

Aus der Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und
Onkologie

Direktor: Prof. Dr. med Wagner

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Untersuchung von Therapieentscheidungen in
Bezug auf aktuelle Leitlinien bei
postmenopausalen Patientinnen mit
Mammakarzinom

Erhebung anhand der Versorgungssituation am
Marburger Universitätsklinikum

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ute Teimann

aus Dortmund

Marburg, 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
08.08.2012

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. U. Wagner

Korreferent: PD Dr. G. Jaques

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	- 1 -
1.1	DAS MAMMAKARZINOM	- 1 -
1.1.1	EPIDEMIOLOGIE	- 1 -
1.1.2	KLASSIFIKATION UND STADIENEINTEILUNG	- 2 -
1.1.3	THERAPIEMÖGLICHKEITEN	- 4 -
1.2	LEITLINIEN	- 6 -
1.2.1	DEFINITION UND ZIELE VON LEITLINIEN	- 6 -
1.2.2	AWMF-STUFENKLASSIFIKATION	- 7 -
1.2.3	IMPLEMENTIERUNG VON LEITLINIEN	- 8 -
1.2.4	LEITLINIEN ZUR THERAPIE DES MAMMA-KARZINOMS	- 9 -
1.3	DER ÄLTERE PATIENT	- 10 -
1.3.1	WANDEL DER ALTERSSTRUKTUR IN DEUTSCHLAND	- 10 -
1.3.2	BESONDERHEITEN IN DER THERAPIE ÄLTERER PATIENTEN	- 12 -
1.3.3	PATIENTENBEZOGENE INDICES IN DER ONKOLOGIE	- 13 -
1.3.4	AKTUELLE BEHANDLUNGSSITUATION	- 14 -
1.4	FRAGESTELLUNG	- 15 -
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	- 16 -
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV UND DURCHFÜHRUNG DER DATENERHEBUNG	- 16 -
2.2	ERSTELLUNG DER DATENBANK	- 17 -
2.3	BEWERTUNG DER PATIENTENDATEN NACH LEITLINIEN	- 22 -
2.4	DARSTELLUNG DER LEITLINIEN	- 23 -
2.4.1	ALLGEMEIN	- 23 -
2.4.2	PRIMÄR SYSTEMISCHE THERAPIE	- 26 -
2.4.3	OPERATIVE THERAPIE	- 27 -
2.4.4	POSTOPERATIVE RADIOONKOLOGISCHE THERAPIE	- 29 -
2.4.5	ADJUVANTE SYSTEMTHERAPIE	- 32 -
2.4.6	BEHANDLUNG FÜR ÄLTERE PATIENTINNEN	- 36 -
2.4.7	SYSTEMTHERAPIE DES METASTASIIERTEN KARZINOMS	- 38 -
2.4.8	LOKOREGIONÄRE THERAPIEOPTIONEN DES METASTASIIERTEN KARZINOMS	- 41 -
2.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG	- 42 -
3	<u>ERGEBNISSE</u>	- 43 -
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV	- 43 -
3.1.1	ALTERSAUFBAU	- 43 -
3.1.2	TUMOR-CHARAKTERISIERUNG	- 45 -
3.1.3	PRÄDIKTIONS- UND PROGNOSEFAKTOREN	- 54 -
3.1.4	COMORBIDITÄTEN UND ALLGEMEINZUSTAND	- 59 -
3.1.5	THERAPIE	- 69 -
3.2	VERGLEICH DER LEITLINIENKONFORM UND NICHT –KONFORM THERAPIERTEN PATIENTINNEN	- 75 -
3.2.1	VERTEILUNG AUF DIE BEOBACHTUNGSZEITRÄUME	- 75 -
3.2.2	ALTERSVERTEILUNG	- 76 -
3.2.3	ALLGEMEINZUSTAND	- 77 -
3.2.4	COMORBIDITÄTEN	- 79 -

4	<u>DISKUSSION</u>	- 80 -
4.1	ZIELE UND ARBEITSHYPOTHESEN DER ARBEIT	- 80 -
4.2	PATIENTENKOLLEKTIV	- 81 -
4.2.1	TUMOR-CHARAKTERISIERUNG	- 81 -
4.2.2	PROGNOSEFAKTOREN	- 82 -
4.2.3	ALLGEMEINZUSTAND UND COMORBIDITÄTEN	- 83 -
4.2.4	THERAPIE	- 87 -
4.3	LEITLINIENKONFORMITÄT	- 90 -
4.4	SCHLUSSFOLGERUNG/ AUSBLICK	- 93 -
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	- 95 -
6	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	- 100 -
7	<u>ANHANG</u>	- 107 -
7.1	TABELLENVERZEICHNIS	- 107 -
7.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	- 109 -
7.3	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 111 -
7.4	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	- 113 -
7.5	DANKSAGUNG	- 114 -
7.6	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	- 115 -
7.7	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	- 116 -

1 Einleitung

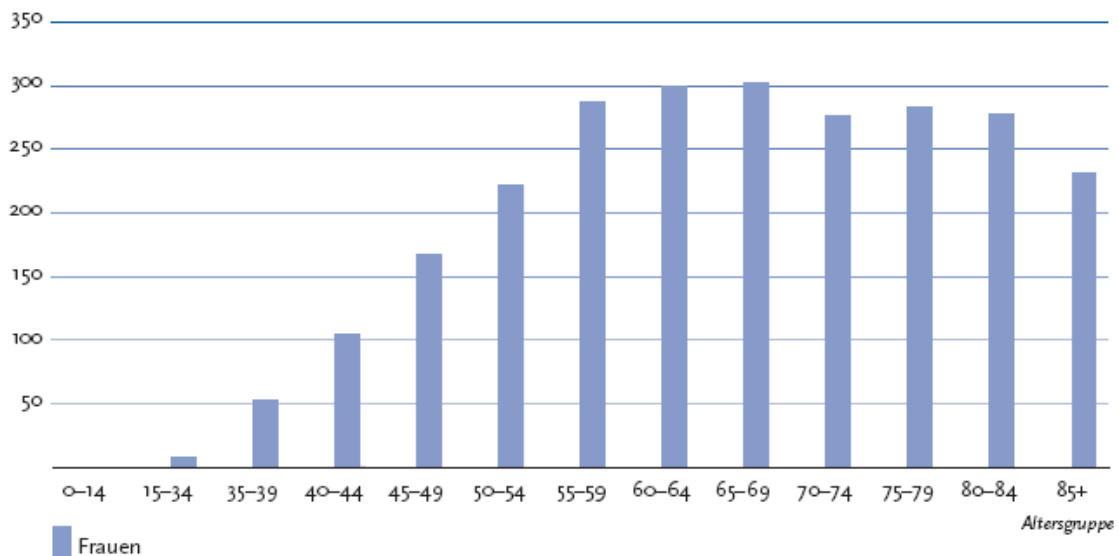
1.1 Das Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Mamma-Karzinom ist mit über 57.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland die häufigste Krebserkrankung der Frau (Robert Koch-Institut 2008).

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes verstarben im Jahr 2003 17 173 Frauen daran. Damit ist das Mamma-Karzinom die am häufigsten zum Tode führende Krebserkrankung bei der Frau.

Bezüglich der Inzidenz so wie auch der Mortalität liegt Deutschland im europäischen Vergleich im Mittelfeld (Klaus Giersiepen 2005).



**Abbildung 1: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2004
Neuerkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen (Robert Koch-Institut 2008)**

Das Risiko an Brustkrebs zu erkranken nimmt mit dem Alter zu. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 61 Jahren (Klaus Giersiepen 2005).

Während die Inzidenz seit 1980 stetig ansteigt, fällt die Mortalität seit Mitte der 1990er Jahre leicht ab. Das Risiko, an einem diagnostizierten Mamma-Karzinom zu sterben, sinkt demnach.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für alle Stadien ca. 81% (Robert Koch-Institut 2008).

1.1.2 Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Klassifikation und Stadieneinteilung sind die Grundlage der späteren Therapieentscheidung. Es ist wichtig diese nach standardisierten Kriterien vorzunehmen, um für jede Patientin einen individuellen Behandlungsplan aufzustellen.

Histologie

Die histologische Typisierung des invasiven Mamma-Karzinoms erfolgt nach der WHO-Definition (WHO 2003). Man unterscheidet im Wesentlichen das invasive duktales, das invasive lobuläre, das tubuläre, das medulläre, das muzinöse und das papilläre Karzinom.

pTNM-Klassifikation

Das Staging des Mamma-Karzinoms erfolgt postoperativ nach der pTNM-Klassifikation (Sobin L 2002). Sie beinhaltet die größte Ausdehnung des Primärtumors (T), das Vorliegen von Metastasen in regionären Lymphknoten (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M).

Tabelle 1: pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (nach (Sobin L 2002))

pT - Primärtumor	
pT x	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT 0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
pT 1	Tumor bis 2cm in größter Ausdehnung
pT 1a	Tumor bis 0,5cm
pT 1b	Tumor 0,5-1cm
pT 1c	Tumor 1-2cm
pT 2	Tumor mehr als 2cm, aber nicht mehr als 5cm in größter Ausdehnung
pT 3	Tumor mehr als 5cm in größter Ausdehnung

pT 4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pT 4a	mit Ausdehnung auf die Brustwand
pT 4b	mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut
pT 4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
pT 4d	inflammatorisches Karzinom
pN – regionäre Lymphknoten	
pN X	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN 0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN 1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
pN 1a	nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2cm)
pN 1b	Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine größer als 0,2cm
pN 1b I	Metastasen in 1-3 Lymphknoten, eine größer als 0,2cm aber alle kleiner als 2cm
pN 1b II	Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, eine größer als 0,2cm, aber alle kleiner als 2cm
pN 1b III	Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus (alle kleiner als 2cm in größter Ausdehnung)
pN1b IV	Metastasen in Lymphknoten 2cm oder mehr in größter Ausdehnung
pN 2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
pN 3	Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna
pM – Fernmetastasierung	
pM X	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM 0	keine Fernmetastasen
pM 1	Fernmetastasen

Grading

Die histopathologische Graduierung erfolgt nach Elston und Ellis (Elston and Ellis 1991).

Den Merkmalen Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate wird jeweils ein Score von 1- 3 zugeordnet. Diese werden addiert und der Summenscore ergibt den Malignitätsgrad.

Tabelle 2: Grading des Mammakarzinoms (Elston and Ellis 1991)

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

Hormonrezeptor-Status und Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2

Die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus ist wichtig, um die Entscheidung für eine endokrine Therapie abzuwägen.

Die Tumorzellen werden auf Progesteron- und Östrogenrezeptoren hin untersucht.

Eine Möglichkeit den Hormonrezeptorstatus anzugeben, stellt der IHC (immunhistochemical assay) (Regan, Viale et al. 2006) dar. Dieser gibt den Prozentsatz der positiven Zellkerne getrennt für den Östrogen- und Progesteronrezeptor an.

Eine weitere Möglichkeit ist der immunreaktive Score (IRS) („Remmele-Score“ (Remmele and Stegner 1987)). Bei diesem wird dem Prozentsatz positiver Tumorzellkerne und der Färbintensität jeweils ein Score-Wert zugeteilt. Das Produkt dieser Score-Werte ergibt den IRS.

Weiterhin wird der Humane Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER-2) bestimmt. Wird dieser überexprimiert, kann mit dem humanen monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) therapiert werden.

Die Überexpression wird mittels Immunhistochemie (IHC) und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) getestet (Wolff, Hammond et al. 2007).

Das Färbemuster der Immunhistochemie wird in negativ (0 und 1+) oder positiv (2+ und 3+) eingeteilt.

Mittels FISH wird die Genamplifikation nachgewiesen.

1.1.3 Therapiemöglichkeiten

Die Therapieentscheidung nach Diagnose eines Mammakarzinoms wird aufgrund der Tumorpathologie nach Empfehlungen der Leitlinien getroffen.

Es gibt verschiedene Therapieprinzipien.

Operation

Grundsätzlich besteht die Indikation zur Operation ggf. nach neoadjuvanter systemischer Therapie. Die Operation beinhaltet sowohl die Exstirpation des Tumors als auch die Biopsie/ Entfernung befallener axillärer Lymphknoten.

Bestehen keine Kontraindikationen (siehe Tabelle 10), wird brusterhaltend (BET) operiert. Dies ist bei etwa 70% aller Karzinome möglich (Winzer

2005). Einer BET muss immer eine adjuvante Strahlentherapie folgen. Liegen Kontraindikationen dafür vor, muss eine modifiziert radikale Mastektomie durchgeführt werden.

Die Axilläre Lymphonodektomie (ALNE) mit Entfernung der Lymphknoten der Level I und II geht mit einigen Komplikationen wie Bewegungseinschränkung, Missempfindungen und Behinderung des Lymphabflusses einher. Die Radikalität dieses Verfahrens und damit auch die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen konnte mit Entwicklung der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie ohne Verlust der Effektivität reduziert werden (Rom J 2009). Indikationen und Kontraindikationen sind in Tabelle 11 und 12 aufgeführt. Ist der Sentinel-Lymphknoten positiv, werden weiterhin mindestens 10 Lymphknoten der Level I und II entfernt.

Adjuvante Strahlentherapie

Je nach Indikation (siehe Tabellen 15- 19) werden postoperativ Restbrust, Thorax, Axilla und weitere Lymphabflusswege bestrahlt, um die Rezidivrate zu senken.

Adjuvante systemische Therapie

Die Möglichkeiten der adjuvanten Systemtherapie sind die Chemotherapie, die endokrine Therapie und die Therapie mit Antikörpern.

Es gibt verschiedene Chemotherapie-Schemata, die bei erhöhtem Rezidivrisiko, z.B. bei Befall axillärer Lymphknoten, in Frage kommen. Genauere Ausführung siehe 2.4 Darstellung der Leitlinien.

Ziel der endokrinen Therapie ist es, durch den antiöstrogenen Effekt die Proliferation der Tumorzellen zu hemmen.

Bei postmenopausalen Patientinnen kommt das Antiöstrogen Tamoxifen und die Gruppe der Aromatasehemmer zur Anwendung (Cheung 2007).

Bei prämenopausalen Patientinnen gibt es zusätzlich die Möglichkeit GnRH-Analoga einzusetzen.

Tamoxifen verhindert das Binden von Östrogen an die Tumorzellen. Es hat sowohl antiöstrogene als auch östrogene Wirkungen. Dabei kommt es zu

folgenden häufigen Nebenwirkungen: Flush, erhöhtes Thromboserisiko, erhöhtes Risiko für Endometriumshyperplasie (Sweetland H. 2006).

Aromatasehemmer (z.B. Anastrozol, Letrozol, Exemestan) inhibieren die Umwandlung von androgenen Vorstufen zu Östrogen. Diese findet bei postmenopausalen Frauen im Fett-, Muskel- und Brustgewebe statt. Als Nebenwirkung der Therapie kommt es vor allem zu Knochendichteverlust (Sweetland H. 2006).

Aromatasehemmer werden bei Kontraindikationen für Tamoxifen oder als „switch“ nach 3- bis 5-jähriger Therapie mit Tamoxifen eingesetzt. Eine Kombination von Tamoxifen mit Aromatasehemmern ist kontraindiziert.

Ein neuer Therapieansatz bei HER2-positiven Tumoren ist die Therapie mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Trastuzumab gegen den Wachstumsfaktorrezeptor HER2. 30% der Mamma-Karzinome weisen eine Überexpression dieses Rezeptors auf (Sweetland H. 2006).

1.2 Leitlinien

1.2.1 Definition und Ziele von Leitlinien

Nach einer Definition des „Institute of Medicine“ sind Leitlinien „systematisch entwickelte Aussagen zur Unterstützung der Entscheidungsfindung von Ärzten und ggf. anderen Gesundheitsberufen sowie Patienten für eine angemessene Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen. [...] Sie sind Orientierungshilfen im Sinne von ‚Handlungs- und Entscheidungskorridoren‘, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder muss.“ (Field MJ 1992).

Leitlinien geben den Stand des Wissens zum Zeitpunkt des Verfassens wieder. Berücksichtigt werden Literaturanalysen, Ergebnisse kontrollierter Studien und Expertenwissen.

Ziel von Leitlinien ist es durch Vermittlung von Wissen eine Verbesserung der medizinischen Versorgung zu erreichen (Kopp 2009). Sie sollen eine

Hilfe bei der Auswahl geeigneter Maßnahmen in individuellen Behandlungssituationen darstellen. (AGO 2006)

Leitlinien sind im Gegensatz zu Richtlinien nicht verbindlich.

Die Entscheidung, ob Empfehlungen der Leitlinien gefolgt wird, liegt bei dem behandelnden Arzt (AGO 2006).

1.2.2 AWMF-Stufenklassifikation

Von der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaft (AWMF) ist eine Stufenklassifikation (S-Klassifikation) entwickelt worden (AGO 2006; Preiss, Timmer et al. 2007). Durch diese Einteilung ist der methodische Hintergrund der Leitlinie sofort ersichtlich.

Leitlinie Stufe 1 (S1): Empfehlung einer Expertengruppe

Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe einer Fachrichtung erarbeitet im Konsens eine Leitlinie. Diese wird vom Vorstand der Fachgesellschaft verabschiedet

Leitlinie Stufe 2 (S2): Konsensbasierte Leitlinie (k) oder Evidenzbasierte Leitlinie (e)

S2-Leitlinien entstehen in einer formalen Konsensusfindung. Es ist auch möglich, dass eine Überarbeitung einer S1-Leitlinie bei Erfüllung der methodischen und inhaltlichen Voraussetzungen als S2-Leitlinie verabschiedet wird.

Leitlinie Stufe 3 (S3): Evidenz- und Konsensbasierte Leitlinie

Die Entwicklung von S3-Leitlinien basiert sowohl auf formalisierten Konsensverfahren als auch auf strukturierter Evidenz- und Literaturanalyse. Es müssen bestimmte Qualitätskriterien erfüllt sein (AGO 2006):

- Validität
- Reliabilität
- Reproduzierbarkeit
- repräsentative Entwicklung
- klinische Anwendbarkeit

- klinische Flexibilität
- Klarheit
- genaue Dokumentation
- planmäßige Überprüfung
- Überprüfung der Anwendung
- Kosten-Nutzen-Verhältnis

1.2.3 Implementierung von Leitlinien

Implementierung bedeutet die Übertragung wissenschaftlicher Erkenntnisse in den Praxisalltag.

Die am sorgfältigsten erarbeitete Leitlinie wird wenig Effekt auf die Qualität der medizinischen Versorgung haben, wenn sie die Ärzte nicht erreicht und nicht überzeugt sie zu befolgen. Die Tatsache, dass Ärzte angeben, sie seien über Leitlinien unterrichtet, bedeutet nicht, dass sie sie in ihre tägliche Praxis einbeziehen (Natsch 2003).

Für Unkenntnis oder Vorbehalte hinsichtlich Leitlinien werden verschiedene Gründe angegeben (Kirchner H 2003): z.B. mangelnde Relevanz der Leitlinien in der Praxis, unzureichende Verbreitung beim Arzt, mangelnde Verfügbarkeit, widersprüchliche Empfehlungen, fehlende Berücksichtigung struktureller Rahmenbedingungen.

Es muss dafür gesorgt werden, dass Leitlinien verstanden, positiv bewertet und umgesetzt werden. Eine sich auf diese Ziele beziehende Strategie umfasst (Hasenbein H. 2003): Kommunikation von Sinn und Zweck der Leitlinie, Einordnung in Handlungskontexte, Erzielung eines Veränderungsbedürfnisses, Aufbrechen bestehender Routinen, Schulungsmaßnahmen, Darstellung und Diskussion praktischer Umsetzungsmöglichkeiten, Reflexion bisheriger Leitlinienverbreitung.

Diese Überlegungen werden im Rahmen von Behandlungspfaden im Krankenhaus, Disease-Management-Programmen (DMP) und Screening-Programmen versucht umzusetzen.

1.2.4 Leitlinien zur Therapie des Mamma-Karzinoms

Die Therapieentscheidung nach Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms erfolgt heute aufgrund von Leitlinien.

Es stehen die S3-Leitlinie, die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und die Empfehlungen der Konferenz in St. Gallen zur Verfügung.

S3-Leitlinie

Die evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie berücksichtigt Aussagen und Empfehlungen von internationalen Leitlinien und Ergebnisse internationaler Studien und Metaanalysen zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms (Kreienberg R 2008).

Erstmals wurde eine S3-Leitlinie zum Thema Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2004 veröffentlicht. Im Februar 2008 wurde eine erste Aktualisierung fertig gestellt. Die Leitlinien stehen zum download auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Senologie zur Verfügung oder können in Buchform beim W. Zuckschwerdt-Verlag bestellt werden.

Die Erstellung einer Leitlinie dieser Entwicklungsstufe beinhaltet eine ausgiebige Literaturrecherche und die Überprüfung der oben genannten Qualitätskriterien. Dafür werden große finanzielle Mittel und ein relativ großer Zeitaufwand benötigt.

Somit ist eine zeitnahe Aktualisierung häufig nicht möglich (AGO 2006).

St. Gallen

Die internationale Konferenz für adjuvante Therapie des primären Mammakarzinoms findet in der Schweiz, St. Gallen, statt. Seit 1978 trifft sich dort alle zwei Jahre ein Ausschuss von 39 Experten aus der ganzen Welt, um neue Empfehlungen zu diskutieren. (Goldhirsch, Wood et al. 2007).

Die Publikationen zu den Konsensus- Empfehlungen sind bisher im Journal of Clinical Oncology und im Annals of Oncologie erschienen.

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

Die Organkommission „Mamma“ der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologien (AGO) besteht aus 35 Mitgliedern und hat es sich zur Aufgabe gemacht in jährlichen Abständen die Literatur zu sichten und zu analysieren (AGO 2004).

Die Empfehlungen stellen einen Expertenkonsensus dar (AGO 2006).

Die präsentierten Leitlinien stehen zeitnah zum download auf der AGO-Homepage zur Verfügung oder können beim W. Zuckschwerdt-Verlag bestellt werden.

1.3 Der ältere Patient

1.3.1 Wandel der Altersstruktur in Deutschland

Die Bundesrepublik Deutschland durchläuft derzeit, wie viele Industrieländer, einen demographischen Wandel.

Die geburtenstarken Jahrgänge, die vor 1965, dem so genannten Pillenknick, zur Welt kamen, werden in den nächsten Jahren das Rentenalter erreichen. Zu dem nimmt die Lebenserwartung immer mehr zu. (Hiddemann W. 2010)

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden hat eine Frau mit 65 Jahren heute eine Lebenserwartung von 20,41 Jahren und mit 80 Jahren eine von 8,97 Jahren (Statistisches Bundesamt 2010).

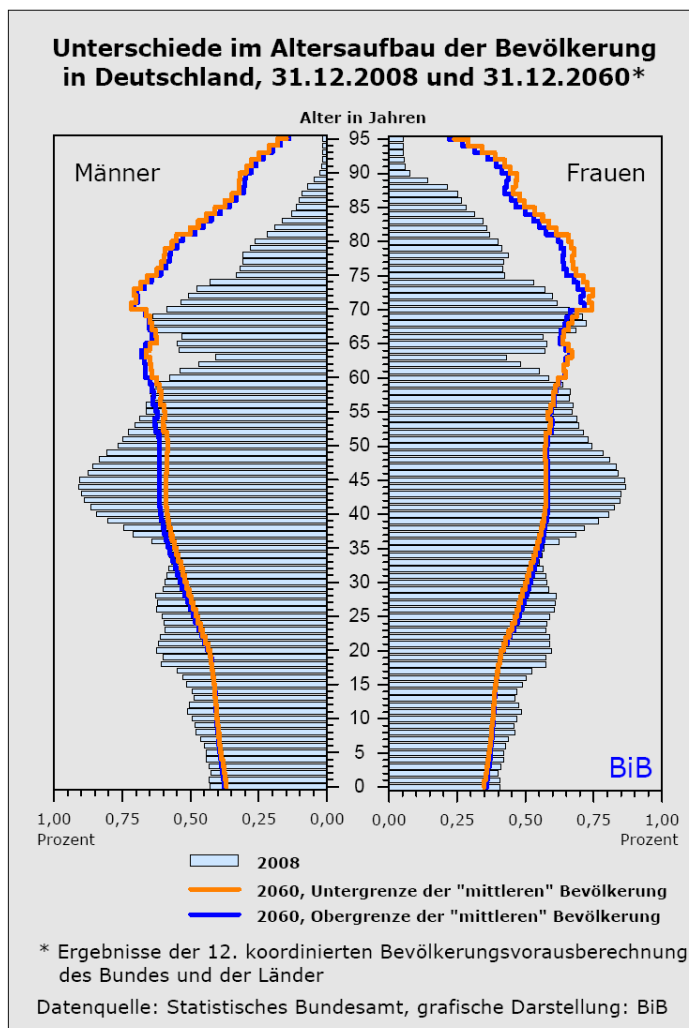


Abbildung 2: Unterschiede im Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland, 31.12.2008 und 31.12.2060 (BiB 2009)

Wie Abbildung 2 des Bundesinstituts für Bevölkerungsforschung zeigt, wird sich nach Prognosen die Zahl der über 75-jährigen von 2008 bis 2060 fast verdoppeln. Die Zahl der über 90-jährigen wird sich demnach sogar verfünffachen.

In Folge dessen wird das zu versorgende Patientenkollektiv in der Zukunft immer älter und mit zunehmendem Alter kann eine steigende Zahl an chronischen, malignen und altersspezifischen Erkrankungen erwartet werden.

1.3.2 Besonderheiten in der Therapie älterer Patienten

Die Definition von Alter und ab welcher Altersgrenze ein Patient als „alt“ zu bezeichnen ist, ist schwierig und wird von vielen Autoren unterschiedlich beschrieben.

Klar ist jedoch, dass aufgrund des Alterns unserer Gesellschaft auf diese Gruppe ein besonderes Augenmerk gerichtet werden muss.

Es ist lange bekannt, dass zunehmendes Lebensalter der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung von Krebsleiden ist (Lichtman, Balducci et al. 2007).

Dies ist die Konsequenz aus der langen Lebenszeit. Diese begünstigt eine längere Exposition gegenüber Kanzerogenen und eine Ansammlung von Gen-Veränderungen, wodurch mutierte Zellen überleben und proliferieren können. So entsteht dann eine Krebserkrankung (Terret, Zulian et al. 2007). 60% aller Patienten, bei denen eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde, sind älter als 65 Jahre (Wedding, Rohrig et al. 2007).

Alter ist mit einer wachsenden Zahl an Komorbiditäten und mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes assoziiert. Diese können Prognose und Überleben beeinflussen und dazu führen, dass die Krebs-Therapie angepasst werden muss (Muss, Biganzoli et al. 2007) (Terret, Zulian et al. 2007).

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein von drei oder mehr Begleiterkrankungen bei Brustkrebspatientinnen einen großen Einfluss auf das Überleben, unabhängig vom Tumorstadium, hat (Satariano and Ragland 1994) (Muss, Biganzoli et al. 2007).

Die Kombination vieler Erkrankungen führt häufig zur Polypharmazie und damit zu Wechselwirkungen zwischen den Medikamenten. Eine retrospektive Studie hat gezeigt, dass ältere Patienten mit einem Prostatakarzinom durchschnittlich fünf verschiedenen Medikamente einnehmen und mehr als neunzehn gefährliche Medikamenteninteraktionen identifiziert werden konnten (Meyerhardt, Tepper et al. 2004) (Terret, Zulian et al. 2007).

Letztlich gibt es viele Besonderheiten, die bei der Therapie des älteren Patienten berücksichtigt werden müssen und die eine Therapieentscheidung verkomplizieren.

1.3.3 Patientenbezogene Indices in der Onkologie

Vor der Therapie einer Krebserkrankung wird standardisiert ein so genanntes Staging durchgeführt. Dabei wird der Tumor mit Histologie, Rezeptoren, Ausdehnung und eventuell Fernmetastasen so präzise wie möglich beschrieben, um die bestmögliche Therapie durchzuführen. Gerade mit zunehmendem Alter ist es wichtig die Behandlungsstrategie nicht nur auf das Karzinom sondern auch auf den Patienten abzustimmen, um die beste Prognose für den Patienten zu erreichen und sowohl Über- als auch Untertherapie zu vermeiden.

Um die patientenbezogenen Prognosefaktoren vergleichbar zu gestalten, werden verschiedene Index-Systeme angewandt.

Die älteste Einteilung, um den Allgemeinzustand eines Patienten zu beurteilen, ist der Karnofsky-Score. Er wurde 1948 entwickelt und reicht von 1 (moribund) bis 10 (normal). 1960 entwickelte die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) einen etwas vereinfachten Score mit 6 Abstufungen (Zimmermann, Burman et al. 2009).

Diese beiden Indices sind in der Onkologie am weitesten verbreitet (Senninger and Preusser 2001).

Karnofsky-Index (Brezinski, Stone et al. 1991):

- 10 - Normal, no complaints
- 9 - Able to carry on normal activity
- 8 - Normal activity but with effort
- 7 - Cares for self, unable to carry on normal activity
- 6 - Requires occasional assistance; can care for most of needs
- 5 - Requires considerable assistance and frequent medical care
- 4 - Disabled; requires special care and assistance

3 - Severely disabled; hospital care indicated; death not imminent

2 - Very sick; hospital care needed; death imminent

1 - Moribund: death near

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (Oken, Creech et al. 1982):

0 - Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g. light house work, office work

1 - Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of walking hours

2 - Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of walking hours.

3 - Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair

4 - Dead

Weltweite Anwendung findet auch die ASA-Klassifikation (American Society of Anaesthesiologists) zur Beurteilung des präoperativen Zustandes des Patienten (Senninger and Preusser 2001).

ASA-Klassifikation (Wolters, Wolf et al. 1996):

1 - Healthy patient

2 - Mild systemic disease – no functional limitation

3 - Severe systemic disease – define functional limitation

4 - Severe systemic disease that is a constant threat to life

5 - Moribund patient unlikely to survive 24 h with or without operation

1.3.4 Aktuelle Behandlungssituation

Die Therapie des älteren Patienten stellt den behandelnden Arzt vor die Herausforderung, ob er sich für oder gegen die Empfehlungen der Leitlinien entscheidet.

Obwohl die Inzidenz von Brustkrebs mit dem Alter zunimmt, fällt die Therapieentscheidung gerade bei den über 70-jährigen Patientinnen oft nicht leitliniengerecht aus (Hancke 2009).

Aufgrund welcher Kriterien diese Entscheidungen getroffen werden, ist nicht klar. Es können nur Vermutungen geäußert werden.

Der häufigste Grund, der angegeben wird, ist die geringere Lebenserwartung aufgrund des fortgeschrittenen Alters und der Comorbiditäten (Bouchardy, Rapiti et al. 2007).

Weitere genannte Gründe sind Angst vor der erhöhten Toxizität systemischer Therapien im Alter (Lichtman, Balducci et al. 2007) und Ablehnung der Therapieoption durch die Patienten selbst oder deren Familien (Dale 2003).

Andere mögliche Gründe sind praktischer Natur: Die Einbindung in den Alltag (Patiententransport, familiärer Kontext) ist zeitaufwändig (Bouchardy, Rapiti et al. 2007).

Für eine objektive Entscheidung für oder gegen Leitlinien-Empfehlungen gibt es zu wenige gesicherte Daten. Obwohl ältere Patienten einen Anteil von 60% aller Tumorpatienten ausmachen, wurden sie initial von klinischen Studien ausgeschlossen (Bouchardy, Rapiti et al. 2007).

Ohne prospektive Studien, die genau dieses Problem thematisieren, können keine speziellen Empfehlungen für das Patientenkollektiv ausgesprochen werden.

Auch welche Auswirkungen die bestehende Unterversorgung hat, ist ohne Studien schlecht beurteilbar.

Fest steht, dass die nichtleitlinienkonforme Therapie bei älteren Brustkrebspatientinnen eine Verschlechterung der Prognose zur Folge hat (Bouchardy, Rapiti et al. 2007).

1.4 Fragestellung

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Arbeit werden anhand eines ausgewählten Patientenkollektivs die Therapieentscheidungen und die

Versorgungssituation am Marburger Universitätsklinikum in Bezug auf aktuelle Leitlinien bei postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom untersucht. Es soll ermittelt werden wie groß der Anteil an Patientinnen ist, dem eine nicht-leitlinienkonforme Therapie empfohlen wurde.

Im Vergleich der leitlinienkonform und -nicht-konform therapierten Patientinnen anhand Patienten-Daten und Tumorcharakteristika soll, wenn Unterschiede herausgearbeitet werden konnten, überprüft werden, ob sich Kriterien finden lassen, die eine Abweichungen von den Therapie-Empfehlungen begründen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Durchführung der Datenerhebung

Zur Erstellung des Patientenkollektivs wurden zunächst alle Protokolle der gynäkologischen Tumorboard-Konferenz der Universitätsfrauenklinik Marburg von September 2003 bis einschließlich Juni 2007 gesichtet.

Die Patienten-Auswahl erfolgte dann anhand der folgenden Kriterien:

- Patientinnen, die in der Universitätsfrauenklinik Marburg stationär aufgenommen wurden
- + ≥ 50 . Lebensjahr
- + postmenopausal
- + Diagnose eines primär frühen oder primär metastasierten Mamma-Karzinom

Von den so ausgewählten Patientinnen wurden dann die Akten über das Archiv bestellt.

Von den identifizierten Patientinnen konnten über 500 Akten im Archiv und in den verschiedenen klinischen Sekretariaten im Klinikum bestellt und eingesehen werden.

Nach Durchsicht dieser Akten ergab sich eine Anzahl von 339 Patientinnen für die Datenerhebung

Die unter 2.2 aufgeführten Parameter für die Datenbank wurden den Patientenakten (Anamnesebögen, Arztbriefe, OP-Berichte, Pathologie-Befunde, Pflegedokumentation, Kurven) und den jeweiligen Dokumentationen im ORBIS-System entnommen und in die erstellte SPSS-Datenbank eingegeben.

Danach erfolgte eine Beurteilung der durch die Tumorboardkonferenz empfohlenen Therapie nach den zum Diagnosezeitpunkt gültigen Leitlinien sowie eine statistische Auswertung der erhobenen Daten.

2.2 Erstellung der Datenbank

Die Datenbank wurde in dem Programm SPSS für Windows Version 15.0 erstellt.

Es wurde die folgende Liste an Parametern aufgestellt, aufgrund derer die Angaben in den Patientenakten und im ORBIS-System erfasst werden sollten.

Charakterisierung der Patientin:

1. Studiennummer: Um die Anonymität zu wahren, wurde jeder Patientin eine fortlaufende Studiennummer zugeteilt. Bei 9 Patientinnen wurde auf beiden Seiten ein Mamma-Karzinom diagnostiziert. Sie wurden jeweils mit zwei Studiennummern als zwei getrennte Fälle berücksichtigt.
2. Lebensalter bei Erstdiagnose
3. Datum der Erstdiagnose (Monat, Jahr)

Charakterisierung des Karzinoms:

4. Histologie
5. Grading (Gx, G1- G4)

6. Ausbreitung des Karzinoms („unifokal“, „weder multizentrisch noch multifokal“, „multizentrisch“, „multifokal“)
7. TNM:
 - 7.1. T (Tx, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4a, T4b, T4c, T4d)
 - 7.2. N (Nx, N0, N1a, N1b, N1b i, N1b ii, N1b iii, N1b iv, N2a, N2b, N3)
 - 7.3. M (Mx, M0, M1)
 - 7.4. R (Rx, R0, R1)
 - 7.5. L (Lx, L neg., L pos.)
 - 7.6. V (Vx, V neg., V pos.)
8. Anzahl der befallenen Lymphknoten (0, 1-3, ≥ 4)
9. Metastasenlokalisierung (Knochen, Leber, Lunge, ZNS, Ovar, Haut, Pleura, Peritoneum, Uterus, Mediastinum)
10. Prognosefaktoren
 - 10.1. Hormonrezeptorstatus: IRS, PP, Her2neu/ Cerb-B2 (negativ, 1+, 2+, 2+ und FISH+, 2+ und FISH-, 3+)

Charakterisierung der Comorbiditäten:

Um die erwartete Multimorbidität der Patientinnen genauer erfassen zu können, sollte sowohl die Anzahl der Erkrankungen als auch die Schwere dieser berücksichtigt werden.

Eine Möglichkeit hierfür stellt der 1968 erstmals von Linn et al. entwickelte CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) dar (Extermann 2000).

Die Erkrankungen werden nach 13 Organsystemen klassifiziert und auf einer Skala von 0 („no problem“) bis 4 („extremely severe or urgent clinical problem“) genauer bewertet. Alle Bewertungen werden addiert und zu einem Score-Wert, dem CIRS, zusammengefasst (Extermann 2000).

Da für diese retrospektive Erhebung keine speziellen Untersuchungsergebnisse jeder Erkrankung der Patientinnen zur Verfügung standen, wäre nur eine unzureichende Bewertung möglich gewesen.

In Anlehnung an den CIRS wurden die Begleiterkrankungen in die folgenden 13 Organsysteme eingeteilt und mit „nicht erkrankt“ (0), „erfolgreich behandelt“ (1), „behandelt“ (2) und „unbehandelt“ (3) genauer charakterisiert.

11. cardiac
12. vascular
13. respiratory
14. Eyes, Ears, Nose, Throat and Larynx
15. upper GI
16. lower GI
17. hepatic
18. renal
19. other genitourinary
20. muskuloskeletal/ Integumentary
21. neurological
22. endocrin/ metabolic
23. psychiatric/ behavioural

Mit den folgenden Parametern wurden einige Erkrankungen speziell erfasst:

24. hypertension
25. adipositas (BMI \geq 30)
26. Leber (Chron. Hepatitis B, Chron. Hepatitis C, Leberzirrhose, Leberfibrose)
27. Niere (Leichte Niereninsuffizienz, Dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Terminale Niereninsuffizienz, Z.n. Nephrektomie, Chron. Niereninsuffizienz)
28. Herz (KHK, Aortenstenose, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörung, Dilatative Cardiomyopathie, Myokarditis, Mitralklappenprolaps, Endocarditis)
29. neurologische Erkrankungen (Z.n. Apoplex, Meningeom, Multiple Sklerose, Z.n. TIA, Schüttellähmung, Demenz, Polyneuropathie, Parkinson, Epilepsie, Synkope)
30. andere Tumorleiden (Magen-Ca, Colon-Ca, Basaliom, Malignes Melanom, Corpus-Ca/ Endometriums-Ca, Ovarial-Ca, Nebennieren-Ca, Rektum-Ca, Leukämie, Lymphom, Plasmozytom, Mamma-Ca, Tonsillen-Ca)

Charakterisierung des Allgemeinzustandes der Patientin:

31. ECOG (0- 4)

32. Karnofsky (1- 10)

33. Stufen der Pflegebedürftigkeit [nach SGB XI §15]

Pflegestufe I (erheblich Pflegebedürftige): Personen, die bei der Körperpflege, der Ernährung oder der Mobilität für wenigstens zwei Verrichtungen aus einem oder mehreren Bereichen mindestens einmal täglich der Hilfe bedürfen und zusätzlich mehrfach in der Woche Hilfen bei der hauswirtschaftlichen Versorgung benötigen.

Pflegestufe II (Schwerpflegebedürftige): Personen, die bei der Körperpflege, der Ernährung oder der Mobilität mindestens dreimal täglich zu verschiedenen Tageszeiten der Hilfe bedürfen und zusätzlich mehrfach in der Woche Hilfen bei der hauswirtschaftlichen Versorgung benötigen.

Pflegestufe III (Schwerstpflegebedürftige): Personen, die bei der Körperpflege, der Ernährung oder der Mobilität täglich rund um die Uhr, auch nachts, der Hilfe bedürfen und zusätzlich mehrfach in der Woche Hilfen bei der hauswirtschaftlichen Versorgung benötigen.

34. Orientierung (aus dem Pflegebericht entnommen: orientiert, desorientiert)

35. ASA (1- 5)

Charakterisierung der Therapie:

Hier wurde jeweils zwischen der empfohlenen und durchgeführten Therapie unterschieden:

36. Behandlung im Rahmen einer Studie

37. lokale Therapie:

37.1. Operation:

37.1.1. entnommene LK (0, 1-9, ≥ 10)

37.1.2. Sentinel Biopsie

37.1.3. BET

37.1.4. Axilladisektion

37.1.5. Mastektomie

37.1.6. Rekonstruktion

37.1.7. Nachresektion mit dem Ergebnis R0

37.2. Radiatio:

37.2.1. subclaviculäre Bestrahlung

37.2.2. Thorax-Bestrahlung

37.2.3. Axilla-Bestrahlung

37.2.4. Brust-Bestrahlung

38. systemische Therapie:

38.1. Chemotherapie:

38.1.1. Taxane

38.1.2. Anthrazykline

38.1.3. Cyclophosphamid

38.1.4. Capecitabin

38.1.5. Vinorelbin

38.1.6. Schemata:

38.1.6.1. FAC

38.1.6.2. FEC

38.1.6.3. EC

38.1.6.4. AC

38.1.6.5. TAC

38.2. Hormontherapie:

38.2.1. Tamoxifen

38.2.2. LhRh-Agonist

38.2.3. Aromatasehemmer

38.2.3.1. Exemestan

38.2.3.2. Anastrozol

38.2.3.3. Letrozol

38.3. Antikörpertherapie

38.3.1. Trastuzumab (Herceptin®)

39. Therapie der Metastasen:

39.1. Bisphosphonate

39.2. Operation

39.3. Bestrahlung

40. relevante Vorbehandlungen:

40.1. Voroperation an der Axilla

40.2. Voroperation an der Mamma

40.3. Vorbestrahlung der Axilla

40.4. Vorherige endokrine Therapie

40.5. Vorherige Chemotherapie

Die Patientendaten wurden dann durch eine selbst entwickelte Verschlüsselung im SPSS den Parametern zugeordnet.

2.3 Bewertung der Patientendaten nach Leitlinien

Um die Therapie der Patientinnen nach den zum Diagnosezeitpunkt geltenden Leitlinien/Empfehlungen bewerten zu können, wurde der betrachtete Zeitrahmen September 2003 bis Juni 2007 in die folgenden Zeiträume eingeteilt.

Bei der Einteilung wurde das jeweilige Publikationsdatum berücksichtigt, zu dem eine vollständige Präsentation der Leitlinien erfolgte.

Die Konsensus- Empfehlungen von St. Gallen erschienen im September 2001 (Goldhirsch, Glick et al. 2001) und 2003 (Goldhirsch, Wood et al. 2003) im Journal of Clinical Oncology und im Oktober 2005 (Goldhirsch, Glick et al. 2005) und Juli 2007 (Goldhirsch, Wood et al. 2007) im Annals of Oncologie. Die Leitlinien der AGO-Kommission Mamma wurden im April 2003 (AGO 2003), Mai 2004 (AGO 2004), Januar 2005 (AGO 2005) und 2006 (AGO 2006) und im März 2007 (AGO 2007) präsentiert und standen dann zeitnah zum download auf der AGO-Homepage zur Verfügung. Die älteren AGO-Leitlinien sind allerdings nicht mehr online verfügbar. So musste die Leitlinie 2004 beim W. Zuckschwerdt-Verlag bestellt werden.

Die Darstellung dieser Empfehlungen erfolgt für die Zeiträume ab Juli 2004 vor dem Hintergrund der Nationalen S3-Leitlinie (Kreienberg R, G et al. 2004) der Deutschen Krebsgesellschaft zum Mammakarzinom.

Tabelle 3: Gültigkeitszeiträume der Leitlinien

Zeitraum:		Gültige Leitlinien		
		St. Gallen	AGO	S3
1	09/2003- 05/2004	2003	2003	--
2	06/2004- 01/2005	2003	2004	2004
3	02/2005- 10/2005	2003	2005	2004
4	11/2005- 01/2006	2005	2005	2004
5	02/2006- 03/2007	2005	2006	2004
6	04/2007- 07/2007	2005	2007	2004

Bei der Bewertung der durch die Tumorboard-Konferenz empfohlenen Therapie wurde zwischen „leitliniengerecht“ und „nicht leitliniengerecht“ differenziert. Patientinnen, die in eine Therapie-Studie eingeschlossen wurden, galten als „leitliniengerecht“ behandelt.

2.4 Darstellung der Leitlinien

2.4.1 allgemein

Die folgende Darstellung fasst für jeden Zeitraum die gültigen Leitlinien zusammen. Es wird dabei auf die Therapie-Empfehlungen für postmenopausale Patientinnen mit einem primär frühen oder primär metastasierten Mammakarzinom eingegangen. Rezidive oder spätere Metastasierungen wurden nicht berücksichtigt.

Bei Erstellung dieser Zusammenfassung wurde die S3-Leitlinie 2004 als Grundlage angesehen, die durch die anderen beiden Empfehlung (AGO und St. Gallen) ergänzt wird.

Die S3-Leitlinie gibt grundlegende und allgemein gefasste Empfehlungen. Da sie durch St. Gallen und AGO konkretisiert werden, kommt die S3-Leitlinie nicht einzeln zur Darstellung. Sollten zwischen den Leitlinien Widersprüche auftreten, werden diese kenntlich gemacht.

Die Präsentation erfolgt vornehmlich in Form von Tabellen. In der ersten Spalte werden die Therapieempfehlungen aufgelistet. Jeder Empfehlung

wird zu jedem Zeitpunkt eine Bewertung nach den Empfehlungsgraden der AGO (s.u.) zugeteilt. Die Bedeutung der Empfehlungsgrade bleibt für alle Zeiträume gleich.

Die AGO hat nicht jede Empfehlung in jeder Leitlinie aufgeführt und bewertet. Dies ist durch grau hinterlegte Felder gekennzeichnet.

In der adjuvanten Situation werden Pfeilschemata nach den Konsensusempfehlungen aus St. Gallen aufgeführt, die durch auf AGO-Empfehlungen basierende Tabellen ergänzt werden.

Die Therapieentscheidungen nach St. Gallen basieren auf einer Einteilung in Risiko-Kategorien. Für die hier berücksichtigten Zeiträume gibt es zwei unterschiedliche Einteilungen:

Risiko-Kategorien (nach St. Gallen 2003): gültig für die Zeiträume 1- 3

Tabelle 4: Risiko-Kategorien (nach St. Gallen 2003)

minimales Risiko:	<ul style="list-style-type: none"> • ER u./o. PR positiv + pT ≤ 2 cm + G 1 + Alter: ≥ 35 Jahre
durchschnittliches Risiko:	<ul style="list-style-type: none"> • ER u./o. PR positiv + eine der folgenden Eigenschaften: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pT > 2 cm ▪ G 2-3 ▪ Alter: < 35 Jahre • ER u. PR negativ

Risiko-Kategorien (nach St. Gallen 2005): gültig für die Zeiträume 4- 6

Tabelle 5: Risiko-Kategorien (nach St. Gallen 2005)

niedriges Risiko:	<ul style="list-style-type: none"> • N0 + pT ≤ 2 cm + G 1 + V 0 + HER2/neu neg. + Alter: ≥ 35 Jahre
-------------------	---

durchschnittliches Risiko:	<ul style="list-style-type: none">• N 0+ eine der folgenden Eigenschaften:<ul style="list-style-type: none">▪ pT> 2 cm▪ G 2-3▪ V pos▪ HER2/neu pos.▪ Alter: < 35 Jahre• N pos. (1-3 Nn. involviert)+ HER2/neu neg.
hohes Risiko:	<ul style="list-style-type: none">• N pos. (1-3 Nn. involviert)+ HER2/neu pos.• N pos. (≥4 Nn. involviert)

Empfehlungsgrade (nach AGO):

++ Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von großem Vorteil, kann uneingeschränkt empfohlen werden und sollte durchgeführt werden.

+ Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von eingeschränktem Vorteil und kann durchgeführt werden.

+/- Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention hat bisher keinen Vorteil gezeigt und kann in Einzelfällen durchgeführt werden. Aufgrund der Datenlage kann keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden.

- Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention kann für die Patientin von Nachteil sein und sollte eher nicht durchgeführt werden.

-- Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist von Nachteil und sollte auf jeden Fall vermieden bzw. unterlassen werden.

2.4.2 primär systemische Therapie

2.4.2.1 Chemotherapie

Indikationen

Tabelle 6: Chemotherapie- Indikationen

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
Primär inoperables Karzinom	++	++	++	++	++	++
Inflammatorisches Karzinom	++	++	++	++	++	++
Operables Karzinom + Wunsch d. Brusterhaltung	++	++				
Operables Karzinom + Rezeptor-neg Karzinom	++	++				
klare Indikation für eine postoperative Chemotherapie gegeben			+	+	+	+

Therapieschema

Tabelle 7: Chemotherapie- Therapieschemata

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
4x AC	+	+	+	+	+	
Zur Verbesserung d. Operabilität: sequenzielle anthrazyklinhaltige CHT gefolgt von Taxanen	++	++				
AC gefolgt von Docetaxel			+	+	+	+
4x FEC		+	+	+	+	
DAC					+	+
AP-CMF					+	+
P weekly → FAC					+/-	+/-
Dose-Dense E → P					+/-	+/-

2.4.2.2 endokrine Therapie

Indikationen:

Tabelle 8: endokrine Therapie- Indikationen

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
Hormonrezeptorpositives Karzinom + mindestens eines der folgenden Kriterien: - inoperabler Tumor (Ziel: sekundäre R0-Resektion) - inoperable Patientin - Chemotherapie kontraindiziert	+/-	+/-	+	+	+	+
Wunsch der Patientin	+/-	+/-	+	+		

2.4.2.3 Antikörper-Therapie bei Her2-positiven Tumoren

Tabelle 9: Antikörper-Therapie- Therapieschemata

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
CT + Trastuzumab neoadjuvant					+	+
CT + Trastuzumab adjuvant					++	++

2.4.3 operative Therapie

2.4.3.1 BET

Kontraindikationen

Tabelle 10: BET-Kontraindikationen

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
Multizentrität	++	++	++	++	++	++
keine R0-Resektion	++	++	++	++		++
Kontraindikation gegen postoperative Radiatio	+	+	++	++		

Inflammatorisches Karzinom	-	++	++	++		++
Mikrokalzifikationen		++	++	++	++	++
Strahlentherapie nicht durchführbar			+	+	++	++

2.4.3.2 Sentinel Biopsie als alleinigen Axillaeingriff

Indikationen

Tabelle 11: SLNE- Indikationen

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
Klinisch neg. Axilla (cN0)	++	++	++	++		++
Tumore < 3cm	++					
Tumore ≤ 2cm		++	++	++	++	++
T2			+/-	+/-	+	+
Multifokalität	+	+	+	+	+	+
nach prim. Chemotherapie	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

Kontraindikationen

Tabelle 12: BET- Kontraindikationen

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
Multizentrische Tumore	+/-	+	-	-	+/-	-
Voroperation in der Axilla	--		--	--		+
Klinisch-bildgebender Verdacht auf Lymphknotenbefall			--	--		
Ausgedehnte Vor-OP in der Brust			--	--		+/-
Inflammatorisches Ca			--	--		++
bei älteren Patientinnen						+

2.4.3.3 Entnahme von ≥ 10 Lymphknoten

Indikationen

Tabelle 13: Entnahme von ≥ 10 Lymphknoten- Indikationen

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
Invasives Carzinom < 1 mm						-
Ältere Pat. mit T1, rezeptor- pos., cN0, G1-Tumor						-
SN +						++
SN+ (mic)						+
SN (i+)						--

2.4.3.4 operative Therapie nach prim. system. Therapie

Zeitpunkt

Tabelle 14: Zeitpunkt der Operation nach primär systemischer Therapie

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
innerhalb von 2 (4) Wochen nach Abschluss des letzten Chemotherapie-Zyklus und Durchschreiten des Leukozyten- Nadir	++	++	++	++	++	

2.4.4 postoperative radioonkologische Therapie

2.4.4.1 nach BET

Bestrahlungsfeld/ -art

Tabelle 15: Bestrahlung nach BET

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
Gesamte Restbrust	++	++	++	++	++	++
Boost bei N0, Rez. +, R0	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

2.4.4.2 nach Mastektomie

Indikationen

Tabelle 16: Bestrahlung nach Mastektomie- Indikationen

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
> 3 befallene LK	++	++	++	++	++	++
T4-Karzinom	++	++	++	++	++	++
T3- Karzinom	+	+	+	+	++	++
R1 oder R2-Resektion	+	+	+	+	++	++
1-3 Lymphknoten befallen	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Tumorgröße 3-5 cm	+/-					
Mutizentriätät	+/-					
Lymph-/ Hämangiosi	+/-					
Pectoralisfaszie/ Abstand < 5 mm	+/-					
Multifokalität	+/-					
neg.Rezeptoren	+/-					
Grading III	+/-					
Diffuse Mikrokalzifikationen	+/-					
Z.n. non in sano Biopsie(n)	+/-					

Zeitpunkt der Bestrahlung

Tabelle 17: Bestrahlung nach Mastektomie- Zeitpunkt

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
analog zur adjuvanten Therapie	++	++				
sequenziell zu CMF						
Indikationsstellung vor primärer Chemotherapie (cN+, cT3/4 a-d)	++	++	++	++	++	++

2.4.4.3 Bestrahlung der Axilla

Indikationen

Tabelle 18: Bestrahlung der Axilla- Indikationen

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
pN2 (wenn nur Level I operiert)	+	+	+	+	+	+
cN+ ohne Axilla-OP	+					
pNo aber nur <7 LK entfernt	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
SLN-	-	-	-	-	-	-
bei Ausräumung Level I + II	-	-	-	-	-	-
Axilla-OP nicht möglich		+	+	+	+	+

2.4.4.4 Bestrahlung weiterer Lymphabflusswege

Indikationen

Tabelle 19: Bestrahlung weiterer Lymphabflusswege- Indikationen

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
Supraclaviculär bei pN2	++					
Supraclaviculär bei Befall der Axillaspitze	++					
Supraclaviculär bei RT parasternaler LK	+/-					
Mammaria inter LK	+/-					

2.4.4.5 nach Chemotherapie

Zeitpunkt

Tabelle 20: Zeitpunkt der Bestrahlung nach Chemotherapie

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
Radiotherapie so früh wie möglich nach Chemotherapie - sequenziell zu anthrazyklinhaltiger Chemotherapie - sequenziell/ simultan zu CMF	++	++	++	++		

- simultan zu Tamoxifen						
-------------------------	--	--	--	--	--	--

2.4.5 adjuvante Systemtherapie

2.4.5.1 Schemata nach St. Gallen

Schema nach St. Gallen 2003: Gültig für die Zeiträume 1- 3

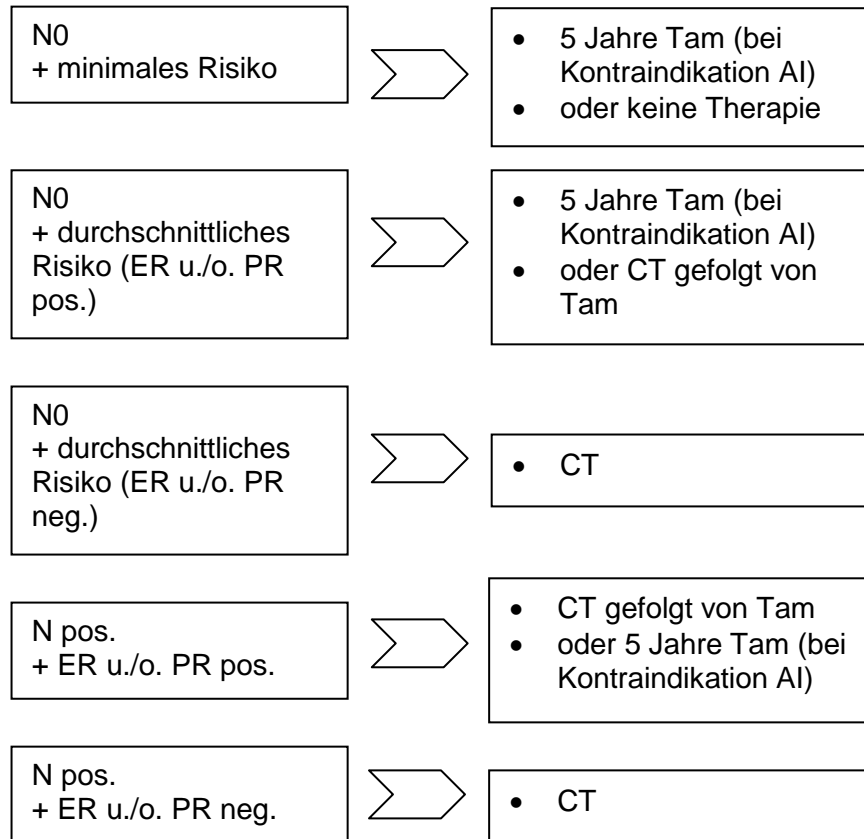


Abbildung 3: Schema nach St. Gallen 2003: Gültig für die Zeiträume 1- 3

Schema nach St. Gallen 2005: Gültig für die Zeiträume 4- 6

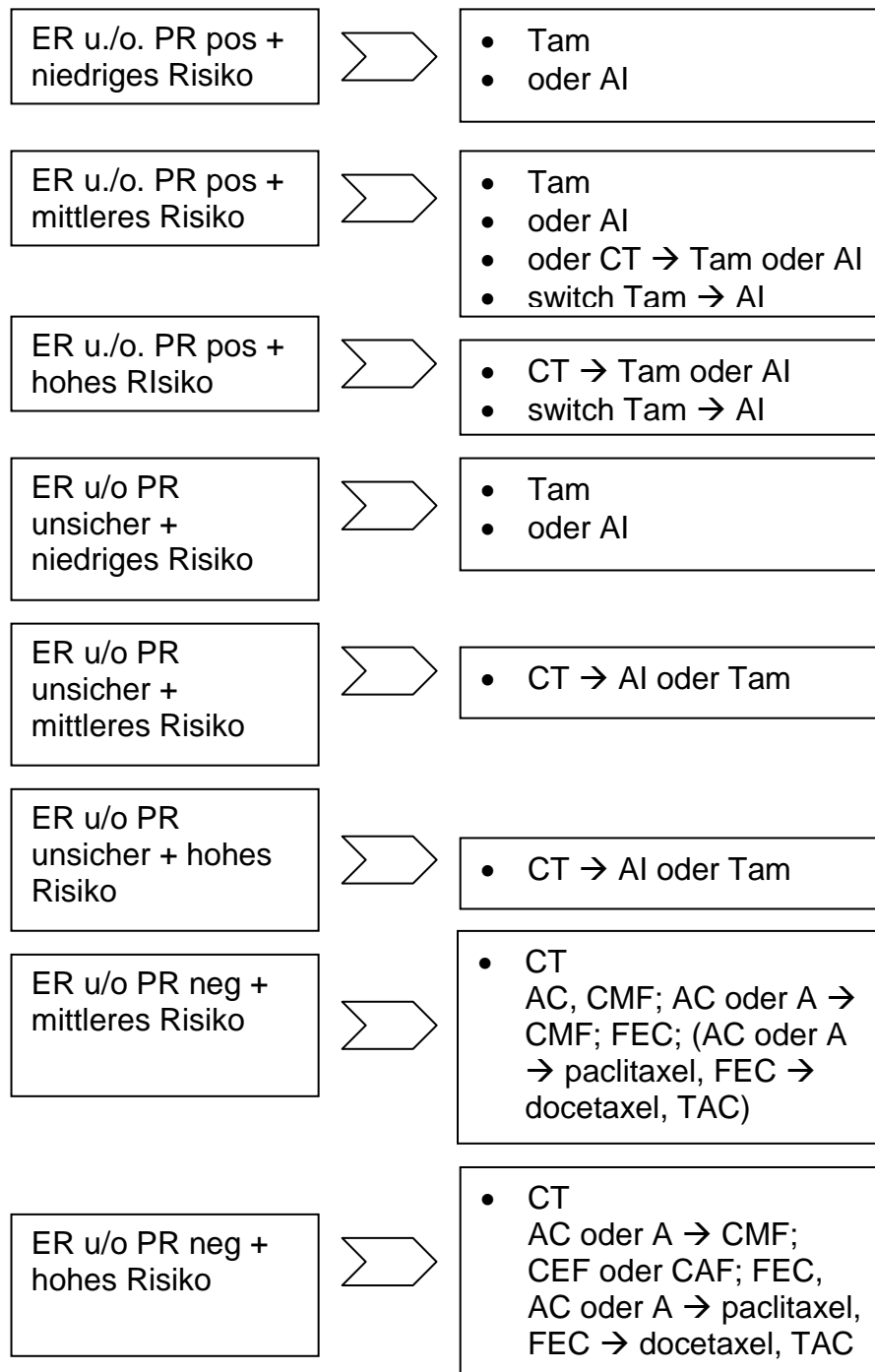


Abbildung 4: Schema nach St. Gallen 2005: Gültig für die Zeiträume 4- 6

2.4.5.2 Tamoxifen und Aromatasehemmer

Tabelle 21: Tamoxifen und Aromatasehemmer- Therapieschemata

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
5 Jahre Tamoxifen 20mg (wenn mit Chemo, dann in Sequenz)	++	++	++	++	++	++
Anastrozol (AI) bei rel./absoluter KI gegen Tamoxifen	++	++	++	++	++	++
Anastrozol 5 Jahre			+	+	+	+
Letrozol 5 Jahre			+	+	+	+
Sequenz Tamoxifen → Aromatasehemmer	+/-					
Exemestan nach 2-3 Jahren Tam		+	+	+	+	++
Anastrozol nach 2- 3 Jahren Tam		+/-	+	+	+	++
Letrozol 2- 5 Jahre nach 5 Jahren Tam		+	+	+		+
Exemestan 5 Jahre nach 5 Jahren Tam						+
Anastrozol 3 Jahre nach 5 Jahren Tam						+
Anastrozol nach Chemotherapie	-					
Tamoxifen in Kombination mit Aromatasehemmern	--	--	--	--	--	--

2.4.5.3 adjuvante Chemotherapie

Tabelle 22: adjuvante Chemotherapie- Therapieschemata

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
Anthrazykline (Nachweis des Benefits nur für Dreierkombination)	++	++	++	++	++	++

FAC/FEC (6 Zyklen)	++	++	++	++	++	++
E x 4 → CMF x 4			+	+	++	+
CMF (6 Zyklen)	+	++	++	++	++	++
bei Kontraindikationen für Anthrazykline: CMF	++	++	++	++	+	
bei Kontraindikationen für Anthrazykline: DC, D/Carbo/Trastuzumab (bei Her2 pos. Tumor)					+	+
Taxane	+/-					
Taxane nur bei N pos.		+	+	+	++	++
Paclitaxel: bei N+, Rez-	+	+				
Docetaxel: bei N+	+	+				
adjuvante Hochdosistherapie	-	-				

2.4.5.4 adjuvante Antikörper-Therapie (Trastuzumab)

Indikationen

Tabelle 23: adjuvante Antikörper-Therapie- Indikationen

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
N pos.					++	
N neg. mit zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. T ≥ 1cm)					+	

Kombinationstherapie

Tabelle 24: adjuvante Antikörper-Therapie- Therapieschemata

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
simultan zu adjuvanter/neoadjuvanter Chemotherapie					++	
nach Anthrazyklinen oder nach Anthrazyklinen simultan zu Taxanen					+	
simultan zu Taxanen					+	++
simultan zu Platin/ Docetaxel						++

simultan zur Strahlentherapie					+	
simultan zur endokrinen Therapie					+	
bei KI zu Anthrazyklinen: D Carbo + H					+	

Zeitpunkt/ Dauer der Therapie

Tabelle 25: adjuvante Antikörper-Therapie- Zeitpunkt/ Dauer

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
Beginn bis zu 3 Monaten nach Chemo- bzw. Strahlentherapie					++	++
Dauer 1 Jahr					++	++
Dauer 2 Jahre					--	--

Dosierung

Tabelle 26: adjuvante Antikörper-Therapie-Dosierung

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
2 (4) mg/kg wöchentlich					++	++
6 (8) mg/ kg 3-wöchentlich					++	++

2.4.6 Behandlung für ältere Patientinnen

2.4.6.1 Definition der Altersgruppen

young elderly	65-74 Jahre
elder elderly	75-84 Jahre
senil	≥ 85 Jahre

2.4.6.2 Standardtherapie

Indikation

Tabelle 27: Standardtherapie- Indikation

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
wenn Lebenserwartung > 5 Jahre, gute Gesundheit und akzeptable Comorbiditäten – Charlson ≤ 2			++	++	++	++

Therapieformen

Tabelle 28: Standardtherapie- Therapieformen

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
BET			+	+	+	++
endokrine Therapie			++	++	++	++
Chemotherapie			+	+	+	+
Sentinel node excision						+

2.4.6.3 reduzierte Standardtherapie

Indikationen

Tabelle 29: reduzierte Standardtherapie- Indikationen

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
schwache Patientinn mit einer Lebenserwartung < 5 Jahre, Charlson ≥ 3			++	++	++	++

Therapieformen

Tabelle 30: reduzierte Standardtherapie- Therapieformen

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
keine axilläre Ausräumung (≥ 60 Jahre, klinisch N0, Rez. pos)			+	+	+	+
keine Bestrahlung (≥ 70 Jahre, pT1, pN0, Rez. pos)			+	+	+	+

Hypofraktionierte Bestrahlung			+	+	+	+
-------------------------------	--	--	---	---	---	---

2.4.7 Systemtherapie des metastasierten Karzinoms

2.4.7.1 endokrine Therapie

Indikationen

Tabelle 31: metastasiertes Karzinom- endokrine Therapie- Indikationen

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
erste Wahl bei positivem (unbekanntem) Hormonrezeptorstatus	++	++	++	++		++

Therapieschemata

Tabelle 32: metastasiertes Karzinom- endokrine Therapieschemata

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
1st line Behandlung						
Aromatasehemmer	++	++	++	++	++	++
Tamoxifen	+	+	++	++	++	++
Fulvestrant		+/-	+/-	+/-	+/-	+
Toremifen		+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
MPA/ MA					+/-	+/-
Behandlung nach AH						
Tamoxifen	++				++	++
Gestagene	+					
Fulvestrant	+/-				+	+
AH> Gestagene		++				
Fulvestrant = Anastrozol		+				
nach gemischter Vorbehandlung						
Exemestan nach AH		+				
Tam nach Anastrozol		+				
AH nach Tam		+	++	++	++	++
Fulvestrant nach Tam			+	+	+	+
Tamoxifen nach Tam					+	+

MPA/MA nach Tam					+	+
Fulvestrant		+				
Fulvestrant nach Tam → AH		+			+	+

2.4.7.2 zytostatische Therapie

Therapieschemata

Tabelle 33: metastasiertes Karzinom- zytostatische Therapieschemata

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
Monotherapie						
Doxo, Epi, Mitox (A), liposomale (Alip)	++	++	++	++	++	++
Taxane	++	++	++	++	++	++
Vinorelbin	++	++	++	++	+	+
Polychemotherapie						
A + T	++	++	++	++	++	++
Doc + Cap nach Anthrazyklinvorbehandlung	++	++	++	++	+	+
T+ Gemcitabine nach Anthrazyklinvorbehandlung					++	++
(F) + A + C oder Alip + C	++	++	++	++	++	++
Pac + Gemzar nach adj. Anthrazyklinvorbehandlung		+	++	++		
BMF (Bendamusin)					+/-	+/-
CMF (1+8) bei reduzierter Therapierbarkeit	++	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
nach Anthrazyklinvorbehandlung:						
Docetaxel		++	++	++	++	++
Paclitaxel		++	++	++	++	++
Capecitabin		+	+	+	++	++
peg-liposomales Doxorubicin		+	+	+	+	+
Vinorelbin		+	+	+	+	+
Gemcitabin		+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
nach Anthrazyklin und Taxan-Vorbehandlung						
experimentelle Therapie in		++	++	++	++	++

Studie						
capecitabin		+	+	+	++	++
pegliposomales Doxorubicin		+	+	+	+	+
Vinorelbin		+	+	+	+	+

2.4.7.3 Trastuzumab

Zeitpunkt/ Dauer der Behandlung

Tabelle 34: metastasiertes Karzinom- Trastuzumab-Therapie- Zeitpunkt/ Dauer

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
nach zytostatischer Vorbehandlung als Monotherapie	++	++				
Start der Behandlung so früh wie möglich	+	++	++	++	++	++
Behandlung bis Progress		++	++	++		++
Behandlung über Progress hinaus		+/-	+/-	+/-		+/-
für 1 Jahr					++	
für 2 Jahre					--	

Dosierung

Tabelle 35: metastasiertes Karzinom- Trastuzumab-therapie- Dosierung

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
Wöchentliche Applikation		++	++	++	++	++
Applikation alle drei Wochen		+	+	+	++	+

Kombinationsbehandlung

Tabelle 36: metastasiertes Karzinom- Trastuzumabtherapie- Kombinationsbehandlung

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
mit Paclitaxel	++	++	++	++	++	++
mit anderer Chemotherapie	+					
mit Docetaxel		+	++	++	++	++
mit Paclitaxel/ Carboplatin		+	++	++	++	++

mit Docetaxel/ Carboplatin + Vinorelbin		+				
mit Tamoxifen		--	+/-	+/-	+/-	+/-
mit Aromatasehemmer		+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
mit Anastrozol						+
mit Docetaxel/ Platinumkomplexe			+/-	+/-	+	-
mit Epirubicin/ Cyclophosphamid			+/-	+/-	+/-	+/-
mit Capecitabine			+/-	+/-	+	+
mit Gemcitabine			+/-	+/-	+	+
mit (Peg-)liposomal Doxorubicin			+/-	+/-	+	+

2.4.7.4 Bavacicumab

Kombinationsbehandlung

Tabelle 37: metastasiertes Karzinom- Bavacicumab-herapie-Kombinationsbehandlung

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
mit Paclitaxel					+/-	+/-
mit Capecitabine						-

2.4.8 Lokoregionäre Therapieoptionen des metastasierten Karzinoms

Tabelle 38: lokoregionäre Therapieoptionen des metastasierten Karzinoms

Metastasenlokalisation:	Therapieoptionen
ossäre Metastasierung	- Lokale Radiotherapie - Osteosynthese - ab Zeitraum 2: Bisphosphonate → s.u.
Lebermetastasen	- Leberteilresektion (nur bei spez. ausgewählten Patienten)
Lungenmetastasen	- Lungenteilresektion - ab Zeitraum 6: Regionale Chemotherapie,

	regionale Strahlentherapie, Thermoablation
maligner Pleuraerguss	- Thorakoskopie und talk-Pleurodese - Instillation von Medikamenten
maligner Ascites	- Entlastungspunktion - lokale Chemotherapie
maligner Perikarderguss	- Drainage - US-Punktion
Weichteil-Metastaseirung	- lokale Radiotherapie
ZNS-Metastasen	- Operation - Bestrahlung
Knochenmarkskarzinose mit Panzytopenie	- niedrigdosierte z.B. wöchentliche Chemotherapie

Indikation für Bisphosphonate

Tabelle 39: Therapieoptionen des metastasierten Karzinoms- Bisphosphonate

Zeitraum	1	2	3	4	5	6
Hypercalcämie		++	++	++	++	++
Knochenschmerzen		++	++	++	++	++
Osteolytische Metastasen		++				
Tumor-Therapie-induzierte Osteopenie		++	++	++	++	++
osteoplastische Metastasen (asymptomatisch)		+/-				
Prävention von ossären Metastasen:		+/-	+	+	++	+
Prävention von Knochendichteverlust bei erhöhtem Osteoporoserisiko		+	+	+		+

2.5 Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung erfolgte wie die Erstellung der Datenbank mit dem Programm SPSS für Windows Version 15.0.

Die zu Grunde liegenden Fragestellungen haben vor allem beschreibenden Charakter.

- Häufigkeitsverteilungen
- Mittelwert, ggf. Standardabweichung
- Median

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Altersaufbau

In die vorliegende Untersuchung gehen die Daten von insgesamt 339 postmenopausalen Patientinnen ein.

Für die Erhebung des Patientenalters wird jeweils das Alter bei Diagnosestellung verwendet.

Die jüngste Patientin ist 50 Jahre und die älteste Patientin ist 96 Jahre alt. Das Durchschnittsalter beträgt 69,66 Jahre.

Die Altersstruktur des Patientenkollektivs stellt sich wie folgt dar:

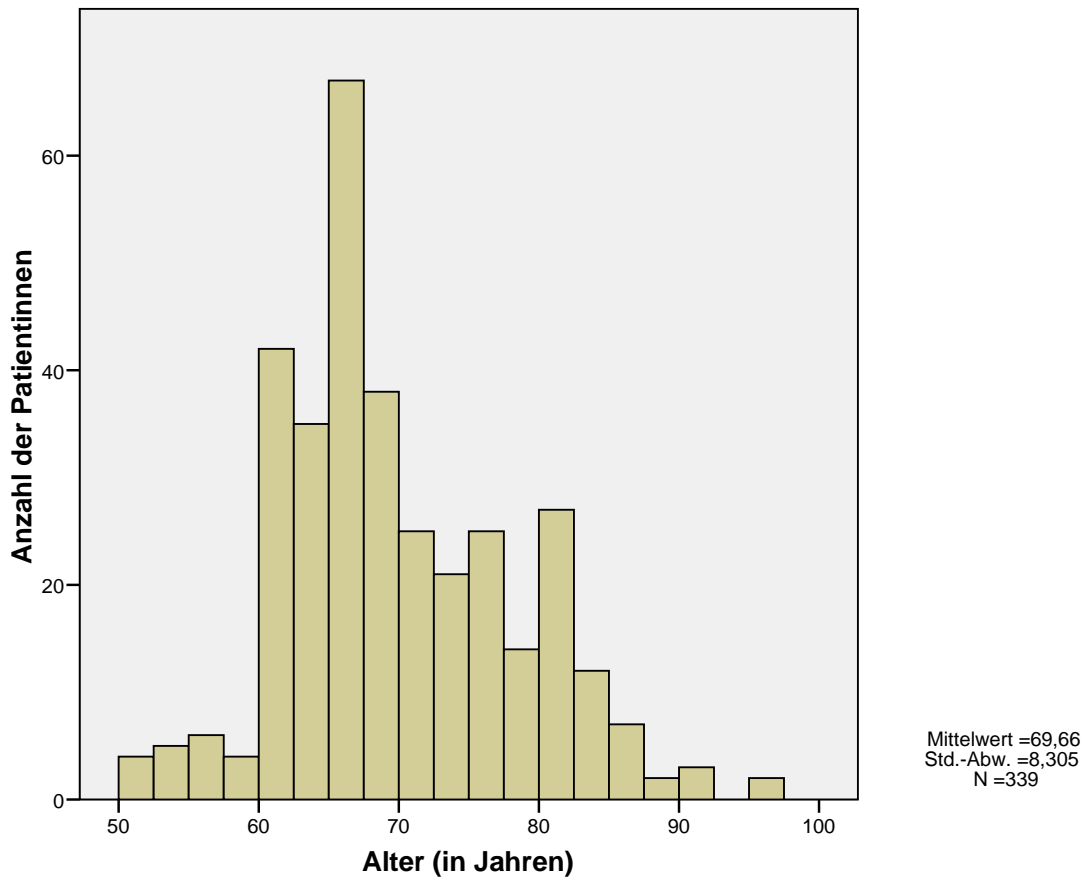


Abbildung 5: Altersstruktur des Patientenkollektivs

Um die Ergebnisse übersichtlicher gestalten zu können, wurden die Patientinnen in Altersgruppen eingeteilt.

Die Altersgruppen 2, 3 und 4 entsprechen der Einteilung durch die AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) in ihren Leitlinien 2005.

Die Altersgruppe 1 ergibt sich durch die Auswahlkriterien dieser Arbeit.

Tabelle 40: Altersgruppen

Altersgruppe	Patientenalter (in Jahren)
1	50- 64
2 „young elderly“	65- 74
3 „elder elderly“	75- 84
4 „senil“	≥ 84

Es ergibt sich die folgende Häufigkeitsverteilung:

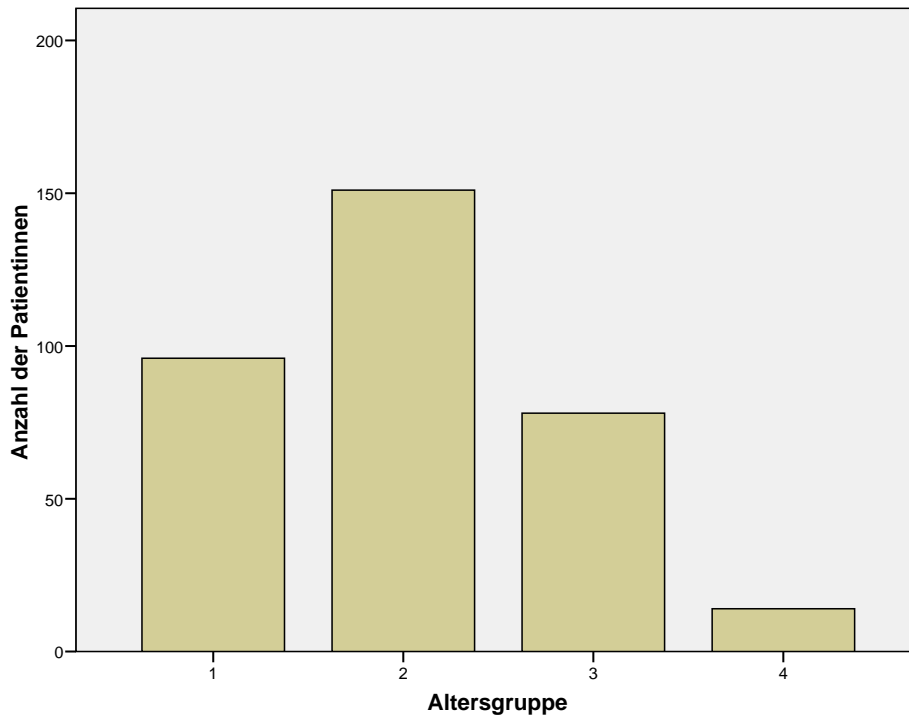


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung (Altersgruppen)

28,3% (96) der Patientinnen wurden der Altersgruppe 1, 44,5% (151) der Altersgruppe 2, 23,0% (78) der Altersgruppe 3 und 4,1% (14) der Altersgruppe 4 zugeteilt.

3.1.2 Tumor-Charakterisierung

Primärtumor

Die Größe des Primärtumors, eingeteilt nach der TNM-Klassifikation, wurde den Patientenakten entnommen.

Bei 6 Patientinnen (1,8%) konnte der Primärtumor nicht beurteilt werden (Tx).

In der untersuchten Patientengruppe war das Stadium T1c mit 35,6% (124 Patientinnen) am häufigsten vertreten; gefolgt von dem T2-Stadium mit 27,1% (92 Patientinnen) und dem T1b-Stadium mit 18,6% (63 Patientinnen).

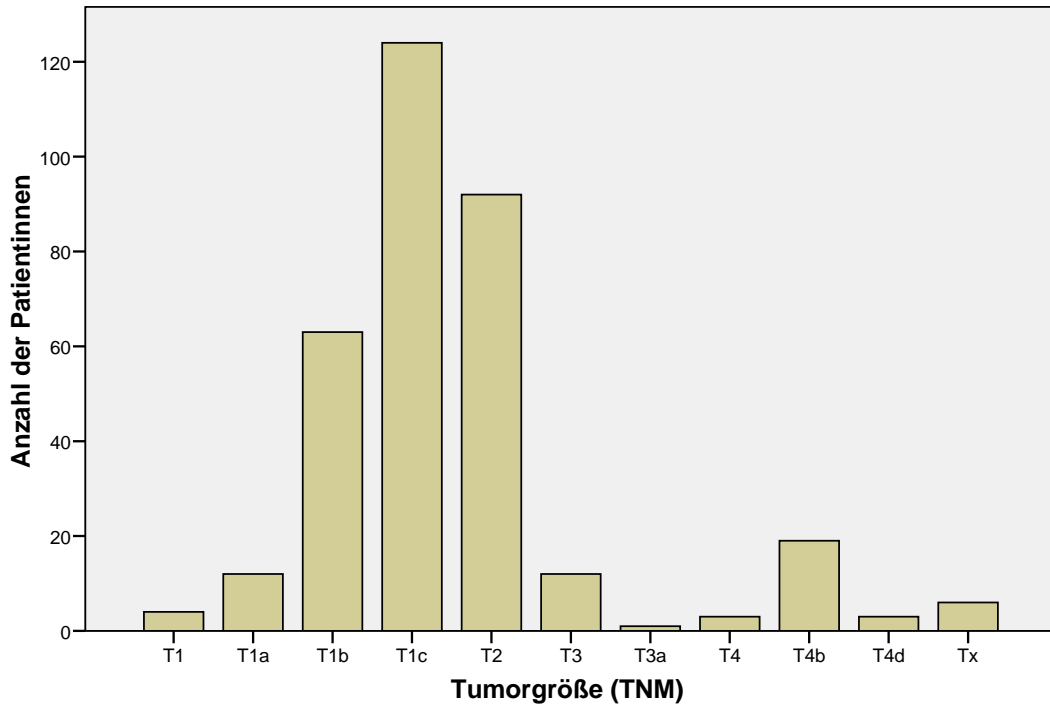


Abbildung 7: Tumorgroesse (Patientenkollektiv)

Bezogen auf die eingeteilten Patientengruppen zeigt sich die folgende Haeufigkeitsverteilung:

Altersgruppen

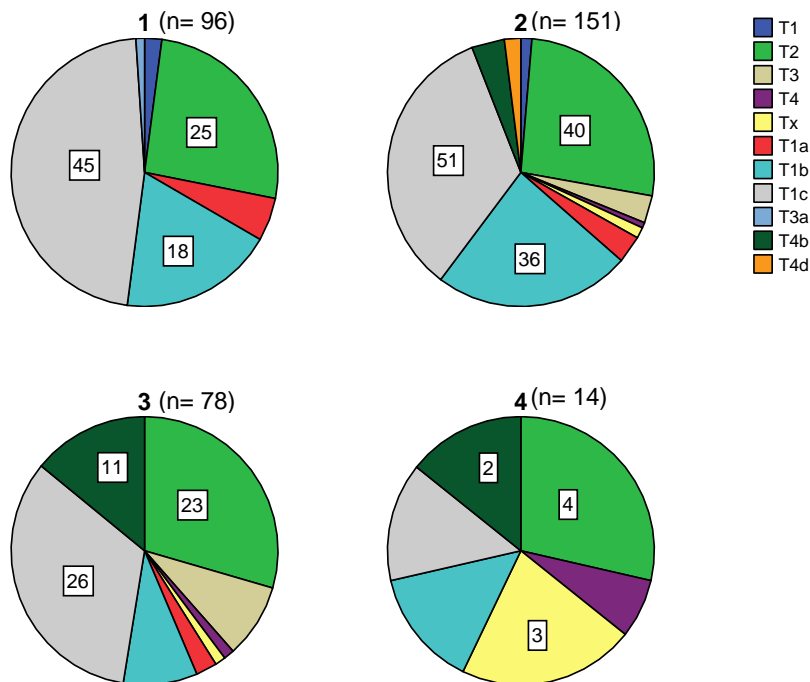


Abbildung 8: Tumorgroesse (Altersgruppen). Die Zahlen geben die Patientenanzahl mit der jeweiligen Tumorgroesse an.

In den Altersgruppen 1 (50.- 64. Lbj.), 2 (65.- 74. Lbj.) und 3 (75.- 84. Lbj.) bleibt die Reihenfolge, T1c die häufigste und T2 die zweithäufigste Tumorgroße bestehen. Bei den Patientinnen älter als das 84. Lebensjahr (Gruppe 4) ist ein Unterschied bzgl. der Tumorgroße wegen der geringen Patientenzahl nicht auszumachen.

In den Altersgruppen 1 und 2 steht das Stadium T1b an dritter Stelle; in der Gruppe 3 steht dort das Stadium T4b und in Gruppe 4 ist das Stadium T4b fast genauso oft vertreten wie T1c.

Regionäre Lymphknoten

Der Nodalstatus, eingeteilt nach der TNM-Klassifikation, wurde den Patientenakten entnommen.

Bei 27 Patientinnen (8%) konnten die regionären Lymphknoten nicht beurteilt werden. Es resultiert ein Nx-Status.

Bei der Mehrzahl der Patientinnen (193 Patientinnen, 56,9%) des Kollektivs ergab die Diagnostik keine Lymphknotenmetastasen.

14,2% (48 Patientinnen) wiesen den Nodalstatus N1a auf. Bei 8% (27 Patientinnen) wurde der Nodalstatus N1 festgestellt, jedoch nicht weiter in N1a oder 1b differenziert.

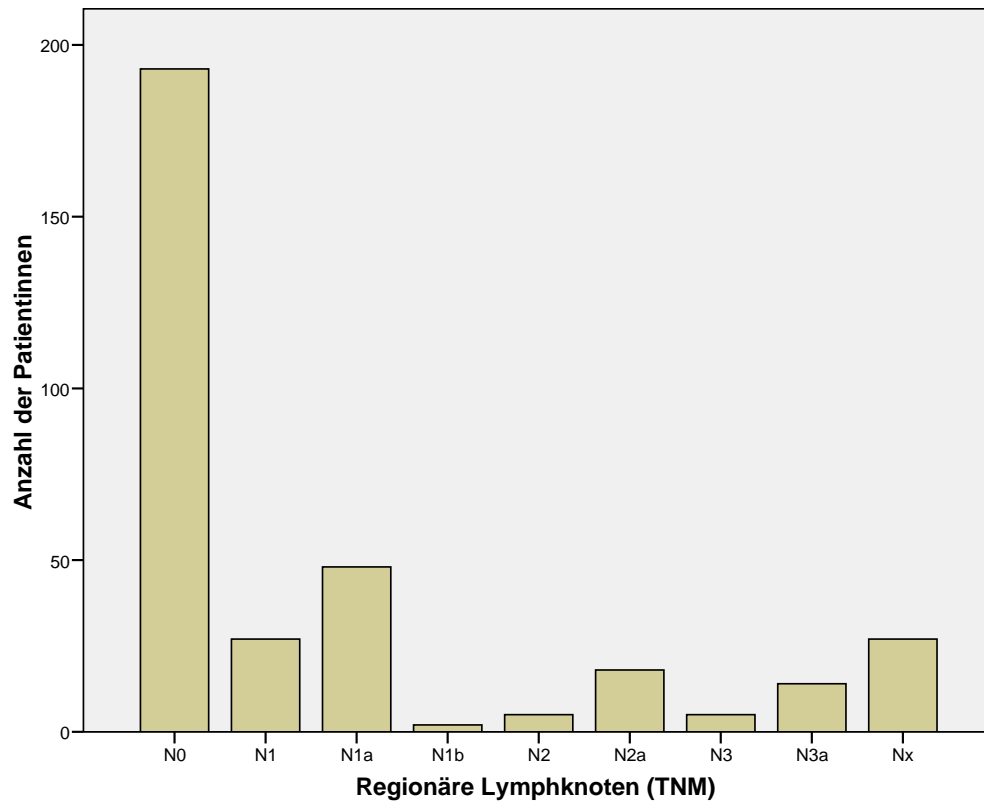


Abbildung 9: Nodalstatus (Patientenkollektiv)

Bezogen auf die eingeteilten Patientengruppen zeigt sich die folgende Häufigkeitsverteilung:

Altersgruppe

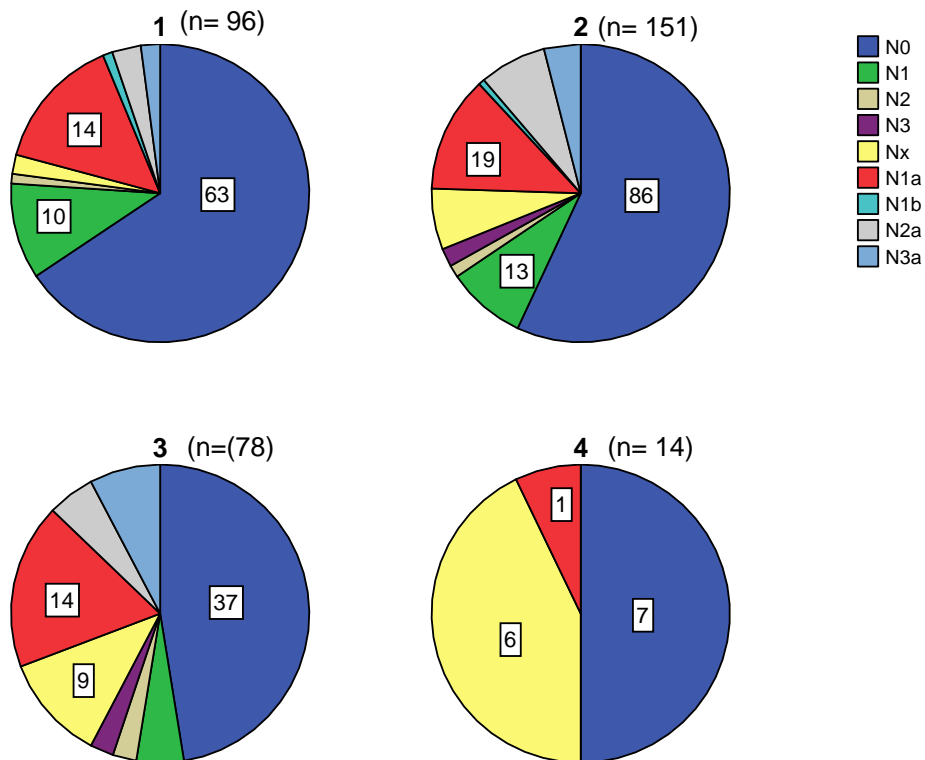


Abbildung 10: Nodalstatus (Altersgruppen). Die Zahlen geben die Paientenzahl mit dem jeweiligen Nodalstatus an.

Für alle Altersgruppen gilt, dass bei mindestens 50% der Patientinnen keine Lymphknotenmetastasen gefunden wurden und somit ein N0-Status diagnostiziert wurde. Bezüglich der Häufigkeitsverteilung an zweiter Stelle steht für die Gruppen 1 bis 3 der Nodalstatus N1a.

In Gruppe 4 ist auffällig, dass in 42,9% (6) der Fälle ein Nx-Status festgestellt und somit kein vollständiges Staging durchgeführt wurde.

Fernmetastasen

Das Vorliegen von Metastasen wurde zum einen über die TNM-Klassifikation und zum anderen über die genaue Lokalisation erfasst.

Bei 22 Patientinnen (6,5%) konnte das Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilt werden (Mx).

Bei 293 Patientinnen (86,4%) war der Tumor bei Erstdiagnose nicht metastasiert (M0). 24 Patientinnen (7,1%) wiesen Fernmetastasen auf (M1).

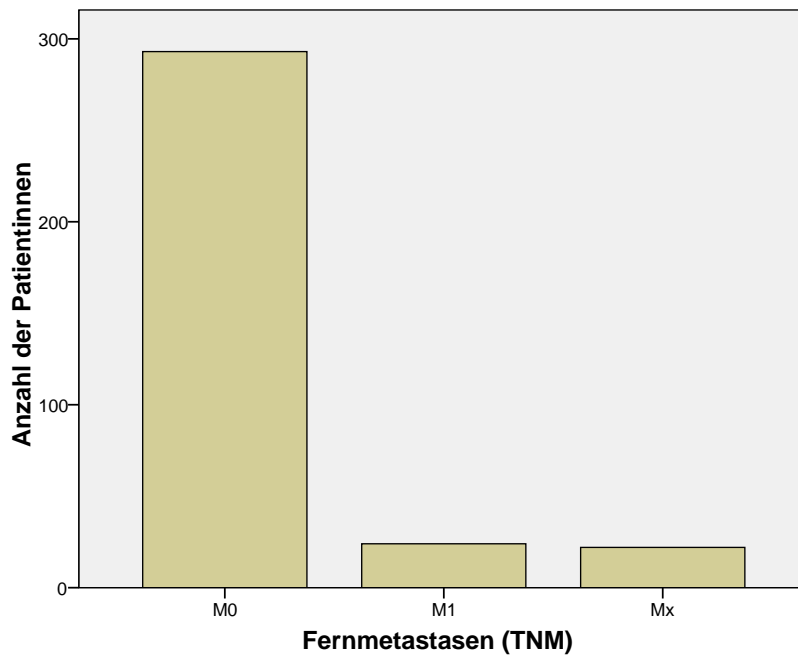


Abbildung 11: Fernmetastasen (Patientenkollektiv)

Bezogen auf die eingeteilten Patientengruppen zeigt sich die folgende Häufigkeitsverteilung:

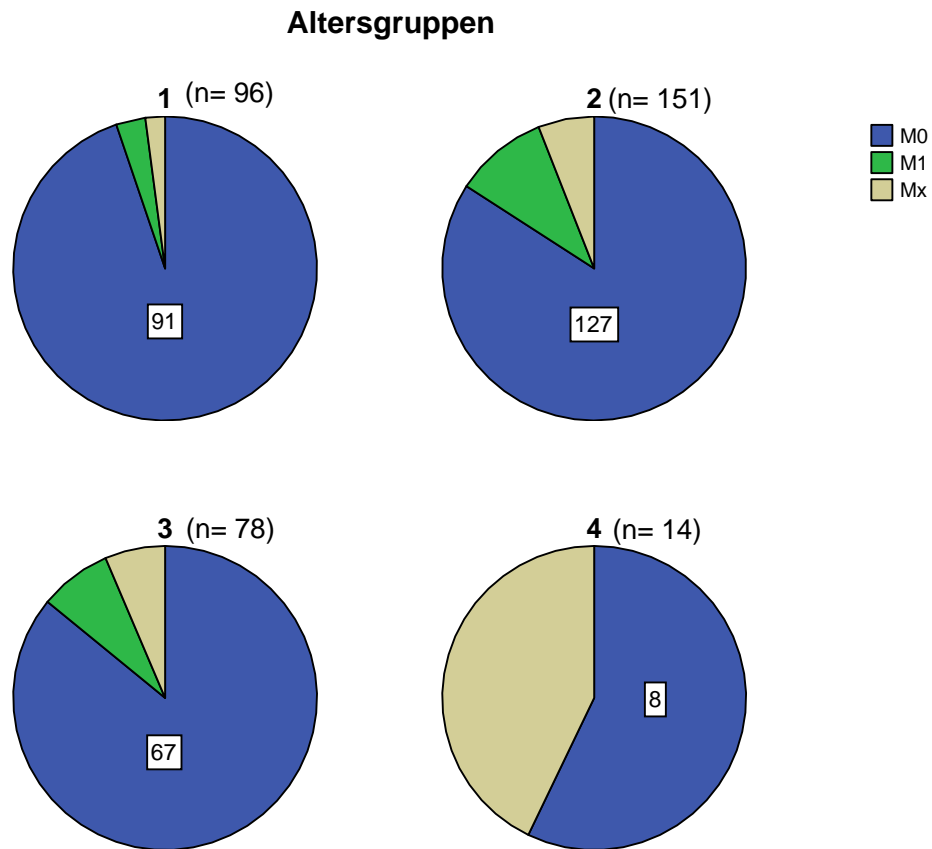


Abbildung 12: Fernmetastasen (Altergruppen). Die Zahlen geben die Patientenanzahl mit dem jeweiligen Fernmetastasenstatus an.

Wie bei dem gesamten Patientenkollektiv, sind auch in den Altersgruppen 1 bis 4 die meisten Patientinnen metastasenfrei.

In der Gruppe 4 gab es gar keine Patientin mit Metastasen, es wurde in 42,9% (6) ein Mx-Status festgestellt und somit kein komplettes Staging durchgeführt.

Für jeden metastasierten Tumor wurde die Metastasenlokalisierung erfasst.
Die Häufigkeiten verteilen sich wie folgt:

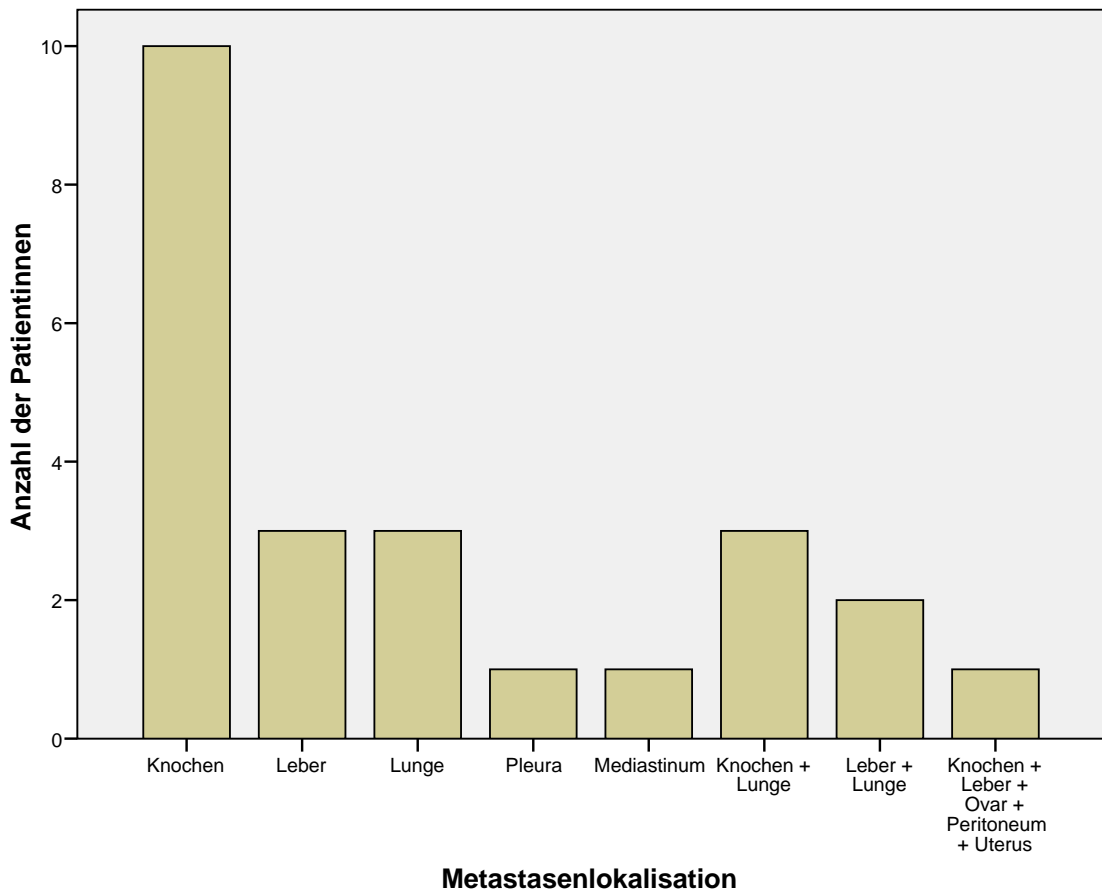


Abbildung 13: Metastasenlokalisierung

Bei 14 von 24 metastasierten Tumoren lagen Knochenmetastasen vor. Demnach stellt der Knochen in dem untersuchten Patientenkollektiv den häufigsten Ort für Metastasen dar. Das zweithäufigste betroffene Organ ist die Lunge; hier lagen bei 8 Tumoren Metastasen vor.

Grading

Die histologische Graduierung wurde den Patientenakten entnommen.

Bei 5 Patientinnen konnten keine Angaben zur Differenzierung des Tumors gemacht werden (Gx).

Der Großteil der Tumore (78,2%) wies eine mäßige Differenzierung (G2) auf.

Sowohl der Mittelwert als auch der Median liegen bei G2.

Ein G4-Tumor wurde nur bei einer Patientin diagnostiziert.

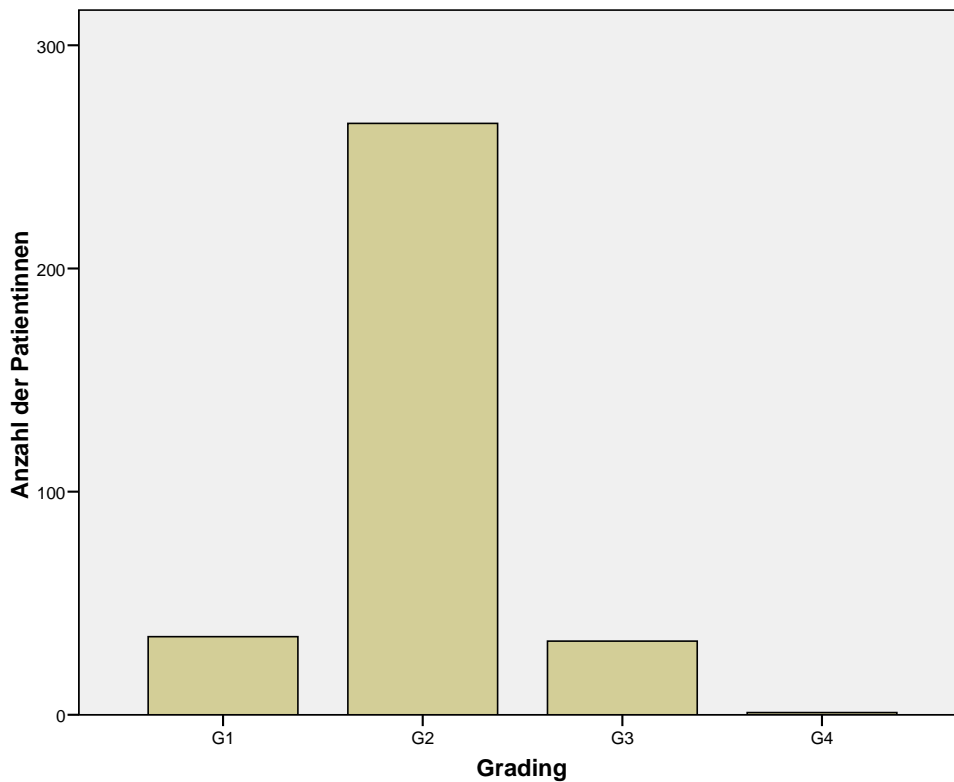


Abbildung 14: Grading (Patientenkollektiv)

Für die eingeteilten Altersgruppen sieht die Häufigkeitsverteilung wie folgt aus:

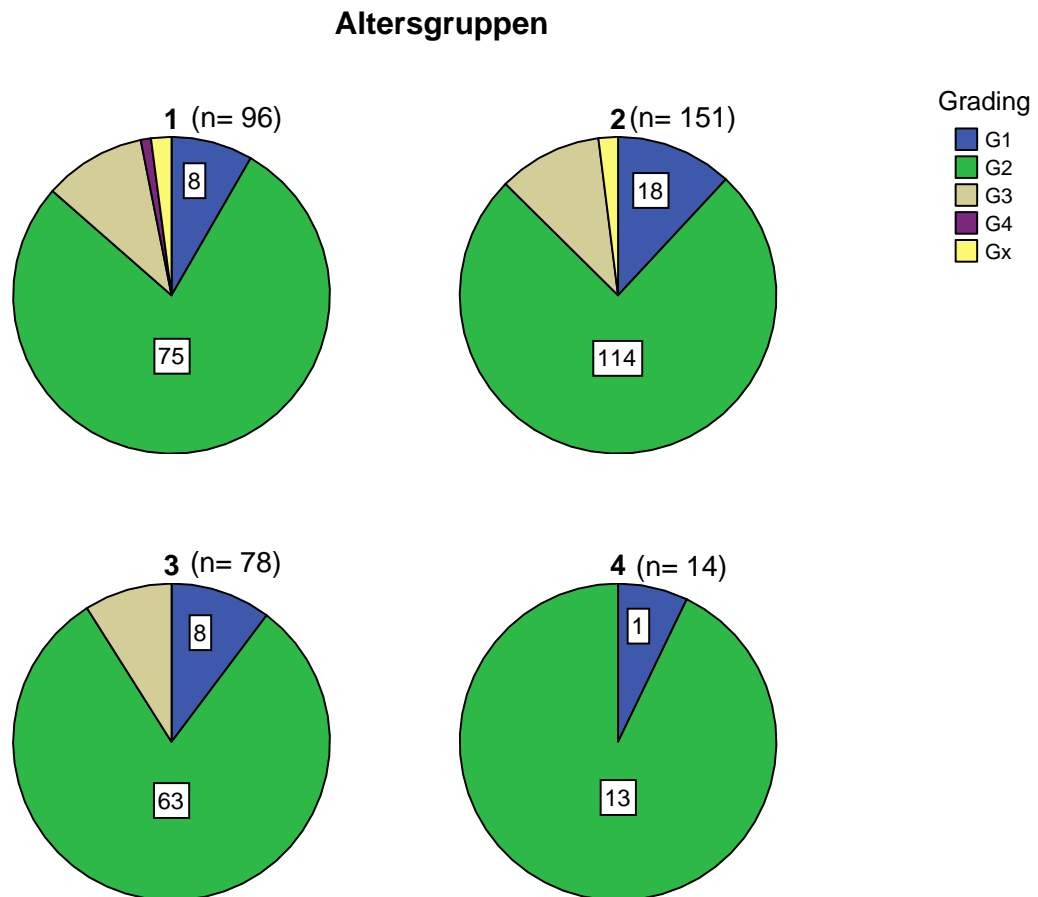


Abbildung 15: Grading (Altersgruppen). Die Zahlen geben die Patientenanzahl mit dem jeweiligen Tumorgrading an.

Wie bei dem gesamten Patientenkollektiv, sind in allen Altersgruppen die deutliche Mehrzahl der Tumore mäßig differenziert (G2).

An zweiter und dritter Stelle kommen die G1- und G3-Tumore- jeweils mit nur wenig Unterschied in der Häufigkeitsverteilung.

3.1.3 Prädiktions- und Prognosefaktoren

Hormonrezeptoren

Der Hormonrezeptorstatus wurde den Patientenakten entnommen. Die dort gefundenen Angaben über den immunreaktiven Score (IRS) und den Prozentsatz der positiven Tumorzellkerne werden für die folgende Auswertung in „Östrogenrezeptor positiv (ER⁺) bzw. negativ (ER⁻)“ und „Progesteronrezeptor positiv (PR⁺) bzw. negativ (PR⁻)“ zusammengefasst.

Die Bestimmung der Hormonrezeptorexpression wurde für alle Patientinnen dokumentiert.

Die Mehrzahl der Tumore war hormonrezeptorpositiv (ER⁺: 87%, PR⁺: 75,2%).

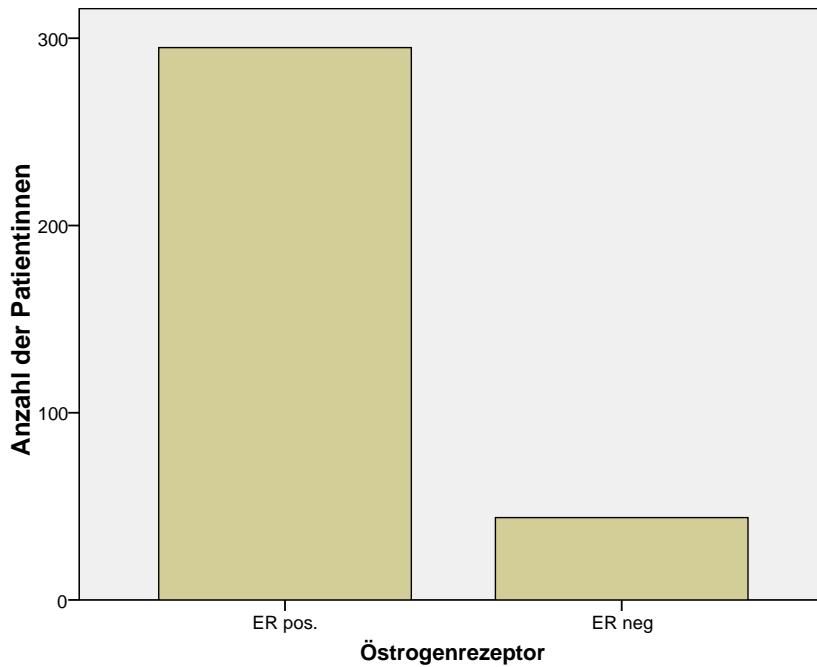


Abbildung 16: Expression des Östrogenrezeptors (Patientenkollektiv)

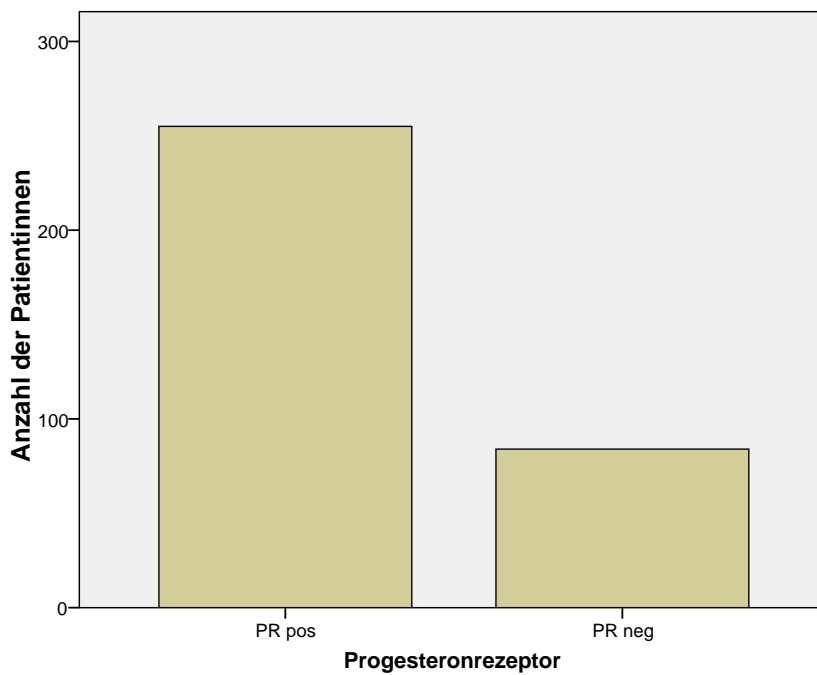


Abbildung 17: Expression des Progesteronrezeptors (Patientenkollektiv)

Auf die Altersgruppen bezogen, zeigt sich die folgende Verteilung:

Altersgruppen

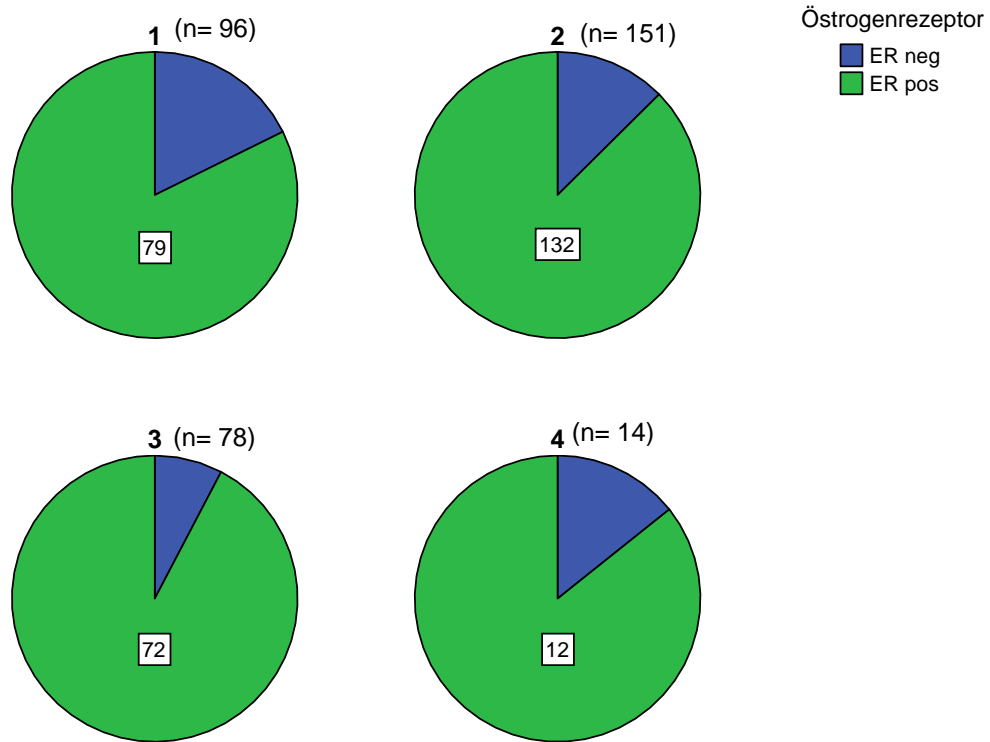


Abbildung 18: Expression des Östrogenrezeptors (Altersgruppen). Die Zahlen geben die Paientenanzahl mit dem jeweiligen Tumor-Rezeptorstatus an.

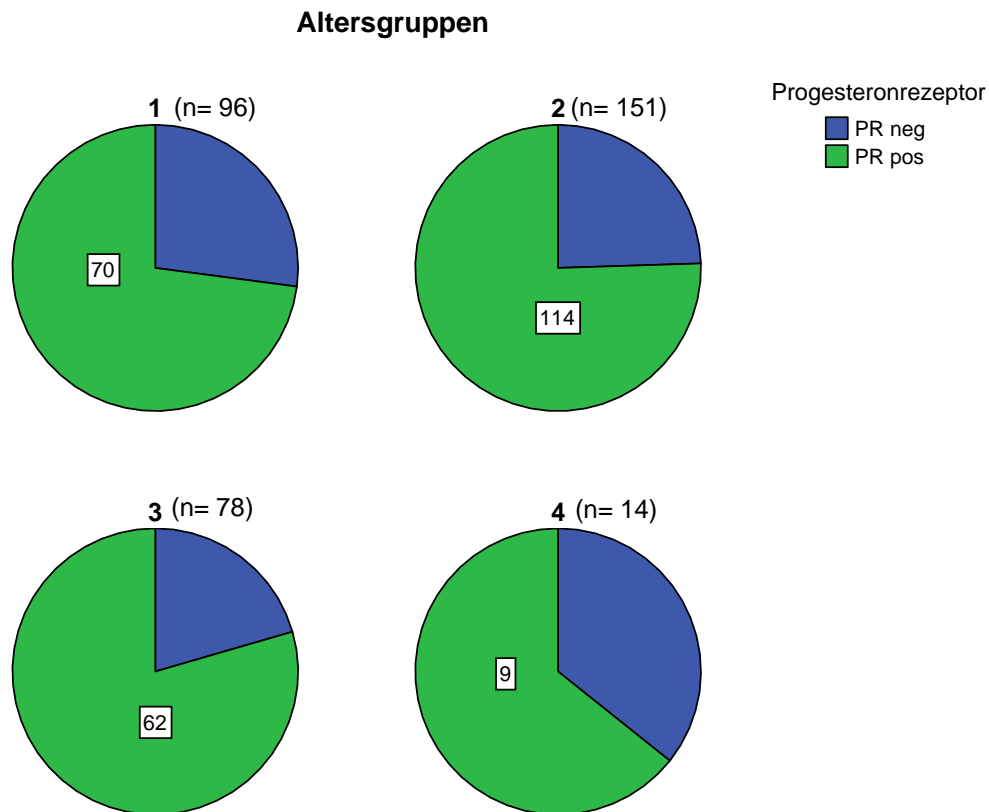


Abbildung 19: Expression des Progesteronrezeptors (Altersgruppen). Die Zahlen geben die Patientenanzahl mit dem jeweiligen Tumor-Rezeptorstatus an.

Für alle Altersgruppen gilt, dass der Großteil der Tumore hormonrezeptorpositiv ist.

Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER 2 neu)

Die Informationen über den HER-2-Status (Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2) der Tumore wurden den Patientenakten entnommen.

Es wurden sowohl die Ergebnisse der Immunhistochemie (IHC) als auch die der Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung (FISH), wenn durchgeführt, dokumentiert.

Für alle Patientinnen konnten Angaben gefunden werden.

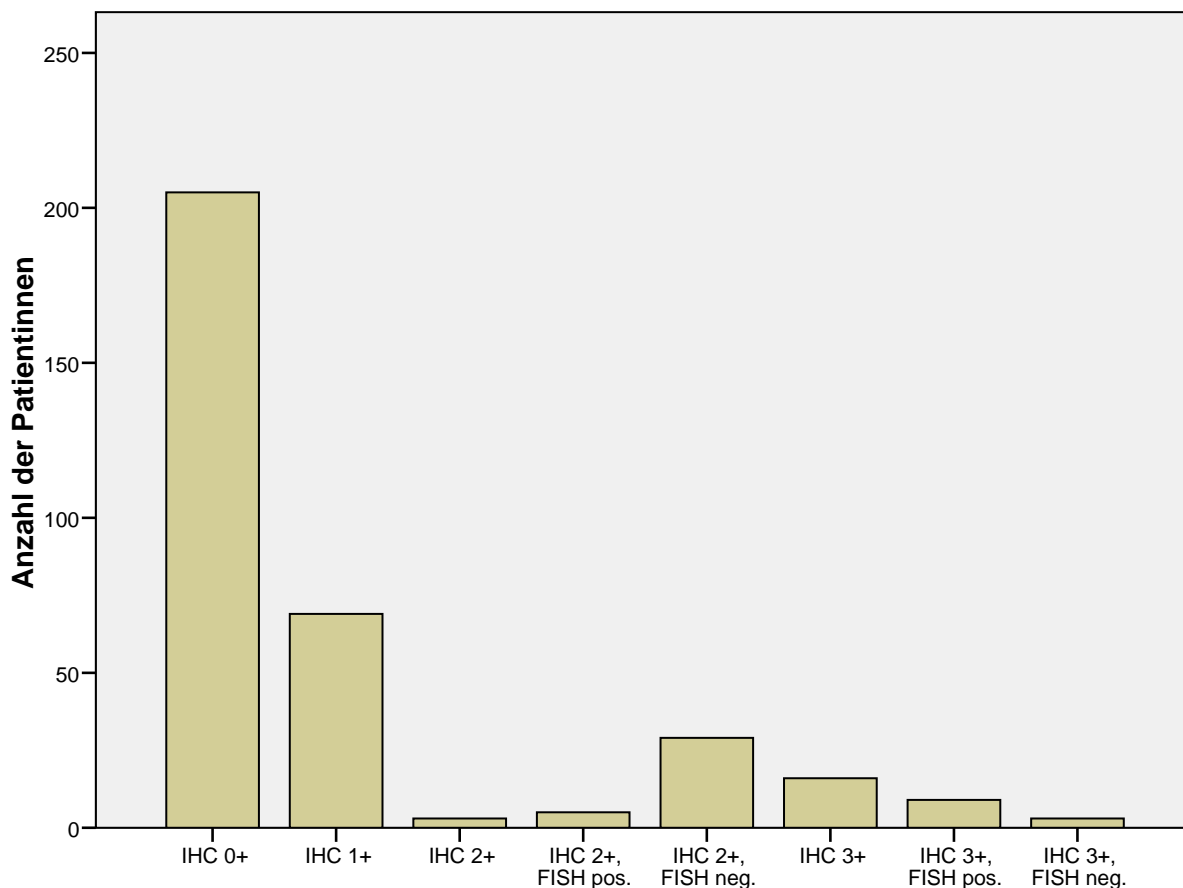


Abbildung 20: HER-2-Status (Patientenkollektiv)

60,5% (205) der Tumore erhielten nach dem Immunhistochemie einen Score von 0. 20,4% (69) einen Score von 1+.

8,6% (29) der Tumore wiesen bei einem Score von 2+ eine negative FISH auf. Bei 0,9% (3) ergab nach einem Score von 3+ die FISH ein negatives Ergebnis.

So gelten 90,4% (306) der Tumore des Patientenkollektivs als negativ bezüglich der HER-2-Amplifikation.

In 1,5% (5) der Fälle ergab die Immunhistochemie einen Score von 2+ und die FISH einen positiven Befund. 4,7% (16) erhielten einen Score von 3+ und 2,7% (9) einen Score von 3+ und zusätzlich einen positiven FISH-Befund.

In dem beobachteten Patientenkollektiv wurden demnach 30 (8,9%) HER-2 überexprimierende Tumore gefunden.

0,9% (3) der Tumore entsprechen einem Score von 2+ und es liegen keine Ergebnisse einer FISH vor. Diese Tumore sind bezüglich des HER-2-Status nicht sicher einzuordnen.

3.1.4 Comorbiditäten und Allgemeinzustand

Allgemeinzustand

Die Angaben zum Allgemeinzustand der Patientinnen wurden, charakterisiert durch den ECOG (Index zur Lebensqualität der Eastern Cooperative Oncology Group), ASA (Einteilung der American Society of Anesthesiologists), die Pflegestufe und durch die Einschätzung der Orientierung durch das Pflegepersonal, aus den Akten und dem „Orbis-System“ entnommen.

Für 5 Patientinnen wurde dahingehend keine Dokumentation gefunden.

Der Großteil der Patientinnen hat einen guten bis sehr guten Allgemeinzustand, ist orientiert und hat keine Pflegestufe.

Der ECOG liegt im Mittel bei 0,56 (0: normal activity; 1: symptoms, but fully ambulatory) und der ASA bei 2,26 (II: A patient with mild systemic disease; III: A patient with severe systemic disease).

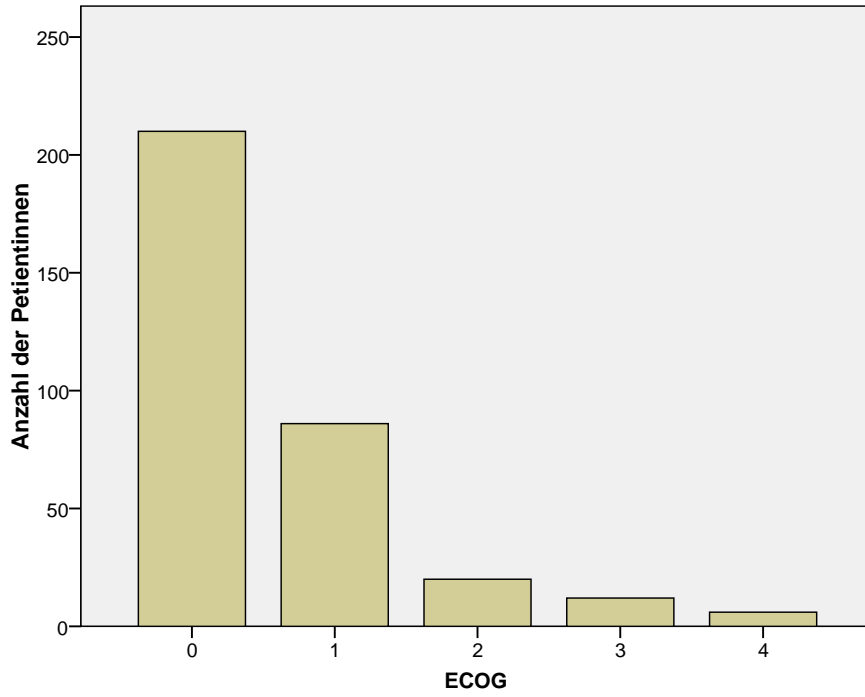


Abbildung 21: ECOG (Patientenkollektiv)

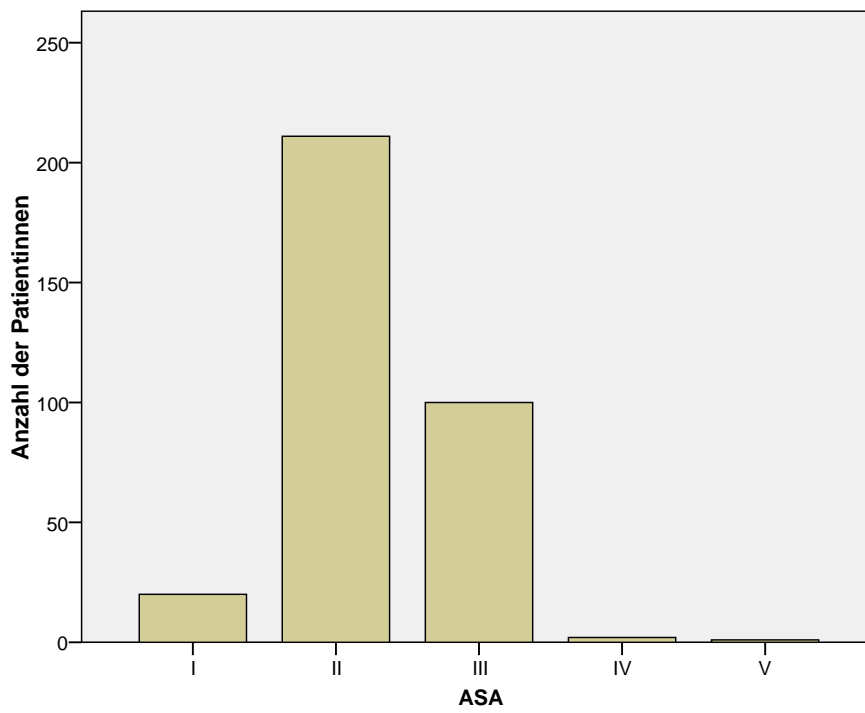


Abbildung 22: ASA (Patientenkollektiv)

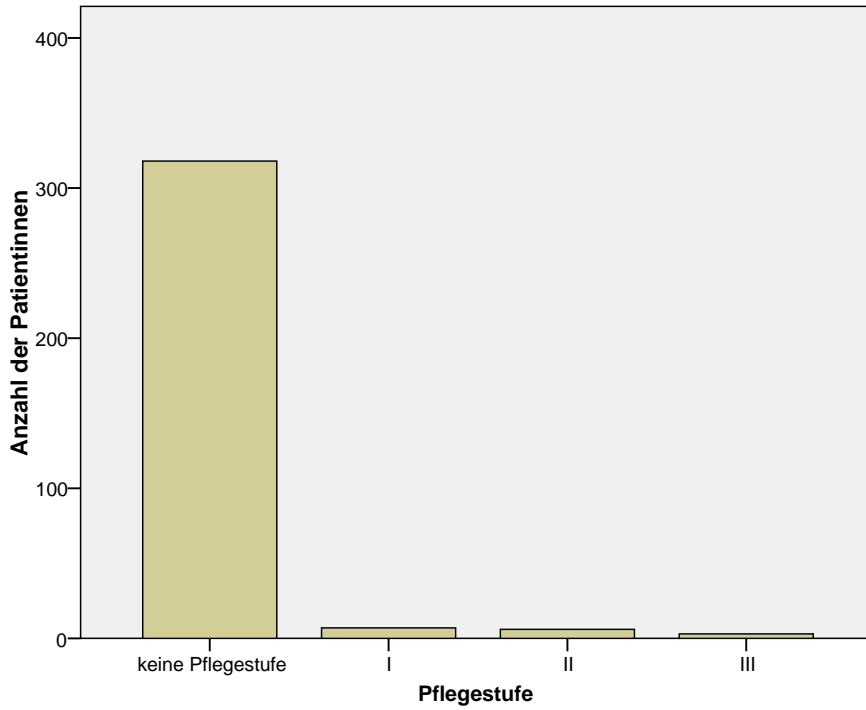


Abbildung 23: Pflegestufe (Patientenkollektiv)

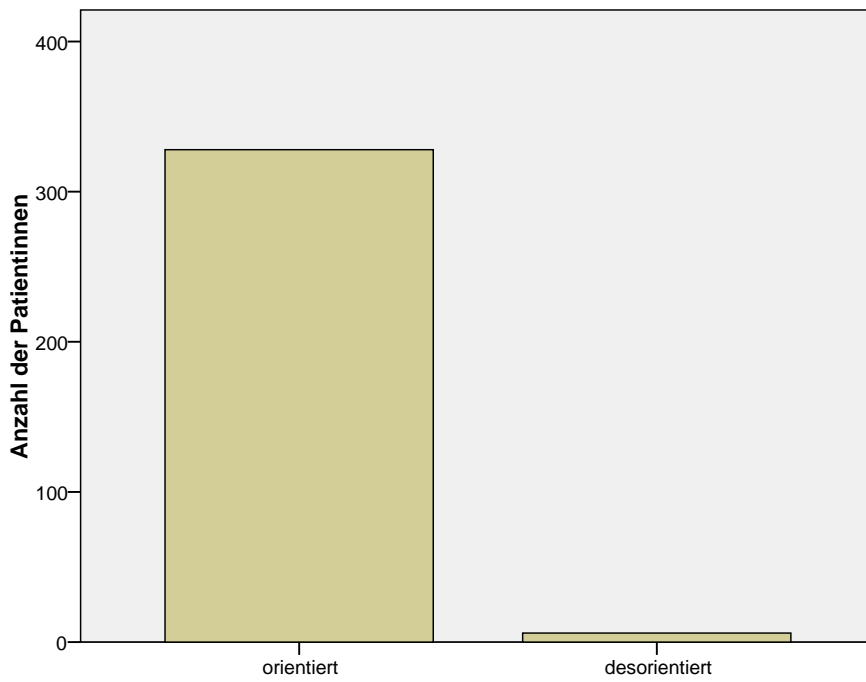


Abbildung 24: Orientierung (Patientenkollektiv)

Bezogen auf die Altersgruppen zeigt sich die folgende Verteilung:

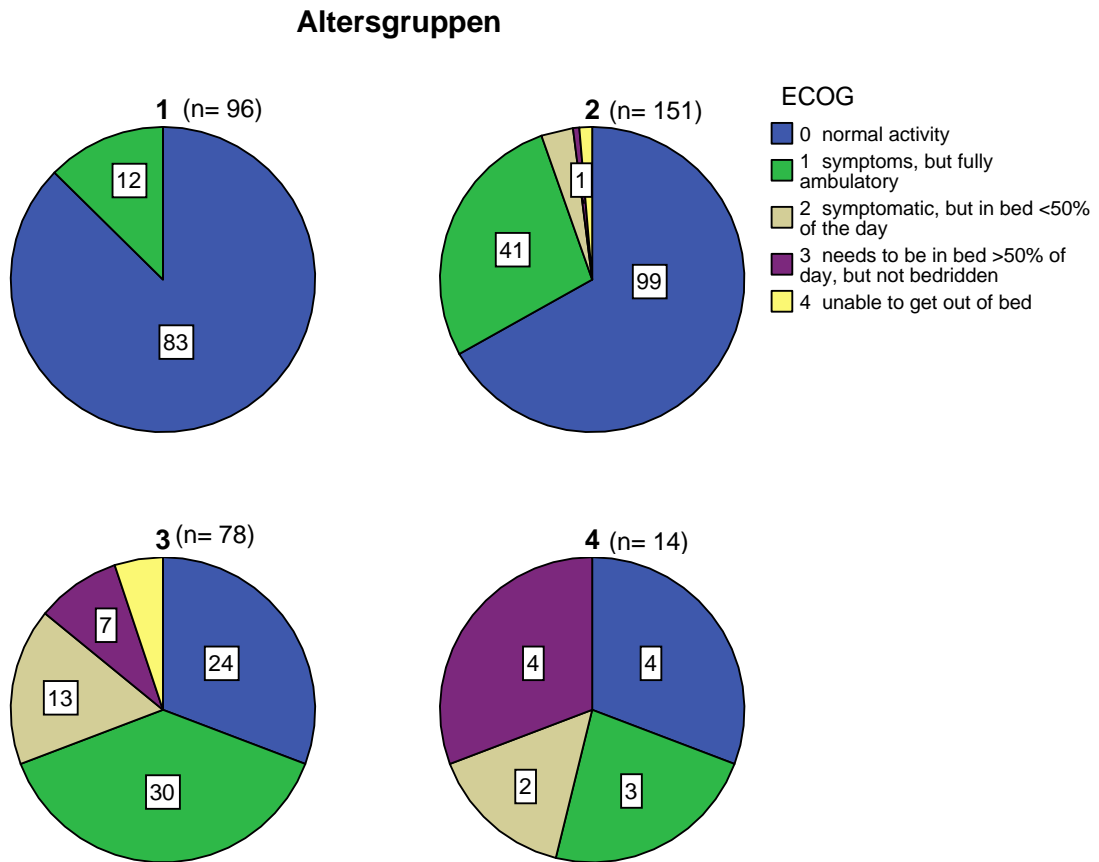


Abbildung 25: ECOG (Altersgruppen). Die Zahlen geben die Patientenzahl mit dem jeweiligen Score-Ergebnis an.

Der Anteil der Patientinnen mit einem ECOG von 0 oder 1 nimmt in den Altersgruppen 3 und 4 deutlich ab. In den Gruppen 1 und 2 werden 100% bzw. 93% der Patientinnen mit einem ECOG von 0 oder 1 charakterisiert. In den Gruppen 3 und 4 trifft dies nur noch in 69% bzw. 50% der Fälle zu.

Altersgruppen

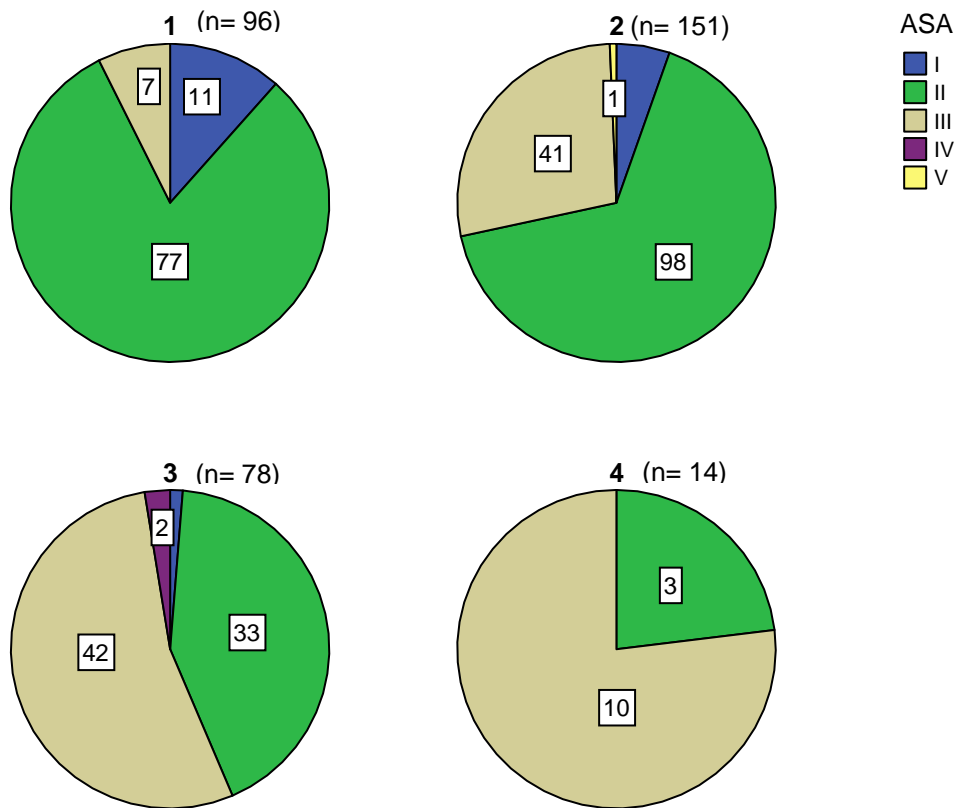


Abbildung 26: ASA (Altersgruppen). Die Zahlen geben die Paientenanzahl mit dem jeweiligen Score-Ergebnis an.

Ein ähnliches Bild zeigt sich auch bei der Verteilung des ASA-Scores. Der Anteil der Patientinnen mit einem ASA von I oder II nimmt von den Altersgruppen 1 und 2 mit 92% und 70% im Vergleich zu Gruppen 3 und 4 mit 44% und 21% deutlich ab.

Altersgruppen

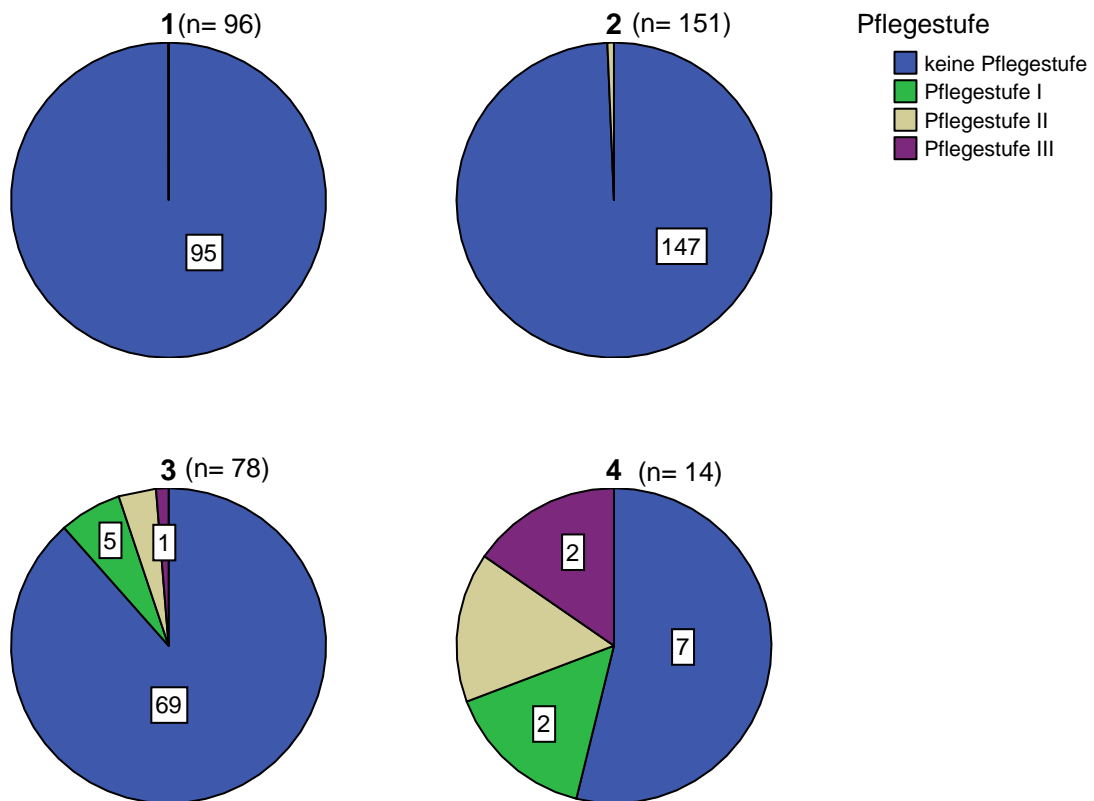


Abbildung 27: Pflegestufe (Altersgruppen). Die Zahlen geben die Patientenanzahl mit jeweiliger Pflegestufe an.

Das Patientenkollektiv enthält 16 Patientinnen mit zugeteilter Pflegestufe. Diese verteilen sich mit der Ausnahme einer Patientin in Gruppe 2 nur auf die Altersgruppen 3 und 4. In Gruppe 3 haben 12% und Gruppe 4 43% der Patientinnen eine Pflegestufe.

Altersgruppen

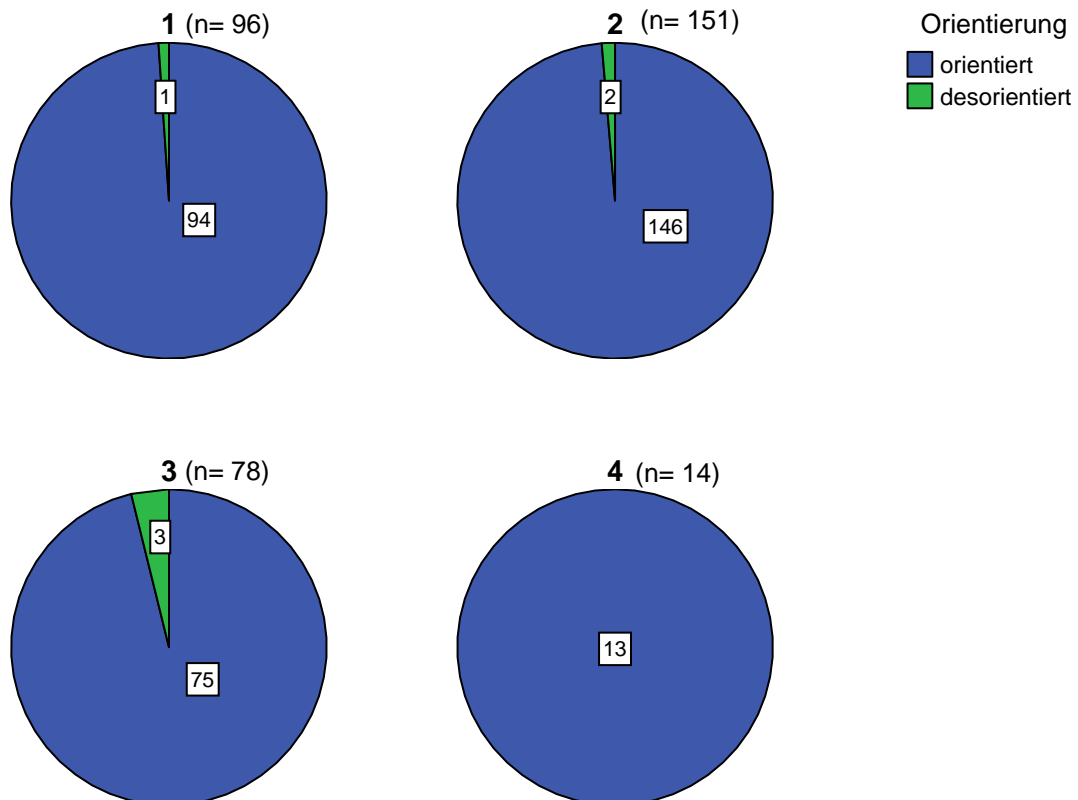


Abbildung 28: Orientierung (Altergruppen). Die Zahlen geben die Patientenanzahl mit dem jeweiliger Orientierung an.

Nur 1,8% der Patientinnen wurden durch das Pflegepersonal als „desorientiert“ eingestuft. Diese verteilen sich mit 1, 2 und 3 Patientinnen auf die Altersgruppen 1, 2 und 3.

Comorbiditäten

Wie unter 2.2 Erstellung der Datenbank beschrieben, wurde der Comorbiditäten-Status der Patientinnen in Anlehnung an den CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) erhoben.

Die Summe der Score-Werte, die jedem der 13 Organsysteme zugeordnet wurden (0= nicht erkrankt; 1= erfolgreich behandelt; 2= nicht ausreichend behandelt), ergibt den modifizierten CIRS. Die niedrigste mögliche Summe liegt demnach bei 0, die höchste bei 26.

In dem hier vorliegenden Patientenkollektiv wurde die maximale Summe von 10 erreicht. Bei 61% der Patientinnen liegt der CIRS (modifiziert) bei 0 bis 2. Der Mittelwert liegt bei 2,2.

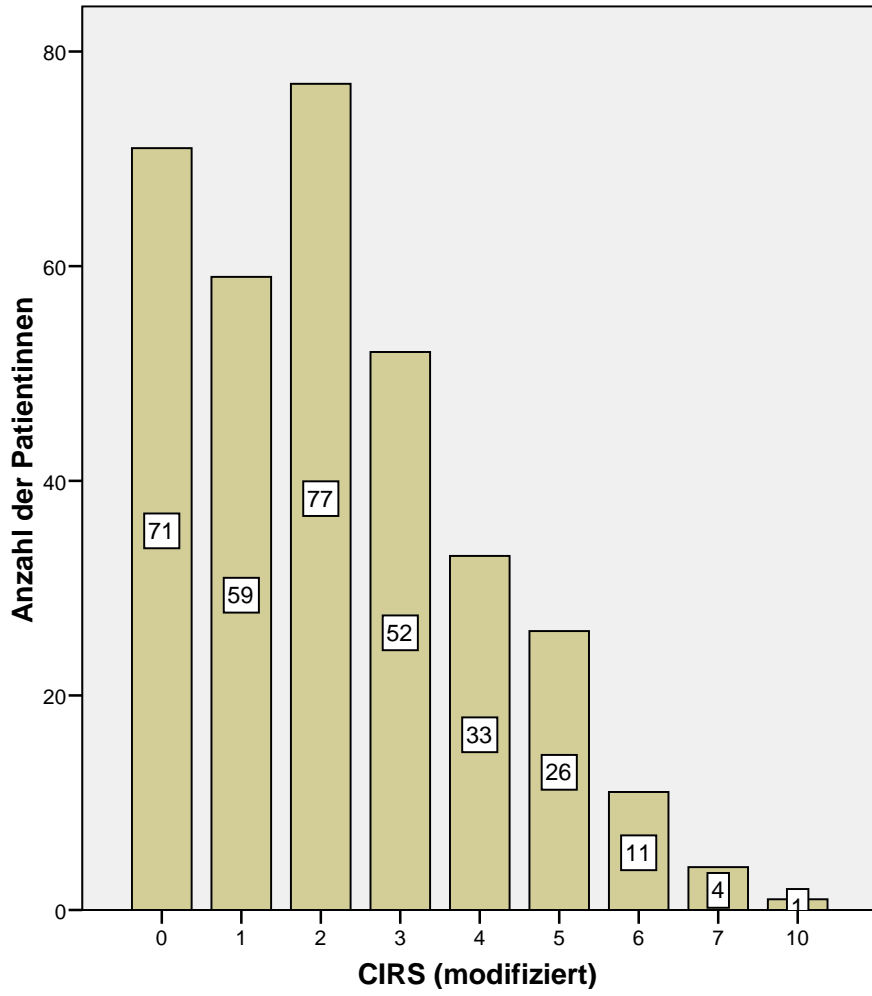


Abbildung 29: CIRS modifiziert (Patientenkollektiv)

Bezogen auf die Altersgruppen ergibt sich die folgende Verteilung:

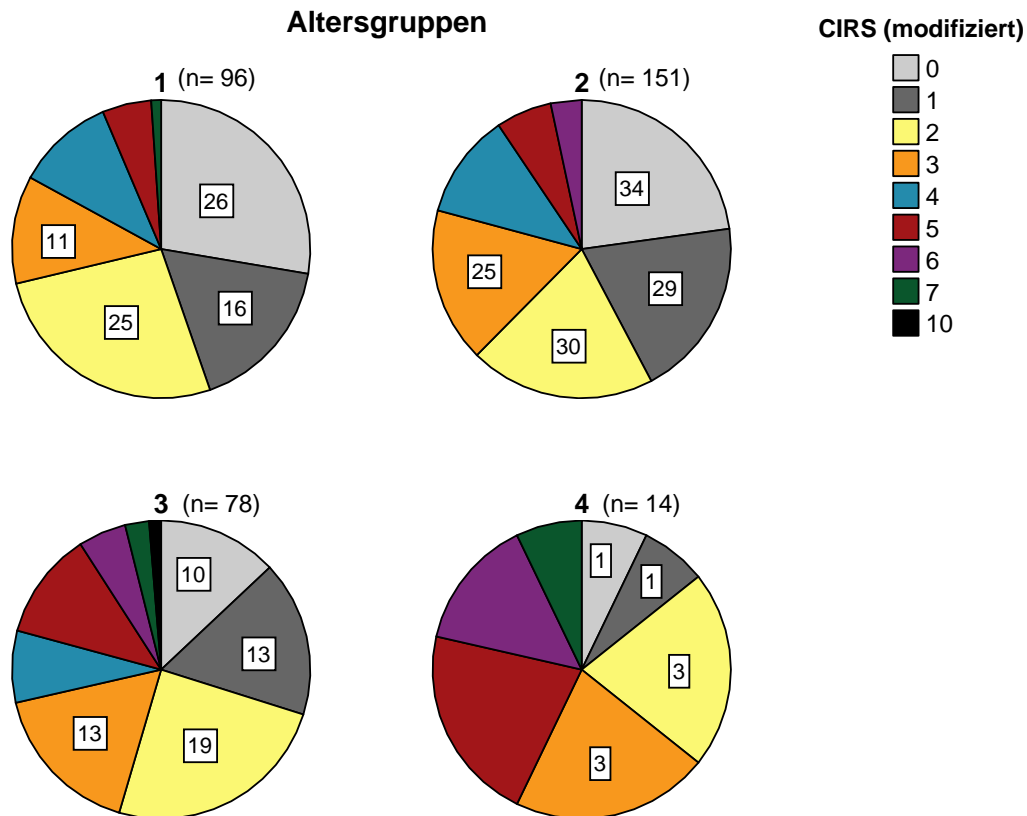


Abbildung 30: CIRS modifiziert (Altersgruppen). Die Zahlen geben die Patientenzahl mit dem jeweiligen Score-Ergebnis an.

Die Patientinnen mit einem CIRS von 0 bis 2 machen in den ersten beiden Altersgruppen einen Anteil von über 69,8% und 61,6% aus. In den Altersgruppen 3 und 4 nimmt dieser auf 53,8% bzw. 35,7% ab.

Die Patientin, bei der ein CIRS von 10 errechnet wurde, ist der Altersgruppe 3 zugeordnet.

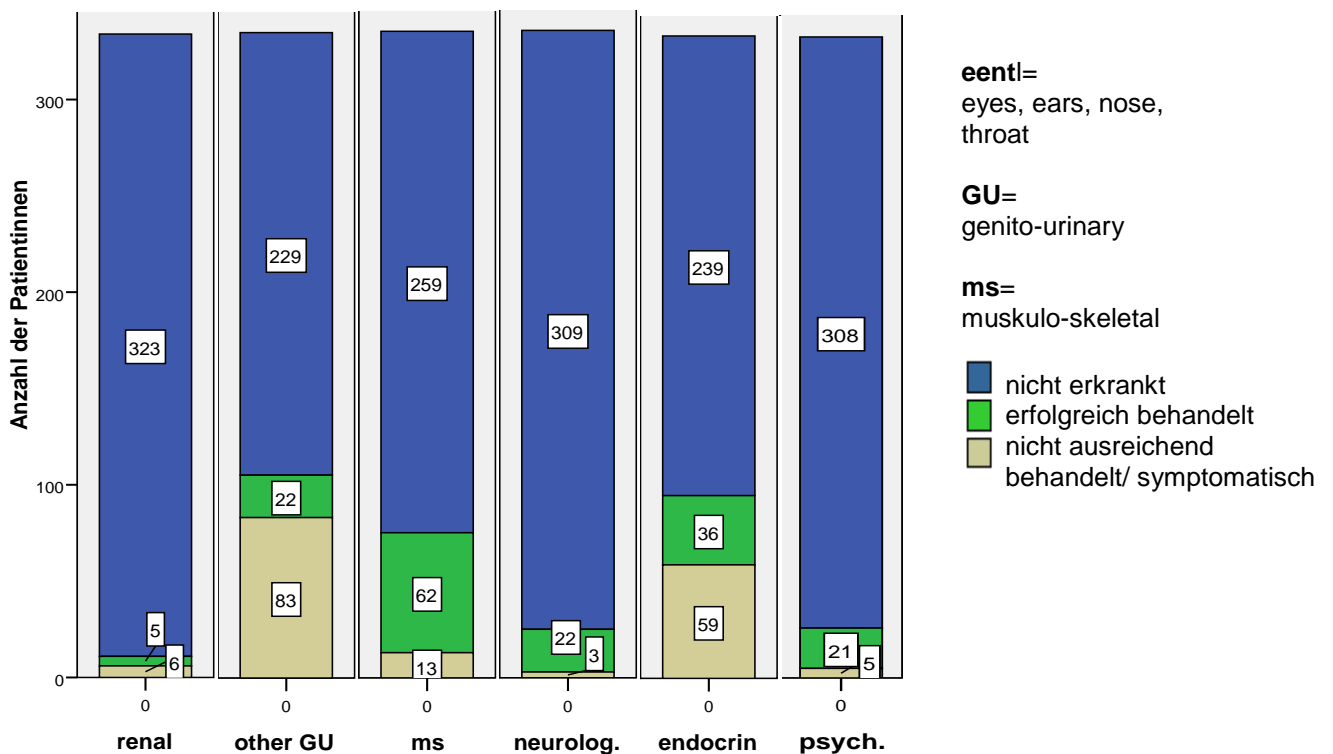
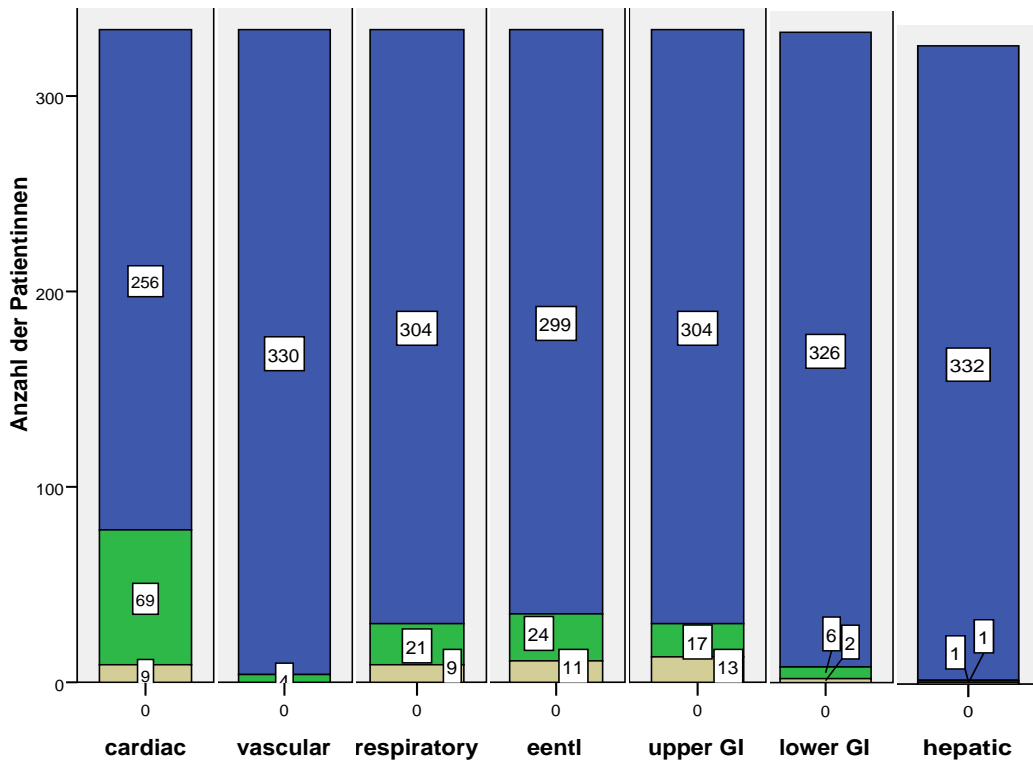


Abbildung 31: Comorbiditäten. Die Zahlen geben die Patientenanzahl mit dem jeweiligen Comorbiditäten-Status an.

Die meisten Comorbiditäten lagen in dem Organsystem „other genitourinary“ (105 Patientinnen), gefolgt von „endokrin“ (95 Patientinnen) und „cardiac“ (78 Patientinnen) vor.

Nur zwei Patientinnen, und damit die geringste Anzahl an Comorbiditäten, wurden dem Organsystem „hepatic“ zugeteilt.

3.1.5 Therapie

Die durch die Tumorboardkonferenz empfohlene Therapie wird hier vor allem als Häufigkeitsverteilung bezüglich des kompletten Patientenkollektivs dargestellt, weil eventuell auftretende Therapieunterschiede zwischen den Altersgruppen nicht allein durch das Patientenalter, sondern vor allem durch die Tumorstadien zu erklären sind.

Die empfohlene Therapie wurde den Protokollen der Tumorboardkonferenz, die durchgeführte Therapie den Akten entnommen.

operative Therapie

Einer BET (Brust erhaltende Therapie) schließt sich ab und zu eine Mastektomie an und einer SLNE (Sentinel Lymphonodectomie) eine ALNE (Axilläre Lymphonodektomie). Deshalb ergibt die Summe der Operationen eine höhere Zahl als die Anzahl aller Patienten mit operativer Therapieempfehlung.

Bei einer Patientin wurde keine Therapieempfehlung gefunden. Sie fällt bei den weiteren Betrachtungen heraus.

326 Patientinnen sollten eine Operation der Brust erhalten. Bei 103 Patientinnen (31,6%) wurde eine Mastektomie und bei 231 Patientinnen (70,9%) eine BET empfohlen bzw. durchgeführt. 12 Patientinnen (3,7%) wurde weder eine Mastektomie noch eine BET empfohlen; 8 Patientinnen (2,5%) erhielten beides.

310 Patientinnen sollten eine Operation der Axilla erhalten. Bei 222 Patientinnen (71,6%) wurde eine Axilladissektion (ALNE) und bei 119

Patientinnen (38,4%) eine Sentinel-Biopsie (SLNE) empfohlen bzw. durchgeführt. 28 Patientinnen (9,0%) wurde keine Operation der Axilla empfohlen; 31 Patientinnen (10,0%) erhielten sowohl eine Axilladisektion als auch eine Sentinel-Biopsie.

Chemotherapie

In der Therapie des Mamma-Karzinoms wird die Chemotherapie sowohl in der neoadjuvanten als auch in der adjuvanten Situation eingesetzt.

In der folgenden Darstellung wird zunächst gezeigt ob eine Chemotherapie empfohlen wurde, unabhängig vom Zeitpunkt (neo-/adjuvant) und vom Chemotherapie-Schema. Darauf wird bei der Betrachtung der nicht-leitliniengerecht therapierten Patientinnen im zweiten Ergebnis-Abschnitt genauer eingegangen.

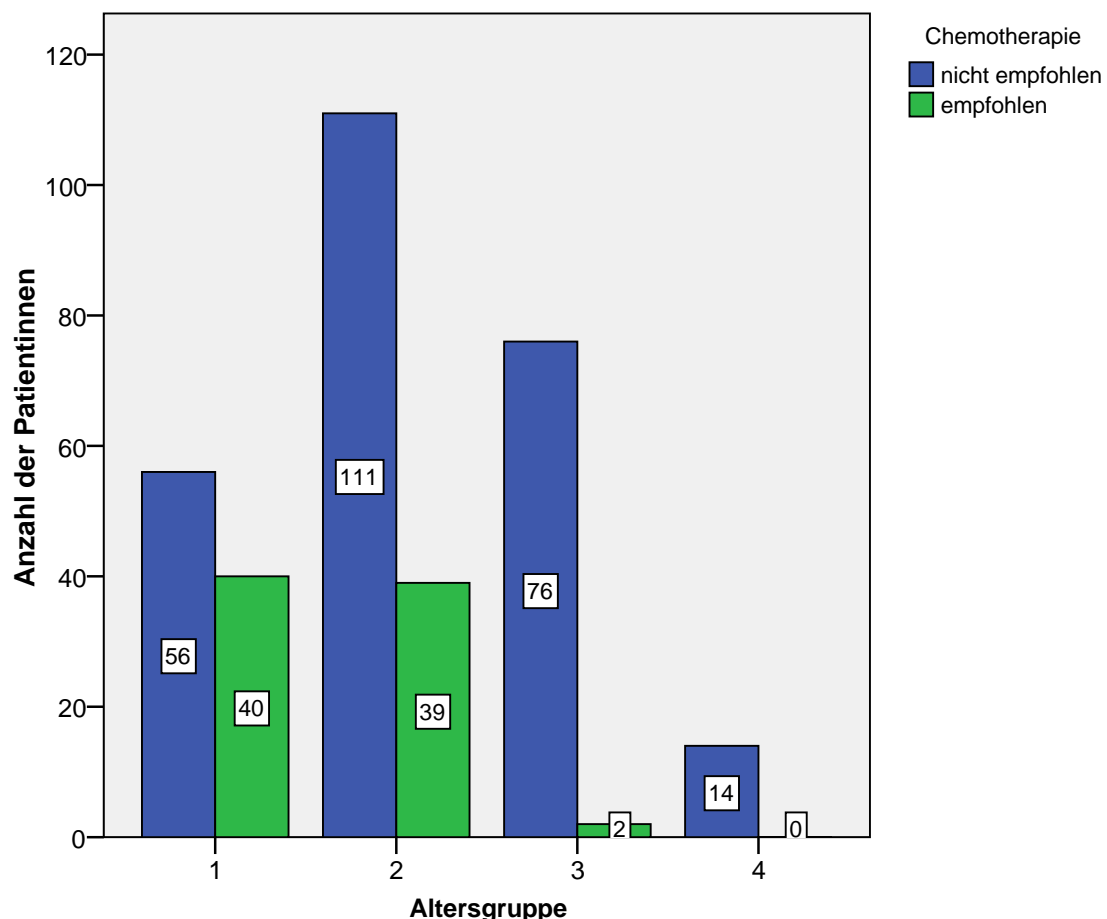


Abbildung 32: Chemotherapie. Die Zahlen geben die Patientenanzahl mit der jeweiligen Therapieempfehlung an.

Bei 24% aller Patientinnen wurde die Durchführung einer Chemotherapie empfohlen. Diese Patientinnen verteilen sich vor allem auf die Altersgruppen 1 und 2.

Strahlentherapie

In der Therapie des Mamma-Karzinoms wird unter bestimmten Umständen eine Bestrahlung empfohlen. Nach einer Brusterhaltenden Therapie wird z.B. die Brust und nach einer Mastektomie die Thoraxwand bestrahlt. Abhängig vom Lymphknotenstatus und von der durchgeführten Axillären Operation wird die Bestrahlung der Axilla und/ oder anderer Lymphabflusswege (hier als LAW zusammengefasst) empfohlen.

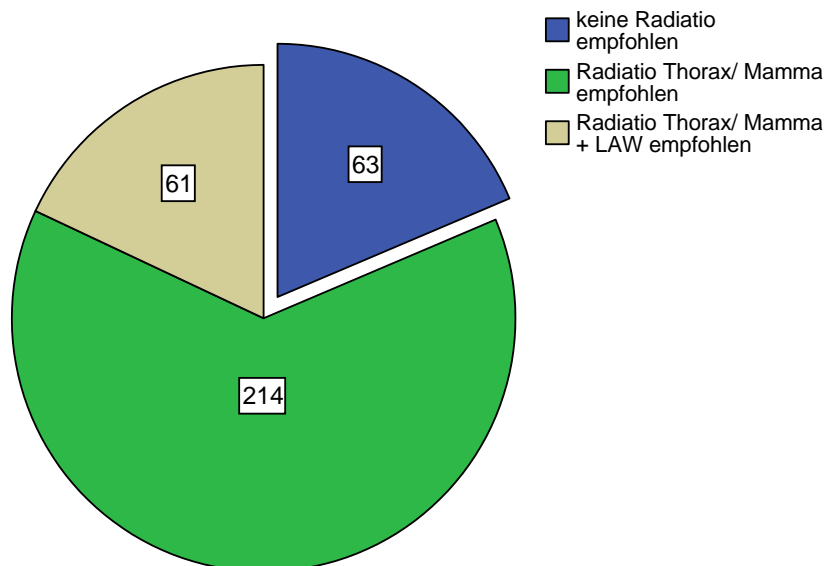


Abbildung 33: Strahlentherapie (Patientenkollektiv). Die Zahlen geben die Patientenanzahl mit der jeweiligen Therapieempfehlung an.

81,4% aller Patientinnen wurde eine Bestrahlung empfohlen. Von den zu bestrahlenden Patientinnen sollten 77,8% eine Radiatio des Thorax bzw. der Restbrust erhalten; 22,2% sollten sowohl eine Radiatio des Thorax/Restbrust als auch der Lymphabflusswege erhalten.

Eine Empfehlung, die Lymphabflusswege ohne den Thorax/ Restbrust zu bestrahlen, wurde nicht ausgesprochen.

Hormon- & Antikörpertherapie

Für das ausgewählte Patientenkollektiv kommen für die Hormontherapie Tamoxifen und Aromatasehemmer in Frage. Sie können in der Therapie auch zeitlich auf einander folgend eingesetzt werden.

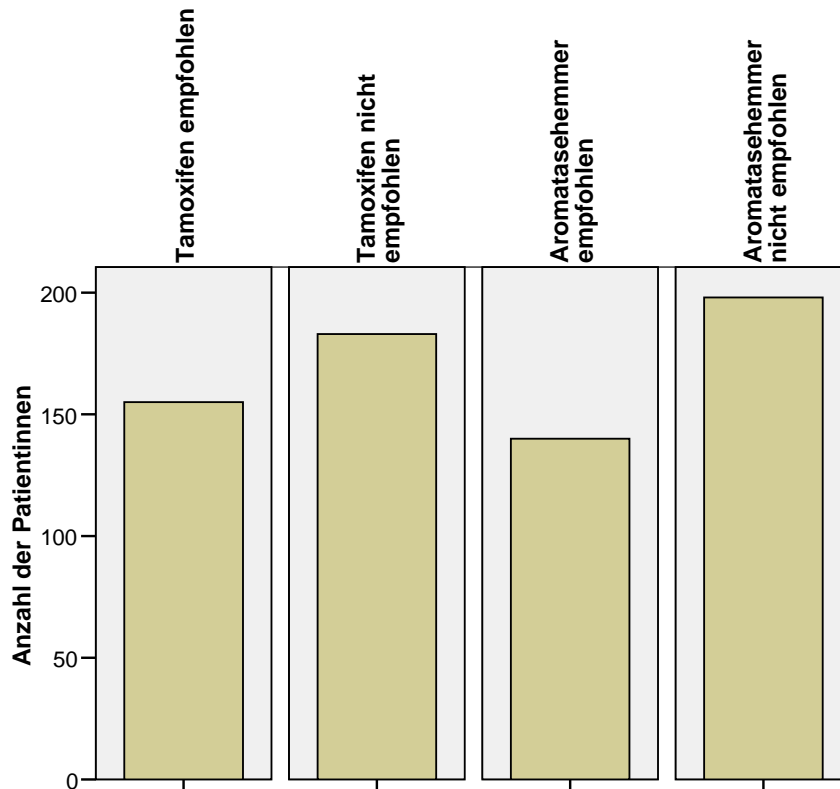


Abbildung 34: Hormontherapie

155 Patientinnen (45,7%) wurde Tamoxifen und 140 Patientinnen (41,3%) ein Aromatasehemmer empfohlen.

Bei Her2-positiven Tumoren gibt es mittlerweile die Empfehlung den Antikörper Trastuzumab (Herceptin) zu geben. Diese Empfehlung etablierte sich zunächst in Kombination mit einer Chemotherapie in 2006.

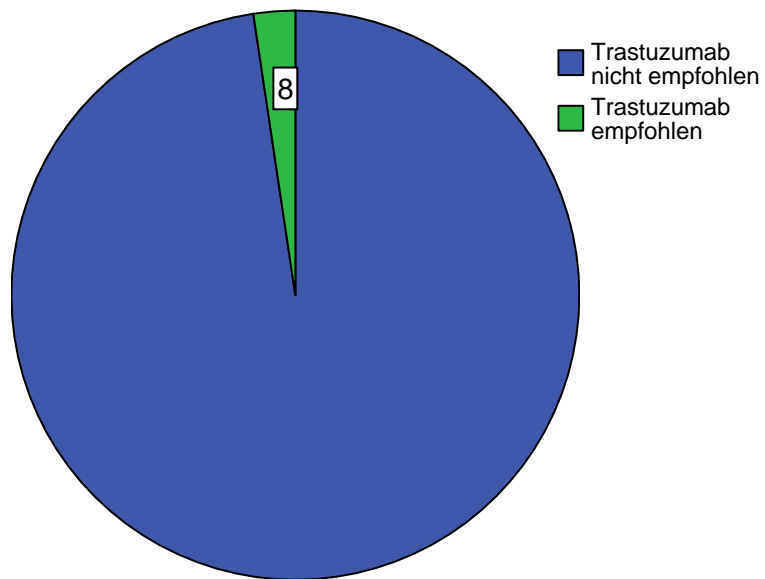


Abbildung 35: Antikörpertherapie. Die Zahlen geben die Patientenanzahl mit der jeweiligen Therapieempfehlung an.

8 Patientinnen (2,4%) wurde Trastuzumab empfohlen.

Therapie von Metastasen

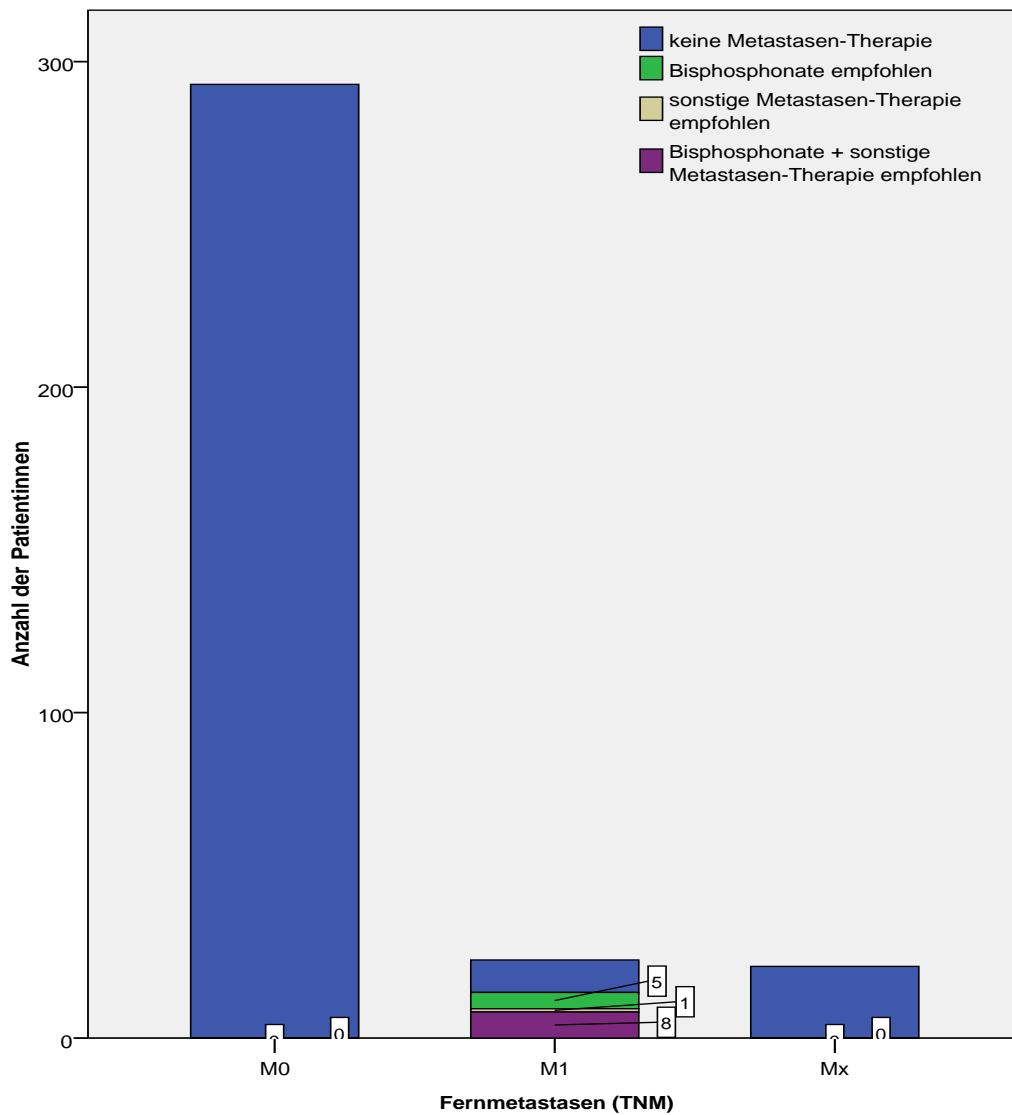


Abbildung 36: Metastasentherapie. Die Zahlen geben die Patientenanzahl mit der jeweiligen Therapieempfehlung an.

Das Patientenkollektiv enthält 24 Patientinnen, mit einem metastasierten Karzinom. Davon wurde 14 Patientinnen (58,3%) die Therapie der Metastasen empfohlen. 5 Patientinnen sollten Bisphosphonate, 1 Patientin sollte eine der anderen Metastasen-Therapien (Operation und/ oder Bestrahlung) und 8 Patientinnen die Kombination aus beidem erhalten.

3.2 Vergleich der leitlinienkonform und nicht –konform therapierten Patientinnen

3.2.1 Verteilung auf die Beobachtungszeiträume

Die leitlinienkonform und nicht –konform therapierten Patientinnen verteilen sich auf die Beobachtungszeiträume wie folgt:

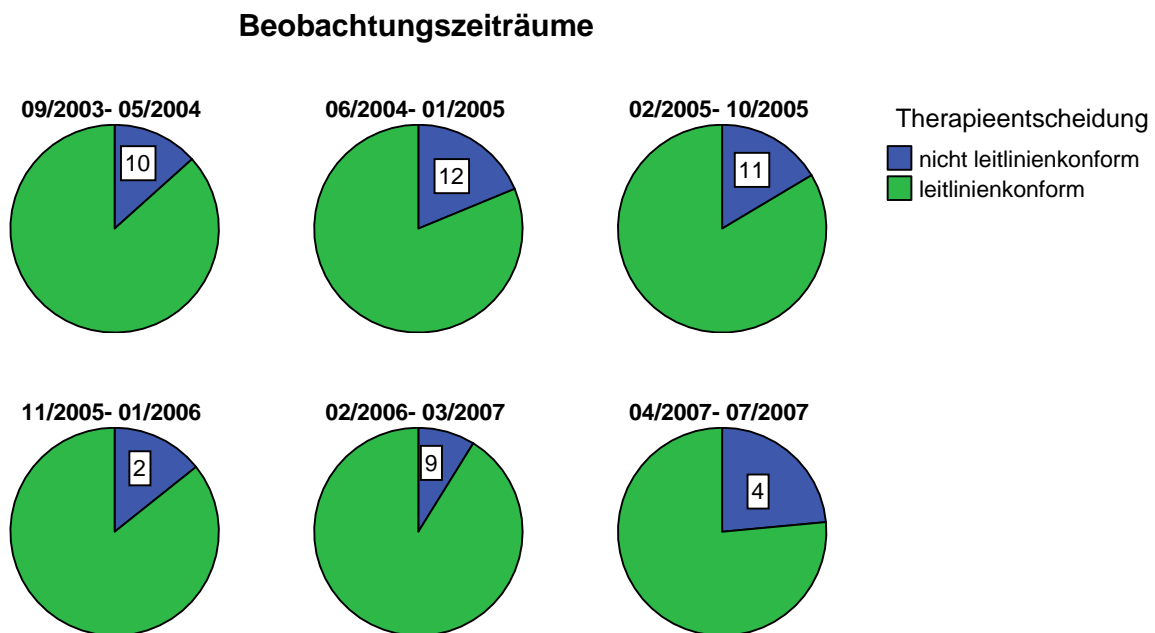


Abbildung 37: Beobachtungszeiträume (Therapieentscheidung). Die Zahlen geben die Patientenanzahl mit der jeweiligen Therapieentscheidung an.

Tabelle 41: Anzahl der Patientinnen pro Beobachtungszeitraum

Zeitraum	Anzahl Pat.
09/2003- 05/2004	75
06/2004- 01/2005	64
02/2005- 10/2005	67
11/2005- 01/2006	14
02/2006- 03/2007	102
04/2007- 07/2007	17

Der Anteil der nicht leitlinienkonform behandelten Patientinnen schwankt zwischen 8,8% und 23,0%. Nimmt man die beiden Zeiträume, in denen nur

14 bzw. 17 Patientinnen in diese Arbeit eingeschlossen wurden, heraus, verringert sich die Spannweite auf 8,8% bis 18,7%.

3.2.2 Altersverteilung

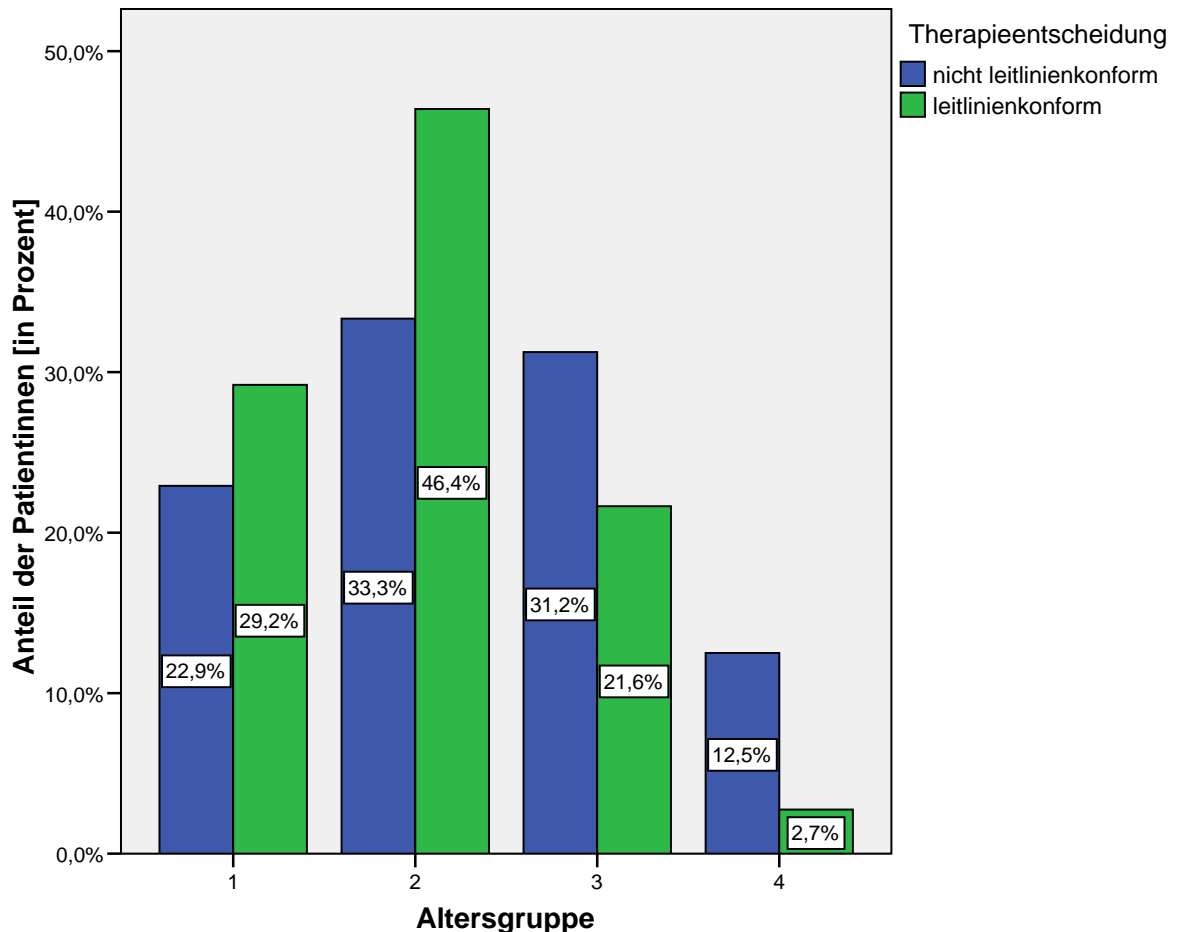


Abbildung 38: Altersverteilung (Therapieentscheidung). Die Zahlen geben die Patientenanzahl mit der jeweiligen Therapieentscheidung an.

Bei der Altersverteilung kann man deutlich den Unterschied zwischen den beiden Gruppen, leitlinienkonforme und nicht –konforme Therapieentscheidung, erkennen. Während in den ersten beiden Altersgruppen (1: 50- 64 Jahre; 2: 65- 74 Jahre) die leitlinienkonform therapierten Patientinnen überwiegen, sind in den beiden anderen Altersgruppen (3: 75- 84 Jahre; 4: \geq 84 Jahre) die nicht leitlinienkonform therapierten Patientinnen prozentual häufiger vertreten.

3.2.3 Allgemeinzustand

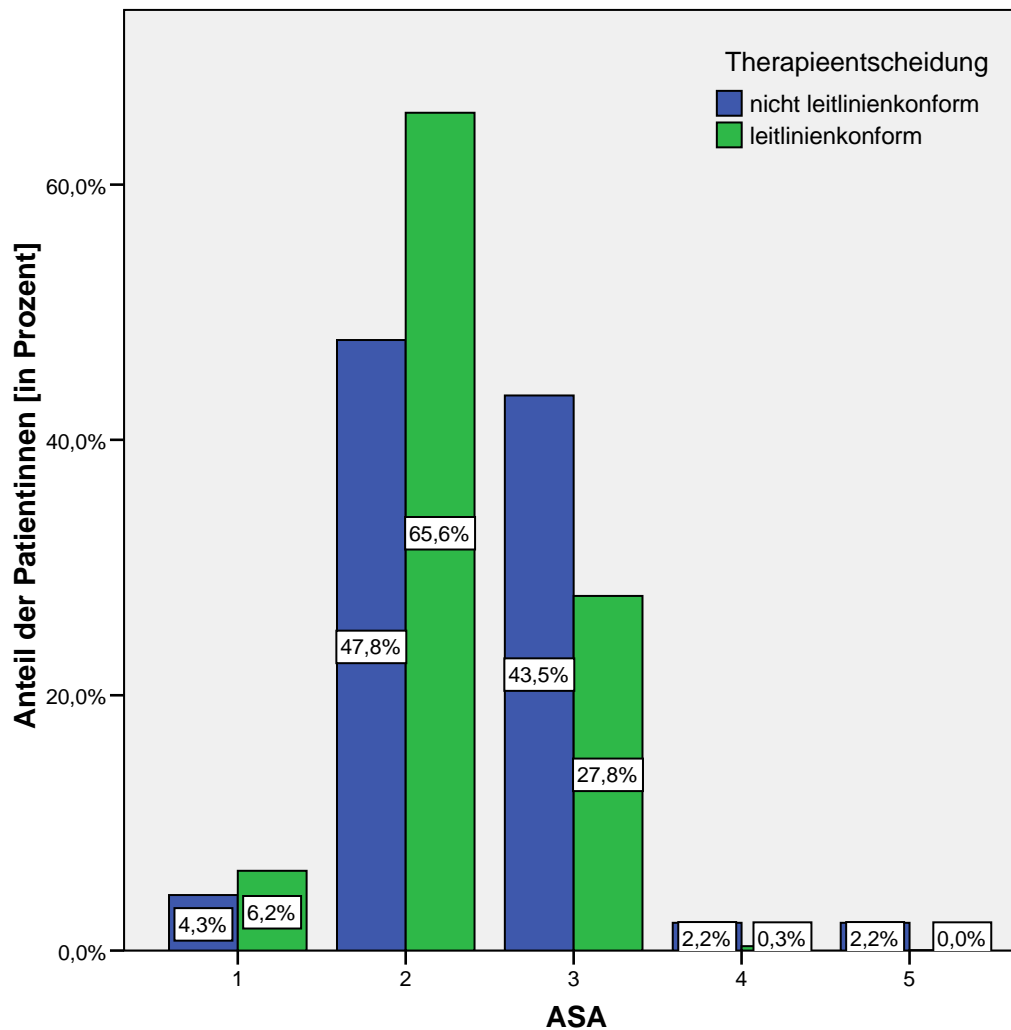


Abbildung 39: ASA (Therapieentscheidung). Die Zahlen geben den prozentualen Patientenanteil an.

Ein Unterschied zwischen den beiden Therapie-Gruppen bezüglich des ASA-Scores kann nur zwischen ASA 2 und 3 festgestellt werden.

In der ASA 2-Gruppe fiel bei deutlich mehr Patientinnen die Therapieentscheidung leitlinienkonform aus, wohingegen diese in der ASA 3-Gruppe vermehrt nicht leitlinienkonform getroffen wurde.

Es wurden so wenige Patientinnen mit ASA 4 oder 5 charakterisiert, dass hier keine Unterschiede herausgearbeitet werden konnten.

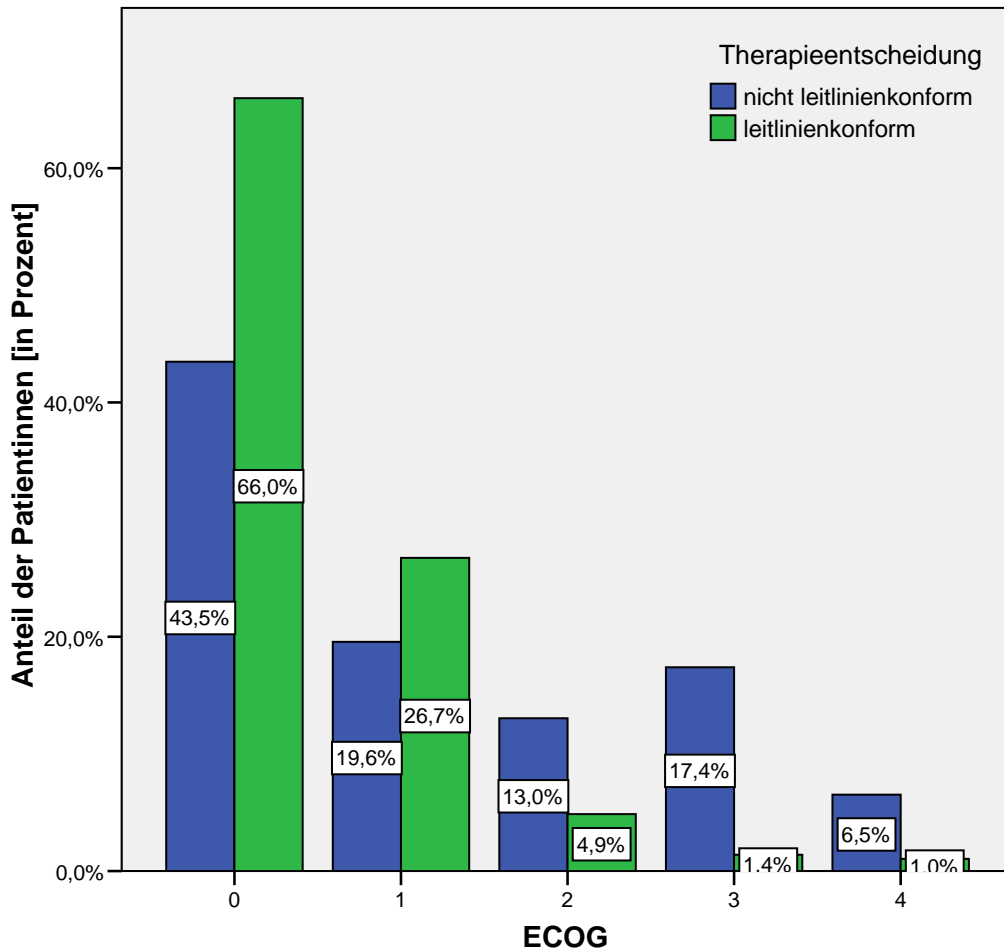


Abbildung 40: ECOG (Therapieentscheidung). Die Zahlen geben den prozentualen Patientenanteil an.

Bezüglich des ECOG-Scores besteht zwischen den beiden Gruppen ein deutlicher Unterschied. Sind bei den Patientinnen mit ECOG 0 bzw. 1 die leitlinienkonform therapierten in der Überzahl, überwiegen die nicht leitlinienkonform therapierten Patientinnen bei denen mit ECOG 2, 3 und 4 deutlich.

3.2.4 Comorbiditäten

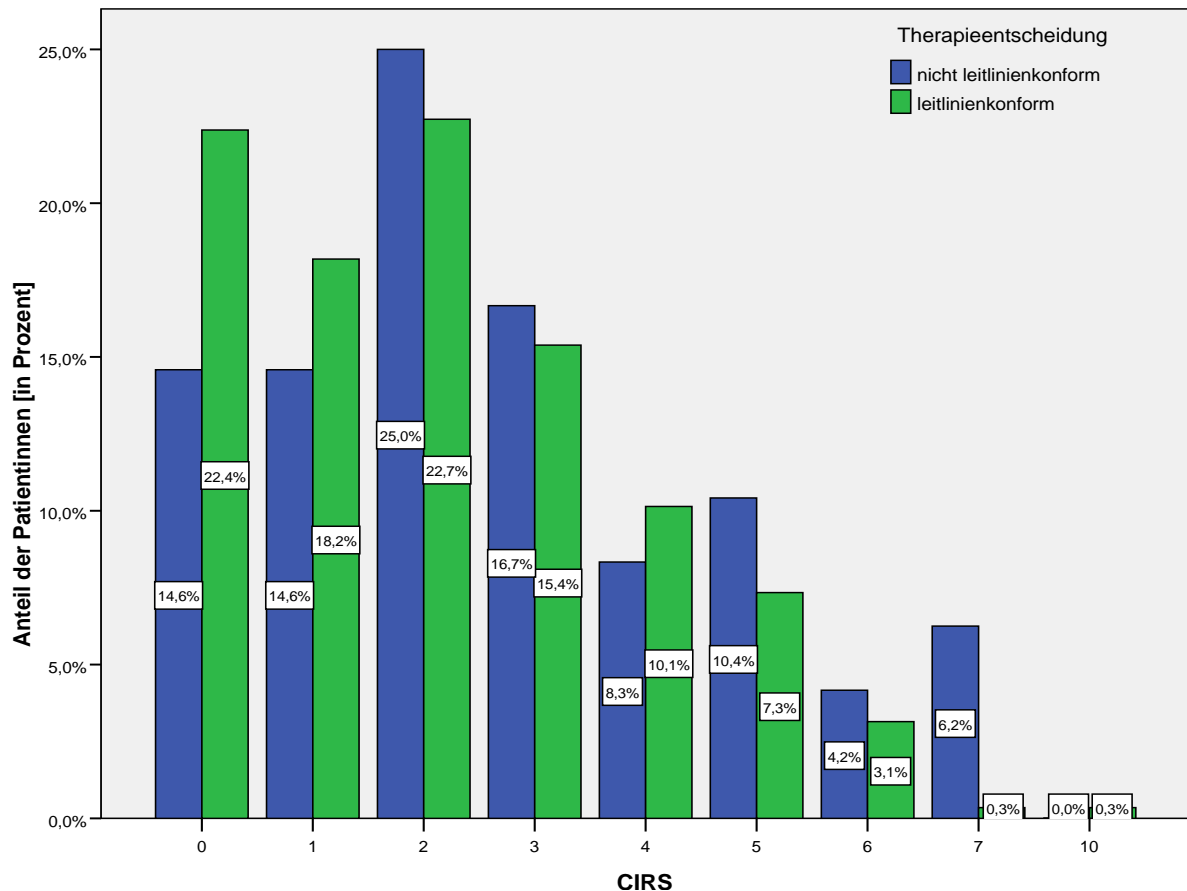


Abbildung 41: CIRS modifiziert (Therapieentscheidung). Die Zahlen geben den prozentualen Patientenanteil an.

In den Patienten-Gruppen ohne oder mit sehr wenigen Comorbiditäten (CIRS=0 bzw. CIRS=1) ist dem Großteil der Patientinnen eine leitlinienkonforme Therapie empfohlen worden.

In den Gruppen mit schwerwiegenderen oder mehreren Comorbiditäten (CIRS=2 bis 7) hingegen wurde sich in der Mehrzahl der Fälle für eine nicht leitlinienkonforme Therapie entschieden.

Eine Ausnahme bildet die Gruppe CIRS=4. Hier überwiegt die leitlinienkonforme Therapie mit knapp 2%.

4 Diskussion

4.1 Ziele und Arbeitshypothesen der Arbeit

Die Therapieentscheidung nach Diagnose eines Mammakarzinoms wird derzeit individuell aufgrund von Tumorcharakteristika und Allgemeinzustand der Patientin getroffen. Unterstützend werden Leitlinien (S-3-Leitlinie Mammakarzinom, AGO-Mamma, St. Gallen Consensus) herangezogen, um die Patientinnen bestmöglich zu therapieren. Die Entscheidung zu welcher Therapie der Patientin geraten wird, liegt bei dem behandelnden Arzt. Dieser muss individuell entscheiden, ob er in seiner Empfehlung von den Leitlinien abweicht oder nicht.

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Arbeit sollte untersucht werden, wie groß der Anteil an Patientinnen ist, dem eine nicht-leitlinienkonforme Therapie empfohlen wurde.

Die Arbeit bezieht sich auf postmenopausale Patientinnen, die das 50. Lebensjahr erreicht oder überschritten haben und im Zeitraum September 2003 bis einschließlich Juni 2007 mit der Erstdiagnose eines frühen oder primär metastasierten Mammakarzinoms in der gynäkologischen Tumorboard-Konferenz der Universitätsfrauenklinik Marburg vorgestellt wurden.

Die Bewertung der Therapieentscheidung als konform oder nicht-konform beruht auf den zum individuellen Diagnosezeitpunkt geltenden Leitlinien.

Desweiteren sollte nach Ausarbeitung der Patienten-Daten (ECOG, Karnofsky, Pflegestufe, ASA, Comorbiditäten in Form des Cumulative Illness Rating Scale) und Tumorcharakteristika (Histologie, Grading, Ausbreitung, TNM-Klassifikation, Hormonrezeptorstatus, Her2neu/ Cerb-B2) überprüft werden, wie sich diese bezogen auf das Lebensalter verhalten und ob sich Parameter finden lassen, die mit Abweichungen von den Therapie-Empfehlungen der Leitlinien assoziiert sind.

4.2 Patientenkollektiv

4.2.1 Tumor-Charakterisierung

Die meisten Karzinome der hier vorliegenden Studie sind mit 59,9% T1-Tumore. Der Großteil ist nodalnegativ (56,9%) und hatte bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen (86,4%).

Der Anteil der T1-Tumore nimmt mit dem Alter deutlich von 72,9% in der Altersgruppe 1 (50.- 64 Lbj.) bis zu 44,9% in der 3. Gruppe (75.- 84. Lbj.) ab. Bei den Patientinnen Gruppe 4 ist ein Unterschied bezüglich der TumorgroÙe wegen der geringen Patientenzahl nicht auszumachen.

Bei Betrachtung der Altersgruppen finden sich bezüglich des Nodalstatus kaum Unterschiede in den Gruppen 1 bis 3 (50.- 84. Lbj.). In der Gruppe der Patientinnen älter als das 84. Lebensjahr (Gruppe 4) ist auffällig, dass in 42,9% der Fälle ein Nx- und Mx-Status festgestellt und somit kein komplettes Staging durchgeführt wurde. Der Anteil der metastasierten Karzinome nimmt mit dem Alter zu. 3,1% der 50- bis 64-jährigen und 7,7% der 75- bis 84-jährigen weisen metastasierte Karzinome auf.

Die Ergebnisse stimmen mit denen der NORA-Studie (Mustacchi, Cazzaniga et al. 2007) bis auf den hohen Anteil an Nx-Tumoren überein. Dies kann durch die wesentlich höhere Patientenzahl der NORA-Studie in fortgeschrittenem Lebensalter begründet sein. Das Vorliegen von Fernmetastasen wurde nicht untersucht.

Ebenso klassifiziert die retrospektive Studie von Molino, Giovannini et al. den Großteil der Tumore bei Frauen nach dem 55. Lebensjahr mit T1 und N0. Der Anteil der T1-Tumore nimmt auch hier von 69,8% im Alter von 55 bis 64 Jahren auf 46,8% im Alter von über 75 Jahren ab (Molino, Giovannini et al. 2006).

Viele Studien schließen Patientinnen mit metastasierten Karzinomen aus.

Wyld, Garg et al. untersuchten in ihrer Studie auch Patientinnen mit Fernmetastasen. Vergleichbar mit unseren Ergebnissen waren in der Patientengruppe 55 bis 69 Jahre 1,9% und in der Gruppe der über 70-jährigen 6,6% der Tumore metastasiert (Wyld, Garg et al. 2004).

Die Mehrzahl der Patientinnen (78,2%) in unserer retrospektiven Erhebung wies Tumore einer mäßigen Differenzierung (G2) auf. Im Vergleich der Altersgruppen konnten keine Unterschiede ausgemacht werden.

In der Studie von Cheung, Wong et al., die 1996 Patientinnen älter als 70 Jahre mit operablem Mammakarzinom im Zeitraum 1987–2006 einschließt, wurde mit 62,7% auch ein deutliches Überwiegen der G2-Tumore gezeigt. Bei jüngeren Patientinnen seien G3-Tumore vorherrschend (Cheung, Wong et al. 2008).

Auch in der retrospektiven Studie von Molino, Giovannini et al. wurde mit 47,3% die Überlegenheit von mäßig differenzierten Tumoren (G2) ab dem 55. Lebensjahr gezeigt (Molino, Giovannini et al. 2006).

4.2.2 Prognosefaktoren

In der vorliegenden Studie war die Mehrzahl der Tumore hormonrezeptorpositiv (ER⁺: 87%, PR⁺: 75,2%).

Die Progesteronrezeptor-Expression nahm in der Gruppe der über 84-jährigen auf 46% ab. Hier muss allerdings wieder die geringe Patientenzahl von 14 Patientinnen in dieser Gruppe bei der Interpretation berücksichtigt werden. Darüber hinaus gab es in unserer Studie in Hinblick auf die Hormonrezeptoren keine Unterschiede.

Bezogen auf das komplette Patientenkollektiv stimmen diese Ergebnisse mit der NORA-Studie, der Studie von Cheung, Wong et al. und auch der von Molino, Giovannini et al. überein. Die NORA-Studie identifiziert 83,9% ihrer Patientinnen mit östrogenrezeptor-positiven und 69,5% mit progesteronrezeptor-positiven Tumoren (Mustacchi, Cazzaniga et al. 2007). Cheung, Wong et al. geben den Östrogenrezeptorstatus mit über 80% an (Cheung, Wong et al. 2008). In der Studie von Molino, Giovannini et al. sind 81,3% der Karzinome östrogen- und 50,4% progesteronrezeptor-positiv (Molino, Giovannini et al. 2006).

Alle drei Untersuchungen identifizieren mit zunehmendem Alter eine um 3 bis 6% steigende Expression der Rezeptoren.

Im Vergleich mit den oben genannten Studien liegt bei uns eine höhere Rezeptorpositivität für das Gesamtkollektiv vor, so dass in Abhängigkeit vom Lebensalter keine Zunahme dieser gezeigt werden konnte.

Hinsichtlich des HER-2-Status (Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2) wurden in der vorliegenden Arbeit lediglich 8,9% HER-2-überexprimierende Tumore gefunden.

Dies ist im Vergleich mit anderen Studien ein recht geringer Anteil. In der Literatur ist jedoch auch eine große Spannweite an Angaben zu finden.

Die NORA-Studie (Mustacchi, Cazzaniga et al. 2007) beschreibt 17,7% HER2++ Fälle und 16,0% HER2+++ Fälle der über 65-jährigen. Allerdings war der HER2-Status auch nur in 45,3% des untersuchten Patientenkollektivs (65. Lebensjahr und älter) bekannt.

In der Studie von Molino, Giovannini et al. sind 21,4% der Tumore bei Patientinnen ab dem 55. Lebensjahr HER2-überexprimierend (Molino, Giovannini et al. 2006).

Giordano, Hortobagyi et al. fanden für ihr Kollektiv der 55- bis 64-jährigen einen Anteil von 17,5% HER2-positiver Mammakarzinome heraus. In dem Altersprektrum 65 bis 74 Jahre und über 75 Jahre wurde eine Abnahme des HER2-positiven Anteils auf 13,5% beziehungsweise 13,6% gezeigt (Giordano, Hortobagyi et al. 2005).

4.2.3 Allgemeinzustand und Comorbiditäten

„Das geriatrische Assessment betrachtet die Vielfältigkeit der älteren Gesellschaft hinsichtlich funktioneller Reserve und Lebenserwartung und erlaubt eine individuelle Betrachtungsweise des älteren Menschen.“ (Balducci 2003)

Das vollständige comprehensive geriatric assessment (CGA) besteht aus der Beurteilung folgender Parameter (Balducci and Extermann 2000):

- funktioneller Status (Performance status, ADL, IADL)
- Comorbiditäten (Number of comorbid conditions, comorbidity index)
- sozioökonomische Gegebenheiten
- kognitive Fähigkeiten (Folstein's minimal status)
- emotionale Gegebenheiten (Geriatric depression scale (GDS))
- Arzneimittel (Number of medications, Appropriateness of medications, Risk of drug interactions)
- Ernährungszustand (Mini-nutritional assessment (MNA))
- Geriatrische Erkrankungen (Dementia, Delirium, Depression, Falls, Neglect and abuse, Spontaneous bone fractures)

Viele Studien konnten zeigen, dass die Ausprägungen der CGA-Bestandteile Einfluss auf Morbidität und Mortalität älterer Tumorpatienten haben (Extermann and Hurria 2007) (Overcash, Beckstead et al. 2006) (Girones, Torregrosa et al. 2010).

Die Praktikabilität eines solchen Screening-Elements muss jedoch kritisch gesehen werden. Sowohl in ambulanter als auch in stationärer Situation ist gegenwärtig der Trend sichtbar, dass für den einzelnen Patienten immer weniger Zeit zur Verfügung steht. Genau das macht das Hauptproblem des Geriatrischen Assessments aus.

Die durchschnittliche Zeit, die benötigt wird, um das komplette CGA zu erfassen beträgt 31 Minuten pro Patient (Mann, Koller et al. 2004). Overcash et al. berechneten auf dieser Grundlage und in der Annahme, dass bei 100 Patienten 10 als positiv identifiziert werden, einen Zeitaufwand von 3000 Minuten (= 50 Stunden), um diese 10 Patienten zu entdecken (Overcash, Beckstead et al. 2006).

Demnach ist das vollständige CGA in der täglichen Praxis nicht umsetzbar. Es sind verschiedene Abwandlungen des comprehensive geriatric assessments entwickelt worden (Overcash, Beckstead et al. 2006) (Girones, Torregrosa et al. 2010) (Roehrig, Hoeffken et al. 2007).

Derzeit gibt es jedoch noch kein standardisiertes Vorgehen. Das beeinträchtigt vor allem retrospektive Erhebungen.

Lediglich die Bewertung des Allgemeinzustands anhand von ECOG performance scale (Eastern Cooperative Oncology Group) und Karnofsky-

Score wird im Rahmen des onkologischen Assessments traditionell vorgenommen (Extermann and Hurria 2007).

In der Universitätsfrauenklinik Marburg gehört es mittlerweile zur Routine den Allgemeinzustand jeder Patientin nach diesen Einteilungen zu klassifizieren. So konnten in der vorliegenden retrospektiven Erhebung auch für fast jede Patientin Angaben zu ECOG und Karnofsky in den Akten gefunden werden. Darüber hinaus wird durch das Pflegepersonal eine vorliegende Pflegestufe angegeben und die Orientierung der Patientin eingeschätzt und dokumentiert. Der ASA-Score (American Society of Anesthesiologists) wird von den Anästhesisten präoperativ angegeben, um das Operationsrisiko einzuschätzen. (siehe auch 1.3.3 Patientenbezogene Indices in der Onkologie)

Um die Comorbiditäten retrospektiv auf Grundlage der Akten erfassen zu können, wurde in dieser Arbeit der 1968 erstmals von Linn et al. entwickelte CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) modifiziert und auf das Patientenkollektiv angewandt. (siehe 2.2 Erstellung der Datenbank) Diese Abwandlung macht die absoluten Ergebnisse allerdings nicht vergleichbar mit anderen Studien.

Zusammenfassend kann man sagen, dass unser Patientenkollektiv insgesamt einen guten Allgemeinzustand aufweist. Der ECOG liegt im Mittel bei 0,56 (0: normal activity; 1: symptoms, but fully ambulatory) und der ASA bei 2,26 (II: A patient with mild systemic disease; III: A patient with severe systemic disease). Der Großteil der Patientinnen ist orientiert (98,2%) und hat keine Pflegestufe (95,3%).

Im Vergleich der Altersgruppen finden sich deutliche Unterschiede. Der Anteil der Patientinnen mit einem ECOG von 0 oder 1 nimmt mit dem Alter wesentlich ab. Sind es in den Gruppen 1 und 2 noch 100% beziehungsweise 93%, trifft dies in den Gruppen 3 und 4 nur noch in 69% und 50% der Fälle zu.

Ähnlich verhält es sich mit den Ergebnissen für die ASA-Klassifikation. Der Anteil der Patientinnen mit einem ASA von I oder II wird von den

Altersgruppen 1 und 2 mit 92% und 70% im Vergleich zu Gruppen 3 und 4 mit 44% und 21% erheblich kleiner.

Es lässt sich in der Literatur kaum ein vergleichbares Kollektiv finden, bei dem der ECOG- und ASA-Score erfasst wurden.

Giordano, Hortobagyi, et al. machen bei Patientinnen älter als 55 Jahre, die zwischen Juli 1997 und Januar 2002 am M.D. Anderson Cancer Center mit Brustkrebs (Stage I bis IIIA) behandelt wurden, Angaben über den ECOG-Score. Dieser blieb mit zunehmendem Alter im Gegensatz zu unserem Patientenkollektiv nahezu gleich. In der Gruppe 55.- 64. Lebensjahr wurde ECOG 0- 1 in 99,1%, mit 65- 74 Jahren in 99,6% und über 74 Jahre in 100% der Fälle angegeben (Giordano, Hortobagyi et al. 2005).

Unsere Ergebnisse hinsichtlich der ASA-Klassifikation stimmen mit denen der Studie von Hancke, Denkinger et al. überein. Diese verglichen 1922 Brustkrebspatientinnen, die 1992 bis 2005 an der Universität Ulm therapiert wurden. Sie stellten die Gruppe der 50- 69-jährigen den über 69-jährigen gegenüber und stuften sie nach dem ASA-Score ein. Demnach hatten im Vergleich die jüngeren Patienten in 77% einen ASA von I oder II und die Älteren in nur 45,6% der Patienten (Hancke, Denkinger et al. 2009).

Wie oben beschrieben wurde zur Erhebung der Comorbiditäten ein selbst abgewandelter CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) eingesetzt. Die Skala reicht von 0 bis 26.

In dem hier vorliegenden Patientenkollektiv wurde eine maximale Summe von 10 erreicht. Bei 61% der Patientinnen liegt der CIRS (modifiziert) bei 0 bis 2. Der Mittelwert liegt bei 2,2.

Die Patientinnen mit einem CIRS von 0 bis 2 machen in den ersten beiden Altersgruppen (50- 74 Jahre) einen Anteil von über 69,8% und 61,6% aus. In den Altersgruppen 3 und 4 (75 Jahre und älter) nimmt dieser auf 53,8% bzw. 35,7% ab.

Auch wenn die absoluten Zahlen nicht direkt mit den in der Literatur gefundenen Angaben vergleichbar sind, finden sich sinngemäß ähnliche Daten. In der Studie von Mustacchi, Cazzaniga et al. reduziert sich der Anteil der Patientinnen ohne Comorbiditäten von 61,7% im Alter von 65–69

Jahren auf 34.3% (70–75 Jahre) beziehungsweise 29.6% (älter als 75 Jahre) (Mustacchi, Cazzaniga et al. 2007).

Analoge Ergebnisse beschreiben Ma, Zhou et al.. Haben im Alter von 60 bis 64 Jahre noch 59,4% keine Begleiterkrankungen, sind es mit über 75 Jahren nur noch 38,9% (Ma, Zhou et al. 2009).

4.2.4 Therapie

operative Therapie

96,4% unserer Patientinnen wurde eine operative Therapie der Brust empfohlen. Davon sollten 31,6% eine Mastektomie und 70,9% eine Brusterhaltende Therapie (BET) erhalten.

Eine Operation der Axilla wurde in 91,7% der Fälle empfohlen. Diese sollte bei 71,6% dieser Patientinnen in einer Axilladisektion (ALNE) und bei 38,4% in einer Sentinel-Biopsie (SLNE) bestehen. 10,0% erhielten sowohl eine Axilladisektion als auch eine Sentinel-Biopsie.

Im Vergleich mit anderen Studien fällt der große Anteil an Brusterhaltenden Therapien in Marburg auf.

In der Studie von Molino, Giovannini et al. wurden 52,77% der über 55-jährigen brusterhaltend operiert. 47,23% erhielten eine Mastektomie (Molino, Giovannini et al. 2006). In der Nora-Studie machten die brusterhaltend operierten Patientinnen einen Anteil von 55,1% und die Patientinnen mit Mastektomie einen Anteil von 44,9% aus (Mustacchi, Cazzaniga et al. 2007).

Ähnliche Ergebnisse zeigen Yood, Owusu et al.. 53% der operierten über 65-jährigen Patientinnen erhielten eine BET und 47% eine Mastektomie (Yood, Owusu et al. 2008).

Wang, Kollias et al. beschreiben einen signifikant höheren Anteil an Brusterhaltender Therapie bei den Frauen im Alter von 51 bis 70 Jahre im Vergleich mit älteren Frauen (Wang, Kollias et al. 2009).

Diese Altersgruppe macht in unserer Erhebung fast 73% am Gesamtkollektiv aus.

Ähnlich ist auch das Kollektiv bei Mandelblatt, Hadley et al. aufgebaut. Ihre Patientinnen erhielten zu 63% eine BET und zu 37% eine Mastektomie (Mandelblatt, Hadley et al. 2000).

In der NORA-Studie, die Patientinnen von 2000 bis 2003 einschließt, erhielten 8,3% der Patientinnen eine SLNE und 88,3% eine Axilladisektion (Mustacchi, Cazzaniga et al. 2007).

Für das Jahr 2005 beschrieben Louwman, Vulto et al. für Patientinnen älter als 60 Jahre einen SLNE-Anteil von ca. 53% und einen Anteil an Axilladisektionen von 25%. Allerdings wurde bei 20% gar keine Chirurgie der Axilla durchgeführt (Louwman, Vulto et al. 2007).

1998 wurde die Sentinel-Lymphknoten-Entfernung (SLNE) eingeführt. Schaapveld, de Vries et al. zeigten die Etablierung in der Praxis. Im Jahr 2000 wurde bei ca. 37% der Patientinnen eine SLNE und bei ca. 63% eine Axilladisektion durchgeführt. 2002 kehrten sich die Verhältnisse um und die SLNE wurde in ca. 65% und die Axilladisektion in ca. 35% der Fälle durchgeführt (Schaapveld, de Vries et al. 2005).

Chemotherapie

Bei 24% aller Patientinnen wurde die Durchführung einer Chemotherapie empfohlen. Diese Patientinnen verteilen sich vor allem auf die Altersgruppen 1 und 2.

Die abnehmende Tendenz an Chemotherapie-Empfehlungen mit zunehmendem Patientenalter konnte in allen gefundenen Studien bestätigt werden.

Der Anteil an Patienten denen eine Chemotherapie empfohlen wurde schwankt in der Literatur stark. In dem Kollektiv von Ma, Zhou et al. wurde in 51,15% der über 60-jährigen Patientinnen eine Chemotherapie durchgeführt (Ma, Zhou et al. 2009). Woodard, Nadella et al. nennen einen Anteil von 50% chemotherapierter Patientinnen im Alter von 50- 65 Jahren. Dieser Teil geht bei den über 65-jährigen auf 17% zurück (Woodard, Nadella et al. 2003). In der NORA-Studie hingegen werden 62,2% der 65- bis 70-Jährigen mit einer Chemotherapie behandelt. Erst mit über 75 Jahren geht hier der

Anteil an chemotherapierten Patientinnen auf 17,2% zurück (Mustacchi, Cazzaniga et al. 2007).

Strahlentherapie

81,4% aller Patientinnen in unserem Kollektiv wurde eine Bestrahlung empfohlen. Von diesen sollten 77,8% eine Radiatio des Thorax bzw. der Restbrust erhalten. Bei 22,2% wurde zusätzlich eine Bestrahlung der Lymphabflusswege empfohlen.

Im Vergleich mit anderen Studien fällt der große Anteil an Bestrahlungen in Marburg auf. Diese sind immer nach einer BET und in bestimmten Fällen (T4-Karzinom, T3- Karzinom, > 3 befallene LK, R1 oder R2-Resektion) auch nach einer Mastektomie indiziert. Mit Hinblick auf den oben beschriebenen großen Prozentsatz an Brusterhaltenden Therapien ist dieses Ergebnis nicht überraschend.

In der NORA-Studie werden im Mittel 52,1% der Patientinnen bestrahlt (Mustacchi, Cazzaniga et al. 2007). Bei Woodard, Padella et al. sind es zwischen 42% und 60% die postoperativ bestrahlt werden (Woodard, Nadella et al. 2003).

Hormon- & Antikörpertherapie

155 Patientinnen (45,7%) wurde Tamoxifen und 140 Patientinnen (41,3%) ein Aromatasehemmer empfohlen. Es ist zu beachten, dass Tamoxifen und Aromatasehemmer in der Therapie auch zeitlich auf einander folgend eingesetzt werden und einige Patientinnen dementsprechend sowohl zur Gruppe „Tamoxifen“ als auch zur Gruppe „Aromatasehemmer“ gerechnet werden. Vor diesem Hintergrund, konnten vergleichbare Ergebnisse in der Literatur gefunden werden.

In der Studie von Mandelblatt, Hadley et al. erhalten durchschnittlich 62,5% der Patientinnen eine Hormontherapie (Mandelblatt, Hadley et al. 2000).

Bei Woodard, Nadella et al sind es 61% der über 50-jährigen die antiöstrogen behandelt werden. Bei den unter 50-jährigen liegt dieser Anteil mit 48% deutlich darunter (Woodard, Nadella et al. 2003).

In der hier vorliegenden Untersuchung wurde 8 Patientinnen (2,4%) eine Antikörper-Therapie mit Trastuzumab empfohlen. 8,9% aller Patientinnen wiesen HER-2-überexprimierende Tumore auf.

Der Therapieansatz mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Trastuzumab gegen den Wachstumsfaktorrezeptor HER2 ist bei HER2-positiven Tumoren noch nicht lange etabliert.

In den ersten Beobachtungszeiträumen gab es für den Einsatz von Trastuzumab nur eine Empfehlung in der metastasierten Situation. Erst ab dem 5. Beobachtungszeitraum (Februar 2006) ist der Antikörper auch in der primären Therapie zu finden. So lässt sich das Missverhältnis zwischen HER-2-positiven Tumoren und empfohlener Antikörper-Therapie erklären.

4.3 Leitlinienkonformität

14,19% unserer Patientinnen wurde nach Vorstellung in der Tumorboardkonferenz eine von den zum individuellen Diagnosezeitpunkt geltenden Leitlinien abweichende Therapie empfohlen.

Im Vergleich zur Gruppe „leitlinienkonform“ können bei den Patientinnen mit nicht-leitlinienkonformer Therapieempfehlung nur Tendenzen zu höherem Alter, schlechterem Allgemeinzustand und schwerwiegenderem Comorbiditäten-Status aufgezeigt werden.

Während in den ersten beiden Altersgruppen (50- 74 Jahre) die leitlinienkonform therapierten Patientinnen überwiegen, sind in den beiden anderen Altersgruppen (≥ 75 Jahre) die nicht leitlinienkonform therapierten Patientinnen prozentual häufiger vertreten.

In der ASA 2-Gruppe fiel bei dem Großteil der Patientinnen die Therapieentscheidung leitlinienkonform aus, wohingegen diese in der ASA 3-Gruppe vermehrt nicht leitlinienkonform getroffen wurde.

Sind bei den Patientinnen mit ECOG 0 und 1 die leitlinienkonform therapierten in der Überzahl, überwiegen die nicht leitlinienkonform therapierten Patientinnen bei denen mit ECOG 2 bis 4 deutlich.

In den Patienten-Gruppen ohne oder mit sehr wenigen Comorbiditäten (modifizierter CIRS=0 oder 1) ist dem Großteil der Patientinnen eine leitlinienkonforme Therapie empfohlen worden. In den Gruppen mit schwerwiegenderen oder mehreren Comorbiditäten (modifizierter CIRS=2 bis 7) hingegen wurde sich in der Mehrzahl der Fälle für eine nicht leitlinienkonforme Therapie entschieden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Hamaker, Schreurs et al. in ihrer Studie im Medical Center Alkmaar in den Niederlanden. Von den 166 über 70-jährigen Patientinnen wurde in 22% der Fälle von Leitlinien (Diagnostik und Therapie) abgewichen. Mit zunehmendem Alter wurden seltener leitlinienkonforme Therapieentscheidungen getroffen. 88% der Patienten im Alter von 70 bis 79 Jahren wurden in Einvernehmen mit Leitlinien therapiert. Im Vergleich dazu war dies nur in 40% bei Patienten über 90 Jahre der Fall. Die nicht in Übereinstimmung mit den Leitlinien therapierten Patienten waren signifikant älter und hatten mehr Begleiterkrankungen (Hamaker, Schreurs et al. 2009).

In der Studie von Giordano, Hortobagyi et al. bestand Leitlinienkonformität in 90,4% bis 94,2% bezüglich chirurgischer Therapie, adjuvanter Strahlentherapie nach Brusterhaltender Therapie und adjuvanter Hormontherapie. Geringere Leitlinienübereinstimmung bestand in adjuvanter Chemotherapie (70,7%) und Strahlentherapie nach Mastektomie (54,1%). Ältere Patientinnen erhielten seltener eine Therapie nach Leitlinie. In dieser Erhebung konnte das zunehmende Alter als unabhängiger Faktor assoziiert mit abnehmender Leitlinienkonformität hinsichtlich chirurgischer Therapie, adjuvanter Chemotherapie und adjuvanter Hormontherapie identifiziert werden (Giordano, Hortobagyi et al. 2005).

Auch Lavelle, Todd et al. ziehen aus ihrer Erhebung ein übereinstimmendes Resultat. Ältere Frauen erhalten mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine Standard-Therapie im Vergleich zu jüngeren Frauen. Diese Unterschiede sind nicht mit verschiedenen Tumorcharakteristika zu erklären (Lavelle, Todd et al. 2007).

Angegebene Gründe für die Abweichung sind Comorbiditäten, fortgeschrittenes Patientenalter, der Wunsch des Patienten selbst oder der

Angehörige, geringere Lebenserwartung aufgrund des Alters und der Comorbiditäten und die Befürchtung erhöhter Toxizität systemischer Therapien (Bouchardy, Rapiti et al. 2007) (Dale 2003) (Hamaker, Schreurs et al. 2009) (Lichtman, Balducci et al. 2007).

Die Tatsache, dass in unserer Studie Therapieentscheidungen, die durch eine Tumorboardkonferenz ausgesprochen wurden, untersucht wurden, zeigt, dass diese Behandlungspläne mit dem Ziel einer individuell bestmöglichen Versorgung beschlossen wurden. Aufgrund der retrospektiven Erhebung in unserer Studie waren für die nicht-leitlinienkonforme Therapie keine Gründe in Erfahrung zu bringen.

In vielen Publikationen wird der Sachverhalt, dass ein beachtlicher Teil der älteren Brustkrebspatientinnen eine nicht-leitliniengerechte Therapie erhält, als Unterversorgung bezeichnet. Es stellt sich jedoch die Frage, ob die Patientinnen lediglich im Hinblick auf Empfehlungen durch Leitlinien unterversorgt sind oder tatsächlich einen persönlichen Nachteil davon tragen.

Zu dieser Fragestellung sind verschiedene Untersuchungen mit Hinblick auf das Outcome der Patientinnen veröffentlicht worden.

Beispielhaft seien die folgenden genannt:

Eaker, Dickman et al. fanden in ihrer Erhebung ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für über 70-jährige Patientinnen im Vergleich zu jüngeren. Dies sei im Wesentlichen durch Therapieunterschiede zu erklären (Eaker, Dickman et al. 2006).

In der Studie von Evron, Goldberg et al. konnten bei im Durchschnitt 83-jährigen Patientinnen keine Unterschiede im brustkrebsspezifischen oder Gesamt-Überleben im Hinblick auf die Standard-Therapie gefunden werden (Evron, Goldberg et al. 2006).

Siegelmann-Danieli, Khandelwal et al. bekräftigen das Tumorstadium als stärksten Einfluss auf das Überleben. Auch Comorbiditäten und das Alter würden eine Rolle spielen. Therapieunterschiede konnten als Einflussfaktoren jedoch nicht eindeutig identifiziert werden (Siegelmann-Danieli, Khandelwal et al. 2006).

Im Fazit aus der Studie von Giordano, Duan et al. ergab sich für Frauen mit nodal-positiven und östrogenrezeptor-negativen Karzinomen ein höheres Brustkrebspezifisches Mortalitätsrisiko ohne Chemotherapie im Vergleich zu einer Behandlung (Giordano, Duan et al. 2006).

De Csepel, Tartter et al. schildern bei Frauen ohne Bestrahlung nach Brusterhaltender Therapie eine höhere Lokalrezidiv-Rate als bei Frauen, die diese erhielten (de Csepel, Tartter et al. 2000).

In Anbetracht dieser unterschiedlichen Resultate kann die Frage nach der Konsequenz aus einer nicht-leitlinienkonformen Therapie bei älteren Patientinnen nicht abschließend beantwortet werden.

4.4 Schlussfolgerung/ Ausblick

Die vorangehend diskutierten Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen weitgehend mit denen in der Literatur gefundenen überein.

Es konnte kein einzelnes Kriterium der routinemäßig erhobenen Daten (Tumorcharakteristika, Patientenalter, Comorbiditäten, ECOG, ASA, Karnofsky, Pflegestufe) herausgefunden werden, das mit der Abweichung von geltenden Leitlinien assoziiert ist oder diese rechtfertigt.

Es bleibt weiterhin die Frage offen, ob die leitlinienkonforme Therapie für Patientinnen jeden Alters die bestmögliche Behandlung bedeutet und ob ein Abweichen davon eine individuelle Fehlversorgung darstellt.

Diese Problematik ist in retrospektiven Untersuchungen schlecht zu erfassen. Dafür müssten geriatrische Assessments entwickelt werden, die in der klinischen Praxis auch umsetzbar sind und sich im standardisierten Ablauf etablieren können. Auf diese Weise wäre auch eine objektive Risikoabwägung möglich.

Bei prospektiven Betrachtungen ist die Beurteilung der Endpunkte (z.B. Gesamtüberleben) komplex, da diese im Patientenkollektiv vorangeschrittenen Alters nicht nur aufgrund der gewählten Tumorthherapie sondern auch durch bestehende Begleiterkrankungen erreicht werden.

Darüber hinaus ist es wohl auch nicht ethisch vertretbar, einer Patientengruppe absichtlich eine nicht den geltenden Leitlinien entsprechende Versorgung zukommen zu lassen.

Da die Bevölkerung in Deutschland weiter altert, ist es wichtig, das Wissen der behandelnden Ärzte über diese Patientengruppe fortlaufend zu schulen, um alle Therapieoptionen ausschöpfen zu können.

Für dieses Ziel und als Grundvoraussetzung für die Formulierung von evidenzbasierten Behandlungsempfehlungen ist es von großer Bedeutung, dass in zukünftige Therapiestudien ältere Patienten und vor allem auch Patienten mit Comorbiditäten eingeschlossen werden.

5 Zusammenfassung

Das Mamma-Karzinom stellt mit über 57.000 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 61 Jahren und das Risiko an Brustkrebs zu erkranken nimmt mit dem Alter zu. Für die Therapieentscheidung nach Diagnose eines Mammakarzinoms gibt es Leitlinien.

Diese Arbeit fasst die zur Verfügung stehenden Leitlinien -S3-Leitlinie, Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und Empfehlungen der Konferenz in St. Gallen- geordnet nach den verschiedenen Therapieprinzipien und den Gültigkeitszeiträumen tabellarisch zusammen.

In Hinblick auf die Prognose des Altersaufbaus der Bevölkerung für die Zukunft wird das zu versorgende Patientenkollektiv immer älter. Mit zunehmendem Alter kann sowohl eine steigende Zahl an malignen Erkrankungen als auch an Komorbiditäten erwartet werden. Diese bestimmen bei älteren Patienten die Prognose maßgeblich. Die Behandlungsstrategie sollte demnach nicht nur auf das Karzinom sondern vor allem auf den Patienten abgestimmt werden, um eine Unter- und Übertherapie zu vermeiden. Obwohl ältere Patienten einen Anteil von 60% aller Tumorpatienten ausmachen, wurden sie initial von klinischen Studien ausgeschlossen.

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Arbeit werden anhand Akten eines ausgewählten Patientenkollektivs die Therapieentscheidungen von September 2003 bis Juni 2007 am Marburger Universitätsklinikum in Bezug auf die zum Diagnosezeitpunkt geltenden Leitlinien bei postmenopausalen Patientinnen > 50. Lebensjahr mit Erstdiagnose eines primären oder primär metastasierten Mammakarzinoms untersucht.

Die leitlinienkonform und nicht-konform therapierten Patientinnen wurden anhand Patienten-Daten und Tumorcharakteristika verglichen, um Kriterien herauszufinden, die eine Abweichung von den Therapie- Empfehlungen der Leitlinien begründen.

Das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs lag bei 69,66 Jahren.

Die meisten Karzinome waren mit 59,9% T1-Tumore. Der Großteil ist nodalnegativ (56,9%) und hatte bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen (86,4%). Hinsichtlich Tumorausbreitung und Metastasierung konnte mit zunehmendem Alter ein Trend zu fortgeschrittenen Tumoren verzeichnet werden. Der Anteil der T1- Tumore nimmt von 72,9% (50.- 64 Lbj.) bis zu 44,9% (75.- 84. Lbj.) ab und der der metastasierten Tumor von 3,1% auf 7,7% zu. Bezüglich der übrigen untersuchten Tumorcharakteristika ergibt sich klassenspezifisch kein Unterschied.

Bei insgesamt gutem Allgemeinzustand der Patientinnen finden sich diesbezüglich im Vergleich der Altersgruppen doch deutliche Unterschiede. Der Anteil der Patientinnen mit einem ECOG von 0 -1 nimmt mit dem Alter wesentlich ab. Sind es in den Gruppen 1 - 2 noch 93-100% mit einem ECOG von 0- 1 trifft dies in den Gruppen 3 - 4 nur noch in 50- 69% der Fälle zu. Ähnlich verhält es sich bezüglich ASA-Score und CIRS

96,4% unserer Patientinnen wurde eine operative Therapie der Brust (31,6% Mastektomie, 70,9% BET) und 24% die Durchführung einer Chemotherapie empfohlen. Die Chemotherapie-Empfehlung wurde vor allem bei Patientinnen zwischen 50 und 74 Jahren ausgesprochen, danach deutlich seltener. Altersunabhängig wurde 45,7% unseres Kollektivs Tamoxifen, 41,3% ein Aromatasehemmer (auch Kombinationen) und 2,4% eine Antikörper-Therapie mit Trastuzumab empfohlen. 14,19% unserer Patientinnen wurde nach Vorstellung in der Tumorboardkonferenz eine von den zum individuellen Diagnosezeitpunkt geltenden Leitlinien abweichende Therapie empfohlen.

Die Gruppe nicht-leitlinienkonformer Therapieempfehlungen zeigte im Vergleich zur Gruppe „leitlinienkonform“ Tendenzen zu höherem Alter, schlechterem Allgemeinzustand und schwerwiegenderem Comorbiditäten-Status.

Es konnte kein einzelnes Kriterium der hier untersuchten Daten (Tumorcharakteristika, Patientenalter, Comorbiditäten, usw.) herausgefunden werden, das mit der Abweichung von geltenden Leitlinien assoziiert ist oder diese rechtfertigt.

Es bleibt daher weiterhin die Frage offen, ob die leitlinienkonforme Therapie die bestmögliche Behandlung bedeutet und ob ein Abweichen davon eine individuelle Fehlversorgung darstellt.

Diese Problematik ist in retrospektiven Untersuchungen schlecht zu erfassen. Dafür müssten geriatrische Assessments entwickelt werden, die in der klinischen Praxis auch umsetzbar sind und sich im standardisierten Ablauf etablieren können. Auf diese Weise wäre eine objektive Risikoabwägung möglich. Andererseits ist eine prospektive Fall-Kontroll-Studie wohl ethisch nicht vertretbar.

Für dieses Ziel der optimalen Therapie der alternden Bevölkerung und als Grundvoraussetzung für die Formulierung von evidenzbasierten Behandlungsempfehlungen ist es von großer Bedeutung, dass in zukünftige Therapiestudien ältere Patienten und vor allem auch Patienten mit Comorbiditäten eingeschlossen werden.

Summary

The Mamma carcinoma is with more than 57.000 newly diagnosed cases the most frequent cancer of women in Germany. The average age at which cancer is contracted is 61 years and the risk to come down with breast cancer increases with age. After diagnose there are guidelines for the therapy decision.

This thesis summarizes the available guidelines including the S3 guideline, recommendations of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) and recommendations of the conference of St. Gallen organized according to the different therapy principles and the validity period in table form.

In terms of the prognosis of the future age structure of the population the attending patient collective grows older and older. A rising number of malign diseases as well as comorbidity can be expected. These comorbidity define the prognosis on older patients significantly. The treatment strategy should not only match with the carcinoma but also on the patient himself in order to

avoid an under as well as overtreatment. Although 60% of all tumour patients are older, they were initially excluded from the clinical trials.

Within the retrospective paper, on the base of files of a chosen patient collective from the university hospital of Marburg, the treatment decisions from September 2003 till June 2007 will be examined according to the existing guidelines of postmenopausal women 50 years and older with being diagnosed for the first time with a primary or primary metastasizing Mamma carcinoma at the time of diagnosis.

The conformable and non-conformable treated patients according to the guidelines were compared with patient data as well as tumour characteristics, in order to find out criteria which justify a divergence to the therapeutic recommendation of the guidelines. The average age of the patient collective was 69,66 years.

Most of the carcinoma were with 59,9% T1-Tumore. The larger part is nodal negative (56,9%) and with the first diagnosis there were no distant metastasis (86,4%).

Concerning tumour progression and metastasis with increasing age a trend towards advanced radiation was able to be noted down.

The part of T1-tumours decreases from 72,9% (50th -64th year of life) till 44,9% (75th -84th years of life) and the metastasizing tumour decreases from 3,1% to 7,7%.

According to the other examined tumour characteristics no other differences in the age structure were found.

With a good general condition of the patients there a explicit differences within the age groups.

The part of patients with an ECOG of 0-1 decreases significantly with age.

As there are 93-100% patients with a ECOG of 0-1 in group 1-2 applies this only to 50-69% of the patients in group 3-4. Similar results can be found with the ASA-Score and CIRS.

96,4% of the cases were a operative therapy of the breast recommended (31,6% mastectomy, 70,9% BET) and 24% of the patients were a chemotherapy recommended. The chemotherapy was recommended to

patients between 50 and 74 years of age, beyond that age range it was rarer.

Regardless of age 45,7% of the patients collective were recommended Tamoxifen, 41,3% were recommended a aromatase inhibitor (also in combination) and 2,4% were recommended an antibody therapy with Trastuzumab. 14, 19% of the patients were, after being introduced to the Tumourboard Conference recommended, a from this individual time of diagnosis existing guidelines dissenting therapy.

The group without the guidelines conformable therapy recommendation showed in comparison to the group with the guidelines conformable therapy only tendencies to older age, a worse general condition and serious comorbidity status.

There was no individual criteria of the routinely collected data found, which could be brought together with the existing guidelines or justifies them.

So there is still the question whether the conformable guideline therapy the best possible treatment was and if a divergence is seen as a individual improper-treatment.

This problem is from the retro perspective point of view not easily collected. Therefore geriatric assessments had to be developed, which are realizable throughout the clinical practice and which can be established in the standardized procedure. From this point of view a objective risk evaluation would be possible. Otherwise a prospective case control study would ethical not be justifiable.

It is from great importance that for the aim of the optimal therapy for the aging population and as a prerequisite for basic formulations of evidence-based treatment recommendations future therapeutic studies of older patients especially with comorbidities will be included.

6 Literaturverzeichnis

- AGO, A. f. G. O. (2003). Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Mammakarzinomen 2003. aufgerufen am 22.02.2010, <http://www.ago-online.de/>.
- AGO, A. f. G. O. (2004). Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Mammakarzinomen. Germering/München, Zuckschwerdt-Verlag.
- AGO, A. f. G. O. (2005). Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Mammakarzinomen 2005. aufgerufen am 19.08.2010, http://www.ago-online.de.
- AGO, A. f. G. O. (2006). Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Germering/München, Zuckschwerdt-Verlag.
- AGO, A. f. G. O. (2007). Diagnostik und Therapie von Patienten mit primärem und metastasiertem Mammakarzinom. aufgerufen am 22.02.2010, <http://www.ago-online.de>.
- Balducci, L. (2003). "Geriatric oncology." Crit Rev Oncol Hematol **46**(3): 211-20.
- Balducci, L. and M. Extermann (2000). "Management of cancer in the older person: a practical approach." Oncologist **5**(3): 224-37.
- BiB, B. f. B. (2009). Unterschiede im Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland, 31.12.2008 und 31.12.2060 www.bib-demografie.de.
- Bouchardy, C., E. Rapiti, et al. (2007). "Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment." J Clin Oncol **25**(14): 1858-69.
- Brezinski, D., P. H. Stone, et al. (1991). "Prognostic significance of the Karnofsky Performance Status score in patients with acute myocardial infarction: comparison with the left ventricular ejection fraction and the exercise treadmill test performance. The MILIS Study Group." Am Heart J **121**(5): 1374-81.
- Cheung, K. L. (2007). "Endocrine therapy for breast cancer: an overview." Breast **16**(4): 327-43.

- Cheung, K. L., A. W. Wong, et al. (2008). "Pathological features of primary breast cancer in the elderly based on needle core biopsies--a large series from a single centre." Crit Rev Oncol Hematol **67**(3): 263-7.
- Dale, D. C. (2003). "Poor prognosis in elderly patients with cancer: the role of bias and undertreatment." J Support Oncol **1**(4 Suppl 2): 11-7.
- de Csepel, J., P. I. Tartter, et al. (2000). "When not to give radiation therapy after breast conservation surgery for breast cancer." J Surg Oncol **74**(4): 273-7.
- Eaker, S., P. W. Dickman, et al. (2006). "Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden." PLoS Med **3**(3): e25.
- Elston, C. W. and I. O. Ellis (1991). "Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up." Histopathology **19**(5): 403-10.
- Evron, E., H. Goldberg, et al. (2006). "Breast cancer in octogenarians." Cancer **106**(8): 1664-8.
- Extermann, M. (2000). "Measuring comorbidity in older cancer patients." Eur J Cancer **36**(4): 453-71.
- Extermann, M. and A. Hurria (2007). "Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer." J Clin Oncol **25**(14): 1824-31.
- Field MJ, L. K. e. (1992). "Guidelines for clinical practice. From development to use." Washington, National Academy Press.
- Giordano, S. H., Z. Duan, et al. (2006). "Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer." J Clin Oncol **24**(18): 2750-6.
- Giordano, S. H., G. N. Hortobagyi, et al. (2005). "Breast cancer treatment guidelines in older women." J Clin Oncol **23**(4): 783-91.
- Girones, R., D. Torregrosa, et al. (2010). "Comorbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors. Results of a single-center experience." Crit Rev Oncol Hematol **73**(3): 236-45.
- Goldhirsch, A., J. H. Glick, et al. (2001). "Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer.

- Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer." J Clin Oncol **19**(18): 3817-27.
- Goldhirsch, A., J. H. Glick, et al. (2005). "Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005." Ann Oncol **16**(10): 1569-83.
- Goldhirsch, A., W. C. Wood, et al. (2003). "Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer." J Clin Oncol **21**(17): 3357-65.
- Goldhirsch, A., W. C. Wood, et al. (2007). "Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007." Ann Oncol **18**(7): 1133-44.
- Hamaker, M. E., W. H. Schreurs, et al. (2009). "Breast cancer in the elderly: retrospective study on diagnosis and treatment according to national guidelines." Breast J **15**(1): 26-33.
- Hancke, K. (2009). "Breast cancer in the elderly." Der Gynäkologe **42**(9): 675.
- Hancke, K., M. D. Denking, et al. (2009). "Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study." Ann Oncol.
- Hasenbein H., F. B., Wallesch C.-W. (2003). "Compliance with Medical Guidelines and Problems of Guideline Implementation." Akt Neurol **30**: 451- 461.
- Hiddemann W., B. C. R., Ed. (2010). Geriatrische Onkologie. Die Onkologie 2. Aufl. Heidelberg, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Kirchner H, e. a. (2003). "assessment and implementation of guidelines." Die Rehabilitation **42**: 74- 82.
- Klaus Giersiepen, C. H., Katrin Janhsen, Cornelia Lange (2005).
Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 25 Brustkrebs, Robert Koch-Institut.
- Kopp, I. (2009). "Erstellung und Handhabung von Leitlinien aus Sicht der AWMF." Der MKG-Chirurg **2**: 79- 85.
- Kreienberg R, I. K., U. Albert, H. H. Bartsch, M.W. Beckmann, D. Berg, U. Bick, A. du Bois, W. Budach, J. Dunst, J. Engel, B. Ernst, M.

- Geraedts, U. Henscher, D. Hölzel, C. Jackisch, K. König, H. Kreipe, T. Kühn, A. Lebeau, S. Leinung, H. Link, H.-J. Lück, H. Madjar, A. Maiwald, G. Maiwald, N. Marschner, M. Marx, G. von Minckwitz, I. Naß-Griegoleit, K. Possinger, A. Reiter, W. Sauerbrei, W. Schlake, R. Schmutzler, I. Schreer, H. Schulte, K.-D. Schulz †, R. Souchon, C. Thomssen, M. Untch, U. Wagner, J. Weis, T. Zemmler (2008). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, W. Zuckschwerdt Verlag GmbH.
- Kreienberg R, K. I., Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A, Lück H-J, v. Minckwitz, P. K. G, Sauerbrei W, Sauerland S, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Volm T, Weis J,, et al. (2004). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau - Eine nationale S3-Leitlinie, Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
- Lavelle, K., C. Todd, et al. (2007). "Non-standard management of breast cancer increases with age in the UK: a population based cohort of women > or =65 years." Br J Cancer **96**(8): 1197-203.
- Lichtman, S. M., L. Balducci, et al. (2007). "Geriatric oncology: a field coming of age." J Clin Oncol **25**(14): 1821-3.
- Louwman, W. J., J. C. Vulto, et al. (2007). "Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly." Eur J Cancer **43**(15): 2242-52.
- Ma, C. D., Q. Zhou, et al. (2009). "Breast cancer in Chinese elderly women: pathological and clinical characteristics and factors influencing treatment patterns." Crit Rev Oncol Hematol **71**(3): 258-65.
- Mandelblatt, J. S., J. Hadley, et al. (2000). "Patterns of breast carcinoma treatment in older women: patient preference and clinical and physical influences." Cancer **89**(3): 561-73.
- Mann, E., M. Koller, et al. (2004). "Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in general practice: results from a pilot study in Vorarlberg, Austria." BMC Geriatr **4**: 4.
- Meyerhardt, J. A., J. E. Tepper, et al. (2004). "Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from Intergroup Trial 0114." J Clin Oncol **22**(4): 648-57.

- Molino, A., M. Giovannini, et al. (2006). "Pathological, biological and clinical characteristics, and surgical management, of elderly women with breast cancer." Crit Rev Oncol Hematol **59**(3): 226-33.
- Muss, H. B., L. Biganzoli, et al. (2007). "Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision." J Clin Oncol **25**(14): 1870-5.
- Mustacchi, G., M. E. Cazzaniga, et al. (2007). "Breast cancer in elderly women: a different reality? Results from the NORA study." Ann Oncol **18**(6): 991-6.
- Natsch, S., van der Meer, J. W. (2003). "The role of clinical guidelines, policies and stewardship." J Hosp Infect **53**(3): 172-6.
- Oken, M. M., R. H. Creech, et al. (1982). "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group." Am J Clin Oncol **5**(6): 649-55.
- Overcash, J. A., J. Beckstead, et al. (2006). "The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA) for use in the older cancer patient as a prescreen: scoring and interpretation." Crit Rev Oncol Hematol **59**(3): 205-10.
- Preiss, J. C., A. Timmer, et al. (2007). "Emerging concepts in clinical practice guidelines." Z Gastroenterol **45**(10): 1075-81.
- Regan, M. M., G. Viale, et al. (2006). "Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays." J Natl Cancer Inst **98**(21): 1571-81.
- Remmele, W. and H. E. Stegner (1987). "[Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]." Pathologe **8**(3): 138-40.
- Robert Koch-Institut, G. d. e. K. i. D. e. V. (2008). Krebs in Deutschland 2003 – 2004 Häufigkeiten und Trends.
- Roehrig, B., K. Hoeffken, et al. (2007). "How many and which items of activities of daily living (ADL) and instrumental activities of daily living (IADL) are necessary for screening." Crit Rev Oncol Hematol **62**(2): 164-71.

- Rom J, e. a. (2009). "Die operative Therapie des Mammakarzinoms." onkopipeline(4): 153–7.
- Satariano, W. A. and D. R. Ragland (1994). "The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer." Ann Intern Med **120**(2): 104-10.
- Schaapveld, M., E. G. de Vries, et al. (2005). "Guideline adherence for early breast cancer before and after introduction of the sentinel node biopsy." Br J Cancer **93**(5): 520-8.
- Senninger, N. and H. P. Preusser (2001). "[Long-term outcomes in oncological surgery: influence of individual prognostic factors]." Chirurg **72**(5): 489-93.
- Siegelmann-Danieli, N., V. Khandelwal, et al. (2006). "Breast cancer in elderly women: outcome as affected by age, tumor features, comorbidities, and treatment approach." Clin Breast Cancer **7**(1): 59-66.
- Sobin L, W. C., editors (2002). "TNM classification of malignant tumors." New York: John Wiley & Sons **6**.
- Statistisches Bundesamt, W. (2010). Lebenserwartung in Deutschland www.destatis.de.
- Sweetland H. (2006). "Adjuvant therapy for breast cancer." Surgery (Oxford) **22**(7): 161-164.
- Terret, C., G. B. Zulian, et al. (2007). "Multidisciplinary approach to the geriatric oncology patient." J Clin Oncol **25**(14): 1876-81.
- Wang, J., J. Kollias, et al. (2009). "Patterns of Surgical Treatment for Women with Breast Cancer in Relation to Age." Breast J.
- Wedding, U., B. Rohrig, et al. (2007). "Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients." J Cancer Res Clin Oncol **133**(12): 945-50.
- WHO (2003). "World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs." Tavasoli FA, Devilee P (eds). IARC Press, Lyon: 9.
- Winzer, K.-J. (2005). "Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms." Der Chirurg(76): 803–818.

- Wolff, A. C., M. E. Hammond, et al. (2007). "American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer." J Clin Oncol **25**(1): 118-45.
- Wolters, U., T. Wolf, et al. (1996). "ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome." Br J Anaesth **77**(2): 217-22.
- Woodard, S., P. C. Nadella, et al. (2003). "Older women with breast carcinoma are less likely to receive adjuvant chemotherapy: evidence of possible age bias?" Cancer **98**(6): 1141-9.
- Wyld, L., D. K. Garg, et al. (2004). "Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines." Br J Cancer **90**(8): 1486-91.
- Yood, M. U., C. Owusu, et al. (2008). "Mortality impact of less-than-standard therapy in older breast cancer patients." J Am Coll Surg **206**(1): 66-75.
- Zimmermann, C., D. Burman, et al. (2009). "Nurse and physician inter-rater agreement of three performance status measures in palliative care outpatients." Support Care Cancer.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (nach (Sobin L 2002))	- 2 -
Tabelle 2: Grading des Mammakarzinoms (Elston and Ellis 1991)	- 3 -
Tabelle 3: Gültigkeitszeiträume der Leitlinien	- 23 -
Tabelle 4: Risiko-Kategorien (nach St. Gallen 2003)	- 24 -
Tabelle 5: Risiko-Kategorien (nach St. Gallen 2005)	- 24 -
Tabelle 6: Chemotherapie- Indikationen	- 26 -
Tabelle 7: Chemotherapie- Therapieschemata	- 26 -
Tabelle 8: endokrine Therapie- Indikationen	- 27 -
Tabelle 9: Antikörper-Therapie- Therapieschemata	- 27 -
Tabelle 10: BET-Kontraindikationen	- 27 -
Tabelle 11: SLNE- Indikationen	- 28 -
Tabelle 12: BET- Kontraindikationen	- 28 -
Tabelle 13: Entnahme von ≥ 10 Lymphknoten- Indikationen	- 29 -
Tabelle 14: Zeitpunkt der Operation nach primär systemischer Therapie	- 29 -
Tabelle 15: Bestrahlung nach BET	- 29 -
Tabelle 16: Bestrahlung nach Mastektomie- Indikationen	- 30 -
Tabelle 17: Bestrahlung nach Mastektomie- Zeitpunkt	- 30 -
Tabelle 18: Bestrahlung der Axilla- Indikationen	- 31 -
Tabelle 19: Bestrahlung weiterer Lymphabflusswege- Indikationen	- 31 -
Tabelle 20: Zeitpunkt der Bestrahlung nach Chemotherapie	- 31 -
Tabelle 21: Tamoxifen und Aromatasehemmer- Therapieschemata	- 34 -
Tabelle 22: adjuvante Chemotherapie- Therapieschemata	- 34 -
Tabelle 23: adjuvante Antikörper-Therapie- Indikationen	- 35 -
Tabelle 24: adjuvante Antikörper-Therapie- Therapieschemata	- 35 -
Tabelle 25: adjuvante Antikörper-Therapie- Zeitpunkt/ Dauer	- 36 -
Tabelle 26: adjuvante Antikörper-Therapie-Dosierung	- 36 -
Tabelle 27: Standardtherapie- Indikation	- 37 -
Tabelle 28: Standardtherapie- Therapieformen	- 37 -
Tabelle 29: reduzierte Standardtherapie- Indikationen	- 37 -
Tabelle 30: reduzierte Standardtherapie- Therapieformen	- 37 -
Tabelle 31: metastasiertes Karzinom- endokrine Therapie- Indikationen	- 38 -
Tabelle 32: metastasiertes Karzinom- endokrine Therapieschemata	- 38 -
Tabelle 33: metastasiertes Karzinom- zytostatische Therapieschemata	- 39 -
Tabelle 34: metastasiertes Karzinom- Trastuzumab-Therapie- Zeitpunkt/ Dauer	- 40 -
Tabelle 35: metastasiertes Karzinom- Trastuzumab-therapie- Dosierung	- 40 -

Tabelle 36: metastasiertes Karzinom- Trastuzumabtherapie- Kombinationsbehandlung	- 40 -
Tabelle 37: metastasiertes Karzinom- Bavacicumab-herapie- Kombinationsbehandlung	- 41 -
Tabelle 38: lokoregionäre Therapieoptionen des metastasierten Karzinoms	- 41 -
Tabelle 39: Therapieoptionen des metastasierten Karzinoms- Bisphosphonate	- 42 -
Tabelle 40: Altersgruppen	- 44 -

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2004	- 1 -
Abbildung 2: Unterschiede im Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland, 31.12.2008 und 31.12.2060 (BiB 2009)	- 11 -
Abbildung 3: Schema nach St. Gallen 2003: Gültig für die Zeiträume 1- 3	- 32 -
Abbildung 4: Schema nach St. Gallen 2005: Gültig für die Zeiträume 4- 6	- 33 -
Abbildung 5: Altersstruktur des Patientenkollektivs	- 44 -
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung (Altersgruppen)	- 45 -
Abbildung 7: Tumorgröße (Patientenkollektiv)	- 46 -
Abbildung 8: Tumorgröße (Altersgruppen).	- 46 -
Abbildung 9: Nodalstatus (Patientenkollektiv)	- 48 -
Abbildung 10: Nodalstatus (Altersgruppen).	- 49 -
Abbildung 11: Fernmetastasen (Patientenkollektiv)	- 50 -
Abbildung 12: Fernmetastasen (Altergruppen).	- 51 -
Abbildung 13: Metastasenlokalisation	- 52 -
Abbildung 14: Grading (Patientenkollektiv)	- 53 -
Abbildung 15: Grading (Altersgruppen).	- 54 -
Abbildung 16: Expression des Östrogenrezeptors (Patientenkollektiv)	- 55 -
Abbildung 17: Expression des Progesteronrezeptors (Patientenkollektiv)	- 55 -
Abbildung 18: Expression des Östrogenrezeptors (Altersgruppen).	- 56 -
Abbildung 19: Expression des Progesteronrezeptors (Altersgruppen).	- 57 -
Abbildung 20: HER-2-Status (Patientenkollektiv)	- 58 -
Abbildung 21: ECOG (Patientenkollektiv)	- 60 -
Abbildung 22: ASA (Patientenkollektiv)	- 60 -
Abbildung 23: Pflegestufe (Patientenkollektiv)	- 61 -
Abbildung 24: Orientierung (Patientenkollektiv)	- 61 -
Abbildung 25: ECOG (Altersgruppen).	- 62 -
Abbildung 26: ASA (Altergruppen).	- 63 -
Abbildung 27: Pflegestufe (Altersgruppen).	- 64 -
Abbildung 28: Orientierung (Altergruppen).	- 65 -
Abbildung 29: CIRS modifiziert (Patientenkollektiv)	- 66 -
Abbildung 30: CIRS modifiziert (Altersgruppen).	- 67 -
Abbildung 31: Comorbiditäten.	- 68 -
Abbildung 32: Chemotherapie.	- 70 -
Abbildung 33: Strahlentherapie (Patientenkollektiv).	- 71 -
Abbildung 34: Hormontherapie	- 72 -
Abbildung 35: Antikörpertherapie.	- 73 -
Abbildung 36: Metastasentherapie.	- 74 -
Abbildung 37: Beobachtungszeiträume (Therapieentscheidung).	- 75 -

Abbildung 38: Altersverteilung (Therapieentscheidung).	- 76 -
Abbildung 39: ASA (Therapieentscheidung).	- 77 -
Abbildung 40: ECOG (Therapieentscheidung).	- 78 -
Abbildung 41: CIRS modifiziert (Therapieentscheidung).	- 79 -

7.3 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	Chemotherapieschema Doxyrubicin + Cyclophosphamid
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AI	Aromatasehemmer
ALNE	Axilläre Lymphonodektomie
ASA-Klassifikation	American Society of Anaesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaft
BET	Busterhaltende Therapie
BMI	Body Mass Index
Ca	Karzinom
CGA	comprehensive geriatric assessment
chron.	chronisch
CHT, CT	Chemotherapie
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
DMP	Disease-Management-Programm
EC	Chemotherapieschema Epirubicin+ Cyclophosphamid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group ()
eentl	eyes, ears, nose, throat
ER pos./ neg.	Östrogenrezeptor positive/ negativ
et al.	et alteri
etc.	et cetera
FAC	Chemotherapieschema Doxorubicin + Epirubicin+ Cyclophosphamid
FEC	Chemotherapieschema 5-Fluorouracil + Epirubicin+ Cyclophosphamid

FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GDS	Geriatric depression scale
ggf.	gegebenenfalls
GI	Gastrointestinaltrakt
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GU	genito-urinary
HER-2, Her2neu, Cerb-B2	Humane Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
IHC	immunohistochemical assay
IRS	immunreaktive Score
KI	Kontraindikation
LK	Lymphknoten
MNA	Mini-nutritional assessment
ms	muskulo-skeletal
N neg. /pos.	nodal negativ/ positiv
ORBIS	Krankenhausinformationssystem
PR	Progesteronrezeptor
prim.	primär
RT	Strahlentherapie
s.u.	siehe unten
SLNE	Sentinel Lymphonodectomie
SN/ SLN	Sentinel-Lymphknoten
SPSS	
TAC	Chemotherapie Schema Docetaxel+ Doxorubicin+ Cyclophosphamid
Tam	Tamoxifen
TIA	Transitorische ischämische Attacke
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

7.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Berger, Czubayko, Dabrock, Daut, Eilers, Feuser, Fuch-Winkelmann, Gerdes, Gress, Grzeschik, Grundmann, Gudermann, Herrmann-Lingen, Hertl, Hilt, Höffgen, Hofmann, Hoyer, Jungclas, Kann, Klose, Klenk, Koolman, Krieg, Kroll, Lang, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Martin, Moll, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Plant, Renz, Richter, Riße, Röhm, Röper, Rothmund, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Schrader, Steininger, Stiletto, Tibesku, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Westermann, Werner, Wulf, Zovko

7.5 Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen herzlich, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Für die Möglichkeit zur Promotion an der Philipps-Universität Marburg sowie für die Überlassung des interessanten Themas und die Möglichkeit, die Arbeit durchzuführen, danke ich Herrn Prof. Dr. Wagner.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Baumann für die Betreuung meiner Arbeit und die konstruktive Kritik, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Dank auch an Frau Naujok für die etlichen Aktenbestellungen im Archiv und stetige Hilfsbereitschaft bei Schwierigkeiten oder Fragen aller Art.

Von Herzen danke ich meinen Eltern, Großeltern und meiner Schwester für die Ermöglichung des Studiums und die fortwährende Ermutigung.

Und natürlich danke ich allen anderen die mir mit guten Tipps und Motivation geholfen haben.

7.6 Tabellarischer Lebenslauf

7.7 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

**Untersuchung von Therapieentscheidungen in Bezug auf aktuelle
Leitlinien bei postmenopausalen Patientinnen mit
Mammakarzinom
- Erhebung anhand der Versorgungssituation am Marburger
Universitätsklinikum**

in der Medizinischen Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von Professor Dr. med. U. Wagner mit Unterstützung durch Herr Dr. Baumann ohne sonstige Hilfe selbständig durchgeführt und bei der Abfassung dieser Arbeit keine anderen als in dieser Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem anderen in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ort:

Datum:

Unterschrift: