregisterdaten von 5695 Frauen aus England aus den Jahren 1999 bis 2003 wird mittels des Onlinetools Predict ausgehend von verschiedenen tumor- und patientenspezifischen Charakteristika eine individuelle Vorhersage über das jeweilige Gesamtüberleben in einem Zeitraum von 5, 10 und 15 Jahren nach Operation errechnet.

In die Berechnung des individuellen Gesamtüberlebens fließen das Diagnosealter, der Menopausenstatus, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Ki-67-Status, Tumorgröße, Grading, Detektionsmodus und der Lymphknotenstatus ein.

Neben einer Vorhersage über das erwartete Langzeitüberleben nach operativer Entfernung des Tumors ausgehend von den oben genannten Merkmalen ermöglicht das Onlinetool Predict zusätzlich die Berechnung einer möglichen Prognoseverbesserung durch eine Hormon-, Chemo- oder Antikörpertherapie (8). Das Programm soll demnach eine verbesserte Prognoseeinschätzung der betroffenen Patientinnen ermöglichen und dem Behandler als Grundlage zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie dienen.

1.1. Ziel der Dissertation

Das Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie ist es, einerseits den Einfluss potentieller Prognosefaktoren auf das Langzeitüberleben beim frühen Mammakarzinom zu analysieren und im weiteren Verlauf die klinische Anwendbarkeit des Onlinetools Predict bezüglich der Vorhersagegenauigkeit der Überlebenschancen in seiner aktuellen Version 2.2 zu überprüfen. Hierfür wird ein im Zeitraum von 1985 bis 2000 an der Universitätsfrauenklinik in Mainz wegen eines Mammakarzinoms operiertes Patientinnenkollektiv von 411 Patientinnen untersucht.

Das Patientinnenkollektiv wurde entsprechend der im Zeitraum von 1985 bis 2000 geltenden Therapieleitlinien behandelt, welche bei Frauen ohne befallene Lymphknoten ausschließlich eine operative Entfernung des Tumors als brusterhaltende Therapie oder Mastektomie vorsahen, ohne dass im Anschluss an die Operation, wie heutzutage üblich, eine weitere adjuvante Therapie erfolgte.

Dementsprechend kann der Einfluss potentieller Prognosefaktoren ohne Verzerrung durch (neo-)adjuvante Therapien im Langzeitverlauf beurteilt und das Onlinetool Predict in der Folge optimal auf das Studienkollektiv angewandt werden und dessen Vorhersagekraft bezüglich des Langzeitüberlebens nach 5, 10 und 15 Jahren ausgewertet werden.

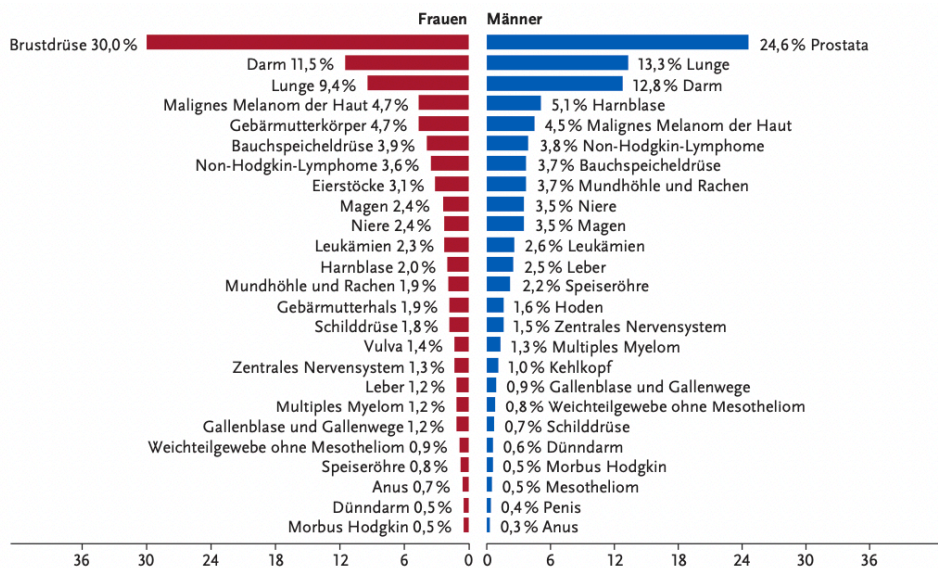
2. Grundlagen

2.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms

Brustkrebs ist mit rund 70.000 Neuerkrankungen jährlich die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland. Nur etwa ein Prozent aller Brustkrebsneuerkrankungen betrifft Männer, sodass von einer Geschlechterverteilung von 100 zu 1 (♀ >> ♂) beim Auftreten von Brustkrebs auszugehen ist.

Legt man die aktuellen Inzidenzraten zugrunde, erkrankt in etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Als mittleres Erkrankungsalter wird bei Frauen ein Alter von 64 Jahren angegeben. Etwa jede vierte Betroffene ist bei Diagnosestellung jünger als 55, in etwa jede zehnte Frau ist zum Diagnosezeitpunkt jünger als 45 Jahre.

Die Sterberate von Brustkrebs ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich rückläufig, was insbesondere auf eine verbesserte Früherkennung zurückzuführen ist, durch die Brustkrebs häufiger in frühen und gut behandelbaren Stadien erkannt wird. Zusätzlich haben sich durch eine Vielzahl individueller, stadienspezifischer Therapieoptionen auch die Behandlungsmöglichkeiten von Patientinnen mit Brustkrebs deutlich verbessert, was zusätzlich zur Senkung der brustkrebspezifischen Mortalität beigetragen hat (1, 9).



(https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_inhalt.html (06.02.2023 11:25))

Abbildung 1: Übersicht Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018

2.2. Prognostische und prädiktive Faktoren des Mammakarzinoms

Bei der Erstdiagnose eines Mammakarzinoms gilt es für die Therapeuten den weiteren Verlauf der Erkrankung einzuschätzen und insbesondere das lokale und systemische Rezidivrisiko und die Überlebenschancen der jeweiligen Patientin zu evaluieren. Zu diesem Zweck haben sich beim Mammakarzinom verschiedene prognostische Faktoren als relevant herausgestellt, die Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf nehmen. Neben diesen prognostischen Faktoren gibt es zudem prädiktive Faktoren, mithilfe derer man Aussagen über das individuelle Ansprechen auf verschiedene Therapieansätze treffen kann.

Prinzipiell können einige prognostische Faktoren, wie insbesondere der Hormonrezeptorstatus und der HER2-Status gleichzeitig auch als prädiktive Faktoren verwendet werden. Hierbei dient der Hormonrezeptorstatus als prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie und der HER2-Status als Parameter für die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Anti-HER2-Therapie.

Im folgenden Kapitel sollen insbesondere die etablierten prognostischen Faktoren des Mammakarzinoms vorgestellt werden.

Gemäß der Empfehlungen aktueller nationaler und internationaler Leitlinien (5, 10, 11) sollen zur Einschätzung der individuellen Prognose bei allen Patientinnen der pTNM-Status, die peritumorale Gefäßinvasion sowie der Resektionsstatus inklusive den Sicherheitsabständen gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, derzeit 8. Auflage (12), aus dem Tumorpräparat bestimmt werden. Zudem soll der histologische Typ gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation (13), sowie das histologische Grading gemäß Elston und Ellis (14) angegeben werden. Neben diesen Prognosefaktoren spielen zur Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs insbesondere die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus, des HER2-Status, sowie das Alter der Patientin eine wichtige Rolle.

Neben diesen konventionellen Prognoseparametern (pTNM, peritumorale Gefäßinvasion, Resektionsstatus, histologischer Typ, Grading, Östrogenrezeptor- (ER) und Progesteronrezeptor- (PR) Status, HER2-Status und Alter) gibt es noch weitere Faktoren, die zusätzlich zur differenzierten Prognoseabschätzung erhoben werden können.

Hierzu zählt insbesondere der Ki-67-Status als Marker der Proliferationsaktivität, dessen Nutzen insbesondere für die Gruppe der ER-/PR-positiven und HER2-negativen invasiven

Mammakarzinome beschrieben wurde (15). Zudem gelten die Invasionsfaktoren Urokinase-Typ-Plasminogen-Aktivator (uPA) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) als wichtige prognostische Faktoren zur Abschätzung des Krankheitsverlaufs (16). Allerdings gilt anzumerken, dass in den aktuellen S3-Leitlinien, die von Harbeck et al. 1999 festgestellte Rolle vom uPA/PAI-1-System (17) für die Prognosevorhersage in Frage gestellt wird. Im Einklang mit Ergebnissen aus einer Untersuchung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (18) wird sich in den aktuellen Leitlinien gegen eine uPA/PAI-System-gestützte Therapieentscheidung ausgesprochen. Den Einfluss des uPA/PAI-1-Systems auf das Langzeitüberleben sowie auf die Prognosegenauigkeit des Prognosetools Predict zu untersuchen, wird trotzdem Teil dieser Arbeit sein.

2.3. Bedeutung etablierter Prognosefaktoren

2.3.1. Tumorgröße

Die Tumorgröße ist einer der aussagekräftigsten Prädiktoren für das Tumorverhalten bei Brustkrebs (19, 20). Der Zusammenhang zwischen Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Überleben ist seit vielen Jahren bekannt. Bereits 1969 stellten Fisher et al. in einer Studie mit 2578 Brustkrebspatientinnen einen Zusammenhang zwischen Größe des Tumors, Lymphknotenstatus und Outcome fest (21).

Mit zunehmender Größe des Tumors steigt einerseits die Wahrscheinlichkeit des Befalls axillärer Lymphknoten, sowie andererseits das Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen und Rezidiven (22, 23). Der Einfluss der Primärtumorgröße auf die Prognose ist sowohl bei nodal-negativen als auch bei nodal-positiven Fällen beschrieben worden. Mit steigender Tumorgröße wächst die Wahrscheinlichkeit der vaskulären und lymphatischen Tumordissemination, die den Ausgangspunkt für lokale und systemische Ausbreitung des Tumors darstellen (24). Von besonderem Interesse sind nodal-negative Patientinnen, bei denen die Tumorgröße ein leicht verfügbares Mittel zur Differenzierung zwischen niedrigem und hohem Rezidivrisiko darstellt. Tumore mit einem Durchmesser von 1,0 cm oder weniger haben ein besonders geringes Rezidivrisiko. Die fünfjährige krankheitsfreie Überlebensrate von nodal-negativen Patientinnen mit Tumoren eines Durchmessers von 1,0 cm oder weniger liegt bei 92 bis 96 Prozent (25).

Bei der Betrachtung des zehnjährigen krankheitsfreien Überlebens sind weiterhin über 90 % der Patientinnen rezidivfrei, nach 20 Jahren noch bis zu 87 % (26, 27).

2.3.2. Peritumorale Gefäßinvasion / Angioinvasives Wachstum

Die peritumorale Gefäßinvasion oder angioinvasives Wachstum ist definiert als das Vorhandensein von Tumorzellen in einem von Endothelien ausgekleideten Raum in der Umgebung eines invasiven Karzinoms. Dabei kann sowohl eine Lymphgefäßinvasion (LVI) und/oder eine Blutgefäßinvasion (BVI) vorliegen, die in der Literatur häufig zusammenfassend als lymphovaskuläre Invasion (LBVI) beschrieben wird. Diese Ausbreitung von Tumorzellen in tumornahe Gefäße ist einer der entscheidenden Schritte bei der Metastasierung und dementsprechend ein etablierter prognostischer Faktor, der routinemäßig in der pathohistologischen Beurteilung mitbestimmt wird.

Der prognostische Wert der peritumoralen Gefäßinvasion bei Brustkrebs wurde erstmals 1964 von P. Teel beschrieben (28). In der Folge haben mehrere unabhängige Studien einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein lymphovaskulärer Invasion und dem Auftreten von Lymphknoten- und Fernmetastasen nachgewiesen sowie eine resultierende geringere Gesamtüberlebenszeit bei betroffenen Patientinnen beschrieben (29 - 32). Rhaka et al. zeigten, dass die lymphovaskuläre Invasion bei lymphknotennegativen Tumoren ein unabhängiges Hochrisikokriterium darstellt, das allein als ausreichend angesehen werden kann, eine Patientin in eine Hochrisikogruppe einzustufen. Sie fanden heraus, dass das Risiko bei vorliegender lymphovaskulärer Invasion vergleichbar mit dem Risiko einer Patientin ist, bei dem ein Befall von 1 bis 2 Lymphknoten nachgewiesen wurde. Das heißt, der prognostische Wert des Nachweises einer LBVI entspricht einer Veränderung in der TNM-Klassifikation von pN0 zu pN1 oder demjenigen erhöhten Risiko, welches durch eine Veränderung in der Größenkategorie des Tumors angezeigt wird (beispielsweise einer Heraufstufung der Tumorgöße von pT1 zu pT2) (33).

2.3.3. Lymphknotenstatus

Der Lymphknotenstatus gilt als aussagekräftigster prognostischer Faktor im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Zahl der befallenen Lymphknoten, der Rezidiv- und Metastasenhäufigkeit und dem Gesamtüberleben (20, 34). Der Lymphknotenstatus und die Tumorgöße sind demnach jeweils voneinander unabhängige Prognosefaktoren, die sich allerdings beeinflussen. So hängt das Risiko für das

Vorliegen von Lymphknotenmetastasen direkt mit der Tumorgöße zusammen. Silverstein et al (2001) beschreiben, dass die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen bei einem Tumorstadium T1a (entspricht einer Tumorgöße von bis zu 5 mm) bei 5 % liegt, im Stadium T1b (bis 1 cm) bei 16 % und im Stadium T1c (bis 2 cm) sogar bei 28 % liegt. In höheren Stadien steigt erwartungsgemäß die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen weiter an mit 47 % im Tumorstadium T2 (2-5 cm), 68 % bei T3 (> 5 cm) und 86 % bei T4-Tumoren (35). Mit zunehmender Zahl befallener Lymphknoten sinkt entsprechend die Überlebensrate der betroffenen Patientinnen (20).

2.3.4. Histologischer Typ

Der histologische Typ bezieht sich auf das Wachstumsmuster des Tumors. Es wurden spezifische morphologische Muster identifiziert, die mit unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern einhergehen und die prognostisch relevant sind. Diese Wachstumsmuster werden nach der aktuellen 4. WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome eingeteilt (36).

Der häufigste Typ von Brustkrebs, der mit ungefähr 50-80 % den mit Abstand größten Anteil der histologischen Subtypen ausmacht, ist das so genannte invasive duktale Karzinom ohne besonderen Typ (invasive carcinoma of no special type, IDC-NST) (37). Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose, die Adenokarzinome umfasst, die keine ausreichenden Merkmale aufweisen, um ihre Einstufung in einen der unten beschriebenen speziellen Typen zu rechtfertigen. Dementsprechend machen histologische Spezialtypen bis zu 25 % aller Brustkrebserkrankungen aus. Die neueste Ausgabe der Klassifikation der WHO erkennt über zwanzig verschiedene histologische Subtypen an. Das häufigste invasive Karzinom mit speziellem Typ ist das invasiv lobuläre Karzinom, das bei etwa 5-15 % aller invasiven Mammakarzinome beschrieben wird.

Die Unterscheidung der histologischen Subtypen erfolgt anhand einer Vielzahl von Kriterien, zu denen der Zelltyp (wie beim apokrinen Karzinom), Menge, Art und Ort der Sekretion (wie beim muzinösen Karzinom), architektonische Merkmale (wie beim papillären, tubulären und mikropapillären Karzinom) und das immunhistochemische Profil (wie beim neuroendokrinen Karzinom) zählen (38).

Einige histologische Sonderformen des invasiven Karzinoms haben verglichen mit dem häufigen invasiv duktalem Karzinom ohne speziellen Typ eine zum Teil deutlich bessere

Prognose, sodass der Bestimmung des histologischen Subtyps eine wichtige Rolle in der pathohistologischen Beurteilung eines Mammakarzinoms zukommt.

Diese Sonderformen prognostisch günstigerer Subtypen bilden eine kleine Gruppe, die weniger als zehn Prozent aller invasiven Karzinome ausmacht. Dabei handelt es sich insbesondere um rein muzinöse, rein tubuläre, rein medulläre und rein papilläre Karzinome, auf die im folgenden Abschnitt genauer eingegangen wird.

Rein muzinöse Karzinome treten in der Regel eher später im Leben auf als die anderen drei speziellen Typen. Sie betreffen insbesondere Frauen über 60 Jahre und machen in etwa 2 % aller invasiven Mammakarzinome aus. Die Prognose ist im Vergleich zum IDC-NST in der Regel gut mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 80-100 % (39).

Das rein tubuläre Karzinom ist eine seltene, gut differenzierte Sonderform des Mammakarzinoms mit einer ausgezeichneten Prognose, welches ebenfalls etwa 2 % aller invasiven Mammakarzinome ausmacht. Tubuläre Karzinome sind häufiger bei älteren Frauen anzutreffen und weisen seltener Lymphknotenmetastasen auf. Manchmal treten gleichzeitig potenziell prä-maligne epitheliale proliferative Läsionen wie DCIS, LCIS und flache Epitheltypen auf. Patientinnen mit tubulären Karzinomen weisen eine exzellente Prognose auf. Deren Überlebensraten liegen oft nahe an der Lebenserwartung gleichaltriger Nicht-brustkrebserkrankter Frauen. Selbst das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen hat keinen relevanten Einfluss auf die Überlebensrate (40).

Das medulläre Karzinom tritt im Gegensatz zu den anderen Subtypen eher bei jüngeren Patientinnen auf und weist eine deutliche Diskrepanz zwischen seinem aggressiven histologischen Erscheinungsbild und seinem weniger aggressiven klinischen Verhalten auf. Medulläre Karzinome haben demnach häufig einen hohen histologischen Grad (G3) und weisen dennoch eine relativ gute Prognose auf (37). Diese gute Prognose wird auf das Vorhandensein eines diffusen lymphoplasmatischen Infiltrates zurückgeführt, das eine Abwehrreaktion des Wirtsgewebes auf die Neubildung darstellt und der Ausbreitung der malignen Tumorzellen entgegenzuwirken scheint. Eine weitere Besonderheit des medullären Karzinoms ist das gehäufte Auftreten bei Patientinnen mit Keimbahnmutationen im BRCA1-Gen (41).

Das rein papilläre Karzinom ist eine sehr seltene Unterform des Mammakarzinoms mit einer besseren Prognose als das klassische IDC. Es betrifft meist postmenopausale Frauen und

kommt bei weißen Frauen häufiger vor. Es macht weniger als 1 bis 2 % der invasiven Mammakarzinome aus (38).

2.3.5. Grading

Der histologische Tumorgrad (Grading) basiert auf der Bewertung des Differenzierungsgrades des Tumorgewebes und gibt an, wie sehr das Wachstumsmuster der Tumorzellen vom Wachstumsmuster des physiologischen Brustgewebes abweicht.

Das am weitesten verbreitete histologische Grading-System für Brustkrebs ist ein kombiniertes histologisches Grading-System, eine von Elston und Ellis entwickelte Modifikation des Scarff-Bloom-Richardson-Grading-Systems (42), auch bekannt als Nottingham-Grading-System. Bei Brustkrebs erfolgt die semiquantitative Bewertung morphologischer Merkmale an Tumorgewebsschnitten durch einen entsprechend geschulten Pathologen anhand eines Standardprotokolls. Das Nottingham-Grading-System basiert auf der Bewertung von drei morphologischen Merkmalen: dem Grad der Tubulusbildung, dem Kernpleomorphismus und der Mitosenzahl. Mithilfe der Beurteilung dieser Merkmale kann eine Unterteilung der entnommenen Präparate hinsichtlich der vorliegenden Gewebsdifferenzierung in gut (G1), mäßig (G2) und schlecht differenzierte (G3) Tumore vorgenommen werden.

Mehrere Studien haben eine unabhängige prognostische Bedeutung des Differenzierungsgrades bei Brustkrebs bestätigt. Übereinstimmend ist die Beobachtung, dass ein ansteigendes Grading und entsprechend eine schlechtere Differenzierung des Tumors zu einem sinkenden brustkrebsspezifischen Überleben und Gesamtüberleben führt (43, 44). Neben seiner prognostischen Relevanz spielt der Tumorgrad weiterhin eine wichtige Rolle für die Indikationsstellung zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie bei frühinvasivem Brustkrebs. Schlecht differenzierte G3-Tumore sprechen verglichen mit gut differenzierten G1-Tumoren deutlich besser auf eine Chemotherapie an und stellen somit eine unabhängige Indikation für eine solche Therapie dar (45).

2.3.6. ER-/ PR-Status

Sowohl der Östrogen- als auch der Progesteronrezeptorstatus spielen für die Prognose und die Therapieplanung des Mammakarzinoms hinsichtlich eines möglichen Ansprechens auf eine endokrine Therapie eine wichtige Rolle (46). Demnach wird eine routinemäßige

Bestimmung der Steroidhormonrezeptoren ER und PR in der Primärdiagnostik optimalerweise bereits in der Stanzbiopsie mittels immunhistochemischer Analyse empfohlen (47).

Ein möglicher Einfluss der Entfernung der Ovarien auf das Wachstum von Brustkrebs wurde erstmals 1896 von G.T. Beatson aus Glasgow beschrieben. Eher zufällig erkannte er einen Zusammenhang zwischen der Epithelproliferation von Brustkrebsgewebe und dem Vorhandensein beziehungsweise dem Fehlen der Eierstöcke (48). Der Proliferationsreiz der Ovarien auf das Brustkrebsgewebe wird durch die Steroidhormone Östrogen und Progesteron vermittelt, die hauptsächlich an diesem Ort synthetisiert und freigesetzt werden. Der Wirkung der Steroidhormone liegt die Aktivierung von intrazellulär lokalisierten ER- und PR-Rezeptoren zugrunde, durch deren Aktivierung eine Vielzahl genomische und nicht-genomische Signalkaskaden in Gang gesetzt werden können (49).

Als genomische Signalkaskade wird die Bindung der Östrogen- oder Progesteronrezeptoren an DNA-Sequenzen bezeichnet, wodurch nach Rekrutierung weiterer Transkriptionsfaktoren die Produktion der auf der entsprechenden DNA-Sequenz codierten Proteine initiiert wird (50). Nicht-genomische Signalwege werden durch die Bindung von Östrogenen an in der Zellmembran lokalisierten Östrogenrezeptoren aktiviert, zu denen unter anderem der GPER1 (G-Protein-gekoppelter Östrogenrezeptor 1) zählt (51). Die Aktivierung dieser nicht-genomischen Signalkaskaden kann eine Sofortreaktion im Zytosol bewirken, wodurch schnelle östrogenabhängige Zellantworten induziert werden können (52).

Der karzinogene Effekt von Steroidhormonen und deren Rezeptoren ist insbesondere für Östrogen gut untersucht. Dabei spielen die östrogenvermittelte Aktivierung zellproliferationsstimulierender Signalwege (53), sowie die Ausschaltung der Apoptose in den Tumorzellen eine wichtige Rolle. Perillo et al. zeigten in einer Studie, dass 17 β -Estradiol durch Induktion der Expression des antiapoptotischen bcl-2-Gens den programmierten Zelltod hemmt (54). Neben solchen proliferationsstimulierenden Mechanismen ist für Östrogenmetaboliten zusätzlich ein direkt toxischer Effekt auf das Brustgewebe beschrieben worden, der zu DNA-Schädigungen und dem Entstehen von Mutationen beiträgt (55).

Bezüglich der prognostischen Aussagekraft des Hormonrezeptorstatus können aufgrund der mittlerweile standardmäßig durchgeführten endokrinen Therapie aller hormonrezeptorpositiver Patientinnen mit Brustkrebs in aktuelleren Studien keine nicht durch eine endokrine Therapie beeinflussten Aussagen zum Verlauf des Brustkrebses in Abhängigkeit vom

Hormonrezeptorstatus getroffen werden. Allerdings ergaben mehrere Studien aus der Zeit vor dem routinemäßigen Einsatz antihormoneller Therapie einen Prognosevorteil für Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren. Dieser Überlebensvorteil von Patientinnen mit positivem Steroidhormonrezeptorstatus (ER+/PR+) konnte über alle Altersklassen hinweg gezeigt werden und war insbesondere bei Patientinnen unter 50 Jahren besonders ausgeprägt. Bei ungefähr 70 % aller Mammakarzinome lassen sich Östrogen- und Progesteronrezeptoren nachweisen, die dementsprechend auch ohne den Einsatz von endokrinen Therapieoptionen einen Prognosevorteil haben (56, 57).

Bei der getrennten Betrachtung des prognostischen Wertes des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus wird dem Östrogenrezeptorstatus insbesondere in den ersten Jahren nach Diagnosestellung ein protektiver Wert hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven zugesprochen, dessen Signifikanz allerdings mit der Zeit abzunehmen scheint (58, 59). In der 2005 veröffentlichten Metaanalyse der EBCTCG wurde beschrieben, dass die brustkrebspezifische Überlebensrate von ER-positiven Patientinnen verglichen mit ER-negativen Patientinnen mit gleichem Nodalstatus und ohne den Erhalt von Systemtherapie in den ersten fünf Jahren der Nachbeobachtung doppelt so hoch ist. Dieser deutliche Unterschied bei der Betrachtung der brustkrebspezifischen Überlebensrate konnte nach 15 Jahren Nachbeobachtung nicht mehr dargestellt werden, sodass die Autoren konstatierten, dass die 15-Jahresüberlebensrate weitestgehend unabhängig vom Östrogenrezeptorstatus ist (45).

Die routinemäßige Bestimmung des Progesteronrezeptorstatus wurde erst deutlich nach der regelhaften Bestimmung des Östrogenrezeptorstatus eingeführt. Im Verlauf der achtziger Jahre wurde festgestellt, dass auch der Progesteronrezeptorstatus Einfluss auf den Verlauf von Brustkrebs nimmt. PR-positive Tumoren machen 65 % bis 75 % der Brustkrebserkrankungen aus. In einer Vielzahl von Studien hat sich der PR-Status als prognostisch relevant bei frühem invasiven Brustkrebs erwiesen (60-62). Aus diesen Studien geht übereinstimmend hervor, dass Patientinnen mit einem PR-positiven Tumor unabhängig von ihrem ER-Status ein besseres Überleben haben als Patientinnen mit einem PR-negativen Tumor. Im Gegensatz zum ER-Status scheint diese prognostische Bedeutung des PR-Status nicht zeitabhängig zu sein (63). Darüber hinaus lassen sich anhand der PR-Expressionswerte die klinischen Ergebnisse und die positive Wirkung einer adjuvanten Hormonbehandlung insbesondere auch in metastasierten Situationen vorhersagen (64, 65).

2.3.7. HER2-Status

Vergleichbar mit dem Steroidhormonrezeptorstatus zählt auch der HER2-Status mittlerweile zu den fest etablierten prognostischen und prädiktiven Faktoren beim Mammakarzinom, der nach Empfehlung der aktuellen Leitlinien möglichst bereits in der Initialdiagnostik aus der Stanzbiopsie mitbestimmt werden soll (5).

Die klinische Bedeutung der HER2-Amplifikation ist seit 1987 bekannt (66). Der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) ist ein Onkogen, das in bis zu einem Drittel der Brustkrebsfälle amplifiziert ist und mit einer schlechteren Prognose und einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach der Erstbehandlung in Verbindung gebracht wird (67). Die Angaben der zu erwartenden HER2-Positivitätsrate variieren dabei in verschiedenen Studien deutlich von 10-30 %, wobei laut den aktuellen Leitlinien durchschnittlich von einer HER2-Positivität von 15 % ausgegangen werden soll. Diese Unterschiede der beschriebenen Häufigkeiten des Anteils HER2-positiver Patientinnen in den Studien ergeben sich vermutlich aus einer unterschiedlichen Zusammensetzung der beobachteten Kollektive. Das Auftreten einer HER2-Amplifikation korreliert unter anderem mit dem histologischen Differenzierungsgrad, dem Hormonrezeptorstatus, sowie dem histologischen Subtyp (68). Eine Überexpression von HER2 wird mit einer Negativität des Östrogenrezeptors (ER) und des Progesteronrezeptors (PR), einem hohen histologischen Grad, einer hohen Zellproliferationsrate und einem positiven Nodalstatus in Verbindung gebracht (69, 70).

HER2 (Gen: erbB2) gehört zusammen mit drei anderen Rezeptoren (HER1 (erbB1), HER3 (erbB3) und HER4 (erbB4)) zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren (EGFR) (71). Das HER2-Gen befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 17 und kodiert für ein 185-kDa-Transmembranprotein (72).

Alle Mitglieder der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren sind Transmembranglykoproteine, die aus einer extrazellulären ligandenbindenden Domäne, einer hydrophoben Transmembranregion und einem zytoplasmatischen Abschnitt bestehen. Diese zytoplasmatische Domäne enthält eine enzymatische Region namentlich einer Tyrosinkinase und eine carboxyterminale Region mit Tyrosinauto phosphorylierungsstellen. Die Bindung spezifischer Liganden an die extrazelluläre Domäne einer der Rezeptoren ermöglicht durch Konformationsänderungen die Homo- oder Heterodimerisierung der Wachstumsfaktorrezeptoren. Die extrazelluläre Domäne des HER2-Rezeptors hat im

Gegensatz zu den anderen Rezeptoren der EGF-Familie keinen identifizierbaren Liganden und liegt konstitutiv in einer Konformation vor, die den ligandengebundenen Zuständen der extrazellulären Regionen der anderen Wachstumsfaktorrezeptoren ähnelt. HER2 ist somit in der Lage, eine ligandenunabhängige Dimerisierung mit anderen EGF-Rezeptoren einzugehen (73) und ist der bevorzugte Heterodimerisierungspartner für EGFR, HER3 und HER4 (74). Die Dimerisierung der Wachstumsfaktorrezeptoren führt zur Aktivierung der zytoplasmatischen katalytischen Funktion der Tyrosinkinase und ermöglicht so die Autophosphorylierung der Rezeptoren an den Tyrosinresten (75). Diese Autophosphorylierung initiiert eine komplexe Reihe von Signaltransduktionswegen, zu denen unter anderem der Ras/Raf/MAPK-Signalweg (76) und der PI3K/Akt-Signalweg (77) zählen. Das gemeinsame Resultat dieser Signalwege ist die Beeinflussung wesentlicher tumorfördernder Prozesse wie Proliferation, Migration und Hemmung der Apoptose, wobei insbesondere Heterodimere, die HER2 enthalten, als besonders mitogen gelten (78).

Neben seiner Rolle als Prognosefaktor wird die Überexpression von HER2 auch als prädiktiver Marker für das Ansprechen eines Mammakarzinoms auf Trastuzumab verwendet. Trastuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der auf den HER2-Rezeptor abzielt und 1998 zur Anwendung zugelassen wurde. Trastuzumab hat sich in Kombination mit einer Chemotherapie in einer Vielzahl von Studien bei der Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium und in der Metastasierung als wirksam erwiesen. In einer gemeinsamen Analyse vom National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) und der North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) konnte gezeigt werden, dass die adjuvante Therapie mit Trastuzumab bei primär operablem HER2-positivem Brustkrebs die Rezidivrate senkt und das Gesamtüberleben verbessert (79). Die Studie der Breast Cancer International Research Group 006 (BCIRG-006) zeigte, dass eine zusätzliche 52-wöchige Trastuzumab-Therapie zur Chemotherapie das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium wirksam verlängert (80). Der prädiktive Wert der HER2-Expression spielt auch in Bezug auf das Ansprechen auf eine Chemotherapie eine wichtige Rolle. In verschiedenen Studien wird eine Wechselwirkung zwischen HER2-Expression und Chemotherapiewirksamkeit beschrieben (81-83).

2.3.8. Alter

Der Zusammenhang zwischen der Prognose beim Mammakarzinom und dem Alter bei der Diagnose ist umfassend untersucht worden und hat sich in mehreren Studien als unabhängiger Prognosefaktor erwiesen (84, 85). Insbesondere ein jüngeres Alter bei Diagnosestellung wird der Studienlage zufolge als Faktor für eine schlechtere Prognose gewertet und mit einer aggressiveren Erkrankung in Verbindung gebracht (86, 87). Als Erklärung für die schlechtere Prognose in der Altersgruppe von Patientinnen unter 40 Jahren werden verschiedene Hypothesen aufgestellt. So unterschätzen prämenopausale Patientinnen initial möglicherweise das Risiko in ihrem Alter an Brustkrebs zu erkranken, was zu einer Verzögerung der Diagnosestellung und zu einem späteren Krankheitsstadium bei Erstdiagnose führen könnte. Resultierend weisen jüngere Frauen häufiger einen Befall axillärer Lymphknoten auf, der wie bereits beschrieben, mit einer Prognoseverschlechterung einhergeht (88).

In anderen Studien wurde zudem festgestellt, dass Patientinnen im Alter unter 40 Jahren häufiger einen höheren histologischen Grad, ein höheres Tumorstadium und ein schlechteres biologisches Tumorverhalten aufweisen (87). Anders et al. fanden heraus, dass bei jüngeren Frauen häufig eine geringere mRNA-Expression von ER und PR und eine höhere Expression von HER2 und EGFR nachgewiesen werden kann (87). Demnach ließen sich bei jüngeren Frauen häufiger biologisch aggressivere hormonrezeptornegative oder triplenegative Karzinome nachweisen, während bei älteren Patientinnen vornehmlich hormonrezeptorpositive Karzinome auftraten. In mehreren Studien wurde ein Alter bei der Diagnose zwischen 45 bis 55 Jahren als prognostisch am günstigsten genannt (89, 90).

Für ältere Patientinnen, insbesondere für Patientinnen im Alter von über 80 Jahren, nimmt die brustkrebsspezifische Mortalität zu. Diese Prognoseverschlechterung in zunehmendem Alter ist einerseits durch eine höhere Inzidenz von Komorbiditäten zu erklären. Diese Komorbidität resultiert häufiger in einer Unterbehandlung, da eine Vielzahl von Erkrankungen als Kontraindikation insbesondere für den Einsatz verschiedener Chemotherapeutika gelten (91). Ältere Patientinnen erhalten folglich seltener eine leitliniengerechte Standardbehandlung einschließlich chirurgischer Therapie, Chemotherapie, adjuvanter Strahlentherapie und endokriner Therapie (92, 93). Zudem treten bei Älteren signifikant häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen beim Einsatz der Standardtherapie auf, was den Anstieg der krankheitsspezifischen Sterblichkeit bei älteren Patientinnen erklären könnte.

Zusammenfassend wird von einem U-förmigen Zusammenhang zwischen Alter und Brustkrebspezifischer Mortalität ausgegangen (94).

2.4. Bedeutung weiterer Prognosefaktoren

2.4.1. Ki-67

Eine weitere wichtiger Faktor, welcher Tumorzellen einen Wachstumsvorteil und die Möglichkeit zu Verdrängung normal differenzierter Tumorzellen verschafft, ist deren erworbene Unempfindlichkeit gegenüber wachstumshemmenden Signalen und daraus resultierend eine ungehemmte Zellproliferation (95).

Zur Beurteilung der Tumorzellproliferation stehen verschiedene Techniken zur Verfügung, zu denen unter anderem die Bestimmung des Kernproteins Ki-67 gehört. Ki-67 wurde ursprünglich von Gerdes et al. (96) in den 1980er Jahren mit Hilfe eines monoklonalen Maus-Antikörpers identifiziert, der gegen ein Kernantigen aus einer von einem Hodgkin-Lymphom abstammenden Zelllinie gerichtet war. Ki-67 wird im Rahmen des Zellzyklus ausschließlich in proliferationsaktiven Phasen, namentlich der S-, G₂- und M-Phase exprimiert. In der G₀-Phase, also der Zellzyklusphase, in der keine Proliferationsaktivität vorliegt, fehlt es (97). Das Ki-67-Protein ist somit ein Proliferationsmarker, welches eine Einschätzung über die Proliferationsaktivität des untersuchten Gewebes geben kann.

Die Rolle von Ki-67 in der routinemäßigen Verwendung als prognostischer Marker wird kontrovers diskutiert (16). Problematisch bei der Aussage über die prognostische Relevanz von Ki-67 ist insbesondere das Fehlen einer allgemein akzeptierten cut-off-Definition für Ki-67, mithilfe derer eine Einteilung in Niedrigrisiko- oder Hochrisikogruppen ermöglicht wird (98, 99). In einer Metaanalyse von Petrelli et al., die mehr als 64.000 Patientinnen aus 41 Studien berücksichtigt, wurden in den betrachteten Studien cut-off-Werte von 1-30 % eingesetzt, wodurch eine studienübergreifende Aussage bezüglich des prognostischen Wertes von Ki-67 erschwert wurde (15). Trotz dieser Limitation kamen Petrelli et al. zu dem Ergebnis, dass Tumoren mit hohem Ki-67-Index eine signifikant schlechtere Prognose aufweisen als Tumoren mit niedrigem Anteil Ki-67 exprimierender Tumorzellen. Zu diesem Ergebnis kamen auch Inwald et al. in ihrer Studie, in der multizentrische Daten aus deutschen klinischen Krebsregistern ausgewertet wurden (100). In dieser Studie wurde erneut die Rolle von Ki-67 als unabhängiger prognostischer Parameter für das krankheitsfreie und das tumorspezifische

Gesamtüberleben beschrieben. Zudem sei auch darauf hingewiesen, dass sich neben einem fehlenden Grenzwert für Ki-67 auch die fehlende Reproduzierbarkeit der Ki-67-Werte zwischen Laboren einerseits, aber auch zwischen unterschiedlichen Untersuchern andererseits negativ auf die klinische Anwendbarkeit des Ki-67-Indizes im Hinblick auf die Prognoseeinschätzung von Patientinnen mit Mammakarzinom auswirkt (16). Diese Interobservervariabilität wurde insbesondere im Bereich mittlerer Proliferationsindizes beziehungsweise bei G2 Tumoren beobachtet (101, 102).

2.4.2. uPA und PAI-1

Der Urokinase-Typ-Plasminogen-Aktivator (uPA) ist eine Serinprotease, welche die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin katalysiert und dessen Gegenspieler der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) ist. Beide spielen eine wichtige Rolle bei der Invasion und Metastasierung von Brustkrebs.

Als Voraussetzung für die Fähigkeit maligner Zellen invasiv zu wachsen und zu metastasieren müssen verschiedene pathophysiologische Prozesse stattfinden, zu denen unter anderem die Ablösung der Zellen aus dem ursprünglichen Zellverbund sowie die Umgestaltung der extrazellulären Matrix zählen. Diese proteolytische Zersetzung extrazellulärer Matrix, die es den Tumorzellen ermöglicht, Zugang zu Lymph- und Blutgefäßen zu erlangen und davon ausgehend in den Systemkreislauf zu gelangen, wird unter anderem vom uPA-PAI-1-System gesteuert (103).

Insbesondere der Serinprotease uPA wird durch die Fähigkeit zur Aktivierung von Metalloproteasen eine Schlüsselrolle bei der Umgestaltung der extrazellulären Matrix zugesprochen (104). Neben dieser Rolle beim Ab- und Umbau des den Tumor umgebenden Bindegewebes ist das uPA-PAI-1-System zusätzlich an weiteren zellulären Vorgängen wie der Proliferation, Adhäsion, Migration und Chemotaxis beteiligt. Diese Vorgänge werden in Assoziation und funktioneller Zusammenarbeit mit anderen Signalmolekülen gesteuert, zu denen unter anderem die Integrine zählen. Zusammen mit dem uPA-PAI-1-System bilden die Integrine ein voneinander abhängiges biologisches Netzwerk, durch das die oben genannten zellulären Vorgänge gesteuert werden (105).

Im Zusammenhang mit der Aktivierung des uPA-PAI-1-Systems konnte zudem eine Veränderung in der Oberflächenstruktur von Zellmembranen und Up- beziehungsweise Downregulierungen von Signalkaskaden in den Tumorzellen selbst und im umgebendem

Gewebe nachgewiesen werden, die eine Rolle bei der Tumorprogression zu spielen scheinen (106).

Die prognostische Relevanz des Plasminogen-Aktivator-Systems wurde erstmals 1988 von Duffy et al. beschrieben. Im Einklang mit seiner Rolle in der Krebsprogression haben mehrere Gruppen gezeigt, dass hohe uPA-Konzentrationen bei primärem Brustkrebs mit einem ungünstigen Ausgang assoziiert sind (107, 108).

Man könnte vermuten, dass der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1) aufgrund seiner Fähigkeit die uPA-Aktivität zu hemmen, das Fortschreiten der Ausbreitung maligner Tumoren unterdrücken würde. Paradoxiere korrelieren allerdings auch hohe PAI-1-Spiegel bei Brustkrebspatientinnen mit einer schlechteren Prognose, während Patientinnen mit niedrigen PAI-1-Konzentrationen im Tumor eine signifikant bessere Prognose haben (109). Ein möglicher Mechanismus, durch den PAI-1 das Fortschreiten von invasiven Tumoren fördert, ist die Verstärkung der Angiogenese. Hinweise auf eine Rolle von PAI-1 bei der Bildung neuer Blutgefäße ergaben sich erstmals, als gezeigt wurde, dass ein PAI-1-Mangel bei Mäusen zu einer gestörten Angiogenese führte (110).

Ein weiterer Mechanismus durch den PAI-1 das Fortschreiten der Krebserkrankung fördern kann, ist die Blockierung der Apoptose und daraus resultierend ein deutlich verlängertes Zellüberleben der malignen Zellen (111).

Zusammenfassend lässt sich somit für die prognostische Relevanz des uPA-PAI-1-Systems festhalten, dass sowohl hohe Konzentrationen von uPA als auch von PAI-1 zu einer signifikanten Prognoseverschlechterung beitragen (17).

2.4.3. Molekulare Subtypen

Eine weitere Möglichkeit Brustkrebs prognostisch einzuschätzen und insbesondere auch prädiktive Aussagen hinsichtlich des Ansprechens eines Tumors auf die verschiedenen Therapieoptionen zu treffen, ist es, den Tumor anhand von Genexpressionsprofilen zu klassifizieren. Die systematische Untersuchung der Expressionsmuster von Tausenden von Genen in Tumoren mit Hilfe von cDNA-Mikroarrays und ihre Korrelation mit spezifischen Tumormerkmalen bildet die Grundlage für eine Erweiterung der Taxonomie von Brustkrebs. Die Einteilung von Mammakarzinomen anhand der Ähnlichkeit in ihren Genexpressionsprofilen wurde erstmals von Perou et al. im Jahr 2000 beschrieben, die

Tumore mithilfe von cDNA-Microarrays analysierten (112). Die am besten reproduzierbaren molekularen Subtypen waren die Gruppen Luminal A und Luminal B unter den hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen, die insgesamt rund zwei Drittel aller Mammakarzinome umfassen. In der Gruppe der hormonrezeptornegativen Mammakarzinome könnten einerseits eine HER2-überexprimierende Gruppe und andererseits eine basalähnliche Gruppe identifiziert werden (113). Diese molekularen Brustkrebs-Subtypen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Genexpressionsmuster, ihrer klinischen Merkmale, ihrer Prognose und ihrem Ansprechen auf die Behandlung. Im Folgenden werden die wichtigsten Unterschiede zwischen den molekularen Subtypen aufgezeigt.

Luminal A

Luminal A Tumore machen in etwa 50 % der invasiven Mammakarzinome aus. Sie sind assoziiert mit einer hohen Expression von Hormonrezeptoren (ER/PR-positiv) und assoziierten Genen (wie dem ER α -Gen, GATA-Bindungsprotein 3 und X-Box-Bindungsprotein). Luminal A Tumore sind typischerweise HER2-negativ, weisen ein niedriges Grading auf (häufig G1-Tumore) und exprimieren typischerweise wenige proliferationsfördernde Gene zu denen beispielsweise MKI67 gehört, das Gen, welches den Proliferationsmarker Ki-67 codiert.

Luminal B

Diese Kategorie umfasst in etwa 20 % der invasiven Mammakarzinome, deren ER/PR-Status wie beim Luminal A Typ positiv ist. Die HER2/neu-Expression ist variabel, wodurch man in der Gruppe der Luminal B Tumore einerseits HER-2-negative Tumore findet, welche in der Regel vermehrt Gene mit erhöhter Proliferationsaktivität exprimieren (CCNB1, MYBL2, MKI67) und andererseits HER-2-positive Tumore, die wiederum ungefähr 30 % der Luminalen B Tumore ausmachen. Der durch das Kernantigen Ki-67 ausgedrückte Proliferationsindex und der histologische Grad sind bei Luminal B typischerweise höher als bei Luminal A. Das Ansprechen auf endokrine Therapie und Chemotherapie ist variabel, und die Prognose ist schlechter als bei Luminal A (38).

HER2-Überexpression

Diese Gruppe macht etwa 15 % aller invasiven Mammakarzinome aus. Typischerweise sind Tumore dieser Gruppe Östrogen- und Progesteronrezeptor negativ, während HER2/neu per

definitionem stark überexprimiert ist. Die Ki-67-Expression ist ebenfalls hoch. Zusätzlich sind TP53-Mutationen häufig. Die Mutation des Tumorsuppressors p53 führt zu einer Fehlfunktion des programmierten Zelltodes und dadurch zusätzlich zu einer deutlichen Steigerung der Zellproliferation (113). Das Grading dieser Tumore ist in der Regel hoch (G3) und die Betroffenen weisen häufiger Lymphknotenmetastasen auf. Ihre Gensignatur zeigt eine hohe Expression von HER2 und assoziierten Genen und eine geringe Expression von ER und assoziierten Genen. Diese Gruppe von Brustkrebs hat eine schlechte Prognose und reagiert am empfindlichsten auf die Therapie mit Trastuzumab (Herceptin).

Basal-like

Die basale Klasse wird so genannt, weil ihr Expressionsmuster den basalen Epithelzellen und den physiologischen myoepithelialen Zellen des Brustgewebes ähnelt. Sie ist typischerweise Zytokeratin 5/6 und/oder EGFR-positiv, ER/PR-negativ und HER2-negativ (triple-negativ) und weist häufig einen hohen Ki-67-Index auf und ist zudem ebenfalls häufig mit dem Vorkommen TP53-Mutationen vergesellschaftet. Basal like Tumore machen etwa 15% aller invasiven Brustkrebsfälle aus. Zu den Genexpressionsmustern gehören eine hohe Expression basaler epithelialer Gene und basaler Zytokeratine sowie eine niedrige Expression von ER und assoziierten Genen und eine niedrige Expression von HER2/neu. Die Gruppe der basal like Tumore hat sich in verschiedenen Studien hinsichtlich ihrer histologischen Merkmale, ihres Biomarker-Expressionsprofils und ihres klinischen Verlaufs als eine heterogene Gruppe herausgestellt, deren Prognose tendenziell aber nicht einheitlich schlecht ist (114, 115).

Aufgrund der Tatsache, dass die zur Feststellung der Genexpressionsprofile erforderlichen Array-Analysen nicht routinemäßig verfügbar sind, wurde unter anderem von Cheang et al. (116) eine immunhistochemische Annäherung an die molekularen Brustkrebstypen, wie sie durch Genexpressionsprofile definiert werden, entwickelt. Diese Einteilung in immunhistochemisch definierte molekulare Subtypen wird anhand der routinemäßig bestimmten immunhistochemischen Faktoren ER, PR und HER2 vorgenommen.

Nach diesem Ansatz sind ER- und/oder PR-positive, HER2-negative Tumoren höchstwahrscheinlich Luminal A, ER- und/oder PR-positive und HER2-positive Tumore höchstwahrscheinlich Luminal B, ER-negative, PR-negative und HER2-positive Tumoren höchstwahrscheinlich dem HER2-überexprimierenden Typ, und ER-negative, PR-negative und HER2-negative Tumoren (triple negativ) höchstwahrscheinlich dem basal-ähnlichen Typ

zuzuordnen. Bei der Übertragung der nach den Genexpressionsprofilen definierten molekularen Subgruppen in immunhistochemische Kategorien ist zu beachten, dass diese nicht deckungsgleich sind. Insbesondere in der basal-ähnlichen Gruppe sind nur etwa 70-80 % der Tumore immunhistochemisch triple-negativ, während die restlichen Tumore der basal-ähnlichen Gruppe immunhistochemisch nicht als triple negativ klassifiziert werden (117). Die vereinfachte Darstellung der Subtypen mithilfe immunhistochemischer Analysen ist in der klinischen Praxis somit zwar leichter anwendbar ist, allerdings ist sie nicht identisch mit der ursprünglichen, auf Genexpressionsanalysen basierenden Einteilung.

Zusammenfassend stellt die Genexpressionsanalyse eine weitere Möglichkeit dar, molekulare Klassen von Brustkrebs zu identifizieren, die sich biologisch und klinisch unterscheiden.

2.4.4. Klinische Prognosetools

Ausgehend von der Komplexität und Vielfalt von Einflussfaktoren auf die Prognose beim Mammakarzinom wurden verschiedene klinische und in der Folge auch genetische Prognosetools entwickelt, die die Risiken der im vorherigen Kapitel beschriebenen Prognosefaktoren integrieren und anhand derer man eine Vorhersage zum weiteren Krankheitsverlauf unter Einbeziehung der individuellen prognoseverbessernden und -verschlechternden Faktoren treffen kann. Ziel der Entwicklung dieser Prognosetools war und ist es, die Entscheidung, ob eine adjuvante systemische Therapie bei Frauen mit frühem invasivem Brustkrebs durchgeführt werden soll, zu erleichtern. Mithilfe der Synthese von Informationen über die wahrscheinliche Prognose unter Verwendung etablierter prognostischer Marker und der zu erwartenden Wirksamkeit verschiedener etablierter Behandlungsoptionen wurden statistische Modelle oder Programme entwickelt, die diesen elementaren Entscheidungsprozess erleichtern und auf die im folgenden Abschnitt näher eingegangen wird.

Nottingham Prognostic Index (NPI)

Der Nottingham Prognostic Index (NPI) war das erste prognostische Scoring-System, das 1982 von Haybittle et al. entwickelt wurde. Auf der Grundlage einer Kohorte von Brustkrebspatientinnen im Frühstadium, die in einer einzelnen Einrichtung in Nottingham behandelt wurden, wurden basierend auf Tumorgröße, Tumorgrad und Lymphknotenstatus zunächst drei Gruppen mit signifikant unterschiedlicher Überlebenserwartung gebildet. Diese Einteilung von Patientinnen in prognostische Gruppen sollte den Behandelnden als

Entscheidungsgrundlage zur adjuvanten Therapie dienen (118). Der NPI wurde in den folgenden Jahren mithilfe eines zweiten Datensatzes aus Nottingham (119) sowie anderen Zentren (120) prospektiv validiert und weiterentwickelt. In der Folge wurden Patientinnen in eine von sechs statt ursprünglich drei prognostischen Gruppen eingeteilt (121). Problematisch an dieser gruppierten Prognoseeinschätzung war, dass sich das mittlere vorhergesagte Überleben zweier benachbarter Gruppen um bis zu 22 % unterscheiden konnte, so dass Patientinnen mit NPI-Scores, die sich nur um 0,1 Punkte unterschieden, aber in verschiedenen prognostischen Gruppen lagen, scheinbar große Unterschiede in der Prognose haben konnten, während Patientinnen, die in derselben NPI-Gruppe lagen, deren NPIs sich aber um 0,9 Punkte unterschieden, die gleiche Prognose hatten.

Im Jahr 2007 wurde das Modell dahingehend weiterentwickelt, dass eine Vorhersage des Überlebens auf der Grundlage individueller NPI-Scores anstelle des mittleren Überlebens der sechs zuvor beschriebenen Gruppen ermöglicht wurde und somit die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit auf Patientenebene möglich war. Damit konnten die beschriebenen Gruppenunterschiede beseitigt werden (122).

Adjuvant!

Adjuvant! ist ein webbasiertes Prognose- und Behandlungsnutzentool für Brustkrebs, das 2001 in den Vereinigten Staaten entwickelt wurde (123) und eine Weiterentwicklung des NPI darstellt. Mithilfe der Anwendung von Adjuvant! können die absoluten Behandlungsvorteile für eine Hormon- und/oder Chemotherapie für Patientinnen mit frühem Brustkrebs berechnet werden. Die Modellentwicklung von Adjuvant! erfolgte, indem die Risikoreduktionen einzelner Therapiemaßnahmen, die von der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (65, 124) veröffentlicht wurden, auf brustkrebspezifische Mortalitätsschätzungen auf der Grundlage des Surveillance Epidemiology and End Results Program angewandt wurden.

Nach der Eingabe von Informationen über das Alter der Patientin, den Östrogenrezeptorstatus, den Tumorgrad, die Tumorgröße und die Anzahl positiver Lymphknoten liefert Adjuvant! in der Folge Vorhersagen zum 10-Jahres-Gesamtüberleben (OS), zum brustkrebspezifischen Überleben (BCSS) und dem ereignisfreien Überleben (EFS) (umfasst die Wahrscheinlichkeit 10 Jahre ohne Rezidiv (lokal oder entfernt) oder ein zweites primäres Mammakarzinom zu überleben und nicht infolge des Brustkrebses zu versterben), sowohl mit als auch ohne adjuvante Therapie (125).

In Validierungsstudien wurde festgestellt, dass das Modell Adjuvant! das Gesamtüberleben in einer britischen Kohorte von 1065 Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium, die zwischen 1986 und 1996 in Oxford behandelt wurden um 6 % überschätzt (126), sodass der Nutzen der Anwendung von Adjuvant! als Entscheidungshilfe zur die Anwendung von adjuvanter Therapie in Frage gestellt wurde. Im Jahr 2016 wurde die Website Adjuvant! deaktiviert. Infolgedessen kam es zu einer deutlich Zunahme der Nutzung des Onlinetools Predict, dessen Nutzen in der vorliegenden Studie untersucht wird (127).

Predict

Predict ist ein weiteres Instrument zur Berechnung von Prognose und Behandlungsnutzen bei Brustkrebs im Frühstadium. Es wurde im Vereinigten Königreich entwickelt und von Wishart et al. 2010 veröffentlicht (7). Das Modell wurde auf Grundlage der Datenauswertung von 5694 Frauen entwickelt, bei denen zwischen 1999 und 2003 in East Anglia Brustkrebs diagnostiziert wurde. In seiner ersten Version berücksichtige das Modell erstmals auch die Art der Entdeckung (symptomatisch vs. im Screening detektiert) und lieferte 5- und 10-Jahres-Überlebensschätzungen sowie Prognosen zum Behandlungsnutzen zu beiden Zeitpunkten. Es wurde in einer unabhängigen Fallkohorte aus dem Vereinigten Königreich und in einem Datensatz aus British Columbia validiert, in der es auch mit dem Onlinetool Adjuvant! verglichen wurde (128). Im Gegensatz zum Onlinetool Adjuvant! ist bei Predict keine Angabe von Komorbiditäten der Patientinnen möglich. Die Überlebensschätzungen bei Predict orientieren sich an der durchschnittlichen Komorbidität von Frauen in ähnlichem Alter.

In seiner ersten Aktualisierung im Oktober 2011 (Version 1.1) wurde neben dem Detektionsmodus auch der Status des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2) einbezogen, dessen Eingabe im konkurrierenden Onlinetool Adjuvant! nicht möglich war (129). Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Programmen ist weiterhin, dass Predict für die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit ER-positiver und ER-negativer Erkrankungen unterschiedliche statistische Modelle zugrundelegt. Diese Herangehensweise ist insbesondere für den HER2-Status von Vorteil da gezeigt wurde, dass der prognostische Einfluss von HER2 je nach ER-Status unterschiedlich sein kann. Bei ER-positiven Tumoren scheint der Effekt von HER2 stark zeitabhängig zu sein, während bei ER-negativen Tumoren die Wirkung von HER2 nicht zeitabhängig zu sein scheint (61). In seiner Version 1.2 wurde zusätzlich die Eingabe des Ki67-Status in das Modell aufgenommen, was zu einer weiteren Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit führte (130).

In seiner aktuell verfügbaren Version 2.2 (Stand 12/2023) wurde weiterhin die Möglichkeit der Berechnung des Einflusses einer Bisphosphonattherapie für postmenopausale Frauen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hinzugefügt. Zusätzlich wurden in Version 2.2. bei den getroffenen Überlebenswahrscheinlichkeitsvorhersagen eine Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit nach 15 Jahren hinzugefügt. In früheren Versionen war nur die Vorhersage der 5- und 10-jährigen Überlebenswahrscheinlichkeit möglich. Die letzte Erweiterung, die am Onlinetool Predict vorgenommen wurde, ist die Möglichkeit für Frauen mit ER-positiver Erkrankung, die 5 Jahre überlebt haben, den Einfluss einer um weitere 5 Jahre verlängerten Hormontherapie auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu bestimmen.

Zusammenfassend können mithilfe von Predict nach Eingabe von Patientenalter, Menopausenstatus, Tumorgröße, Tumorgrad, Anzahl positiver Lymphnoten, ER-Status, HER2-Status, Ki67-Status und Nachweisart (im Screening oder durch Symptome detektiert), Überlebensschätzungen mit und ohne die Anwendung adjuvanter Therapieoptionen getätigt werden. Diejenigen Therapieoptionen, zu den Angaben gemacht werden können, sind Chemotherapie, Hormontherapie, Trastuzumabtherapie und Bisphosphonattherapie für postmenopausale Patientinnen.

Die Ergebnisse werden in visueller und textlicher Form präsentiert. Die Behandlungsvorteile für Hormon- und Chemotherapie werden vergleichbar mit dem Onlinetool Adjuvant! berechnet, indem die geschätzte proportionale Senkung der Sterblichkeitsrate aus der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (65, 124) auf die krebsspezifische Mortalität angewandt wird. Die proportionale Reduktion für die Hormontherapie basiert auf der Einnahme von Tamoxifen über 5 Jahre. Die prognostizierten Mortalitätsreduktionen sind in der Version 2.2 sowohl für Chemotherapieschemata der zweiten Generation (Anthracyclin-haltig) als auch für solche der dritten Generation (Taxan-haltig) verfügbar.

2.4.5. Multigentests

Insbesondere für Patientinnen mit geringem absolutem Risiko für eine systemische Ausbreitung und ein Rezidiv ist von einer adjuvanten Chemotherapie auch nur von einem geringen absoluten Nutzen auszugehen bei gleichzeitigem hohem Risiko für das Auftreten akuter oder langfristiger Nebenwirkungen.

Demnach sollen nach den aktuellen Leitlinien zur weiteren Differenzierung der Vorhersage der Prognose bei denjenigen Brustkrebspatientinnen mit frühem hormonrezeptor-positiven, HER-

2-negativem Mammakarzinom additiv Multigentests angewandt werden. Dies betrifft insbesondere solche Patientinnen, bei denen nach Berücksichtigung konventioneller klinisch-pathologischer Marker keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie getroffen werden kann (5).

In Deutschland betrifft dies pro Jahr rund 20.000 Patientinnen, bei denen nach Beurteilung etablierter klinisch-pathologischer Kriterien weiterhin Unklarheit über die Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie besteht und bei denen demnach eine Indikation zur Durchführung einer der unten aufgeführten Multigenassays vorliegt (131). Die Grundlage dieser molekularen Testsysteme ist es, prognostisch relevante Genexpressionsmuster mittels Durchführung von Mikroarrayanalysen für RNA beziehungsweise der Durchführung einer q-RT-PCR (quantitative Reverse Transkriptase Echtzeit PCR) nachzuweisen.

In Deutschland werden vornehmlich vier kommerziell erhältliche Genexpressionstests für solche ausgewählten Patientinnen empfohlen. Zu diesen prognostischen Genexpressionssignaturen zählen EndoPredict®, MammaPrint®, Oncotype DX Breast Recurrence Score® und Prosigna®, die im Folgenden näher charakterisiert werden.

Bei **EndoPredict®** handelt es sich um einen Genexpressionsassay, der acht tumorassoziierte Risikogene sowie drei Referenzgene umfasst (132). EndoPredict® wurde auf der Grundlage eines Patientinnenkollektivs entwickelt, welches zuvor ausschließlich mit adjuvanter Tamoxifentherapie behandelt wurde. Die exprimierten RNA-Level der acht krebsrelevanten Gene können mithilfe von q-RT-PCR-Assays quantifiziert werden und nach der Analyse eine Einteilung der Proben in Gruppen mit hohem und niedrigem Rezidivrisiko durchgeführt werden. Die Beurteilung der Höhe des Rezidivrisikos dient als Entscheidungshilfe zur Beurteilung der Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie. Der EndoPredict® Risikoscore kann zusätzlich mit etablierten klinisch-pathologischen Faktoren wie der Tumorgroße und der Anzahl befallener Lymphknoten kombiniert und als EPclin-Index angegeben werden. Diese Kombination des Genexpressionsassays mit klinischen Risikofaktoren führte zu einer deutlich verbesserten Differenzierung der Risikogruppen. So konnte in zwei unabhängigen randomisierten Phase-III-Studien der Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG)-6 und ABCSG-8 eine 10-Jahres-Fernrezidivrate von 4 % bei EPclin-Niedrigrisiko-Patientinnen in beiden Studienpopulationen und eine 10-Jahres-Fernrezidivrate von 28 bzw. 22 % bei EPclin-Hochrisiko-Patientinnen festgestellt werden (132).

MammaPrint® ist ein Gentest der 70 Risikogene umfasst, die nach statistischer Analyse von Tumoren von nodal-negativen unbehandelten Patienten identifiziert wurden. Je nach Verlauf der Brustkrebserkrankung waren die Genexpressionmuster unterschiedlich ausgeprägt, so dass nach der Analyse von unterschiedlichen Genexpressionsmustern auf das zu erwartende Rezidivrisiko geschlossen werden konnte. Bestimmte Gene wurden vor allem bei denjenigen Patientinnen nachgewiesen werden, die innerhalb von 5 Jahren Metastasen entwickelten, während andere Genexpressionsmuster eher bei Patientinnen vorzufinden waren, die mindestens 5 Jahre krankheitsfrei blieben (133).

Der Risikoscore **Oncotype DX**® ist ebenfalls ein RT-PCR-Assay, der die Expression von 21 RNA-transkribierten Genen misst, die aus formalinfixierten Geweben extrahiert wurden (134). Vergleichbar zu EndoPredict® wurde dieser Test ebenfalls für Patientinnen mit ER-positivem, nodal-negativem Brustkrebs entwickelt, die mit adjuvanten Tamoxifen behandelt wurden. Nach Auswertung erfolgt eine Einteilung der Patientinnen in Subgruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Fernrezidivrisiko.

Zuletzt kann bei Patientinnen mit unklarem Rezidivrisiko auch der **Prosigna**®-Assay (PAM50) angewandt werden. Dieser Assay ermöglicht die Einteilung von Risikogruppen auf der Grundlage der vier molekularen Subtypen (Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, Basal-like) mittels der Analyse von 50 Risikogenen (135). Die zugrundeliegende Rationale dieses Assays ist die Feststellung, dass diese Brusttumorsubtypen biologisch unterschiedliche Krankheitsentitäten darstellen und somit die Grundlage für die Erstellung eines Rückfallrisikoscores (ROR) darstellen können, der eine Einteilung in drei Rezidivrisikogruppen ermöglicht.

3. Patientinnendaten und Methoden

3.1. Auswahl des Patientinnenkollektivs

In dem untersuchten Kollektiv befinden sich 421 Patientinnen, die alle aufgrund ihres Mammakarzinoms im Zeitraum von 1985 bis 2000 an der Universitätsfrauenklinik in Mainz operiert wurden.

Einschlusskriterien

Die retrospektive Datenanalyse umfasst Patientinnen, die folgende

Einschlusskriterien aufweisen müssen:

- invasives nicht-metastasiertes Mammakarzinom
- Erstdiagnose und anschließende Operation
- keine befallenen Lymphknoten
- daraus resultierend keine sich anschließende medikamentöse Therapie

In diese Arbeit eingeschlossen wurde 408 Patientinnen. Es wurden diejenigen Frauen ausgeschlossen, bei denen ein intraduktales Mammakarzinom vorlag (n = 11). Zusätzlich lag bei zwei der Patientinnen ein Alter von > 85 Jahren bei Erstdiagnose vor. Die Eingabe von Patientinnendaten in das Prognosetool Predict ist außerhalb der Altersgrenzen von 25 bis 85 Jahren ist nicht möglich, sodass ein Ausschluss dieser Patientinnen erfolgt ist.

3.2. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte anhand der Einsicht in archivierte Akten in Papierform, Tumorboardprotokolle und Mikrofilme im Archiv der Universitätsfrauenklinik in Mainz. Aus den Tumorboardprotokollen konnten für das Patientinnenkollektiv Informationen über den Krankheitsverlauf, Histologie, Operationsdaten, TNM-Status, Hormonrezeptorstatus und weitere Prognosefaktoren, falls diese ermittelt werden konnten, gesammelt und tabellarisch zusammengestellt werden. Hieraus ergab sich dann die individuelle Therapieempfehlung¹.

Patientenakten wurden zur Validierung der im Tumorboard ermittelten Daten zu Rate gezogen. Des Weiteren wurden mithilfe der Akten zusätzlich die Anschriften der behandelnden Ärzte und der Patientin selbst ermittelt.

Mikrofilme werden angefertigt, nachdem die Papierakten 20 Jahre aufbewahrt wurden. Die erhobenen Daten entsprechen somit denen des Tumorboards und der Akten, nur das Trägermaterial variiert.

¹ Tumorboardprotokoll siehe Anhang

Viele der behandelten Patientinnen befinden sich in klinikinterner Nachsorge, was eine gezielte, regelmäßige Überwachung gewährleistet und ein aktuelles Follow-Up ermöglicht.

Erfolgte die Nachsorge außerhalb der Klinik wurden die benötigten Informationen in folgender Reihenfolge ermittelt:

1. Anschreiben des Hausarztes bzw. des behandelnden Gynäkologen,
2. telefonische Patientinnen – oder Hinterbliebenenbefragung.

Im Schreiben an den Arzt wurden folgende Auskünfte erbeten²

- Ergab sich im Krankheitsverlauf der Patientin eine Metastase oder ein Rezidiv, wenn ja: Welche Behandlung folgte daraus?
- Wann hat der letzte Patientenkontakt stattgefunden?
- Ist die Patientin verstorben?
wenn ja: Datum und Ursache (tumorbedingt oder interkurrent).

Konnten die über die Aktenrecherche ermittelten Ärzte keinen Beitrag zur Klärung dieser Fragen leisten, wurden im zweiten Schritt die Patientinnen selbst telefonisch kontaktiert. Die entsprechenden Telefonnummern wurden den Akten entnommen oder im Internet recherchiert. Sämtliche Gespräche wurden von der Uniklinik aus geführt.

Nach kurzer Vorstellung und Aufklärung über den Anlass der Befragung wurden alle Patientinnen auf die Freiwilligkeit ihrer Angaben hingewiesen.

Die dann gestellten Fragen entsprachen denen des Arztbriefes.

Zu Datenverlust kam es durch nicht auffindbare Dokumente, Abweichung von Therapieempfehlungen und somit nicht längeres Erfüllen der Einschlusskriterien oder nicht länger erreichbaren Ärzten oder Patientinnen.

Die retrospektiven Analysen sind genehmigt durch die Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz.

² Anschreiben an den Hausarzt/Gynäkologen im Anhang

Folgende Patientinnendaten wurden erhoben:

Beobachtungsvariablen

- Geburtsdatum
- Operationsdatum (Alter bei Operation)
- Operationsart
- Verstorben (ja/nein): an Tumor / an anderer Ursache / an unbekannter Ursache
- Metastase (ja/nein), Datum der Diagnose
- Rezidiv (ja/nein), Datum der Diagnose
- Zweitkarzinom (ja/nein), Datum der Diagnose

Potentielle Prognosefaktoren

- T-Stadium
- Grading
- Tumortyp
- angioinvasives Wachstum
- Östrogenrezeptorstatus
- Progesteronrezeptorstatus
- HER2
- Ki-67-Proliferationsindex (mithilfe von MIB-1-Antikörper)
- Urokinaserezeptor (uPA)
- Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1)
- Anzahl der entnommenen Lymphknoten

3.3. Nachbeobachtungszeit

Die realisierte Nachbeobachtungszeit des beobachteten Patientinnenkollektivs variiert zum Teil stark. Als Nachbeobachtungszeitraum wird die Zeit zwischen dem dokumentierten Operationsdatum und dem Datum der letzten Dateneingabe zur jeweiligen Patientin definiert.

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum liegt bei 16,62 Jahren (16 Jahre und 226 Tage), der Median liegt bei 18,03 Jahren. Der kleinste Nachbeobachtungszeitraum liegt bei nur 16 Tagen, während der längste Nachbeobachtungszeitraum bei 36,34 Jahren liegt. Die letzte Nachbeobachtung fand am 03. Dezember 2021 statt.

In der untenstehenden Abbildung wurden die dokumentierten Nachbeobachtungszeiträume gruppiert dargestellt. Dabei wurde bei 359 Patientinnen (87,99 %) ein Nachbeobachtungszeitraum von 5 oder mehr Jahren realisiert. Bei 298 Patientinnen (73,04 %) konnte eine Nachverfolgung nach mindestens 10 Jahren ausgehend dem dokumentierten Operationszeitpunkt durchgeführt werden. Bei 232 Patientinnen (56,86 %) fand die Nachbeobachtung mindestens 15 Jahre nach dem dokumentierten Operationsdatum statt.

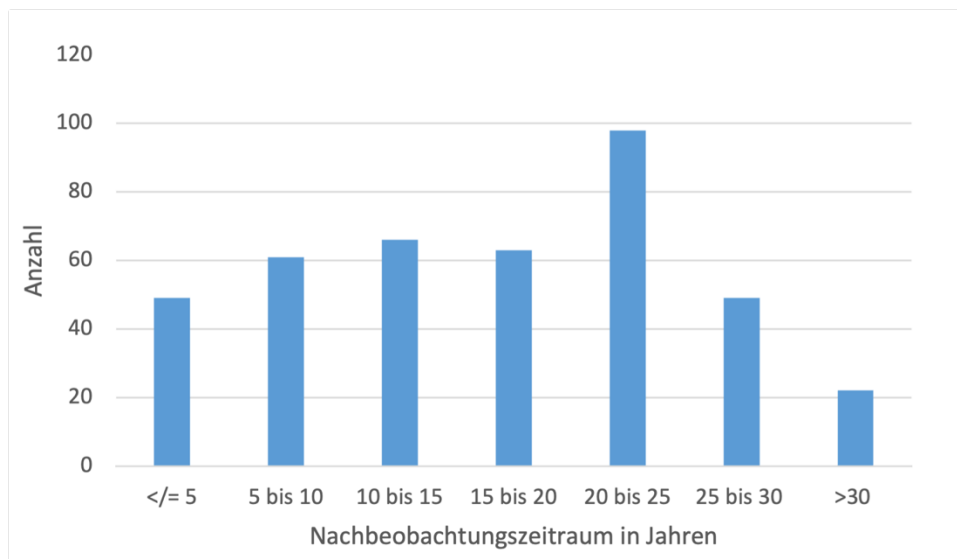
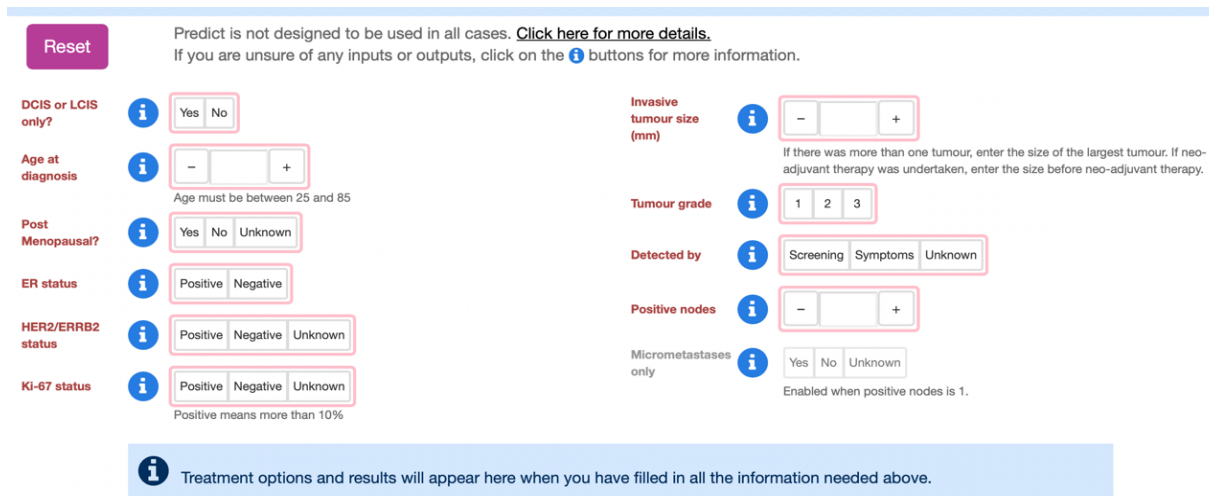


Abbildung 2: Nachbeobachtungszeitraum

3.4. Informationen zur Dateneingabe ins Prognosetool

Darstellung der erfragten Prognoseparameter im Onlinetool Predict



Reset

Predict is not designed to be used in all cases. [Click here for more details.](#)
If you are unsure of any inputs or outputs, click on the **i** buttons for more information.

DCIS or LCIS only? **i** Yes No

Age at diagnosis **i** - +
Age must be between 25 and 85

Post Menopausal? **i** Yes No Unknown

ER status **i** Positive Negative

HER2/ERBB2 status **i** Positive Negative Unknown

KI-67 status **i** Positive Negative Unknown
Positive means more than 10%

Invasive tumour size (mm) **i** - +
If there was more than one tumour, enter the size of the largest tumour. If neo-adjuvant therapy was undertaken, enter the size before neo-adjuvant therapy.

Tumour grade **i** 1 2 3

Detected by **i** Screening Symptoms Unknown

Positive nodes **i** - +

Micrometastases only **i** Yes No Unknown
Enabled when positive nodes is 1.

i Treatment options and results will appear here when you have filled in all the information needed above.

<https://breast.predict.nhs.uk/tool> (access: 10.01.2023, 12:00)

Abbildung 3: Predict Eingabefenster

Die Dateneingabe in das Prognosetool Predict erfolgte durch Eingabe der im Rahmen der Datenerhebung erfassten Patientinnendaten. Im folgenden Abschnitt werden die einzelnen erfragten Parameter erläutert und die den eingegebenen Werten zugrundeliegenden Definitionen dargestellt.

DCIS oder LCIS

Das Prognosemodell ist nicht für DCIS (Duktales in situ Karzinom) oder LCIS (Lobuläres in situ Karzinom) geeignet, es sei denn, es liegt zusätzlich ein invasiver Tumor vor. Im Falle des Mainzer Patientinnenkollektivs erfolgte vor Eingabe der Daten in das Onlinetool ein Ausschluss von denjenigen Patientinnen, bei denen ausschließlich ein DCIS nachgewiesen wurde.

Diagnosealter

Das Alter der Patientinnen muss zur Auswertung im Onlinetool zwischen 25 und 85 Jahren liegen. Demnach erfolgte ein Ausschluss von insgesamt zwei Patientinnen infolge eines Diagnosealters nach dem 85. Lebensjahr.

Postmenopausenstatus

Zum Postmenopausenstatus lagen in unserem Patientinnenkollektiv keine Aussagen vor. Wir haben uns gemäß dem durchschnittlichen Menopauseneintrittsalter von 50 bis 52 Jahren für die Eingabe einer Patientin unter dem 50. Lebensjahr als prämenopausal und entsprechend ab dem 50. Lebensjahr als postmenopausal entschieden. Der Menopausenstatus ist für die im weiteren Verlauf durchgeführte Analyse von zu vernachlässigender Bedeutung, da sich die Angabe der Menopausenstatus lediglich auf die Empfehlung einer möglichen Bisphosphonattherapie durch das Onlinetool auswirkt, nicht aber auf die Überlebenszeitprognosen selbst. Daher hätte selbst eine Eingabe des Menopauseneintrittsalters von 55 Jahren nicht zu einer Veränderung der Ergebnisse dieser Studie geführt.

ER-Status

Die Eingabe des Östrogenrezeptorstatus in das Prognosetool erfolgte dichotomisiert. Die Bewertung des ER-Status wurde anhand des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne in den untersuchten Gewebeproben vorgenommen. Die Analysen wurden an 4 µm dünnen, formalinfixierten Schnitten durchgeführt. Es wurden folgende monoklonale Antikörper verwendet:

ER Antikörper: 1D5, Dako, Glostrup, Dänemark

Die Hormonrezeptoren wurden mittels dieser Antikörper angefärbt und der Anteil positiv angefärbter Zellen quantifiziert. Als positiv wurden nur nukleäre Signale gewertet.

Score	Anteil positiver Zellen
0	0 %
1	< 10 %
2	10-50 %
3	51-80 %
4	> 80 %

Tabelle 1: Hormonrezeptorstatus-Score

Der Hormonrezeptorstatus wurde entsprechend der aktuellen Leitlinien zum Mammakarzinom als positiv in das Prognosetool eingetragen, wenn mindestens 1 % positiver Tumorzellkerne nachgewiesen wurden, entsprechend eines Scores von 1 bis 4. Ein negativer Hormonrezeptorstatus wurde bei fehlendem Nachweis mittels Antikörper angefarbter Zellen ins Prognosetool eingetragen (5).

HER2/ERB2-Status

Die Eingabe des HER2/ERB2-Status erfolgte ebenfalls dichotomisiert. Eine mögliche Genamplifikation des c-erbB2-Gens, welches für die Expression des Membranrezeptors HER2 (human epithelial growth receptor-2) aus der Familie der Rezeptortyrosinkinasen zuständig ist, kann mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung dargestellt werden. Die an der Membranoberfläche exprimierten HER2-Rezeptoren können alternativ immunhistochemisch mittels spezifischer HER-2-Antikörper angefarbt und quantifiziert werden (136).

In diesem Kollektiv kam zunächst die immunhistochemische Darstellung der Proben zur Anwendung. Hierzu wurden die 4 µm dünnen, formalinfixierten Schnitte mit polyklonalen HER2-Antikörpern versetzt (A04485, Dako, Glostrup, Dänemark).

Für die Bewertung einer HER2-Überexpression wurde die Stärke der Färbung und der Anteil positiver Zellen beurteilt. Daraus ergibt sich der folgende Score mit Werten von 0 bis 3.

Score	HER2-Status	Färbemuster und Anteil positiver Tumorzellen
0	negativ	Keine Färbung oder Färbung in weniger als 10 % der Tumorzellen
1+	negativ	partielle membranständige Färbung in mehr als 10 % der Tumorzellen mit schwacher Färbeintensität
2+	positiv*	komplette membranständige Färbung in mehr als 10 % der Tumorzellen mit schwacher bis mäßig starker Färbeintensität
3+	positiv	komplette membranständige Färbung in mehr als 10 % der Tumorzellen mit starker Färbeintensität

Tabelle 2: HER2-Rezeptor-Score

* Der Score 2+ erfordert eine zusätzliche Aufarbeitung der Probe mittels FISH. Als HER2-positiv werden nach erfolgter FISH-Analyse nur solche Proben gewertet, bei denen in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung eine Amplifikation des Her2/neu-kodierenden Gens c-erbB2 nachgewiesen wurde.

Im Falle eines Scores von 2+ erfolgte zur genaueren Quantifizierung eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) mittels einer zweifarbigen Analysesubstanz (DakoCytomation).

Diese enthält ein orangefarbenes Spektrum zur Anfärbung des HER2-Gens (17q11.2-q12) und ein grünfarbenes Kontrollspektrum zur Centromeranfärbung des Chromosoms 17 (17p11.1-q11.1).

Die Eintragung des HER2/ErbB2-Status in das Prognosetool erfolgte demnach als negativ, wenn sich in der immunhistochemischen Auswertung ein Score von 0 oder 1+ ergab oder bei einem Score von 2+ bei zusätzlicher FISH-Negativität. Der HER2/ErbB2-Status wurde als positiv ins Prognosetool eingetragen, wenn ein Score von 2+ mit zusätzlicher FISH-Positivität oder ein Score von 3+ vorlag.

Ki-67-Status

Der monoklonale Antikörper Ki-67 weist das Kernantigen Ki-67 nach, welches nur in proliferierenden Zellen vorhanden ist (97). Zur Darstellung des Ki-67-Proteins können verschiedene Antikörper verwendet werden. Die Probenauswertung des analysierten Kollektivs erfolgte unter Verwendung des Antikörpers MIB-1, welcher im Gegensatz zum originalen Ki-67-Antikörper, welcher nur bei frischen oder gefrorenen Gewebeproben angewendet werden kann, auch zur Anfärbung von den beim Mainzer Kollektiv vorliegenden Parafinschnitten verwendet werden kann (137).

Der sich aus der Auswertung der Anfärbung ergebende Proliferationsindex setzt sich aus den MIB-1-positiven Zellen pro 100 Tumorzellen zusammen. Daraus ergibt sich der folgende Score mit Werten von 1 bis 4. Je kleiner der Proliferationsindex ist, umso niedriger die Wachstumsaktivität des Gewebes.

Score	Proliferationsindex	MIB-1-positive Zellen
1	0-5	0-5 / 100 Tumorzellen
2	6-19	6-19 / 100 Tumorzellen
3	20-49	20-49 / 100 Tumorzellen
4	≥ 50	≥ 50 / 100 Tumorzellen

Tabelle 3: Mib-1-Score

Die Eingabe des Ki-67-Status ins Prognosetool erfolgte dichotomisiert als Ki-67-positiv und -negativ. Bezüglich des Grenzwertes zur Einteilung von Ki-67-positiven und -negativen

Tumoren gibt es keine einheitlichen Vorgaben (137). Grenzwerte zur Unterscheidung von Risikogruppen anhand des Ki-67-Proliferationsindex variieren in verschiedenen Studien von 1-30 % (15). Anhand der von Petrelli et al. durchgeführten Metaanalyse ergab sich, dass insbesondere bei einem cut-off-Wert von > 25 % im Vergleich zu niedrigeren Ki-67-Expressionsraten von einem höheren Sterberisiko ausgegangen werden kann.

Die Bewertung des Ki-67-Indizes in unserem Studienkollektiv erfolgte wie oben gezeigt anhand eines vierstufigen Scores. Annäherungsweise haben wir uns für einen Grenzwert von ≥ 20 % zur Unterscheidung eines positiven respektive negativen Ki-67-Status entschieden.

Im Prognosetool Predict wurde der Ki-67-Status von Patientinnen als negativ eingetragen, wenn ein Proliferationsindex von bis zu 19 % nachweisbar war, was einem Score von 1 und 2 in der pathohistologischen Bewertung entsprach. Als positiv wurde ein Proliferationsindex ab 20 % gewertet, was einem Score von 3 oder 4 entsprach. Bei der Eingabe des Ki-67-Status wird im Prognosetool Predict ein cut-off-Wert von 10 % zur Unterscheidung Ki-67-positiver und -negativer Tumoren vorgeschlagen, von dem in der vorliegenden Arbeit aus Praktikabilitätsgründen abgewichen wurde.

Invasive Tumorgröße

Die Eingabe der Tumorgröße erfolgte unter Angabe der gemessenen Größe in Millimeter. Im Falle mehrerer Tumorherde wurde die Größe des größten gemessenen Herdes in das Prognosetool eingegeben.

Grading

Das histologische Grading erfolgte auf Grundlage der Modifikation des von Bloom und Richardson veröffentlichten Grading-Systems nach Elston und Ellis (14). Bei dieser Einteilung werden histologische und zytologische Kriterien semiquantitativ beurteilt. Hierbei wurden für die Merkmale Tubulusausbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate jeweils Punktwerte von 1 bis 3 vergeben, aus denen in der Folge ein Summenscore mit 3 bis 9 Punkten gebildet wurde.

Mithilfe des Grading ("G") lässt sich beschreiben, wie sehr sich die Krebszellen von normal differenzierten Zellen unterscheiden.

Merkmale	Kriterien	Score
Tubulusausbildung	> 75 %	1
	10-75 %	2
	< 10 %	3
Kernpolymorphie	gering	1
	mäßig	2
	stark	3
Mitoserate * (Mitosen/10 HPF)	0-5	1
	6-11	2
	≥ 12	3

= Summenscore: 3 bis 9

Summenscore	Grading	Definition
3, 4, 5	G1	gut differenziert
6, 7	G2	mäßig differenziert
8, 9	G3	schlecht differenziert
<p><i>* HPF = high power field: Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus</i></p>		

Tabelle 4: modifiziertes Grading nach Elston und Ellis

Das Grading der Gewebeproben des Mainzer Patientinnenkollektivs wurde von zwei Untersuchern mit langjähriger Erfahrung im Bereich der pathohistologischen Beurteilung im Bereich der Brustkrebsdiagnostik ausgewertet. Beiden war der Krankheitsverlauf der Patientinnen von denen die Gewebeproben untersucht worden sind nicht bekannt. Bei divergierenden Ergebnissen bezüglich des Gradings wurden diese reevaluiert und ein Konsens erzielt.

G1 (gut differenziert)	langsames Zellwachstum, ähnlich zu gesunden Zellen
G2 (mäßig differenziert)	schnelleres Zellwachstum, weniger ähnlich zu gesunden Zellen
G3 (schlecht differenziert)	deutlich beschleunigtes Zellwachstum, stark verändert im Vergleich zu gesunden Zellen

Tabelle 5: Bedeutung des Gradings

Detektionsmodus

Im Prognosetool gibt es die Möglichkeit der Auswahl des Modus der Tumordetektion: im Screening detektiert, infolge von Symptomen detektiert oder Angabe eines unbekanntem Detektionsmodus. Bei dem untersuchten Patientinnenkollektiv liegen keine Informationen bezüglich des Detektionsmodus vor, sodass bei der Dateneingabe ins Prognosetool bei allen Patientinnen der Detektionsmodus "Unknown" in die Berechnung eingegangen ist.

Positive Lymphknoten

Im Prognosetool kann die Zahl der positiv detektierten Lymphknoten eingetragen werden. Die Einschlusskriterien für Mainzer Studienkollektiv sahen einen fehlenden Tumornachweis in den abfließenden Lymphknotenstationen vor. Dementsprechend wurde bei allen Patientinnen "0" im Feld für die Lymphknotenanzahl eingegeben.

3.5. Informationen zu weiteren erfassten Prognosefaktoren

Neben der Analyse der im klinischen Prognosealgorithmus erfragten und im vorherigen Kapitel beschriebenen Prognosefaktoren, soll zudem der Einfluss weiterer Faktoren auf die Prognose beurteilt werden, die zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht Eingang in das Programm Predict gefunden haben. Im Folgenden werden die Methoden zur Erfassung und Einteilung dieser zusätzlichen Prognosefaktoren beschrieben.

Tumorstadium nach TNM-Klassifikation

Das Tumorstadium ist Teil der TNM-Klassifikation, mithilfe derer eine Einteilung des Mammakarzinoms erfolgt. Beurteilt werden die Größe des Primärtumors (T) und dessen Ausbreitung mittels Lymphnotenbefall (N) und Metastasen (M). Die Einteilung erfolgte unter Verwendung der aktuell gültigen 8. Auflage der TNM-Klassifikation (138).

Tumorstadium	Definiton
Tx	Keine Beurteilung möglich
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor (z.B. nach neoadjuvanter Therapie)
Tis	Carcinoma in situ (DCIS, LCIS oder M.Paget der Mamille)
T1	Tumorgröße ≤ 2 cm T1mi: Mikroinvasion $\leq 0,1$ cm T1a: $\leq 0,5$ cm T1b: $> 0,5$ cm $\leq 1,0$ cm T1c: $> 1,0$ cm $\leq 2,0$ cm
T2	Tumorgröße $> 2,0$ cm und $\leq 5,0$ cm
T3	Tumorgröße > 5 cm
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Haut oder Brustwand

Tabelle 6: Tumorstadien nach TNM-Klassifikation 8. Auflage

In das Mainzer Patientinnenkollektiv sind ausschließlich Patientinnen mit Tumoren der TNM-Klassifikation T1a, N0, M0 bis T3, N0, M0 eingegangen.

Tumortyp

Bei allen nachgewiesenen invasiven Mammakarzinomen wurde eine histologische Typisierung anhand der zum Diagnosezeitpunkt aktuellen 2. Edition der WHO-Klassifikation durchgeführt (139). Demnach konnten neben dem am häufigsten vorkommenden invasiv duktalem Typ, invasiv-lobuläre Karzinome sowie seltenere Typen (tubuläre, muzinöse, papilläre, medulläre, duktutubuläre und gemischte Karzinome) beschrieben werden.

Gemäß der aktuell bestehenden 4. Edition der WHO-Klassifikation werden invasiv duktales Karzinome zur Gruppe der invasiven Karzinome ohne speziellen Typ (invasive carcinoma of no special type, NST) gezählt, welche ungefähr 75 % aller histologisch klassifizierten Mammakarzinome ausmachen (35).

Progesteronrezeptorstatus

Die Beurteilung des Progesteronrezeptorstatus erfolgte äquivalent zur oben beschriebenen Auswertung des Östrogenrezeptorstatus anhand des Prozentsatzes mittels monoklonaler Antikörper angefärbter positiver Tumorzellkerne. Zur Anfärbung der Progesteronrezeptoren wurden folgende Antikörper verwendet:

PR-Antikörper: PgR 636, Dako, Glostrup, Dänemark

Nach Anfärbung erfolgte die Auswertung des Anteils positiver nukleärer Signale und eine Bewertung mittels des Scores, welcher auch für den Östrogenrezeptorstatus vorgestellt und angewandt wurde.

Angioinvasives Wachstum

Die Beurteilung des angioinvasiven Wachstums erfolgte anhand der Auswertung der Originalbefunde der gynäko-pathologischen Abteilung der Universitätsfrauenklinik Mainz. Unter angioinvasivem Wachstum werden für das vorliegende Kollektiv sowohl das Vorliegen einer Haemangiosis carcinomatosa als auch einer Lymphangiosis carcinomatosa zusammengefasst.

Urokinaserezeptor (uPA) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1)

Die uPA und PAI-1-Konzentrationen wurden mittels ELISA (enzyme-linked-immunoabsorbent assay) bestimmt. Die entnommenen Gewebeproben wurden für diese Untersuchung

postoperativ kryokonserviert und dann mittels folgender zertifizierter ELISA-Tests ausgewertet:

uPA: Imubind 894 (American Diagnostic Inc., Greenwich, CT)

PAI-1: Imubind 821 (American Diagnostic Inc., Greenwich, CT)

Der uPA- und PAI-1-Gehalt in der Gewebeprobe wurde in Nanogramm pro Milligramm Tumorprotein angegeben.

Anzahl entnommener Lymphknoten

Zuletzt wurden bei der Operation die Gesamtzahl der entnommenen Lymphknoten für jede operierte Patientin erfasst und deren Rolle für die Langzeitprognose beurteilt.

3.6. Statistische Methoden

Die Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel erfasst und in der Folge mit dem Statistikprogramm SPSS Version 23.0, sowie dem Statistikprogramm R ausgewertet.

Die Schätzung der Überlebensraten erfolgte mithilfe der Kaplan-Meier-Methode, der Vergleich des Einflusses unterschiedlicher Ausprägungen der untersuchten Prognosevariablen mittels des Log-Rank-Tests.

Für die sich anschließende multivariate Analyse wurde eine Cox-Regressionsanalyse mit Angabe der Hazard Ratio (HR) für ausgewählte Prognosefaktoren durchgeführt.

Die angegebenen p-Werte wurden anhand des üblichen Wertes von α (alpha) = 0,05 als Signifikanzniveau beurteilt, das heißt, dass ein Unterschied als signifikant beurteilt wurde, wenn der zugehörige p-Wert kleiner als 0,05 ($p < 0.05$) war.

Bei der Analyse der Prognosegenauigkeit des Onlinetools Predict wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewandt. Zunächst wurde für jede einzelne Patientin anhand der in der Eingabemaske des Prognosetools Predict (siehe Kapitel 3.4) geforderten Informationen eine Prognosevorhersage für die von Predict erwartete Überlebensrate nach 5, 10 und 15 Jahren generiert und diese in der Folge mit dem tatsächlich beobachteten Überleben verglichen. Die mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests errechneten p-Werte beziehen sich auf die Differenz zwischen der von Predict vorhergesagten Überlebensrate und der tatsächlich beobachteten Überlebensrate für das Mainzer Kollektiv.

In der Folge wurde die Diskriminierungsgenauigkeit von Predict für das untersuchte Kollektiv beurteilt, das heißt dessen Fähigkeit Patientinnen die in den beobachteten Zeiträumen überleben, beziehungsweise erkrankungsfrei bleiben, von solchen Patientinnen zu unterscheiden die nach 5, 10 und 15 Jahren versterben, beziehungsweise eine Metastase, ein Rezidiv oder ein Zweitkarzinom aufweisen. Die diskriminatorische Genauigkeit wurde anhand einer Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve grafisch dargestellt und durch die Fläche unter der ROC-Kurve (Area under Curve (AUC)) quantifiziert. Zudem wurde die prognostische Validität anhand der Testgütekriterien Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert beurteilt.³

3.7. Beschreibung des Kollektivs

In diesem Abschnitt soll das Kollektiv nun hinsichtlich seiner Häufigkeitsverteilungen näher charakterisiert werden.

3.7.1. Alter

Die Erfassung des Alters der Patientinnen erfolgte anhand des Zeitpunktes der Operation. Der Altersdurchschnitt betrug 58,17 Jahre bei einer Standardabweichung von $s = 12,09$ Jahre. Die jüngste Patientin war bei Diagnosestellung 32 Jahre alt. Die älteste eingeschlossene Patientin war 84 Jahre alt. Der Median lag bei 58 Jahren.

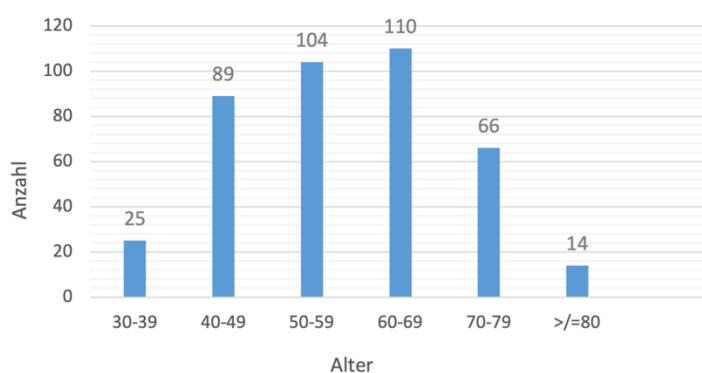


Abbildung 4: Altersverteilung gruppiert

3.7.2. Tumorgroße

Die Tumorgroße wurde für das gesamte Patientinnenkollektiv in Millimetern ermittelt. Die durchschnittliche Tumorgroße lag bei 19 mm mit einer Standardabweichung von $s = 9,38$ mm. Der kleinste entnommene Tumor hatte eine Größe von 2 mm, der größte Tumor war 60 mm. Der Median betrug 17,0 mm.

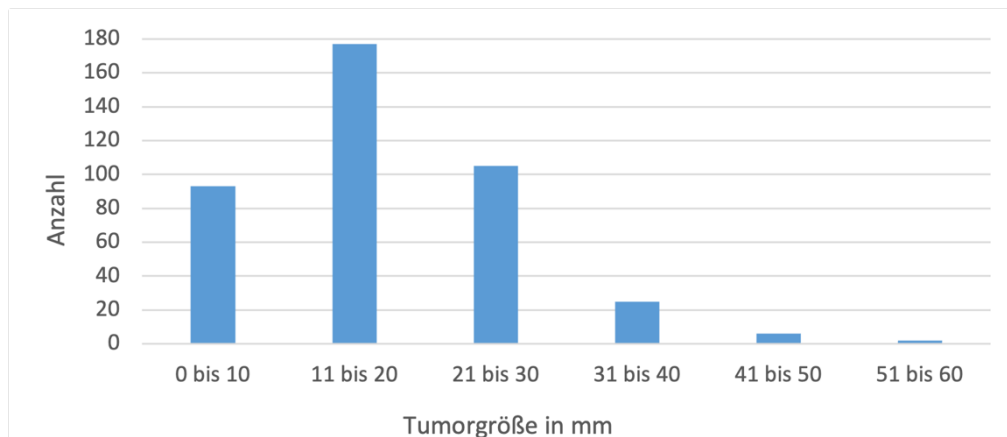


Abbildung 5: Tumorgröße gruppiert

Am häufigsten wurden Tumoren mit einer Größe von 11-20 mm entnommen (43,38 %). Nachfolgend wurden mit 25,74 % Tumoren mit einer Größe von 21-30 mm entnommen. 22,79 % der Tumoren hatten eine Größe von 0-10 mm. Der Anteil von Tumoren über 30 mm war mit insgesamt 33 Tumoren (8,09 %) am geringsten.

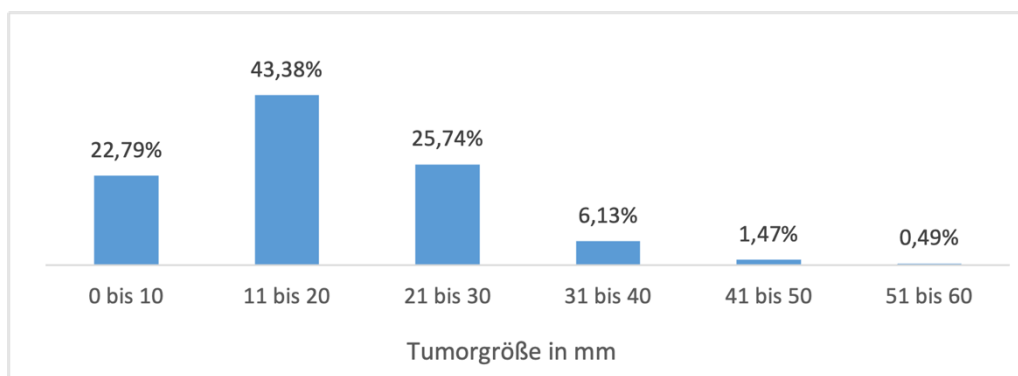


Abbildung 6: Tumorgröße prozentual

3.7.3. Tumorstadium (TNM)

Das TNM-Stadium wurde gemäß der aktuell gültigen 8. Auflage der TNM-Klassifikation angegeben. Für das Stadium "T", welches die Ausdehnung des Primärtumors beschreibt, liegen folgende Stadienverteilungen vor:

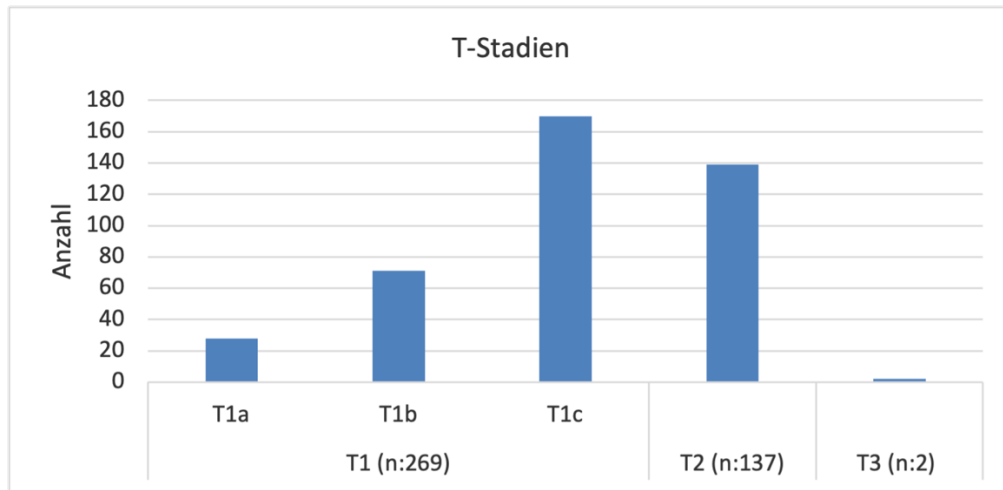


Abbildung 7: Tumorstadien nach TNM

Insgesamt wiesen 269 (65,93 %) der Tumore ein T1-Stadium auf. Darunter befanden sich 28 Tumore (6,86 %) mit einer Größe von bis zu 5 mm (T1a), 71 Tumore (41,67 %) mit einer Größe zwischen 6 und 10 mm (T1b) und 170 Tumore (41,67 %) deren Größe zwischen 11 und 20 mm lag (T1c). 137 Tumore (33,50 %) die zwischen 21 und 50 mm groß waren, wurden ins Tumorstadium T2 eingeordnet. Nur 2 Patientinnen wiesen Tumoren > 50 mm auf (< 1%), entsprechend einem Tumorstadium T3.

3.7.4. Zahl entnommener Lymphknoten

Beim vorliegenden Patientinnenkollektiv wurde als Einschlusskriterium ein fehlender Nachweis befallener Lymphknoten vorausgesetzt. Die für dieses Kriterium notwendige pathologische Lymphknotenuntersuchung umfasste in diesem Kollektiv durchschnittlich die Analyse von 26 entnommenen Lymphknoten (Mittelwert: 26, Median: 25). Die kleinste Zahl entnommener Lymphknoten lag bei 7, maximal wurden 63 Lymphknoten entnommen.

3.7.5. Operationsart

Es wurden 224 Patientinnen (54,90 %) brusterhaltend operiert, währenddessen 184 Patientinnen (45,10 %) eine Ablatio erhielten.

3.7.6. Angioinvasives Wachstum

Der Nachweis angioinvasiven Wachstums erfolgte bei 74 der 408 Patientinnen (18,1 %). Bei den restlichen 334 Patientinnen (81,9 %) unseres Kollektivs konnte kein angioinvasives Wachstum festgestellt werden.

3.7.7. Grading

Bei der Angabe des Differenzierungsgrades nach Elston und Ellis ergab sich ein Stadium G1 (gut differenzierte Tumore) bei 105 Tumoren (25,7 %). Ein G2-Stadium (mäßig-differenzierte Tumore) fand sich bei 221 Patientinnen. Mit einem Anteil von 54,2 % stellten die mäßig-differenzierten Tumore somit die größte Gruppe dar. Tumoren des Differenzierungsgrades G3 lagen bei 82 Patientinnen (20,1 %) vor.

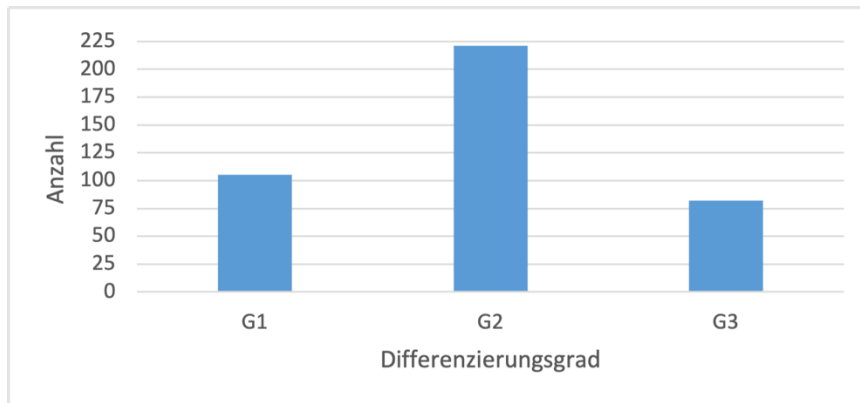


Abbildung 8: Differenzierungsgrad

3.7.8. Histologischer Subtyp

Im untersuchten Kollektiv konnten verschiedene histologische Subtypen gefunden werden. Dabei dominierte das duktales Mammakarzinom deutlich mit einem Auftreten bei 285 Patientinnen (69,85 %). Ein lobuläres Karzinom lag bei 64 Patientinnen (15,69 %) vor, gefolgt von 27 Patientinnen bei denen ein tubuläres Mammakarzinom beschrieben wurde (6,62 %). Jeweils 9 Patientinnen wiesen ein muzinöses oder ein medulläres Karzinom auf (jeweils 2,21 % muzinöse bzw. medulläre Mammakarzinome). Die restlichen nachgewiesenen Tumortypen sind in der untenstehenden Abbildung in der Gruppe "Sonstige" zusammengefasst. Dabei handelte es sich um gemischte, mikroinvasive DCIS (< 0,1 cm Invasivität), ductutubuläre und papilläre Karzinome, die jeweils mit rund einem Prozent vertreten waren.

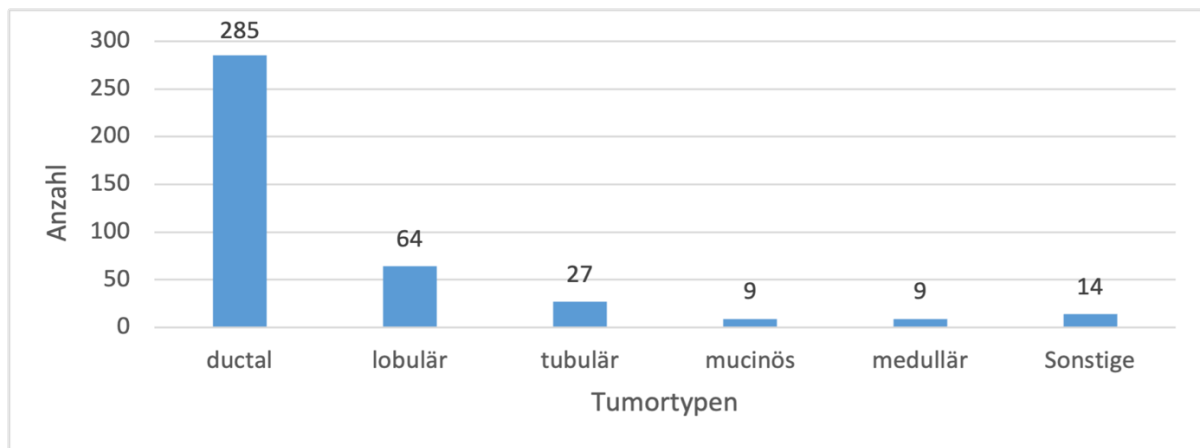


Abbildung 9: histologische Subtypen

3.7.9. ER-Status

Im untersuchten Patientinnenkollektiv befanden sich 96 Frauen (23,53 %) mit fehlendem Nachweis Östrogenrezeptor-positiver Zellen (ER-negativ). Als Östrogenrezeptor-positiv (ER-positiv) wurden alle Patientinnen mit einem Nachweis von mindestens 1 % positiver Tumorzellkerne beschrieben. Im gesamten Kollektiv waren 312 Frauen (76,47 %) ER-positiv. Eine detaillierte Aufteilung der Patientinnen nach Anteil der positiv angefärbten Tumorzellen ergab die folgende Verteilung:

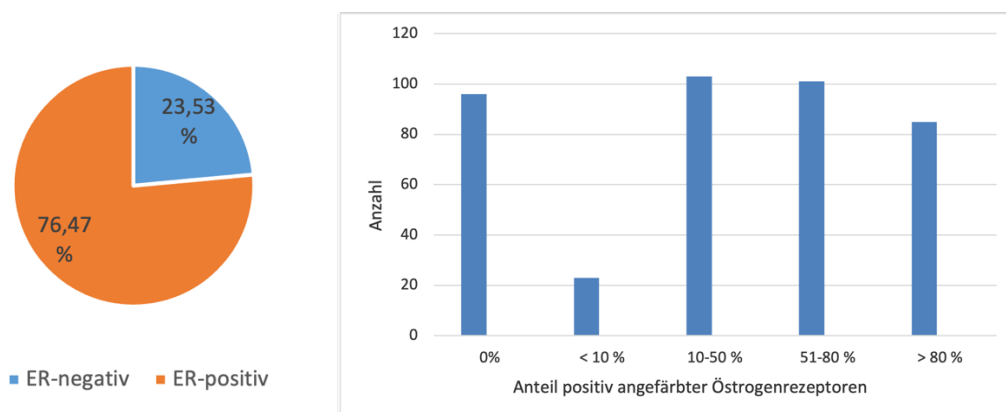


Abbildung 10: Östrogenrezeptorstatus

Aufgrund von Studienergebnissen, die davon ausgehen, dass bei geringer Östrogenrezeptorpositivität von weniger als 10 % positiv gefärbten Tumorzellen, die entsprechenden Tumoren in ihrer Prognose eher den Östrogenrezeptor-negativen Tumoren zuzuordnen sind, wurde eine weitere Unterteilung des Östrogenrezeptorstatus vorgenommen.

Die Unterteilung ergab für die Gruppe ER-negativ 96 Frauen (23,53 %), ER-gering-positiv mit dem Nachweis von 1 bis 9 % positiver Tumorzellen 23 Frauen (5,64 %) und für ER-positiv ab einem Anteil positiver Tumorzellen von ≥ 10 % (289 Frauen (70,83 %)).

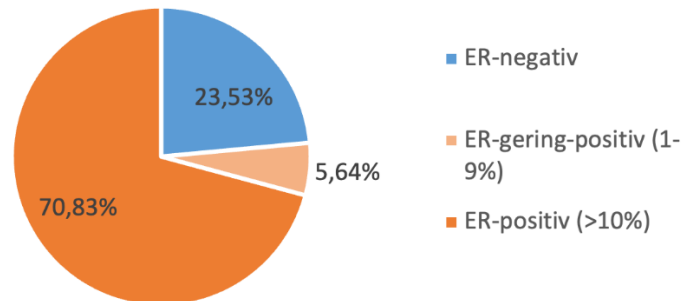


Abbildung 11: Östrogenrezeptorstatus, Anteil gering-positiv

3.7.10. PR-Status

Der Beschreibung des Progesteronrezeptorstatus (PR-Status) liegen die gleichen Überlegungen zugrunde wie dem Östrogenrezeptorstatus. Insgesamt waren 128 (31,37 %) der Patientinnen PR-negativ und 280 (68,62 %) PR-positiv. Die detaillierte Aufteilung anhand des Anteils positiv gefärbter Progesteronrezeptoren ergab folgende Verteilung:

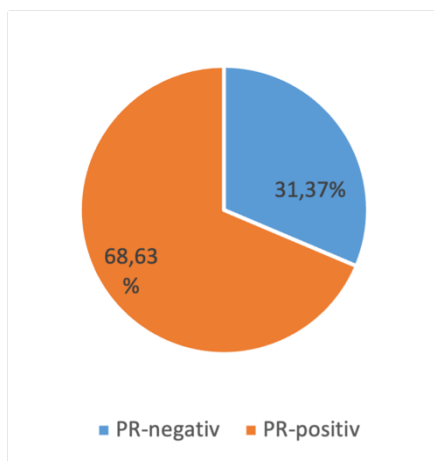


Abbildung 12: Progesteronrezeptorstatus

Hinsichtlich der Unterteilung des Progesteronrezeptorstatus in die Gruppen PR-negativ (0 % PR-pos. Tumorzellen), PR-gering-positiv (1 bis 9 % PR-pos. Tumorzellen) und PR-positiv (\geq 10 % PR-pos. Tumorzellen) ergab sich die folgende Verteilung:

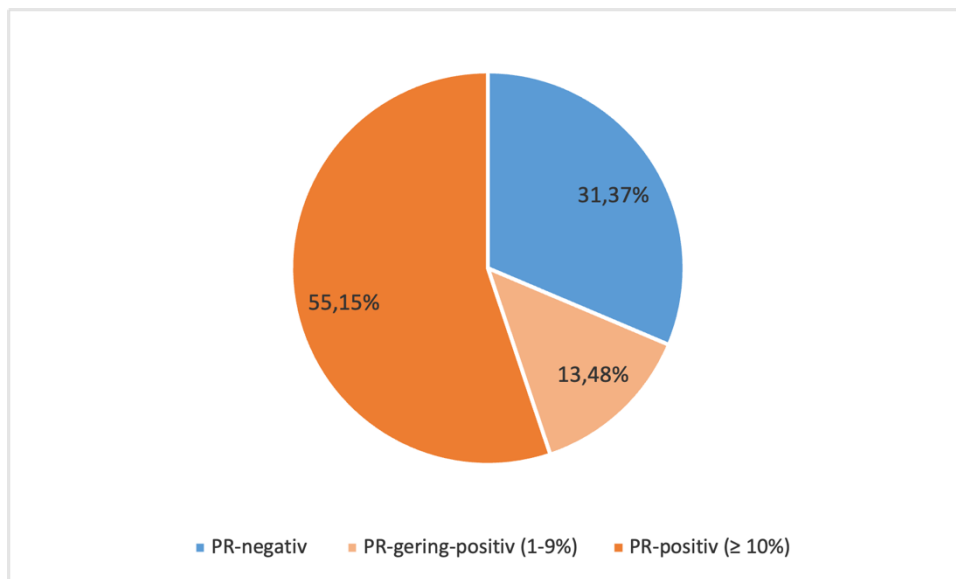


Abbildung 13: Progesteronrezeptorstatus, Anteil gering positiv

3.7.11. HER2/ERB2-Status

Nach Anwendung des in Kapitel 3.3. beschriebenen Vorgehens zur Auswertung des HER2-Status, zeigten sich in der immunhistochemischen Beurteilung 153 (37,50 %) der Proben mit einem Score 0 (< 10 % Tumorzellen angefärbt). Einen Score von 1+ (> 10 % Tumorzellen partiell angefärbt) fanden wir bei 188 (46,08 %) der Proben. Ein Score von 2+ (> 10% der Zellen komplett, aber in schwacher Farbintensität angefärbt) wurde bei 12 Proben (2,94 % beschrieben. Zur differenzierteren Einschätzung des HER2-Status wurde bei diesen Proben anschließend noch eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zum Nachweis eines amplifizierten c-erbB2-Gens durchgeführt.

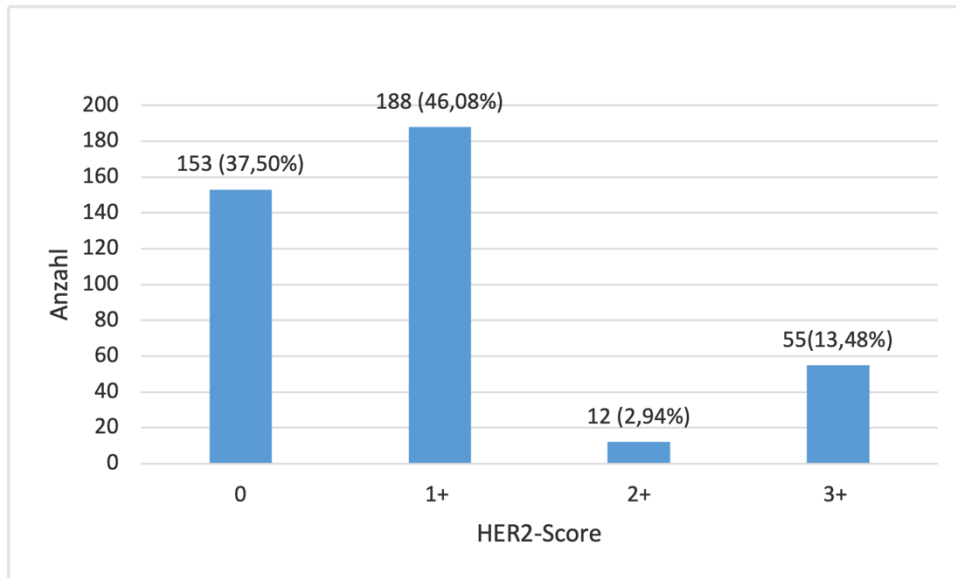


Abbildung 14: HER2-Score

In dieser FISH-Analyse waren 3 Proben FISH-positiv und wurden demnach als HER2-positiv gewertet. In den restlichen 9 FISH-Analysen konnte keine c-erbB2-Genamplifikation nachgewiesen werden, sodass diese Proben der Gruppe HER2-negativer Tumore zugeordnet wurden. Ein Score von 3+ wurde bei 55 Tumoren (13,48 %) beschrieben. Insgesamt waren dementsprechend 350 Tumore (85,78 %) HER2-negativ (Score 0, 1+, 2+ bei FISH-Negativität) und 58 Tumore (14,22 %) HER2-positiv (Score 2+ bei FISH-Positivität und Score 3+).

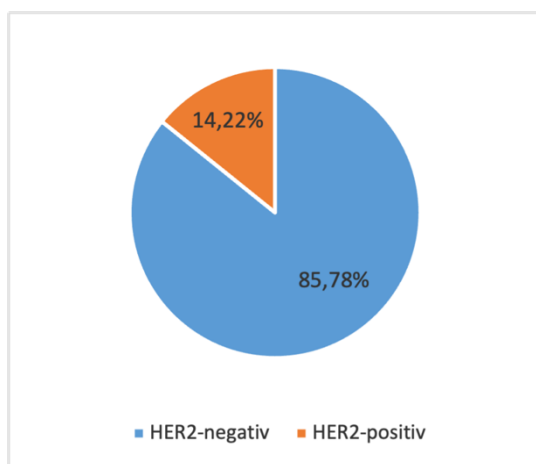


Abbildung 15: HER2-Verteilung

3.7.12. Ki-67-Status / MIB-1-Status

Die Auswertung des Ki-67-Status erfolgte wie in Kapitel 3.3. beschrieben unter Verwendung des Antikörpers MIB-1 zur Anfärbung des Kernantigens Ki-67. Informationen zum Ki-67-Status lagen nur bei 389 Patientinnen (95,34 %) vor. Bei 19 Patientinnen (4,66 %) war der Ki-67-Status unbekannt. Dementsprechend gehen in die unten folgenden Angaben zum MIB-1-Score und der resultierenden Verteilung des Ki-67-Status nur 389 Datensätze ein. Die Auswertung anhand des MIB-1-Scores ergab folgende Verteilung des Patientenkollektivs:

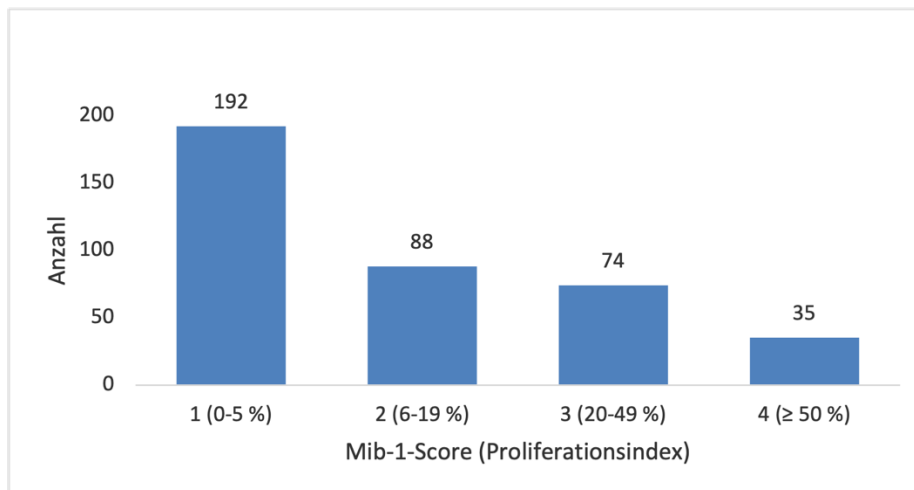


Abbildung 16: MIB-1-Score

Ein Proliferationsindex von 0-5 % (0-5 MIB-1-positive Zellen / 100 Tumorzellen) fand sich bei 192 Patientinnen (49,36 %). Ein MIB-1-Score von 2 (6-19 % Proliferationsindex) wurde bei 88 Tumoren beschrieben. Ein Score von 3 (20-49 % Proliferationsindex) lag bei 74 Patientinnen (19,02 %), ein Score von 4 (≥ 50 % MIB1-positive Zellen / 100 Tumorzellen) bei 35 Patientinnen (9,00 %) vor.

Daraus folgend wurde, um eine Eingabe in das Prognosetool Predict zu ermöglichen, ab einem Grenzwert von 20 % der Ki-67-Status als positiv gewertet. Ki-67-negativ waren demnach 280 Patientinnen (71,98 %), Ki-67-positiv 109 Patientinnen (28,02 %)

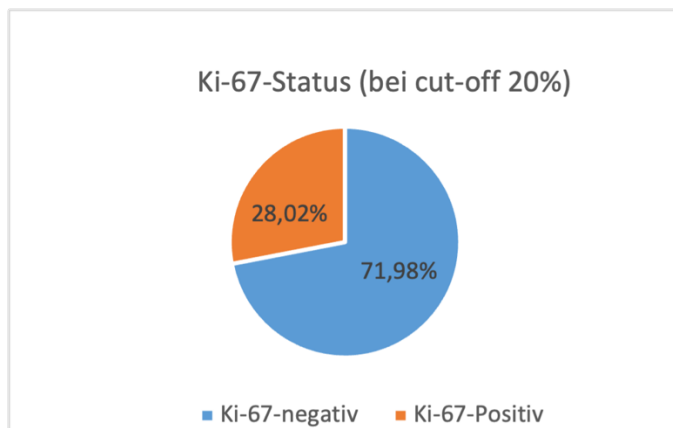


Abbildung 17: Ki-67-Verteilung

3.7.13. Urokinaserezeptor (uPA) & Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1)

Angaben zum Urokinaserezeptor (uPA) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1) konnten nur bei 138 (uPA) respektive 139 Patientinnen (PAI-1) getätigt werden.

Für die uPA-Konzentration ergab sich ein Mittelwert von 3,7 ng uPA/ mg Tumorprotein und ein Median von 2,6 ng/mg. Wendet man den in Kapitel 3.4. beschriebenen Grenzwert für uPA von ≥ 3 ng/mg auf die gemessenen Werte an, liegen 79 Proben (57,25 %) unterhalb dieses Grenzwerts, während 59 Proben uPA Werte oberhalb dessen aufweisen.

Für die PAI-1-Konzentration errechnete sich ein Mittelwert von 16,1 ng PAI-1/mg Tumorprotein, sowie ein Median von 10,0 ng/mg. Der Grenzwert, ab dem PAI-1 als überexprimiert gewertet wird, liegt bei 14 ng/mg. Nach Gruppierung der Proben befanden sich 98 Proben (70,50 %) unterhalb und 41 Proben (29,50 %) oberhalb dieses Grenzwertes.

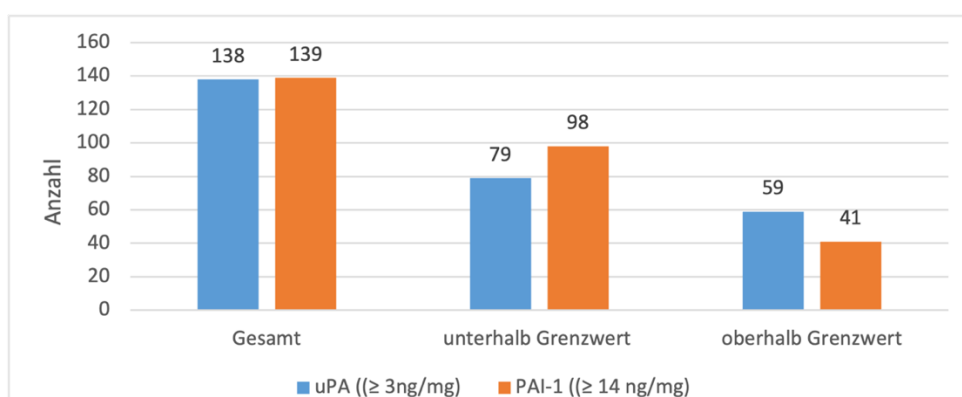


Abbildung 18: uPA & PAI-1

3.7.14. Gesamtüberleben und erkrankungsfreies Überleben

Im Rahmen der Nachbeobachtung wurden 158 Todesfälle (38,73 %) im Gesamtkollektiv dokumentiert. Dabei wurden bei der Dokumentation Todesfälle unterschieden, deren Ursache auf das diagnostizierte Mammakarzinom zurückgeführt werden konnten (77 Patientinnen [18,87 %]), Todesfälle durch eine andere, nicht weiter definierte Ursache (56 [3,73 %]), sowie Patientinnen, deren Todesursache unbekannt war (25 [6,13 %]). Demnach lebten zum Auswertungszeitpunkt der von uns erfassten Daten noch 250 Patientinnen (61,27 %). Hierbei ist anzumerken, dass wie in Abschnitt 3.2 zur Datenerhebung bereits beschrieben wurde, für einige Patientinnen die letzte Nachbeobachtung unter Umständen weniger als ein Jahr nach Operationsdatum erfolgt ist, wodurch davon auszugehen ist, dass es nicht dokumentierte Todesfälle im Rahmen der Datenerhebung gab.

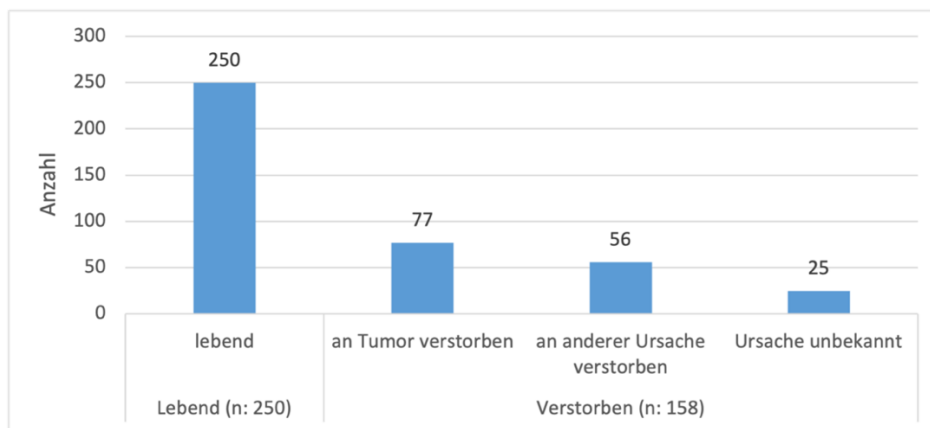


Abbildung 19: Gesamtüberleben

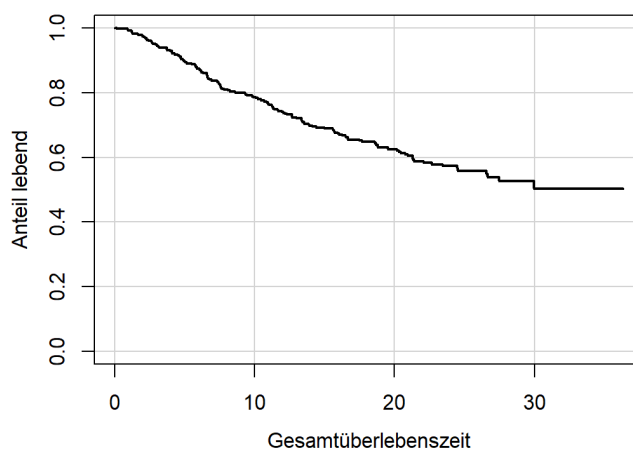


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben

Des Weiteren wurde das Auftreten von Metastasen, Rezidiven und Zweitkarzinomen dokumentiert. Vergleichbar mit den Daten zum Gesamtüberleben ist aufgrund zum Teil kurzer Nachbeobachtungszeiträume davon auszugehen, dass es im betrachteten Kollektiv zu nicht dokumentierten Metastasen, Rezidiven und Zweitkarzinomen nach dem individuell dokumentierten Nachbeobachtungszeitraum gekommen ist.

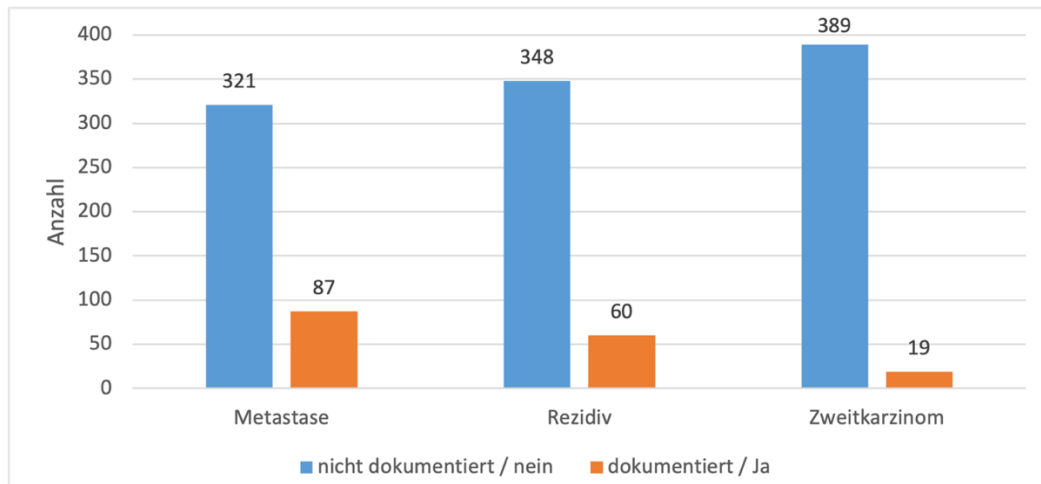


Abbildung 21: Erkrankungsfreies Überleben

Es wurden insgesamt bei 87 Patientinnen (21,32 %) Metastasen dokumentiert. Bei 321 Patientinnen (78,68 %) wurden im Nachbeobachtungszeitraum keine Metastasen gefunden oder dokumentiert. Zu Rezidiven des diagnostizierten Mammakarzinoms kam es bei 60 Patientinnen (14,71 %), während bei 348 Patientinnen (85,29 %) kein Rezidiv erfasst wurde. Zweitkarzinome fanden sich bei 19 Patientinnen (66 %), die restlichen 389 Patientinnen (95,34 %) wiesen im individuellen Nachbeobachtungszeitraum kein Zweitkarzinom auf.

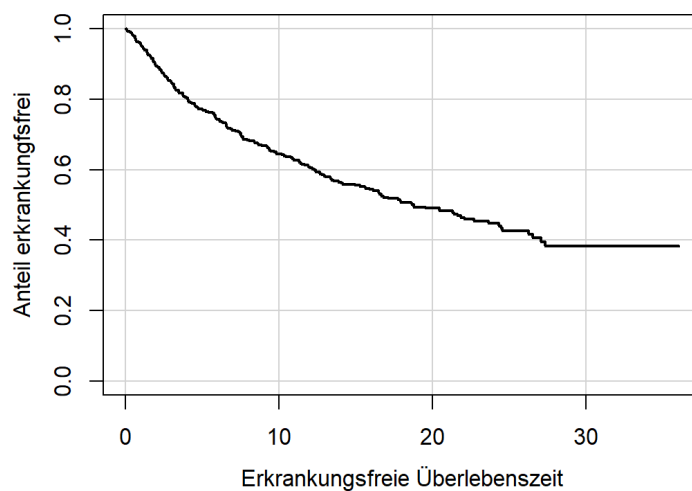


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve Erkrankungsfreie Überlebenszeit

Für das gesamte Patientinnenkollektiv ergaben sich folgende Überlebensraten nach 5, 10 und 15 Jahren für das Gesamtüberleben zu den genannten Nachbeobachtungszeiten, sowie für das erkrankungsfreie Überleben:

Überleben	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
Gesamt	88,0 %	73,0 %	56,9 %
Erkrankungsfrei	75,7 %	59,8 %	45,3 %

Tabelle 7: Gesamt- & erkrankungsfreie Überlebensraten nach 5, 10 und 15 Jahren

Dementsprechend waren bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens 5 Jahre nach Diagnosestellung noch 88,0 % der Patientinnen am Leben, nach 10 Jahren 73,0 %, sowie noch 56,9 % der Patientinnen nach 15 Jahren. Demgegenüber waren nach 5 Jahren 75,7 % der Patientinnen erkrankungsfrei, nach 10 Jahren 59,8 %, während nach 15 Jahren, nur 45,3 % keines der Ereignisse (Metastase, Rezidiv, Zweitkarzinom oder Tod) aufwiesen.

3.7.15. Übersichtstabelle Kollektivbeschreibung

Patientinnencharakteristikum		Anzahl	Anteil %
Alter (Jahre)	30-39	25	6,13 %
	40-49	89	21,81 %
	50-59	104	25,49 %
	60-69	110	26,96 %
	70-79	66	16,18 %
	≥ 80	14	3,43 %
Tumorgröße (mm)	0 bis 10	93	22,79 %
	11 bis 20	177	43,38 %
	21 bis 30	105	25,74 %
	31 bis 40	25	6,13 %
	41 bis 50	6	1,47 %
	51 bis 60	2	0,49 %
Tumorstadium (TNM)	T1a	28	6,86 %
	T1b	71	17,40 %
	T1c	170	41,67 %
	T2	137	33,50 %
	T3	2	0,57 %
entnommene Lymphknoten	Mittelwert	26	
	Median	25	
Operationsart	BET	224	54,90 %
	Ablation	184	45,10 %
Angioinvasives Wachstum	nein	334	81,86 %
	ja	74	18,14 %

Grading	G1	105	25,74 %
	G2	221	54,17 %
	G3	82	20,10 %
Histologischer Subtyp	ductal	285	69,85 %
	lobulär	64	15,69 %
	tubulär	27	6,62 %
	muzinös	9	2,21 %
	medullär	9	2,21 %
	Sonstige	14	3,43 %
Östrogenrezeptorstatus	0 %	96	23,53 %
	< 10 %	23	5,64 %
	10-50 %	103	25,25 %
	51-80 %	101	24,75 %
	> 80 %	85	20,83 %
Gesamt ER	ER-negativ	96	23,53 %
	ER-positiv	312	76,47 %
Progesteronrezeptorstatus	0 %	128	31,37 %
	< 10 %	55	13,48 %
	10-50 %	86	21,08 %
	51-80%	82	20,10 %
	> 80 %	57	13,97 %
Gesamt PR	PR-negativ	128	31,37 %
	PR-positiv	280	68,63 %
HER2-Status	0	153	37,50 %
	1+	188	46,08 %
	2+	12	2,94 %
	3+	55	13,48 %

Gesamt HER2	HER2-negativ	350	85,78 %
	HER2-positiv	58	14,22 %
Ki-67-Status	keine Angabe	19	4,66 %
	Ki-67 Status bekannt	389	95,34 %
Mib-1-Score	1 (0-5 %)	192	49,36 %
	2 (6-19 %)	88	22,62 %
	3 (20-49 %)	74	19,02 %
	4 (\geq 50 %)	35	9,00 %
Ki-67-positiv (bei Grenzwert \geq20 %)	Ki-67-negativ (< 20 %)	280	71,98 %
	Ki-67-positiv (\geq 20 %)	109	28,02 %
Urokinaserezeptor (uPA)	Anzahl	138	
	Mittelwert	16,0	
	Median	10,0	
	< 3 ng/mg	79	57,25 %
	\geq 3 ng/mg	59	42,75 %
Plasminogen-Aktivator- Inhibitor (PAI-1)	Anzahl	139	
	Mittelwert	0,3	
	Median	0,2	
	< 14 ng/mg	98	70,50 %
	\geq 14 ng /mg	41	29,50 %

Nachbeobachtungszeitraum (in Jahren)	≤ 5	49	12,01 %
	> 5 bis 10	61	14,95 %
	> 10 bis 15	66	16,18 %
	> 15 bis 20	63	15,44 %
	> 20 bis 25	98	24,02 %
	> 25 bis 30	49	12,01 %
	> 30	22	5,39 %
Gesamtüberleben	Lebend	250	61,27 %
	Verstorben (gesamt)	158	38,73 %
	an Tumor verstorben	77	18,87 %
	an anderer Ursache	56	13,73 %
	Ursache unbekannt	25	6,13 %
Metastase	keine Metastase	321	78,68 %
	Metastase	87	21,32 %
Rezidiv	kein Rezidiv	348	85,29 %
	Rezidiv	60	14,71 %
Zweitkarzinom	kein 2. CA	389	96,34 %
	2. CA	19	4,66 %

Tabelle 8: Übersichtstabelle Kollektivbeschreibung

4. Ergebnisse

4.1. Analyse etablierter Prognosefaktoren

Im folgenden Abschnitt werden potentielle prognostische Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben, festgelegt als den Zeitraum des Überlebens nach Operation, sowie die erkrankungsfreie Überlebenszeit, festgelegt als die minimale Zeitspanne bis eines der Ereignisse: Metastase, Rezidiv, Zweitkarzinom oder Tod auftritt, analysiert.

Die Analyse umfasst die folgenden Faktoren:

- Alter
- Tumorgröße
- Tumorstadium (T-Stadium)
- Operationsart
- Angioinvasives Wachstum
- Grading
- Zahl entnommener Lymphknoten
- histologischer Tumortyp
- Östrogen- & Progesteronrezeptorstatus
- HER2-Status
- Ki-67-Status / Mib-1-Status
- uPA und PAI-1

Die Analyse wird anhand eines Datensatzes von $n = 408$ Patientinnen mit Mammakarzinom vorgenommen. In den im folgenden Abschnitt aufgeführten Tabellen sind für jede der untersuchten Variablen getrennt für die einzelnen Ausprägungen jeweils die absolute Anzahl (N) sowie die Anzahl der Events dargestellt. Die Spalten 1JÜR, 5JÜR und 10JÜR enthalten die aus den Daten errechneten 1-, 5- sowie 10-Jahres-Überlebensraten (in Prozent). Die Spalte p enthält den p-Wert des Log-Rank-Tests.

4.1.1. Einflussfaktor Alter

Alter und Gesamtüberleben

Bei der Analyse des Einflusses des Alters wurde eine Staffelung in Altersgruppen vorgenommen. Für das gruppierte Alter zeigt sich ein p-Wert von unter 0.05, d.h. dass sich die Altersgruppen signifikant hinsichtlich des Gesamtüberlebens unterscheiden. In den Spalten der Überlebensraten ist zu sehen, dass insbesondere die 5- und 10-Jahres-Raten in den älteren Gruppen niedriger ausfallen als in den jüngeren Gruppen.

Variable	Altersgruppen	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Alter	30-39	25	9	100	92	80	< 0.0005
	40-49	89	23	99	94	82	
	50-59	104	36	100	91	79	
	60-69	110	44	98	86	77	
	70-79	66	35	98	80	53	
	≥ 80	14	11	100	64	21	

Tabelle 9: Ergebnisse Alter & Gesamtüberleben

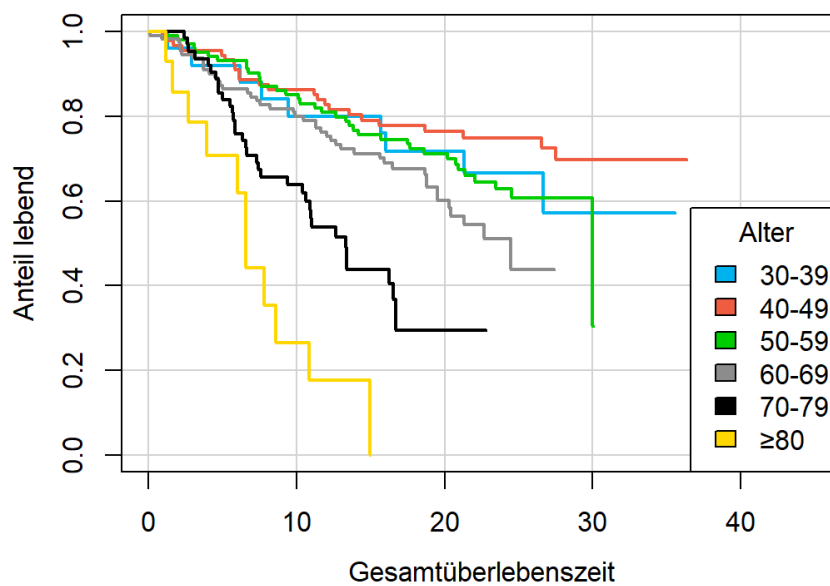


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve Alter & Gesamtüberlebenszeit

Alter und erkrankungsfreies Überleben

Die Altersgruppen unterscheiden sich ebenfalls signifikant im Hinblick auf das erkrankungsfreie Überleben, wobei die erkrankungsfreien Überlebensraten vergleichbar zum Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben umso niedriger sind, je höher das Alter der Patientin ist.

Variable	Altersgruppen	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Alter	30-39	25	16	92	64	52	< 0.0005
	40-49	89	39	93	78	66	
	50-59	104	53	96	80	62	
	60-69	110	53	96	79	68	
	70-79	66	38	96	71	46	
	≥ 80	14	11	93	50	21	

Tabelle 10: Ergebnisse Alter & erkrankungsfreies Überleben

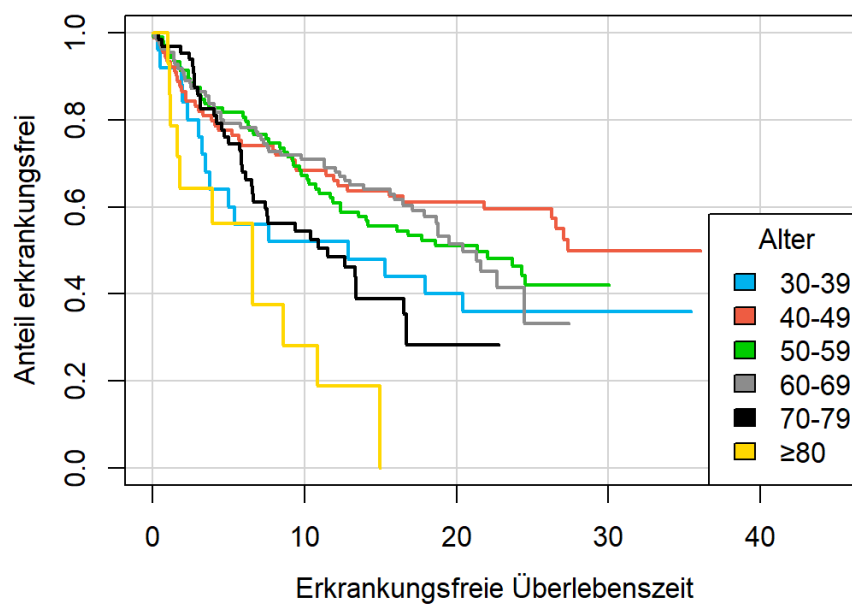


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve Alter & erkrankungsfreie Überlebenszeit

4.1.2. Einflussfaktor TumorgroÙe

TumorgroÙe und Gesamtüberleben

Die TumorgroÙe wurde ebenfalls aufsteigend gruppiert und weist einen p-Wert von unter 0.05 auf, somit unterscheiden sich die Gruppen signifikant hinsichtlich des Überlebens. An den Raten ist zu sehen, dass vor allem die 10-Jahres-Überlebensraten bei größeren TumorgroÙen deutlich niedriger sind als bei den kleineren TumorgroÙen. Die Gruppen mit großen TumorgroÙen (41 bis 50 mm und 51 bis 60 mm) weichen von diesem Trend ab. Da es sich mit nur insgesamt 8 Patientinnen um eine kleine Gruppe von Patientinnen handelt, kann über größere Tumore keine klare Aussage getroffen werden und ein negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben nur vermutet werden.

Variable	TumorgroÙe in mm	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
TumorgroÙe	0 bis 10	93	25	99	95	81	0.001
	11 bis 20	177	72	99	86	71	
	21 bis 30	105	42	99	90	75	
	31 bis 40	25	15	96	64	44	
	41 bis 50	6	2	100	100	100	
	51 bis 60	2	2	100	100	50	

Tabelle 11: Ergebnisse TumorgroÙe & Gesamtüberleben

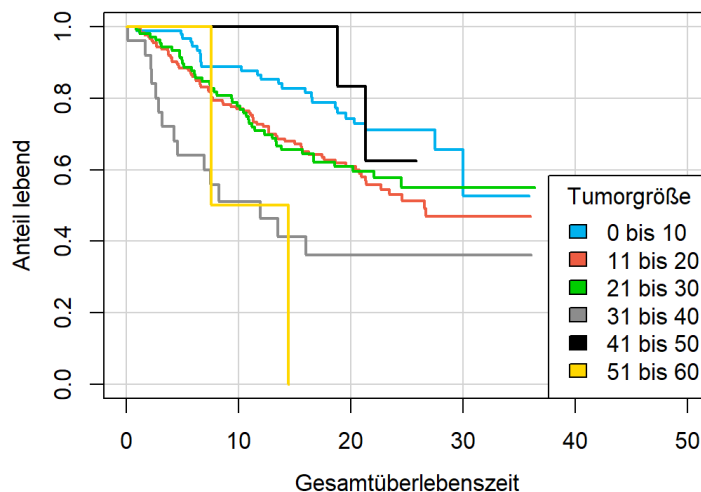


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve TumorgroÙe & Gesamtüberlebenszeit

Tumorgröße und erkrankungsfreies Überleben

Beim Betrachten des Einflusses der Tumorgröße auf das erkrankungsfreie Überleben unterscheiden sich die Gruppen ebenfalls signifikant voneinander, wobei die Überlebensraten umso niedriger sind, je größer der Tumor ist.

Variable	Tumorgröße in mm	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Tumorgröße	0 bis 10	93	41	99	85	70	0.022
	11 bis 20	177	87	96	75	58	
	21 bis 30	105	59	95	74	61	
	31 bis 40	25	17	72	52	36	
	41 bis 50	6	4	100	83	50	
	51 bis 60	2	2	100	100	0	

Tabelle 12: Ergebnisse Tumorgröße & erkrankungsfreies Überleben

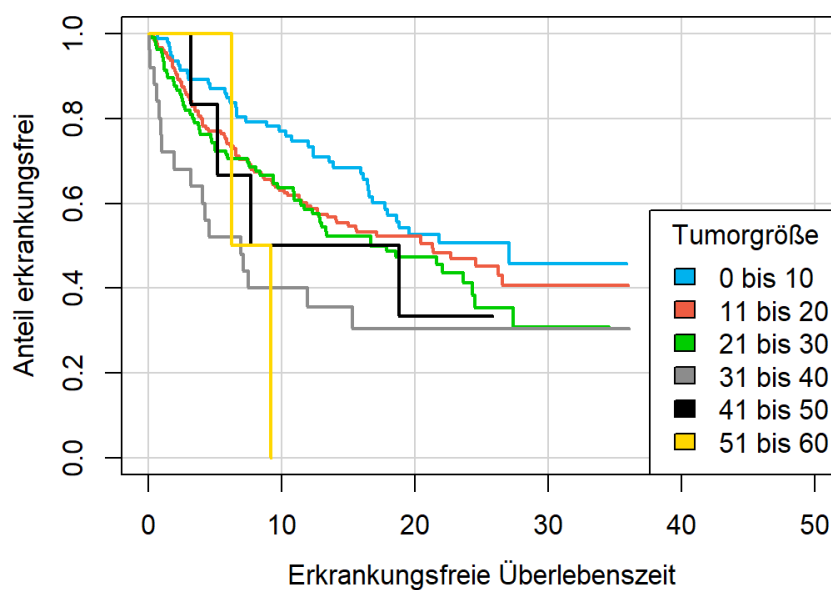


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve Tumorgröße & erkrankungsfreie Überlebenszeit

Der Einfluss stetiger Variablen auf das Langzeitüberleben wie der Prognosefaktor Tumorgröße kann nur mithilfe einer Cox-Regressionsanalyse berechnet werden. In der Folge wurde für den Prognosefaktor Tumorgröße eine Analyse des Einflusses der Tumorgröße in stetiger Form, anstelle der oben durchgeführten Analyse anhand Gruppen verschiedener Tumorgrößen

vorgenommen. Das resultierende Hazard Ratio bei Betrachtung des Prognosefaktors Tumormgröße ergibt für das Gesamtüberleben ein Hazard Ratio von 1.02, sowie für das erkrankungsfreie Überleben von 1.0, bei p-Werten, die jeweils unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus von 0.05 liegen. Dementsprechend hat der Prognosefaktor Tumormgröße auf beide betrachtete Überlebensvariablen einen signifikanten Effekt. Das HR ist in beiden Fällen über 1.00. Das bedeutet dass mit zunehmender Tumormgröße das Risiko zu versterben, eine Metastase, ein Rezidiv oder einen Zweittumor zu entwickeln, steigt. Die folgende Tabelle zeigt das Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse für den Prognosefaktor Tumormgröße in mm:

Prognosefaktor	Gesamtüberleben		Erkrankungsfreies Überleben	
	HR	p	HR	p
Tumormgröße	1.02	0.002	1.03	< 0.001

Tabelle 13: Cox-Regressionsanalyse Tumormgröße (stetig)

4.1.3. Einflussfaktor T-Stadium

Bei der Analyse der T-Stadien sind die Unterschiede innerhalb unterschiedlicher T-Stadien sowohl für das Gesamt- als auch für das erkrankungsfreie Überleben als nicht signifikant zu werten. Allerdings lässt sich bei der Betrachtung der beiden Endpunkte bei Nicht-Beachtung der T1a-Gruppe, die mit 28 Patientinnen unterrepräsentiert ist, feststellen, dass die Überlebensprognose mit zunehmendem T-Stadium abnimmt.

T-Stadium und Gesamtüberleben

Variable	T-Stadien	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
T-Stadium	T1a	28	8	100	89	75	0.052
	T1b	71	20	99	96	83	
	T1c	170	69	99	86	71	
	≥ T2	139	61	99	86	70	

Tabelle 14: Ergebnisse T-Stadium & Gesamtüberleben

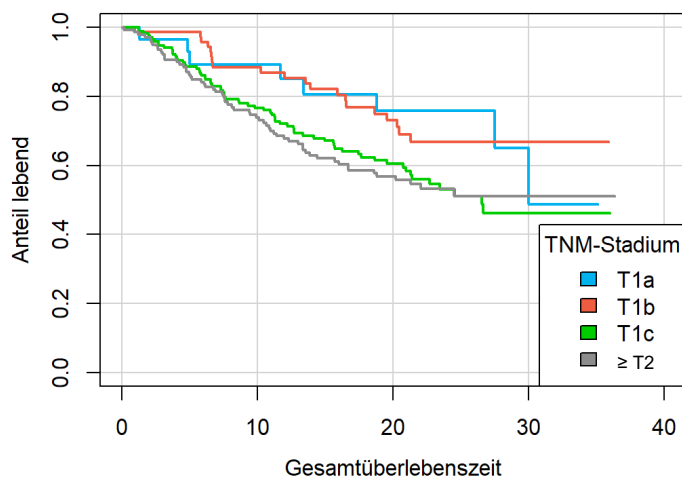


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve TNM-Stadien & Gesamtüberlebenszeit

T-Stadium und erkrankungsfreies Überleben

Variable	T-Stadien	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
T-Stadium	T1a	28	12	96	75	61	0.094
	T1b	71	32	99	87	73	
	T1c	170	84	96	75	58	
	$\geq T2$	139	82	91	71	55	

Tabelle 15: Ergebnisse T-Stadium & erkrankungsfreies Überleben

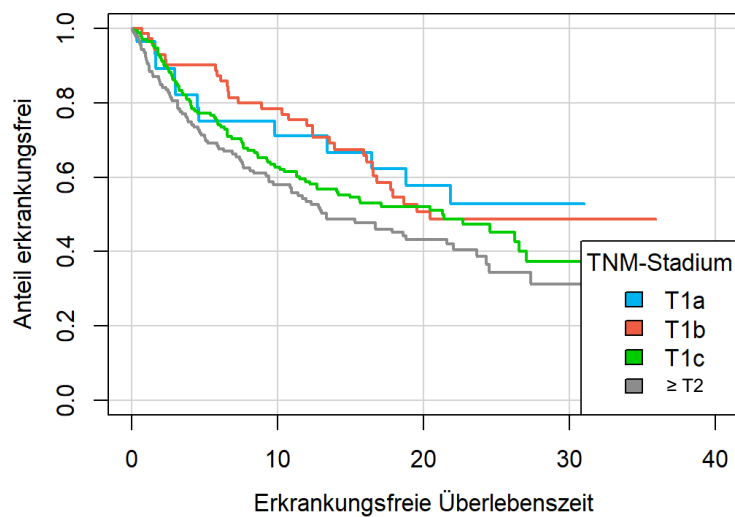


Abbildung 28 Kaplan-Meier-Kurve TNM-Stadien & erkrankungsfreie Überlebenszeit

Führt man den Log-Rank-Test für das Gesamt- und erkrankungsfreie Überleben mit nur zwei Gruppen durch (alle T1-Tumore (T1a- T1c) und alle Tumore mit Tumorstadien > T1) ergeben sich folgende Ergebnisse:

T-Stadium und Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigt sich mit $p = 0.148$ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. An den prozentualen Überlebensraten ist jedoch zu erkennen, dass das Überleben bei der Gruppe der T1-Tumore zusammengefasst etwas besser ist. Jedoch unterscheiden sich die Prozentzahlen nur geringfügig zwischen den Gruppen.

Variable	Ausprägung	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
T-Stadium	T1 (T1a-T1c)	269	97	99	89	74	0.148
	> T1	139	61	99	86	71	

Tabelle 16: Ergebnisse T-Stadien ($\leq T1$ / $> T1$) & Gesamtüberleben

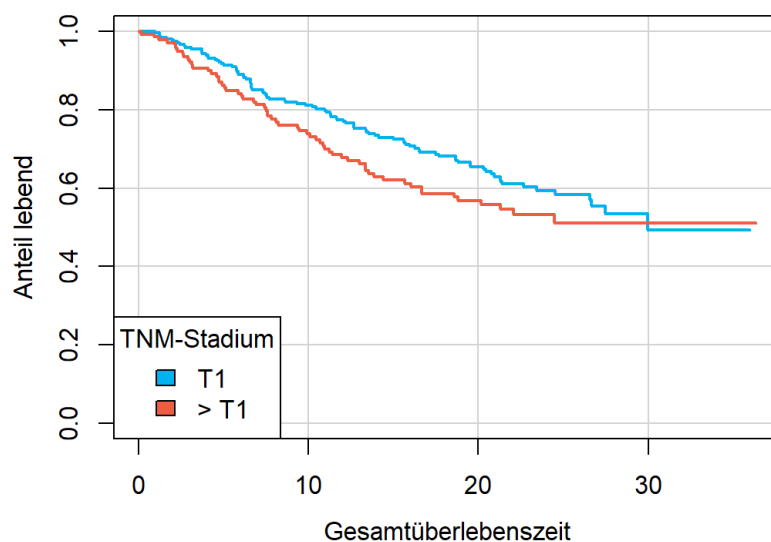


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve Tumorstadien ($\leq T1$ / $> T1$) & Gesamtüberlebenszeit

T-Stadium und erkrankungsfreies Überleben

Für das erkrankungsfreie Überleben zeigt sich mit einem p-Wert von $p = 0.029$, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht. An den Prozentzahlen ist zu erkennen, dass das Überleben bei Tumoren mit einem Tumorstadium $> T1$ deutlich schlechter ausfällt als bei den Tumoren die in der Gruppe der T1-Tumore zusammengefasst sind.

Variable	Ausprägung	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
T-Stadium	T1 (T1a-T1c)	269	128	97	78	62	0.029
	$> T1$	139	82	91	71	55	

Tabelle 17: Ergebnisse Tumorstadien ($\leq T1$ / $> T1$) & erkrankungsfreies Überleben

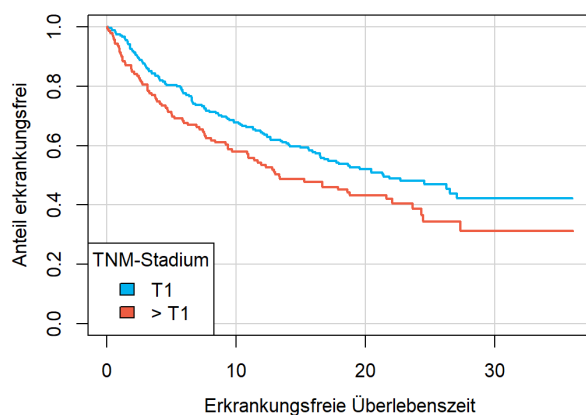


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve Tumorstadien ($\leq T1$ / $> T1$) & erkrankungsfreie Überlebenszeit

4.1.4. Einflussfaktor Operationsart

Die Analyse des Einflusses der beiden gängigen Operationsverfahren der brusterhaltenden Therapie (BET) sowie der Ablation der betroffenen Brust ergab einen p-Wert von 0.281 für das Gesamtüberleben, sowie 0.202 für das erkrankungsfreie Überleben. Somit scheint die Art des Operationsverfahren keinen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf zu nehmen.

Operationsart und Gesamtüberleben

Variable	Operationsart	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
OP-Art	BET	224	79	99	89	74	0.281
	Ablation	184	79	100	87	72	

Tabelle 18: Ergebnisse Operationsart & Gesamtüberleben

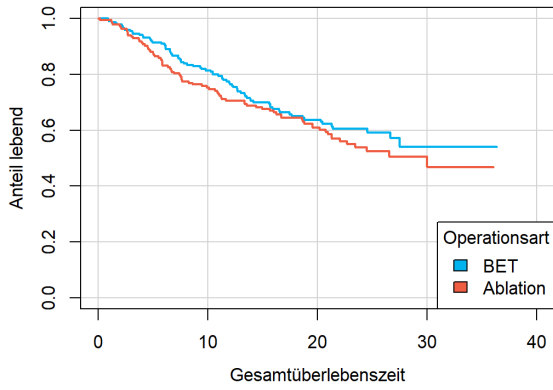


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve Operationsart & Gesamtüberlebenszeit

Operationsart und erkrankungsfreies Überleben

Variable	Operationsart	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
OP-Art	BET	224	107	96	78	63	0.202
	Ablation	184	103	95	73	56	

Tabelle 19: Ergebnisse Operationsart & erkrankungsfreies Überleben

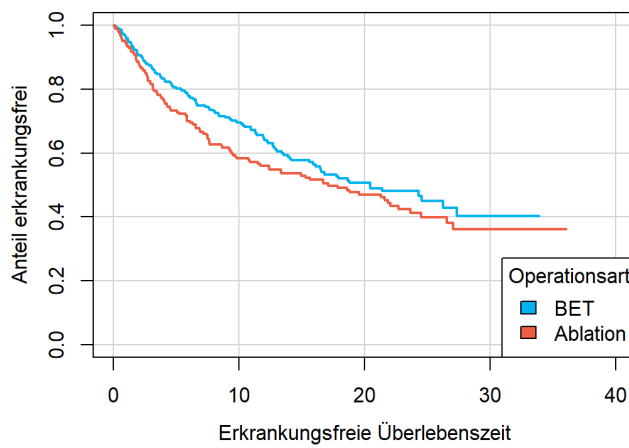


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve Operationsart & erkrankungsfreie Überlebenszeit

4.1.5. Angioinvasives Wachstum

Angioinvasives Wachstum und Gesamtüberleben

Das angioinvasive Wachstum stellt, wie bereits im Vorfeld beschrieben, einen wichtigen Marker dar, der hinweisend auf eine mögliche systemische Ausbreitung des Tumors ist. Wenig überraschend ist daher die Signifikanz für den Prognosefaktor angioinvasives Wachstum für das Gesamtüberleben, welches kürzer ist bei vorliegendem angioinvasivem Wachstum.

Variable	Angioinvasivität	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Angioinvasives Wachstum	nein	334	120	99	89	76	0.006
	ja	74	38	100	84	60	

Tabelle 20: Ergebnisse Angioinvasives Wachstum & Gesamtüberleben

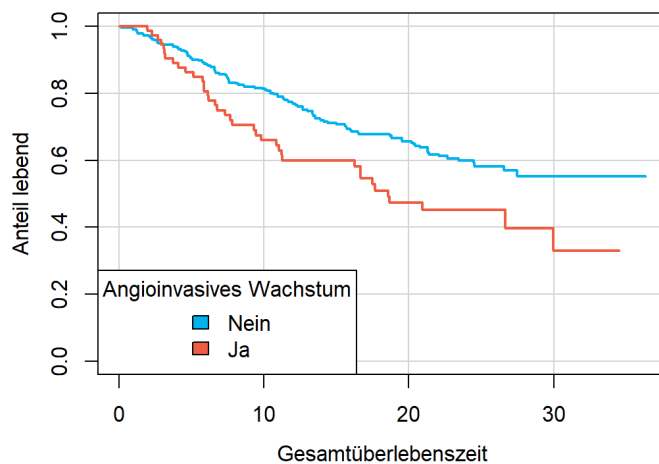


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve angioinvasives Wachstum & Gesamtüberlebenszeit

Angioinvasives Wachstum und erkrankungsfreies Überleben

Das Vorhandensein angioinvasiven Wachstums hat zusätzlich einen relevanten Einfluss auf das erkrankungsfreie Überleben. Wie aus der untenstehenden Tabelle zu entnehmen ist stellt angioinvasives Wachstum insbesondere im langfristigen Krankheitsverlauf einen deutlichen Risikofaktor dar.

Variable	Angioinvasivität	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Angioinvasives Wachstum	nein	334	163	95	78	64	0.005
	ja	74	47	95	64	42	

Tabelle 21: Ergebnisse Angioinvasives Wachstum & erkrankungsfreies Überleben

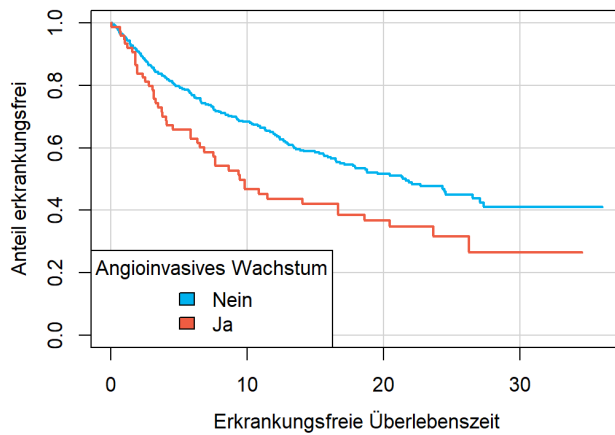


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve angioinvasives Wachstum & erkrankungsfreie Überlebenszeit

4.1.6. Grading

Das Grading der Tumore nach Elston und Ellis hinsichtlich ihres Differenzierungsgrades spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Einschätzung der Langzeitprognose beim Mammakarzinom. Die Gradinggruppen unterscheiden sich sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens signifikant, wobei die Überlebensraten bei höherem Grading deutlich schlechter sind als bei niedrigerem Grading.

Grading und Gesamtüberleben

Variable	Grading	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Grading	G1	105	28	99	90	78	< 0.0005
	G2	221	83	99	90	76	
	G3	82	47	99	78	58	

Tabelle 22: Ergebnisse Grading & Gesamtüberleben

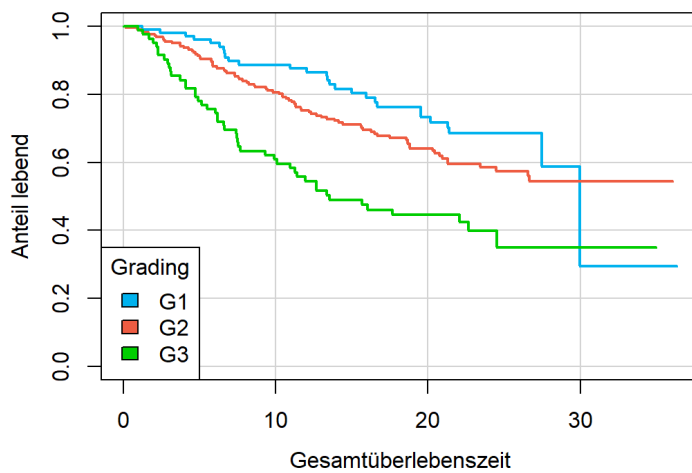


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve Grading & Gesamtüberlebenszeit

Grading und erkrankungsfreies Überleben

Variable	Grading	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Grading	G1	105	38	96	85	71	< 0.0005
	G2	221	113	98	78	62	
	G3	82	59	87	58	38	

Tabelle 23: Ergebnisse Grading & erkrankungsfreies Überleben

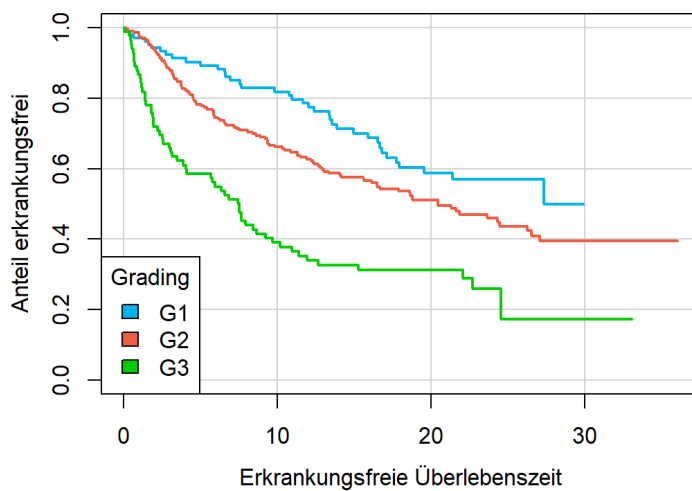


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve Grading & erkrankungsfreie Überlebenszeit

4.1.7. Zahl entnommener Lymphknoten

Da es sich bei der erfassten Anzahl der entnommenen Lymphknoten um eine metrische Variable handelt, musste diese für die Überlebenszeitanalyse in eine kategorielle Variable umgewandelt. Hierzu wurde ein Mediansplit vorgenommen, d.h. Anzahl der Lymphknoten wurde anhand des Medians von 25 in 2 Gruppen (bis 25 und über 25) aufgeteilt. Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor, sodass die Anzahl entnommener Lymphknoten keinen relevanten Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf zu nehmen scheint.

Zahl entnommener Lymphknoten und Gesamtüberleben

Variable	Zahl entnommener LK	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Lymphknoten	> 25	222	92	99	86	68	0.089
	≤ 25	186	66	99	90	79	

Tabelle 24: Ergebnisse Zahl entnommener LK & Gesamtüberleben

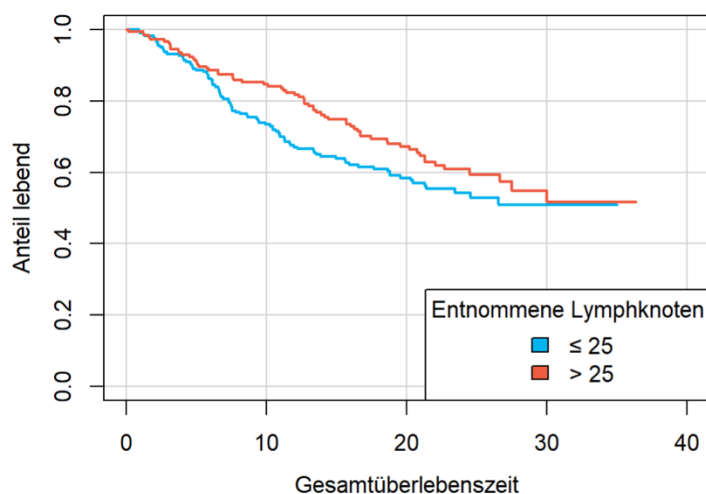


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve Zahl entnommener LK & Gesamtüberlebenszeit

Zahl entnommener Lymphknoten und erkrankungsfreies Überleben

Variable	Zahl entnommener LK	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Lymphknoten	> 25	222	117	95	73	57	0.380
	≤ 25	186	93	95	79	63	

Tabelle 25: Ergebnisse Zahl entnommener LK & erkrankungsfreies Überleben

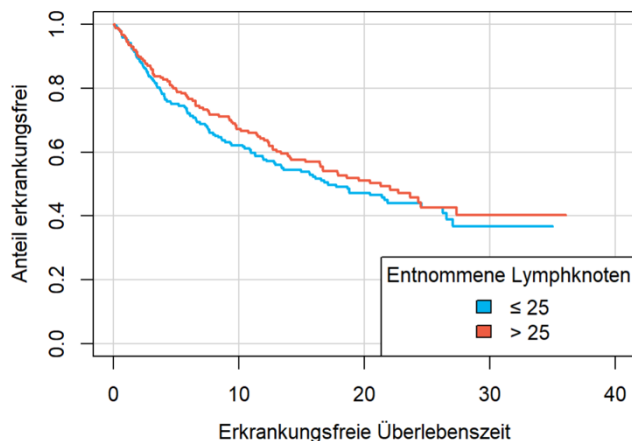


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve Zahl entnommener LK & erkrankungsfreie Überlebenszeit

Vergleichbar mit der Analyse des Einflusses des Prognosefaktors Tumorgöße auf das Langzeitüberleben wurde der Einfluss der Zahl der entnommenen Lymphknoten ebenfalls zusätzlich als stetige Variable auf das Überleben mithilfe einer Cox-Regression analysiert.

In der untenstehenden Tabelle erkennt man, dass die Anzahl der entnommenen Lymphknoten weder für das Gesamtüberleben noch für das erkrankungsfreie Überleben einen signifikanten Effekt auf die Langzeitprognose aufweist bei einem HR von 0.99 für beide betrachtete Überlebensvariablen.

Prognosefaktor	Gesamtüberleben		Erkrankungsfrei	
	HR	p	HR	p
Entnommene Lymphknoten	0.99	0.180	0.99	0.155

Tabelle 26: Cox-Regressionsanalyse Zahl entnommener LK (stetig)

4.1.8. Histologischer Tumortyp

Histologischer Tumortyp und Gesamtüberleben

Die betrachteten histologischen Tumortypen umfassen, wie bereits erläutert, den mit Abstand häufigsten Subtyp des duktales Mammakarzinoms, gefolgt vom lobulären Mammakarzinom sowie den unter "Sonstige" zusammengefassten seltener auftretenden Subtypen wie den muzinösen, medullären, gemischten, mikroinvasiven DCIS (< 0,1 cm Invasivität), duktutubulären und papillären Karzinomen. In der Analyse konnte kein signifikanter Einfluss des Tumortyps auf beide Endpunkte festgestellt werden.

Histologischer Tumortyp und Gesamtüberleben

Variable	Tumortyp	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Histologischer Tumortyp	duktal	285	118	99	86	71	0.067
	lobulär	64	25	100	91	75	
	sonstige	59	15	98	93	81	

Tabelle 27: Histologischer Tumortyp und Gesamtüberleben

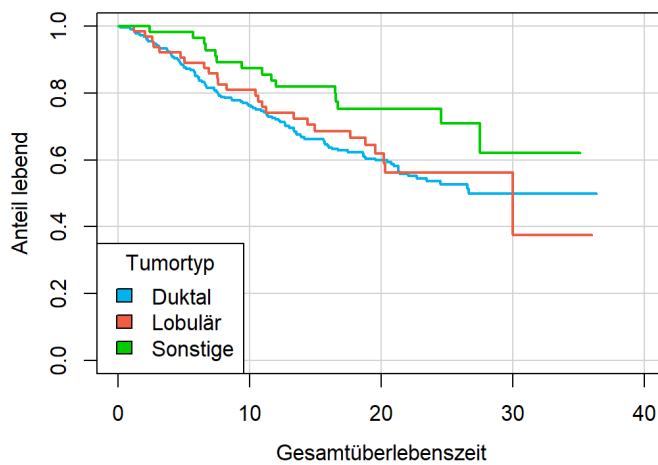


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve Histologischer Tumortyp & Gesamtüberlebenszeit

Histologischer Tumortyp und erkrankungsfreies Überleben

Variable	Tumortyp	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Histologischer Tumortyp	duktal	285	155	94	74	58	0.060
	lobulär	64	33	97	78	55	
	sonstige	59	22	97	83	73	

Tabelle 28: Histologischer Tumortyp & erkrankungsfreies Überleben

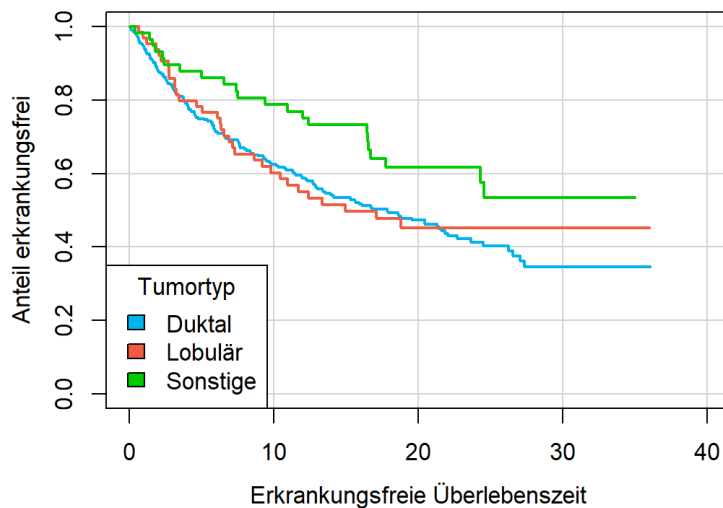


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve Histologischer Tumortyp & erkrankungsfreie Überlebenszeit

4.1.9. ER-Status

ER-Status und Gesamtüberleben

Um den Einfluss des Östrogenrezeptorstatus auf den Krankheitsverlauf zu beurteilen, wurde das Kollektiv zunächst dichotomisiert. Als ER-negativ wurden demnach ausschließlich Patientinnen bezeichnet, bei denen keine Anfärbung von Östrogenrezeptoren möglich war. Als ER-positiv wurde bereits eine Anfärbbarkeit ab 1 % definiert. Die Auswertung ergab für den Östrogenrezeptorstatus im Hinblick auf das Gesamtüberleben einen p-Wert von 0.231, der definitionsgemäß nicht signifikant ist. Allerdings lässt sich beim Vergleich der 5JÜR zwischen ER-negativen und ER-positiven Patientinnen ein relevanter Unterschied feststellen, der ein schlechteres Outcome von ER-negativen Patientinnen in den ersten Jahren nach Diagnosestellung nahelegt. Im weiteren Krankheitsverlauf scheint der Einfluss des Östrogenrezeptorstatus auf den Krankheitsverlauf abzunehmen, was sich in der Angleichung der 10-Jahres-Überlebensraten in beiden Gruppen zeigt.

Allerdings gilt anzumerken, dass sich dieser Trend bei weiterer Auftrennung des ER-Status anhand des Prozentsatzes östrogenrezeptorpositiver Tumorzellen in weitere Subgruppen, wie in der untenstehenden Tabelle geschehen, nicht fortzusetzen scheint.

Variable	ER-Status	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
ER	ER-negativ	96	45	99	85	73	0.231
	ER-positiv	312	113	99	89	73	

Variable	ER-Status	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
ER	0 %	96	45	99	85	73	0.285
	< 10 %	23	5	100	96	83	
	10-50 %	103	38	99	94	79	
	51-80 %	101	40	100	85	69	
	> 80 %	85	30	98	85	68	

Tabelle 29: Ergebnisse ER-Status und Gesamtüberleben

Somit lässt sich zusammenfassend feststellen, dass sich der Östrogenrezeptorstatus nicht signifikant auf das Überleben auszuwirken scheint.

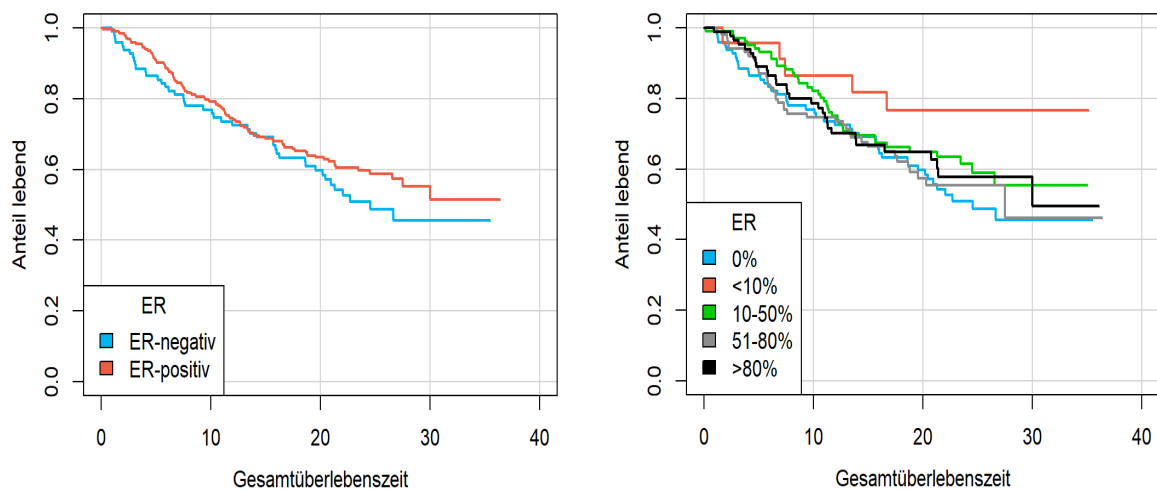


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven ER-Status und Gesamtüberlebenszeit

ER-Status und erkrankungsfreies Überleben

Variable	ER-Status	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
ER	ER-negativ	96	58	90	71	56	0.115
	ER-positiv	312	152	97	77	61	

Variable	ER-Status	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
ER	0 %	96	58	90	71	56	0.333
	< 10 %	23	11	96	87	74	
	10-50 %	103	48	98	79	66	
	51-80 %	101	54	97	75	57	
	> 80 %	85	39	95	75	55	

Tabelle 30: Ergebnisse ER-Status & erkrankungsfreies Überleben

Für das erkrankungsfreie Überleben lässt sich ebenfalls keine signifikante Rolle des ER-Status darstellen. Allerdings zeichnet auch hier eine Tendenz hin zu einem schlechteren Outcome in der ER-negativen Subgruppe ab.

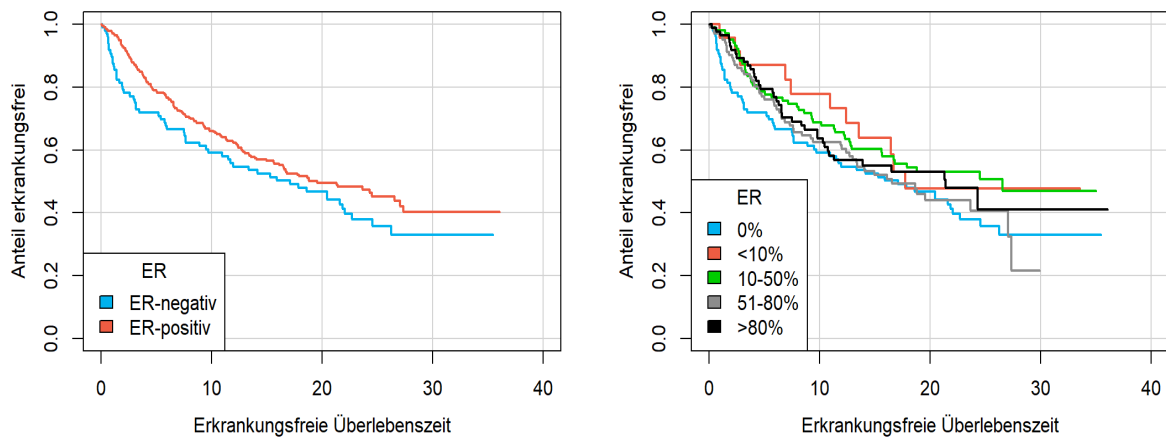


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven ER-Status & erkrankungsfreie Überlebenszeit

4.1.10. PR-Status

PR-Status und Gesamtüberleben

Vergleichbar mit der Analyse des Östrogenrezeptorstatus wurde für den Progesteronrezeptorstatus zunächst eine dichotomisierte Analyse vorgenommen. Für die beiden PR-Gruppen positiv und negativ ergab sich ein p-Wert von 0.194, sodass sich auch zwischen diesen Gruppen kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab. Dieser fehlende Einfluss des Progesteronrezeptorstatus zeigte sich ebenso bei der Betrachtung des erkrankungsfreien Überlebens.

Variable	PR-Status	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
PR	PR-negativ	128	58	99	88	73	0.194
	PR-positiv	280	100	99	88	73	

Variable	PR-Prozent	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
PR	0 %	128	58	99	88	73	0.167
	< 10 %	55	23	98	86	69	
	10-50 %	86	37	99	91	71	
	51-80 %	82	23	99	88	78	
	> 80 %	57	17	100	86	74	

Tabelle 31: Ergebnisse PR-Status & Gesamtüberleben

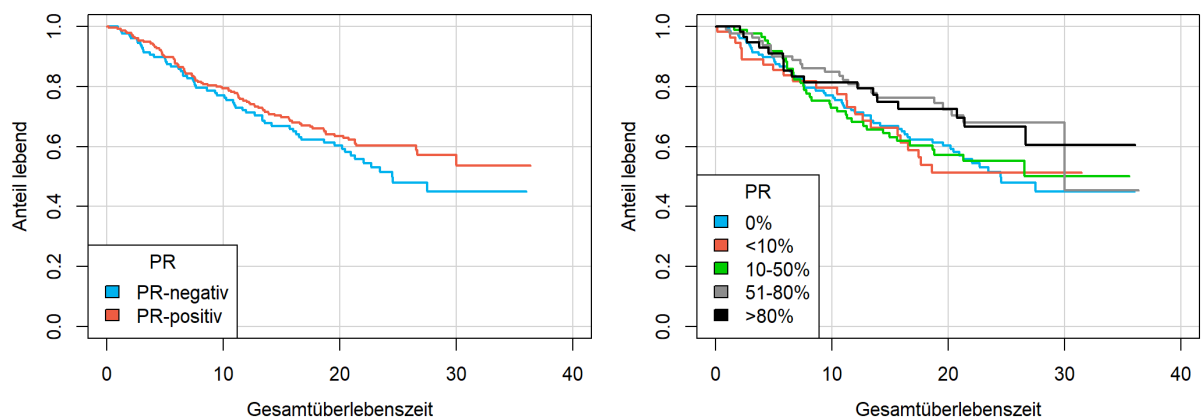


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve PR-Status & Gesamtüberlebenszeit

PR-Status und erkrankungsfreies Überleben

Variable	PR-Status	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
PR	PR-negativ	128	74	93	74	58	0.205
	PR-positiv	280	136	96	76	61	

Variable	PR-Prozent	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
PR	0 %	128	74	93	74	58	0.171
	< 10 %	55	28	91	76	58	
	10-50 %	86	48	95	72	59	
	51-80 %	82	40	99	78	58	
	> 80 %	57	20	98	81	68	

Tabelle 32: Ergebnisse PR-Status & erkrankungsfreies Überleben

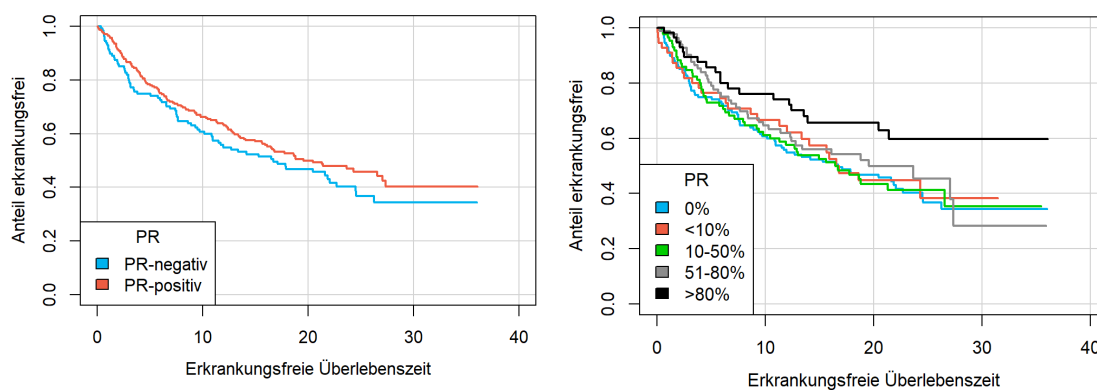


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve PR-Status & erkrankungsfreie Überlebenszeit

4.1.11. HER2-Status

HER2-Status und Gesamtüberleben

Bei der Beurteilung des HER2-Status wurde zunächst eine Unterteilung der nach den im Abschnitt "Patientinnendaten und Methoden" bereits beschriebenen Kriterien in eine HER2-negative sowie eine HER2-positive Gruppe vorgenommen.

Der p-Wert liegt mit 0.010 unterhalb des definierten Signifikanzniveaus und weist auf einen negativen prognostischen Einfluss eines positiven HER2-Rezeptorstatus hin.

Variable	HER2-Status	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
HER2	HER2-negativ	350	128	99	89	75	0.010
	HER2-positiv	58	30	100	81	59	

Tabelle 33: Ergebnisse HER2-Status & Gesamtüberleben

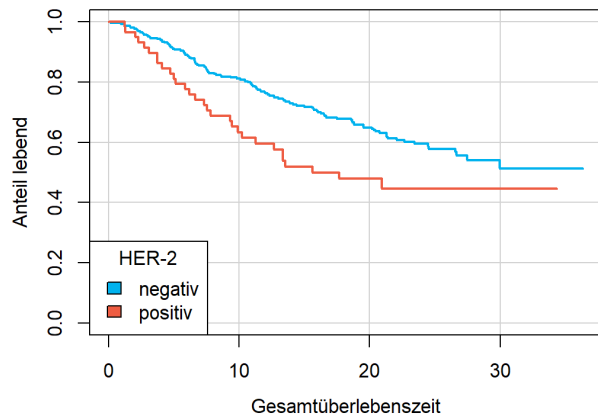


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve HER2-Status & Gesamtüberlebenszeit

Variable	HER2 immunohisto.	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
HER2	0	153	69	97	88	74	0.002
	1+	188	55	100	90	77	
	2+	12	7	100	75	58	
	3+	55	27	100	84	60	

Tabelle 34: Ergebnisse HER2-Status gruppiert & Gesamtüberleben

Bei der Analyse des HER2-Status anhand des Grades immunohistochemischen Anfärbbarkeit konnte wiederum ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens festgestellt werden, wobei die Überlebensraten umso niedriger sind, je höher der HER2-Wert ist.

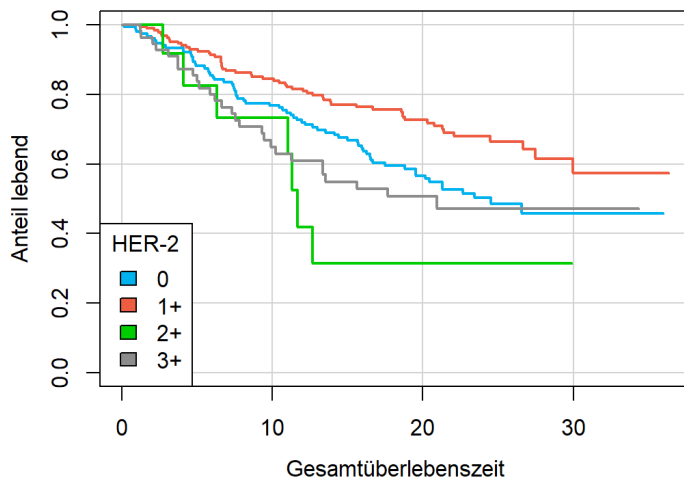


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve HER2-Score & Gesamtüberlebenszeit

HER2-Status und erkrankungsfreies Überleben

Die Expression von HER2-Rezeptoren hat, wie zu vermuten, ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen, Rezidiven und Zweitkarzinomen zusammengefasst als erkrankungsfreies Überleben. Auch hier unterschieden sich HER2-Gruppen negativ und positiv signifikant mit einem p-Wert von 0.002, wobei das erkrankungsfreie Überleben bei HER2-Positivität niedriger ist.

Variable	HER2-Status	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
HER2	HER2-negativ	350	172	96	79	63	0.002
	HER2-positiv	58	38	88	55	41	

Tabelle 35: Ergebnisse HER2-Status & Erkrankungsfreies Überleben

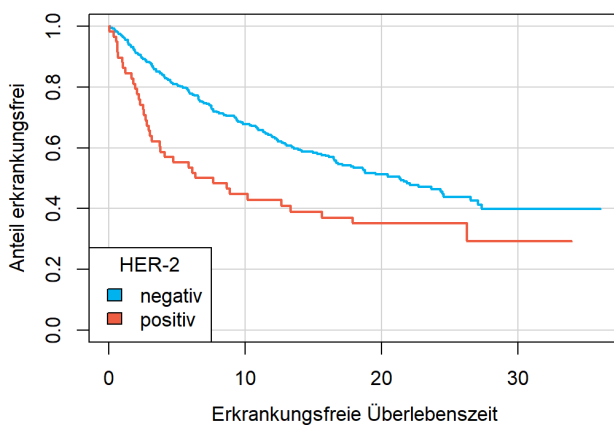


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve HER2-Status & erkrankungsfreie Überlebenszeit

Bei Betrachtung des HER2-Status nach Grad der immunhistochemischen Anfärbarkeit zeigt sich eine abnehmende erkrankungsfreie Überlebenszeit bei zunehmender Stärke der HER2-Positivität.

Variable	HER2 immunhisto.	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
HER2	0	153	96	93	72	57	< 0.0005
	1+	188	71	99	85	69	
	2+	12	8	100	58	33	
	3+	55	35	87	56	42	

Tabelle 36: Ergebnisse HER2-Status gruppiert & erkrankungsfreies Überleben

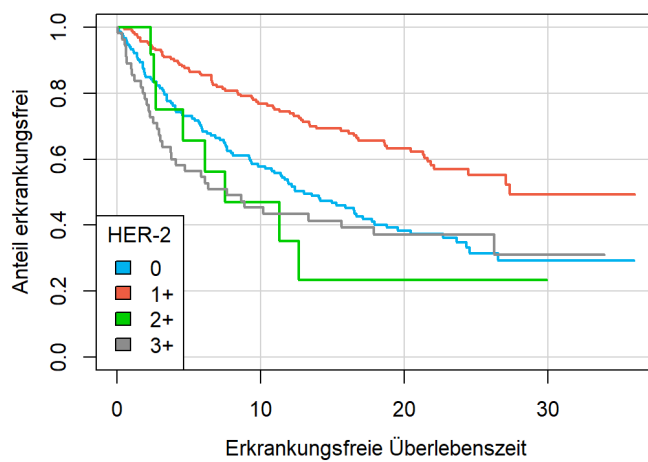


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve HER2-Score & erkrankungsfreie Überlebenszeit

4.1.12. Ki-67-Status / MIB-1-Status

Wie bereits im Kapitel 3.3 erläutert, stellt das Kernantigen 67 einen Proliferationsmarker dar, der im Falle der vorliegenden Arbeit mittels des Antikörpers MIB-1 angefärbt und quantifiziert wurde. Als cut-off-Wert wurde ein Anteil von 20 MIB-1-positiven Zellen pro 100 Tumorzellen definiert. Bei Einteilung des Kollektivs nach dieser Definition in zwei Gruppen zeigt sich, dass sich der Ki-67-Status signifikant auf das Gesamtüberleben auswirkt, wobei die Überlebensraten bei einem Ki-67-Proliferationsindex ≥ 20 % schlechter sind.

Ki-67 / MIB-1 und Gesamtüberleben

Variable	Ausprägung	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Ki-67	Ki-67-negativ (< 20 %)	280	99	99	90	76	0.005
	Ki-67-positiv (≥ 20 %)	109	54	98	81	66	

Tabelle 37: Ergebnisse Ki-67-Status & Gesamtüberleben

Variable	% MIB-1-angefärbter Zellkerne	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
MIB-1	1 (0-5 %)	192	62	100	92	79	0.002
	2 (6 -19 %)	88	37	98	86	69	
	3 (20-49 %)	74	33	100	82	68	
	4 (≥ 50 %)	35	21	94	77	63	

Tabelle 38: Ergebnisse MIB-1-Score & Gesamtüberleben

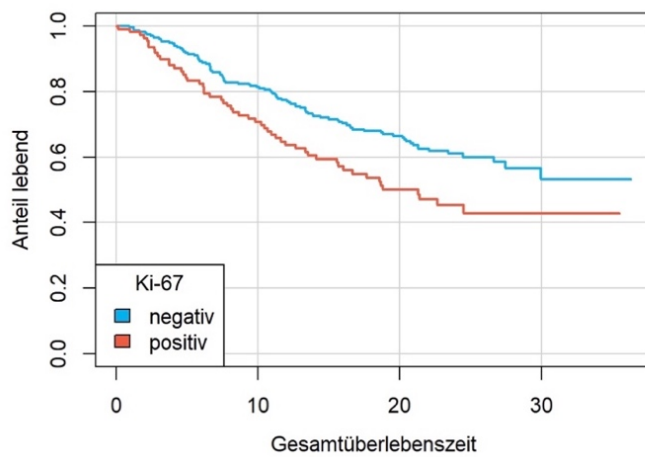


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve Ki-67-Status & Gesamtüberlebenszeit

Betrachtet man den Anteil des mittels des Antikörpers MIB-1 angefärbten Kernantigens Ki-67 gruppiert, zeigt sich auch hier ein signifikanter Einfluss, wobei mit ansteigendem MIB-1-Wert eine signifikante Abnahme der Überlebensraten feststellbar ist.

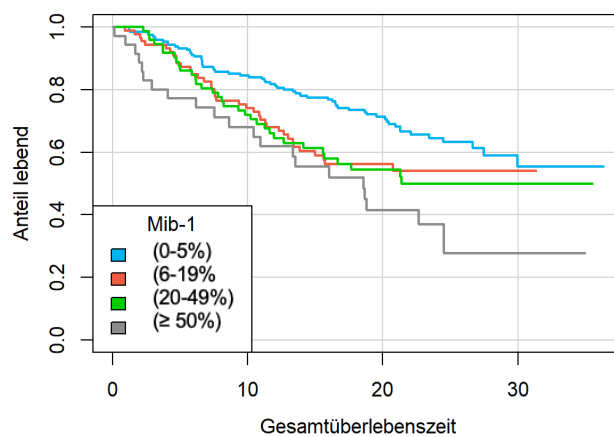


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve MIB-1-Score & Gesamtüberlebenszeit

Ki-67 / MIB-1 und erkrankungsfreies Überleben

Die Signifikanz des Ki-67-Status respektive des Anteils MIB-1-positiver Zellkerne wird ebenfalls bei der Betrachtung des erkrankungsfreien Überlebens ersichtlich. Auch hier wirkt sich ein höherer Proliferationsgrad negativ auf den weiteren Krankheitsverlauf aus.

Die Ki-67-Gruppen unterscheiden sich signifikant voneinander, wobei die erkrankungsfreien Überlebensraten bei positivem Ki-67 schlechter sind.

Variable	Ki-67-Status	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Ki-67	Ki-67-negativ (< 20 %)	280	137	97	80	64	0.015
	Ki-67-positiv (≥ 20 %)	109	65	90	65	50	

Tabelle 39: Ergebnisse Ki-67 & erkrankungsfreies Überleben

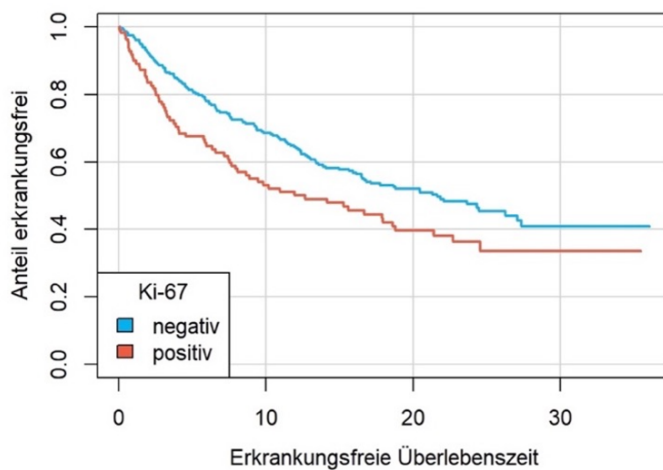


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve Ki-67-Status & erkrankungsfreie Überlebenszeit

Gruppiert man den Anteil MIB-1-angefärbter Zellen, zeigt sich wiederum, dass sich mit ansteigendem Positivitätsanteil die Wahrscheinlichkeit des erkrankungsfreien Überlebens signifikant verringert.

Variable	% MIB-1-angefärbter Zellkerne	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
MIB-1	1 (0-5 %)	192	88	97	82	67	0.008
	2 (6 -19 %)	88	49	97	75	58	
	3 (20-49 %)	74	41	96	68	50	
	4 (≥ 50 %)	35	24	77	60	49	

Tabelle 40: Ergebnisse MIB-1-Score & erkrankungsfreies Überleben

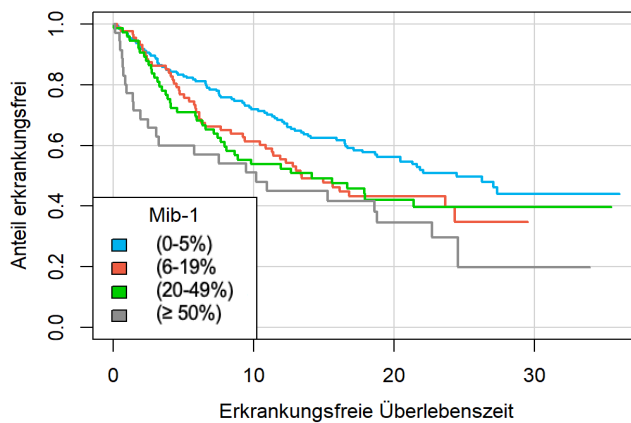


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve MIB-1-Score & erkrankungsfreie Überlebenszeit

4.1.13. uPA und PAI-1

uPA / PAI-1 und Gesamtüberleben

In die Analyse des Einflusses von uPA und PAI-1 auf das Gesamtüberleben und das erkrankungsfreie Überleben sind nur 139 Patientinnen eingegangen, bei denen im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung diese Faktoren mitbestimmt wurden. Wie aus den im Log-Rank-Test errechneten p-Werten für die beiden Einzelfaktoren, sowie auch für deren Kombination ersichtlich, konnte kein signifikanter Einfluss von uPA, PAI-1 oder deren Kombination auf das Gesamtüberleben festgestellt werden.

Kritisch zu bemerken ist allerdings, dass im beobachteten Patientinnenkollektiv insbesondere höhere Konzentrationen der betrachteten Faktoren unterrepräsentiert sind, was zu der fehlenden Signifikanz geführt haben könnte. Bei der vergleichenden Betrachtung der 1- bis 10 Jahres-Überlebensraten der betrachteten Variablen lässt sich durchaus ein schlechteres Outcome bei höheren Konzentrationen von uPA und PAI-1 erkennen, welches am deutlichsten bei der 10-Jahres-Überlebensrate in Erscheinung tritt

Variable	Gruppen	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
uPA	uPA < 3 ng/mg	87	34	98	86	74	0.553
	uPA ≥ 3 ng/mg	66	27	100	86	62	

PAI-1	PAI-1 < 14 ng/mg	108	43	98	89	73	0.556
	PAI-1 ≥ 14 ng/mg	46	19	100	80	59	
uPA & PAI kombiniert	uPA & PAI-1 andere	125	50	98	88	71	0.509
	uPA ≥ 3 & PAI-1 ≥ 14	29	12	100	79	59	

Tabelle 41: Ergebnisse uPA und PAI-1 & Gesamtüberleben

uPA / PAI-1 und Gesamtüberleben

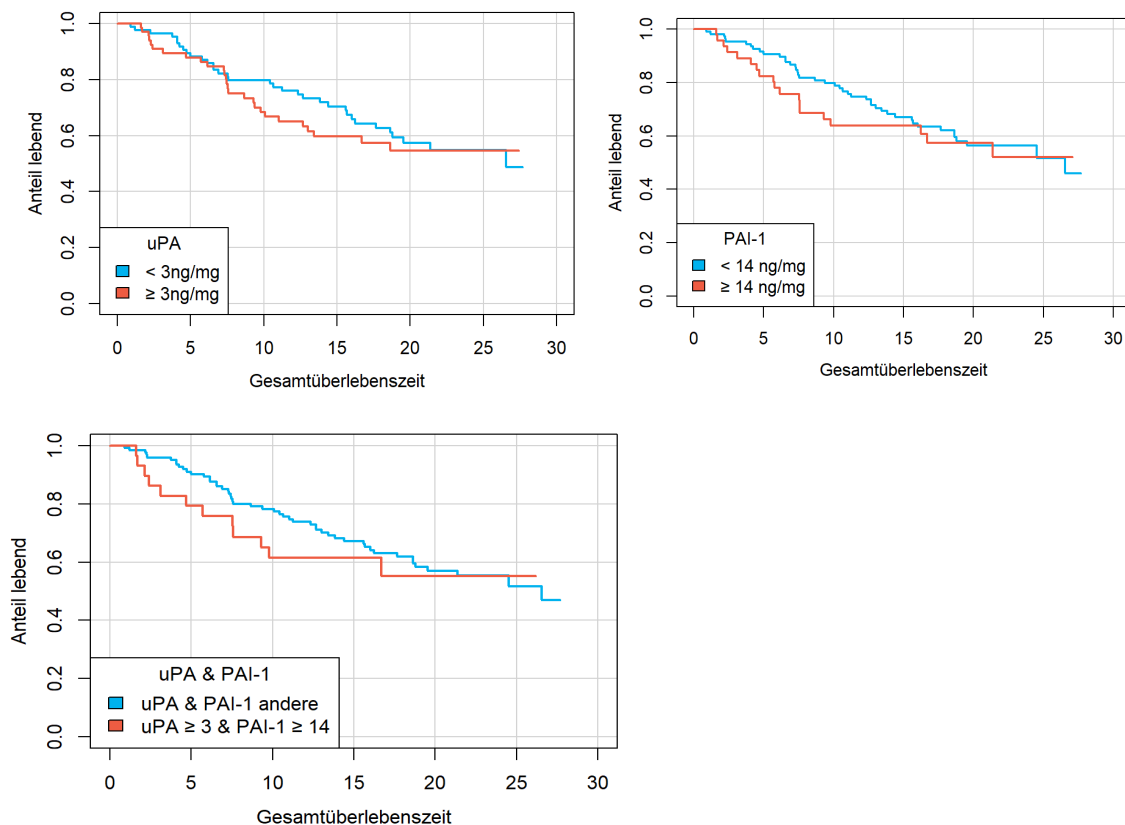


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven uPA und PAI-1 & Gesamtüberlebenszeit

uPA / PAI-1 und erkrankungsfreies Überleben

Vergleichbar mit den Beobachtungen des Einflusses von uPA und PAI-1 auf das Gesamtüberleben konnte auch für das erkrankungsfreie Überleben kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Variable	Gruppen	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
uPA	uPA < 3ng/mg	87	48	97	77	56	0.651
	uPA ≥ 3ng/mg	66	32	91	74	53	
PAI-1	PAI-1 < 14ng/mg	108	55	95	78	56	0.362
	PAI-1 ≥ 14ng/mg	46	26	91	72	52	
uPA & PAI kombiniert	uPA & PAI-1 andere	125	66	96	78	55	0.798
	uPA ≥ 3 & PAI-1 ≥ 14	29	15	86	69	55	

Tabelle 42: Ergebnisse uPA und PAI-1 & erkrankungsfreies Überleben

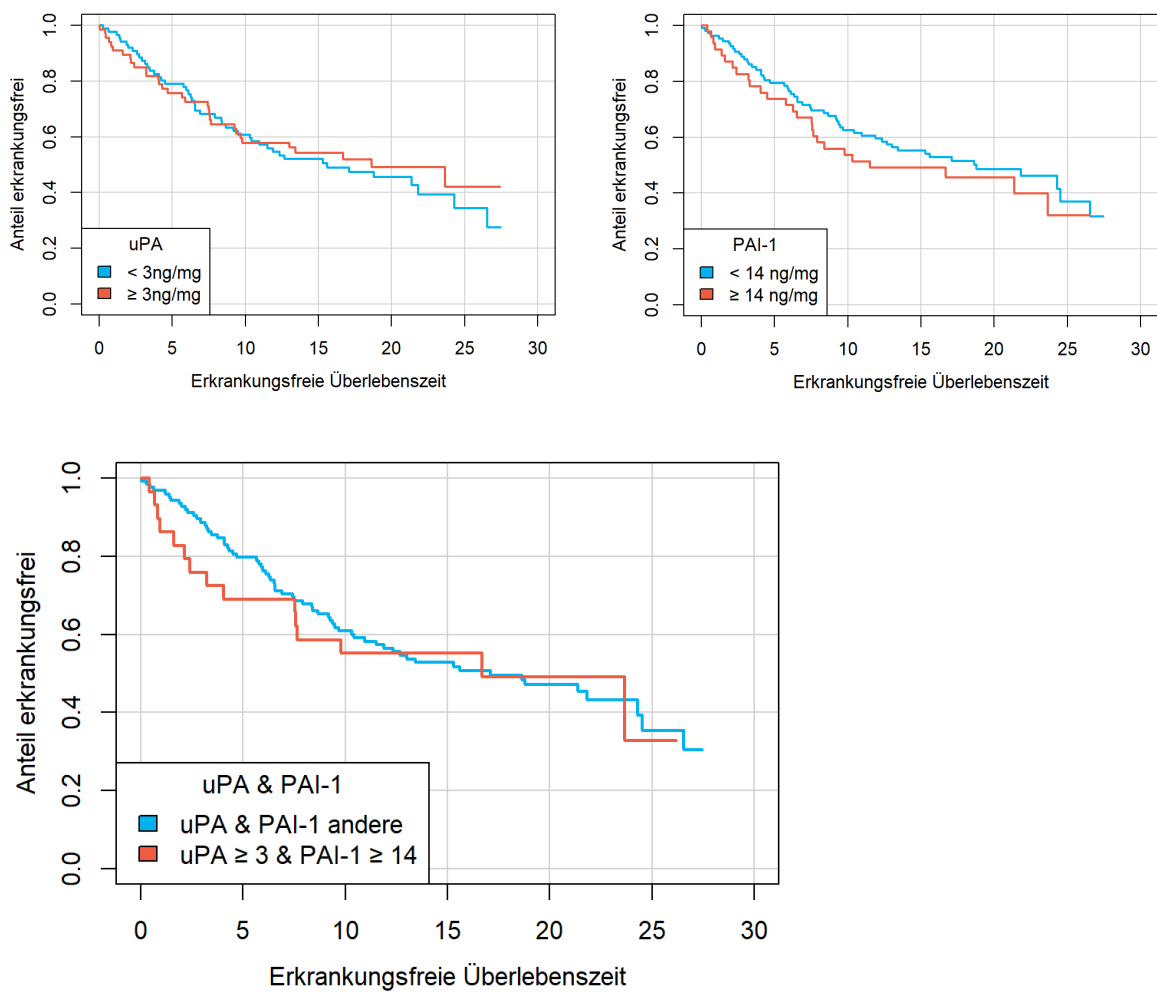


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven uPA und PAI-1 & erkrankungsfreie Überlebenszeit

4.1.14. Zusammenfassende Darstellung bedeutender Einflussfaktoren

Resultierend aus dem eingangs festgelegten üblichen Signifikanzniveau von α (alpha) = 0,05 konnte für folgende Tumor- und Patientinnencharakteristika ein statistisch relevanter Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie das erkrankungsfreie Überleben festgestellt werden.

Variable	p-Wert (Log-Rank-Test)
Alter	
- Gesamtüberleben	< 0.0005
- erkrankungsfreies Überleben	< 0.0005
Tumorgroße (mm)	
- Gesamtüberleben	0.001
- erkrankungsfreies Überleben	0.022
Angioinvasives Wachstum	
- Gesamtüberleben	0.006
- erkrankungsfreies Überleben	0.005
Grading (nach Elston und Ellis)	
- Gesamtüberleben	< 0.0005
- erkrankungsfreies Überleben	< 0.0005
HER2-Status	
- Gesamtüberleben	0.002
- erkrankungsfreies Überleben	< 0.0005
Ki-67 / MIB-1	
- Gesamtüberleben	0.005
- erkrankungsfreies Überleben	0.015

Tabelle 43: Zusammenfassung Ergebnisse bedeutender Einflussfaktoren

4.2. Analyse der Vorhersagegenauigkeit des Onlinetools Predict

Um die Genauigkeit der OS-Vorhersagen aus dem Prognosetool Predict mit den tatsächlich beobachteten Überlebensraten zu vergleichen, wurde in den folgenden Tabellen in den Spalten A 5, A 10 und A 15 jeweils die Abweichung der tatsächlichen Überlebensrate vom Median der vorhergesagten Überlebensraten nach 5, 10 sowie 15 Jahren dargestellt.

Der Median wurde zur Darstellung der Werte gewählt, da die prognostizierte Überlebensrate eine metrische, nicht normalverteilte Variable ist. Die Prüfung der Normalverteilung wurde mittels " Falls der Wert größer als Null ist " durchgeführt. Das bedeutet, dass bei einem positiven Wert von A 5, A 10 und A 15 die prognostizierten Überlebensraten höher ausfallen als die tatsächlichen Überlebensraten, die Prognose also zu optimistisch ist. Bei einem negativen Wert dementsprechend, dass die prognostizierte Überlebensrate niedriger ist als die tatsächliche Überlebensrate. Je näher die Werte in den Spalten A 5, A 10 und A 15 an Null liegen, desto besser stimmt die Prognose mit der tatsächlichen Überlebensrate überein.

Um weiterhin zu prüfen, ob der Unterschied zwischen Prognose und tatsächlicher Überlebensrate signifikant ist, wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewandt. Der p-Wert dieses Tests ist in den Spalten p 5, p 10 sowie p 15 dargestellt. Wenn dieser p-Wert kleiner als 0.05 ist, dann liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der prognostizierten und der tatsächlichen Überlebensrate vor.

4.2.1. Vorhersagegenauigkeit Gesamt

Variable	A 5	p 5	A 10	p 10	A 15	p 15
Gesamt	3.01	< 0.0005	5.96	< 0.0005	11.64	< 0.0005

Tabelle 44: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit Gesamt

Bei der Betrachtung des gesamten Datensatzes fällt auf, dass die Abweichung umso höher wird, je länger der Überlebenszeitraum ist, d.h. dass die Prognose der Überlebensraten nach 5 Jahren deutlich besser ist als nach 10 Jahren und hier wiederum besser als nach 15 Jahren. Im Gesamtdatensatz sind die Abweichungen im Median stets positiv, d.h. dass die Überlebensrate tendenziell als zu hoch eingeschätzt wird. Der p-Wert des Wilcoxon-Tests ist für alle Zeitpunkte kleiner als 0.05, was bedeutet, dass zu allen 3 Zeitpunkten eine signifikante Abweichung zwischen Prognose und tatsächlich beobachteter Überlebensrate vorliegt.

4.2.2. Vorhersagegenauigkeit nach Alter

Variable	Jahre	N	A 5	p 5	A 10	p 10	A 15	p 15
Alter	30-39	25	1.00	0.299	4.00	0.009	- 2.00	0.726
	40-49	89	0.62	0.367	5.98	0.004	10.34	< 0.0005
	50-59	104	2.65	0.754	7.15	< 0.0005	7.73	< 0.0005
	60-69	110	4.64	< 0.0005	0.73	0.440	4.91	< 0.0005
	70-79	66	4.70	< 0.0005	10.47	< 0.0005	22.29	< 0.0005
	≥ 80	14	9.21	0.001	20.57	0.001	19.00	0.001

Tabelle 45: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit nach Alter

Für das Alter und bei allen weiteren Variablen zeigt sich ebenfalls, dass tendenziell die Abweichungen zwischen Prognose und tatsächlicher Überlebensrate umso größer werden, je länger der Nachbeobachtungszeitraum ist. Darüber hinaus ist zu sehen, dass die Abweichungen tendenziell umso höher sind, je älter die Personen sind, was bedeutet, dass bei älteren Personen ungenauere Prognosen durch das Onlinetool möglich sind als bei jüngeren Personen. P-Werte über 0.05, entsprechend einer guten Übereinstimmung von beobachtetem und vorhergesagtem Überleben, liegen vor allem nach 5 Jahren in den jüngeren Patientinnengruppen vor, sodass hier eine gute Prognosevorhersage mittels des Onlinetools möglich ist.

4.2.3. Vorhersagegenauigkeit nach Tumorgroße

Variable	Größe in mm	N	A 5	p 5	A 10	p 10	A 15	p 15
Größe	0 bis 10	93	1.38	0.355	7.35	< 0.000	8.03	< 0.0005
	11 bis 20	177	5.12	< 0.0005	6.81	< 0.0005	14.89	< 0.0005
	21 bis 30	105	- 1.48	0.001	- 1.24	0.422	8.76	< 0.0005
	31 bis 40	25	17.00	< 0.0005	24.00	< 0.0005	27.00	< 0.0005
	41 bis 50	6	- 13.50	0.036	- 28.50	0.036	- 42.00	0.034
	51 bis 60	2	- 8.50	0.500	29.00	0.500	67.50	0.500

Tabelle 46: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit nach Tumorgroße

Für die Tumorgroßen ist zu erkennen, dass die Abweichungen tendenziell mit zunehmender Tumorgroße größer werden, sodass bei größeren Tumoren schlechtere Prognosen möglich sind. Zudem fällt auf, dass mit zunehmender Tumorgroße die Überlebensprognose tendenziell

unterschätzt wird, was sich an den negativen Abweichungen zeigt und insbesondere im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren nach Diagnosestellung erkennbar ist.

4.2.4. Vorhersagegenauigkeit nach Grading

Beim Grading fällt wiederum auf, dass in allen Gradinggruppen eine Überschätzung der Prognose durch das Onlinetool Predict vorliegt, sodass die beobachteten Überlebensraten über den gesamten Beobachtungszeitraum bezogen auf das jeweilige Grading schlechter ausgefallen sind als von Predict vorhergesagt. Für die größte Gruppe der Patientinnen, bei denen ein G2-Tumor diagnostiziert wurde, liegt nur bei der Vorhersage der Überlebensrate nach 5 Jahren ein p-Wert von 1.00 vor, sodass hier kein signifikanter Unterschied zwischen vorhergesagtem und beobachtetem Überleben vorliegt.

Variable		N	A 5	p 5	A 10	p 10	A 15	p 15
Grading	G1	105	4.52	< 0.0005	9.90	0.002	17.05	< 0.0005
	G2	221	1.50	1.00	4.98	0.011	8.37	< 0.0005
	G3	82	3.95	< 0.0005	11.46	< 0.0005	19.54	< 0.0005

Tabelle 47: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit nach Grading

4.2.5. Vorhersagegenauigkeit nach Östrogenrezeptorstatus

Bei der Betrachtung der Vorhersagegenauigkeit in Bezug auf den Östrogenrezeptorstatus ist interessanterweise zu erkennen, dass die Abweichung bei Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen negativ ist, also tendenziell zu niedrig prognostiziert wurde, während sie bei Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen positiv ist. Das bedeutet, dass bei positivem ER die Überlebensrate tendenziell überschätzt wurde, bei negativem ER demgegenüber tendenziell unterschätzt wurde. Beurteilt man die Signifikanz des Unterschieds, so lässt sich feststellen, dass die p-Werte bei den Überlebensprognosen nach 10 und 15 Jahren für die Gruppe der Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen nicht signifikant sind, sodass hier realistische Prognosen vorliegen.

Trennt man die Patientinnen weiterhin nach dem Prozentsatz Östrogenrezeptor-positiver Tumorzellen in Gruppen auf, fällt auf, dass wiederum nur bei einem Östrogenrezeptoranteil von 0 negative Werte vorliegen, d.h. dass nur in dieser Gruppe die Überlebensraten unterschätzt werden, während sie in allen weiteren Gruppen überschätzt werden. Zusätzlich ist erkennbar, dass in der Gruppe der gering-ER-positiven Patientinnen, mit einem

Östrogenrezeptorpositiven Anteil von unter 10 % die p-Werte für alle Überlebenszeitprognose über 0.05 liegen, sich demnach die Prognose und das tatsächliche Überleben nicht signifikant unterscheiden.

Variable	ER-Status	N	A 5	p 5	A 10	p 10	A 15	p 15
ER	ER-negativ	96	- 5.42	< 0.0005	- 0.92	0.161	1.96	0.216
	ER-positiv	312	4.72	< 0.0005	9.92	< 0.0005	16.19	< 0.0005
ER grupp.	0	96	- 5.42	< 0.0005	- 0.92	0.161	1.96	0.216
	< 10 %	23	0.35	0.658	6.39	0.070	7.09	0.091
	10-50 %	103	0.83	0.050	7.36	0.001	17.78	< 0.0005
	51-80 %	101	7.85	< 0.0005	11.69	< 0.0005	15.53	< 0.0005
	> 80 %	85	7.29	< 0.0005	9.76	< 0.0005	19.12	< 0.0005

Tabelle 48: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit nach ER-Status

4.2.6. Vorhersagegenauigkeit nach HER2-Status

Bei der Analyse des HER2-Status zeigt sich, dass die Prognosen von Predict über alle Gruppen und Beobachtungszeiträume zu optimistisch sind. Die tatsächlich beobachteten Überlebensraten sind also sowohl in der Gruppe der HER2-positiven als auch der HER2-negativen geringer als vorhergesagt. Zusätzlich ist zu erkennen, dass Abweichungen bei den HER2-positiven Patientinnen recht deutlich höher sind als bei HER2-negativen. Bei der weiteren Differenzierung des HER2-Status anhand des Grades der immunhistochemischen Anfärbbarkeit zeigt sich, dass die Abweichungen im Bereich der immunhistochemisch 2+-Gruppe am deutlichsten sind, was dahingehend verständlich ist, dass in dieser Gruppe eine weitere Analyse durch FISH erforderlich ist und definitionsgemäß sowohl HER2-positive als auch HER2-negative Patientinnen in dieser Gruppe enthalten sind. Im Falle des analysierten Kollektivs sind von den 12 mit 2+ gescorten Patientinnen, 3 Patientinnen FISH-positiv und demnach der HER2-positiven Gruppe zuzuordnen, während die restlichen 9 Patientinnen FISH-negativ waren und der HER2-negativen Gruppe zuzuordnen sind. Demnach ist das Resultat der Analyse der 2+ Gruppe eher vorsichtig zu werten.

Variable	HER2-Status	N	A 5	p 5	A 10	p 10	A 15	p 15
HER2	HER2-neg.	350	2.86	0.056	5.57	< 0.0005	12.43	< 0.0005
	HER2-pos.	58	3.97	0.020	13.88	< 0.0005	16.95	< 0.0005
HER2	0	153	3.42	0.004	4.49	0.001	12.14	< 0.0005
	1+	188	1.57	0.883	4.40	0.041	11.83	< 0.0005
	2+	12	16.00	0.002	19.17	0.002	39.00	0.003
	3+	55	0.36	0.636	13.00	< 0.0005	15.91	< 0.0005

Tabelle 49: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit nach HER2-Status

4.2.7. Vorhersagegenauigkeit nach Ki-67 / MIB-1-Status

Auch für den Proliferationsmarker Ki-67 sind bei den Abweichungen zwischen vorhergesagtem und tatsächlichem Überleben ausschließlich positive Werte aufgetreten, was einer Überschätzung des Überlebens sowohl in der Gruppe der Patientinnen mit Ki67 \geq 20 % als auch der Patientinnen mit Ki-67-Werten $<$ 20 % entspricht.

Die p-Werte liegen mit Ausnahme vom p-Wert nach 5 Jahren in der Ki-67 $<$ 20 % Gruppe alle unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus, was bedeutet, dass die vorhergesagten Überlebensraten signifikant von den beobachteten Überlebensraten abweichen. Die Abweichungen sind tendenziell geringer bei niedrigerem Proliferationsindex sichtbar an den Werten in den MIB-1-Gruppen.

Variable	Ki-67-Status	N	A 5	p 5	A 10	p 10	A 15	p 15
Ki-67	Ki-67 $<$ 20 %	280	2.64	0.096	7.29	< 0.0005	13.36	< 0.0005
	Ki-67 \geq 20 %	109	5.27	< 0.0005	5.94	< 0.0005	12.38	< 0.0005
Mib-1	1 (0-5 %)	192	1.81	0.392	5.35	0.016	9.92	< 0.0005
	2 (6 -19 %)	88	5.64	< 0.0005	10.68	< 0.0005	19.14	< 0.0005
	3 (20-49 %)	74	5.07	< 0.0005	3.93	0.002	11.00	< 0.0005
	4 (\geq 50 %)	35	6.86	< 0.0005	9.14	< 0.0005	18.29	< 0.0005

Tabelle 50: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit nach Ki-67 / MIB-1-Status

4.2.8. Vorhersagegenauigkeit für weitere Variablen

Die Analyse der Vorhersagegenauigkeit wurde ebenfalls für weitere Tumorcharakteristika vorgenommen, die nicht ins Prognose-Tool Predict eingegeben werden konnten.

Progesteronrezeptorstatus

Für den Progesteronrezeptorstatus zeigt sich vergleichbar mit den Beobachtungen beim Östrogenrezeptorstatus, dass bei 5 und 10 Jahren eine negative Abweichung der prognostizierten Überlebensrate in der Gruppe der Progesteronrezeptor-negativen vorliegt, die Überlebensraten also unterschätzt wurden und eine positive Abweichung bei Progesteronrezeptorpositivität vorliegt. Betrachtet man die Abweichung der prognostizierten Überlebensraten nach 15 Jahren, so erkennt man, dass die Abweichung bei PR-Positiven deutlich größer sind als bei PR-Negativen.

Für den nach dem Prozentsatz Progesteronrezeptor-positiver Tumorzellen gruppierten Progesteronrezeptorstatus ist zu sehen, dass negative Abweichungen im Wesentlichen nur bei den Überlebensrate nach 5 und 10 Jahren auftreten. Die anderen Abweichungen sind positiv und tendenziell bei höheren PR-Werten höher, d.h. dass bei höheren PR-Werten eine schlechtere Prognostizierbarkeit vorliegt.

Variable	PR-Status	N	A 5	p 5	A 10	p 10	A 15	p 15
PR	PR-negativ	128	- 6.28	< 0.0005	- 0.66	0.389	4.91	0.001
	PR-positiv	280	6.14	< 0.0005	10.79	< 0.0005	16.93	< 0.0005
PR	0	128	- 6.28	< 0.0005	- 0.66	0.389	4.91	0.001
	< 10 %	55	5.55	< 0.0005	9.91	< 0.0005	19.91	< 0.0005
	10-50 %	86	3.30	0.007	13.07	< 0.0005	16.02	< 0.0005
	51-80 %	82	6.20	< 0.0005	5.95	0.037	13.24	< 0.0005
	> 80 %	57	9.04	< 0.0005	13.32	0.001	21.86	< 0.0005

Tabelle 51: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit nach PR-Status

uPA und PAI-1

Bei der Betrachtung des uPA-PAI-1-Systems, welches, wie im Grundlagenkapitel beschrieben, eine relevante Rolle für die Invasion und Metastasierung spielt, zeigt sich zunächst in allen Gruppen eine positive Abweichung der prognostizierten Überlebensrate von der tatsächlich beobachteten Überlebensrate. Auffällig ist allerdings, dass in den Gruppen mit höheren uPA

beziehungsweise PAI-1-Konzentrationen die Abweichung der prognostizierten Überlebensraten recht deutlich höher sind als bei niedrigeren uPA- und PAI-1-Konzentrationen. Diese Beobachtung stützt die Vermutung, dass das eine höhere Aktivierung und dementsprechend Konzentration der Faktoren des uPA-PAI-1-Systems im Tumor zu einer deutlich schlechteren Langzeitprognose der betroffenen Patientinnen beiträgt.

Variable	Konzentrationen	N	A 5	p 5	A 10	p 10	A 15	p 15
uPA	uPA < 3 ng/mg	87	3.79	0.001	2.44	0.149	8.83	< 0.0005
	uPA ≥ 3 ng/mg	66	5.14	0.004	16.38	< 0.0005	19.03	< 0.0005
PAI-1	PAI-1 < 14 ng/mg	108	2.11	0.049	4.85	0.002	11.37	< 0.0005
	PAI-1 ≥ 14 ng/mg	46	8.57	< 0.0005	15.30	< 0.0005	16.35	< 0.0005

Tabelle 52: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit nach uPA / PAI-1

Operationsart

Beim Vergleich der Vorhersagegenauigkeit in der Gruppe von Patientinnen, die eine brusterhaltende Therapie erhalten haben, gegenüber von Patientinnen bei denen eine Brustablation durchgeführt wurde zeigt sich, dass die Abweichungen bei BET höher ausfallen als bei Ablation, was bedeutet, dass die Prognose in der Gruppe der Patientinnen mit BET deutlicher überschätzt wurde als in der Patientinnengruppe mit Ablation.

Variable	Operationsart	N	A 5	p 5	A 10	p 10	A 15	p 15
OP-Art	BET	224	3.16	0.004	7.34	< 0.0005	16.09	< 0.0005
	Ablation	184	2.04	0.094	3.72	0.002	6.76	0.001

Tabelle 53: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit nach Operationsart

T-Stadium

Für das T-Stadium ist eine Tendenz dahingehend zu erkennen, dass bei T1a sowie bei T1c die höchsten Abweichungen, also die schlechteste Prognostizierbarkeit vorliegt. Die genauesten Vorhersagen liegen in der Gruppe von Patientinnen vor bei denen ein Tumorstadium ≥ 2 festgestellt wurde.

Variable	T-Stadium	N	A 5	p 5	A 10	p 10	A 15	p 15
T-Stadium	T1a	28	6.71	0.001	13.00	< 0.0005	15.21	< 0.0005
	T1b	71	- 0.77	0.001	3.90	0.140	6.17	0.010
	T1c	170	5.12	< 0.0005	7.41	< 0.0005	15.06	< 0.0005
	≥ T2	139	0.67	0.900	1.50	0.055	10.48	< 0.0005

Tabelle 54: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit nach T-Stadium

Angioinvasives Wachstum

Für den Invasionsmarker angioinvasives Wachstum ist sichtbar, dass eine bessere Prognostizierbarkeit besteht, wenn kein angioinvasives Wachstum vorliegt. In beiden Gruppen sind übergreifend positive Abweichungen der prognostizierten Überlebensrate zu erkennen, die allerdings deutlich größer ausfallen in der Gruppe der Patientinnen, bei denen der Nachweis angioinvasiven Wachstums vorlag.

Variable	Nachweis Angioinvasivität	N	A 5	p 5	A 10	p 10	A 15	p 15
Angioinvasives Wachstum	nein	334	2.08	0.027	3.95	0.003	10.32	< 0.0005
	ja	74	3.72	0.001	15.54	< 0.0005	18.35	< 0.0005

Tabelle 55: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit nach Angioinvasivem Wachstum

Histologischer Tumortyp

Was den Tumortyp angeht, ist zu sehen, dass bei der aus diversen Tumortypen bestehenden Gruppe "Sonstige" die beste Prognosefähigkeit besteht, während die größten Abweichungen zwischen prognostizierter und tatsächlicher Überlebensrate in der Gruppe der duktaalen Mammakarzinome vorliegen. Zudem fällt auf, dass die Abweichung mit zunehmender Beobachtungsdauer zunimmt, was sowohl in der Gruppe der duktaalen als auch der lobulären Tumore deutlich erkennbar ist.

Variable	Tumortyp	N	A 5	p 5	A 10	p 10	A 15	p 15
Histologischer Tumortyp	duktal	285	3.68	< 0.0005	7.12	< 0.0005	13.61	< 0.0005
	lobulär	64	1.88	0.416	7.00	0.017	12.62	0.002
	sonstige	59	- 1.22	0.027	- 0.36	0.209	3.90	0.325

Tabelle 56: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit nach Histologischem Tumortyp

4.2.9. Zusammenfassung der Vorhersagegenauigkeit von Predict

Variable	Ergebnisse
Gesamt	<ul style="list-style-type: none"> - OS 5, 10 und 15 für gesamtes Kollektiv überschätzt - zunehmende Abweichung von Prognose und beobachteter Überlebensrate mit zunehmendem Beobachtungszeitraum
Alter	<ul style="list-style-type: none"> - gute Prognosevorhersage des OS 5 bei Patientinnen zwischen 30 bis 59 Jahren - zunehmende Überschätzung mit zunehmendem Alter und Beobachtungszeitraum
Tumorgröße	<ul style="list-style-type: none"> - zunehmende Abweichung mit ansteigender Tumorgröße - Unterschätzung des OS bei größeren Tumoren
Grading	<ul style="list-style-type: none"> - Überschätzung des OS in allen Gradinggruppen - beste Prognosevorhersage in Gradinggruppe G2
ER-Status	<ul style="list-style-type: none"> - Unterschätzung des OS bei ER-negativen Patientinnen - Überschätzung des OS bei ER-positiven Patientinnen - genauere Vorhersagen des OS für ER-positive Patientinnen
HER2-Status	<ul style="list-style-type: none"> - Überschätzung des OS bei HER2-positiv und HER2-negativ - stärkere Abweichungen in der HER2-positiven Gruppe
Ki-67-Status	<ul style="list-style-type: none"> - Überschätzung des OS in beiden Ki-67-Gruppen (< 20 % / ≥ 20 %) - zunehmende Abweichung von Prognose und beobachteter Überlebensrate mit ansteigendem Proliferationsindex
PR-Status	<ul style="list-style-type: none"> - Unterschätzung des OS bei PR-negativen Patientinnen - Überschätzung des OS bei PR-positiven Patientinnen - genauere Vorhersagen des OS für PR-positive Patientinnen
uPA und PAI-1	<ul style="list-style-type: none"> - Überschätzung in allen Gruppen - deutlich höhere Überschätzung des Überlebensraten bei höheren Konzentrationen von uPA und PAI-1
Operationsart	<ul style="list-style-type: none"> - Überschätzung der Prognose insbesondere in der Gruppe mit BET

T-Stadium	<ul style="list-style-type: none">- Überschätzung vor allem in den Tumorstadien T1a und T1c- gute Prognosen nach 5 und 10 Jahren in \geq T2
Angioinvasives Wachstum	<ul style="list-style-type: none">- Überschätzung sowohl bei Nachweis, als auch bei Fehlen des Prognosefaktors Angioinvasives Wachstum- deutlich höhere Überschätzung bei vorliegendem angioinvasiven Wachstum
Histologischer Tumortyp	<ul style="list-style-type: none">- gute Prognosen in der Gruppe "Sonstige Tumortypen"- deutliches Überschätzen des OS bei duktalem Mammakarzinomen, insbesondere mit zunehmendem Beobachtungszeitraum

Tabelle 57: Zusammenfassung Ergebnisse der Vorhersagegenauigkeit von Predict

4.3. Analyse der Vorhersagegenauigkeit bei veränderten cut-offs

Zusätzlich zu den oben dargestellten OS-Vorhersagen wurden zwei alternative OS-Vorhersagen vorgenommen, wobei einerseits ein veränderter ER-cut-off und andererseits ein veränderter Ki-67-cut-off vor Eingabe ins Prognosetool definiert wurde.

Die Untersuchung der Frage, ob die Prognosegenauigkeit bei veränderten Eingangskriterien für den Östrogenrezeptorstatus verbessert werden kann, wurde vor dem Hintergrund der Überlegungen, die bereits in Kapitel 3.5.9. erläutert wurden, durchgeführt. In mehreren Studien wurde beschrieben, dass Tumore mit geringer Östrogenrezeptorpositivität von weniger als 10 % positiv gefärbter Tumorzellen in ihrer Prognose eher den Östrogenrezeptor-negativen Tumoren zuzuordnen sind, weshalb diejenigen Patientinnen des vorliegenden Datensatzes, deren Prozentsatz positiv gefärbter Tumorzellen zwischen 1 und 10 % lag, in einer neuen Eingabe in der Kategorie des Östrogenrezeptorstatus als ER-negativ eingegeben wurden.

Bezüglich des Grenzwertes zur Einteilung von Ki-67-positiven und -negativen Tumoren gibt es, wie ebenfalls im Vorfeld beschrieben, keine einheitlich definierten Vorgaben, weswegen der cut-off für Ki-67 explorativ von den in der obigen Auswertung festgelegten 20 % auf einen neuen Grenzwert von ≥ 6 % verändert wurde, da zur Unterscheidung von Risikogruppen anhand des Ki-67-Proliferationsindex in verschiedenen Studien cut-off-Werte von 1 bis 30 % zur Unterscheidung Ki-67-positiver gegenüber Ki-67-negativer Tumore verwendet wurden.

Bei der Interpretation der untenstehenden Auswertung ist zunächst anzumerken, dass die alternativen OS-Vorhersagen nur für einen kleinen Teil des Datensatzes vorliegen, für den sich nach Veränderung der cut-off-Definitionen ein neuer ER- beziehungsweise Ki-67-Status ergab: Es liegen 23 Vorhersagen mit alternativem ER-Status und 87 Vorhersagen mit alternativem Ki-67-Status vor.

Die folgende Tabelle zeigt zusätzlich zu den medianen Abweichungen der klassischen Prognose die medianen Abweichungen der beiden alternativen Prognosemethoden.

Die Abweichungen müssen so verstanden werden wie bereits bei der Beurteilung der Vorhersagegenauigkeit in Kapitel 4.2. eingangs beschrieben. Je kleiner die Abweichung (A) ist, desto kleiner ist der Unterschied zwischen dem prognostizierten und dem tatsächlichen Wert, d.h. desto besser ist die Prognose. Zusätzlich wurde wiederum der Wilcoxon-Test angewandt

um zu überprüfen, ob die klassische Prognose signifikant von den Vorhersagen der beiden alternativen Prognosemethoden abweicht.

Prognose	A 5	N	p 5	A 10	p 10	A 15	p 15
OS Klassisch	3.01			5.96		11.64	
OS alternativer ER	- 9.65	23	< 0.0005	- 3.61	< 0.0005	17.14	< 0.0005
OS alternativer Ki-67	3.64	87	0.711	7.89	< 0.0005	14.57	< 0.0005

Tabelle 58: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit bei veränderten cut-offs

Für die 5-Jahres-Prognosen zeigt die klassische Methode eine mediane Abweichung von 3.01, während sich für das OS bei alternativem ER-cut-off eine mediane Abweichung von - 9.65 und beim alternativen Ki-67-cut-off eine mediane Abweichung von 3.64 ergibt. Somit weist die klassische Methode die kleinste Abweichung und somit die beste Prognosefähigkeit auf.

An den p-Werten ist zu erkennen, dass zwischen klassisch vorhergesamtem OS und dem OS mit neuem ER-cut-off ein signifikanter Unterschied besteht, wohingegen zwischen klassischer und neuer OS-Vorhersage mit neuem Ki-67-cut-off kein signifikanter Unterschied besteht.

Für die 10-Jahres-Prognosen zeigt die neue ER-Methode eine mediane Abweichung von - 3.61, während sich für die klassische Methode eine mediane Abweichung von 5.96 und für die Methode mit verändertem Ki-67-cut-off eine mediane Abweichung von 7.89 ergibt. Somit weist hier die ER-Methode die kleinste Abweichung und somit die beste Prognosefähigkeit auf. An den p-Werten ist zu erkennen, dass sich die klassische Methode signifikant von beiden Alternativen unterscheidet.

Für die 15-Jahres-Prognosen zeigt die klassische Methode eine mediane Abweichung von 11.64, während sich für ER eine mediane Abweichung von 17.14 und für Ki-67 14.57 ergibt. Somit weist hier die klassische Methode die kleinste Abweichung und somit die beste Prognosefähigkeit auf. An den p-Werten ist zu erkennen, sich die klassische Methode wiederum signifikant von beiden Alternativen unterscheidet.

Da in 2 von 3 Fällen die klassische Methode die kleinsten Abweichungen zwischen vorhergesagte und beobachteten Überlebensraten zeigte, ist die klassische Methode den beiden alternativen Methoden vorzuziehen.

Im Fall des neu definierten cut-offs für den Östrogenrezeptorstatus, bei dem 23 zuvor ER-positive Patientinnen nach Anwendung der neuen Definition als ER-negativ ins Prognosetool

eingetragen wurden, erkennt man insbesondere an den Abweichungen der Überlebensprognosen nach 5 und 10 Jahren, dass die Überlebensraten der Patientinnen deutlich unterschätzt wurden. Die Beobachtung, dass sich gering-ER-positive Mammakarzinome insbesondere in den ersten 10 Jahren nach Diagnosestellung (1-10 % ER-positive Tumorzellen) eher wie ER-negative Tumore verhalten, konnte zumindest bei den 23 Patientinnen, die hier untersucht wurden, dementsprechend nicht bestätigt werden.

Die Veränderung des Ki-67-cut-offs betraf 87 Patientinnen, deren Ki-67-Index zwischen 6 und 20 % lag und die in der neuen Eingabe als Ki-67-positiv eingetragen wurden. Betrachtet man die Abweichung der prognostizierten Überlebensraten bei verändertem Ki-67-cut-off im Vergleich mit der Abweichung der prognostizierten Überlebensraten bei ursprünglicher Ki-67-cut-off Definition von ≥ 20 %, so lässt sich erkennen, dass bei der neuen Definition die Überschätzung der Überlebensraten in allen drei Beobachtungszeiträumen zunimmt. Da ein positiver Ki-67-Status mit einer höheren Proliferationsaktivität und in der Folge einer aggressiveren Tumorbilologie assoziiert ist, hätte man eher eine Verschlechterung der Prognosevorhersage erwartet und dementsprechend eine Annäherung der Überlebensratenvorhersagen an das tatsächlich beobachtete Überleben.

Nach Betrachtung der größeren Abweichung der Vorhersagen bei neuem Ki-67-cut-off scheint es daher sinnvoll zu sein den cut-off von ≥ 20 % für die Ki-67-Positivität beizubehalten.

4.4. Vorhersagegenauigkeit von Predict nach low- & high-risk-Gruppen

Um zu überprüfen, inwiefern der Prognosealgorithmus Predict in der Lage ist, Patientinnen mit hohem Risiko von solchen mit niedrigem Risiko zu differenzieren, wurde in der folgenden Analyse eine Trennung des Mainzer Patientinnenkollektivs anhand des von Predict vorgesagten 5-Jahres-Gesamtüberlebens in low- und high-risk-Gruppen vorgenommen. Da es in der bisher veröffentlichten Literatur keinen definierten cut-off-Wert gibt, anhand dessen man mithilfe der durch das Prognosetool getätigten Vorhersagen zwischen low- und high-risk-Patientinnen unterscheiden kann, haben wir uns in dieser Arbeit für eine Unterteilung des Kollektivs anhand des vorhergesagten 5-Jahres-Gesamtüberlebens entschieden, welches die zu erwartenden 10- und 15-Jahres-Gesamtüberlebensraten essentiell mitbeeinflusst.

Als "low-risk-Gruppe" und somit Patientinnen, von denen man ein gutes Langzeitüberleben erwartet, entsprechend einer geringen Auftretenswahrscheinlichkeit von Rezidiven oder Metastasen, wurden solche Patientinnen definiert, deren vorhergesagtes 5-Jahres-Gesamtüberleben (5-Jahres-OS) bei $\geq 90\%$ lag, während diejenigen Patientinnen, deren Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren unterhalb von 90% lag, zur "high-risk-Gruppe" gezählt wurden.

Definition von high- und low-risk-Gruppen

- $\geq 90\%$ vorhergesagtes 5-Jahres-OS in Predict = low risk-Gruppe
- $< 90\%$ vorhergesagtes 5-Jahres-OS in Predict = high risk-Gruppe

Für die Analyse der Prognosegenauigkeit der 1-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten bei einer Unterteilung des Patientinnenkollektivs in Gruppen mit sich relevant unterscheidendem Langzeitrisiko wurde wie bei den univariaten Analysen der bereits etablierten Prognosefaktoren ein Log-Rank-Test durchgeführt, um zu überprüfen, ob zwischen den beiden Risikogruppen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens respektive der erkrankungsfreien Überlebenszeit vorliegt. Als Signifikanzniveau wurde wieder der Wert von $\alpha = 0.05$ verwendet, d.h. dass ein Unterschied als signifikant beurteilt wird, wenn der zugehörige p-Wert kleiner als 0.05 ist.

Für die Unterteilung des Patientinnenkollektivs in low- und high-risk-Gruppen ist zunächst zu sehen, dass 230 Patientinnen zur Gruppe mit niedrigem Risiko gezählt wurden, während nach der oben genannten Definition 178 Patientinnen ein hohes Risiko aufwiesen. Für beide

Überlebensvariablen (Gesamtüberleben und erkrankungsfreies Überleben) wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt, dessen Ergebnisse in folgender Tabelle dargestellt sind:

Überleben	Risikogruppe	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Gesamt	low-risk	230	65	100	95	83	< 0.0005
	high-risk	178	93	98	79	61	
Erkrankungsfrei	low-risk	230	99	99	83	70	< 0.0005
	high-risk	178	111	90	67	47	

Tabelle 59: Ergebnisse Vorhersagegenauigkeit von Predict nach low- & high-risk-Gruppen

Der p-Wert des Log-Rank-Tests liegt in beiden Fällen deutlich unterhalb des definierten Signifikanzniveaus von 0.05, was bedeutet, dass sich die beiden Gruppen signifikant hinsichtlich des beobachteten Gesamtüberlebens nach 1, 5 und 10 Jahren, sowie hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens unterscheiden. Anhand der beobachteten Überlebensraten zeigt sich, dass das Überleben bei Patientinnen der high-risk-Gruppe jeweils signifikant schlechter ist als in der low-risk-Gruppe. Wie zu erwarten sind nach einem Jahr noch fast alle Patientinnen des Kollektivs am Leben (100 % low-risk-Gruppe vs. 98 % high-risk-Gruppe), allerdings lassen sich bei der Betrachtung des erkrankungsfreien Überlebens bereits nach einem Jahr deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennen, wobei in der Niedrigrisikogruppe 99 % Patientinnen erkrankungsfrei waren, während in der Hochrisikogruppe bereits 10 % der eingeschlossenen Patientinnen eines der Ereignisse (Metastase, Rezidiv, Zweitkarzinom, Tod) aufwiesen (90 % erkrankungsfrei).

Bei der Betrachtung der 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten wiesen die Gruppen wiederum deutliche Unterschiede auf, wobei in der low-risk-Gruppe nach 5 Jahren noch 95 % der Patientinnen lebten, während es in der high-risk-Gruppe nur 79 % waren. Am deutlichsten traten die Unterschiede bei der Betrachtung beider Endpunkte nach 10 Jahren zutage. In der Niedrigrisikogruppe waren nach 10 Jahren noch 83 % der Patientinnen lebend und 70 % erkrankungsfrei, während in der Hochrisikogruppe nur noch 61 % am Leben waren sowie weniger als die Hälfte der Patientinnen (47 %) erkrankungsfrei waren.

Als Fazit dieser univariaten Analyse bleibt somit festzuhalten, dass das Onlinetool Predict anhand einer Grenze der vorhergesagten 5-Jahres-Gesamtüberlebens von ≤ 90 % als Unterscheidungskriterium für Patientinnen mit hohem und niedrigem Risiko signifikante Unterschiede hinsichtlich des Langzeitüberlebens detektieren kann.

In den folgenden beiden Abbildungen sind für die beiden Überlebensvariablen, Gesamtüberleben und erkrankungsfreies Überleben getrennt nach low- und high-risk-Patientinnen die festgestellten Unterschiede anhand von Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt:

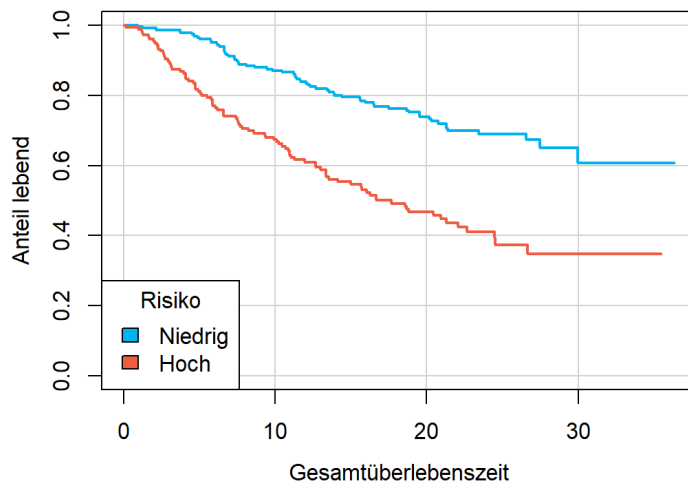


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve Risikogruppen & Gesamtüberlebenszeit

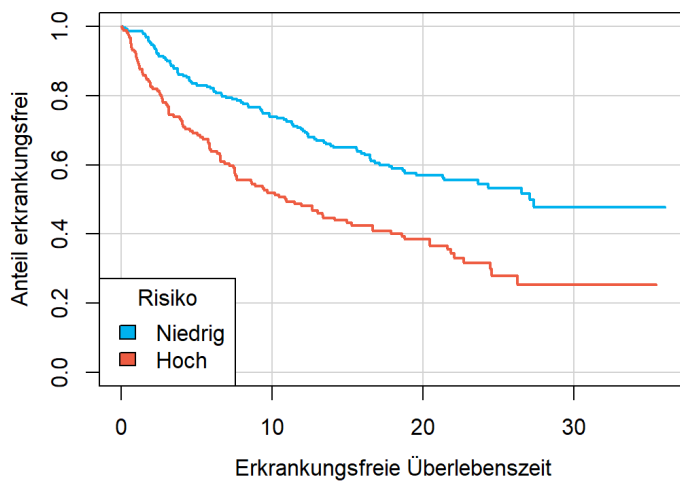


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve Risikogruppen & erkrankungsfreie Überlebenszeit

4.5. Vorhersagegenauigkeit nach etablierten Grenzwertdefinitionen

Um zu beurteilen, wie gut die von Predict vorgeschlagenen zu erwartenden 5-, 10- und 15-Jahresüberlebensraten auf das Mainzer Kollektiv zutreffen, wurden in der folgenden Analyse, in bereits veröffentlichten Validierungsstudien verwendete Grenzwertdefinitionen, bis zu denen eine Differenz zwischen den tatsächlichen und den von Predict vorhergesagten Überlebensraten als ausreichend genau angesehen wurden, auf das Mainzer Kollektiv angewandt. Auf die Überlegungen, die den jeweiligen Grenzwertdefinitionen zugrundeliegen, sowie die jeweilige Konsequenz hinsichtlich der Beurteilung des Mainzer Kollektives wird in dem sich anschließenden Diskussionskapitel näher eingegangen.

Die untenstehende Auflistung umfasst die bereits in früheren Validierungsstudien verwendeten Grenzwertdefinitionen, ab denen eine Differenz zwischen Vorhersage und tatsächlichem Überleben als signifikant beurteilt wurde und die in der folgenden Analyse als Bewertungsmaßstab für die Ergebnisse der nach Subgruppen sortierten Prognosevorhersagen von Predict für das Mainzer Kollektiv angelegt wurden:

- 1) **p-Wert < 0.05** nach Vergleich des vorhergesagten und tatsächlichen Überlebens mithilfe des Wilcoxon-Tests (140, 141)
- 2) $\Delta \geq 2\%$ zwischen vorhergesagter und tatsächlicher Überlebensrate (126, 184)
- 3) $\Delta \geq 5\%$ zwischen vorhergesagter und tatsächlicher Überlebensrate (183)

Insgesamt wurden für das beobachtete Kollektiv Analysen der Prognosegenauigkeit von Predict anhand 60 verschiedener Subgruppen nach 5, 10 und 15 Jahren vorgenommen. Im Folgenden werden auf die insgesamt 180 nach Subgruppen aufgeteilten (60 Subgruppen mit Vorhersagen über 3 Nachbeobachtungzeiträume) vorhergesagten und tatsächlichen Überlebensraten die oben genannten möglichen Grenzwertdefinitionen angewandt und der absolute sowie der relative Anteil der nach den jeweiligen Grenzwerten genauen Vorhersagen sowie die Zahl der Über- und Unterschätzungen der Prognose dargestellt.

Prognosegenauigkeit nach p-Wert	innerhalb des Grenzwertes ($p \geq 0,05$)	Prognoseüberschätzung ($p < 0,05$)	Prognoseunterschätzung ($p < 0,05$)
nach 5 Jahren	15/60 (25 %)	35/60 (58,33 %)	9/60 (15,0 %)
nach 10 Jahren	14/60 (23,3 %)	45/60 (75 %)	1/60 (1,6 %)
nach 15 Jahren	6/60(10 %)	53/60 (88,3 %)	1/60 (1,6 %)
gesamt	35/180 (19,44 %)	133/180 (73,89 %)	11/180 (6,1 %)

Tabelle 60: Prognosegenauigkeit Predict nach p-Werten

Prognosegenauigkeit bei Grenze Δ 2 %	innerhalb des Grenzwertes ($\Delta < 2$ %)	Prognoseüberschätzung ($\geq \Delta+2$ %)	Prognoseunterschätzung ($\geq \Delta-2$ %)
nach 5 Jahren	13/60 (21,67 %)	40/60 (66,67 %)	7/60 (11,6 %)
nach 10 Jahren	9/60 (15,00 %)	50/60 (83,3 %)	1/60 (1,6 %)
nach 15 Jahren	4/60 (6,7 %)	55/60 (91,67 %)	1/60 (1,6 %)
gesamt	26/180 (14,44 %)	145/180 (80,56 %)	9/180 (5,0 %)

Tabelle 61: Prognosegenauigkeit Predict bei Grenze Δ 2 %

Prognosegenauigkeit bei Grenze Δ 5 %	innerhalb des Grenzwertes ($\Delta < 5$ %)	Prognoseüberschätzung ($\geq \Delta+5$ %)	Prognoseunterschätzung ($\geq \Delta-5$ %)
nach 5 Jahren	34/60 (56,67 %)	17/60 (28,30 %)	9/60 (15,0 %)
nach 10 Jahren	18/60 (30,0 %)	41/60 (68,3 %)	1/60 (1,6 %)
nach 15 Jahren	7/60 (11,66 %)	52/60 (86,6 %)	1/60 (1,6 %)
gesamt	59/180 (32,78 %)	110/180 (61,11 %)	11/180 (6,1 %)

Tabelle 62: Prognosegenauigkeit Predict bei Grenze Δ 5 %

Beurteilt man die Ergebnisse der beobachteten Prognoseabweichungen der durch Predict vorhergesagten Überlebensraten nach 5, 10 und 15 Jahren für das Mainzer Kollektiv unter der Annahme, dass man Vorhersagen mit einem **p-Wert von ≥ 0.05** als genau bewertet (\triangleq keine signifikante Abweichung zwischen vorhergesagter Überlebensrate und beobachteter Überlebensrate), so liegen nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren bei 15 der 60 Subgruppenanalysen (25 %) die p-Werte oberhalb von 0.05. Das heißt, dass bei 25 % der bewerteten Subgruppen die tatsächliche und die vorhergesagte Überlebensrate nach 5 Jahren anhand dieses Grenzwertes hinreichend genau waren. Nach 10 und 15 Jahren liegen 15 (23,3 %) beziehungsweise 6 (10 %) der 60 Subgruppenanalysen innerhalb dieser Grenzwertdefinition. Insgesamt liegen bei einem Grenzwert von $p \geq 0.05$ 35 der insgesamt 180 Subgruppen (19,44 %) für die im Mainzer Kollektiv Prognosevorhersagen berechnet wurden, innerhalb dieser durch den p-Wert definierten Abweichung. Betrachtet man in der Folge diejenigen Subgruppen, deren p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus von $p < 0.05$ liegen, so wird die Prognose für die große Mehrheit der Subgruppen überschätzt, wobei diese Überschätzung der Prognose mit Zunahme des Beobachtungszeitraums eine zunehmende Zahl der analysierten Subgruppen betrifft 35/60 (58,33 %) nach 5 Jahren, 45/60 (75 %) nach 10 Jahren sowie 53/60 (88,3 %) nach 15 Jahren. Demgegenüber liegen nur in 11 der insgesamt 180 Subgruppenanalysen (6,1 %) signifikante Unterschätzungen der Prognose vor.

Bei der Beurteilung der Prognosegenauigkeit anhand der Differenz des Prozentsatzes zwischen vorhergesagtem und tatsächlichem Überleben wurde in bisher veröffentlichten Studien einerseits eine Abweichung von +/- 2 %, ab der die von Predict getätigte Prognose als nicht ausreichend genau angesehen wurde, verwendet sowie andererseits ein Grenzwert der Differenz von +/- 5 % Abweichung der Prognose zur Bewertung der Vorhersagegenauigkeit des Onlinetools Predict angewandt.

Legt man als Bewertungsmaßstab zunächst einen Grenzwert der **Differenz von Vorhersage und tatsächlicher Beobachtung von $\Delta 2$ %** an, so liegen im Mainzer Kollektiv nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren bei 13 der 60 betrachteten Subgruppen (21,67 %) die Prognosen innerhalb dieser akzeptierten Differenz von bis zu 2 %, nach 10 Jahren noch 9 (15 %), sowie nach 15 Jahren 4 der 60 analysierten Subgruppen (6,7 %). Somit weisen bei gemeinsamer Betrachtung über alle Beobachtungszeiträume hinweg 26 der insgesamt 180 Subgruppenanalysen (14,44 %) Prognosen auf die innerhalb dieser Differenz von 2 % beim Vergleich mit der tatsächlich beobachteten Überlebensrate liegen, während wiederum in

insgesamt 133 Fällen (73,89 %) die Prognose signifikant überschätzt wurde und in 11 der 180 (6,1 %) erfolgten Subgruppenanalysen die Prognose durch das Onlinetool Predict unterschätzt wurde.

Bei der Beurteilung der Prognosegenauigkeit anhand des **Grenzwertes einer zu akzeptierenden Abweichung der Prognosevorhersage von bis zu 5 %**, lagen nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit für 34 von 60 der analysierten Subgruppen (56,67 %) die Prognosen innerhalb einer Differenz von 5 % verglichen mit der tatsächlich beobachteten Überlebensrate. Nach 10 Jahren lagen 18 von 60 Subgruppen (30,0 %) innerhalb dieser Grenzwertdefinition, nach 15 Jahren wiederum 7 von 60 (11,66 %). Insgesamt wiesen über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum hinweg 59 der 180 durchgeführten Subgruppenanalysen (32,78 %) Abweichungen auf, die innerhalb dieser akzeptierten Differenz von +/- 5 % lagen, während eine Überschätzung der Prognose bei 110 von 180 (61,1 %) der Subgruppen vorlag und 5 % der Subgruppenanalysen wiesen Prognosen auf, die mehr als 5 % unterhalb der beobachteten Überlebensraten lagen.

Somit stellt die Grenzwertdefinition von $\Delta 2 \%$ als akzeptierte Abweichung von Prognose durch Predict und tatsächlichem Überleben den striktesten Bewertungsmaßstab dar, während einer Differenz von bis zu 5 % Abweichung bis zu der die von Predict getätigte Prognose als genau beurteilt wird, die am wenigsten restriktive Grenzwertdefinition ist, die die größte Zahl von Subgruppenanalysen einschließt.

4.6. Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von Predict

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Beurteilung eines Diagnoseinstrumentes ist es, dessen Güte zu bewerten. Um Aussagen zur prognostischen Validität von Predict treffen zu können, wurden aus diesem Grund im Folgenden dessen Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert (PPV und NPV) hinsichtlich der Fähigkeit beurteilt, das untersuchte Kollektiv in Gruppen mit hohem und niedrigem Risiko zu trennen und somit Aussagen über die Langzeitprognose der Patientinnen vorzunehmen.

Ein Test mit hoher **Sensitivität** wird in der klinischen Praxis häufig als Screening-Test eingesetzt, da eine hohe Sensitivität bedeutet, dass der verwendete Test eine Person mit großer Wahrscheinlichkeit erkennt, die die Krankheit (in diesem Fall ein hohes Risiko zu versterben bzw. ein Rezidiv zu bekommen) tatsächlich hat, womit letztlich verhindert wird, dass eine Person im Zuge einer Screeninguntersuchung übersehen wird, beziehungsweise das im Falle des Onlinetools Predict der Patientin zu Unrecht ein niedriges Langzeitrisiko bescheinigt wird und die Patientin in der Folge untertherapiert wird.

Demgegenüber werden diejenigen diagnostischen Instrumente, die eine hohe **Spezifität** aufweisen, häufig als Bestätigungstests eingesetzt. Die Spezifität sagt aus, wie gut der Test eine Person erkennt, die nicht erkrankt ist, sie gibt somit den Anteil an tatsächlich gesunden Personen (hier den Anteil an Patientinnen mit niedrigem Risiko, die eine gute Überlebenszeit, bzw. erkrankungsfreie Überlebenszeit aufweisen) an, die negativ getestet wurden.

Neben der Sensitivität und der Spezifität wird die Bestimmung der positiven und negativen prädiktiven Werte dazu benötigt, die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung im Falle bestimmter Testergebnisse zu beurteilen. Der **positiv prädiktive Wert** beschreibt den Anteil der Personen mit positivem Testergebnis, die tatsächlich erkrankt sind (Patientinnen, die eine niedrige Überlebensprognose berechnet bekommen haben und tatsächlich schlechte Gesamt- und erkrankungsfreie Überlebensraten aufwiesen). Der **negativ prädiktive Wert** bezieht sich dementsprechend auf den Anteil von Personen mit negativem Testergebnis, die tatsächlich gesund sind (Patientinnen, die in die Gruppe mit guter Langzeitprognose eingeteilt wurden und tatsächlich gute Gesamt- und erkrankungsfreie Überlebensraten zeigten).

In der folgenden Tabelle sind die für das Mainzer Kollektiv die errechneten Werte der Sensitivität, Spezifität, des PPV und des NPV nach 5, 10 und 15 Jahren bezüglich der

Fähigkeit einer Trennung des Kollektivs in Patientinnen mit hohem und niedrigem Risiko aufgeführt:

Überleben	Gütekriterium	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
Gesamt	Sensitivität	78 %	64 %	59 %
	Spezifität	61 %	64 %	68 %
	PPV	21 %	39 %	58 %
	NPV	95 %	83 %	69 %

Tabelle 63: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV beim Gesamtüberleben

Überleben	Gütekriterium	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
Erkrankungsfrei	Sensitivität	60 %	58 %	53 %
	Spezifität	61 %	66 %	68 %
	PPV	33 %	53 %	67 %
	NPV	83 %	70 %	55 %

Tabelle 64: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV beim erkrankungsfreien Überleben

In der folgenden Interpretation der Ergebnisse wird der Fokus der Auswertung auf den Ergebnissen der Berechnungen für die Sensitivität, Spezifität, des PPV und des NPV nach 5 Jahren liegen, da sich die initiale Einteilung der Patientinnen in Gruppen mit hohem und mit niedrigem Risiko auf den Grenzwert von \leq 90 % des vorhergesagten 5-Jahresgesamtüberlebens durch Predict gestützt hat und somit insbesondere die Güte der Vorhersagen von Predict nach einem Zeitraum von 5 Jahren nach Diagnosestellung hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des erkrankungsfreien Überlebens in den beiden Risikogruppen interessant ist.

Bei der Betrachtung der **Sensitivität** bezogen auf das Gesamtüberleben ergab sich nach 5 Jahren, dass 78 % der Patientinnen, die zur Hochrisikogruppe zählen, richtigerweise in die Hochrisikogruppe eingestuft wurden, während jedoch jede 5. Patientin die als

Hochrisikopatientin eingestuft werden sollte, nicht als solche erkannt wird, mit der Gefahr, dass diese Patientin untertherapiert wird. Beim erkrankungsfreien Überleben werden sogar nur 60 % der Patientinnen als Hochrisikopatientinnen erkannt. Betrachtet man die Sensitivität des Prognosetools nach 10 und 15 Jahren, so erkennt man, dass diese im weiteren Zeitverlauf sogar noch abnimmt, sodass die Sensitivität hinsichtlich des Gesamtüberlebens nur noch bei 64 % nach 10 Jahren, beziehungsweise bei 59 % nach 15 Jahren liegt. Für das erkrankungsfreie Überleben zeichnet sich ebenfalls eine Verschlechterung der Sensitivität im weiteren Nachbeobachtungszeitraum ab (58 % nach 10 Jahren, sowie 53 % nach 15 Jahren).

Die Auswertung der **Spezifität** von Predict, welche dessen Fähigkeit beschreibt, Patientinnen mit niedrigem Risiko auch als solche zu erkennen, ergab bei der Beurteilung der prognostischen Genauigkeit bezogen auf das Gesamtüberleben sowie das erkrankungsfreie Überleben eine Spezifität von 61 % Prozent, wodurch jeweils nur circa zwei Drittel der Patientinnen richtigerweise als Niedrigrisikopatientinnen eingestuft wurden, während circa ein Drittel im Zeitraum von 5 Jahren trotz Einteilung in die Niedrigrisikogruppe verstarben beziehungsweise eine Metastase, Rezidiv oder Zweitumor erlitten. Im weiteren Zeitverlauf kommt es zu einem Anstieg der Spezifität, wobei nach 10 Jahren 64 % der Patientinnen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und 66 % hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens, sowie nach 15 Jahren 68 % nach beiden Endpunkten vom Tool als überlebend, bzw. als erkrankungsfrei in diesen Zeitfenstern eingestuft wurden.

Mit Abstand die schlechtesten Ergebnisse ergaben sich bei der Betrachtung des **positiv prädiktiven Wertes** von Predict, mithilfe dessen man Aussagen darüber treffen kann, inwiefern eine Patientin, die laut der oben genannten Definition der Hochrisikogruppe zuzuordnen ist und damit auch eher einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie bedarf, bei einem solchen Ergebnis durch Predict auch wirklich ein hohes Risiko aufweist. Der PPV bezogen auf das Gesamtüberleben liegt nur bei 21 %, der auf das erkrankungsfreie Überleben bezogene PPV bei 33 %. Mit jeweils nur einem Fünftel beziehungsweise einem Drittel der Patientinnen, die mit dem Ergebnis, dass sie zur Hochrisikogruppe zählen, auch tatsächlich ein hohes Risiko (beschrieben durch den Tod oder ein Ereignis (Metastase, Rezidiv, Zweitkarzinom) aufweisen, scheint Predict zumindest anhand der verwendeten Aufteilung der Patientinnen in Hoch- und Niedrigrisikogruppen nicht ausreichend zu sein, um einer Patientin zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie zu helfen. Allerdings gilt anzumerken, dass sich der PPV nach

10 Jahren mit 39 % (Gesamtüberleben), beziehungsweise 53 % (erkrankungsfreies Überleben) und nach 15 Jahren mit 69 % bzw. 67 % deutlich verbessert.

Als einziges Gütekriterium, welches im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren ein zufriedenstellendes Ergebnis aufweist, ist die Auswertung des **negativ prädiktiven Wertes** für die Differenzierung von Hoch- und Niedrig-Risikopatientinnen durch Predict zu nennen. Hier ergab sich ein NPV von 95 % bezogen auf das Gesamtüberleben, sowie von 83 % beim erkrankungsfreien Überleben. Das heißt, dass Patientinnen, die laut Predict als Niedrigrisiko einzustufen sind, mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgehen können, tatsächlich der Gruppe der Niedrigrisikopatientinnen anzugehören und in der Folge für dieses Kollektiv kein Bedarf für eine adjuvante Chemotherapie besteht. Allerdings scheint dieser gute NPV im Laufe der Beobachtungszeit abzunehmen, bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens nach 10 Jahren liegt der NPV bei 83 %, sowie nach 15 Jahren bei 69 %. Ähnliches gilt für den negativen prädiktiven Wert im Hinblick auf die Betrachtung des erkrankungsfreien Überlebens (70 % nach 10 Jahren, 55 % nach 15 Jahren).

Als Fazit dieser Analyse der Güte des Onlinetools Predict hinsichtlich seiner Fähigkeit das Mainzer Kollektiv in Gruppen mit hohem Risiko und solchen mit niedrigem Risiko zu unterteilen, welche als Entscheidungsgrundlage zur weiteren Therapie dienen könnte, ist zu konstatieren, dass zumindest die Unterteilung anhand des 90-prozentigen vorhergesagten Überlebensrisikos als **nicht ausreichend** angesehen werden kann, um Patientinnen die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zu erleichtern.

4.7. Modelldiskriminierung (ROC-Analyse und AUC)

Die durchgeführte **ROC-Analyse** (Receiver Operating Characteristic) stellt eine weitere Möglichkeit dar, die Güte eines Testes zu bewerten. Mithilfe dieser Analyse kann die Modelldiskriminierung beurteilt werden, das heißt bewertet werden, wie gut Predict eine Patientin mit schlechterem Überleben von einer Patientin mit besserem Überleben unterscheiden kann. Die ROC-Kurve stellt demnach die Sensitivität (der Anteil der Patientinnen, die überlebten und korrekt vorhergesagt wurden) aufgetragen gegen die 1-Spezifität (der Anteil der Patientinnen, die nicht überlebten, die aber als überlebend vorhersagt wurden) dar. Dabei stellt jeder Punkt auf der ROC-Kurve ein Sensitivitäts-/Spezifitäts-Paar dar, das einer bestimmten Entscheidungsschwelle entspricht.

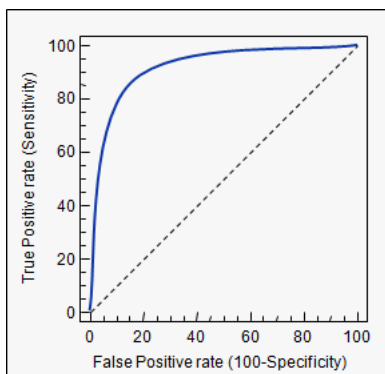


Abbildung 57: "ideale" ROC-Kurve

Ein Test mit perfekter Diskriminierung (keine Überschneidung der beiden Verteilungen) hat eine ROC-Kurve, die durch die obere linke Ecke verläuft (100 % Sensitivität, 100 % Spezifität). Je näher die ROC-Kurve also an der oberen linken Ecke liegt, desto höher ist die Gesamtgenauigkeit des Tests (144).

Abbildung 55: <https://www.medcalc.org/manual/roc-curves.php> (Zugang: 09.06.23)

Demgegenüber deutet eine ROC-Kurve, die nahe an der Diagonalen verläuft, darauf hin, dass die vorhergesagten Werte eine gleiche Anzahl richtig-positiver und falsch-positiver Testungen aufwiesen, was einer zu zufälligen Anzahl richtig-positiver Testungen entspricht und dementsprechend auf einen Zufallsprozess hindeutet. Eine ROC-Kurve, die deutlich unterhalb der Diagonalen bleibt, weist darauf hin, dass die Werte falsch interpretiert wurden.

Die Unterscheidungsgenauigkeit wird durch die Angabe der Fläche unter der ROC-Kurve (Area Under Curve (AUC)) quantifiziert und stellt den wichtigsten Wert zur Beschreibung der ROC-Kurve dar, anhand dessen man die Testgüte interpretieren kann. Ein hoher Wert von AUC deutet auf eine gute Kombination von gleichzeitig hoher Sensitivität und hoher Spezifität hin. Die Fläche unter der Kurve kann dabei Werte von 0,5 bis 1 annehmen. Eine AUC von 0,5 kann so interpretiert werden, dass das Modell so gut funktioniert wie das Werfen einer Münze

(Zufallsprozess), während eine AUC von 1 auf eine perfekte Unterscheidungsfähigkeit des verwendeten Tests hindeutet (145).

Für das vorliegende Mainzer Kollektiv ergaben sich aus der ROC-Analyse und den daraus resultierenden AUC-Werten nach 5, 10 und 15 Jahren für die betrachteten Endpunkte (Gesamtüberleben und erkrankungsfreies Überleben) folgende Ergebnisse:

ROC-Kurven & AUC-Werte für das Gesamtüberleben nach 5, 10 und 15 Jahren

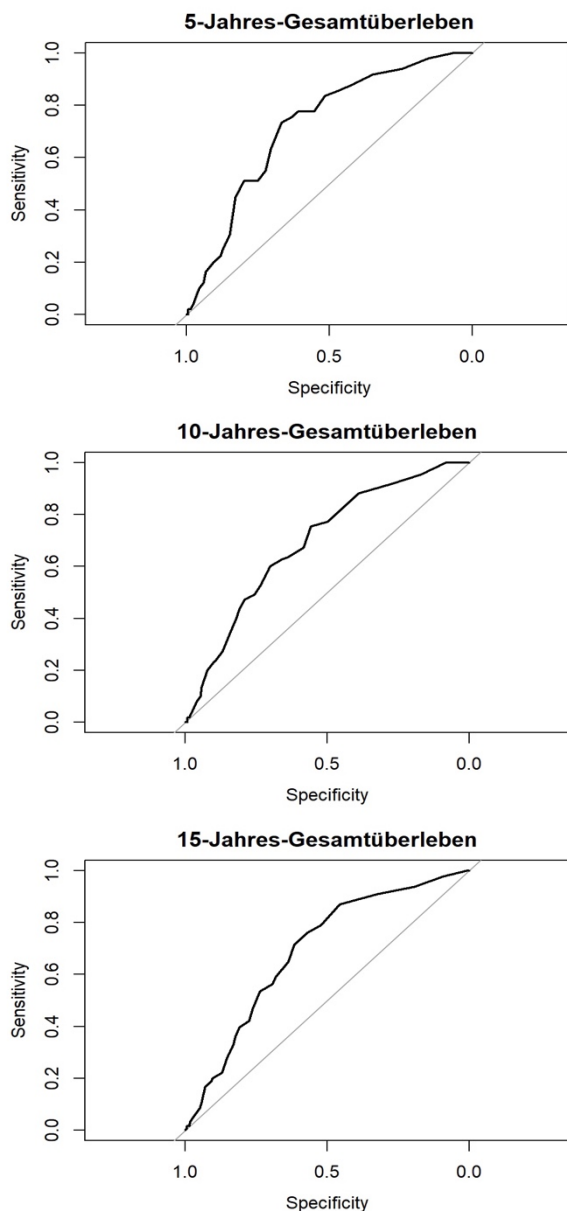


Abbildung 58: ROC-Kurven Gesamtüberleben

Die nebenstehenden Abbildungen zeigen die ROC-Kurven bei Betrachtung des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Unterscheidungsgenauigkeit von Predict für das Gesamtkollektiv nach 5, 10 und 15 Jahren.

Man erkennt in den betrachteten Nachbeobachtungszeiträumen, dass die ROC-Kurven deutlich von der Diagonalen abweichen, die Prognose, die durch Predict getätigt wird, also nicht zufällig ist. Allerdings erkennt man ebenfalls des anhand des in Abbildung 55 dargestellten "idealen" Kurvenverlaufes, dass diese Kurven diesem optimal möglichen Verlauf nicht entsprechen.

Betrachtet man die errechneten Flächen unter der Kurve (AUC), so zeigt sich nach 5 Jahren eine AUC von 0.72, sowie nach 10 und 15 Jahren von 0.69.

AUC	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
Gesamtüberleben	0.72	0.69	0.69

Tabelle 65: AUC für das Gesamtüberleben

ROC-Kurven & AUC-Werte für das erkrankungsfreie Überleben nach 5, 10 und 15 Jahren

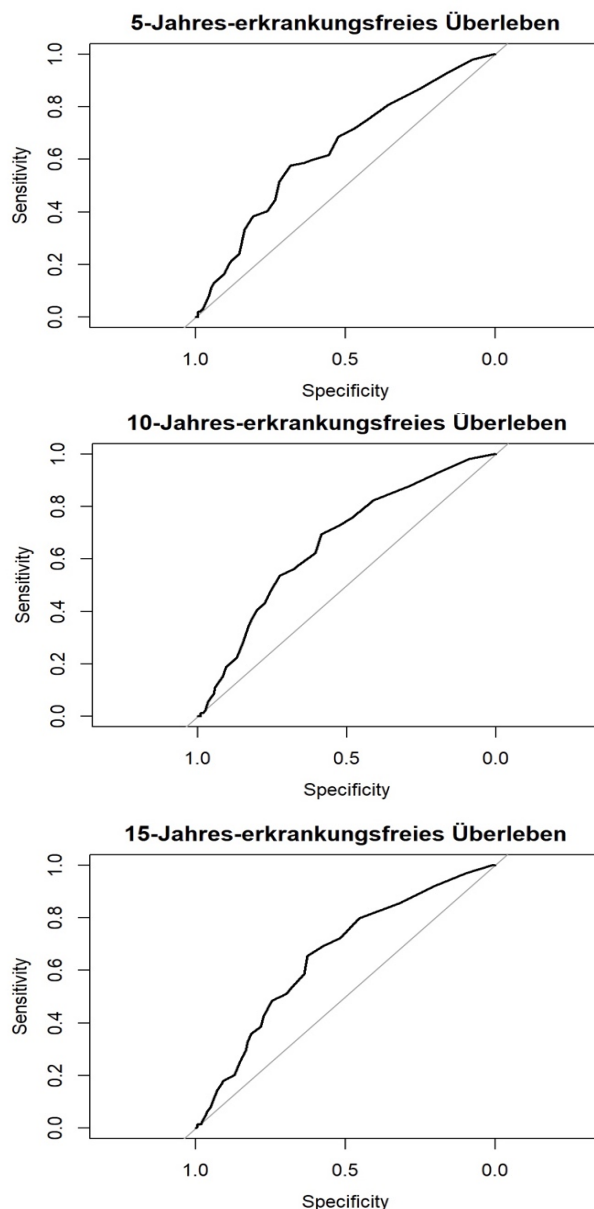


Abbildung 59: ROC-Kurven erkrankungsfreies Überleben

AUC	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
Erkrankungsfreies Überleben	0.64	0.66	0.65

Tabelle 66: AUC für das erkrankungsfreie Überleben

In der nebenstehenden Abbildung sind die ROC-Kurven nach 5, 10 und 15 Jahren bei der Betrachtung der Vorhersagegenauigkeit bezogen auf das erkrankungsfreie Überleben nach 5, 10 und 15 Jahren dargestellt.

Ähnlich wie die Kurven bei der Beurteilung des Gesamtüberlebens, weicht der Kurvenverlauf über den gesamten Zeitraum erneut von der "Zufallsdiagonalen" (grau) ab.

Die berechneten AUC-Werte schneiden verglichen mit den AUC-Werten für das Gesamtüberleben etwas schlechter ab. So liegt die AUC nach 5 Jahren bei 0.64, nach 10 Jahren bei 0.65, sowie nach 15 Jahren bei 0.65, bleibt also über den gesamten Beobachtungszeitraum auf einem ähnlich niedrigen Niveau.

Für das Mainzer Kollektiv ist insgesamt zu erkennen, dass die AUC für das Gesamtüberleben tendenziell höher ist als für das erkrankungsfreie Überleben. Im Zeitverlauf ist für beide Variablen keine große Veränderung der AUC zu erkennen, wobei sich die errechneten AUC-Werte über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum hinweg recht deutlich über 0.5 bewegen. Somit ist die Prognose durch das Onlinetool Predict in dem Sinne sinnvoll, da sie eine bessere Güte als die Zufallsprognose ermöglicht.

4.8. Vorhersagegenauigkeit des Prognosetools Adjuvant!

Vergleichbar zum Prognosealgorithmus Predict wurden für das Mainzer Patientinnenkollektiv im Jahr 2007 nach Eingabe der individuellen Patienten- und Tumorcharakteristika in das mittlerweile nicht mehr zur Verfügung stehende aber bis zum Jahr 2016 insbesondere in Großbritannien häufig verwendete Prognoseprogramms **Adjuvant!** Vorhersagen über die zu erwartenden 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten (in % der vorhersagten 10-JÜR) getätigt.

Diese durch Adjuvant! vorhergesagten 10-Jahres-Überlebensraten sollen im folgenden Kapitel vorgestellt und deren prognostische Genauigkeit mit den bereits vorgestellten Ergebnissen des Prognosealgorithmus Predict verglichen werden.

Der Prognosealgorithmus Adjuvant! wurde 2001 von Radvin et al. veröffentlicht und dessen Hauptzweck bestand darin, Schätzungen des zu erwartenden Nettonutzens einer systemischen adjuvanten Therapie für einzelne Brustkrebspatientinnen bereitzustellen.

Diese Nutzenschätzungen einer adjuvanten Therapie wurden durch die Schätzung der Verringerung des Risikos für ein Krankheitsrezidiv und den Tod durch Anwendung einer systemischen Therapie für die einzelnen Patientinnen gewonnen. Das Programm kalkulierte dabei vergleichbar zum Prognosealgorithmus Predict initial das Risiko einer Patientin für einen negativen Krankheitsverlauf (Tod oder Rezidiv) und konnte in der Folge dieses Risiko mit dem Anteil negativer Ereignisse verrechnen, die durch eine bestimmte adjuvante Therapie bekanntermaßen verhindert werden können (123). Die durch Adjuvant! getätigten Überlebensschätzungen beruhten auf Überlebensdaten des SEER-Registers (Surveillance, Epidemiology, and End-Results) für Brustkrebspatientinnen in der Allgemeinbevölkerung in den Vereinigten Staaten. Die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie gründete dabei wie beim Prognosealgorithmus Predict hauptsächlich auf den 1998 in den Metaanalysen der EBCTCG veröffentlichten relativen Risikoreduktionen, die sich aus der Analyse einer Vielzahl randomisierter klinischer Studien zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit frühinvasivem Mammakarzinom ergaben (124, 65).

Die Prognosevorhersagen des Programms Adjuvant! konnten auf der Grundlage der Angabe der Patientinnencharakteristika Alter, Menopausenstatus sowie der Komorbidität und der Angabe der tumorspezifischen Charakteristika Tumorstadium, Tumorgröße, Anzahl positiver Axillarlymphknoten sowie dem Östrogenrezeptorstatus erstellt werden. In der Folge konnte auf

Grundlage dieser Basisüberlebensprognose zusätzlich eine Schätzung über den Benefit und für die Wirksamkeit einer endokrinen Therapie (5 Jahre Tamoxifen) beziehungsweise einer Polychemotherapie (Cyclophosphamid-/ Methotrexat- / Fluorouracil-ähnliche Therapien oder Therapien auf der Basis von Anthrazyklinen oder der Kombination aus Anthrazyklinen und Taxanen) dargestellt werden. Im Gegensatz zum Prognosealgorithmus Predict bot das Programm Adjuvant! neben der Angabe des zu erwartenden Gesamtüberlebens nach 10 Jahren zudem die Möglichkeit der Angabe des krankheitsfreien Überlebens nach 10 Jahren (BCSS) sowie die in klinischen Studien beobachteten Verbesserungen durch die verschiedenen adjuvanten Therapieformen bezogen auf das Gesamt- als auch auf das brustkrebspezifische Überleben.

Im folgenden Kapitel sollen für den Prognosealgorithmus Adjuvant!, wie bereits für das Programm Predict im Kapitel 4.2 präsentiert, die berechneten Differenzen zwischen dem tatsächlich beobachteten und vorhersagten Gesamtüberleben durch Adjuvant! nach 10 Jahren für das gesamte Kollektiv und für die bereits bei der Analyse von Predict definierten Subgruppen vorgenommen werden und die Abweichungen des Programms Adjuvant! in der Folge mit den Abweichungen des Prognosealgorithmus Predict verglichen werden.

Vorhersagegenauigkeit Gesamt

Variable	A10 (Adjuvant!)	p10	A10 (Predict)	p10
Gesamt	4.86	0.003	5.96	< 0.0005

Tabelle 67: Vorhersagegenauigkeit Adjuvant! Gesamt

Betrachtet man die Vorhersagegenauigkeit von Adjuvant! nach 10 Jahren im Vergleich zu Predict nach 10 Jahren, so erkennt man für das gesamte Mainzer Patientinnenkollektiv, dass Adjuvant! zwar ebenfalls eine signifikante Prognoseüberschätzung tätigt; die durch Adjuvant! vorhergesagten 10-Jahres-Überlebensraten allerdings um nur 4,86 % von den tatsächlich beobachteten 10-Jahres-Überlebensrate abweichen, während die 10-Jahres-Überlebensraten für das Gesamtkollektiv bei Berechnung mit Predict um 5.96 % überschätzt werden.

Vorhersagegenauigkeit nach Alter

Variable	Jahre	N	A10 (Adjuvant!)	p10	A10 (Predict)	p10
Alter	30-39	25	2.00	0.122	4.00	0.009
	40-49	89	6.28	0.015	5.98	0.004
	50-59	104	4.25	0.038	7.15	< 0.0005
	60-69	110	- 2.27	< 0.0005	0.73	0.440
	70-79	66	1.77	0.003	10.47	< 0.0005
	≥ 80	14	14.82	0.001	20.57	0.001

Tabelle 68: Vorhersagegenauigkeit Adjuvant! nach Alter

Die Vorhersagegenauigkeit von Adjuvant! bei Beurteilung des Patientinnenkollektivs hinsichtlich des Prognosefaktors Alter ist besser im Vergleich zu Predict in der Altersgruppen von 30-39 Jahren, bei der Adjuvant! die Prognose mit 2 % überschätzt (Predict 4 %), sowie in den Altersgruppen der 50- bis 59-Jährigen, 70- bis 79-Jährigen und ≥ 80-Jährigen, bei denen zwar wie beim Prognosealgorithmus Predict signifikante Überschätzungen der Prognose getätigt wurden, allerdings in deutlich geringerem Maße als bei Predict, wobei in der Gruppe der 70 bis 79-Jährigen die Abweichung der beobachteten und tatsächlichen Überlebensraten von Adjuvant (Δ 1.77 %) um fast den Faktor 6 kleiner sind als die Abweichungen, die bei der

Prognosevorhersage von Predict im Mainzer Kollektiv in dieser Altersgruppe auftraten (Δ 10.47 %). Auffällig ist die Unterschätzung der Prognose durch Adjuvant! bei Patientinnen im Alter 60 bis 69 Jahren, die im beobachteten Mainzer Kollektiv die größte Gruppe darstellen ($n = 110$). Hier weicht die von Adjuvant! vorhergesagte 10-Jahres-Überlebensrate um - 2.27 % von der tatsächlich beobachteten 10-Jahres-Überlebensrate ab, wohingegen Predict in genau dieser Patientinnengruppe eine zufriedenstellende Vorhersagegenauigkeit aufweist mit einer Abweichung zwischen vorhergesagter und beobachteter 10-Jahres Überlebensrate von nur 0,73 % ($p = 0.440$).

Vorhersagegenauigkeit nach Tumorgroße

Variable	Größe in mm	N	A10 (Adjuvant!)	p10	A10 (Predict)	p10
Tumorgroße	0 bis 10	93	7.15	< 0.0005	7.35	< 0.0005
	11 bis 20	177	9.21	< 0.0005	6.81	< 0.0005
	21 bis 30	105	- 7.74	< 0.0005	- 1.24	0.422
	31 bis 40	25	19.40	< 0.0005	24.00	< 0.0005
	41 bis 50	6	- 34.95	0.031	- 28.50	0.036
	51 bis 60	2	18.35	0.500	29.00	0.500

Tabelle 69: Vorhersagegenauigkeit Adjuvant! nach Tumorgroße

Insbesondere bei Betrachtung der Ergebnisse der durch Adjuvant! vorhergesagten 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Größe des Mammakarzinoms zeigt sich eine deutliche Abweichung von den tatsächlich beobachteten Überlebensraten nach 10 Jahren, die in ähnlicher Weise auch schon für das Prognosemodell Predict! beschrieben wurden.

Die sehr deutlichen Prognoseabweichungen in der Gruppe von Patientinnen mit Tumoren über 30 mm sind vermutlich auf die geringe Patientinnenanzahl und entsprechend nicht ausreichende Repräsentanz dieser Gruppe zurückzuführen. Bei kleineren Tumoren erzielt Predict insgesamt genauere Prognosevorhersagen, wobei insbesondere der Unterschied in der Gruppe von Patientinnen mit Tumoren von 21 bis 30 mm ins Auge fällt, bei der Adjuvant! die Prognose mit einer Abweichung von - 7.74 % deutlich stärker unterschätzt als der Prognosealgorithmus Predict, der in dieser Gruppe die Prognose zwar auch mit - 1,24 %

unterschätzt, allerdings mit einem p-Wert von 0.422, der anzeigt, dass die Abweichung zwischen tatsächlicher und vorhergesagter 10-Jahres-Überlebensrate nicht signifikant ist.

Vorhersagegenauigkeit nach Grading

Variable		N	A10 (Adjuvant!)	p10	A10 (Predict)	p10
Grading	G1	105	5.90	0.312	9.90	0.002
	G2	221	2.58	0.915	4.98	0.011
	G3	82	8.81	< 0.0005	11.46	< 0.0005

Tabelle 70: Vorhersagegenauigkeit Adjuvant! nach Grading

Das Grading als einer der signifikantesten Prognosefaktoren scheint Adjuvant! insgesamt besser in den zugrundeliegenden Berechnungsalgorithmus integriert zu haben als Predict. Die Abweichungen der tatsächlichen und vorhergesagten Überlebensraten nach 10 Jahren liegen bei der Gruppe von Patientinnen mit G1 Tumoren bei 5.90 % (Predict: 9.90 %), bei G2 Tumoren bei 2.58 % (Predict: 4.98 %) sowie bei G3 Tumoren bei 8.81 % (Predict: 11.46 %). Beurteilt man die Prognosegenauigkeit der Modelle anhand der errechneten p-Werte, so erkennt man, dass bei Verwendung des Programms Adjuvant! sowohl bei den G1- als auch bei den G2-Tumoren p-Werte oberhalb des definierten Signifikanzniveaus von $p = 0.05$ resultieren, gleichbedeutend mit einer nicht-signifikanten Abweichung zwischen tatsächlich beobachteter und durch Adjuvant! vorhergesagter 10-Jahres-Überlebensrate.

Vorhersagegenauigkeit nach Östrogenrezeptorstatus

Variable	ER-Status	N	A10 (Adjuvant!)	p10	A10 (Predict)	p10
ER	ER-negativ	96	- 1.42	0.676	- 0.92	0.161
	ER-positiv	312	5.87	0.001	9.92	< 0.0005
ER-Prozent	0	96	- 1.42	0.676	- 0.92	0.161
	< 10 %	23	- 0.41	0.540	6.39	0.070
	10-50 %	103	2.36	0.224	7.36	0.001

	51-80 %	101	7.29	0.003	11.69	< 0.0005
	> 80 %	85	6.16	0.105	9.76	< 0.0005

Tabelle 71: Vorhersagegenauigkeit Adjuvant! nach Östrogenrezeptorstatus

Betrachtet man die Vorhersagegenauigkeit der 10-Jahres-Überlebensraten durch Adjuvant! gruppiert nach dem Östrogenrezeptorstatus, fällt zunächst auf, dass in der Gruppe der ER-negativen Patientinnen ebenso wie beim Prognosealgorithmus Predict bereits beschrieben, die Überlebensraten unterschätzt wurden, wobei diese Prognoseunterschätzung bei Adjuvant! (- 1.42 %) etwas deutlicher ausfällt als bei Predict (- 0.92 %), wohingegen die Prognose bei ER-positiven Patientinnen von beiden Prognosemodellen überschätzt wurde. Im Falle der Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus schneidet allerdings der Prognosealgorithmus Adjuvant! besser ab mit einer durchschnittlichen Abweichung der tatsächlichen und vorhersagten 10-Jahres-Überlebensrate von 5.87 % (Predict: 9.92 %).

Vorhersagegenauigkeit nach HER2-Status

Variable	HER2-Status	N	A10 (Adjuvant!)	p10	A10 (Predict)	p10
HER2	HER2-negativ	350	2.57	0.925	5.57	< 0.0005
	HER2-positiv	58	18.98	< 0.0005	13.88	< 0.0005
HER2-Score	0	153	0.69	0.972	4.49	0.001
	1+	188	2.15	0.685	4.40	0.041
	2+	12	15.47	< 0.0005	19.17	0.002
	3+	55	17.70	< 0.0005	13.00	< 0.0005

Tabelle 72: Vorhersagegenauigkeit Adjuvant! nach HER2-Status

Die Vorhersagegenauigkeit der 10-Jahres-Überlebensrate von Adjuvant! in Abhängigkeit von der Expression des Wachstumsfaktorrezeptors HER2 ist in der Gruppe der HER2-negativen Patientinnen, die mit 85,78 % die überwiegende Mehrzahl darstellt, deutlich besser als die Vorhersagen, die durch Predict für diese Gruppe getätigt wurden.

So überschätzt Adjuvant! die 10-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen, deren Tumore HER2-negativ sind, nur um 2.57 % ($p = 0.925$), während die von Predict vorhergesagte 10-

Jahres-Überlebensrate mit 5.57 % ($p < 0.0005$) signifikant von der beobachteten 10-Jahres-Überlebensrate abweicht. Demgegenüber weicht die zu erwartende 10-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe der HER2-positiven Patientinnen bei Verwendung der Programms Adjuvant! sogar noch deutlicher von der tatsächlich beobachteten 10-Jahres-Überlebensrate ab als bei Berechnung mit dem Prognosealgorithmus Predict (18.98 % vs. 13.88 %).

Vorhersagegenauigkeit nach Ki-67 / MIB-1-Status

Variable	Ki-67-Status	N	A10 (Adjuvant!)	p10	A10 (Predict)	p10
Ki-67	Ki-67 <20 %	280	4.09	0.111	7.29	< 0.0005
	Ki-67 \geq 20 %	109	5.64	0.001	5.94	< 0.0005
MIB-1	1 (0-5 %)	192	2.10	0.798	5.35	0.016
	2 (6 -19 %)	88	5.83	0.015	10.68	< 0.0005
	3 (20-49 %)	74	5.48	0.018	3.93	0.002
	4 (\geq 50 %)	35	4.64	0.003	9.14	< 0.0005

Tabelle 73: Vorhersagegenauigkeit Adjuvant! nach Ki-67-Status

Die Abweichungen der Prognosevorhersagen nach 10 Jahren bei Patientinnen mit Tumoren mit einem Proliferationsindex von Ki67 < 20 % sind bei Verwendung von Adjuvant! geringer als beim Prognosealgorithmus Predict. Dabei sind die Vorhersagen von Adjuvant! insbesondere bei Patientinnen mit einer Proliferationsrate von 0-5 % mit einer Abweichung von nur 2.10 % ($p = 0.798$) zufriedenstellend. Bei Patientinnen, deren Tumoren Proliferationsindizes \geq 20 % aufweisen, zeigt sich bei beiden Prognoseprogrammen eine vergleichbare Überschätzung der Prognose mit 5.64 % Abweichung zwischen tatsächlich beobachteter und vorhergesagter Prognose bei Verwendung der Adjuvant!-Algorithmus einerseits und 5.94 % bei Nutzung der Prognosetools Predict andererseits.

Vorhersagegenauigkeit nach Progesteronrezeptorstatus

Variable	PR-Status	N	A10 (Adjuvant!)	p10	A10 (Predict)	p10
PR	PR-negativ	128	- 2.71	0.305	- 0.66	0.389

	PR-positiv	280	6.39	< 0.0005	10.79	< 0.0005
PR-Prozent	0	128	- 2.71	0.305	- 0.66	0.389
	< 10 %	55	9.11	0.001	9.91	< 0.0005
	10-50 %	86	9.32	0.001	13.07	< 0.0005
	51-80 %	82	2.30	0.901	5.95	0.037
	> 80 %	57	6.72	0.221	13.32	0.001

Tabelle 74: Vorhersagegenauigkeit Adjuvant! nach Progesteronrezeptorstatus

Die Beurteilung der Prognosegenauigkeit von Adjuvant! im Vergleich zu Predict anhand des Progesteronrezeptorstatus sind kongruent zu den bereits für den Östrogenrezeptorstatus getätigten Beobachtungen, bei denen die getätigten Vorhersagen des 10-Jahres-Gesamtüberlebens durch Adjuvant! in der Gruppe der PR-negativen Mammakarzinome stärker von den beobachteten 10-Jahresüberlebensraten abweichen als bei Berechnung mit Predict (- 2.71 % vs. - 0.66 %), während Adjuvant! in der Gruppe der PR-positiven Tumore eine genauere Vorhersage der 10-Jahres-Überlebensrate generiert als Predict (Δ 6.39 % vs. Δ 10.79 %).

Vorhersagegenauigkeit nach uPA und PAI-1-Konzentration

Variable	Konzentrationen	N	A10 (Adjuvant!)	p10	A10 (Predict)	p10
uPA	uPA < 3 ng/mg	87	- 0.96	0.190	2.44	0.149
	uPA \geq 3 ng/mg	66	14.68	< 0.0005	16.38	< 0.0005
PAI-1	PAI-1 < 14 ng/mg	108	2.10	0.606	4.85	0.002
	PAI-1 \geq 14 ng/mg	46	16.60	< 0.0005	15.30	< 0.0005

Tabelle 75: Vorhersagegenauigkeit Adjuvant! nach uPA / PAI-1-Konzentration

Bei der vergleichenden Beurteilung der Prognosegenauigkeit nach Aufteilung des Kollektives anhand der Konzentration der Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 zeigt sich, dass Adjuvant! bei niedrigen Konzentrationen von uPA (< 3 ng/mg) sowie von PAI-1 (< 14 ng/mg) genauere Vorhersagen hinsichtlich der zu erwartenden 10-Jahres-Überlebensrate treffen kann, während

die vorhergesagten 10-Jahres-Überlebensraten bei höheren Konzentrationen der beiden Invasionsfaktoren in beiden Modellen in ähnlichem Maße deutlich überschätzt werden.

Vorhersagegenauigkeit nach Operationsart

Variable	Operationsart	N	A10 (Adjuvant!)	p10	A10 (Predict)	p10
OP-Art	BET	224	6.44	< 0.0005	7.34	< 0.0005
	Ablation	184	1.12	0.797	3.72	0.002

Tabelle 76: Vorhersagegenauigkeit Adjuvant! nach Operationsart

Die Abweichungen der vorhergesagten 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten durch Adjuvant! bei Trennung des Kollektives nach der Operationsart sind sowohl bei Entfernung des Tumors mittels BET (6.44 % vs. 7.34 %) als auch bei Ablation der betroffenen Brust (1.12 % vs. 3.72 %) weniger deutlich als bei Verwendung des Prognosealgorithmus Predict.

Vorhersagegenauigkeit nach Tumorstadium

Variable	T-Stadium	N	A10 (Adjuvant!)	p10	A10 (Predict)	p10
T-Stadium	T1a	28	12.80	< 0.0005	13.00	< 0.0005
	T1b	71	4.50	0.093	3.90	0.140
	T1c	170	9.86	< 0.0005	7.41	< 0.0005
	≥ T2	139	- 4.70	< 0.0005	1.50	0.055

Tabelle 77: Vorhersagegenauigkeit Adjuvant! nach Tumorstadium

Beurteilt man die Abweichungen der vorhergesagten 10-Jahres-Überlebensraten von den tatsächlich beobachteten Überlebensraten in Abhängigkeit des in der TNM-Klassifikation festgelegten Tumorstadiums, so weichen die Vorhersagen, die durch den Prognosealgorithmus Adjuvant! getätigt wurden, insgesamt stärker ab. Auffällig sind insbesondere Tumore des Tumorstadiums 2, bei denen Adjuvant! die 10-Jahres-Überlebensrate dieser Patientinnen mit einer Abweichung von - 4.70 % von der tatsächlich beobachteten Überlebensrate signifikant unterschätzt, wohingegen die Prognose dieser Gruppe durch Predict mit einer Abweichung von nur 1,50 % deutlich genauer ist.

Vorhersagegenauigkeit nach Angioinvasivem Wachstum

Variable	Nachweis	N	A10 (Adjuvant!)	p10	A10 (Predict)	p10
Angioinvasivität	nein	334	1.95	0.919	3.95	0.003
	ja	74	18.14	< 0.0005	15.54	< 0.0005

Tabelle 78: Vorhersagegenauigkeit Adjuvant! nach Angioinvasivem Wachstum

Die Beurteilung der Vorhersagen von Adjuvant! nach 10 Jahren bei Trennung des Kollektives nach dem Prognosefaktor Angioinvasivität zeigt, dass die prognostische Genauigkeit von Adjuvant! bei fehlendem angioinvasivem Wachstum besser ist als bei Berechnung mit Predict mit einer Überschätzung der vorhergesagten Überlebensraten dieser Gruppe von 1.95 % (Predict 3.95 %). Bei Nachweis angioinvasivem Wachstum weichen die prognostizierten 10-Jahres-Überlebensraten beider Modelle deutlich von den beobachteten Überlebensraten ab, wobei die 10-Jahres-Überlebensrate bei Berechnung mit Adjuvant! um 18,14 % überschätzt wurde, bei Predict um "nur" 15,54 %.

Vorhersagegenauigkeit nach Histologischem Tumortyp

Variable	Tumortyp	N	A10 (Adjuvant!)	p10	A10 (Predict)	p10
Tumortyp	duktal	285	7.12	< 0.0005	7.12	< 0.0005
	lobulär	64	1.80	0.933	7.00	0.017
	sonstige	59	- 4.26	0.007	- 0.36	0.209

Tabelle 79: Vorhersagegenauigkeit Adjuvant! nach histologischem Tumortyp

Beurteilt und vergleicht man zuletzt die Vorhersagegenauigkeit beider Modelle bezogen auf die verschiedenen histologischen Tumortypen, so erzielt Adjuvant! in der Gruppe der Patientinnen mit lobulärem Mammakarzinom eine genauere Prognose mit einer Überschätzung der 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate um 1.80 % ($p=0.933$). Demgegenüber wird die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate in der heterogenen Gruppe "Sonstige" von Adjuvant! stärker unterschätzt ($\Delta - 4,26$ %) als von Predict, das in dieser Gruppe eine gute Vorhersage mit einer Abweichung von - 0.36 % zwischen beobachteter und tatsächlicher Gesamtüberlebensrate aufweist.

4.9. Vorhersagegenauigkeit von Adjuvant! vs. Predict nach low-/high-risk-Gruppen

Im folgenden Kapitel soll nun die Vorhersagegenauigkeit von Predict und Adjuvant! nach dem vorhergesagten 10-Jahres-Gesamtüberleben vergleichend betrachtet werden und deren Fähigkeit beurteilt werden, Patientinnen mit hohem Risiko von solchen mit niedrigem Risiko zu unterscheiden.

Für diese Analyse wurde eine bereits etablierte Unterteilung der Patientinnen in low- und high-risk Gruppen herangezogen, die in der 2009 von Schmidt et al. veröffentlichten Arbeit zum Vergleich des Prognosealgorithmus Adjuvant! mit der St Gallen 2007 Risikoklassifikation und der im NNBC-3-trial verwendeten Risikoklassifikation bereits angewandt wurde (146) und erstmals in der „Microarray In Node-negative Disease may Avoid Chemotherapy (MINDACT)“ Studie 2006 vorgestellt wurde (147).

Nach dieser Unterteilung gelten in der folgenden Analyse solche Patientinnen als low-risk, die im Falle eines **Östrogenrezeptor-positiven** Tumors ein prognostiziertes 10-Jahres-Gesamtüberleben von $\geq 88\%$ bei Anwendung von Adjuvant! respektive Predict aufwiesen. Patientinnen mit einem **Östrogenrezeptor-negativen** Tumor werden zur low-risk-Gruppe gezählt, wenn sie bei Berechnung mit Predict beziehungsweise Adjuvant! eine vorhergesagte Überlebenschance von mindestens 92% aufwiesen.

Demgegenüber werden Patientinnen, deren vorhergesagte Überlebenschance bei Östrogenrezeptor-positivem Tumor unter 88% liegt, beziehungsweise bei einem Östrogenrezeptor-negativen Tumor unter 92% , im Folgenden high-risk klassifiziert.

low-risk (nach Vorhersage des 10-Jahres-OS mit Predict / Adjuvant!)

- ER-positiv mit $\geq 88\%$ vorhergesagtem 10 J-OS
- ER-negativ mit $\geq 92\%$ vorhergesagtem 10 J-OS

high-risk (nach Vorhersage des 10-Jahres-OS mit Predict / Adjuvant!)

- ER-positiv mit $< 88\%$ vorhergesagtem 10 J-OS
- ER-negativ mit $< 92\%$ vorhergesagtem 10 J-OS

Vergleich von Predict vs. Adjuvant! nach dem Gesamtüberleben

Betrachtet man zunächst die Verteilung des Mainzer Patientinnenkollektivs bei Anwendung des oben beschriebenen cut-offs zur Einteilung der Patientinnen in die Gruppe der low-risk, sowie der high-risk Patientinnen, so ist zu erkennen, dass gemäß dieser Einteilung eine große Mehrheit der Patientinnen in beiden Prognosealgorithmen als high-risk klassifiziert werden. Bei Vorhersage der 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate mit Predict werden 300 Patientinnen (73,53 %) als high-risk klassifiziert, bei Verwendung der Prognosealgorithmus Adjuvant! werden sogar 335 Patientinnen (82,11 %) der high-risk-Gruppe zugeordnet. Demgegenüber wird ein deutlich kleinerer Anteil der Patientinnen als low-risk klassifiziert. Nach der vorhergesagten 10-Jahres-Überlebensrate von Predict werden 108 Patientinnen (26,74 %), nach Adjuvant! 73 Patientinnen (17,89 %) der low-risk-Gruppe zugerechnet.

Variable	Risikogruppe	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Predict	low-risk	108	17	100	97	92	< 0.0005
	high-risk	300	141	99	85	66	
Adjuvant!	low-risk	73	14	100	97	88	< 0.0005
	high-risk	335	144	99	86	70	

Tabelle 80: Ergebnisse Predict vs. Adjuvant! - Gesamtüberleben

Anhand der angegebenen p-Werte des Log-Rank-Tests ist zunächst zu erkennen, dass für beide Algorithmen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen low- und high-risk-Gruppen besteht. Allerdings lässt sich insbesondere beim Vergleich des Gesamtüberlebens nach 10 Jahren erkennen, dass bei der Risikogruppeneinteilung nach der vorgesagten 10-Jahres-Überlebensrate durch Predict ein deutlich größerer Unterschied zwischen den beobachteten 10-Jahres-Überlebensraten der low- und high-risk Gruppe liegt, wobei in der low-risk-Gruppe noch 92 % der Patientinnen nach 10 Jahren lebten, während in der high-risk-Gruppe nur 66 % der Patientinnen nach 10 Jahren lebten (Δ 26 %). Demgegenüber ist der Unterschied der beobachteten Überlebensraten bei Berechnung mit Adjuvant! in den beiden Risikogruppen zwar ebenfalls signifikant, allerdings sind die Unterschiede zwischen den Gruppen weniger deutlich, wobei in der low-risk-Gruppe nach 10 Jahren nur 88 % der

Patientinnen lebten, während in der high-risk-Gruppe mit 70 % ein größerer Anteil überlebte im Vergleich zur high-risk-Gruppe von Predict (Δ 18 %).

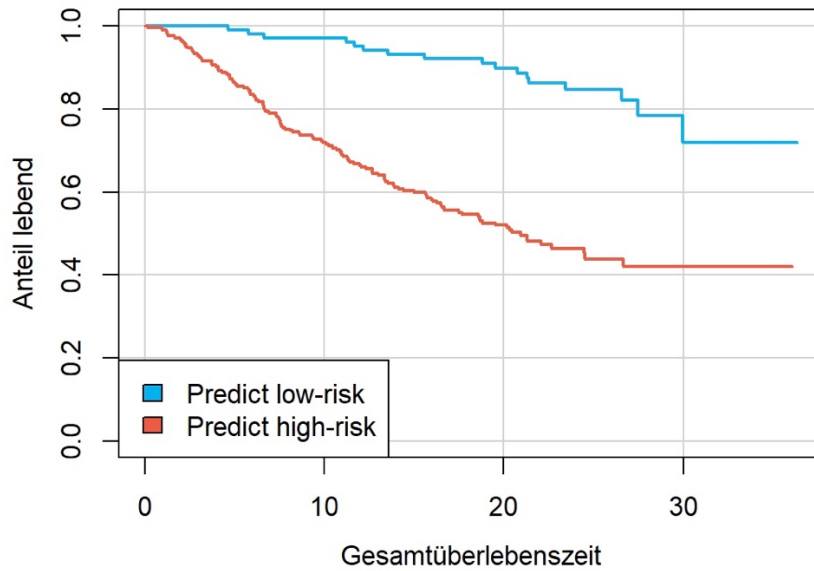


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve Predict low-/high-risk - Gesamtüberlebenszeit

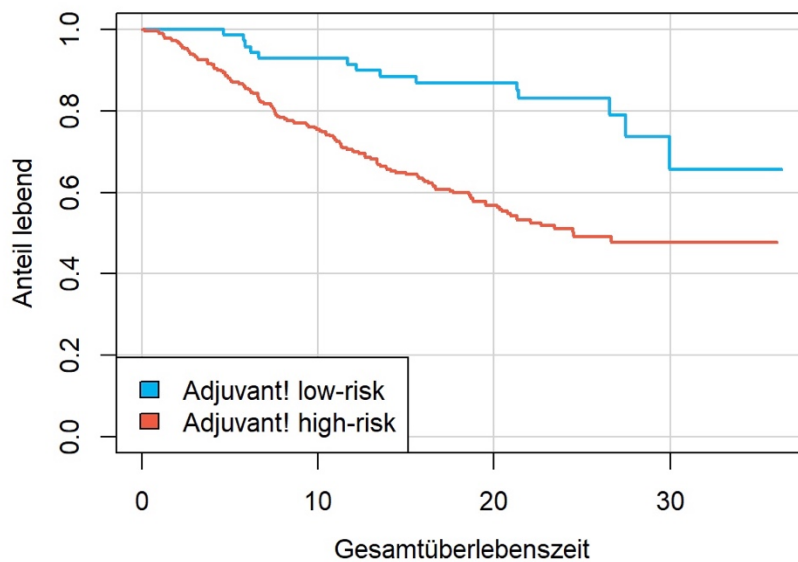


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve Adjuvant! low-/high-risk - Gesamtüberlebenszeit

Vergleich von Predict vs. Adjuvant! nach der erkrankungsfreien Überlebenszeit

Betrachtet man die Ergebnisse für die erkrankungsfreie Überlebenszeit nach 1, 5 und 10 Jahren, so lassen sich wie schon bei Betrachtung des Gesamtüberlebens insbesondere bei längerer Nachbeobachtungszeit Unterschiede zwischen den beiden Programmen erkennen.

Zunächst gilt festzuhalten, dass für beide Programme ein signifikanter Unterschied zwischen der niedrig- und hoch-Risikogruppe für die erkrankungsfreie Überlebenszeit besteht.

Allerdings zeigt sich hier bereits bei der Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensraten ein deutlicher Unterschied zwischen dem Outcome bei der Risikogruppeneinteilung anhand von Predict, bei der in der Gruppe der low-risk-Patientinnen nach 15 Jahren nur 14 % ein Rezidiv eine Metastase beziehungsweise einen Zweitumor hatten oder am Tumor verstorben sind, während in der high-risk-Gruppe nach Predict bereits 28 % ein solches Ereignis aufwiesen (Δ 14 %). Demgegenüber war der Unterschied bei Einteilung des Kollektives nach der vorgeschagten 10-Jahres-Überlebensrate durch Adjuvant! weniger deutlich, wobei in der low-risk-Gruppe 84 % der Patientinnen nach 5 Jahren erkrankungsfrei waren, während 74 % der Patientinnen in der high-risk-Gruppe nach 5 Jahren erkrankungsfrei waren (Δ 10 %).

Betrachtet man die 10-Jahres-Überlebensraten, so waren in der low-risk-Gruppe nach Predict 79 % der Patientinnen nach 10 Jahren erkrankungsfrei, während in der high-risk-Gruppe nur noch rund die Hälfte (53 %) der Patientinnen erkrankungsfrei waren (Δ 26 %). Nach der Einteilung durch Adjuvant! waren in der low-risk-Gruppe 77 % nach 10 Jahren erkrankungsfrei, während in der high-risk Gruppe 56 % der Patientinnen erkrankungsfrei waren (Δ 21 %).

Variable	Risikogruppe	N	Events	1JÜR	5JÜR	10JÜR	p
Predict	low-risk	108	40	100	86	79	< 0.0005
	high-risk	300	170	93	72	53	
Adjuvant!	low-risk	73	28	100	84	77	0.002
	high-risk	335	182	94	74	56	

Tabelle 81: Predict vs. Adjuvant! - Erkrankungsfreie Überlebenszeit

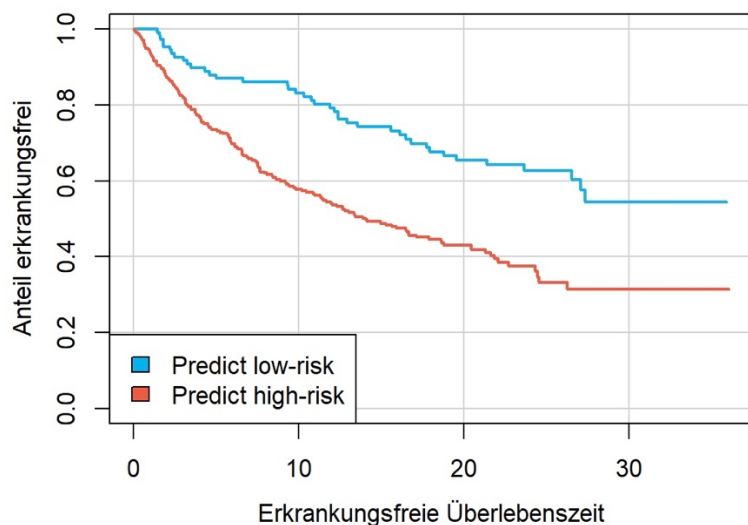


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve Predict low-/high-risk - Erkrankungsfreie Überlebenszeit

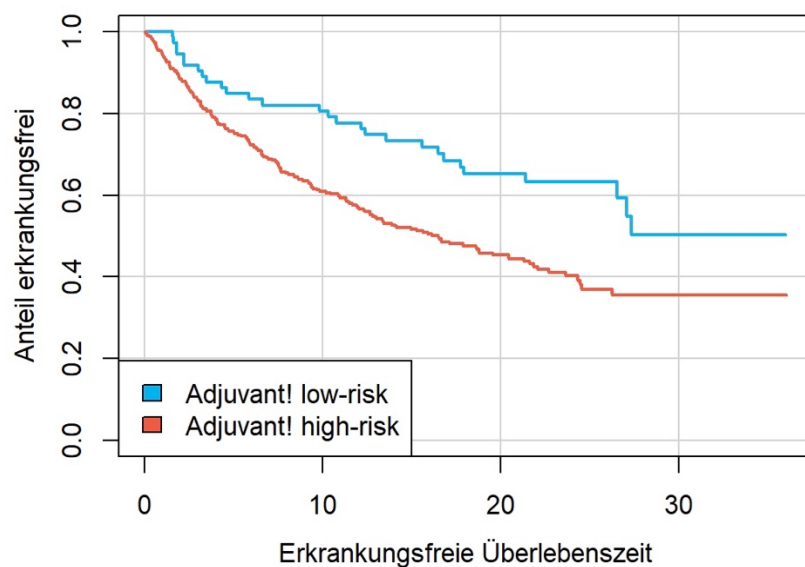


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve Adjuvant! low-/high-risk - Erkrankungsfreie Überlebenszeit

Zusammenfassend besteht nach Vorhersage der 10-Jahres-Überlebensraten durch Predict beziehungsweise durch Adjuvant! und nachfolgende Einteilung des Kollektives in low- und high-risk-Gruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Risikogruppen sowohl bei Betrachtung des Gesamtüberlebens als auch der erkrankungsfreien Überlebenszeit. Allerdings kann man insbesondere beim Vergleich der Differenzen zwischen den

Überlebensraten zwischen high- und low-risk-Gruppen erkennen, dass diese bei Verwendung des Prognosealgorithmus Predict deutlich größer sind als bei Vorhersage mit Adjuvant!, sodass im direkten Vergleich der beiden Algorithmen mit Predict eine bessere Prognosevorhersage und Differenzierung des Patientinnenkollektivs in Gruppen mit niedrigem und hohem Risiko möglich zu sein scheint.

Cox-Regressionsanalyse der Risikoeinteilungen nach Predict und Adjuvant!

Weiterhin wurde zum Vergleich der beiden Prognosealgorithmen eine bivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie das erkrankungsfreie Überleben als Hazard Ratio (HR) angegeben und die entsprechenden p-Werte berechnet.

Es ist zu erkennen, dass sowohl die Einteilung der Patientinnen nach den Vorhersagen durch Predict als auch durch Adjuvant! in die Gruppe der high-risk Patientinnen mit einem signifikanten risikoerhöhenden Einfluss auf beide Überlebensvariablen einhergeht.

Prognosefaktor	Gesamtüberleben		Erkrankungsfreies Überleben	
	HR	p	HR	p
high-risk-Gruppe Predict	4.59	< 0.0005	2.19	< 0.0005
high-risk-Gruppe Adjuvant!	3.04	< 0.0005	1.86	0.002

Tabelle 82: bivariate Cox-Regressionsanalyse der Risikogruppeneinteilung durch Predict & Adjuvant!

Betrachtet man zunächst die Ergebnisse des Gesamtüberlebens und erkrankungsfreien Überlebens für Predict, errechnet sich beim Gesamtüberleben ein HR von 4.59, sowie beim erkrankungsfreien Überleben von 2.19, was bedeutet, dass das Risiko für high-risk-Patientinnen 4.59-mal so hoch ist wie für low-risk-Patientinnen zu versterben, beziehungsweise um den Faktor 2.19 erhöht ist ein Rezidiv, Zweittumor oder eine Metastase zu bekommen beziehungsweise am Tumor zu versterben.

Nach der Anwendung des Prognosealgorithmus Adjuvant! beträgt das HR nur 3.04 beim Gesamtüberleben beziehungsweise 1.86 für das erkrankungsfreie Überleben. Das Risiko für high-risk-Patientinnen ist entsprechend 3.04-mal (1.86-mal) so hoch ist wie für low-risk-Patientinnen. Dies deutet erneut darauf hin, dass mit Predict eine bessere Vorhersage des tatsächlichen Überlebens ermöglicht wird als mit Adjuvant!.

4.10. Multivariate Analyse signifikanter Prognosefaktoren

Ziel der sich zuletzt anschließenden multivariaten Analyse war es, diejenigen kombinierten Einzelfaktoren zu detektieren, die die beste prognostische Aussagekraft hinsichtlich der Langzeitprognose haben und anhand derer man mit der höchsten Genauigkeit eine Trennung von Patientinnen mit hohem und niedrigem Risiko erzielen kann, welche als Entscheidungsgrundlage des weiteren Therapieverlaufes dienen kann.

In die multivariate Analyse sind diejenigen Faktoren eingegangen, die sich in der vorausgegangenen univariaten Analyse als prognostisch signifikante Prognosefaktoren herausgestellt haben ($p < 0.05$). Demnach wurden das **Alter, die Tumorgroße, das angioinvasive Wachstum sowie Grading, HER2-Status, Ki-67-Status** und die zuletzt vorgestellte, nach der vorhergesagten 5-Jahres-Überlebensrate vorgenommene, **high/low-risk-Einteilung** nach Predict in der im Folgenden vorgestellte Analyse in multivariater Form beurteilt.

Die untenstehende Tabelle zeigt das Ergebnis der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für die genannten prognostischen Risikofaktoren. Für jeden Prognosefaktor ist das Hazard Ratio (HR) sowie der jeweilige p-Wert dargestellt. Liegt der p-Wert für den in der multivariaten Analyse betrachteten Prognosefaktor unterhalb des Signifikanzniveaus von $p = 0.05$, so bedeutet das, dass der entsprechende Faktor auch laut der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nimmt. Das Hazard bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein beobachtetes Ereignis (Gesamtüberleben und erkrankungsfreies Überleben) eintritt. Das Hazard Ratio ist der Quotient aus den Hazards zweier verglichener Gruppen, in denen die betrachteten Risikofaktoren als zeitabhängige Funktionen der beiden Kohorten eingerechnet und in Relation gesetzt werden.

Bei einem Hazard Ratio von 1 gibt es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Wenn das HR größer als 1 ist, hat der beobachtete Faktor einen risikoerhöhenden Effekt, während bei einem HR kleiner als 1 entsprechend ein risikosenkender Effekt über den beobachteten Zeitraum erwartet werden kann.

Prognosefaktor	Gesamtüberleben		Erkrankungsfrei	
	HR	p	HR	p
Alter	1.05	< 0.0005	1.02	0.002
Tumorgröße	1.01	0.201	1.01	0.079
Angioinvasives Wachstum	1.51	0.036	1.40	0.054
Grading	1.62	0.002	1.68	< 0.0005
HER2	0.98	0.847	0.95	0.474
Ki-67	1.01	0.969	0.92	0.628
low-/high-risk nach 5-J-OS durch Predict	1.37	0.134	1.18	0.359

Tabelle 83: Multivariate Analyse signifikanter Prognosefaktoren

Resultierend aus den Ergebnissen dieser Cox-Regressionsanalyse lassen sich zunächst verschiedene Aussagen hinsichtlich des Einflusses der analysierten Faktoren auf das Gesamtüberleben treffen. In der multivariaten Analyse als statistisch signifikante Prognosefaktoren konnten nur das Alter, das angioinvasive Wachstum sowie das Grading bestätigt werden. Das Alter weist einen HR von 1.05 auf. Somit erhöht sich mit zunehmendem Alter bei Diagnosestellung pro Lebensjahr das Risiko an Brustkrebs zu versterben um einen Faktor von 1.05. Für das angioinvasive Wachstum errechnet sich ein HR von 1.51, einhergehend mit einem dementsprechend um den Faktor 1.51 erhöhten Sterberisiko bei nachgewiesenem angioinvasivem Wachstum. Als letzten prognostisch signifikanten Faktor, der Einfluss auf das Gesamtüberleben nimmt, wurde in dieser multivariaten Analyse das Grading detektiert, welches ebenfalls einen signifikanten risikoerhöhenden Effekt aufweist. Mit einem HR von 1.62, stellt das Grading den relevantesten Risikofaktor dar, wobei ein Anstieg des Gradings um eine Stufe einen Anstieg des Risikos um circa den Faktor 1.62 zur Folge hat.

Für die weiteren Variablen Tumorgröße, HER2-Status, Ki-67-Status, sowie die Risiko-Einteilung nach Predict in high- und low risk konnten keine signifikanten Effekte auf das Überleben bei der multivariaten Analyse festgestellt werden.

Betrachtet man die ausgewählten Prognosefaktoren multivariat bezüglich ihres Einflusses auf das erkrankungsfreie Überleben, konnte nur für zwei der sieben in der univariaten Analyse signifikanten Prognosefaktoren, diese Signifikanz in der multivariaten Analyse bestätigt werden.

Der erste Prognosefaktor, der auch in der multivariaten Analyse signifikant auf die erkrankungsfreie Überlebenszeit Einfluss nimmt, ist das Alter bei Diagnosestellung. Mit einem HR von 1.02, weist das Alter einen signifikanten risikoerhöhenden Effekt auf, wobei das Risiko bei einem Anstieg des Alters bei Diagnose um 1 Jahr um den Faktor 1.02 ansteigt. Als zweiten signifikanten Prognosefaktor mit Einfluss auf das erkrankungsfreie Überleben konnte wenig überraschend das Grading bestätigt werden, wobei ein risikoerhöhender Effekt mit einem HR von 1.68 nachgewiesen wurde.

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens für den Prognosefaktor angioinvasives Wachstum knapp kein signifikanter Effekt festgestellt werden (p -Wert 0.054). Wie nach der Auswertung der übrigen Prognosefaktoren bezogen auf das Gesamtüberleben bereits zu vermuten war, konnte auch bei der Betrachtung des Einflusses der Prognosefaktoren Tumorgröße, HER2-Status, Ki-67-Status sowie der Risikogruppeneinteilung nach Predict auf das erkrankungsfreie Überleben kein signifikanter Einfluss in dieser multivariaten Analyse festgestellt werden.

Zusammenfassend scheint somit insbesondere das Grading einer der wichtigsten, wenn nicht der entscheidende Risikofaktor für die Langzeitprognose beim nodal-negativen Mammakarzinom zu sein, wobei mit ansteigendem Grading von einer deutlich schlechteren Langzeitprognose der betroffenen Patientin auszugehen ist, während dem Diagnosealter zwar eine statistisch signifikante, aber anhand des über den Hazard Ratio angegebenen Risikofaktors ersichtlich, nur deutlich kleinere Rolle zuteil wird.

5. Diskussion

In diesem Kapitel sollen die Ergebnisse des betrachteten Mainzer Kollektivs von Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom im Hinblick auf bereits veröffentlichte Erkenntnisse aus der aktuellen Literatur beurteilt und interpretiert werden. Entsprechend der initialen Fragestellung dieser Arbeit werden im Folgenden zunächst die Erkenntnisse, die bei der Betrachtung der etablierten Prognosefaktoren getätigt wurden, in Zusammenhang mit dem aktuellen Wissenschaftsstand gesetzt und im weiteren Verlauf die Ergebnisse der prognostischen Wertigkeit des Online-Prognosealgorithmus Predict anhand vergleichbarer Studien aus anderen Ländern beurteilt.

Wie bereits zu Beginn dieser Arbeit angeklungen, bedarf es aufgrund der großen Variabilität der Tumorerkrankung Brustkrebs hinsichtlich der Krankheitsaggressivität und des individuellen Krankheitsverlaufes einer differenzierten Analyse von Faktoren, die einen Einfluss auf diesen Verlauf nehmen können. Nodal-negative Brustkrebspatientinnen haben im Gegensatz zu Brustkrebspatientinnen, deren Lymphknoten zum Zeitpunkt der Primärtherapie einen Tumorbefall aufweisen, ein deutlich geringeres Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf. Etwa 70 % der nodal-negativen Patientinnen werden allein durch eine Operation geheilt und benötigen daher keine adjuvante systemische Therapie. Dennoch können selbst in dieser Gruppe mit geringem Risiko bis zu 30 % der Patientinnen innerhalb von 10 Jahren nach der Operation einen Rückfall erleiden und schließlich an dem Folgen der Krankheit versterben (148).

Ziel der Beurteilung etablierter klinischer und biologischer Prognosefaktoren ist es, insbesondere solche Patientinnen zu erkennen, die aufgrund der Zusammenschau der Faktoren in die Gruppe derjenigen Patientinnen fallen, bei der nach der leitliniengerechten operativen Entfernung oder bei brusterhaltender Therapie zusätzlicher Bestrahlung der betroffenen Brust ein sehr niedriges Rezidivrisiko vorliegt und denen man in der Folge die oft nebenwirkungsreiche Verabreichung von (neo-)adjuvanten Therapieoptionen ersparen kann. Zusätzlich sollte die Beurteilung der prognostischen Faktoren ebenfalls dazu befähigen, diejenigen Patientinnen zu erkennen, die eine schlechte Langzeitprognose aufweisen und dieser Gruppe die benötigte adjuvante Therapie zu verordnen.

Entsprechend des bereits 2011 in einer Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) postulierten Grundsatzes "*Low absolute risk implies low*

absolute benefit" (149) profitieren Patientinnen mit niedrigem absolutem Risiko in deutlich geringerem Maße von den adjuvanten Therapiemöglichkeiten als Patientinnen, deren Rezidivrisiko als höher eingestuft wurde. Grund dafür ist, dass bei bereits sehr geringem absolutem Restrisiko für ein Krankheitsrezidiv, der zu erwartende zusätzliche Nutzen von einer solchen Therapie in absoluten Zahlen nicht besonders groß ist und die Patientinnen in Folge der Chemotherapie regelhaft trotzdem mit akuten wie auch mit langfristigen therapieassoziierten Schädigungen rechnen müssen. Insbesondere die in einer Vielzahl von Chemotherapieschemata bei Brustkrebs enthaltenen Anthrazykline weisen ein großes kurz- und langfristiges Schädigungspotential auf, wobei vor allem deren langfristige Kardiotoxizität sowie auch deren schädigender Einfluss auf Zellen des hämatopoetischen Systems mit einer daraus resultierenden deutlichen Erhöhung der Wahrscheinlichkeit des späteren Auftretens von hämatologischen Tumoren unbedingt bei der Entscheidungsfindung bezüglich der optimalen Therapie berücksichtigt werden sollte (150). Demgegenüber haben Patientinnen mit einer aggressiven Tumorbiologie ein deutlich höheres initiales absolutes Rezidivrisiko, sodass man bei Hinzunahme der durch die adjuvante Chemotherapie zu erwartenden relativen Risikoreduktion von einer zum Teil deutlichen Reduktion des absoluten Rezidivrisikos ausgehen kann und solchen Patientinnen trotz der zu erwartenden unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen eine Chemotherapie dringend angeraten werden sollte.

Da es sich bei Brustkrebs zusammen mit dem Lungenkarzinom mit rund 2,3 Millionen Neuerkrankten pro Jahr [Stand 2020] (151) um die beiden häufigsten Tumoren insgesamt handelt, liegen entsprechend zahlreiche Studien und Erkenntnisse zu Faktoren vor, die Einfluss auf den Krankheitsverlauf von Brustkrebs nehmen können. Da es zur Beurteilung, ob eine Patientin eher einer Niedrigrisiko- oder einer Hochrisikogruppe zuzuordnen ist, mittlerweile eine Vielzahl möglicher Faktoren gibt, sind zur besseren Übersicht in den Leitlinien enthaltene, in der Primärdiagnostik regelhaft bestimmte sowie wichtige weitere tumorbiologische Prognosefaktoren, die noch keinen Eingang in die routinemäßige Bestimmung gefunden haben, in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Prognosefaktoren	
Patientinnencharakteristika	Alter bei Diagnosestellung * Komorbiditäten Sozioökonomischer Status Ethnie Lifestylefaktoren (Ernährung, Bewegung, Noxen)
Tumormorphologie (TNM)	Tumorgroße * Lymphknotenbefall * Metastasen
Histopathologie	Histologisches Grading * Histologischer Tumortyp * Angioinvasives Wachstum (Häm- und Lymphangiosis) *
Rezeptorexpression	Östrogenrezeptoren * Progesteronrezeptoren *
Onkogene /Tumorsuppressorgene	HER-2 (Onkogen) * p53 (Tumorsuppressorgen) epidermal growth factor receptor (EGFR)
Proliferationsmarker	Ki-67 / MIB-1* S-Phase-Fraktion (SPF) 3H-Thymidin-Labeling-Index (TLI) Thymidin-Kinase Cycline (Cyclin D1, Cyclin E)
Invasionsmarker	uPA und PAI-1 * Cathepsin D Matrixmetalloproteasen mit Inhibitoren Adhäsionsmoleküle (Integrine)
Genexpressionsprofile	Endopredict Mammaprint PAM50 Oncotype DX

* wurden in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt

Da sich die individuelle Prognose folglich nicht durch die Betrachtung einzelner Faktoren, sondern erst durch die nach dem jeweiligen Einfluss der verschiedenen Prognosefaktoren gewichtete Kombination derer beurteilen lässt, ist es naheliegend, dass Prognosealgorithmen eine wichtige Rolle zukommen. Mithilfe dieser Algorithmen können die Erkenntnisse zu signifikanten prognostischen Faktoren integriert werden und so deutlich präzisere Vorhersagen über den individuellen Krankheitsverlauf getroffen werden, als es ohne Einbezug

solcher Algorithmen möglich wäre. Die Ergebnisse des untersuchten Prognosealgorithmus Predict im Kollektiv nodal-negativer Patientinnen aus Mainz werden im weiteren Verlauf dieses Kapitels diskutiert und die Vor- und Nachteile dieses Programms herausgearbeitet.

Im folgenden Abschnitt sollen allerdings zunächst die in dieser Studie erlangten Erkenntnisse zu denjenigen Prognosefaktoren isoliert vorgestellt werden, die sich in vorausgehenden Studien bereits als prognostisch relevant herausgestellt haben.

Der prognostische Einfluss des **Alters bei Diagnosestellung** auf die Langzeitprognose beim nodal-negativen Mammakarzinom ist bereits im Grundlagenteil angeklungen. Das durchschnittliche Erstmanifestationsalter von Brustkrebs liegt bei 64 Jahren und somit etwas unterhalb des durchschnittlichen Auftretensalters von Krebs bei der Betrachtung aller Krebsarten (152). Im untersuchten Kollektiv lag das mittlere Erkrankungsalter etwas unterhalb dieses Erstmanifestationsdurchschnitts mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 58,17 Jahren bei Diagnosestellung. Mit zusammengekommen 214 Patientinnen, deren Alter zwischen 50 bis 69 Jahren bei Erstdiagnose lag, repräsentiert das betrachtete Kollektiv insgesamt die reale Verteilung von Brustkrebsfällen gut. Bei der univariaten Analyse hinsichtlich des Einflusses des Alters auf das Gesamtüberleben sowie auf das erkrankungsfreie Überleben konnten in den verschiedenen Altersgruppen signifikante Unterschiede festgestellt werden, die den von Liu et. al postulierten U-förmigen Zusammenhang zwischen Alter und brustkrebsspezifischer Mortalität annäherungsweise abbilden (94). Betrachtet man zunächst die Ergebnisse des 1-, 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebens und des erkrankungsfreien Überlebens in den Gruppen der jüngeren Patientinnen im Alter von 30 bis 49 Jahren bei Erstdiagnose fällt auf, dass bei der Mehrzahl der betrachteten Nachbeobachtungszeitpunkte die Überlebensraten bei jüngeren Patientinnen um einige Prozentpunkte niedriger ausfallen als in der großen Gruppe der 50- bis 69-Jährigen Patientinnen. Diese Beobachtung erscheint initial eher kontraintuitiv, da man zunächst davon ausgehen würde, dass Patientinnen mit einem jüngeren Diagnosealter weniger Komorbiditäten aufweisen und insgesamt eine bessere Überlebensprognose haben sollten als Patientinnen, die zum Teil mehr als eine Dekade älter sind.

Hintergrund dieser häufig schlechteren Prognose von jüngeren Patientinnen sind der aktuellen Studienlage zufolge insbesondere das häufigere Vorhandensein aggressiver Tumorentitäten, wodurch die Patientinnen dementsprechend bei Diagnosestellung häufig bereits einen großen Tumordurchmesser, sowie Lymphknotenmetastasen aufweisen (153). Ursächlich für die

expansivere Krankheitsausbreitung ist Studien zufolge vor allem, dass Patientinnen im Alter von unter 40 Jahren häufiger Tumore mit biologisch maligneren Eigenschaften aufweisen, was sich beispielhaft in einem höherem histologischem Tumorgrad, geringerer Östrogen- und Progesteronrezeptor-Expression sowie dem häufigem Vorhandensein überexprimierter HER2- und EGFR-Rezeptoren manifestieren kann (87). Wie bereits von Johnson et al. 2019 beschrieben wurde, weisen Frauen, deren Brustkrebsdiagnose nahe am durchschnittlichen Brustkrebsdiagnosealter von 45 bis 55 Jahren gestellt wird, in der Regel die beste Langzeitprognose auf, was sich auch bei der Betrachtung des vorliegenden Kollektives erkennen lässt (90). Mit zunehmendem Alter der Patientinnen ist wiederum eine Verschlechterung der Prognose zu erkennen. Beurteilt man den Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen ab 70 Jahren bei Diagnosestellung, sind bei der Betrachtung nach 5 Jahren nur noch rund 75 % der Patientinnen am Leben, nach 10 Jahren sind es noch 50 %, beziehungsweise bei den über 80-Jährigen nur noch 21 %. Beim erkrankungsfreien Überleben weist nach 5 Jahren bereits rund ein Drittel der über 70-Jährigen eines der definierten Ereignisse (Metastase, Rezidiv, Zweitkarzinom oder Tod) auf, nach 10 Jahren sogar mehr als jede zweite Patientin. Als Erklärung für diese Beobachtungen sind einerseits das häufigere Vorliegen relevanter Komorbiditäten zu nennen, wobei insbesondere ältere Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose mit höherer Wahrscheinlichkeit eine oder mehrere Begleiterkrankungen aufweisen (häufig Herz-Kreislaufkrankungen, Lungenerkrankungen, Diabetes, Bluthochdruck), was primär zu einer geringeren Langzeitüberlebensprognose auch unabhängig von der Diagnose Brustkrebs führt (154). Andererseits werden in Folge der Komorbiditäten viele Patientinnen dieser Altersgruppe nicht der unter Umständen indizierten Standardbehandlung bestehend aus chirurgischer Therapie, Chemotherapie, adjuvanter Strahlentherapie und endokriner Therapie unterzogen, da die vorliegenden Komorbiditäten häufiger schwerwiegendere Nebenwirkungen in Folge der Therapie nach sich ziehen und zum Teil auch als Kontraindikation insbesondere bei verschiedenen Chemotherapeutika gelten, was neben der initial erhöhten Gesamtmortalität eben auch krankheitsspezifische Sterblichkeit bei älteren Patienten erhöhen könnte, die letztlich mit einer höheren Wahrscheinlichkeit untertherapiert werden (155). Neben seinem signifikanten Einfluss in der univariaten Analyse, zeigte sich das Alter ebenfalls in der multivariaten Analyse als prognostisch relevant sowohl für das Gesamt- als auch für das erkrankungsfreie Überleben mit einem ansteigenden Hazard Ratio pro Lebensjahr mit

Diagnosestellung, was dessen Einfluss auf den Krankheitsverlauf beim Mammakarzinom nochmals hervorheben konnte.

Der Einfluss von **Tumorgröße und Tumorstadium** auf die Langzeitprognose konnte für das beobachtete Mainzer Kollektiv kongruent zu den bisher veröffentlichten, im folgenden Abschnitt näher beschriebenen Studien bestätigt werden. Wie bereits in der 1999 veröffentlichten Konsenserklärung des College of American Pathologists über prognostische Faktoren beim Mammakarzinom festgestellt wurde, stellt die Tumorgröße einen starken Prädiktor für das Tumorverhalten dar (156). Folgerichtig ist die Tumorgröße ein obligater Bestandteil eines jeden pathohistologischen Befundes und stellt neben der Angabe des Lymphknoten- (N) und Metastasenstatus (M) einen wichtigen Bestandteil bei der Einteilung des Tumors nach der TNM-Klassifikation dar (138). Wie zu erwarten, steigt mit zunehmender Größe des Tumors einerseits die Wahrscheinlichkeit des Befalls axillärer Lymphknoten, sowie andererseits das Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen und Rezidiven (22, 23), wobei dieser Einfluss der Primärtumorgröße auch für Frauen mit nodal-negativem Mammakarzinom beschrieben worden ist; die Primärtumorgröße somit auch einen vom Lymphknotenstatus unabhängigen Risikofaktor darstellt. Ursächlich für diesen negativen prognostischen Einfluss ist vermutlich, dass bei steigender Tumorgröße die Wahrscheinlichkeit der vaskulären und lymphatischen Tumordissemination steigt, welche als Ausgangspunkt für die lokale und systemische Ausbreitung des Tumors zu sehen ist (24). Im untersuchten Kollektiv lag die durchschnittliche Tumorgröße bei 19 mm, die größte Gruppe der Patientinnen wiesen Tumoren mit einem Tumordurchmesser von 11-20 mm (43,38 %) auf. Da sich in das Mainzer Kollektiv ausschließlich nodal-negative Patientinnen eingeschlossen wurden, können ausschließlich Aussagen bezüglich der prognostischen Relevanz der Tumorgröße unabhängig vom Lymphknotenstatus getätigt werden. Hierbei ließen sich sowohl beim Gesamtüberleben ($p = 0.001$) als auch beim erkrankungsfreien Überleben ($p = 0.022$) signifikante Unterschiede zwischen den beobachteten Gruppen geordnet nach Tumorgröße nachweisen. Abstrahiert man von den 8 untersuchten 408 Tumoren, die einen sehr großen Tumordurchmesser (41-60 mm) aufweisen und die von diesem Trend abweichen, so lässt sich eindeutig eine Abnahme der Prognose insbesondere bei den beobachteten 5- und 10-Jahresüberlebensraten bezogen auf Gesamtüberleben und die ereignisfreie Überlebenszeit mit Zunahme der Tumorgröße feststellen und somit eine unabhängige Rolle der Tumorgröße auf die Langzeitprognose beim Mammakarzinom konstatieren.

Als nächstes soll die Rolle des **angioinvasiven Wachstums** auf die Langzeitprognose beim nodal-negativen Mammakarzinom diskutiert werden. Wie bereits 2006 von Lee et al. in ihrer Studie zur prognostischen Rolle der lymphovaskulären Invasion bei Patientinnen mit nodal-negativem invasivem Mammakarzinom beschrieben, stellt dieser Marker einen unabhängigen prognostischen Faktor dar, der bei der Entscheidungsfindung bezüglich einer adjuvanten Therapie in diesem Patientinnenkollektiv unbedingt mitberücksichtigt werden sollte (157). Im Jahr 2011 postulierten Rhaka et al., dass das Vorliegen von angioinvasivem Wachstum als alleiniges Kriterium ausreicht, um von einer deutlichen Risikoerhöhung einer Patientin auszugehen zu können, die dementsprechend mit einer relevanten Verschlechterung des Langzeitüberlebens einhergeht (33). Im vorliegenden Kollektiv wurde bei 74 Patientinnen (18,4 %) angioinvasives Wachstum nachgewiesen, was mit den in den beiden zitierten Studien angegebenen Häufigkeiten des Auftretens von angioinvasivem Wachstum gut übereinstimmt. Bei der univariaten Betrachtung des Gesamtüberlebens ließen sich signifikant schlechtere Überlebensraten in der Gruppe derjenigen Patientinnen nachweisen, bei denen angioinvasives Wachstum vorlag. Dieser negative Einfluss des angioinvasiven Wachstums konnte auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse des Einflusses von angioinvasivem Wachstum auf das Gesamtüberleben gezeigt werden, in der sich für das Vorliegen von angioinvasivem Wachstum ein Hazard Ratio von 1.51 ergab. Zudem wiesen Patientinnen mit angioinvasivem Wachstum deutlich schlechtere erkrankungsfreie Überlebensraten auf. Bei der Betrachtung der 5-Jahresüberlebensraten hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens waren bei vorliegender Angioinvasivität noch 64 % der Patientinnen nach 5 Jahren erkrankungsfrei im Gegensatz zu 78 % der Patientinnen bei fehlendem Nachweis. Bei der Betrachtung des erkrankungsfreien Überlebens nach 10 Jahren kam es zu einem noch stärkeren Auseinanderweichen der Überlebenskurven der beiden Gruppen, wobei nur noch 42 % der Patientinnen mit angioinvasivem Wachstum erkrankungsfrei waren, während in der Gruppe ohne Nachweis nach 10 Jahren noch 64 % erkrankungsfrei waren. Zusammenfassend konnte demnach auch im untersuchten Kollektiv, die im Vorfeld beschriebene Relevanz des angioinvasiven Wachstums als Prognosefaktor bestätigt werden und sich daraus Notwendigkeit der Bestimmung dieses Prognosefaktors in der pathohistologischen Aufarbeitung aufgezeigt werden.

Das **Grading** bestimmt nach dem von Elston und Ellis (14) modifizierten Gradingssystem, welches initial 1957 von Bloom und Richardson (42) entwickelt wurde, stellt einen weiteren

essentiellen Prognosefaktor dar, der routinemäßig in der Primärdiagnostik bestimmt wird. In zahlreichen Studien wird beschrieben, dass eine schlechte Differenzierung des Tumors, beschrieben durch ein höheres Grading zu einer Absenkung des brustkrebspezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens führt (43, 44, 158). In einer umfangreichen Studie mit 22616 Patientinnen untersuchten Henson et al. 1991 die Beziehung zwischen dem Krankheitsstadium nach der TNM-Klassifikation und dem histologischen Grading im Hinblick auf das Langzeitergebnis und fanden heraus, dass Patientinnen mit histologischem Grad 1 zusammen mit einem Tumorstadium II die gleiche Überlebensrate hatten wie Patientinnen mit einem Stadium I zusammen mit schlecht differenziertem G3-Tumor. Die Autoren stellten außerdem fest, dass Patientinnen mit gut differenzierten Tumoren (G1) und einer Tumorgröße von weniger als 2 cm eine ausgezeichnete Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 99 % hatten, selbst wenn sie befallene Lymphknoten aufwiesen (159). Leiter et al. beschrieben zudem, dass Patientinnen mit kleinen Tumoren bis 1cm, entsprechend einer TNM-Klassifikation von T1a/b, N0, M0, bei denen eine Kombination aus schlechtem Grading und angioinvasivem Wachstum vorliegt, ein extrem hohes Rückfallrisiko haben und die Kombination dieser beiden Faktoren somit ausreicht, um die Empfehlung einer adjuvanten Systemtherapie auszusprechen (19).

Im untersuchten Kollektiv fanden sich bei 25,7 % der Patientinnen gut differenzierte G1-Tumore, bei 54,2 % mäßig differenzierte G2-Tumore sowie bei 20,1 % schlecht differenzierte G3-Tumore. Auch für diesen Prognosefaktor konnten im vorliegenden Kollektiv die bisherigen Studienergebnisse bestätigt werden. Für das Gesamtüberleben zeichnete sich insbesondere in der Gruppe der G3-Tumore ein signifikant schlechteres Abschneiden nach 5 und 10 Jahren im Vergleich zu den Patientinnen mit G1 und G2 Tumoren ab. Diese Beobachtungen ließen sich ebenfalls bei der Betrachtung des erkrankungsfreien Überlebens machen. Insbesondere in der multivariaten Analyse, in der die in der univariaten Analyse signifikanten Prognosefaktoren nochmals untersucht wurden, stach das Grading als relevantester Einflussfaktor im Hinblick auf die Beeinflussung der Langzeitprognose des vorliegenden Kollektivs hervor. Mit einem HR von 1.62 bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens und einem HR von 1.68 für das erkrankungsfreie Überleben stellte das Grading den relevantesten Risikofaktor für eine schlechte Langzeitprognose dar, wobei ein Anstieg des Gradings um eine Stufe einen Anstieg des Risikos um den Faktor 1.62 (Gesamtüberleben) bzw. 1.68 (Erkrankungsfrei) zur Folge hatte.

Betrachtet man anschließend die Rolle des **histologischen Subtyps** auf die Langzeitprognose, so lässt sich im Mainzer Patientinnenkollektiv erstmals kein signifikanter Unterschied beim Vergleich des Gesamtüberlebens und des erkrankungsfreien Überlebens in den drei definierten Subgruppen der duktaalen und lobulären Mammakarzinome sowie bei der Gruppe von Tumoren die als "Sonstige" zusammengefasst wurden (mucinöse, medulläre, gemischte, mikroinvasive DCIS, ductutubuläre und papillären Karzinome) erkennen.

Bei der Literaturrecherche ergaben sich insbesondere für den Vergleich der zu erwartenden Prognose zwischen dem am häufigsten vorkommenden Subtyp, dem invasiv-duktaalen Mammakarzinom ohne besonderen Typ (IDC), welcher im vorliegenden Kollektiv bei 69,85 % der Patientinnen vorlag und dem häufigsten speziellen Subtyp, dem lobulären Mammakarzinom (ILC) (15,69 %), kontroverse Ergebnisse. In einigen Studien wird das Abschneiden von Patientinnen mit lobulärem Karzinom als besser (160, 161), in anderen Studien als vergleichbar (162, 163) und in wiederum anderen Studien als schlechter (164, 165) im Vergleich zum duktaalen Mammakarzinom beschrieben. Es scheint allerdings trotz der Uneinigkeit hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit der histologischen Subtypisierung zwischen IDC und ILC durchaus sinnvoll zu sein, diese Differenzierung nach dem Subtyp vorzunehmen, da das invasiv lobuläre Karzinom besondere Eigenschaften aufweist, die indirekt Rückschlüsse auf die Prognose und auch die Therapie dieses histologischen Subtyps zulassen. So sind lobuläre Tumore fast ausnahmslos hormonrezeptorpositiv, weisen zumeist einen niedrigen histologischen Grading auf und sprechen in der Regel gut auf eine endokrine Therapie an (161, 166). Invasiv lobuläre Karzinome gelten zudem als weniger chemosensibel, was vermutlich auf das häufig niedrige Grading und die Östrogenrezeptorpositivität zurückzuführen ist (167). Als eher negativ einzustufen gilt deren Eigenschaft, multizentrisch beziehungsweise multifokal zu wachsen, was die Resektion der lobulären Karzinome im Gesunden bei brusterhaltenden Operationen oft erschwert (168, 169). Darüber hinaus weisen lobuläre Mammakarzinome ungewöhnliche Metastasierungsorte auf, die unter anderem den Gastrointestinaltrakt, die Beckenorgane und das Peritoneum umfassen (170). Die heterogene Gruppe histologischer Subtypen, die unter "Sonstige" zusammengefasst wurde (mucinöse, medulläre, gemischte, mikroinvasive DCIS, ductutubuläre und papillären Karzinome), bilden mit einem Anteil von 14,46 % den kleinsten Teil des vorliegenden Patientinnenkollektivs. Wie im Grundlagenteil bereits angeklungen, weisen die Mehrzahl dieser Tumortypen einen eher günstigeren Verlauf im Vergleich zum invasiv duktaalen Mammakarzinom auf. Insbesondere

können diese häufig besseren Langzeitergebnisse bei den Subtypen des muzinösen (39), des tubulären (40), des medullären (37) und des papillären Mammakarzinoms (38) beobachtet werden.

Trotz des p-Wertes, der dezent oberhalb des festgelegten Signifikanzniveaus von $\alpha = 0,05$ liegt (beim Gesamtüberleben $p = 0.067$ und beim erkrankungsfreien Überleben $p = 0.060$), kann man bei der Betrachtung der 5- und 10-Jahresüberlebensraten insbesondere beim Vergleich der Ergebnisse der Gruppe mit den selteneren histologischen Tumortypen "Sonstige" mit den beiden anderen Gruppen (IDC und ILC) durchaus Unterschiede erkennen. Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens zeigt sich bei der heterogenen Gruppe "Sonstige" sowohl nach 5 als auch nach 10 Jahren das beste Ergebnis mit einer 93-prozentigen 5-Jahresüberlebensrate im Gegensatz zu 86 % Gesamtüberlebensrate beim duktalem und 91 % beim lobulären Mammakarzinom. Nach 10 Jahren sind in der Gruppe "Sonstige" noch 81 % der Patientinnen am Leben, während es beim duktalem und lobulären Mammakarzinom nur noch 75 % respektive 71 % sind. Noch deutlicher sind die Unterschiede beim erkrankungsfreien Überleben insbesondere nach 10 Jahren. Hier sind Patientinnen der Subgruppe "Sonstige" in 73 % der Fälle erkrankungsfrei, während es in der Gruppe der duktalem Karzinome nur 58 % und bei den lobulären Mammakarzinom nur 55 % sind. Zusammenfassend lässt sich somit konstatieren, dass im untersuchten Kollektiv die Patientinnen mit duktalem und lobulärem Mammakarzinom tendenziell vergleichbare Langzeitprognosen aufweisen, während die selteneren speziellen histologischen Subtypen, wie bereits in mehreren Studien vorgestellt, eher eine bessere Prognose aufweisen. Als mögliche Ursache für die fehlende Signifikanz der beobachteten Unterschiede könnte einerseits eine zu kleine Patientinnenanzahl des vorliegenden Patientinnenkollektivs angeführt werden und zudem könnte die Zusammenfassung sechs verschiedener histologischer Subtypen in eine in der Folge sehr heterogene Gruppe zu einer Abschwächung des Unterschieds geführt haben.

Die Betrachtung des **Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus** spielt für das Mammakarzinom in zweifacher Hinsicht eine wichtige Rolle. Zum einen lassen sich durch die Quantifizierung dieser beiden Steroidhormonrezeptoren Aussagen hinsichtlich der zu erwartenden Langzeitprognose treffen - auf die Erkenntnisse, die sich bei Betrachtung des Mainzer Kollektivs ergeben haben und die bereits veröffentlichte Literatur zu diesem Thema soll im kommenden Teil der Arbeit eingegangen werden - zum anderen ergibt sich aus der

Beurteilung dieser beiden Faktoren auch ein prädiktiver Wert hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Ansprechens des Tumors auf die Verabreichung einer antihormonellen Therapie. Wie bereits erwähnt, spielt die Beurteilung des prädiktiven Wertes für das Mainzer Kollektiv keine Rolle, da die Patientinnen im Beobachtungszeitraum von 1985 bis 2000 keinerlei postoperative systemische Therapie im nodal-negativen Tumorstadium erhielten. Somit wird im folgenden Abschnitt das Augenmerk ausschließlich auf den prognostischen Wert des Hormonrezeptorstatus gerichtet.

Zunächst gilt anzumerken, dass weitestgehend Einigkeit darüber herrscht, dass Brustkrebspatientinnen mit Östrogenrezeptor (ER)-positiven und/oder Progesteronrezeptor (PR)-positiven Tumoren ein geringeres Sterberisiko nach der Diagnose aufweisen als Frauen mit ER- und/oder PR-negativer Erkrankung (57, 171, 172). Die beiden Steroidhormonrezeptoren scheinen sich allerdings in ihrem prognostischen Einfluss insbesondere dahingehend zu unterscheiden, dass der Östrogenrezeptorstatus zeitabhängig zu sein, sich dessen in den ersten Jahren nach Diagnosestellung vorliegender positiver Einfluss auf die Prognose über einen längeren Beobachtungszeitraum also zu nivellieren scheint (58, 59), während diese Zeitabhängigkeit für den positiven prognostischen Einfluss des Progesteronrezeptorstatus nicht vorzuliegen scheint (63).

Im Mainzer Patientinnenkollektiv waren 76,71 % der Patientinnen Östrogenrezeptor-positiv und 23,53 % der Patientinnen Östrogenrezeptor-negativ, während der Progesteronrezeptorstatus nur für 68,62 % der Patientinnen positiv war und für 31,37 % negativ. Sowohl für den Östrogen- als auch für den Progesteronrezeptorstatus konnte im vorliegenden Kollektiv kein signifikanter prognostischer Einfluss auf das Gesamt- oder das erkrankungsfreie Überleben in einem Nachbeobachtungszeitraum von 15 Jahren festgestellt werden. Betrachtet man allerdings die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben sowie das erkrankungsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Östrogen- beziehungsweise Progesteronrezeptorstatus vergleichend, so lässt sich bei der Betrachtung dieser Kurven die oben beschriebene Annäherung der Überlebenskurven in der Gruppe der ER-positiven gegenüber der ER-negativen Gruppe nach einigen Jahren erkennen, während sich die Kurven der Gruppen getrennt nach Progesteronrezeptorstatus nicht anzunähern scheinen. Letztlich kann man zumindest für das betrachtete Mainzer Kollektiv festhalten, dass der Hormonrezeptorstatus alleine keinen ausreichend starken Prognosefaktor beim nodal-negativem Mammakarzinom darstellt, um Aussagen bezüglich des Langzeitverlaufes zu

tätigen, was dessen Rolle als prädiktiver Wert für die adjuvante Anwendung von Antihormontherapien beim Mammakarzinom allerdings keinesfalls in Frage stellt.

Der **HER2-Status** zählt, zusammen mit den Steroidhormonrezeptoren, zu denjenigen Prognosemarkern, denen sowohl eine prognostische als auch eine prädiktive Rolle zuteilwird. Im Falle einer Überexpression des den HER2-Rezeptor kodierenden Gens erbB2, resultierend in einem positivem HER2-Status, wird in der Literatur insbesondere ein Zusammenhang mit einer Negativität des Östrogen- (ER) und des Progesteronrezeptors (PR), einem hohen histologischen Grad, einer hohen Zellproliferationsrate sowie einem positiven Nodalstatus beschrieben, der in der Folge mit in einer schlechteren Langzeitprognose im Vergleich zu Patientinnen mit negativem HER2-Status einhergeht (69, 70). Folgerichtig wurde der HER2-Status 2005 in die Richtlinien des internationalen Experten Konsensusmeetings St. Gallen aufgenommen und wird seitdem als Indikator für eine höhere Rückfallwahrscheinlichkeit bei nodal-negativem Mammakarzinom angesehen (173).

Die Auswertung des prognostischen Einflusses des HER2-Status auf die Langzeitprognose beim Mainzer Kollektiv konnte diese in der Literatur beschriebenen Ergebnisse bestätigen. Im ausgewerteten Kollektiv waren 85,78 % der Patientinnen HER2-negativ, während 14,22 % der Patientinnen Tumore aufwiesen, die als HER2-positiv eingestuft wurden, was der laut den aktuellen S3-Leitlinien zu erwartenden Verteilung des HER2-Status entspricht (5). Beim Gesamtüberleben lag ein signifikanter ($p = 0.010$) Unterschied zwischen beiden Gruppen vor, wobei die HER2-positive Gruppe insbesondere nach 10 Jahren deutlich schlechter abschnitt als die HER2-negative Gruppe. Die beobachteten Unterschiede sind allerdings noch größer bei der Betrachtung des ereignisfreien Überlebens ($p = 0.002$), bei dem in der Gruppe der HER2-positiven Patientinnen nur noch 41 % nach 10 Jahren ereignisfrei waren, während in der HER2-negativen Gruppe noch 63 % Patientinnen ereignisfrei zu verzeichnen waren.

Der **Proliferationsmarker Ki-67** stellt einen weiteren wichtigen Baustein zur Abschätzung der Langzeitprognose beim frühen invasiven Mammakarzinom dar. Die prognostische Relevanz dieses, in den proliferationsaktiven Phasen (S-, G2- und M-Phase) des Zellzyklus exprimierten, 395 kDa schweren Proteins, wurde bereits in einer Vielzahl von Studien beschrieben (99, 100, 174). Unklarheit besteht in der Literatur lediglich über einen optimalen Cutoff-Wert für den Ki-67-Proliferationsindex, beschrieben durch die Zahl Ki-67-beziehungsweise MIB-1-positiver Zellen pro 100 Tumorzellen, ab dem man von einem deutlich höheren Risiko der Patientin sprechen kann, ein Rezidiv zu entwickeln und der eine Trennung

zwischen Niedrig- und Hochrisikogruppen ermöglicht (15). Bei der von Petrelli et al. durchgeführten Metaanalyse, die Ergebnisse aus 41 Studien mit insgesamt mehr als 64.000 Patientinnen umfasst, konnten cut-off-Werte von 1 bis 30 % in den analysierten Studien gefunden werden, was einerseits die Uneinigkeit der Wissenschaft über einen geeigneten cut-off-Wert hervorhebt und andererseits die Vergleichbarkeit der vorgestellten Ergebnisse in den Studien deutlich erschwert. Der in dieser Arbeit verwendete Ki-67-Proliferationsindex von ≥ 20 % als Grenze zur Unterscheidung von Patientinnen mit niedrigem und höherem Risiko wurde in der Mehrzahl der Studien bereits verwendet und stellt somit einen pragmatischen Kompromiss zwischen der oben genannten Spannweite möglicher cut-off-Definitionen dar (175-177).

In einer Studie von 2009 aus dem Kumamoto City Hospital in Japan wurde die prognostische Bedeutung der Proliferationsaktivität, angegeben durch den Ki-67-Index, bei 3.652 Patientinnen mit primärem Brustkrebs analysiert (178). In ihren Patientinnenkollektiv beschrieben Nishimura et al. eine breite Spanne von in den Tumoren bestimmten Ki-67-Indizes von 1 bis 99 %, vergleichbar mit der großen Variabilität der Proliferationsindizes in dieser Arbeit. Sie verwendeten ebenfalls einen cut-off von < 20 % / ≥ 20 % zur Unterteilung von Gruppen mit höherem und niedrigerem Risiko. Interessanterweise wird in dieser Studie eine Korrelation zwischen dem molekularen Tumortyp und dem Ki-67-Index beschrieben. So lag der mediane Ki-67-Index von Tumoren des Luminal-A-Typs bei 17 % und bei Tumoren des Luminal-B-Typs bei 29 %. HER2-Tumore wiesen einen medianen Ki-67-Index von 40 % auf, während triple-negative Tumore den höchsten medianen Ki-67-Index von 50 % hatten. Sie fanden außerdem heraus, dass ein höherer Ki-67-Index mit einem höheren Grading einherging und die betroffenen Patientinnen eine deutlich kürzere Zeitspanne bis zum Auftreten von Rezidiven, sowie eine signifikant niedrigere krankheitsfreie - und Gesamtüberlebensrate hatten.

Im Mainzer Kollektiv konnte für 95,34 % der Patientinnen die Angabe des Ki-67-Proliferationsindex mithilfe der Anfärbung des Kernantigens Ki-67 durch den Antikörper MIB-1 vorgenommen werden. Dabei wies der Großteil der Patientinnen einen Proliferationsindex von 0-5 % auf (49,36 %), 22,62 % der Patientinnen hatten Ki-67-Indizes von 6-19 %, 19,02 % von 20-49 %. Proliferationsindizes von über 50 % lagen nur bei 35 Patientinnen (9 %) vor. In der univariaten Analyse des Einflusses von Ki-67 auf das Gesamtüberleben ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0.005$) zwischen Patientinnen mit einem Ki-67-Index von kleiner

als 20 % und der Gruppe ≥ 20 %. Bereits nach 5 Jahren wiesen Patientinnen mit einem Ki-67-Index ≥ 20 % eine um zehn Prozent niedrigere 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu Patientinnen mit niedrigerem Proliferationsindex auf (81 % vs. 90 %). Dieser Unterschied der beobachteten Überlebensraten blieb konstant über einen Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren (66 % vs. 76 %). Der Einfluss der Höhe des Ki-67-Index auf die Prognose konnte auch beim erkrankungsfreien Überleben beobachtet werden ($p = 0.015$), wobei sich hier ein höherer Proliferationsgrad ebenfalls negativ auf das erkrankungsfreie Überleben auswirkte.

Letztlich zeigte sich somit auch im in dieser Arbeit betrachteten Patientinnenkollektiv, dass trotz einer unzureichenden Standardisierung hinsichtlich der Grenzwerte zur Interpretation der Ergebnisse, die Bestimmung des Kernantigens Ki-67 in der Diagnostik weiterhin äußerst relevant ist und zu einer weiteren Verbesserung der prognostischen Vorhersagegenauigkeit bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom beiträgt.

Als letzte zwei Prognosefaktoren, die im Gegensatz zu den bisher vorgestellten, im klinischen Alltag bereits standardmäßig bestimmten, Prognosefaktoren, von denen sich im Mainzer Patientinnenkollektiv insbesondere das Alter, die Tumorgröße sowie angioinvasives Wachstum, Grading, HER2 und Ki67-Status als prognostisch relevant herausgestellt haben, sollen im Folgenden die Serinprotease **Urokinase-Typ-Plasminogen-Aktivator (uPA)** sowie deren Gegenspieler der **Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1)** hinsichtlich deren prognostischer Aussagekraft analysiert werden und diese Ergebnisse in Zusammenhang mit bisher veröffentlichten Erkenntnissen aus der Literatur gebracht werden. Wie bereits im Grundlagenteil vorgestellt, kommt dem uPA-PAI-1-System eine essentielle Rolle beim Ab- und Umbau des den Tumor umgebenden Bindegewebes zu, welche als Ursprung der Fähigkeit zur Invasion und Metastasierung von Brustkrebs interpretiert werden kann (104). Beiden genannten Faktoren wird in mehreren unabhängigen Studien eine negative prognostische Relevanz bescheinigt, wobei 1988 erstmals Duffy et al. beschrieben, dass hohe uPA-Konzentrationen mit einem ungünstigeren Ausgang bei primären Mammakarzinom assoziiert sind (109). Insbesondere die Kombination beider Faktoren, uPA/PAI-1 (beide niedrig vs. einer oder beide Faktoren hoch) übertrifft laut Studien die isolierte Betrachtung der Einzelfaktoren, sowie die Betrachtung anderer traditioneller prognostischer Faktoren im Hinblick auf die Bewertung des Langzeitrisikos insbesondere bei nodal-negativem Brustkrebs. Nodal-negativen Patientinnen mit niedrigen uPA- und PAI-1-Konzentrationen haben eine sehr gute Prognose und sind daher möglicherweise Kandidatinnen, denen eine adjuvante

Chemotherapie erspart werden kann. Im Gegensatz dazu haben nodal-negative Patientinnen mit hohen uPA/PAI-1-Werten laut der Studienlage ein deutlich erhöhtes Rückfallrisiko, vergleichbar mit dem Risiko von Patientinnen mit ≥ 3 befallenen axillären Lymphknoten (179). In den im Jahr 2013 vorgestellten 10-Jahres-Ergebnissen der prospektiven randomisierten Chemo-N0-Studie kamen die Autoren zum Ergebnis, dass die 10-Jahres-Rezidivrate (ohne adjuvante systemische Therapie) bei denjenigen Patientinnen mit hohen uPA/PAI-1-Konzentrationen bei 23,0 % lag, während in der Gruppe mit niedrigem uPA/PAI-1-Gehalt nur 12,9 % der Patientinnen im Zeitraum von 10 Jahren ein Rezidiv aufwiesen. Die Chemo-N0-Studie war somit die erste prospektive Biomarker-basierte Therapiestudie bei frühem Mammakarzinom, die unter Hinzunahme der Prognosefaktoren uPA und PAI-1 Patientinnen mit gutem Langzeitüberleben ohne adjuvante systemische Therapie definieren konnte, denen in der Folge keine Chemotherapie verabreicht wurde (im Falle der Chemo-N0 Studie fast die Hälfte der Patientinnen), während Hochrisikopatienten weiterhin von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren und diese in der Folge erhielten. Die 10-Jahres-Ergebnisse dieser Studie konnten den langfristigen prognostischen Einfluss von uPA und PAI-1 sowie den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie in der Gruppe von Patientinnen mit hohen uPA/PAI-1-Konzentrationen auf höchstem Evidenzniveau bestätigen und unterstützen damit den routinemäßigen Einsatz von uPA/PAI-1 für risikoadaptierte Therapieentscheidungen bei nodal-negativem Brustkrebs (180).

In die Analyse des Einflusses von uPA und PAI-1 auf das Gesamtüberleben und das erkrankungsfreie Überleben sind im vorliegenden Kollektiv nur 139 Patientinnen eingegangen, bei denen im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung diese Faktoren mitbestimmt worden sind, wobei sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch des erkrankungsfreien Überlebens kein signifikanter Einfluss des uPA-PAI-1-Systems festgestellt werden konnte. Ursächlich könnte insbesondere sein, dass aufgrund fehlender uPA-PAI-1-Werte für die restlichen 269 Patientinnen ein für die Analyse dieser beiden Faktoren ausreichend großes Kollektiv nicht vorlag. Bei der vergleichenden Betrachtung der 1- bis 10-Jahres-Überlebensraten der betrachteten Variablen lässt sich durchaus ein schlechteres Überleben bei höheren Konzentrationen von uPA und PAI-1 erkennen, welches am deutlichsten bei der Betrachtung der 10-Jahres-Überlebensraten für das erkrankungsfreie und das Gesamtüberleben in Erscheinung tritt.

Ausgehend von den oben genannten Beobachtungen und in der Literatur getätigten Aussagen hinsichtlich verschiedener prognostisch relevanter Einzelfaktoren, ist es nicht weiter verwunderlich, dass nicht ein Faktor alleine zur Entscheidung für oder gegen die Anwendung adjuvanter Therapiemaßnahmen, insbesondere für das vorgestellte Patientinnenkollektiv der frühinvasiven, nodal-negativen Mammakarzinome ausreichend sein kann, sondern dass vielmehr ausschließlich die Integration und kombinierte Auswertung aller oben genannten Faktoren für eine Entscheidung hinsichtlich des optimalen Managements einer solchen Patientin zielführend sein kann. Aufgrund der Komplexität, die sich aus der Vielzahl in die Prognose einfließender Faktoren ergibt, wurden Prognosealgorithmen entwickelt, die diesem Problem begegnen sollen. Der Rolle eines dieser Prognosealgorithmen, dem **Onlineprogramm Predict**, soll der folgende Abschnitt gewidmet werden und auf der Grundlage bereits veröffentlichter Literatur diskutiert werden, inwiefern dieses Programm eine sinnvolle Entscheidungshilfe darstellt, um präzise Langzeitvoraussagen hinsichtlich der Prognose von Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom zu treffen.

Das Modell wurde, wie im Grundlagenteil bereits ausführlich erläutert, in Großbritannien entwickelt und von Wishart et al. 2010 veröffentlicht (7). In ihrer initialen Studie zum Prognosealgorithmus Predict wurde von den Autoren zunächst die Entwicklung des Algorithmus beschrieben, der mithilfe eines Datensatzes von 5.694 Frauen des Eastern Cancer Registration and Information Centre (ECRIC), die zwischen 1999 und 2003 wegen invasivem Brustkrebs operiert wurden, Langzeitüberlebensmodelle für die Brustkrebssterblichkeit und das zu erwartende Gesamtüberleben bei Östrogenrezeptor-positiven und -negativen Tumoren vorhersagt. Im zweiten Teil der Studie stellten Wishart et al. erste Validierungsdaten vor, die aus der Auswertung von Überlebensdaten eines Datensatzes von 5.468 Patientinnen aus der West Midlands Cancer Intelligence Unit (WMCIU) stammten und die die Bewertung der prognostischen Genauigkeit des Onlinetools Predict in der Folge erstmals anhand dieses Patientinnenkollektivs ermöglichten (7). Die Autoren konstatierten, dass das vorgestellte Prognosetool dazu neigte, die Sterblichkeit der Patientinnen zu hoch vorherzusagen. Allerdings betrug der beobachtete Unterschied zwischen den tatsächlichen und den vorhergesagten Todesfällen fünf und acht Jahre nach Diagnosestellung weniger als ein Prozent (14,8 vs. 15,6 % im ECRIC-Kollektiv und 18,9 vs. 19,0 % im WMCIU-Kollektiv), was bedeutet, dass diese Unterschiede statistisch nicht signifikant waren. Zusammenfassend kamen sie somit zu dem Schluss, dass der

Prognosealgorithmus in allen prognostischen Gruppen des Entwicklungsdatensatzes (ECRIC) gut abschnitt, außer bei Patientinnen ≥ 75 Jahre, bei denen die vorhergesagte Sterblichkeit nach der Diagnose geringer als die beobachtete Sterblichkeit war. Ähnliche Einschränkungen der prognostischen Genauigkeit stellten die Autoren zudem bei gut differenzierten (G1) Tumoren fest, bei denen das Modell das Überleben überschätzte, sowie bei schlecht differenzierten (G3) und ER-negativen Tumoren, bei denen das Modell das Überleben unterschätzte, also ein ungünstigeres Langzeitüberleben dieser Untergruppe voraussagte als tatsächlich beobachtet wurde (7).

Nach der Veröffentlichung des Modells im Jahr 2010 wurden unter anderem in den Niederlanden, in Asien und in England weitere Validierungsstudien vorgenommen, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden und anschließend in Bezug zu den im Mainzer Kollektiv beobachteten Ergebnissen gesetzt werden sollen. Wong et al. werteten im Jahr 2015 die Vorhersagegenauigkeit von Predict in einem südostasiatischen Kollektiv von 1480 Patientinnen aus, von denen 54 % nodal-negative Mammakarzinome aufwiesen (140). Insgesamt betrug die vom Modell vorhergesagte 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (5-Jahres-OS) 86,3 % für das betrachtete Kollektiv, bei einem beobachteten 5-Jahres-OS von 87,6 % (Δ - 1,3 %) und die vorhergesagte 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate 77,5 %, während das beobachtete 10-Jahres-OS 74,2 % (Δ 3,3 %) betrug, wobei die Unterschiede zwischen beobachteten und tatsächlichen Überlebensraten zu beiden Zeitpunkten nicht signifikant waren. Signifikant überschätzte das Programm allerdings insbesondere die Überlebenszeit von Patienten im Alter von unter 40 Jahren, wodurch die Autoren zu dem Schluss kamen, dass bei sehr jungem Patientinnenalter bei Brustkrebsdiagnose (< 40 Jahre), von einer Nutzung des Prognosealgorithmus Predict abzuraten ist. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen 2015 auch Maishman et al. in England in ihrer Studie zur Evaluierung des Prognosemodells Predict anhand der sogenannten POSH-Kohorte (**P**rospective **O**utcomes in **S**poradic versus **H**ereditary breast cancer) (181), die ausschließlich Frauen in die Studie einschlossen, die bei der Brustkrebsdiagnose ≤ 40 Jahre alt waren (182). Sie stellten fest, dass Predict insbesondere bei den 5-Jahres-Überlebensschätzungen weit von den tatsächlich beobachteten Überlebensraten abweicht, wobei das Tool die Überlebensrate insgesamt um 25 %, bei Patientinnen mit ER-positiven Tumoren sogar um 56 % überschätzte. Demgegenüber unterschätzte Predict die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit ER-negativen Tumoren um 21 %. Bei längerem (8- und 10-Jährigem) Beobachtungszeitraum lieferte Predict

für die POSH-Kohorte jedoch genauere Überlebensschätzungen. Als defizitär beschreiben die Autoren im jüngeren Patientinnenkollektiv insbesondere die Vorhersagen in der Gruppe mit ER-negativen-Tumoren, bei dem die Anzahl der vorhergesagten Todesfälle über den Beobachtungszeitraum hinweg zu pessimistisch war. Diese Ergebnisse standen im Gegensatz zu der initial veröffentlichten Validierungsstudie von Wishart et al. 2012 für Patientinnen im Alter von 20 bis 85 Jahren, in der konstatiert wurde, dass das Tool die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate und das brustkrebsspezifische Überleben in der ER-negativen Untergruppe genau vorhersagte (129). Im Jahr 2016 untersuchten Glas et al. die Prognosegenauigkeit des Onlinetools Predict für ältere Patientinnen anhand eines niederländischen Kollektives, deren Brustkrebsdiagnose ab einem Alter von 65 Jahren gestellt wurde und stellten fest, dass Predict die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten bei älteren Patientinnen mit Brustkrebs genau vorhersagen kann, die prognostizierte 10-Jahres-Gesamtüberlebenszeit jedoch überschätzt wird (183). In einer weiteren Validierungsstudie von 2017, in der 8834 Patientinnen mit primärem nicht metastasierten invasivem Brustkrebs über das landesweite niederländische Krebsregister erfasst und analysiert wurden, kamen die Autoren nach Auswertung der beobachteten und vorhergesagten Überlebensraten für das beobachtete Kollektiv und für vordefinierte Subgruppen zu dem Schluss, dass Predict das Gesamtüberleben bei den meisten Brustkrebspatientinnen zuverlässig voraussagt, obwohl auch in dieser Studie die Ergebnisse in der Subgruppe der östrogenrezeptornegativen Patientinnen wiederum kritisiert wurde (143). In der ER-negativen Subgruppe kam es, wie bereits von Maishman et al. beschrieben (182), zu einer signifikanten Unterschätzung der Überlebensraten. Dabei betragen die Unterschiede zwischen den vorhergesagten und beobachteten Ereignissen - 4,9 % nach 5 Jahren, sowie - 5,3 % nach 10 Jahren. Darüber hinaus stellten Maaren et al. fest, dass die 10-Jahres-Überlebensraten bei Patientinnen ≥ 75 Jahren mit 6,3 % deutlich überschätzt und bei denjenigen Patientinnen mit T3-Tumoren mit - 13 % deutlich unterschätzt wurden.

Für das Mainzer Kollektiv konnten sich diese, in den vorherigen Studien konstatieren, insgesamt guten Vorhersagen der Langzeitprognose durch das Prognosetool Predict nicht bestätigen lassen, wobei nur in seltenen Fällen die von Predict vorhergesagten Überlebensraten mit den tatsächlich beobachteten Überlebensraten nicht in signifikanter Form voneinander abwichen. Insgesamt betrug die vom Modell vorhergesagte 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate für das Mainzer Kollektiv 88,80 %, bei einem beobachteten 5-Jahres-OS von 85,79 % (Δ 3,01

%), die vorhergesagte 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag bei 76,93 %, während das beobachtete 10-Jahres-OS bei 70,97 % betrug (Δ 5,96 %). Zuletzt lag die von Predict vorhergesagte 15-Jahres-Überlebensrate für die Mainzer Patientinnen bei 65,78 %, während tatsächlich nur 54,14 % der Patientinnen nach 15 Jahren noch als lebend verzeichnet werden konnten (Δ 11,64 %). Zu allen betrachteten Zeiträumen (nach 5, 10 und 15 Jahren) wichen die Prognosen, trotz einer Differenz zwischen vorhergesagtem und tatsächlich beobachtetem Überleben von "nur" 3,01 % für das gesamte Kollektiv nach 5 Jahren, welche unterhalb der von Maaren et. al vorgeschlagenen als prognostisch akkuraten Grenze einer Differenz 5 % zwischen beobachteten und tatsächlichen Überlebensraten lag (143), die vorhersagten Prognosen allesamt signifikant vom tatsächlich beobachteten Überleben, beurteilt man die Vorhersagen von Predict für das gesamte Kollektiv nach dem p-Wert, was letztlich als unzureichende Performance des Prognosetools Predict interpretiert werden kann.

Diese bei der Beurteilung des Gesamtkollektives zu beobachtende signifikante ($\triangleq p > 0.05$) Überschätzung der Gesamtüberlebenszeit nach 5, 10 und 15 Jahren, die zudem mit der Dauer des Beobachtungszeitraums zunimmt, setzte sich dementsprechend auch im Großteil der beobachteten Subgruppenanalysen fort, wobei eine Überschätzung der Prognose bei der Betrachtung des Kollektives getrennt nach dem Grading, dem HER2-Status, dem Ki-67-Proliferationsindex, der Expression von uPA und PAI-1, der Operationsart, des angioinvasiven Wachstums sowie auch für den histologischen Tumortyp, unabhängig von der Ausprägung der jeweiligen beurteilten Faktoren, festgestellt wurde.

Für die Prognosefaktoren HER2, uPA und PAI-1, Ki-67 und angioinvasives Wachstum weichen die Prognosen, die durch Predict getätigt wurden, deutlicher ab, wenn die genannten Prognosefaktoren nachgewiesen sind, beziehungsweise oberhalb des jeweiligen definierten Grenzwertes liegen (Grenzwerte: uPA >3 ng/mg, PAI-1 ≥ 14 ng/mg, Ki-67-Index ≥ 20 %), was dafür spricht, dass der negative Einfluss, den diese Faktoren auf die Langzeitprognose beim nodal-negativen Mammakarzinom ausüben, im Algorithmus von Predict nicht ausreichend mitberücksichtigt wurden. So weichen nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren die Vorhersagen getrennt nach dem HER2-Status in der HER2-negativen-Gruppe um nur 5,57 % ab, während bei den HER2-positiven Patientinnen die Überlebensrate mit 13,88 % deutlich stärker überschätzt wurde. Eine noch deutlichere Abweichung der Prognose lässt sich bei der Unterteilung des Kollektives nach dem uPA-PAI-1-System sowie bei der Gruppe von Patientinnen, bei denen angioinvasives Wachstum nachgewiesen wurde, feststellen. Hier lag

die Differenz zwischen vorhergesagtem und tatsächlich beobachtetem Überleben für die Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 bei niedrigen nachgewiesenen Konzentrationen für uPA < 3 ng/mg bei 2,44 % und für niedrige PAI-1-Konzentrationen < 14 ng/mg bei 4,85 %, während bei Konzentrationen oberhalb der festgelegten Grenzwerte deutlich zweistellige Abweichungen der Vorhersagen (uPA \geq 3 ng/mg: 16,38 % und PAI-1 \geq 14 ng/mg: 15,30 %) vorlagen.

Wie bereits in der Validierungsstudie von Maaren et al. 2017 beobachtet wurde, kann man beim Mainzer Kollektiv ebenfalls eine deutliche Überschätzung der Prognose bei älteren Patientinnen erkennen, die mit einer Differenz von 10,47 % in der Gruppe der 70 bis 79-Jährigen nach 10 Jahren, sowie 20,57 % nach 10 Jahren bei den \geq 80-Jährigen, sogar noch oberhalb der im niederländischen Kollektiv beschriebenen Abweichung der 10-Jahres-Überlebensraten bei Patientinnen \geq 75 Jahren von 6,3 % lagen (143). Gegensätzlich zu den bisher veröffentlichten Ergebnissen in der Gruppe jüngerer Patientinnen, bei dem in der Auswertung der Vorhersagegenauigkeit von Predict bezogen auf die POSH-Kohorte eine Überschätzung der 5-Jahres-Überlebensrate in der Altersgruppe der unter 40-Jährigen von durchschnittlich 25 % festgestellt wurde und dem Prognoseprogramm Predict folgerichtig eine ungenaue Prognosefähigkeit bescheinigt wurde (182), weisen im Mainzer Kollektiv die jüngeren Patientinnen gute Prognoseabschätzungen, insbesondere im Zeitraum von 5 Jahren nach Diagnosestellung auf, die nicht signifikant von den beobachteten Überlebensdaten abwichen. In der kleinen Gruppe (n = 25) von Patientinnen, deren Mammakarzinom im Alter von 30-39 Jahren diagnostiziert wurde, lag die Abweichung der vorhergesagten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei nur einem Prozent (p = 0.299), während nach 10 Jahren die Abweichung bei noch zufriedenstellenden 4.0 % lag (p = 0.009). Eine ähnlich genaue Prognose stellte Predict auch in der nächst höheren Altersgruppe bestehend aus Patientinnen mit einem Alter zwischen 40 und 49 Jahren bei Diagnosestellung. Die 5-Jahres-Differenz in dieser Gruppe lag sogar noch niedriger bei 0,62 % Abweichung zwischen vorhergesagtem und beobachtetem Überleben, nach 10 Jahren betrug die Differenz in dieser Altersgruppe 5,98 %.

Vergleicht man die Ergebnisse bisher veröffentlichter Studien bezogen auf die Vorhersagegenauigkeit in der Subgruppe der Östrogenrezeptor-positiven respektive -negativen Patientinnen, so bestätigt sich die Beobachtung, dass insbesondere in der Gruppe der ER-negativen Mammakarzinome eine relevante Unterschätzung der Prognose durch den Prognosealgorithmus generiert wird. Erstmals wurde diese Unterschätzung der Prognose der Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen von Wong et al. beschrieben. In deren

Patientinnenkollektiv lag die vorhergesagte 5-Jahres-Überlebensrate Östrogenrezeptor-negativer Patientinnen bei nur 75,9 %, während die tatsächlich beobachtete Überlebensrate bei 81,9 % lag (Δ - 6.0 %) (140). De Glas et al. verzeichneten in ihrer Studie mit älteren Patientinnen ab 65 Jahren eine weniger deutliche Unterschätzung der Prognose, wobei bei ihnen eine Abweichung der Prognose um - 2,8 % zwischen vorhergesagtem und tatsächlichem Überleben vorlag (183). Zuletzt beschrieben Maaren et al. eine Unterschätzung der Überlebensraten Östrogenrezeptor-negativer Patientinnen von - 4,9 % nach 5 Jahren (143), die den Beobachtungen für das Mainzer Patientinnenkollektivs sehr nahe kommen. Die vorhersagte 5-Jahres-Überlebensrate wich in der ER-negativen Subgruppe des Mainzer Kollektivs mit einer Differenz von - 5,42 % vom tatsächlichen Überleben ab. Nach 10 und 15 Jahren konnten allerdings für die Gruppe der Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen für das Mainzer Kollektiv zufriedenstellende Vorhersagen durch Predict getroffen werden. Mit einer leichten Unterschätzung nach 10 Jahren von - 0,92 %, sowie einer leichten Überschätzung der Prognose von 1,96 % nach 15 Jahren, scheint sich die Unterschätzung der Prognose ER-negativer Mammakarzinome insbesondere im eher kurzfristigen Nachbeobachtungszeitraum, d.h. innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung zu manifestieren, während sich die durch Predict getätigte Prognose nach längerem Beobachtungszeitraum der tatsächlich zu erwartenden Überlebensrate der Patientinnen mit diesem Tumorcharakteristikum annähert.

In der Gruppe der Östrogenrezeptor-positiven Tumore stellen sich die Ergebnisse des Mainzer Kollektivs ebenfalls kongruent zu bereits veröffentlichten Studienergebnissen dar, die eine Überschätzung der Prognose bei positivem Östrogenrezeptorstatus beschrieben (+ 0,6 % nach 5 Jahren (Wong et al. 2015) und + 2,9 % nach 5 Jahren (de Glas et al. 2016)). Allerdings konnte im Mainzer Kollektiv bereits nach 5 Jahren eine deutlich höhere positive Abweichung zwischen vorhergesagter und tatsächlicher Überlebensrate festgestellt werden (+ 4,72 %), die nach 10 Jahren bei fast 10 % lag (9,92 %), nach 15 Jahren wich die Prognose mit einer Differenz von + 16,19 % von den tatsächlich beobachteten Überlebensraten ab. Somit lässt sich einerseits erkennen, dass Predict die negative prognostische Rolle des Fehlens von Östrogenrezeptoren als zu hoch, insbesondere im frühen Nachbeobachtungszeitraum einschätzt, was insbesondere nach Betrachtung der Ergebnisse der univariaten Analysen hinsichtlich der prognostischen Relevanz des Östrogenrezeptorstatus wenig überraschen kann, da sich auch hier eine fehlende Signifikanz dieses Prognosefaktors für den Langzeitverlauf beim Mammakarzinom ergab. Andererseits scheint im Algorithmus von Predict

einem positiven Östrogenrezeptorstatus eine den Krankheitsverlauf deutliche begünstigende Rolle eingeräumt worden zu sein, die den tatsächlichen Einfluss, den ein positiver ER-Status für die Langzeitprognose aufweist, nicht in realistischer Weise widerspiegelt. Zu vermuten ist, dass es aufgrund der seit Beginn der 2000er Jahre standardmäßig bei Östrogenrezeptor-positiven Tumoren angewandten adjuvanten Antihormontherapie, zu einer Überschneidung der prädiktiven Rolle des Östrogenrezeptorstatus und der mit einem positiven ER-Status einhergehenden Möglichkeit einer antihormonellen Therapie gekommen ist und somit die beobachteten und vermutlich bei der Entwicklung des dem Prognoseprogramm Predict zugrundeliegenden Berechnungsalgorithmus verwendeten Überlebensunterschiede zwischen ER-positiven und ER-negativen Patientinnen eher auf die besseren Therapiemöglichkeiten bei Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen zurückzuführen sind, was zu der Überschätzung des Einflusses des Östrogenrezeptorstatus auf die Langzeitprognose bei der Entwicklung des Algorithmus geführt haben könnte.

Die Rolle des Progesteronrezeptorstatus wurde aufgrund der fehlender Eingabemöglichkeit in Predict in den vorausgehenden, bereits mehrfach zitierten Studien nicht mitbeurteilt, allerdings konnten für das Mainzer Kollektiv vergleichbare Beobachtungen getätigt werden, wie beim Vergleich der Vorhersagen zwischen Patientinnen, die Östrogenrezeptor-positiv oder -negativ waren. Für die Analyse des Patientinnenkollektivs getrennt nach positivem und negativem Progesteronrezeptorstatus wich die Prognose nach 5 Jahren in der Subgruppe der Progesteronrezeptor-negativen Patientinnen wieder in Richtung einer Unterschätzung durch Predict ab, wobei die vorhergesagte Überlebensrate mit - 6,8 % Abweichung von der tatsächlichen Überlebensrate signifikant ($p < 0,005$) zu pessimistisch war. Vergleichbar zu den Beobachtungen in der Gruppe der ER-negativen Patientinnen, kommt es nach 10 Jahren zu einer Annäherung der Vorhersage an die tatsächliche Überlebensrate ($\Delta - 0,66$ %), während nach 15 Jahren wiederholt eine Überschätzung der Prognose um + 4,91 % vorlag. Bei Patientinnen, die PR-positiv waren, wurde die Prognose wiederum bereits nach 5 Jahren deutlich überschätzt ($\Delta + 5,56$ %), wobei die Abweichungen mit Zunahme des Prognosezeitraums größer wurden (nach 10 Jahren + 10,79 %, nach 15 Jahren + 16,93 %). In ihrer 2022 veröffentlichten Studie untersuchten Grootes et al. das zu erwartende relative Risiko für die brustkrebsspezifische Mortalität in Verbindung mit dem PR-Status und stellten fest, dass das Vorhandensein eines PR-positiven Tumors bei Frauen mit ER-negativem Mammakarzinom mit einem 23-prozentigen, bei ER-positivem Mammakarzinom mit einem

um 28 % geringeren Risiko verbunden ist an Brustkrebs zu versterben (184). Im zweiten Teil ihrer Studie integrierten sie diese Hazard-Ratio-Schätzung für den Progesteronrezeptorstatus in das Predict-Prognosemodell und verglichen daraufhin die Leistung des neuen Modells (Version 2.3) mit dem aktuellen Modell (Version 2.2). Die Integration des Progesteronrezeptorstatus führte zu einer verbesserten Modelldiskriminierung, welche in dieser Studie durch die Berechnung der AUC (Area under the ROC Curve) für die 10-Jahres-Brustkrebs-spezifische Mortalität und die Gesamtmortalität bewertet wurde. Die Modelldiskriminierung wird als Maß dafür verwendet, wie gut das Modell eine Patientin mit einem schlechteren Überleben von einer Patientin mit besserem Überleben unterscheiden kann. Somit ist die AUC die Wahrscheinlichkeit, dass die vorhergesagte Sterblichkeit einer zufällig ausgewählten Patientin, die gestorben ist, höher ist als die vorhergesagte Sterblichkeit einer zufällig ausgewählten Überlebenden. Die ROC-Kurve stellt somit die Sensitivität aufgetragen gegen die 1-Spezifität bei verschiedenen vorhergesagten Risikoschwellenwerten der Patientinnengruppen getrennt nach dem ER-Status dar. Die Fläche unter der ROC-Kurve stieg in der neuseeländischen Kohorte von Grootes et al. mit der Hinzufügung des PR-Status von 0,807 auf 0,809 für Patientinnen mit ER-negativen Tumoren ($p = 0.023$) und von 0,898 auf 0,902 für Patientinnen mit ER-positiven Tumoren ($p = 2,3 \times 10^{-6}$). Demgegenüber fiel das Resultat bei Beurteilung der Modellkalibrierung eher schlecht aus, bei der die Genauigkeit der beiden Modelle (V 2.2. und V 2.3) hinsichtlich der vorhergesagten Mortalitätsschätzungen im Vergleich zur beobachteten Mortalitätsrate untersucht wurden. Mit nur 940 beobachteten Todesfällen im Vergleich zu 1151 vom neuen Modell Version 2.3 vorhergesagten Todesfällen, welches sogar noch mehr Todesfälle vorhersagte als das bereits etablierte Modell Version 2.2 (1141 vorhergesagte Todesfälle) wurde die Modellkalibrierung als bescheiden konstatiert. Letztlich kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Einbeziehung des prognostischen Effekts des PR-Status in Predict zwar zu einer Verbesserung der Modelleistung und genaueren Vorhersagen des absoluten Behandlungsnutzens für einzelne Patientinnen geführt hat, allerdings konstatieren sie, dass die Basis-Hazard-Funktion für den Progesteronrezeptorstatus rekaliert werden müsste, um genauere Übereinstimmungen bei der Vorhersage der Langzeitprognose zu erhalten, was mit dem Fazit für die Ergebnisse des Mainzer Kollektives übereinstimmt, bei dem das Hazard Ratio für den Progesteronrezeptorstatus vermutlich als zu niedrig eingeschätzt wurde, resultierend in einer deutlichen Überschätzung insbesondere von PR-positiven Patientinnen (184).

Um im letzten Schritt eine Empfehlung für oder gegen die Nutzung des Onlinetools Predict aussprechen zu können, sollte das Tool aus verschiedenen Blickwinkeln nochmals näher beleuchtet werden.

Zunächst ist es wichtig zu definieren, bis zu welcher Grenze die Differenz zwischen tatsächlich beobachtetem und vorhergesagtem Überleben als ausreichend genau angesehen wird, um auf Grundlage dieser Prognosevorhersage eine Therapieentscheidung guten Gewissens treffen zu können. Die Genauigkeit eines Vorhersagemodells kann auf unterschiedliche Weise interpretiert werden. In mehrere Studien, die das im Grundlagenteil bereits erwähnte, bis zum Jahr 2009 zur Prognosevorhersage von Frauen mit frühinvasivem Brustkrebs verwendete, Programm Adjuvant! auswerteten, betrachteten die Autoren eine Differenz zwischen vorhergesagten und beobachteten Ergebnissen von weniger als 2 % als genau, wobei ein Unterschied von mehr als 2 % als signifikante Abweichung beurteilt wurde (126, 184). In anderen Studien wurde die Interpretation der Vorhersagegenauigkeit auf der Grundlage des 95 %-Konfidenzintervalls (CI) und den entsprechenden p-Werten ausgewertet (140, 141). Bei der Entscheidung über den Einsatz einer Polychemotherapie bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom werden im klinischen Alltag häufig die von der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005 veröffentlichten relativen 15-Jahres-Mortalitätssenkungen nach Anwendung einer Chemotherapie von 20 und 57 % als die zu erwartende relative Risikoreduktion durch eine adjuvante Chemotherapie eingerechnet, wobei in der Regel jüngere Patientinnen stärker von einer Polychemotherapie profitieren als Ältere (45). So ist bei Frauen, die jünger als 50 Jahre alt sind, von einer relativen Risikoreduktion der brustkrebsspezifischen Mortalität von 38 % auszugehen, in der Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren demgegenüber von nur 20 % relativer Risikoreduktion. Unter Einbezug einer relativen Risikoreduktion von 31 % durch eine Tamoxifentherapie auf das verbleibende Restrisiko, errechnet sich eine möglich relative Risikoreduktion von insgesamt 57 % bei Frauen unter 50 Jahren, sowie 45 % für Frauen ab 50. Wie bereits die Autoren der EBCTCG in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2012 feststellten, hängt der zusätzliche Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie vom absoluten Mortalitätsrisiko ohne Chemotherapie ab - bei Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen wäre dies das brustkrebsspezifische Mortalitätsrisiko, welches nach einer geeigneten endokrinen Therapie verbleiben würde. Ein initial geringes absolutes brustkrebsspezifisches Mortalitätsrisiko bedeutet einen geringen absoluten Nutzen einer adjuvanten Therapie (149). Wendet man die

mindestens zu erwartende in der Metaanalyse des EBCTCG angegebene relative Risikoreduktion von 20 %, welche durch Verabreichung einer Polychemotherapie erzielt werden kann, auf Frauen in einem Alter von 50 bis 69 Jahren in frühen Tumorstadien (T1a, b, N0, M0) an, von denen man ausgeht, dass sie eine 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate von ≥ 90 % aufweisen (26), so wird die absolute Mortalitätssenkung für die meisten Patientinnen zwischen 4 bis 5 % betragen. Ein signifikanter Unterschied zwischen vorhergesagtem und beobachtetem Überleben von 5 % durch Predict kann daher auch systematisch als Schwellenwert für die Änderung von Behandlungsentscheidungen akzeptiert werden und stellt eine weitere Möglichkeit dar, um zu beurteilen, ob Unterschiede zwischen vorhergesagten und beobachteten Ergebnissen von klinischer Relevanz sind oder nicht (183).

Anhand dieser drei vorgestellten möglichen Grenzwertdefinitionen (p-Wert ≥ 0.05 oder Differenz (vorhergesagte - beobachtete Überlebensrate bis $\Delta 2$ % bzw. bis $\Delta 5$ %) als Abweichung bis zu der die Prognose von Predict als genau bewertet wird, wurde in Kapitel 4.5 eine Analyse der Vorhersagegenauigkeit der Onlinetools Predict bezogen auf das Mainzer Kollektiv vorgenommen, in der zunächst konstatiert werden konnte, dass sich die Beurteilung der Prognosegenauigkeit anhand eines p-Wertes von < 0.05 , ab dem die Prognose von Predict als signifikant abweichend beurteilt wird, denjenigen Bewertungsmaßstab darstellt, der als Kompromiss zwischen der eher strikten Grenzwertdefinition von $\Delta 2$ % als signifikante Abweichung und der am weitesten gefassten Definition von 5 % als akzeptierter Abweichung angesehen werden kann.

Ruft man sich ins Gedächtnis, dass selbst bei einer Grenzwertdefinition von $\Delta 5$ %, die eine Prognose mit einer Abweichung von bis zu 5 % zwischen tatsächlich beobachteter Überlebensrate und der von Predict vorhergesagten Überlebensrate als hinreichend genau auslegt, im Mainzer Kollektiv nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren lediglich 35 der 60 betrachteten Subgruppen (56,67 %) innerhalb dieser Abweichung von 5 % lagen, so kommt man zu dem Schluss, dass selbst bei diesem nicht restriktiven Grenzwert hinsichtlich einer akzeptierten Prognoseabweichung, die Vorhersagen von Predict als unzureichend eingestuft werden müssen, zumal die vorhergesagten Überlebensprognosen von Predict in den betrachteten Subgruppen nach 10 und 15 Jahren noch weiter von den tatsächlich beobachteten Überlebensraten im analysierten Patientinnenkollektiv abweichen.

Legt man die beiden strengeren Bewertungsmaßstäbe, also den p-Wert oder eine akzeptierte Differenz von bis zu 2 % an, weisen insgesamt nur noch weniger als 20 %, der in den

definierten Subgruppen getätigten Prognosen, Abweichungen auf (34/180 [19,44 %] anhand des p-Wertes und 26/180 [4,44 %] bei $\Delta 2$ %), die innerhalb dieser Grenzwertdefinitionen liegen. Als Fazit bei der Bewertung des Onlinetoolprognosealgorithmus Predict nach der Vorhersagegenauigkeit anhand unterschiedlicher Grenzwertdefinitionen muss somit - zumindest für das Mainzer Kollektiv als Ganzes - festgehalten werden, dass die prognostische Genauigkeit als nicht ausreichend genau eingeschätzt werden muss, um das Tool als Grundlage zur Entscheidungsfindung hinsichtlich einer adjuvanten Therapie zu verwenden. Allerdings gilt trotzdem zu betonen, dass für einzelne Patientinnen durchaus passgenaue Langzeitprognosen von Predict getätigt werden können. Gerade unter dem Gesichtspunkt, dass die überwiegende Zahl an Überlebensraten in den untersuchten Subgruppen von Predict überschätzt wurden, wäre von der Anwendung von Predict als einziges Entscheidungskriterium hinsichtlich der weiteren Therapie abzuraten, da die fälschliche Überschätzung der Prognose im Kollektiv der nodal-negativen Mammakarzinome eine Vielzahl von Untertherapien zur Folge haben könnte.

Eine weitere Möglichkeit, die Anwendbarkeit von Predict zu interpretieren, ist Aussagen zur prognostischen Validität von Predict zu treffen, das heißt dessen Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiven Wert hinsichtlich der Fähigkeit zu beurteilen, das untersuchte Kollektiv in Gruppen mit hohem und niedrigem Risiko zu trennen und somit Aussagen über die Langzeitprognose der Patientinnen vorzunehmen. Die Ergebnisse dieser Analysen sind für das Prognosetool Predict ebenfalls eher nicht zufriedenstellend, da Predict weder ausreichend zuverlässig solche Patientinnen mit hohem Risiko als solche erkennt und ihnen in der Folge eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit unterhalb von 90 % bescheinigt und wiederum Patientinnen, deren tatsächlich beobachtete Überlebensrate der Gruppe der Patientinnen mit niedrigem Risiko zuzuordnen wäre, fälschlicherweise der Gruppe mit hohem Risiko und entsprechend geringerer Überlebenswahrscheinlichkeit zuordnet.

Bei der Überprüfung der diskriminatorischen Fähigkeit von Predict mithilfe der ROC-Analyse, sowie der Berechnung der Area under the curve (AUC) ergab sich, dass für das Mainzer Kollektiv die AUC für das Gesamtüberleben, sowie für das erkrankungsfreie Überleben über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum hinweg recht deutlich über 0.5 lag, wobei die AUC für das Gesamtüberleben tendenziell höher war als für das erkrankungsfreie Überleben. Es gilt allerdings festzuhalten, dass die für das Mainzer Kollektiv errechneten AUC-Werte, für das Gesamtüberleben mit 0.72 nach 5 Jahren und jeweils 0.69 nach 10 und 15 Jahren einerseits,

sowie mit 0.64 (5-Jahres-AUC), 0.66 (10-Jahres-AUC) und 0.65 (15-Jahres-AUC) bei der Betrachtung des erkrankungsfreien Überlebens andererseits, insgesamt etwas schlechter ausfielen, als in den bereits zitierten Validierungsstudien. So errechneten de Glas et al. in ihrer Validierungsstudie mit älteren Patientinnen eine AUC von 0.73 für das Gesamtüberleben nach 5 Jahren, sowie 0.74 nach der 10-Jahren (183). Maaren et al. bescheinigten Predict eine gute Unterscheidungsfähigkeit mit einer errechneten AUC von 0.80 nach 5 und 0.78 nach 10 Jahren (143), während Wong et. al in ihrer Studie zur Prognosegenauigkeit von Predict in einem Kollektiv asiatischer Brustkrebspatientinnen eine AUC von 0.78 beim 5-Jahres-Gesamtüberleben, sowie 0.73 beim 10-Jahres-Gesamtüberleben errechneten (140). Letztlich zeigte sich beim Mainzer Kollektiv im Nachbeobachtungszeitraum für beide Variablen keine große Veränderung der AUC, womit die Unterscheidungsfähigkeit zwischen Patientinnen mit höherem und niedrigerem Risiko zwar schlechter ausfällt als bei vergleichbaren Validierungsstudien, aber trotzdem aufzeigt, dass das Prognosetool für das Mainzer Kollektiv trotzdem eine recht gute Differenzierungsfähigkeit besitzt, insbesondere bezogen auf die Gesamtüberlebensrate in einem Zeitraum von 15 Jahren.

Zuletzt wurde im Kapitel 4.9 die Fähigkeit von Predict zur Differenzierung von Patientinnen mit niedrigem und mit hohem Langzeitrisiko mit der des bereits vorgestellten Prognosealgorithmus Adjuvant! verglichen, indem das Mainzer Patientinnenkollektiv nach Anwendung des in der "Microarray In Node Negative Disease may Avoid ChemoTherapy (MINDACT)"-Studie evaluierten Dichotomisierungsansatzes in Gruppen mit niedrigem und hohem Risiko unterteilt wurde (147). Rationale dieser Trennung des Kollektives in low- und high-risk-Patientinnen ist es, solche Patientinnen zu erkennen, denen bei einer ausgesprochen guten Langzeitprognose eine Chemotherapie erspart werden kann.

Bei dieser Untersuchung stellte sich Adjuvant! als strengerer Prognosealgorithmus heraus, der eine deutliche kleinere Anzahl der Patientinnen der low-risk-Gruppe zuteilte (73 Patientinnen (17,9 %) bei Adjuvant! vs. 108 Patientinnen bei Predict (26,7 %)). Wie bereits 2008 Schmidt et al. in ihrer Studie zum Langzeitüberleben von Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom vorgestellt wurde, deren Daten aus dem gleichen Mainzer Patientinnenkollektiv erhoben wurden, werden durch Adjuvant! im Vergleich zur in dieser Studie ebenfalls untersuchten Risikoklassifikation des Node-Negative-Breast Cancer-3 trials (NNBC-3) deutlich weniger Patientinnen in die low-risk-Gruppe eingeteilt mit einer daraus resultierenden Überschätzung des Risikos von Niedrigrisikopatientinnen, die in der Folge

fälschlicherweise der high-risk-Gruppe zugeteilt werden, was letztlich zu einer Übertherapie dieser Patientinnen führt (146). Demzufolge schneidet Predict unter diesem Gesichtspunkt besser ab als Adjuvant!, da Predict eine deutlich größere Anzahl Patientinnen in die low-risk-Gruppe einteilt. Diese weniger strenge Einteilung durch Predict resultiert darin, dass ein relevanter Teil derjenigen Patientinnen, die in Adjuvant! fälschlicherweise als high-risk-Patientinnen klassifiziert wurden, bei Verwendung von Predict in die low-risk-Gruppe integriert wurden. Dadurch erzielt Predict eine bessere Trennung dieser beiden Gruppen, was sich graphisch in einem deutlicherem Auseinanderweichen der Kaplan-Meier-Kurven der low- und high-risk-Gruppen sowohl bei Betrachtung des Gesamt- als auch des erkrankungsfreien Überlebens zeigt. Predict scheint somit eine bessere Differenzierung der Patientinnen nach dem zu erwartenden Langzeitrisiko vornehmen zu können und somit eine bessere Langzeitprognose zu ermöglichen als Adjuvant! und könnte unter diesem Gesichtspunkt einen relevanten Beitrag zur Entscheidung für oder gegen die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom liefern.

Im folgenden Abschnitt sollen mögliche Limitationen dieser Studie vorgestellt werden, die zu den vergleichsweise ungenauen Prognosevorhersagen von Predict für das Mainzer Kollektiv geführt haben könnten, sowie Überlegungen zu möglichen Ansätzen angestellt werden, die zu einer Verbesserung der Prognosegenauigkeit von Predict führen könnten.

Zunächst gilt anzumerken, dass aufgrund der Tatsache, dass das Mainzer Kollektiv ausschließlich Patientinnen umfasst, deren Brustkrebs im Zeitraum von 1985 bis 2000 diagnostiziert wurde, bei der Eingabe der Patientinnendaten ins Onlinetool Predict **keine Angaben hinsichtlich des Detektionsmodus** getätigt wurden, obwohl aufgrund des erst 2005 etablierten standardisierten Mammographiescreeningprogramms (3) davon auszugehen ist, dass die im Mainzer Kollektiv diagnostizierten Mammakarzinome zum Großteil aufgrund eines symptomatischen Befundes und in Ausnahmefällen in Folge einer Mammographieuntersuchung detektiert wurden. Allerdings sollte festgehalten werden, dass sich aus den Ergebnissen mehrerer unabhängiger Studien ergab, dass die Detektion eines Mammakarzinoms im Rahmen der Früherkennung gegenüber einer Detektion aufgrund klinischer Symptome einen zusätzlichen Überlebensvorteil über die Stadienverschiebung hinaus bietet und das Risiko eines systemischen Rezidivs im Vergleich zu wegen Symptomen detektierter Mammakarzinome in einem ähnlichen Stadium verringert ist (185, 186). Es wurde ebenfalls beschrieben, dass der Großteil des mit dem Brustkrebscreening verbundenen

Überlebensvorteils neben der Verschiebung in ein früheres Stadium bei Diagnose, vor allem durch günstigere prognostische Faktoren erklärt werden kann (187), während symptomatische Krebserkrankungen im Vergleich zu im Screening entdeckten Krebserkrankungen eher ungünstige Tumoreigenschaften aufweisen. Allerdings konnten etwa 25 % des Überlebensvorteils von im Screening detektierten Mammakarzinomen anhand dieser Beobachtungen nicht erklärt werden (188). Trotzdem ist davon auszugehen, dass die Art der Entdeckung signifikanten Einfluss auf die Prognose nimmt und somit ein Teil der Abweichungen der Prognosevorhersagen von Predict für das Mainzer Kollektiv mit der fehlenden Angabe des Detektionsmodus erklärt werden könnten.

Als weiteren Grund für die beobachteten Abweichungen der Prognosevorhersagen von Predict im Mainzer Kollektiv könnte zudem die Verwendung unterschiedlicher Scoringsysteme für die pathologische Beurteilung des Ki-67-Proliferationsindex angeführt werden. Im Mainzer Kollektiv wurde für die Bewertung des Ki-67-Status ein vierstufiges Scoringsystem mit Staffelung der Proliferationsindizes von 0 bis 5 %, 6 bis 19%, 20 bis 49 % und ≥ 50 % verwendet und der Ki-67-Index wurde nachträglich für die Eingabe in das Onlinetool ab ≥ 20 % als positiv eingestuft, während in der Entwicklungspopulation für die Version von Predict, die den Ki-67 als zusätzlichen prognostischen Faktor berücksichtigt, die immunhistochemische Expression von Ki-67 anhand des Allred-Proportion-Scores in eine von fünf Gruppen 0 %, 1-10 %, 11-33 %, 34-66 %, > 66 % erfolgte und in der Folge eine Ki-67-Positivität von >10 % positiv gefärbter Tumorzellen als positiver Ki-67-Status definiert wurde (130). Die Autoren der Studie, die die Einbeziehung des Ki-67-Status in den Prognosealgorithmus veröffentlicht haben, kommen zu dem Schluss, dass es möglicherweise bessere Methoden zu Dichotomisierung der Ki-67-Positivität gibt. Allerdings begründeten sie den von ihnen gewählten cut-off damit, dass sich die Auswahl des cut-off-Wertes von 10 % in einer 2014 von Pathmanathan et al. veröffentlichten Studie als optimal erwiesen hat, um signifikante Unterschiede in der brustkrebspezifischen Überlebensrate (BCSS) zu detektieren (97,1 % BCSS bei niedrigem [< 10 %] und 77,6 % bei hohem [> 10 %] Ki-67-Wert) (189). Zusätzlich erklären Wishart et al. die vorgenommene Dichotomisierung des Ki-67-Proliferationsindex damit, dass die zur Schätzung des prognostischen Effekts des Ki-67-Status verwendeten Daten aus der 2012 veröffentlichten SEARCH-Studie (studies of epidemiology and risk factors in cancer heredity) kaum Anhaltspunkte dahingehend gaben, dass es einen Trend beim Hazard Ratio in Verbindung mit einem steigenden Ki-67-Index gab, woraus sie den Schluss

zogen, dass ein höherer Proliferationsindex ab einem bestimmten Grenzwert nicht mit einem höheren Letalitätsrisiko einhergeht (190). Demgegenüber zeigten sich im Mainzer Patientinnenkollektiv durchaus signifikante Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der erkrankungsfreien Überlebenszeit mit ansteigendem Ki-67-Proliferationsindex (angegeben über den für das Mainzer-Kollektiv verwendeten MIB-1-Antikörper), wobei in der Gruppe der Patientinnen mit einem Proliferationsindex von über 50 % für beide Endpunkte signifikant schlechtere Ergebnisse erzielt wurden als bei Patientinnen mit niedrigeren Proliferationsindizes. Somit könnte eine Weiterentwicklung des Prognosealgorithmus Predict die Möglichkeit der kontinuierlichen Angabe des Ki-67-Proliferationsindex oder zumindest einer mehrkategorialen Ordinalskala mit ansteigendem Hazard Ratio bei ansteigendem Proliferationsindex umfassen, welche vermutlich zu einer signifikanten Verbesserung der prognostischen Genauigkeit dieses Onlinetools beitragen würde.

Was einer der bedeutendsten Unterschiede des Mainzer Kollektives im Vergleich zu den bereits vorgestellten Kollektiven aus den zitierten Validierungsstudien darstellt, der ebenfalls einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der Prognosegenauigkeit von Predict im Mainzer Kollektiv genommen haben dürfte, ist, dass im Mainzer Kollektiv keine der Patientinnen eine Therapie des Brustkrebses erhielt, die über die operative Entfernung des Karzinoms und ggf. eine postoperative Radiatio hinausging (entsprechend der deutschen Leitlinien für nodal-negativen Brustkrebs im Zeitraum von 1985 bis 2000), wohingegen in den zitierten Validierungsstudien zumindest ein Teil der Patientinnen eine Antihormonrezeptortherapie, Anti-HER2-Antikörpertherapie oder auch eine (neo-)adjuvante Chemotherapie erhielten. Die Ursache dafür ist, dass diese Kollektive unter anderem solche Patientinnen einschlossen, deren Brustkrebs zu Beginn der 2000er Jahre diagnostiziert wurde, was bedeutet, dass die Patientinnen unabhängig von den Vorhersagen des Modells bereits nach den zu dieser Zeit üblichen Therapieleitlinien behandelt wurden, in denen die obengenannten Therapieoptionen eben auch für Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom vorgesehen waren. Somit steht deren retrospektives Langzeitoutcome in direktem Zusammenhang mit dem Effekt der verabreichten Therapie, dessen Anteil auf den Langzeitverlauf allerdings retrospektiv nicht mehr ermittelt werden kann, womit die Vergleiche zwischen vorhergesagten Überlebensraten durch Predict und den tatsächlich beobachteten Überlebensraten, in diesen (teilweise) adjuvant therapierten Kollektiven, höchstwahrscheinlich eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Beeinflussung der Prognose durch die verabreichte Therapie aufweisen. Diese

Prognoseverbesserung in den vorbehandelten Kollektiven hat vermutlich dazu geführt, dass die Ergebnisse für die Performance von Predict in diesen Studien deutlich besser ausfällt als für das Mainzer Kollektiv, bei dem die Prognose der Patientinnen für das Gesamtkollektiv in deutlich stärkerem Maße überschätzt wurde, als in den oben genannten Validierungsstudien.

Somit scheint es bei dem den angegebenen Überlebensschätzungen zugrundeliegenden Algorithmus zu einer relevanten Beeinflussung der berechneten Prognoseschätzungen durch die sich aus den entsprechenden Prognosefaktoren (ER, HER2) resultierenden Therapiemöglichkeiten gekommen zu sein, wodurch vielmehr deren prädiktive Rolle und daraus resultierende bessere Überlebenswahrscheinlichkeit in die Berechnung der zu erwartenden Überlebenswahrscheinlichkeit eingeht, als deren alleiniger prognostischer Einfluss, der für die genannten Faktoren vermutlich eher gering ist. Das heißt, dass zum Beispiel für Östrogenrezeptor-positive Patientinnen deutlich bessere Prognosevorhersagen von Predict angegeben werden als für vergleichbare ER-negative Patientinnen, wobei sich diese Unterschiede beim tatsächlich beobachteten Gesamtüberleben in diesen beiden Gruppen nicht nachweisen ließen. Diese Überschätzung des prognostischen Einflusses bestimmter Prognosefaktoren und insbesondere die Überschätzung des günstigen prognostischen Einflusses eines positiven Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus auf die Langzeitprognose, wurde somit im unbehandelten Mainzer Kollektiv besonders auffällig und kann als weitere Erklärung für das schlechte Abschneiden der Prognosegenauigkeit von Predict in diesem Kollektiv ins Feld geführt werden.

Ausgehend von diesen Überlegungen wäre für weitere Versionen von Predict, die Anpassung der Basis Hazard Ratio sowohl für den Östrogenrezeptorstatus (als auch für den Progesteronrezeptorstatus bei Integrierung in das Tool) anzuraten, um realitätsgetreuere Prognosen der Patientinnen vor einer adjuvanten Therapie zu erhalten. Dabei sollte der zu erwartende günstige prognostische Einfluss, der aus dem Vorliegen von überexprimierten Steroidhormonrezeptoren resultiert, eher nach unten korrigiert werden und zusätzlich der negative Einfluss, den das Fehlen von Steroidhormonrezeptoren nach sich zieht, weniger stark auf die Prognose einwirken. In der aktuellen Version 2.2. scheint insbesondere in der Gruppe von Patientinnen, die ER- oder PR-negativ sind, ein zu hoher HR bei Betrachtung dieser beiden Faktoren im Hinblick auf deren prognostische Relevanz in den Berechnungsalgorithmus eingespeist worden zu sein, was zu einer deutlichen

Unterschätzung der Überlebensraten von ER-/PR-negativen Patientinnen führt, wohingegen der günstige Einfluss eines positiven Steroidhormonrezeptorstatus auf die Langzeitprognose in einem Kollektiv ohne die Anwendung jeglicher adjuvanter Therapieoptionen, deutlich überschätzt wird.

Bei der Frage nach der Ursache für das schlechte Abschneiden des Prognosetools Predict im Mainzer Kollektiv, verglichen mit den bereits mehrfach zitierten Validierungsstudien, drängte sich der Verdacht auf, dass der Lymphknotenstatus einen wichtigen Einfluss auf das Ergebnis dieser Studien genommen haben könnte, wobei in den beschriebenen Studien sowohl nodal-negative Patientinnen als auch ein beträchtlicher Anteil nodal-positiver Patientinnen eingeschlossen wurden. Wie bereits im Grundlagenteil angeklungen, stellt der Lymphknotenstatus den wichtigsten unabhängigen prognostischen Einzelfaktor dar, der insbesondere im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben eine wichtige Determinante zu sein scheint (191) und in der Folge ein direkter Zusammenhang zwischen der Zahl der befallenen Lymphknoten, der Rezidiv- und Metastasenhäufigkeit sowie dem Gesamtüberleben beschrieben wurde (20, 34). Der Lymphknotenbefall zeigte sich in mehreren unabhängigen Studien insbesondere als wichtiger Indikator für das Langzeitüberleben, wonach die Sterblichkeit bei nodal-positiven Patientinnen etwa 4-8 mal höher war, als bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (190, 120). Prinzipiell lässt sich also konstatieren, dass der Lymphknotenstatus einer der entscheidenden Faktoren ist, um Patientinnen mit einem hohen Risiko zu detektieren.

Somit stellte sich die Frage, inwiefern die in den Validierungsstudien beschriebenen deutlich genaueren Prognosevorhersagen von Predict in direktem Zusammenhang mit dem Lymphknotenstatus stehen könnten, ausgehend von der Vermutung, dass beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen die Prognose der betroffenen Patientinnen leichter voraussagen ist und in der Folge die Gesamtergebnisse dieser Studien vor allem aufgrund des guten Abschneidens der Prognosevorhersage durch Predict in der nodal-positiven Gruppe zu begründen sind. In den zur Entwicklung und ersten Validierung von Predict untersuchten ECRIC- und WMCIU-Kohorten (7) waren jeweils 62 % (ECRIC) beziehungsweise 58 % (WMCIU) der Patientinnen nodal-negativ, während die restlichen Patientinnen mindestens einen positiven Lymphknoten (13 % [ECRIC], 14 % [WMCIU]), ein kleiner Teil der untersuchten Patientinnen sogar mehr als 10 positive Lymphknoten aufwiesen (4 % [ECRIC], 5 % [WMCIU]). In diesen initialen Studien fällt auf, dass die Abweichungen der von Predict

vorhergesagten 5-Jahres-Überlebensraten im Falle eines negativen Lymphknotenstatus deutlich größer waren als in der Gruppe der nodal-positiven Patientinnen. So lag die Abweichung der Prognose nach 5 Jahren in der Gruppe der nodal-negativen Patientinnen im ECRIC Kollektiv bei 1,5 % (zwischen vorgesagten Todesfällen [n = 350] und tatsächlich beobachteten Todesfällen [n = 297]), während die Abweichung in der Gruppe der nodal-positiven Patientinnen nur bei 0,14 % lag mit 544 vorhergesagten Todesfällen im Zeitraum von 5 Jahren und 541 tatsächlich beobachteten Todesfällen. Ähnlich stellte sich die Vorhersagegenauigkeit nach 5 Jahren bezogen auf den Nodalstatus in der WMCIU-Kohorte dar, bei der im nodal-negativen Kollektiv 333 Todesfälle vorhergesagt und nur 265 beobachtet wurden (Δ 2,14 %), während bei den nodal-positiven Patientinnen wiederum nur minimale Unterschiede zwischen vorhergesagter und tatsächlicher Gesamtüberlebensrate beobachtet wurden (606 vorhergesagte und 597 beobachtete Todesfälle (Δ 0,39 %)). In dieser ersten Studie scheint somit die Vermutung bestätigt, dass mit einem positiven Lymphknotenstatus eine einfachere und genauere Vorhersage der Prognosevorhersage möglich ist. Bei der Beurteilung der Vorhersagegenauigkeit in den Gruppen nodal-negativer und nodal-positiver Patientinnen in weiteren Validierungsstudien lässt sich diese Hypothese allerdings nicht verifizieren. Im Gegenteil scheint in diesen Studien die Langzeitüberlebensprognose durch Predict in der Gruppe der Patientinnen, die keinen Lymphknotenbefall aufwiesen, sogar genauer zu sein als in der Gruppe nodal-positiver Patientinnen. So wiesen in der niederländischen Validierungsstudie von Maaren et al. 5.496 Patientinnen (62,3 %) nodal-negative Mammakarzinome auf, während bei 3338 Patientinnen (37,3 %) mindestens ein befallener Lymphknoten beschrieben wurde. Bei getrennter Betrachtung der Vorhersagegenauigkeit für das Gesamtüberleben dieser Gruppen nach 5 und 10 Jahren lag die Abweichung zwischen Prognose und tatsächlicher Überlebensrate in der nodal-negativen Gruppe bei 1,5 % nach 5 Jahren und 0,6 % nach 10 Jahren, während die durchschnittliche Abweichung der Vorhersagen bei positivem Lymphknotenstatus bei 1,8 % nach 5 Jahren, beziehungsweise 3,7 % nach 10 Jahren lag (143). In ihrer Studie zur Vorhersagegenauigkeit von Predict bei asiatischen Frauen mit frühinvasivem Brustkrebs wiesen 46,1 % (n = 663) der Patientinnen bei Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen auf, während 53,9 % (n = 776) der Patientinnen nodal-negativ waren. Auch in dieser Studie fällt das Ergebnis für die Gruppe der nodal-negativen Patientinnen besser aus, bei der die Differenz zwischen vorhergesagter und beobachteter 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei - 3,2 % lag, während sie in der Gruppe der nodal-positiven Patientinnen - 4,3 % betrug. Bei der Untersuchung des 10-Jahres-

Gesamtüberlebens waren die Unterschiede ähnlich, wobei die Differenz in der Gruppe nodal-negativer Patientinnen bei 0,8 %, bei den nodal-positiven Patientinnen bei 2,5 % lag (140). Auch in der Untersuchung der Prognosegenauigkeit von Predict bezogen auf ein Kollektiv älterer Patientinnen von de Glas et al. spielt der Lymphknotenstatus eine eher untergeordnete Rolle, wobei auch hier in der Gruppe der nodal-negativen Patientinnen genauere Prognosevorhersagen für die zu erwartende 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate von Predict getätigt wurden (183). Somit scheint der fehlende Einschluss von Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus in das Mainzer Kollektiv kein relevanter Faktor zu sein, mit dem die eher ungenauen Prognosen für das Mainzer Kollektiv erklärt werden könnten.

Als ebenfalls kritikwürdig an der aktuellen Version 2.2 des Prognosealgorithmus ist, dass aus nicht nachvollziehbaren Gründen die in den ersten Veröffentlichungsstudien (7, 129) noch mitberechnete Schätzung der zu erwartenden brustkrebspezifischen Überlebensrate (BCSS), die zusätzlich zur Schätzung des zu erwartenden Gesamtüberlebens (OS) für die jeweilige Patientin aufgeführt wurde, in weiteren Versionen nicht weiter angegeben wird, wodurch für das Mainzer Kollektiv keine Analyse des vorhergesagten und des tatsächlich beobachteten BCSS vorgenommen werden konnte. Aussagen über die Prognosegenauigkeit von Predict, bezogen auf die brustkrebspezifische Überlebensrate, wären allerdings von großer Bedeutung, da es insbesondere die brustkrebspezifische Mortalität ist, die durch die zur Einschätzung des Therapienutzens angegebene relative Risikoreduktion der adjuvanten Therapie gesenkt wird und somit eine initiale Einschätzung der BCSS für die Entscheidung hinsichtlich einer solchen Therapie von essentieller Bedeutung wäre.

Zudem wäre die Möglichkeit der Angabe von Komorbiditäten bei der Berechnung der Langzeitprognose durch Predict wünschenswert, wie es beispielsweise bei dem im Grundlagenteil vorgestellten Prognosealgorithmus Adjuvant! bereits umgesetzt wurde (193). Die Berücksichtigung des Vorhandenseins von Komorbiditäten bei der Vorhersage über das zu erwartende Langzeitüberleben scheint dabei insbesondere bei älteren Patientinnen sehr sinnvoll zu sein. Die beobachtete deutliche Überschätzung der Überlebensraten in der Gruppe älterer Patientinnen des Mainzer Kollektives dürfte daher signifikant mit der fehlenden Einrechnung von Komorbiditäten zusammenhängen, bei deren Vorhandensein von einem deutlichen höheren Gesamtmortalitätsrisiko ausgegangen werden muss. Da Predict die Überlebensschätzungen für einzelne Patientinnen auf der Grundlage der durchschnittlichen Komorbidität von Frauen mit Brustkrebs in einem ähnlichen Alter angibt, ist für das Mainzer

Kollektiv zu vermuten, dass unter anderem eine erhöhte Prävalenz von Komorbiditäten zu der deutlichen Überschätzung der Überlebensraten von Predict in dieser Gruppe geführt haben könnte und unterstreicht somit die Notwendigkeit der individuellen Angabe von vorliegenden Komorbiditäten, um genauere Prognosevorhersagen zu erhalten.

In den zu Beginn der Arbeit durchgeführten univariaten Analysen hinsichtlich von Faktoren, die einen signifikanten Einfluss auf den Langzeitverlauf von Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom nehmen, hat sich insbesondere das angioinvasive Wachstum als wichtiger weiterer Faktor herausgestellt, der Einfluss auf die Prognose nimmt. So besteht bei vorliegendem angioinvasivem Wachstum ein deutlich höheres Risiko für die betroffene Patientin im weiteren Verlauf zu versterben, ein Krankheitsrezidiv, eine Metastase oder ein Zweitkarzinom aufzuweisen. Dementsprechend wäre die Hinzunahme der Möglichkeit der Eingabe des Prognosefaktors angioinvasives Wachstum in das Prognosetool Predict, der sich zudem auch in der multivariaten Analyse, zumindest für das Gesamtüberleben als prognostisch signifikant herausgestellt hat, zu begrüßen. Diese Integration des Prognosefaktors angioinvasives Wachstum müsste recht einfach umzusetzen sein, da Predict unter Verwendung eines flexiblen Cox-Proportional-Hazards-Modells entwickelt wurde, wodurch die Einbeziehung zusätzlicher prognostischer Faktoren unter Verwendung externer Schätzungen des prognostischen Effekts eines solchen Faktors möglich ist (7), wie es bereits für bei der Einbeziehung des HER2 und Ki-67-Status in den Prognosealgorithmus erfolgreich praktiziert wurde, die beide zu einer verbesserten prognostischen Leistungsfähigkeit des Modells geführt haben (129).

Abschließend steht nun die Frage im Raum ob und in welchem Rahmen das Onlinetool Predict als diagnostisches Instrument zur Bestimmung der Prognose und Festlegung der Therapie von Frauen mit frühem invasivem Brustkrebs verwendet werden kann und sollte.

Eine wichtige Aufgabe im klinischen Alltag besteht darin, einer Patientin mit der Erstdiagnose eines invasiven Mammakarzinoms über die Implikationen, die mit dieser Diagnose einhergehen, aufzuklären. Insbesondere mit dem Ziel eine Entscheidung im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung ("Shared Decision-Making" (194)) zu treffen, bei dem die Patientin durch Informationsvermittlung dazu befähigt wird, aktiv in die Behandlungsplanung einzuwirken, ist es wichtig, der Patientin das Konzept des absoluten Risikos, das heißt des Risikos, welches durch die Diagnose Brustkrebs vorliegt und der relativen Risikoreduktion durch die möglichen Therapieformen, näherzubringen.

Als mögliches Einsatzgebiet von Predict könnte somit insbesondere die Möglichkeit gesehen werden, der Patientin beispielhaft den Einfluss der verschiedenen standardmäßig in der pathohistologischen Aufarbeitung bestimmten Prognosefaktoren näherzubringen sowie einen groben Richtwert hinsichtlich der zu erwartenden Überlebensrate aufzuzeigen, wobei die Patientin explizit auf die obengenannten Limitationen des Prognosetools Predict hinzuweisen wäre. Im zweiten Schritt könnte die durch Hinzunahme der adjuvanten Therapieformen zu erwartende relative Risikoreduktion bezogen auf das bei Patientinnen vorliegende wahrscheinlich geringe initiale Risiko beispielhaft mit der zu erwartenden Überlebensrate verrechnet werden und dadurch der auch eingangs von der EBCTCG postulierte Grundsatz *“Low absolute risk implies low absolute benefit”* (149) visualisiert werden, der auf die Mehrzahl der Patientinnen mit frühem invasivem Brustkrebs zutrifft. Letztlich wurde dieses Anwendungsfeld auch schon als das Hauptziel des vergleichbaren Prognosetools Adjuvant! von Ravdin *et al.* 2001 konstatiert, die in der Verwendung eines solche Prognosetools eine Möglichkeit beschrieben, eine Therapieentscheidung auf Grundlage eines informierten Konsenses zu treffen, denn durch das Visualisieren und Erklären der im Laufe der Primärdiagnostik gewonnenen Ergebnisse, gewinnt man eine informierte Patientin hinzu, die in der Folge auch einfacher für eine möglicherweise notwendige adjuvante Therapie motiviert werden kann (123).

Als aufgrund der nicht zufriedenstellenden Ergebnisse für das Mainzer Kollektiv eher noch im Bereich des Unrealistischen liegende, aber in Zukunft gegebenenfalls anzustrebende Rolle, die das Onlinetool Predict einnehmen könnte, wäre die Möglichkeit zu nennen, durch die Berechnung der zu erwartenden 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit anhand der üblichen Prognosefaktoren, denjenigen Anteil der Frauen mit frühinvasivem Brustkrebs sicher zu detektieren, deren Risiko nach Betrachtung dieser Standardprognosefaktoren als intermediär eingestuft wird und somit weder der Niedrigrisikogruppe, die nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren würde noch der Hochrisikogruppe, denen man dringend zu einer Chemotherapie raten würd, zuzuordnen sind. Diese Gruppe von Frauen, deren Langzeitprognose anhand der bis dahin bestimmten Faktoren nicht sicher bestimmt werden kann, könnten von Predict in der Folge die Empfehlung zur Durchführung einer der im Grundlagenteil beschriebenen Multigentests bekommen. Multigentests sind zwar an sich leistungsstarke Instrumente für die Risikostratifizierung sowie die Auswahl und Optimierung der adjuvanten Therapie für Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium, allerdings ist ein

flächendeckenderer Einsatz bei Patientinnen mit frühinvasivem Brustkrebs für die überwiegende Mehrheit der weltweiten Onkologiegemeinschaft aufgrund der hohen ökonomischen Belastung problematisch, sodass ein zielgerichteter Ansatz zur Indikationsstellung für den Bedarf eines Multigentests durchaus wünschenswert wäre (195).

6. Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, einerseits den Einfluss potentieller Prognosefaktoren auf das Langzeitüberleben beim frühen nodal-negativen Mammakarzinom zu beurteilen und im weiteren Verlauf die klinische Anwendbarkeit des Onlinetools Predict bezüglich der Vorhersagegenauigkeit der Überlebensraten in seiner aktuellen Version 2.2 zu überprüfen. Dafür wurde in der vorliegenden Arbeit ein im Zeitraum von 1985 bis 2000 an der Universitätsfrauenklinik in Mainz wegen eines Mammakarzinoms operiertes Patientinnenkollektiv von 411 nodal-negativen Patientinnen untersucht, die entsprechend der in dieser Zeit gültigen nationalen Therapieleitlinien behandelt wurden, welche bei Frauen ohne befallene Lymphknoten ausschließlich eine operative Entfernung des Tumors vorsahen, ohne dass im Anschluss an die Operation eine weitere adjuvante Therapie erfolgte. Im Mittel waren die Patientinnen bei Erstdiagnose 58 Jahre alt.

Anhand des Mainzer Kollektives konnte in der univariaten Analyse unter Berücksichtigung der errechneten p-Werte im Log-Rank-Test zunächst für die Prognosefaktoren Alter, Tumorgroße, angioinvasives Wachstum, Grading sowie den HER2-Status und den Proliferationsindex Ki-67 ein Zusammenhang mit der Gesamtüberlebensrate sowie mit der erkrankungsfreien Überlebensrate festgestellt werden. In der sich anschließenden multivariaten Analyse verblieben jedoch nur das Grading, das Alter sowie das angioinvasive Wachstum von gemeinsamer Relevanz für die Gesamtüberlebensrate, beziehungsweise Grading und Alter für die erkrankungsfreie Überlebensrate, wobei sich insbesondere das Grading mit einem Hazard Ratio von 1.62 bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens sowie von 1.68 beim erkrankungsfreien Überleben als entscheidender Prognosefaktor für das Langzeitüberleben beim nodal-negativem Mammakarzinom herausstellte.

Die Untersuchung der Prognosegenauigkeit des Onlineprognosealgorithmus Predict ergab für das Mainzer Kollektiv, dass im Nachbeobachtungszeitraum von 15 Jahren, die von Predict vorhergesagten Überlebensraten für das Gesamtkollektiv insgesamt überschätzt wurden, wobei die tatsächliche Gesamtüberlebensrate des Mainzer Kollektives nach 5 Jahren bei 88,0 %, nach 10 Jahren bei 73,0 % und bei 15 Jahren bei 59,9 % lag. Demgegenüber sagte Predict nach 5 Jahren noch 91,01 % der Patientinnen (Δ 3,01 %) als lebend voraus, nach 10 Jahren 78,96 % (Δ 5,96) und nach 15 Jahren 71,54 % (Δ 11,64 %). Die Beurteilung der prognostischen Genauigkeit von Predict in Abhängigkeit von den bereits in der univariaten Analyse

untersuchten etablierten Prognosefaktoren ergab, dass für einen Großteil der betrachteten Subgruppen die Prognose der Patientinnen durch Predict ebenfalls deutlich überschätzt wurde, wobei in einzelnen Subgruppen relevante Unterschätzungen der 5-, 10- und 15-Jahresüberlebensschätzungen getätigt wurden, zu denen insbesondere Patientinnen mit negativem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus zählten. Die Untersuchung des Prognosetools hinsichtlich seiner diskriminatorischen Genauigkeit über die ROC-Analyse und der sich aus der ROC-Kurve ableitende AUC-Wert ergaben für das Mainzer Kollektiv über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum hinweg AUC-Werte, die oberhalb von 0.6 lagen, wobei insbesondere die AUC-Werte für das Gesamtüberleben mit einer AUC von 0.72 nach 5 Jahren sowie von 0.69 nach 10 und 15 Jahren durchaus zufriedenstellend waren und für die Fähigkeit von Predict sprechen, eine Patientin mit schlechterem Überleben von einer Patientin mit besserem Überleben zu unterscheiden.

Letztlich muss allerdings konstatiert werden, dass der Prognosealgorithmus Predict insbesondere im Vergleich zu den angeführten Validierungsstudien, die die Prognosegenauigkeit von Predict in anderen Ländern bereits auf Kollektive nodal-positiver und -negativer Patientinnen untersucht haben, eher schlecht abschneidet. Für die schlechtere Performance von Predict in diesem Mainzer Patientinnenkollektiv ließen sich keine eindeutige Ursachen ableiten. Zu diskutieren wären die fehlende Anwendung adjuvanter Therapiemaßnahmen im Mainzer Kollektiv, das im Beobachtungszeitraum noch nicht etablierte Mammographiescreening sowie die fehlende Integration wichtiger Prognosefaktoren in den Prognosealgorithmus von Predict. Als Beispiel können der sowohl uni- als auch multivariat signifikante Prognosefaktor angioinvasives Wachstum, sowie die Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 als mögliche Gründe für die deutlichen Abweichungen der Prognoseschätzungen durch Predict mit der tatsächlich beobachteten Überlebensrate des Mainzer Kollektives genannt werden.

Die Antwort auf die ursprüngliche Frage der Arbeit, inwiefern das Prognosetool Predict einen wesentlichen Mehrwert hinsichtlich der Vorhersage für das Langzeitüberleben beim nodal-negativen Mammakarzinom und somit einen wesentlichen Beitrag zu der Entscheidung, welche Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom wirklich von einer (neo)-adjuvanten Therapie profitieren würden liefert, kann letztlich nur lauten, dass sich das Prognosetool für das untersuchte Mainzer Kollektiv, das allerdings keine medikamentöse

adjuvante Therapie erhalten hatte, als eher ungenau erwiesen hat und dessen Prognosevorhersagen den Entscheidungsprozess vermutlich nicht vereinfacht hätten.

Somit muss die Suche nach dem "optimalen" Prognosescore für Patientinnen mit frühinvasivem Brustkrebs, der insbesondere Hochrisikopatientinnen sicher detektiert und so eine Überbehandlung des größten Teils dieses Patientinnenkollektivs, die mit einer vergleichsweise guten Langzeitprognose rechnen können, verhindert, weiter fortgesetzt werden.

•

7. Literaturverzeichnis

1. Koch-Institut R. Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10. Ausg. 2015. 2015 [zitiert 5. Januar 2023]; Verfügbar unter: <http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=4119>
2. Guo L, Kong D, Liu J, Zhan L, Luo L, Zheng W, u. a. Breast cancer heterogeneity and its implication in personalized precision therapy. *Exp Hematol Oncol*. 9. Januar 2023;12(1):3.
3. Brustkrebs-Früherkennung – Mammographie-Screening-Programm - Gemeinsamer Bundesausschuss [Internet]. [zitiert 23. April 2023]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/ambulant/frueherkennung-krankheiten/erwachsene/krebsfrueherkennung/mammographie-screening/>
4. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-Year Outcomes in a Population-Based Cohort of Node-Negative, Lymphatic, and Vascular Invasion–Negative Early Breast Cancers Without Adjuvant Systemic Therapies. *J Clin Oncol* [Internet]. 21. September 2016 [zitiert 5. Januar 2023]; Verfügbar unter: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2004.09.070?role=tab>
5. S3-Leitlinie Mammakarzinom. 2021;
6. Shapiro CL, Recht A. Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 28. Juni 2001;344(26):1997–2008.
7. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, u. a. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res BCR*. 2010;12(1):R1.
8. Down SK, Lucas O, Benson JR, Wishart GC. Effect of PREDICT on chemotherapy/trastuzumab recommendations in HER2-positive patients with early-stage breast cancer. *Oncol Lett*. 1. Dezember 2014;8(6):2757–61.
9. Brustkrebs, Mammakarzinom | DKG [Internet]. [zitiert 6. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs.html>
10. Ministry of Health NZ [Internet]. [zitiert 20. Januar 2023]. Management of Early Breast Cancer: Evidence-based Best Practice Guideline. Verfügbar unter:

<https://www.health.govt.nz/publication/management-early-breast-cancer-evidence-based-best-practice-guideline>

11. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 [zitiert 6. Januar 2023]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519155/>
12. Wiley.com [Internet]. [zitiert 6. Januar 2023]. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition | Wiley. Verfügbar unter: <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>
13. SR L, IO E, SJ S, PH T, MJ van de V. WHO Classification of Tumours of the Breast [Internet]. [zitiert 6. Januar 2023]. Verfügbar unter: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Breast-2012>
14. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. November 1991;19(5):403–10.
15. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. 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*. Oktober 2015;153(3):477–91.
16. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, u. a. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. April 2016;34(10):1134–50.
17. Harbeck N, Thomssen C, Berger U, Ulm K, Kates RE, Höfler H, u. a. Invasion marker PAI-1 remains a strong prognostic factor after long-term follow-up both for primary breast cancer and following first relapse. *Breast Cancer Res Treat*. März 1999;54(2):147–57.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [Internet]. [zitiert 20. Januar 2023]. [D13-02] Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/d13-02.html>

19. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Hutter RV. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer*. 1. Dezember 1995;76(11):2266–74.
20. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181–7.
21. Fisher B, Slack NH, Bross IDF, Investigators C. Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis. *Cancer*. 1969;24(5):1071–80.
22. Donegan WL. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 1. Januar 1997;47(1):28–51.
23. Arriagada R, Rutqvist LE, Skoog L, Johansson H, Kramar A. Prognostic factors and natural history in lymph node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1. Juni 1992;21(2):101–9.
24. Maehle BO, Skjaerven R. Prediction of prognosis in axillary lymph node positive breast cancer patients: a statistical study. *Br J Surg*. Juni 1984;71(6):459–62.
25. O'Reilly SM, Camplejohn RS, Barnes DM, Millis RR, Rubens RD, Richards MA. Node-negative breast cancer: prognostic subgroups defined by tumor size and flow cytometry. *J Clin Oncol*. Dezember 1990;8(12):2040–6.
26. Rosen PP, Groshen S. Factors influencing survival and prognosis in early breast carcinoma (T1N0M0-T1N1M0). Assessment of 644 patients with median follow-up of 18 years. *Surg Clin North Am*. August 1990;70(4):937–62.
27. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer--histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer*. 1997;75(9):1318–23.
28. Teel P. VASCULAR INVASION AS A PROGNOSTIC FACTOR IN BREAST CARCINOMA. *Surg Gynecol Obstet*. Mai 1964;118:1006–8.
29. Ejlersen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, u. a. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 20. Mai 2009;101(10):729–35.
30. Lauria R, Perrone F, Carlomagno C, De Laurentiis M, Morabito A, Gallo C, u. a. The

prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer*. 15. November 1995;76(10):1772–8.

31. Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Wolfe HJ. Lymphatic and blood vessel invasion in breast carcinoma: a useful prognostic indicator? *Hum Pathol*. Oktober 1986;17(10):984–7.

32. Gujam FJA, Going JJ, Edwards J, Mohammed ZMA, McMillan DC. 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*. 1. Februar 2014;89(2):231–41.

33. Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, u. a. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2012;118(15):3670–80.

34. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, u. a. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1. November 1983;52(9):1551–7.

35. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting Axillary Nodal Positivity in 2282 Patients with Breast Carcinoma. *World J Surg*. 1. Juni 2001;25(6):767–72.

36. Lebeau A, Kriegsmann M, Burandt E, Sinn HP. Invasive Mammakarzinome: Die aktuelle WHO-Klassifikation. *Pathol*. 1. Februar 2014;35(1):7–17.

37. Tavassoli FA. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. *Perit Tumours*. 2003;197–202.

38. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2011. 2767 S.

39. Berg JW, Hutter RVP. Breast cancer. *Cancer*. 1995;75(S1):257–69.

40. Rakha EA, Lee AHS, Evans AJ, Menon S, Assad NY, Hodi Z, u. a. Tubular Carcinoma of the Breast: Further Evidence to Support Its Excellent Prognosis. *J Clin Oncol* [Internet]. 16. November 2009 [zitiert 5. Februar 2023]; Verfügbar unter: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2009.23.5051?role=tab>

41. Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology (Phila)*.

August 2002;34(4):309–14.

42. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. September 1957;11(3):359–77.
43. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, u. a. Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. *J Clin Oncol*. Juli 2008;26(19):3153–8.
44. Schwartz AM, Henson DE, Chen D, Rajamarthandan S. 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*. 1. August 2014;138(8):1048–52.
45. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 14. Mai 2005;365(9472):1687–717.
46. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, u. a. 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*. September 2013;24(9):2206–23.
47. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, u. a. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Juni 2010;28(16):2784–95.
48. Beatson G. ON THE TREATMENT OF INOPERABLE CASES OF CARCINOMA OF THE MAMMA: SUGGESTIONS FOR A NEW METHOD OF TREATMENT, WITH ILLUSTRATIVE CASES. *The Lancet*. 18. Juli 1896;148(3803):162–5.
49. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2019;116:135–70.
50. Osborne CK, Zhao H (Holly), Fuqua SAW. Selective Estrogen Receptor Modulators: Structure, Function, and Clinical Use. *J Clin Oncol*. 17. September 2000;18(17):3172–86.

51. Filardo EJ, Thomas P. Minireview: G protein-coupled estrogen receptor-1, GPER-1: its mechanism of action and role in female reproductive cancer, renal and vascular physiology. *Endocrinology*. Juli 2012;153(7):2953–62.
52. Thomas P, Pang Y, Filardo EJ, Dong J. Identity of an estrogen membrane receptor coupled to a G protein in human breast cancer cells. *Endocrinology*. Februar 2005;146(2):624–32.
53. Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res*. 15. Januar 1988;48(2):246–53.
54. Perillo B, Sasso A, Abbondanza C, Palumbo G. 17beta-estradiol inhibits apoptosis in MCF-7 cells, inducing bcl-2 expression via two estrogen-responsive elements present in the coding sequence. *Mol Cell Biol*. April 2000;20(8):2890–901.
55. Chen GG, Zeng Q, Tse GM. Estrogen and its receptors in cancer. *Med Res Rev*. November 2008;28(6):954–74.
56. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res BCR*. 2007;9(1):R6.
57. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103(11):2241–51.
58. Takeuchi H, Baba H, Kano T, Maehara Y. The time-related changes of the importance of prognostic factors in breast cancer. A sequential multivariate analysis of 1423 Japanese patients. *Breast Cancer Res Treat*. Dezember 2005;94(3):273–8.
59. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;52(1–3):227–37.
60. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol Off J Am Soc*

Clin Oncol. 15. Mai 2003;21(10):1973–9.

61. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, Leeuwen FE van, Wesseling J, u. a. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. PLOS Med. 25. Mai 2010;7(5):e1000279.
62. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, u. a. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. Br J Cancer. Februar 2014;110(3):565–72.
63. Coradini D, Daidone MG, Boracchi P, Biganzoli E, Oriana S, Bresciani G, u. a. Time-dependent relevance of steroid receptors in breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. Juli 2000;18(14):2702–9.
64. Dowsett M, Houghton J, Iden C, Salter J, Farndon J, A'Hern R, u. a. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. Ann Oncol. 1. Mai 2006;17(5):818–26.
65. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. The Lancet. 16. Mai 1998;351(9114):1451–67.
66. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 9. Januar 1987;235(4785):177–82.
67. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, u. a. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 20. Oktober 2005;353(16):1673–84.
68. Rüschoff J, Lebeau A, Kreipe H, Sinn P, Gerharz CD, Koch W, u. a. Assessing HER2 testing quality in breast cancer: variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. Februar 2017;30(2):217–26.
69. Rilke F, Colnaghi MI, Cascinelli N, Andreola S, Baldini MT, Bufalino R, u. a. Prognostic significance of HER-2/neu expression in breast cancer and its relationship to

other prognostic factors. *Int J Cancer*. 19. August 1991;49(1):44–9.

70. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Säve-Söderborgh J, Anbazhagan R, u. a. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Juli 1992;10(7):1049–56.
71. Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T, Semba K, Nomura N, Miyajima N, u. a. Similarity of protein encoded by the human c-erb-B-2 gene to epidermal growth factor receptor. *Nature*. Januar 1986;319(6050):230–4.
72. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science*. 27. Juni 1986;232(4758):1644–6.
73. Koutras AK, Evans TRJ. The epidermal growth factor receptor family in breast cancer. *OncoTargets Ther*. 1. September 2008;1:5–19.
74. Graus-Porta D, Beerli RR, Daly JM, Hynes NE. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J*. 1. April 1997;16(7):1647–55.
75. van der Geer P, Hunter T, Lindberg RA. Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. *Annu Rev Cell Biol*. 1994;10:251–337.
76. Egan SE, Weinberg RA. The pathway to signal achievement. *Nature*. Oktober 1993;365(6449):781–3.
77. Dufner A, Andjelkovic M, Burgering BMT, Hemmings BA, Thomas G. Protein Kinase B Localization and Activation Differentially Affect S6 Kinase 1 Activity and Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E-Binding Protein 1 Phosphorylation. *Mol Cell Biol*. Juni 1999;19(6):4525–34.
78. Citri A, Skaria KB, Yarden Y. The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp Cell Res*. 10. März 2003;284(1):54–65.
79. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, u. a. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831

and NSABP B-31. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. September 2011;29(25):3366–73.

80. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, u. a. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 6. Oktober 2011;365(14):1273–83.

81. Zhang F, Yang Y, Smith T, Kau SW, McConathy JM, Esteva FJ, u. a. Correlation between HER-2 expression and response to neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 1. April 2003;97(7):1758–65.

82. Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, u. a. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med*. 5. Mai 1994;330(18):1260–6.

83. Petit T, Borel C, Ghnassia JP, Rodier JF, Escande A, Mors R, u. a. Chemotherapy response of breast cancer depends on HER-2 status and anthracycline dose intensity in the neoadjuvant setting. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. Juni 2001;7(6):1577–81.

84. Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin PM, u. a. Age as a prognostic factor in breast cancer: Relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer*. 1995;62(2):138–44.

85. Beadle BM, Woodward WA, Buchholz TA. The Impact of Age on Outcome in Early-Stage Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 1. Januar 2011;21(1):26–34.

86. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Geara FB, u. a. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer*. 20. Juli 2006;6(1):194.

87. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, u. a. Young Age at Diagnosis Correlates With Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers With Shared Patterns of Gene Expression. *J Clin Oncol*. 10. Juli 2008;26(20):3324–30.

88. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors Influencing the Effect of Age on Prognosis in Breast Cancer: Population Based Study. *BMJ*. 2000;320(7233):474–8.

89. Tai P, Cserni G, Van De Steene J, Vlastos G, Voordeckers M, Royce M, u. a. Modeling the effect of age in T1-2 breast cancer using the SEER database. *BMC Cancer*. 8. Oktober 2005;5(1):130.
90. Johnson HM, Irish W, Muzaffar M, Vohra NA, Wong JH. Quantifying the relationship between age at diagnosis and breast cancer-specific mortality. *Breast Cancer Res Treat*. Oktober 2019;177(3):713–22.
91. Owusu C, Lash TL, Silliman RA. Effect of undertreatment on the disparity in age-related breast cancer-specific survival among older women. *Breast Cancer Res Treat*. 1. April 2007;102(2):227–36.
92. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, Van Nes MC, Penninckx B, Ring A, u. a. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Juni 2010;46(9):1502–13.
93. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SWC, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Februar 2005;23(4):783–91.
94. Liu YR, Jiang YZ, Yu KD, Shao ZM. Different Patterns in the Prognostic Value of Age for Breast Cancer-Specific Mortality Depending on Hormone Receptor Status: A SEER Population-Based Analysis. *Ann Surg Oncol*. 1. April 2015;22(4):1102–10.
95. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 7. Januar 2000;100(1):57–70.
96. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 15. Januar 1983;31(1):13–20.
97. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol Baltim Md 1950*. Oktober 1984;133(4):1710–5.
98. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, u. a. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat*. April

2012;132(3):895–915.

99. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* Februar 2010;11(2):174–83.
100. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, u. a. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(2):539–52.
101. Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, Noske A, u. a. How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists. *PloS One.* 2012;7(5):e37379.
102. Mengel M, von Wasielewski R, Wiese B, Rüdiger T, Müller-Hermelink HK, Kreipe H. Inter-laboratory and inter-observer reproducibility of immunohistochemical assessment of the Ki-67 labelling index in a large multi-centre trial. *J Pathol.* November 2002;198(3):292–9.
103. Behrens J. The role of cell adhesion molecules in cancer invasion and metastasis. *Breast Cancer Res Treat.* 1. Oktober 1993;24(3):175–84.
104. Danø K, Andreasen PA, Grøndahl-Hansen J, Kristensen P, Nielsen LS, Skriver L. Plasminogen Activators, Tissue Degradation, and Cancer. In: Klein G, Weinhouse S, Herausgeber. *Advances in Cancer Research* [Internet]. Academic Press; 1985 [zitiert 19. Januar 2023]. S. 139–266. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065230X08600287>
105. Reuning U, Magdolen V, Hapke S, Schmitt M. Molecular and functional interdependence of the urokinase-type plasminogen activator system with integrins. *Biol Chem.* August 2003;384(8):1119–31.
106. Andreasen PA, Kjøller L, Christensen L, Duffy MJ. The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis: A review. *Int J Cancer.* 1997;72(1):1–22.
107. Duffy MJ, Reilly D, O'Sullivan C, O'Higgins N, Fennelly JJ, Andreasen P. Urokinase-plasminogen activator, a new and independent prognostic marker in breast cancer. *Cancer Res.* 1. November 1990;50(21):6827–9.
108. Jänicke F, Schmitt M, Ulm K, Gössner W, Graeff H. Urokinase-type plasminogen activator antigen and early relapse in breast cancer. *Lancet Lond Engl.* 28. Oktober

1989;2(8670):1049.

109. Duffy MJ, O'Grady P, Devaney D, O'Siorain L, Fennelly JJ, Lijnen HJ. Urokinase-plasminogen activator, a marker for aggressive breast carcinomas. Preliminary report. *Cancer*. 1. August 1988;62(3):531–3.
110. Isogai C, Laug WE, Shimada H, Declerck PJ, Stins MF, Durden DL, u. a. Plasminogen activator inhibitor-1 promotes angiogenesis by stimulating endothelial cell migration toward fibronectin. *Cancer Res*. 15. Juli 2001;61(14):5587–94.
111. Kwaan HC, Wang J, Svoboda K, Declerck PJ. Plasminogen activator inhibitor 1 may promote tumour growth through inhibition of apoptosis. *Br J Cancer*. Mai 2000;82(10):1702–8.
112. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, u. a. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17. August 2000;406(6797):747–52.
113. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, u. a. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11. September 2001;98(19):10869–74.
114. Moinfar F. Is 'Basal-Like' Carcinoma of the Breast a Distinct Clinicopathological Entity? A Critical Review with Cautionary Notes. *Pathobiology*. 2008;75(2):119–31.
115. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, Habashi HO, Green AR, Powe DG, u. a. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1. April 2009;15(7):2302–10.
116. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, u. a. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 20. Mai 2009;101(10):736–50.
117. Prat A, Adamo B, Cheang MCU, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular Characterization of Basal-Like and Non-Basal-Like Triple-Negative Breast Cancer. *The Oncologist*. 1. Februar 2013;18(2):123–33.
118. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, u. a. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. März 1982;45(3):361–6.

-
119. Todd JH, Dowle C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP, u. a. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. Dezember 1987;56(4):489–92.
120. D'Eredita' G, Giardina C, Martellotta M, Natale T, Ferrarese F. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer*. 1. März 2001;37(5):591–6.
121. Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, Lee AHS, Macmillan RD, Morgan D a. L, u. a. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Juli 2007;43(10):1548–55.
122. Blamey RW, Pinder SE, Ball GR, Ellis IO, Elston CW, Mitchell MJ, u. a. Reading the prognosis of the individual with breast cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Juli 2007;43(10):1545–7.
123. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, u. a. Computer Program to Assist in Making Decisions About Adjuvant Therapy for Women With Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 15. Februar 2001;19(4):980–91.
124. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 19. September 1998;352(9132):930–42.
125. Siminoff LA, Gordon NH, Silverman P, Budd T, Ravdin PM. A decision aid to assist in adjuvant therapy choices for breast cancer. *Psychooncology*. November 2006;15(11):1001–13.
126. Campbell HE, Taylor MA, Harris AL, Gray AM. An investigation into the performance of the Adjuvant! Online prognostic programme in early breast cancer for a cohort of patients in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 6. Oktober 2009;101(7):1074–84.
127. Candido dos Reis FJ, Wishart GC, Dicks EM, Greenberg D, Rashbass J, Schmidt MK, u. a. An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. *Breast Cancer Res*. 22. Mai 2017;19(1):58.
128. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, Dicks E, Greenberg DC, Rashbass J, u. a. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. Mai 2011;37(5):411–7.

129. Wishart GC, Bajdik CD, Dicks E, Provenzano E, Schmidt MK, Sherman M, u. a. PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2. *Br J Cancer*. August 2012;107(5):800–7.
130. Wishart GC, Rakha E, Green A, Ellis I, Ali HR, Provenzano E, u. a. Inclusion of Ki67 significantly improves performance of the PREDICT prognostication and prediction model for early breast cancer. *BMC Cancer*. 3. Dezember 2014;14(1):908.
131. Hessen KV. Kassenärztliche Vereinigung Hessen. Kassenärztliche Vereinigung Hessen; 2022 [zitiert 19. Februar 2023]. Biomarkerbasierte Tests. Verfügbar unter: <https://www.asv-hessen.de/abrechnung/biomarkerbasierte-tests>
132. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, u. a. A New Molecular Predictor of Distant Recurrence in ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Adds Independent Information to Conventional Clinical Risk Factors. *Clin Cancer Res*. 14. September 2011;17(18):6012–20.
133. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, u. a. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. Januar 2002;415(6871):530–6.
134. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, u. a. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 30. Dezember 2004;351(27):2817–26.
135. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, u. a. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. März 2009;27(8):1160–7.
136. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, u. a. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol [Internet]*. 7. Oktober 2013 [zitiert 6. Januar 2023]; Verfügbar unter: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.50.9984?role=tab>
137. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, u. a. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 16. November 2011;103(22):1656–

64.

138. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. John Wiley & Sons; 2016. 338 S.

139. World Health Organization. Histological typing of breast tumours [Internet]. World Health Organization; 1981 [zitiert 19. Januar 2023]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41520>

140. Wong HS, Subramaniam S, Alias Z, Taib NA, Ho GF, Ng CH, u. a. The Predictive Accuracy of PREDICT: A Personalized Decision-Making Tool for Southeast Asian Women With Breast Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 27. Februar 2015;94(8):e593.

141. Engelhardt EG, Broek AJ van den, Linn SC, Wishart GC, Rutgers EJT, Velde AO van de, u. a. Accuracy of the online prognostication tools PREDICT and Adjuvant! for early-stage breast cancer patients younger than 50 years. *Eur J Cancer*. 1. Juni 2017;78:37–44.

142. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, u. a. Population-Based Validation of the Prognostic Model ADJUVANT! for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 21. September 2016 [zitiert 8. Januar 2023]; Verfügbar unter: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2005.06.178?role=tab>

143. Object object. Validation of the online prediction tool PREDICT v. 2.0 in the Dutch breast cancer population. 11/2017 [Internet]. [zitiert 5. Januar 2023]; Verfügbar unter: https://core.ac.uk/reader/146491264?utm_source=linkout

144. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. April 1993;39(4):561–77.

145. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Mai 2007;96(5):644–7.

146. Schmidt M, Victor A, Bratzel D, Boehm D, Cotarelo C, Lebrecht A, u. a. 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*. Februar 2009;20(2):258–64.

147. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, Braga S, Loi S, Harrison JA, u. a. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract*

Oncol. Oktober 2006;3(10):540–51.

148. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol.* April 1988;15(2 Suppl 1):20–5.

149. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 4. Februar 2012;379(9814):432–44.

150. Azim HA, Azambuja E de, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol.* 1. September 2011;22(9):1939–47.

151. Worldwide cancer data | World Cancer Research Fund International [Internet]. WCRF International. [zitiert 21. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>

152. Krebs - Krebsarten [Internet]. [zitiert 5. Januar 2023]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html

153. Han W, Kim SW, Ae Park I, Kang D, Kim SW, Youn YK, u. a. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer.* 17. November 2004;4(1):82.

154. Yancik R, Havlik RJ, Wesley MN, Ries L, Long S, Rossi WK, u. a. Cancer and comorbidity in older patients: A descriptive profile. *Ann Epidemiol.* 1. September 1996;6(5):399–412.

155. Cai S, Zuo W, Lu X, Gou Z, Zhou Y, Liu P, u. a. The Prognostic Impact of Age at Diagnosis Upon Breast Cancer of Different Immunohistochemical Subtypes: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Population-Based Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2020 [zitiert 5. Februar 2023];10. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.01729>

156. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, u. a. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* Juli 2000;124(7):966–78.

157. Lee AHS, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell M, Ellis IO, Elston CW, u. a. Prognostic

value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Februar 2006;42(3):357–62.

158. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, u. a. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 30. Juli 2010;12(4):207.

159. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer*. 15. November 1991;68(10):2142–9.

160. Cristofanilli M, Lluch A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, Theriault R, u. a. Invasive Lobular Carcinoma Classic Type: Response to Primary Chemotherapy and Survival Outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Februar 2005;23:41–8.

161. Barroso-Sousa R, Metzger-Filho O. Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: results and therapeutic implications. *Ther Adv Med Oncol*. 1. Juli 2016;8(4):261–6.

162. Fortunato L, Mascaro A, Poccia I, Andrich R, Amini M, Costarelli L, u. a. Lobular Breast Cancer: Same Survival and Local Control Compared with Ductal Cancer, but Should Both Be Treated the Same Way? Analysis of an Institutional Database over a 10-Year Period. *Ann Surg Oncol*. 1. April 2012;19(4):1107–14.

163. Guiu S, Wolfer A, Jacot W, Fumoleau P, Romieu G, Bonnetain F, u. a. Invasive lobular breast cancer and its variants: How special are they for systemic therapy decisions? *Crit Rev Oncol Hematol*. 1. Dezember 2014;92(3):235–57.

164. Adachi Y, Ishiguro J, Kotani H, Hisada T, Ichikawa M, Gondo N, u. a. Comparison of clinical outcomes between luminal invasive ductal carcinoma and luminal invasive lobular carcinoma. *BMC Cancer*. 25. März 2016;16(1):248.

165. Ashikari R, Huvos AG, Urban JA, Robbins GF. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer*. 1973;31(1):110–6.

166. Katz A, Saad ED, Porter P, Pusztai L. Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. *Lancet Oncol*. 1. Januar 2007;8(1):55–62.

167. Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M. Invasive lobular breast cancer: A review

of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease.

Semin Oncol. 1. April 2019;46(2):121–32.

168. Rakha EA, Ellis IO. Lobular breast carcinoma and its variants. Semin Diagn Pathol. 1. Februar 2010;27(1):49–61.

169. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, u. a. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast. Cancer. 2008;113(7):1511–20.

170. Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, Wilkerson MD, Rhie SK, Pastore A, u. a. Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. Cell. 8. Oktober 2015;163(2):506–19.

171. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. Juli 1988;6(7):1076–87.

172. Crowe JP, Gordon NH, Hubay CA, Shenk RR, Zollinger RM, Brumberg DJ, u. a. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet. Oktober 1991;173(4):273–8.

173. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, u. a. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. Oktober 2005;16(10):1569–83.

174. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, u. a. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. Br J Cancer. 21. Mai 2007;96(10):1504–13.

175. Clahsen PC, Velde CJH van de, Duval C, Pallud C, Mandard AM, Delobelle-Deroide A, u. a. The utility of mitotic index, oestrogen receptor and Ki-67 measurements in the creation of novel prognostic indices for node-negative breast cancer. Eur J Surg Oncol. 1. August 1999;25(4):356–63.

176. Wiesner FG, Magener A, Fasching PA, Wesse J, Bani MR, Rauh C, u. a. Ki-67 as a

prognostic molecular marker in routine clinical use in breast cancer patients. *The Breast*. 1. April 2009;18(2):135–41.

177. Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrièle V, u. a. Ki67 Expression and Docetaxel Efficacy in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Mai 2009;27:2809–15.

178. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Toyozumi Y, Arima N. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Exp Ther Med*. 1. September 2010;1(5):747–54.

179. Schmitt M, Harbeck N, Thomssen C, Wilhelm O, Magdolen V, Reuning U, u. a. Clinical Impact of the Plasminogen Activation System in Tumor Invasion and Metastasis: Prognostic Relevance and Target for Therapy. *Thromb Haemost*. 1997;78(7):285–96.

180. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M, u. a. 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 Oxf Engl* 1990. Mai 2013;49(8):1825–35.

181. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, u. a. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 1. Februar 2018;19(2):169–80.

182. Maishman T, Copson E, Stanton L, Gerty S, Dicks E, Durcan L, u. a. An evaluation of the prognostic model PREDICT using the POSH cohort of women aged ≤ 40 years at breast cancer diagnosis. *Br J Cancer*. 17. März 2015;112(6):983–91.

183. de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, de Craen AJM, Putter H, van de Velde CJH, u. a. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer*. 16. Februar 2016;114(4):395–400.

184. Grootes I, Keeman R, Blows FM, Milne RL, Giles GG, Swerdlow AJ, u. a. Incorporating progesterone receptor expression into the PREDICT breast prognostic model. *Eur J Cancer*. 1. September 2022;173:178–93.

185. Shen Y, Yang Y, Inoue LYT, Munsell MF, Miller AB, Berry DA. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J Natl*

Cancer Inst. 17. August 2005;97(16):1195–203.

186. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L, Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V, u. a. Risk for Distant Recurrence of Breast Cancer Detected by Mammography Screening or Other Methods. *JAMA*. 1. September 2004;292(9):1064–73.

187. Dawson SJ, Duffy SW, Blows FM, Driver KE, Provenzano E, LeQuesne J, u. a. Molecular characteristics of screen-detected vs symptomatic breast cancers and their impact on survival. *Br J Cancer*. 1. Oktober 2009;101(8):1338–44.

188. Wishart GC, Greenberg DC, Britton PD, Chou P, Brown CH, Purushotham AD, u. a. Screen-detected vs symptomatic breast cancer: is improved survival due to stage migration alone? *Br J Cancer*. 1. Juni 2008;98(11):1741–4.

189. Pathmanathan N, Balleine RL, Jayasinghe UW, Bilinski KL, Provan PJ, Byth K, u. a. The prognostic value of Ki67 in systemically untreated patients with node-negative breast cancer. *J Clin Pathol*. März 2014;67(3):222–8.

190. Ali HR, Dawson SJ, Blows FM, Provenzano E, Pharoah PD, Caldas C. Aurora kinase A outperforms Ki67 as a prognostic marker in ER-positive breast cancer. *Br J Cancer*. 22. Mai 2012;106(11):1798–806.

191. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Mai 2004;22(9):1630–7.

192. Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer*. 15. Februar 2006;106(4):743–50.

193. Glas NA de, Water W van de, Engelhardt EG, Bastiaannet E, Craen AJM de, Kroep JR, u. a. Validity of Adjuvant! Online program in older patients with breast cancer: a population-based study. *Lancet Oncol*. 1. Juni 2014;15(7):722–9.

194. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1982. März 1997;44(5):681–92.

195. Bonastre J, Marguet S, Lueza B, Michiels S, Delaloge S, Saghatchian M. Cost effectiveness of molecular profiling for adjuvant decision making in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. November 2014;32(31):3513–9.

8. Anhang

8.1. Tumorboardprotokoll

Interdisziplinäres Senologisches - Primäres Ca Tumor-Board vom	Name:  Vorname: Geb.:	Alter: Wohnort: Facharzt:
	Vorgestellt durch: Dr. med. _____ Station _____	

Anamnese / Untersuchungsbefund:

Begleiterkrankungen:

Operation	
Datum:	

1

Histologie	pT	N	M	G	R	
Rezeptorstatus	ERICA Estradiol Protein HER-2/neu Ki 67 (MIB-1)		fmol/mg %	PRICA Progesteron Protein p53	fmol/mg	UPA PAI-1 ng/mg Protein ng/mg Protein

2

Rö-Thorax Datum:	
Knochenszintigraphie Datum:	
Oberbauchsono Datum:	
Sonstiges	

3

Therapie	
Vorstellung im Tumorboard	<u>Systemtherapie:</u>
	<u>Radiatio:</u>

8.2. Standardisiertes Anschreiben an die Hausärzte/Gynäkologen

«Arzt»

«Strasse»

«PLZ» «Ort»

7145

08.03.07

Sehr geehrte «Anrede» «Arzt»,

im Rahmen von Langzeit-Follow-up-Erhebungen zu Brusttumoren möchten wir uns bei Ihnen über den Krankheitsverlauf einer Patientin mit Mammakarzinom erkundigen.

Frau «Pat_Name», geb. am «Geb_Dat» wurde bei uns an einem Mammakarzinom operiert und im Rahmen der (Studiename) Studie mit (Behandlungsschema) behandelt. Wir bitten um weitere Informationen über die Patientin.

1. Hat oder hatte die Patientin Rezidiv?
2. Hat oder hatte die Patientin Metastasen?
3. Wann war der letzte Kontakt mit der Patientin?
4. Falls die Patientin verstorben ist, bitten wir um Angabe des genauen Todesdatums und Ursache: Tumorbedingt oder interkurrent.

Wir wären Ihnen verbunden, wenn Sie uns dieses Blatt mit kurzer Notiz zurück faxen (06131-175674) würden.

Mit herzlichem Dank für Ihre Bemühungen,

Ihr Dr. M. Schmidt
- Oberarzt der Klinik -

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich in der Zeit dieser Dissertation unterstützt haben und einen Beitrag zur Anfertigung dieser Arbeit geleistet haben.

Ein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater für die Vergabe dieses interessanten Dissertationsthemas, das Zurverfügungstellen der bereits im Vorfeld retrospektiv ermittelten Daten sowie die zuverlässige und konstruktive Unterstützung im gesamten Prozess der Erstellung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Zudem danke ich dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik für die statistische Beratung und die wertvollen Ratschläge zur Bearbeitung und Auswertung meiner Daten.

Des Weiteren möchte ich mich an dieser Stelle bei meiner gesamte Familie bedanken, die mir immer eine große Stütze war und mich zu dem Menschen geformt hat, der ich heute bin.

Bei meiner Mutter Dr. Henriette Hamm-Harzer für das zeitaufwändige und sorgfältige Korrekturlesen meiner Arbeit sowie die fachlichen Gespräche, mithilfe derer ich wichtige Anregungen für die Ausarbeitung der Arbeit erlangt habe. Meiner Zwillingsschwester Marie Harzer danke ich für die emotionale Unterstützung und den Zuspruch, auf den ich immer zählen konnte. Nicht zuletzt bedanke ich mich herzlich bei meinem Vater Dr. Oliver Harzer, meinem Bruder Jobst Harzer und Dr. Stephan Nienaber für die wertvolle Hilfestellung bei der statistischen Auswertung und Interpretation der Ergebnisse.

10. Tabellarischer Lebenslauf

Clara Dorothea Harzer

geboren am 04. Juli 1997 in Mainz

Klinische Erfahrung

07/2023 – heute	Assistenzärztin Frauenklinik St. Josefs-Hospital in Wiesbaden Chefarzt: Prof. Dr. med. Boris Gabriel
06/2022 – 10/2022	PJ-Tertial Chirurgie DKD Helios Klinik Wiesbaden Chefarzt: Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Nils Habbe M. A. Chirurgie/ Koloproktologie
03/2022 – 06/2022	PJ-Tertial Gynäkologie Marienhaus Klinikum Mainz Chefarzt: Prof. Dr. med. Arnd Hönig Gynäkologische Normalstation, operative Gynäkologie Geburtshilfe und ambulantes Brustzentrum
11/2021 – 06/2022	PJ-Tertial Innere Medizin DKD Helios Klinik Wiesbaden Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. Alexander Eckardt Nephrologie und Gastroenterologie
01/2021 – 02/2021	Famulatur Pädiatrie Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität
09/2020 – 10/2020	Famulatur Gynäkologie Marienhaus Klinikum Mainz
05/2020 – 06/2020	Famulatur Kinder & Jugendmedizin Praxis Dr. Weikel & Dr. Seelig
02/2020 – 03/2020	Famulatur Gynäkologie Praxis Dr. Hamm-Harzer & Dr. Bernd

Studium

09/2015 – 11/2022

Studium der Humanmedizin

Goethe-Universität Frankfurt am Main

Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, 09/2018
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, 10/2021
Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, 11/2022

Schulbildung

2007 – 2015

Hochschulreife

Gymnasium Theresianum Mainz

Abschluss: Abitur, *Note: 1,3*

ab 2009: BEGYS-Klasse (Begabtenförderung mit verkürzter Schulzeit)

Promotion

seit 06/2022

Promotionsthema: „Online-Tool „Predict“ als

Prognosealgorithmus für das Langzeitüberleben bei nodal-negativem Mammakarzinom“

Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. Marcus Schmidt

Abteilung für Konservative und Molekulare Gynäkologische Onkologie, Universitätsfrauenklinik Mainz

Nebenerwerbs-Tätigkeit

09/2017 – 07/2021

Tätigkeit als studentische Hilfskraft, gynäkologische Gemeinschaftspraxis Dr. Hamm-Harzer und Dr. Bernd