

Eine retrospektive Studie zur
Therapiebewertung der Radiatio bei invasivem
Mammakarzinom

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Pappas, Xenophon

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Geissler
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. V. Steger

Für meine Ehefrau Steffi

Inhalt

1.	Einleitung.....	7
1.1	Mammakarzinom Definition.....	7
1.2	Epidemiologie.....	7
1.3	Geschichte der Strahlentherapie.....	8
1.4	Technische Funktionsweise der Strahlentherapie.....	11
1.5	Planung einer Strahlentherapie.....	13
1.6	Strahlentherapeutische Therapie des Mammakarzinoms mit Definition der Therapieziele.....	14
1.6.1	Brustwandbestrahlung nach Mastektomie.....	14
1.6.2	Radiatio nach brusterhaltender Therapie.....	16
1.7	Bestrahlung des Mammakarzinoms.....	22
1.8	Fragestellung der Doktorarbeit.....	23
2.	Material und Methoden.....	24
2.1	OSP Stuttgart.....	24
2.2	Patientendaten.....	25
2.3	Codierung.....	26
2.4	Histopathologische Daten.....	29
2.5	Biologische Prognosefaktoren und Therapieprädiktoren.....	30
2.6	Therapiedaten.....	31
2.7	Potentielle Bias bei den Daten.....	31
2.8	Datenverarbeitung.....	33
2.9	Statistische Methoden.....	33
2.10	Auswahl der Zielvariablen für die Überlebensanalysen.....	34
2.11	Speicherung der Datensätze für eventuelle spätere Kontrollen.....	35
3.	Ergebnisse.....	35
3.1	Charakterisierung der Patienten nach Basisdaten.....	35
3.2	Pathomorphologische Daten der Patienten.....	38
3.2.1	Therapiedaten bei Standardkodierung (OSP).....	43
3.2.2	Chemotherapiedaten ohne Unterteilung.....	44
3.2.3	Endokrine Therapie ohne Unterteilung.....	45
3.2.4	Radiatio ohne Unterteilung.....	46
3.2.5	Bisphosphonattherapie ohne Unterteilung.....	46
3.3	Erfassung der Zielvariablen für die Überlebensanalysen.....	47
3.4	Erfassung weiterer Therapieformen.....	48
3.5	Codierte Therapiedaten.....	49
3.5.1	Übersicht über die codierten Therapieformen.....	49
3.5.2	Codierte operative Therapie.....	50
3.5.3	Codierte radiologische Therapiedaten.....	50
3.5.4	Chemotherapie.....	53
3.5.5	Codierte Hormontherapie.....	53
3.6	Fehlersuche und Ermittlung von potentiellen Biasfaktoren.....	54
3.6.1	Fehlersuche.....	54
3.6.2	Systemische Fehler.....	54
3.6.3	Fehlende Eingaben.....	54

3.6.4	Falsche Eingaben.....	55
3.6.5	Kontrolle der Programmierung.....	55
3.7	Survivaldaten und konventionelle Prognosefaktoren	57
3.7.1	Gesamtüberleben der UICC-Stadien	57
3.8	Overall - Survival nach T-Stadium	58
3.8.1	Überleben nach Tumorgröße mit und ohne Radiatio	59
3.9	Overall - Survival nach nodalem Befall.....	61
3.10	Overall-Survival in Abhängigkeit der Metastasierung.....	62
3.11	Survivaldaten und Chemotherapie (uncodiert)	63
3.12	Survivaldaten und Hormontherapie (uncodiert).....	63
3.13	Survivaldaten und Radiatio (uncodiert)	65
3.13.1	Übersicht.....	65
3.13.2	Therapiebenefit der Radiatio in den einzelnen Tumorstadien.....	66
3.13.3	Therapiebenefit der Radiatio in unterschiedlichen Altersgruppen	70
3.13.4	Therapiebenefit der Radiatio bei unterschiedlichem Tumorgrading	75
3.13.5	Therapiebenefit der Radiatio bei biologisch differenten Tumortypen	77
3.14	Survivaldaten und kodierte radiologische Daten	97
3.15	Survivaldaten bei codierten radiologischen Daten in Abhängigkeit des Patientenalters.....	102
3.16	Survivaldaten bei codierten radiologischen Therapiedaten bei BET	103
3.17	Nachstellung von Studien am retrospektiven Material	104
3.17.1	Vergleich unserer Daten mit retrospektiven Studien.....	105
3.17.2	Vergleich unserer Daten mit prospektiven Studien.....	107
3.18	Unterschiedliche Studien.....	111
4.	Diskussion	112
4.1	Kurze Zusammenfassung.....	112
4.1.1	Boost.....	113
4.1.2	Hormontherapie	113
4.2	Sind die Daten verlässlich.....	114
4.3	Probleme retrospektiver Datenbanken	115
4.4	Nachweis Benefit Radiatio der nicht codierten Daten	115
4.5	Probleme der Codierung	116
4.6	Nachweis Benefit Radiatio nach Codierung.....	116
4.7	Nachstellung von Radiatio-Studien	117
4.7.1	Vergleich der OSP - Datenbank mit prospektiven Studien	117
4.7.2	Vergleich der OSP-Datenbank mit retrospektiven Studien.....	117
4.8	Erkenntniswerte retrospektiver Studien.....	118
4.9	Konsequenzen dieser Dissertation	118
4.10	Ausblick und Verbesserungsvorschläge.....	119
4.11	Vergleich OSP-Kollektiv mit anderen Datenbanken	120
4.11.1	Verteilung nach pT-Stadien.....	121
4.11.2	Verteilung nach pN-Stadien	122
4.11.3	Verteilung der Metastasierung.....	122
4.11.4	Verteilung des Gradings	123
4.11.5	Verteilung des cerbB2-Rezeptorstatus	123
4.11.6	Vergleich der UICC – Stadien.....	123
5.	Zusammenfassung	124

5.1	Radiatio	124
5.2	Vergleich der codierten Daten mit retrospektiven und prospektiven Studien	125
5.3	Ausblick	125
6.	Literaturverzeichnis	126
6.1	Bücher	126
6.2	Internetseiten	130
7.	Danksagung	134
8.	Abkürzungsverzeichnis	135
9.	Tabellenverzeichnis	136
10.	Abbildungsverzeichnis	141

1. Einleitung

1.1 Mammakarzinom Definition

Das Mammakarzinom ist ein epithelialer Tumor der infiltrativ wächst (Böcker et al 1997) und von den Milchgängen und Lobuli ausgeht. Dabei ist das invasiv duktales Karzinom mit 60-80 % die häufigste Form. Mit circa 15 % ist das invasiv lobuläre Karzinom das zweithäufigste Malignom. Beide können in-situ Karzinomanteile aufweisen. Liegt der Anteil dieser Komponente bei über 25 % der Tumorfläche spricht man von einer „exzessiven intraduktalen Komponente, EIC“. Diese beiden Tumorarten werden als nicht spezialisierte Formen den spezialisierten Subtypen gegenübergestellt. Dazu gehören weitere seltenere Entitäten wie die medullären, tubulären, invasiv-kribriiforme, papillären und muzinösen Karzinome, sowie neuroendokrine Tumoren die zusammen ungefähr 10 % der Mammakarzinome ausmachen. Sonderformen stellen der Morbus Paget der Mamille und das inflammatorische Mammakarzinom dar (Kreienberg et al 2006, Heywang-Köbrunner und Schreer 2003).

1.2 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist in den Industrieländern der häufigste maligne Tumor der Frau. Die Inzidenz in Deutschland beträgt dabei circa 60:100000 Frauen pro Jahr (bei Männern deutlich niedriger mit 0,4:100000 pro Jahr). Mit höherem Lebensalter steigt die Inzidenz. Insgesamt zeigt sich eine Zunahme von 1-2 % pro Jahr. Die Verbesserung des Screenings hat zu einer Verschiebung der Häufigkeitsverteilung hin zu den früheren Stadien geführt. Das kumulative Lebenszeitrisko einer Frau an Brustkrebs zu erkranken beträgt circa 10 %, daran zu versterben circa 5 % (Stöver und Feyer 2010).

Das Mammakarzinom ist bei Frauen zwischen 35 und 55 Jahren (Stand 2000) die häufigste Todesursache und für 18 % aller Krebstodesfälle bei Frauen verantwortlich (Kreienberg et al 2006). Dabei werden mehr als 80 % der Karzinome durch einen auffälligen Tastbefund diagnostiziert (Berger et al 2010).

1.3 Geschichte der Strahlentherapie

Am 8.11.1895 entdeckt Wilhelm Conrad Röntgen in Würzburg die nach ihm benannten Strahlen. 1896 wies Henri Antoine Becquerel die Eigenstrahlung von Uranerzen nach (Richter und Feyerabend 2002; www.roentgenmuseum.de 2011). Als Begründer der Strahlentherapie gilt der Dermatologe Leopold Freund, der 1896 die erste Strahlentherapie eines Tierfellnaevus an einem fünfjährigen Mädchen in Wien in mehreren Sitzungen durchführte (www.meduniwien.ac 2011). Dabei bestrahlte er sie 10 Tage lang, täglich jeweils zwei Stunden. Damit bewies er auch die Verträglichkeit der bis heute gültigen Form der fraktionierten Therapie. 1956 wurde die mittlerweile 64-jährige Frau nachuntersucht. Hierbei zeigte sich weiterhin eine haarlose Haut an der behandelten Stelle mit verheiltem Strahlenulkus.

Die erste erfolgreiche Radiatio eines malignen Tumors wurde 1899 in Stockholm von B. Stenbeck und T. Sjörgen durchgeführt. Dabei wurde eine Patientin mit Hautkrebs an der Nase behandelt. Sie erhielt über drei Monate täglich Bestrahlungen mit auch nach 30 Jahren sehr gutem kosmetischem Ergebnis (www.zuckschwerdtverlag.de 2011).

1898 entdecken Pierre Curie und Marie Curie-Sklodowska die Elemente Polonium und Radium (www.roentgenmuseum.de 2011). Im gleichen Jahr berichtet Becquerel über Verbrennungen an einer Hautstelle, die in Kontakt mit einem Radiumröhrchen in seine Tasche war. 1902 entwickelte Guido Holzkecht den Chromoradiometer und somit das erste Gerät zur Messung von Röntgenstrahlen. Im gleichen Zeitraum bestrahlt W.J. Morton erstmals ein Uterusmyom. 1903 weist Nicholas Senn in Chicago positive Blutbildveränderungen sowie Verkleinerungen von Lymphknoten durch Bestrahlung nach. Im selben Jahr werden Forschungsarbeiten von Heinekes zur Tiefenwirksamkeit von Röntgenstrahlen publiziert (Richter und Feyerabend 2002; www.roentgenmuseum.de 2011). Leopold Freund veröffentlichte ebenfalls 1903 das erste Lehrbuch der Strahlentherapie ("Grundriss der gesamten Radiotherapie für praktische Ärzte"). Zusammen mit den Röntgenärzten Robert Kienböck, Guido Holzkecht und Gottwald Schwarz gründet er die "Wiener Schule der Radiotherapie". Für die Entwicklung von Bestrahlungstherapien bei Malignomen ist sie bis zum Ausbruch des 2. Weltkrieges weltweit führend (www.meduniwien.ac 2011).

1904 werden erste Ansätze zur Kreuzfeuerbestrahlung von Max Levy-Dorn entwickelt.

Therapeutisch wurden Röntgenstrahlen vorwiegend in der Dermatologie verwendet. 1904 beschrieb Perthes die Aufhärtung der Röntgenstrahlung mit 1 mm Aluminium (www.meduniwien.ac 2011). Robert Kienböck beschreibt 1907 erstmals den Fokus-Hautabstand als wichtigen Faktor für ein homogenes Durchdringen der Strahlung durch den Körper. Ebenfalls 1907 erfolgt die erste Radiatio eines Uteruscarcinoms durch Krönig. Clunet berichtet 1908 über die krebserzeugende Wirkung von Röntgenstrahlen. Im Folgejahr führt Köhler die Siebbestrahlung ein. Im gleichen Jahr berichten Schultz und Zehder über die Verwendung von weicher Strahlung bei der Behandlung oberflächlicher Läsionen. 1911 stellen Oscar und Günther Hertwig fest, daß Zellkerne strahlensensibler als Zytoplasma sind. 1912 beschreibt den Anfang der Dosimetrie, da T. Christen mit dem Iontoquantimeter die quantifizierbare Messung der Strahlendosis gelingt (www.roentgenmuseum.de 2011).

1913 entwickelt William David Coolidge eine nach ihm benannte Hochleistungsröhre, die zu einer gleichmäßigeren, besser reproduzierbaren und größeren Strahlenausbeute führte (www.zuckschwerdtverlag.de 2011). Im selben Jahr entwickelt H. Meyer die Teilrotations- und Pendelbestrahlung. Ein Jahr später entwickelt der Feinmechanikermeister Ernst Pohl die Vollrotationsbestrahlung. 1920 führen H. Wintz und L. Seitz den Begriff der Hauterythemdosis (HED) ein. 1925 wird auf Initiative des Physikers Arthur Mutscheller die "Toleranzdosis" eingeführt. Ebenfalls 1925 definiert Hermann Behnken die Dosiseinheit "Röntgen" als Einheit für die Ionendosis. Das erste Bestrahlungsgerät mit geschlossenem Röhrenbehälter wird von Hermann Wintz gebaut. Hans Holfelder konstruiert ein ortsfestes Bestrahlungsgerät mit vollkommenem Strahlen- und Hochspannungsschutz (www.roentgenmuseum.de 2011). In Erlangen wird 1925 eine Röhre vorgestellt, die um den Patienten herumgefahren werden konnte, um ihr Ziel aus mehreren Richtungen zu bestrahlen. Diese Behandlungsmöglichkeit wurde Kreuzfeuerbestrahlung genannt und ist der Vorgänger der Konformaltherapie (www.wikipedia.de). Gustav Bucky entwickelt 1926 die Grenzstrahltherapie. 1927 wird der kausale Zusammenhang zwischen Röntgenstrahlung und Mutationsrate von Müller an Tauflieden bestätigt.

Auf dem zweiten internationalen Radiologenkongress in Stockholm 1928 wird das „Röntgen“ als erste physikalische Größe international anerkannt. Rolf Wideroe baut 1930 den ersten Hochfrequenzlinearbeschleuniger. Zwei Jahre später konstruiert Ernest O. Lawrence in Berkley das erste Zyclotron. Die Toleranzdosis wird 1934 nach einer

Empfehlung der Internationalen Strahlenschutzkommission auf 0,2 R festgelegt (www.roentgenmuseum.de 2011). 1936 wurde in London im St. Bartholomew's Hospital eine 1 MeV Röntgenröhre von George Innes und Thomas Crichton installiert, die sich aufgrund ihrer Größe in einem mehrstöckigen Gebäude befand (www.bartsandthelondon.nhs.uk 2011; www.zuckschwerdtverlag.de 2011).

Erstmals werden 1940 künstliche Isotope im klinischen Betrieb angewendet. Donald W. Kerst baut den ersten Kreisbeschleuniger, das sogenannte Betatron (www.roentgenmuseum.de 2011).

Die erste Radiojodtherapie einer Hyperthyreose wird 1942 von Herz und Roberts durchgeführt. Vier Jahre später wird ein metastasiertes Schilddrüsenkarzinom von Seidlin, Marinelli und Oshry radiojodtherapiert (Richter und Feyerabend 2002). 1947 erfolgt in Göttingen die erste klinische Anwendung eines Betatrons, welches von Konrad Gnund gebaut wurde. 1950 reduziert die ICRP die Toleranzdosis um den Faktor 10. Zugleich werden erstmals Organdosen festgelegt. 1952 werden in Kanada von T. A. Watson Telekobaltgeräte eingesetzt. Im Folgejahr wird auf dem internationalen Radiologenkongress in Kopenhagen das „Rad“ (rd) als Einheit für die Energiedosis eingeführt. 1960 entwickelt U. K. Henschke das Nachladeverfahren für intrakavitäre Brachytherapien. Vier Jahre später konstruiert R. Schittenhelm ein 42 MeV Betatron für die universell anwendbare Elektronentiefentherapie. 1968 erfolgt die erste Behandlung mit dem „Gamma-Knife“ am Karolinska-Institut durch Prof. Lars Leksell (www.charite.de). Konzipiert ist es für die stereotaktische Radiochirurgie von Hirntumoren und Gefäßmalformationen (www.wikipedia.de).

1971 wird der erste Lehrstuhl für Strahlentherapie in der Universität Essen eingeführt und mit Professor Scherer besetzt. 1976 werden die SI-Einheiten Gray (Gy) für „rd“ und Becquerel für Curie eingeführt. 1980 wird, nachdem 1971 erstmals Computertomographiebilder vom Menschen entstanden, die Computertomographie für die Bestrahlungsplanung genutzt (Richter und Feyerabend 2002). 1988 wird der Facharzt für Strahlentherapie in Deutschland eingeführt (www.charite.de). Seit 1990 existiert die Möglichkeit einer 3D-Bestrahlungsplanung (Richter und Feyerabend 2002). 1995 wird die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie kurz DEGRO gegründet (www.charite.de).

1.4 Technische Funktionsweise der Strahlentherapie

Bei der Bestrahlung des Mammakarzinoms kommen meist Teilchenbeschleuniger vom Typ des Linearbeschleunigers zum Einsatz. Die Vorteile dieses Gerätetyps liegen in der hohen Dosisleistung, im kleinen Bestrahlungsfeld mit scharfer Feldbegrenzung und wenn nötig in großen Bestrahlungsfeldern von bis zu $45 \times 45 \text{ cm}^2$.

Elektronen werden dabei über einen Elektroneninjektor in eine Vakuumröhre eingeleitet. Dies geschieht mit einer Energie von circa 50 keV. Die Beschleunigung der Elektronen wird durch ein elektrisches Feld erzielt, das entweder durch eine elektromagnetische Steh- oder Wanderwelle erzeugt wird. In Linearbeschleunigern ist das Beschleunigerrohr, der sog. „wave guide“, horizontal eingebaut, so dass für die Bestrahlung des Patienten der ca. 2-3 mm breite Elektronenstrahl um 90° oder 270° umgelenkt werden muss. Mit einem Bending-Magneten erfolgt die Umlenkung und auch die Fokussierung und Homogenisierung des Elektronenstrahls. Metallische Streufolien dienen zur Aufstreuung des Strahls für die erforderliche Feldgröße. Bis zur Patientenoberfläche wird der Elektronenstrahl durch runde oder rechteckige Metalltubusse mit variabler oder fester Feldgröße geleitet. Die Tubusse grenzen das Bestrahlungsfeld ein und vermeiden einen Dosisabfall im Randbereich.

Photonenstrahlung wird durch Umlenkung des Elektronenstrahls auf ein Target mit hoher Dichte, z.B. Wolfram erzeugt. So entsteht die typische Röntgenbremsstrahlung. Auch hierbei benötigt man Hilfsmittel, um den Photonenstrahl gleichmäßig auf die Patientenoberfläche zu übertragen und die Unterschiede zwischen Zentralstrahl und Feldrand auszugleichen. Dies wird mit einem kegelförmigen Metallausgleichskörper erreicht, dessen Kegellachse in der Mitte des Strahlenfeldes liegt.

Im Strahlerkopf befinden sich neben dem Target, den Ausgleichskörpern und Streufolien auch spezielle Metallblenden sogenannte Leafs, die den Strahl symmetrisch oder asymmetrisch einblenden können und Streustrahlung absorbieren. Der Strahlerkopf enthält auch Ionisationskammern, die während der Bestrahlung die Integraldosis messen und das Gerät abschalten, wenn die dementsprechende Dosis erreicht wird.

Die Bestrahlung kann anhand von Steh- oder Rotationsfeldern angewendet werden. Eine weitere Möglichkeit sind dynamische Bestrahlungsverfahren mit gleichzeitiger Bewegung von Gerät und Tisch oder Blenden.

Die Parameter für die Bestrahlung eines Patienten werden an einem Schaltpult außerhalb des Bestrahlungsraumes eingegeben. Die Angaben für jeden Patienten sind jederzeit aufrufbar und können vom Gerät, als sog. „auto set-up“ selbständig eingestellt und überprüft werden. Zudem kann ein Protokoll der Bestrahlung erstellt werden. Dadurch sind Doppelbestrahlungen oder Überschreiten einer Gesamtdosis nicht möglich (Richter und Feyerabend 2002).

Eine neuere Methode ist die Brachytherapie der Brust. Sie wird seit Ende der 90iger Jahre in Deutschland angewendet (www.uk-erlangen.de 2011). Dabei werden mehrere dünne Plastikkatheter in Kurznarkose und Lokalanästhesie in die Brust eingeführt. Danach kann in Afterloading Technik die Brust bestrahlt werden. Das sogenannte Nachladeverfahren bedeutet, dass erst nach Positionieren der Katheter die Strahlenquelle mit einem Motor aus einem abgeschirmten Behälter an den Tumor bzw. an das Tumorbett herangeführt wird. Die Geräte unterscheiden sich in der Art ihrer jeweiligen Strahlenquelle und deren Anzahl, wie z.B. Iridium 192, Cäsium 137 oder Cobalt 60. Es können bis zu 24 Tubes nacheinander befahren werden. Ein weiterer Unterschied ist die Beweglichkeit des Nuklids während der Brachytherapie. Die berechnete Gesamtdosis wird fraktioniert in Einzeldosen appliziert, im sogenannten PDR-Verfahren (pulsed-dose-rate) (Richter und Feyerabend 2002).

Für die Brust eignet sich das Verfahren in enger Indikationsstellung für die alleinige Bestrahlungstherapie oder für ein Boost nach externer Bestrahlung. Als Nuklid wird meist Iridium 192 verwendet.

Für einen Boost sind Patientinnen geeignet mit einem Tumorstadium von pT1-pT3. Dabei soll der Tumor mehr als 2-3 cm unter Hautniveau oder retromamillär liegen oder der Boost muss eine Dosis von mehr als 16 Gy erreichen.

Für eine ausschließliche Bestrahlung mittels Brachytherapie sind Patientinnen über 60 Jahre mit einem histologisch gesicherten invasiv ductalem, muzinösem, tubulärem oder kolloidem Karzinom geeignet. Es darf sich nicht um ein lobuläres Karzinom handeln und auch keine weiteren Tumoren in der Brust geben; ebenso dürfen keine positiven Lymphknoten existieren oder Lymphgefäße durch Tumor befallen sein. Weitere Kontraindikation ist eine extensive intraductale Komponente und eine präoperative Chemotherapie.

Die Vorteile der Brachytherapie sind die noch bessere Zielgenauigkeit unter Schonung von gesundem Gewebe und die Zeitersparnis, da ein Boost innerhalb von 2-3 Tagen, eine alleinige interstitielle Brachytherapie in 4-5 Tagen durchgeführt wird. Zum Vergleich benötigt man bei einem externen Boost 8 Tage bis zwei Wochen und bei einer gesamten Bestrahlung der Brust 6-8 Wochen (www.klinikum.uni-heidelberg.de 2011).

Eine weitere Form der Bestrahlung ist die intraoperative Radiotherapie (IORT). Dabei wird während der Operation nach Entfernung des Tumors einmalig eine relativ hohe Dosis von 10-20 Gy appliziert. Die IORT entspricht einem vorgezogenen Boost oder kann im Rahmen von Studien als einzige Bestrahlungstherapie durchgeführt werden (Kreienberg et al 2010).

1.5 Planung einer Strahlentherapie

Für die Planung einer Bestrahlungstherapie werden verschiedenen Modalitäten der Schnittbilddiagnostik herangezogen um den Tumor optimal darzustellen. Es werden vor allem CT - Untersuchungen verwendet und mit MRT oder PET-CT Bildern ergänzt. Bei der Bestrahlung der Brust werden prä- und postoperative Mammographien bei brusterhaltender Operation zur genauen Festlegung des Volumens verglichen. Dabei umfasst das Zielvolumen die gesamte Mamma bzw. Thoraxwand und Resektions- bzw. Mastektomienarben. Zusätzlich werden falls nötig die axillären, supraklavikulären und parasternalen Lymphknoten in das Zielvolumen mit einberechnet (Richter und Feyerabend 2002).

Mit einer speziellen Bestrahlungsplanungs-Software kann die genaue Dosisberechnung erfolgen (www.strahlentherapeut.info).

An einem Bestrahlungssimulator wird das Zielvolumen am Patienten festgelegt. Das Gerät ermöglicht fast alle Bewegungs- und Einstellungsmöglichkeiten wie am eigentlichen Bestrahlungsgerät. Die gewählte Feldgröße kann durch eine Röntgentiefenblende und Metallmessblende eingestellt werden. Nach Ermittlung der Zielvolumengröße werden die Geräteeinstellungen wie z. B. Strahlerkopfdrehung, Fokus-Haut-Abstand, Winkелеinstellung und Tischdrehung gespeichert. Mit zwei Röntgenaufnahmen in 0° und in 90° oder 270° wird das Isozentrum dokumentiert. Die mit Laser auf die Haut des Patienten projizierten Koordinaten des Isozentrums bei 90°, 270° und 0° werden mit einem

Stift markiert. Sowohl die Markierungen als auch die Lagerung werden fotografiert (Richter und Feyerabend 2002).

Bei der Bestrahlung der Mamma liegt die Patientin auf dem Rücken mit entweder 90° abduziertem Arm oder mit der Hand auf der Stirn oder der Arm wird unter Zuhilfenahme einer Immobilisationshilfe fixiert. Falls supra- oder infraklavikuläre Lymphknoten bestrahlt werden wird der Kopf zur Gegenseite gedreht. Unter den Oberkörper wird ein keilförmiges Kissen gelegt, um die kraniokaudale Krümmung der Thoraxwand auszugleichen (Richter und Feyerabend 2002).

Für manche Planungen muss ein Planungs-CT in der Bestrahlungsklinik selbst durchgeführt werden, da teilweise spezielle Lagerungen und Hilfsmittel notwendig sind (www.strahlentherapie.med.uni-rostock.de 2011). Die Planung erfolgt in Zusammenarbeit mit einem Medizinphysiker.

Angewendet wird dann überwiegend die sogenannte „Sandwich-Technik“, in der zunächst postoperativ 2-3 Zyklen Chemotherapie appliziert werden und nach der 6.-8. Woche postoperativ mit der Bestrahlung begonnen wird. Abschließend werden dann die übrigen Zyklen Chemotherapie verabreicht (Kreienberg et al 2006).

1.6 Strahlentherapeutische Therapie des Mammakarzinoms mit Definition der Therapieziele

1.6.1 Brustwandbestrahlung nach Mastektomie

In der Danish-Breast-Cancer-Cooperative-Group-82b-Studie, wurden 1708 prämenopausale Patientinnen mit Brustkrebs im histologischen Stadium II-III erfasst und randomisiert. 92 % der Frauen hatten einen positiven Lymphknotenbefall. Alle Patientinnen unterzogen sich einer modifiziert radikalen Mastektomie und einer axillären Lymphonodektomie. Anschließend erhielten die Patientinnen alle 4 Wochen über 9 Monate eine Chemotherapie mit CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluororacil). Fast die Hälfte der Patientinnen (852) wurden dann für eine Radiatio randomisiert. Die Bestrahlung umfasste Thoraxwand, supraklavikuläre und Mammaria interna Lymphknoten.

Nach 10 Jahren wiesen die bestrahlten Patientinnen signifikant weniger Lokalrezidive (9 % vs. 32%), ein erhöhtes krankheitsfreies Überleben (DFS) mit 48 % vs. 34 % ($p < 0,0001$) und eine Erhöhung des Gesamtüberlebens (54 % vs. 45 %) auf. Anzumerken ist die geringe Anzahl durchschnittlich entfernter Lymphknoten von nur sieben, so dass wohl der Anteil der Frauen mit positivem Lymphknotenbefall noch höher liegt als 92 % (Overgaard et al. 1997).

In einer weiteren Studie von Ragaz et al. wurden 318 prämenopausale Frauen mit Mammakarzinom und positivem Lymphknotenbefall erfasst, die alle zunächst mit einer Mastektomie und Axilladisektion behandelt wurden. Bei den betreffenden Patientinnen wurden durchschnittlich 11 Lymphknoten entfernt, und es erfolgte eine randomisierte Einteilung in zwei Gruppen. Die eine Gruppe erhielt nur Chemotherapie und zwar CMF alle drei Wochen über 12 Monate (nach 1981 über sechs Monate), die andere unterzog sich zusätzlich einer Radiatio. Dabei wurden Thoraxwand, regionäre Lymphknoten und Mammaria interna Lymphknoten bestrahlt.

Auch hier zeigte sich nach 15 Jahren für die bestrahlte Gruppe ein erhöhtes krankheitsfreies Überleben um 33 % ($p = 0,007$) und ein erhöhtes Gesamtüberleben um 26 % ($p = 0,07$) unabhängig von befallenen Lymphknoten (Ragaz et al. 1997).

In einer anderen Studie der DBCG (82c) wurden 1375 postmenopausale Frauen mit Mammakarzinom in den Stadien II-III erfasst. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen (689) erhielt nach Mastektomie nur Tamoxifen in einer Dosierung von 30 mg/d, die andere Hälfte (686) wurde zusätzlich bestrahlt. Nach 10 Jahren ließ sich für die zusätzlich bestrahlten Patientinnen signifikant nachweisen, dass sie ein geringeres Risiko für Lokalrezidive (8 % vs. 35 %, $p < 0,001$), ein verbessertes krankheitsfreies Überleben (36 % vs. 24 %, $p < 0,001$) und ein erhöhtes Gesamtüberleben (45 % vs. 36 %, $p = 0,03$) haben (Overgaard et al. 1997).

Zusammenfassend lässt sich somit aussagen, dass in mehreren Studien der Nutzen einer Bestrahlungstherapie bzgl. der Rezidivrate und des Gesamtüberlebens bei mastektomierten Patientinnen nachgewiesen werden konnte.

So empfiehlt auch die S3-Leitlinie eine Radiatio nach Mastektomie, um zum einen das Lokalrezidivrisiko zu senken und zum anderen bei Patientinnen mit hohem Risiko, wie z.B. eine R1/R2 Situation oder bei T3/T4 auch das Gesamtüberleben zu verbessern. (www.awmf.org).

1.6.2 Radiatio nach brusterhaltender Therapie

Nach der S3-Leitlinie Brustkrebs in der aktuellen Version von Juli 2012 sollen alle Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom nach einer brusterhaltender Therapie bestrahlt werden. Für diese Aussage wird der Empfehlungsgrad „A“ und der „Level of Evidence“ „1a“ angegeben.

Level of Evidence (LOE)	Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie	Studien zur Güte diagnostischer Testverfahren
1	1a	Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen
	1b	Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen
	1c	„Alle oder Keiner“- Prinzip* Absolute SpPons und SnNouts**
2	2a	SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen
	2b	Einzelne Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen
	2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien
3	3a	SR von Fallkontrollstudien
	3b	Einzelne Fallkontrollstudien
4	Fallserie	Diagnostische Fallkontrollstudie
5	Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“	

* Dramatische Effekte z.B. alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und nach Einführung der Therapie überleben einige

** „Absolute SpPin“: Spezifität des Tests ist so hoch, dass ein positives Ergebnis die Diagnose sicher einschließt. „Absolute SnNout“: Sensitivität des Tests ist so hoch, dass ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt.

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung, aus den S3-Leitlinien, angelehnt an www.cebm.net

Empfehlungsgrad A	konsistente Level-1-Studien
Empfehlungsgrad B	Konsistente Level-2-/Level-3-Studien bzw. Extrapolierungen von (inkonsistenten) Level-1-Studien
Empfehlungsgrad C	Konsistente Level-4-Studien bzw. Extrapolierungen von (inkonsistenten) Level-2-/Level-3-Studien
Empfehlungsgrad D	Level-5-Studien (Expertenmeinung) bzw. unerklärlich inkonsistente Studien bzw. Studien ohne klare Schlussfolgerungen

Tabelle 2: Empfehlungsgrade aus www.ago-manual.at, angelehnt an www.cebm.net

In mehreren Metaanalysen konnte eine Reduktion der Lokalrezidivrate, einer Erhöhung des Gesamtüberlebens und eine niedrigere erkrankungsspezifische Mortalität nachgewiesen werden. Systemtherapien können lokale Effekte der Radiatio nicht ersetzen. Es gibt auch keine Gruppe von Frauen, die von einer Bestrahlung nicht profitieren würde. Lediglich bei älteren Frauen können die positiven Ergebnisse etwas geringer ausfallen.

Dies sollte aber nicht dazu führen, älteren Frauen eine Radiatio vorzuenthalten, da dies zu einer erhöhten Brustkrebssterblichkeit führt.

Auch bei neoadjuvant behandelten Patientinnen mit einer kompletten Remission, sollte eine Radiatio nach BET durchgeführt werden.

Nach BET sollte die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand mit einer Dosis von ca. 50 Gy (1,8-2 Gy/Woche) bestrahlt werden. Ein Boost des Tumorbettes von ca. 10-16 Gy senkt die Lokalrezidivrate, ohne jedoch das Gesamtüberleben zu verbessern.

Auch hierfür werden in der S3-Leitlinie der Empfehlungsgrad „A“ und der „Level of Evidence“ „1a“ angegeben.

Besonders geeignet für einen zusätzlichen Boost sind jüngere Frauen und Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko. Eine äquivalente Möglichkeit um die Behandlungsdauer der Strahlentherapie zu verkürzen ist der intraoperative Boost mit Röntgenstrahlen oder schnellen Elektronen.

Mit einem Empfehlungsgrad „C“ und einem „Level of Evidence“ „2a“ kann auf einen Boost bei älteren postmenopausalen Patientinnen, mit geringem Lokalrezidivrisiko eventuell verzichtet werden, da der absolute Vorteil geringer ist.

Hypofraktionierte Bestrahlungstherapien können bei älteren Patientinnen mit maximal T2 Tumoren und ohne lokoregionären Lymphknotenbefall angewendet werden, die keine zusätzliche Chemotherapie benötigen. Der Empfehlungsgrad liegt bei „B“ und der „Level of Evidence“ bei „1a“.

In Ländern wie Kanada und Großbritannien werden hypofraktionierte Behandlungsschemata mit normofraktionierten Bestrahlungstherapien gleichgesetzt und in den landeseigenen Leitlinien uneingeschränkt empfohlen. In anderen Ländern werden hypofraktionierte Bestrahlungstrategien als Option für bestimmte Patientenkollektive ins Auge gefasst. Aktuell gibt es aber nur aus einer kanadischen Studie Langzeitergebnisse von 10 Jahren, so dass die Hypofraktionierung international kontrovers diskutiert wird. Auch die Cochrane-Collaboration reagierte aufgrund der nur geringen Langzeitergebnisse und stufte vier Studien herab, da nur wenige der insgesamt 7095 randomisierten Patientinnen mehr als 5 Jahre nachbeobachtet wurden.

Die American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) schlägt vor, Patientinnen mit maximal T2 Tumoren ohne Lymphknotenbefall und freien Resektionsrändern eine hypofraktionierte Bestrahlungstherapie als gleichwertige Alternative anzubieten.

Die dafür vorgesehenen Patientinnen sollten über 50 Jahre alt sein und keine Chemotherapie erhalten. Die Bestrahlung muss eine gleichmäßige Dosisverteilung erreichen und ohne Boost auskommen. Nur unter diesen Voraussetzungen ist eine hypofraktionierte Therapie erwägenswert. Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) schließt sich diesen Empfehlungen in diesem engen Rahmen an.

In den ersten Nachbeobachtungsstudien nach 10 Jahren ist die kardiale Spättoxizität ein wenig erhöht. Da Langzeitergebnisse ausstehen empfiehlt die S3-Leitlinie Frauen erst ab 70 Jahren hypofraktioniert zu behandeln, um mögliche erhöhte kardiale Risiken bedingt durch die geringere zu erwartende Lebenszeit so niedrig wie möglich zu halten (www.awmf.org 2012).

In mehreren randomisierten Studien konnte nach Bestrahlung der Mamma nach brusterhaltender Therapie ein signifikantes Absinken des Rezidivrisikos und eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden.

Die Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group wies in einer Metaanalyse einen Überlebensvorteil nach 15 Jahren follow-up nach. Dabei zeigte sich bei 7300 Patientin-

nen, die entweder nur brusterhaltend behandelt oder zusätzlich bestrahlt wurden, dass die bestrahlte Gruppe für den o.g. Zeitraum ein signifikant geringeres Risiko hatte, an Brustkrebs zu versterben, als die nicht bestrahlte Gruppe (30,5 vs. 35,9, $p = 0,002$) (New England Journal of Medicine 1995; www.uptodate.com 2011).

Eine weitere Metaanalyse wurde von Vinh-Hung und Verschraegen veröffentlicht. Sie umfasst 13 Studien mit insgesamt 8206 Frauen. Für die nicht bestrahlten Patientinnen ließ sich ein signifikanter Anstieg der ipsilateralen Rezidive nachweisen. Für das gleiche Patientenkollektiv war auch die Mortalitätsrate signifikant um circa 8,6 % erhöht (Vinh-Hung und Verschraegen 2004).

In der NSABP-06 Studie wurden 1851 Patientinnen mit Mammakarzinom in den frühen Stadien I-II ausgewertet. In dieser Studie wurden drei Gruppen unterschieden: zwei brusterhaltend therapierte Gruppen mit axillärer Dissektion, eine davon wurde zusätzlich bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgte mit 50 Gy über 5 Wochen, ohne zusätzlichen Boost.

Eine weitere Gruppe wurde mastektomiert mit axillärer Dissektion (www.nsabp.pitt.edu 2011). Bei Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefall erfolgte zusätzlich eine Chemotherapie mit Melphalan und 5-FU. Die Tumorgröße betrug bei 1200 Frauen ≤ 4 cm bei negativem Lymphknotenbefall.

Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Gesamtüberlebenszeit.

Ein signifikanter Unterschied ergab sich in der Rezidivrate in den Gruppen der brusterhaltend operierten. Patientinnen ohne anschließende Radiatio hatten nach 20 Jahren ein 39,2 %iges Rezidivrisiko ipsilateral gegenüber 14,3 % in der Gruppe der zusätzlich bestrahlten, $p < 0,001$ (Fisher et al 2002; Silva und Zurrada 2007).

Die randomisierte *Mailand I Studie* umfasst 701 Frauen < 70 Jahre mit Mammakarzinom in den Stadien I-II, die von 1973 bis 1980 in die Studie aufgenommen und in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. In der einen Gruppe wurden die Patientinnen radikal nach Halsted mastektomiert (349 Patientinnen), 24,6 % hatten befallene Lymphknoten. In der anderen Gruppe erfolgte eine Quadrantektomie, Axilladissektion und Radiatio. Die Bestrahlungsdosis lag bei 50 Gy plus 10 Gy Boost des Tumorbettes. 27 % der Patientinnen hatten einen positiven Lymphknotenbefall. Eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid,

Methotrexat und 5-FU über 12 Monate erhielten Patientinnen ab 1976 mit positivem Lymphknotenbefall.

Das 20-Jahre-Überleben ist für beide Gruppen gleich, auch bei weiterer Aufteilung zwischen Patientinnen mit gleichem Alter und Tumorgröße. Es ist anzumerken, dass die radikale Mastektomie nach Halsted obsolet ist und aktuell bei Frauen mit einem kleinen Karzinom eine Mastektomie nicht lege artis ist.

In der *Mailand II Studie* wurden von 1985 bis 1987 705 Frauen mit Mammakarzinom $\leq 2,5$ cm in den Stadien I-II erfasst und in zwei Gruppen unterteilt. 360 Frauen der einen Gruppe unterzogen sich einer Quadrantektomie, totaler Axilladisektion und Radiatio (sog. QUART-Gruppe). Die zweite Gruppe mit 345 Patientinnen erhielt eine Lumpektomie, totale Axilladisektion und Bestrahlung (sog. TART-Gruppe). Die Bestrahlung erfolgte 4 bis 6 Wochen postoperativ mit 60 Gy in beiden Gruppen, wobei die Lymphabflusswege nicht bestrahlt wurden. In den 1995 veröffentlichten Ergebnissen beträgt die Lokalrezidivrate in der QUART-Gruppe 15 % und 39 % in der TART-Gruppe.

Das Gesamtüberleben und die Inzidenz für Fernmetastasen (36 vs. 35 Patientinnen) sind nahezu gleich.

Neben der herkömmlichen Bestrahlung besteht die Möglichkeit das Tumorbett zusätzlich zu bestrahlen.

In der randomisierten *Mailand III Studie* von 1987-1988 gab es zwei Gruppen mit insgesamt 579 Patientinnen. Die eine Gruppe bestand aus 273 Frauen, die mit Quadrantektomie und Axilladisektion behandelt wurde. Die zweite Gruppe mit 294 Frauen erhielt zusätzlich eine Bestrahlung mit 50 Gy auf die Brust und 10 Gy Boost auf das Tumorbett. Die Inzidenz nach vier Jahren für ein Lokalrezidiv lag in der Gruppe ohne Radiatio bei 8,8 % im Vergleich zu 0,3 % in der postoperativ bestrahlten Gruppe ($p = 0,001$). Das Gesamtüberleben nach vier Jahren war in beiden Gruppen ähnlich (Silva und Zurrida 2007).

In einer Studie von Romestaing et al. wurden 1024 Frauen mit Mammakarzinom und einem Tumordurchmesser von ≤ 3 cm analysiert. Dabei wurden bei allen Patientinnen eine Lumpektomie, eine Axilladisektion und eine Bestrahlung der gesamten Brust mit 50 Gy durchgeführt. Die Bestrahlung fand in 20 Sitzungen über fünf Wochen statt. Danach wurden die Frauen randomisiert und eine Gruppe erhielt einen zusätzlichen Elek-

tronen - Boost des Tumorbetts mit 10 Gy. Nach 5 Jahren lag das Lokalrezidivrisiko bei 3,6 % mit Boost vs. 4,5 % ohne Boost. Dies entspricht einer Signifikanz von $p = 0,044$ (Romestaing et al. 1997).

Bartelink et al. veröffentlichte 2007 eine Studie mit über 5000 Mammakarzinompatientinnen, die in zwei randomisierte Gruppen aufgeteilt wurden. Dabei erhielten die Patientinnen im Stadium I und II nach BET eine Radiatio von 50 Gy in 2 Gy-Schritten. Eine Hälfte erhielt anschließend einen Boost mit 16 Gy.

Im follow - up nach fünf Jahren zeigte sich ein signifikant erhöhtes Lokalrezidivrisiko für die Frauen ohne Boost (7,3 % vs. 4,3 %, $p < 0,0001$). Dabei profitierten Frauen unter 40 Jahre am meisten vom Boost (10,2 % vs. 19,5 % ohne Boost) (Bartelink et al. 2001; Silva und Zurrida 2007).

Zu dem gleichen Ergebnis kommt die European Organization for Research and Treatment of Cancer in ihrer Studie mit 5569 Frauen mit Mammakarzinom im Stadium I-II. Nach brusterhaltender Therapie erhielten die Patientinnen eine Radiatio mit 50 Gy und wurden in zwei Boost Gruppen aufgeteilt abhängig von den Resektionsrändern. Diese Gruppen wurden nochmals randomisiert und unterteilt. Nach 10 Jahren ließ sich in der Gruppe mit Boost ein geringeres Rezidivrisiko nachweisen (6,2 % vs. 10,2 %). Auch hier lag der größte Nutzen des Boosts in der Gruppe der unter 40-jährigen (13,5 % vs. 23,9 %) (Vrieling et al. 2000; Bartelink et al. 2007).

In der Regel wird die Brust mit einer Dosis von 50 Gy und einem eventuellem Boost des Tumorbetts von circa 10-20 Gy bestrahlt. Es gibt aber auch Studien die hypofraktionierte Bestrahlungsprotokolle ausgewertet haben. Whelan et al zeigt in seiner Studie, dass sich Bestrahlungsprotokolle mit 50 Gy oder 42,5 Gy vom Ergebnis nach 10 Jahren nicht wesentlich unterscheiden. Das Lokalrezidivrisiko (6,7 % vs. 6,2 %), das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben sind ähnlich (Whelan et al. 2010).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zahlreiche Studien signifikant nachweisen, dass das Lokalrezidivrisiko mit einem zusätzlichen Boost gesenkt wird. Auf das Gesamtüberleben hat die zusätzliche Bestrahlung des Tumorbettes keinen Einfluss.

1.7 Bestrahlung des Mammakarzinoms

Bei brusterhaltender Therapie ist die nachfolgende Bestrahlung Standard. Die Dosis beträgt in der Regel 5 x 1,8-2 Gy /Woche bis 50,4 Gy. Eine zusätzliche Boost Bestrahlung des ehemaligen Tumorbetts wird bei allen Patientinnen unter 50 Jahren durchgeführt. Damit wird die Dosis auf insgesamt 66,4 Gy und bei Non-in-sano Resektionen auf bis zu 70 Gy erhöht. Individueller wird die Boost Therapie bei über 60 jährigen Patientinnen vorgenommen, da bei hormonrezeptorpositiven Tumoren der Nutzen mit zunehmendem Alter abnimmt.

Nach Ablatio mammae erfolgt bei Risikofaktoren ebenfalls eine Radiatio um das Lokalrezidivrisiko von ca. 25-40 % auf 5-10 % zu senken. Gesicherte Indikationen für eine Bestrahlung sind 1 bis mehr als 3 positive Lymphknoten axillär, T3 und T4 Tumoren und Non-in-sano-Resektionen. Eine fakultative Indikation zur Bestrahlung ergibt sich aus der Kombination mehrerer Faktoren. Dies sind Patientenalter unter 40 Jahren, eine Lymph- bzw. Hämangiosis carcinomatosa, ein pT2 Tumor > 3 cm, ein G3, Multizentrität und Multifokalität sowie eine mögliche Infiltration der Pektoralisfaszie oder weniger als 5 mm Sicherheitsabstand.

Primär wird eine Radiatio nur bei internistischer Inoperabilität der Patientin durchgeführt.

Die Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgt axillär bei Resttumor, positivem sentinel node und bei nicht durchgeführter oder inkompletter Axilladisektion, d.h. wenn weniger als 10 Lymphknoten entfernt wurden.

Für die Bestrahlung der supraclavikulären Lymphabflusswege gelten dieselben Indikationen wie für die Axilla. Ergänzend bestrahlt werden Patienten mit mehr als drei befallenen Lymphknoten axillär in Level I und II und befallenen Lymphknoten in Level III.

Die parasternale Radiatio wird nicht generell empfohlen. Erwägenswert ist sie bei mehr als drei axillär befallenen Lymphknoten und einem großen vorzugsweise medial gelegenen Tumor. Zu beachten ist, dass diese Region und dabei vor allem die obersten drei ICR in 20-80 % der Fälle in Tangenten und Suprafeld der Mammazange einbezogen sind und mitbestrahlt werden.

Das Zielvolumen wird anhand einer Planungscomputertomographie bestimmt. Dabei wird bei Bestrahlung der Mamma bzw. der angrenzenden Thoraxwand ein Sicherheits-

saum von ca. 1-1,5 cm, zur Lunge von 2 cm belassen. Die supraclavikulären Lymphabflusswege schließen sich an das Mammafeld an, einschließlich des Level III der Axilla. Bei Zustand nach Ablatio mammae, wird sich an der Gegenseite orientiert.

Zur Volumenberechnung der ehemaligen Tumorregion werden präoperative Mammographien, Narbe, Clips und eine Planungscomputertomographie herangezogen. Der Sicherheitssaum beträgt 1,5-3 cm.

Bei Bestrahlung der axillären Lymphabflusswege wird dies für Level I und II, bei Radiatio der parasternalen Lymphabflusswege das Volumen vom Oberrand des Mammafelds bis vierter ICR einschließlich berechnet.

Die Dosierung von Mamma bzw. Thoraxwand und Lymphabflusswege beträgt dabei 5-mal 1,8 Gy/Woche bis 50,4 Gy. Der Boost in der ehemaligen Tumorregion liegt bei 5-mal 1,8-2 Gy/Woche mit dem Ziel die Gesamtdosis auf bis zu 60-66 Gy zu erhöhen (www.awmf.org; Kreienberg et al.2006; Richter und Feyerabend 2002.)

1.8 Fragestellung der Doktorarbeit

In dieser Arbeit soll das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben von Patienten mit Mammakarzinom untersucht werden unter besonderer Berücksichtigung der Radiotherapie, wobei besonders der Benefit der Radiatio bei Patientinnen mit BET berücksichtigt wurde.

Im Einzelnen wurden folgende Fragen untersucht:

- Wie hoch ist der Datenverlust bzw. die Fehlerquellen bei der Übermittlung der Patientenangaben bzgl. der Radiotherapiedaten an das OSP (siehe 3.1, 3.4 und 4.2)?
- Wie ist der Benefit der Radiatio in Abhängigkeit vom Alter und den histologischen Subtypen sowie dem Stadium der Erkrankung (siehe 3.13.2 bis 3.13.5)?
- Lassen sich Ergebnisse randomisierter prospektiver Studien durch retrospektive Analysen bestätigen (siehe unter 3.17, 3.18, 4.7 und 4.8)?
- Wie hoch ist die Rezidivrate und das Overall survival (siehe 3.7 bis 3.13 und 4.6)?

- Gibt es retrospektiv Subgruppen, die besonders von einer Strahlentherapie profitieren (siehe 3.7 bis 3.16 und 4.1)?
- Gibt es retrospektiv Subgruppen, die nicht von einer Strahlentherapie profitieren (siehe 3.7 bis 3.16 und 4.1)?
- Gibt es retrospektiv Hinweise auf Subgruppen, denen eine Strahlentherapie schadet (siehe 3.7-3.16 und 4.1)?
- Wo liegen eventuelle Fehlermöglichkeiten bei der retrospektiven Datenerhebung (siehe 2.7, 4.3 und 4.5)?

2. Material und Methoden

2.1 OSP Stuttgart

Der Onkologische Schwerpunkt Stuttgart e.V. wurde 1986 gegründet und verfügt über einen umfassenden Datenpool der Mammakarzinom Patienten im Raum Stuttgart von 1988 bis heute. Dieser beinhaltet anonymisiert u.a. Angaben über Alter, Therapieverfahren, Rezidiv und möglichen Todeszeitpunkt.

Der OSP Stuttgart hat u.a. folgende Ziele und Aufgaben:

- Als erstes die Situation von Tumorpatienten im Raum Stuttgart zu verbessern und als Plattform für Kooperationen zwischen einzelnen Krankenhäusern zu dienen,
- Förderung der interdisziplinären Zusammenarbeit hinsichtlich der Qualitätssicherung,
- Für die Qualitätsverbesserung werden u.a. Daten zu Diagnostik, Therapie und Krankheitsverlauf erhoben und ausgewertet,
- Zur Erarbeitung gemeinsamer Strategien und zur Planung und Entwicklung von Innovationen bietet der OSP ein Forum, welches fachübergreifende Kommunikation und Kooperationen ermöglicht (www.osp-stuttgart.de).

Aus den Daten bis zum 31.03.2011 werden in dieser Dissertation die Patientinnen, die eine Bestrahlung erhielten analysiert. Dabei teilt sich zunächst das Patientenkollektiv in zwei große Gruppen. Zum einen Patientinnen die mastektomiert und zum anderen Pati-

entinnen die brusterhaltend therapiert wurden. In diesen Gruppen sollen die möglichen Unterschiede bei Patientinnen mit und ohne Radiatio herausgearbeitet werden.

Zunächst erfolgt die Ermittlung der Radiatiodaten aus der oben genannten Datenbank und es wird der Istzustand des Datenpools analysiert. Die vorliegenden Daten der bestrahlten Patientinnen werden hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Rezidivrate mit Daten von nicht bestrahlten Patientinnen verglichen. Für eine gute Vergleichbarkeit werden die Gruppen nach Alter, Tumorstadium, Operationsmethode, Chemotherapie, Prä- und Postmenopause aufgeteilt.

Zudem werden OSP - Datenblätter von ca. 50 Fällen eingesehen, um sie mit vorliegenden Akten oder angeforderten Arztbriefen abzugleichen, um möglichen Datenverlust zu dokumentieren. Dabei geht es neben der Angabe des Umfangs von zufälligen Fehlern auch darum einen möglichen Systemfehler auszumachen.

2.2 Patientendaten

Es wurden 2 sich überlappende Patientenkollektive analysiert.

Kollektiv I ist eine Teilmenge von Kollektiv II. Kollektiv I besteht aus sämtlichen im Onkologischen Schwerpunkt Stuttgart gemeldeten Mammakarzinomen seit 1988 bis zum 31.12.2008. Dieses Datenkollektiv wurde ausführlich im Rahmen einer medizinischen Dissertation (Trautmann 2012) analysiert. Ziel dieser Dissertation war die Erstellung eines einheitlichen Codierschemas für alle Therapieformen des Mammakarzinoms.

Kollektiv II ist die Menge aller Mammakarzinome von 1988 bis zum 31.03.2011 und schließt damit alle Fälle des Kollektivs I ein. An der Untermenge (Kollektiv II-Kollektiv I) wurde dann eine erneute Kodierung der Therapie des Mammakarzinoms nach dem von Trautmann entworfenen Kodierschema vorgenommen

Kollektiv III: Es handelt sich hierbei um die Differenzmenge von Kollektiv II-Kollektiv I oder anders ausgedrückt um die Menge aller Patientinnen mit Mammakarzinom aus dem Zeitraum 01.01.2009 bis 31.03.2011. Die Datenanalyse erfolgte an dem Kollektiv II. Die zusätzliche Kodierung im Rahmen der vorliegen-

den Dissertation am Kollektiv III. Besondere Aufmerksamkeit wurde dabei auf die Analyse und Codierung der Bestrahlungsarten gelegt.

Für die Überlebensanalysen standen folgende Datumsvariablen zur Verfügung:

- letzter Kontakt mit dem Patienten oder Todesdatum. Der letzte Patientenkontakt wurde vom OSP über die Einwohnermeldeämter erhoben.
- Das erste Rezidiv wurde ebenfalls als Datumvariable angegeben.
- Diagnosedatum
- Geburtstag

Sämtliche Datumsangaben wurden transformiert in folgende standardisierte Version: yyyy.mm.dd. Aus diesen Datumsvariablen wurde berechnet:

Alter = Differenz (Diagnosedatum – Geburtstag)

OVS = Differenz ((Todesdatum | letzter Patientenkontakt) – Diagnosedatum)

RFS = Differenz ((Todesdatum || Rezidivdatum) – Diagnosedatum)

Mittlere Beobachtungszeit: letzter Patientenkontakt – Diagnosedatum. Die Berechnung des RFS wurde mit einem R Script ermittelt (Sven Goletz, Dr. med. P. Fritz). Die zur Analyse verwendeten Daten wurden aus den OSP Daten durch eine mühevollen Überarbeitung gewonnen. Die Software für die Überarbeitung und die endgültige Datenbank sind als R-Scripte vorhanden.

- Endgültige Datenbank: ANALYSEN_DATENBANKv13.RData
- Trautmannv2.16.txt (R Script)

2.3 Codierung

Die Codierung des Kollektivs III erfolgte anhand der von Herrn Trautmann festgesetzten Codierung (Trautmann 2012). Jede Codierung ist ein aus 6 Elementen bestehender alphanumerischer Ausdruck. Zunächst wird mit einem Großbuchstaben die Einteilung der Therapieform, d.h. Operation, Chemotherapie, Bestrahlung, Hormontherapie, Antikörpertherapie, Bisphosphonattherapie, applikationsspezifische Chemotherapeutika oder Zusatz- bzw. Sondertherapien vorgenommen. So beginnen Codes aus dem chirurgischen Bereich mit dem Großbuchstaben „C“, eine Chemotherapie mit „A“ und eine Radiatio mit „D“.

Abkürzung	Therapieform
A	Chemotherapie
B	Applikationsspezifische Chemotherapien, z.B. intrathekal
C	Chirurgische Therapie
D	Radiatio
H	Hormontherapie
E	Bisphosphonate
K	Antikörpertherapie
Z	Zusatz-/Sondertherapien, z.B. Erythrozytenkonzentrate

Tabelle 3: Therapieformen und ihre Codierung

Danach wird die Operationsart, zum Beispiel eine Ablatio mammae mit Axilladissektion mit „C.AM0AD.“ verschlüsselt. Eine Chemotherapie mit Epirubicin plus Cyclophosphamid wird mit „A.EC001“ kodiert.

„D.RT100.“ ist der Code einer Brustbestrahlung. Als nächster Codierschritt folgt die Seitenangabe für Operationen oder Bestrahlungstherapien, die mit „010“ für „einseitig“ oder „020“ für „beidseits“ angegeben werden können. Für die Chemotherapie wird dieses Feld nicht genutzt, da die Angaben über mögliche Zyklen sehr ungenau sind. Somit wird das Feld in diesen Fällen mit „000“ aufgefüllt.

Das nächste Element der Codierung gibt den Therapieansatz, wie z.B. „adjuvant → .02.“ oder „palliativ → .04.“ an. Die letzten beiden Elemente des Codes werden meist bei den Operationen genutzt, um z.B. eine R1-Resektion anzuzeigen: „.29.“ oder ebenfalls mit „00“ aufgefüllt. So lautet der vollständige Code für eine einseitige Ablatio mammae mit Axilladissektion und adjuvanten Ansatz: „C.AM0AD.010.02.00.00“. Der Code ist schlüssig und nach kurzer Einarbeitungszeit gelingt eine rasche Codierung. Manche Therapieformen, die in der OSP-Datenbank unter einem Punkt zusammengefasst wurden benötigen mehrere Codes wie z.B. eine Radiatio mit Boost (D.RT100. sowie D.RB000.) oder eine BET mit Lappenplastik (C.BET000. und C.LAP00.).

Vereinzelt mussten neue Codes definiert werden wie z.B. bei Patientinnen in der MADONNA-Studie die Docetaxel mit und ohne Sorafenib erhielten („A.MADON.“) oder Patientinnen die eine Hormontherapie nach dem FAST-Prinzip erhalten, d.h. zwei Jahre Tamoxifen und danach 2-3 Jahre Aromasin („H.FAST0.“).

Bei der Bestrahlungstherapie lassen sich zum einen lokale Therapiemöglichkeiten wie z.B. mit und ohne Boost, zum anderen aber auch die Behandlung von Fernmetastasen codieren. Der Code einer Bestrahlungsbehandlung beginnt mit dem Großbuchstaben „D“. Es folgt die Codierung für eine Radiatio der Brust oder Thoraxwand mit und ohne Einbeziehung von Lymphknoten mittels der Großbuchstabenkombination „RT“. Für eine Bestrahlung von Metastasen wird anstatt „RT“ die Großbuchstabenkombination „RM“ verwendet. So lautet z.B. die Codierung für die Bestrahlung der axillären, supra- und infraclavikulären Lymphabflusswege „D.RT2R3“. Ein weiteres Beispiel wäre der Code für eine Bestrahlung einer Narbe axillär mit „D.RT241“.

Fernmetastasen cerebral oder z.B. ossär an der Wirbelsäule werden wie folgt codiert: „D.RM301.“ bzw. „D.RM322.“.

Nach Angabe der Therapieart mittels des ersten Großbuchstabens und der Lokalisation anhand der oben angegebenen Codes gibt es noch die Möglichkeit für eine Seitenlokalisierung, die mit den Codierungen „010.“ für einseitig und „020.“ für beidseits erfolgt.

Nach Angabe einer möglichen Seite, kann man nachfolgend den Therapieansatz, sprich z.B. adjuvant („02“) oder palliativ („04“) verschlüsseln. Die letzten beiden Codiermöglichkeiten werden meist für die Radiatio nicht benötigt und werden daher jeweils mit „00“ vervollständigt.

So lautet der Code für die Bestrahlung einer Brust mit adjuvantischem Ansatz mit Boost: „D.RT100.010.02.00.00“ und „D.RB000.010.02.00.00“. Eine palliative Bestrahlung von z.B. Hirnfiliae oder einer Metastase im Humerus wird folgermaßen codiert: „D.RM301.000.04.00.00“ bzw. „D.RM333.010.04.00.00“.

Unklarheiten ergaben sich aus der Angabe eines Rezidivs. Diese sind in der OSP-Datenbank mit einem „r“ gekennzeichnet. Eine genaue Definition, wann im OSP Bericht von einem Rezidiv ausgegangen wird, liegt nicht vor.

Eine Alternative zu der Codierung nach dem oben genannten Schema wäre auch eine weiter auf Excel basierende Datenbank, in der aber die Eingabefelder entweder durch vorgegebene Auswahlmöglichkeiten beschränkt sind (sog. „drop-down“ Menü) oder die Eingaben mit dem Trautmanncode erfolgen müssen. Durch dieses Vorgehen würden die eingegebenen Datensätze eine deutlich geringere Schwankungsbreite im Informationsgehalt bieten. Durch das „drop-down“ Menü wäre es nur noch möglich die Gesamtbestrahlungsdosis anzugeben mit und ohne Boost und nicht wie oftmals im OSP Daten-

satz angegeben, ob z.B. ein Planungs CT vor der Bestrahlungstherapie durchgeführt wurde oder welche Tagesdosis verabreicht wurde. Dies würde zur einer Konzentration des Informationsgehalts führen und auch die Auswertung einer so großen Datenbak erleichtern. Für die operativen Therapien sollte das Eingabefeld auf die maximale Codierlänge aus dem Trautmanncode beschränkt werden, dies wären sechs Zeichen, einer der längsten Codes ist z.B. „BET000“.

Chemotherapien müssen auch mit der entsprechenden Trautmanncodierung eingegeben werden. In die Spalte „Zyklen“ sind nur Zahlen einzutragen.

Eine mögliche Tabelle könnte wie nachfolgend aussehen. Bei einer Radiatio und ggf. einem Boost werden nur die Gesamtdosis, bei einer Chemotherapie nur die Art und die Anzahl der Zyklen und eine Operation anhand der Trautmanncodierung angegeben.

Radiatio		Chemotherapie		Operation
Gesamte Dosis	Boost Dosis	Art	Zyklen	Anhand Trautmann-codierung

Tabelle 4: Beispieltabelle

Diese Tabelle kann beliebig erweitert werden, um weitere Daten der Patientinnen zu erfassen, wie z.B. OSP-Patientencode, Alter, Rezeptorstatus usw.

2.4 Histopathologische Daten

Vorstufen des Mammakarzinoms sind das ductale und lobuläre carcinoma in situ, kurz DCIS und LCIS genannt. Daraus können jeweils das invasiv ductale und das invasiv lobuläre Karzinom entstehen mit einer Häufigkeit von circa 60-80 % bzw. 15 % (Heywang-Köbrunner und Schreer 2003). Seltener Karzinome sind das tubuläre, das invasiv-kribriforme, das muzinöse und das medulläre Karzinom, sowie neuroendokrine Tumoren mit ca. 10 % (Kreienberg et al 2006).

In der Gruppe der invasiv duktaalen Karzinome können Mischformen, d.h. falls eine zweite Tumorkomponente mit über 10 % vorliegt als „not otherwise specified“ bezeichnet werden. Liegt ein Wachstumsmuster zu über 90 % vor wird der Tumor als „specified“ bezeichnet. (Bauerfeind 2009).

2.5 Biologische Prognosefaktoren und Therapieprädiktoren

In unseren Datensätzen werden die Östrogenrezeptoren (ER) mit den Wertemengen $M=\{0,1,2,3,4,6,8,9,12\}$ erfasst. Die Erfassung erfolgte im OSP einheitlich nach dem sog. Remmele Score (siehe obige Wertemenge). Im Stuttgarter Raum werden ER-Werte von > 1 als positiv bewertet. In identischer Weise wurde für den Progesteronrezeptor (PR) vorgegangen. Beide Rezeptoren sind sowohl als Prognosefaktoren wie als Therapieprädiktoren aufzufassen (Remmele und Stegner 1987; Harvey et al 1999).

Als dritte biologische Variable wird die Expression von c-erbB2 erfasst. Seine Expression wird immunhistochemisch bestimmt und weist die Wertemenge 0,1,2,3 auf. Für den Wert 2 ist international die Durchführung einer FISH (Fluoreszenz in-situ Hybridisierung) Untersuchung vorgesehen (Bauerfeind 2009). Diese Untersuchung wurde in unserem Kollektiv nur vereinzelt angegeben. Wir haben daher alle c-erbB2=3 Werte als amplifiziert gewertet. Ki67, ein Maß für das Proliferationsverhalten eines invasiven Mammakarzinoms, wurde im OSP nicht standardmäßig aufgeführt.

Ausgehend von diesen 3 Variablen konnten 3 biologische Typen von Mammakarzinomen anstelle der 5 international üblichen untersucht werden (Perou et al. 2000). Diese 3 Subtypen waren

- luminale Mammakarzinome: Hier sind die luminal A und luminal B Typen zusammengefasst. Immunphenotypus: ER+, PR+, c-erbB2-
- triple negative Mammakarzinome: ER-, PR-, c-erbB2-
- c-erbB2 positive Mammakarzinome: c-erbB2+

Bei allen drei Subtypen wurde untersucht, ob die Radiotherapie einen positiven Einfluß auf das Überleben aufweist. Zur genaueren Analyse wurden Untergruppen der oben genannten Karzinomtypen anhand der UICC Stadien gebildet.

2.6 Therapiedaten

In der vorliegenden OSP-Datenbank wurden u.a. standardmäßig folgende Verschlüsselungen vorgenommen:

- diagdat (Diagnosedatum)
- toddat (Todeszeitpunkt)
- p (Primärtherapie)
- a (adjuvant)
- pa (palliativ)
- r (Rezidiv)
- op (Operation)
- ch (Chemotherapie)
- rt (Radiatio)
- bi (Bisphosphonat)
- ho (Hormontherapie)
- im (Antikörpertherapie)
- s (sonstiges)
- kmt (KM-Transplantation)
- f (fehlende Angaben)

Eine Erfassung der Fälle bei denen eine bestimmte Therapie angewendet wurde, aber nicht dokumentiert wurde, konnte nicht verschlüsselt werden.

Darüber hinaus wurden die OSP Akten systematisch analysiert und kodiert, größtenteils durch Herrn Trautmann in seiner Dissertation (2012) von 1988 bis zum 31.12.2008. Die OSP Datensätze der Patientinnen vom 01.01.2009 bis zum 31.03.2011 wurden im Rahmen dieser Dissertation verschlüsselt. Das Vorgehen bei diesem Kodierungsschema ist im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

2.7 Potentielle Bias bei den Daten

Als Bias (d.h. Verzerrung) wurde jeder systematische Fehler definiert, der zu einer Verfälschung der Ergebnisse bei der Analyse von Datensätzen führt. Ein gegebener Mittel-

wert einer Stichprobe ist dann nicht für die Grundgesamtheit der Mammakarzinome charakteristisch. Eine Liste der möglichen Biastypen ist in Tab. 5 abgebildet.

Sie enthält mögliche Biaswerte, die in unserer Studie vorhanden sind und teils vermeidbar, teils nicht vermeidbar sind, wie z.B. bei möglichen Komorbiditäten von Patientinnen, die damit den Endpunkt des OVS beeinflussen können. Sie sind in dieser Studie nicht erfasst und somit nicht vermeidbar.

Dagegen sind mögliche hochrisiko Patientinnen in der Studie mit erfasst, was bei einer prospektiven Studie als ein Ausschlusskriterium definiert sein könnte. Auch das Alter der Patientinnen ist kein Bias, da im OSP die Gesamtpopulation berücksichtigt wird.

Auch mögliche Therapieoptionen können zu einem Bias führen, wenn es z.B. bei Erfassen und Dokumentieren systematische Fehler gibt, die in die Studienergebnisse einfließen und nicht vermeidbar sind.

Bias (Verzerrungen)	Kommentar	Kann in unseren Daten bewertet werden
Bias bei "missing values"	vorhanden	Liegt im Durchschnitt bei 27,18 %
Bias Falschdaten	vorhanden	Nicht beeinflussbar
Bias Komorbiditäten	vorhanden	Nicht dokumentiert
Bias für zu alte Patienten	Nicht vorhanden	Da Gesamtpopulation erfaßt
Bias für zu junge Patienten	Nicht vorhanden	Da Gesamtpopulation erfaßt
Bias für zu kranke Patienten	Nicht vorhanden	Da Gesamtpopulation erfaßt
Bias high risk Patienten	Nicht vorhanden	Da Gesamtpopulation erfaßt
Bias low risk Patienten	Nicht vorhanden	Da Gesamtpopulation erfaßt
Bias Gravität	vorhanden	Nicht dokumentiert
Bias durch Patientenwünsche	vorhanden	Unzureichend dokumentiert
Bias durch TNM	vorhanden	Nicht beeinflussbar
Bias durch Grading	vorhanden	Nicht beeinflussbar
Bias durch Radiatio	vorhanden	Nicht beeinflussbar
Bias durch Boost	vorhanden	Nicht beeinflussbar
Bias durch Chemotherapie	vorhanden	Nicht beeinflussbar
Bias durch Hormontherapie	vorhanden	Nicht beeinflussbar
Bias durch Alter	Nicht vorhanden	Da Gesamtpopulation erfaßt
Bias durch Lymphangiosis	vorhanden	Nicht beeinflussbar
Bias durch venöse Infiltration	vorhanden	Nicht beeinflussbar
Bias durch Abstammung	vorhanden	Nicht beeinflussbar
Bias durch Sreening	vorhanden	Nicht beeinflussbar

Tabelle 5: Mögliche Biastypen und Berücksichtigung in unserem Datenpool

Der Prozentsatz der „missing value“ ist ein Durchschnittswert aus den einzelnen „missing values“-Werten von T, N, M, UICC-Stadium, Grading, Lymphangiosis, Angiosis carcinomatosa, Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und cerbB2 Rezeptor-Status. Die einzelnen Fehlwerte schwanken zwischen 4,01 % bzw. 5,93 % (T- und N-Stadium) und bis zu 69,89 % bzw. 75,72 % bei den Angaben der Lymphangiosis und Angiomatosis carcinomatosa.

Ein weiteres, nicht beeinflussbares Bias ist die Herkunft der Patientinnen, die größtenteils kaukasischer Abstammung sind, wie auch die Vergleichskollektive anderer Krebsregister. Auch das seit 2006 eingeführte Screening führt ebenfalls zu einem Bias mit Entdeckung immer kleinerer Tumoren.

2.8 Datenverarbeitung

Die Vorbereitung der Daten zur Auswertung, statistische Analysen und die Überprüfung der vorgenommenen Hypothesen erfolgte in mehreren Stufen. Dafür wurden folgende Software Programme verwendet: Excel 2010, Word 2010, OCDM-Verfahren des OSP (Dippon et al. 2002; Klenk et al. 2009). Für die Entstehung der im Folgenden verwendeten Codierung floß auch die Histologiearbeit zu Überlebensunterschieden von invasiv duktalem und lobulärem Karzinom von Fritz et al. (2011) ein.

Alle Datensätze wurden vom Onkologischen Schwerpunkt in Stuttgart erhoben und aus diesem als csv Dateien ausgelesen. Es lagen 6 Unterdateien vor: stamm.csv, ab.csv, thera.csv, rez.csv, erst.csv und er_histo.csv. Diese Datenbanken enthalten unterschiedliche Zeilenzahlen. Der Primärschlüssel ist die Spalte mit der Bezeichnung code. Diese entspricht der Patientenidentifikation. Die 6 Unterdateien wurden in 6 R-Dateien (data.frame) überführt. Diese 6 Tabellen wurden dann in eine k*n Tabelle überführt. Mit dieser Tabelle wurden dann die endgültigen Auswertungen durchgeführt.

2.9 Statistische Methoden

Die Datenauswertung erfolgte unter R (R Development Core Team, 2008). Dabei wurden außer den Basisfunktionen folgende Funktionen benutzt: Survival (Version

2.15.2) und graphics. Für normalverteilte Größen wurden der t Test angewendet und für nicht-parametrische Verteilungen der Wilcoxon und Kruskal Wallis Test. Für die Überlebensberechnungen kamen die Kaplan-Maier Technik und die Cox-Regressionsanalyse zur Anwendung. P Werte < 0,05 wurden als signifikant und p-Werte < 0,0001 als hochsignifikant und p = 0 als sehr hochsignifikant bewertet. Bei der Erstellung der R Scripte waren Sven Goletz und Dr. med. P. Fritz behilflich. Spezielle R Scripts wurden hergestellt für die Überführung der OSP Dateien in eine gemeinsame k*n Tabelle. Für die Auswertung in R wurden die „packages“ „survival“, „graphics“ und „stats“ verwendet.

p > 0,05	nicht signifikant
p < 0,05-0,0001	signifikant
p < 0,0001	hochsignifikant
p = 0	sehr hochsignifikant

Tabelle 6: p-Werte und Signifikanz

2.10 Auswahl der Zielvariablen für die Überlebensanalysen

Die möglichen Zielvariablen für die Überlebensanalysen können entweder der Tod sein oder das Auftreten des Rezidivs. Beim Auftreten des Todes gibt es verschiedene mögliche Unterscheidungen:

- Nur der Tod aus Tumorursache wird berücksichtigt.
- Jeder Sterbefall wird als Event gewertet. Bei den uns zur Verfügung stehenden Daten mit unzureichender Ermittlung der Todesursache wurde das OVS als Zeitspanne zwischen Erkrankung (Operationstermin) und Tod definiert oder im Überlebensfall als Zeitspanne zwischen Diagnosedatum und letztem Patientenkontakt. Das Event = Tod wurde als 1 kodiert.

Bei der Ermittlung des rezidivfreien Intervalls (RFS = relapse free survival) wurde die Zeitspanne zwischen Diagnosedatum und Datum des Rezidivs oder Datum des Todes zugrunde gelegt. Die Differenz zwischen OVS und RFS wurde als ungenauer Parameter für die Verlässlichkeit der Dateneingabe des Rezidivs gewertet. Eine geringe Zeitdiffe-

renz zwischen beiden Werten kann als grobes Indiz für eine schlechte Erfassung des Rezidivstatus gewertet werden.

2.11 Speicherung der Datensätze für eventuelle spätere Kontrollen

Alle Daten werden auf dem Server des OSP und auf dem Rechner des Doktoranden und von Dr. Fritz (Mitbetreuer der Arbeit) gespeichert für eventuelle spätere Auswertungen in Form einer R Datei mit nachfolgender Bezeichnung:

```
load(("E:\\MammakarzinomOSP\\TrautmannBestätigungserie\\Bestätigung\\ANALYSE  
N_DATENBANKv13.RData"))
```

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Patienten nach Basisdaten

Insgesamt wurden 18558 Patientinnen in die OSP Mammakarzinomdatenbank eingegeben. Die Rate der Patientinnen, die keine Erfassung ihres Krankheitsfalles wünschten, lag unter 0,5 %. Diese Patienten werden von vornherein nicht in der Statistik berücksichtigt. Von der oben genannten Gesamtzahl müssen 30 nicht verwertbare Datensätze subtrahiert werden, so daß die Gesamtzahl bereinigt bei **18528** liegt.

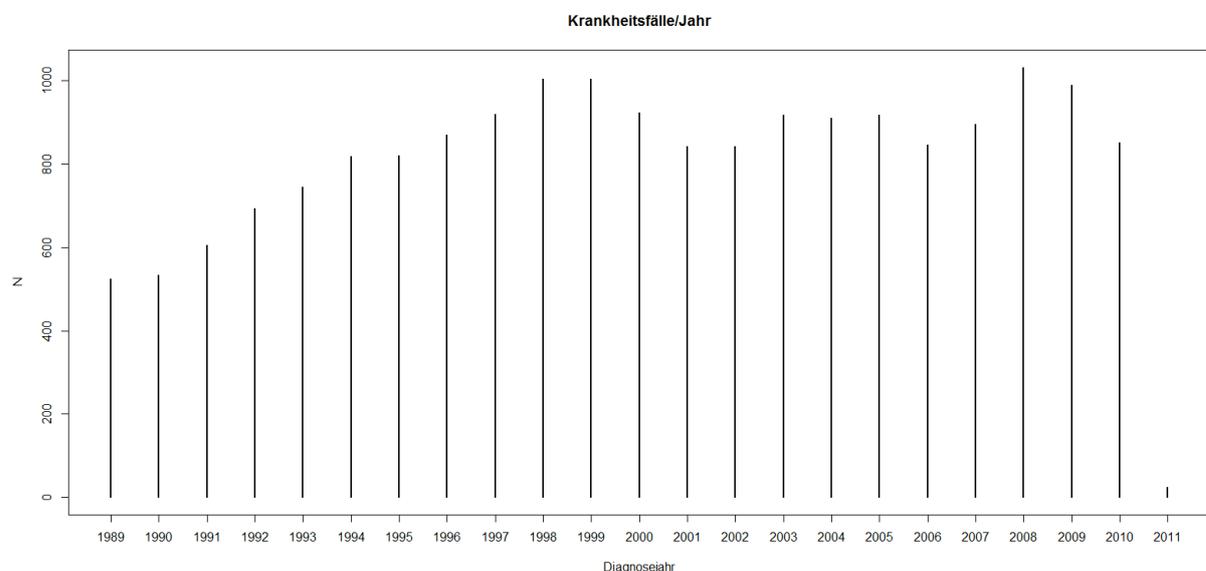


Abbildung 1: jährliche Häufigkeit der gemeldeten Krankheitsfälle im OSP

Die Krankheitsfälle pro Jahr sind in Abb. 1 in einem Balkendiagramm aufgeführt. Die wenigen Krankheitsfälle in 2011 erklären sich durch die in dieser Dissertation nur bis zum 31.03.2011 erfassten Mammakarzinompatientinnen.

In der nachfolgenden Tabelle ist das Gesamtkollektiv nach durchschnittlichem Alter und Nachbeobachtungszeit aufgeteilt.

Variable	N	Kommentar
Gesamtzahl	18558	
Geschlecht		
Männlich	0	Männliche Mammakarzinome sind ausgeschlossen ebenso wie CA in situ
weiblich	18558	
Alter		
Mean	59,92	
SD	13,26	
Median	58,89	
Range	18,2-101,4	
Follow up		
Mean	6,84	
SD	5,25	
Median	5,67	
Range	0-21,90	

Tabelle 7: Basisdaten der Studienpatienten

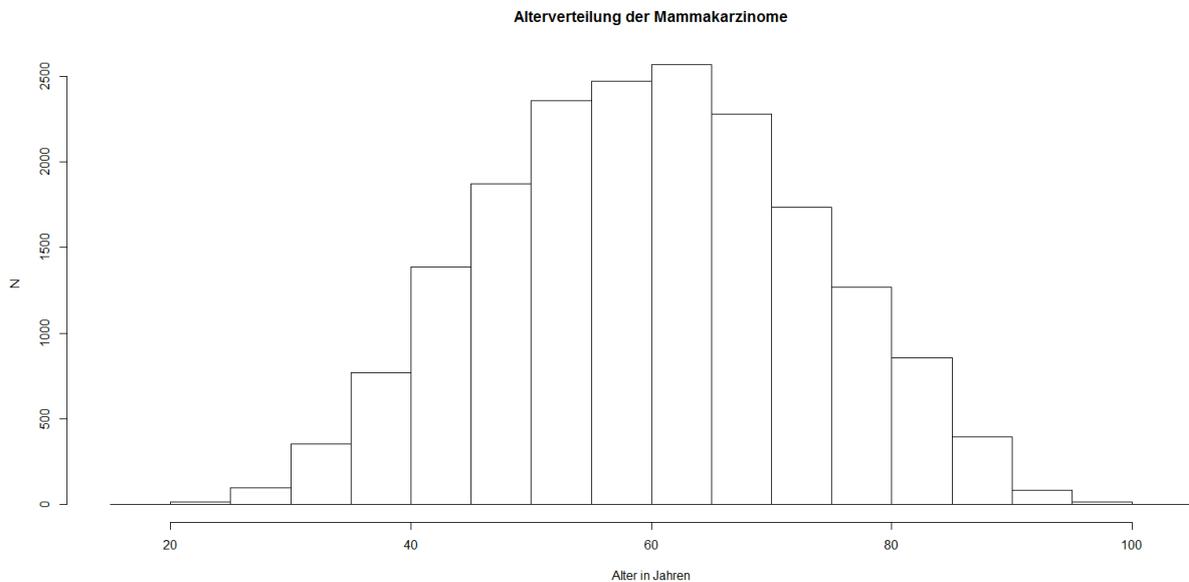


Abbildung 2: Altersverteilung der Studienpatienten

Das Balkendiagramm des Patientinnenalters bei Erstdiagnose weist eine symmetrische Verteilung auf. Der Mittelwert liegt bei 59,92 Jahren, die jüngste Patientin war zum Diagnosezeitpunkt 18,2 Jahre die älteste Patientin 101,4 Jahre. Von den ursprünglich analysierten Patientinnen sind 12947 am Leben und 5581 verstorben. Dies entspricht einer prozentualen Sterberate von $5581/12947+5581= 30,12\%$. In den Todesfallzahlen sind sowohl tumorbedingte als auch nicht tumorbedingte Todesfälle eingegangen.

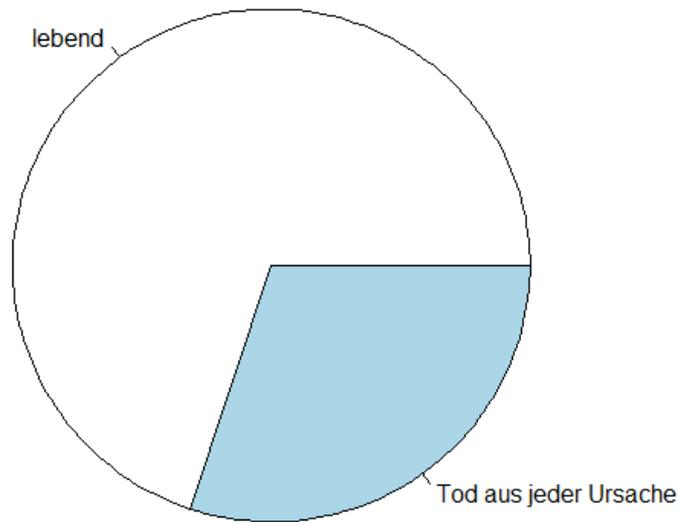


Abbildung 3: Anteil der verstorbenen Patienten ohne Angabe der Todesursache

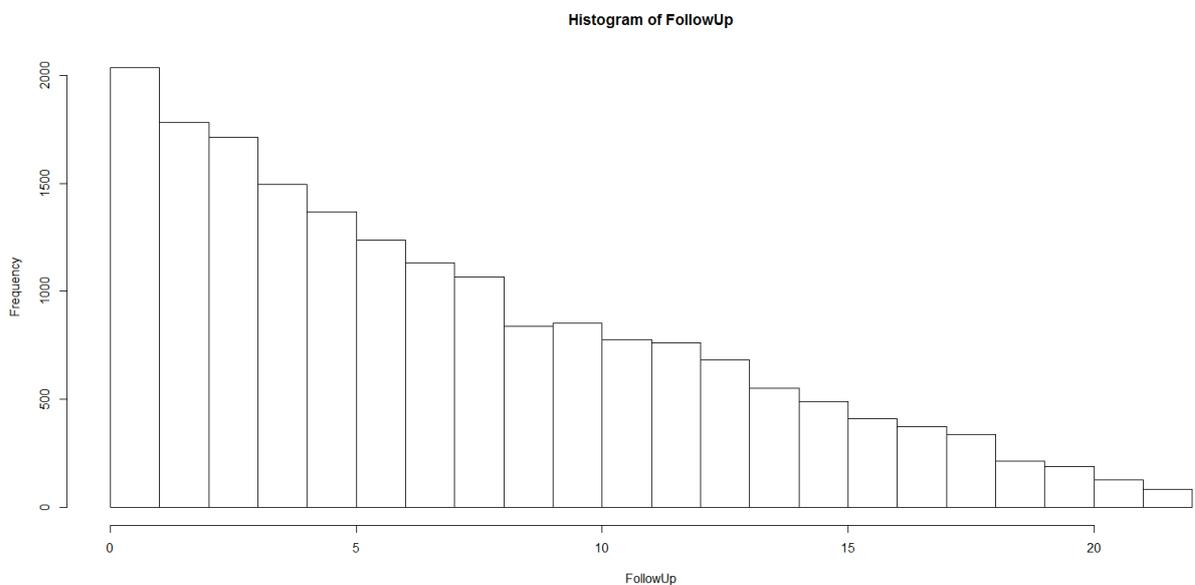


Abbildung 4: Follow-up Zeit im Überblick

In Abbildung 4 zeigt sich bei einer rechtsschiefen Verteilung, dass bei über einem Drittel der Patientinnen der Beobachtungszeitraum unter 5 Jahren liegt.

3.2 Pathomorphologische Daten der Patienten

Die folgenden Einteilungen der Tumorgrößen richten sich nach der TNM-Klassifikation der UICC (Union for International Cancer Control). Dabei steht „T“ für Tumorgöße, „N“ für Lymphknotenmetastasen und „M“ für Fernmetastasen. Auf diese Einteilung basieren die fünf Stadien der UICC (Wittekind et al 2003; Sobin et al 2009).

pT-Primärtumor	
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ und Morbus Paget der Mamille
pT1	Tumor max. Durchmesser $\leq 2,0$ cm
pT1mic	Mikroinvasion $\leq 0,1$ cm
pT1a	$< 0,5$ cm
pT1b	$> 0,5$ bis 1 cm
pT1c	$> 1,0$ bis 2,0 cm
pT2	Tumor max. Durchmesser $> 2,0$ bis 5,0 cm
pT3	Tumor max. Durchmesser $> 5,0$ cm
pT4	Tumor jeder Größe mit diskreter Ausdehnung in die Brustwand und/oder die Haut
pT4a	Mit Ausdehnung bis zur Brustwand
pT4b	Mit Ödem, Ulzeration oder Satellitenmetastasen der Brusthaut
pT4c	pT4a und pT4b zusammen
pT4d	Inflammatorisches Karzinom
pN-Regionäre Lymphknoten	
pNX	Keine Beurteilung möglich
pN0	Keine regionären Metastasen
pN1	pN1mi Mikrometastasen ($> 0,2$ mm < 2 mm)
	pN1a Metastasen in 1-3 axillären LK
	pN1b Art. mammaria LK-Metastasen (mikroskopischer Tumorzellen-nachweis im Sentinel-LK, klin. inapparent)
	pN1c Metastasen in 1-3 axillären LK und Art. mammaria LK-Metastasen (mikroskopischer Tumorzellen-nachweis im Sentinel-LK, klin. inapparent)
pN2	pN2a Metastasen in 4-9 axillären LK (mindestens 1 Tumorzellenverband $> 2,0$ mm)
	pN2b Metastasen in LK der Art. mammaria (klin. apparent) in Abwesenheit axillärer LK-Metastasen

pN3	pN3a	≥ 10 axilläre LK-Metastasen (min. 1 Tumorzellenansammlung > 2,0 mm oder ≥ 10 infraklavikuläre LK)
	pN3b	≥ 3 Art. mammaria LK-Metastasen (klin.apparent) und ≥ 1 axilläre LK-Metastase; Oder Metastasen in ≥ 3 axillären LK sowie Befall von LK der Art. Mammaria (mit mikroskopischem Tumorzellennachweis im Sentinel-LK, klinisch inapparent)
	pN3c	Supraklavikuläre LK-Metastasen
pM-Fernmetastasen		
MX		Beurteilung von Fernmetastasen nicht möglich
M0		Keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen vorhanden (ipsilaterale supraklavikuläre LK-Metastasen eingeschlossen)

Tabelle 8: TNM-Klassifikation (nach UICC)

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II A	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
III B	T4	N0, N1, N2	M0
III C	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 9: UICC-Stadien

Tabelle 10 zeigt die TNM-Verteilung des OSP-Kollektivs an. Zudem sind auch die UICC-Stadien der Patientinnen dokumentiert.

Bei den meisten Patientinnen liegt das Stadium II mit 44,72 % vor. Am häufigsten befinden sie sich im Tumorstadium T1 (46,97 %), ohne Lymphknotenbefall (59,64 %) und Fernmetastasen (94,36 %).

Variable	N	%	Log-rank	p
Stage				
I	6051	36,78	4410	<< 0,00001
II	7356	44,72		
III	2088	12,69		
IV	955	5,81		
Missing values	2078	11,21		

T				
1	8354	46,97		
2	7200	40,48		
3	1013	5,7	2045	<< 0,00001
4	1218	6,85		
Missing values	743	4,01		
N				
0	10396	59,64		
1	5400	30,98		
2	1195	6,86	1647	<< 0,00001
3	438	2,51		
Missing values	1099	5,93		
M				
0	15989	94,36		
1	955	5,64	3351	<< 0,00001
Missing values	1584	8,55		

Tabelle 10: TNM Basisdaten

Tabelle 12 zeigt die Verteilung des Tumorgradings der Patientinnen. Mit 64,22 % (10478) lag bei den meisten Patientinnen ein mäßiger Differenzierungsgrad vor. Bei 11,94 % (2213) Patientinnen fehlte die Angabe des Gradings. Für das Grading wird die Einteilung nach Elston und Ellis bzw. die modifizierte Version von Scarf, Bloom und Richardson empfohlen. Für die Tumordifferenzierung bildet man eine Scoresumme aus Tubulusformation, Kernpleomorphie und Mitoserate (Elston und Ellis 1991; Bloom und Richardson 1957; Kreienberg et al 2010). Das Elston und Ellis Grading ist in den OSP Datensätzen nicht oder nur in Einzelfällen angegeben, so dass unsere Analysen sich auf das in Deutschland übliche gröbere dreistufige Grading beschränken. Dabei entspricht das Grading G1 dem Elston Grade 3-5. G2 ist entweder Elston Grad 6 oder 7. G3 deckt die verbleibenden Elston Grade 7 und 8 ab.

Tubulusbildung	< 75 %	1	
	10-75 %	2	
	< 10 %	3	
Kernpleomorphie	gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate	0-5/10 HPF*	1	
	6-11/10 HPF*	2	
	≥ 12/HPF*	3	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3, 4, 5	gering	G1	gut differenziert
6, 7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8, 9	hoch	G3	schlecht differenziert
* HBF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße entsprechend. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.			

Tabelle 11: Grading nach Scarff, Bloom und Richardson (Bloom und Richardson 1957)

Variable	N	%	Log-rank	p
Grading			130	<< 0,00001
G1	1721	10,55		
G2	10478	64,22		
G3	4116	25,23		
Missing values	2213	11,94		
Lymphangiosis	carcinomatosa			
L			185	<< 0,00001
0	3397	60,89		
1	2182	39,11		
Missing values	12949	69,89		
Angiosis	carcinomatosa			
V			150	<< 0,00001
0	4298	95,53		
1	201	4,47		
Missing values	14029	75,72		

Tabelle 12: weitere im TNM Klassifizierungsschema vorgesehene Deskriptoren (nach UICC)

Lymphangiosis und Angiosis carcinomatosa sind in geringer bis sehr geringer Fallzahl dokumentiert. Die Fehlwerte liegen bei über zwei Drittel der Gesamtzahl (12949 bzw. 14029), so dass die Frage einer Lymphangiosis carcinomatosa anscheinend nur bei dedizierten Fragestellungen wie z.B. beim inflammatorischen Mammakarzinomen zu beantworten war.

In Tabelle 13 ist der Hormonstatus der Mammakarzinompatientinnen aus dem OSP Kollektiv zusammengefasst. Von 16.233 Patientinnen wurde der ER-Status bestimmt. 12.415 Patientinnen hatten einen IRS (immunreaktiver Score) von ≥ 2 (siehe Tab. 11) und wurden somit als ER-positiv bewertet. Bei 2295 Frauen (12,39 %) wurde der ER-Status nicht bestimmt.

Bei 16.177 Patientinnen wurde der PR-Status erhoben. 10.895 Patientinnen hatten einen IRS von ≥ 2 , so dass deren Karzinome als PR-positiv eingestuft wurden. Von 2351 Patientinnen (12,69 %) liegt kein PR-Status vor.

Variable	N	%	Log-rank	p
ER			115	$\ll 0,00001$
0	3521	21,69		
1	297	1,83		
2	507	3,12		
3	364	2,24		
4	1061	6,54		
6	1776	10,94		
8	4793	29,53		
9	1401	8,63		
12	2513	15,48		
Missing values	2295	12,39		
PR			241	$\ll 0,00001$
0	4797	29,65		
1	485	3,00		
2	1163	7,19		
3	457	2,82		
4	1665	10,29		
6	1856	11,47		
8	3325	20,55		
9	1087	6,72		
12	1342	8,30		
Missing values	2351	12,69		
Ki 67	Nicht dokumentiert			
cerbB2			10,8	0.013
0	2920	38,89		
1	2520	33,56		
2	956	12,73		
3	1114	14,83		
Missing values	11018	59,47		

Tabelle 13: biologische Prognosefaktoren und Therapiepraediktoren

3.2.1 Therapiedaten bei Standardkodierung (OSP)

Im OSP wurden u.a. Operationen, Bestrahlungen und Chemotherapien tabellarisch dichotom mit ja und nein eingeteilt und in freier Textform dokumentiert.

Variable	Kommentar	N	%
Operative Therapie Ja Nein	Keine Subtypisierung der Art des operativen Eingriffs, lediglich Dokumentation von mindestens einem operativen Eingriff	18016 512	97,24 2,76
Radiologische Therapie Ja Nein	Keine Subtypisierung der Art der radiologischen Therapie	12273 6255	66,24 33,76
Chemotherapie Ja Nein	Keine Subtypisierung der Art der Chemotherapie	7873 10655	42,49 57,51

Tabelle 14: Angaben OSP bzgl. Operation, Radiatio und Chemotherapie

Nach Verarbeitung dieser Daten wurde z.B. die Anzahl der durchschnittlichen operativen Eingriffe/Patient ermittelt. Diese beliefen sich auf 2,76 Operationen, die pro Behandlungsfall dokumentiert wurden. Darunter sind natürlich Patienten mit mehreren Rezidiven oder Mehrfachtumoren enthalten, aber auch Patientinnen mit Nachresektionen wegen R1 oder R2 Einstufung bei der Erstoperation.

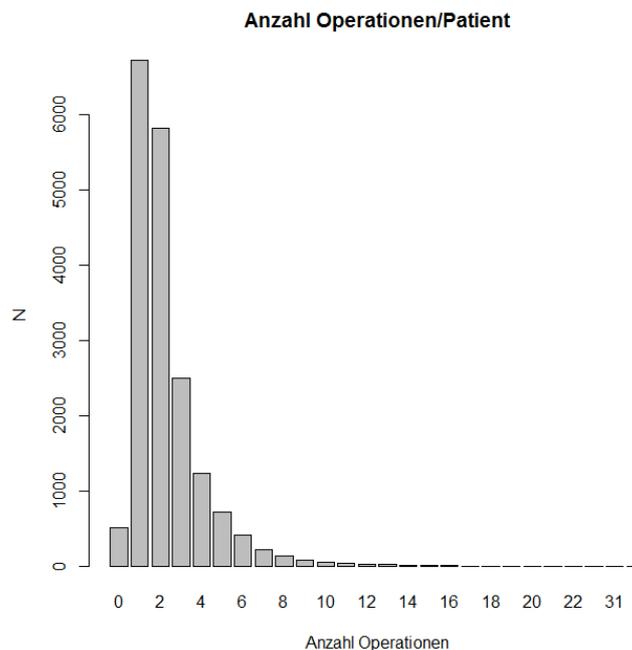


Abbildung 5: Anzahl der Operationen pro Patient

3.2.2 Chemotherapiedaten ohne Unterteilung

Mit einer systemischen Chemotherapie besteht die Möglichkeit adjuvant oder neoadjuvant Brustkrebspatientinnen zu behandeln, indem man die Rate von Lokalrezidiven, Fern- und Mikrometastasen reduziert. Neoadjuvant besteht der Therapieansatz zunächst in einer Größenreduktion des Tumors, um danach Operabilität zu erreichen. Sie wird oft mit einer endokrinen Therapie kombiniert (Kreienberg et al 2006).

In der folgenden Tabelle ist die Häufigkeit von Chemotherapien pro Patient aufgeführt. Die Auswertung der Chemotherapie ist nicht Gegenstand dieser Dissertation.

Anzahl dokumentierter Chemotherapien	Anzahl Patienten	Anzahl dokumentierter Chemotherapien	Anzahl Patienten
0	10655	17	11
1	4359	18	14
2	1689	19	6
3	658	20	5
4	370	21	7
5	180	22	7
6	172	23	3
7	102	24	2
8	57	25	4
9	55	26	3
10	38	27	2
11	25	28	3
12	39	30	2
13	17	31	1
14	16	32	1
15	11		
16	14		

Tabelle 15: Anzahl dokumentierter Chemotherapien pro Patient

Demnach haben 10655 Patienten keine Chemotherapie erhalten. Die höchste Anzahl eingetragener Chemotherapien bei einer Patientin sind 32! Bei 6708 Patientinnen und somit beim größten Anteil der behandelten Frauen liegen die dokumentierten Chemotherapien zwischen 1-3. Weiterführende Details zu den Ergebnissen der Chemotherapie der OSP Datensätze sind der Dissertation von C. Trautmann zu entnehmen (Dissertation Trautmann 2012).

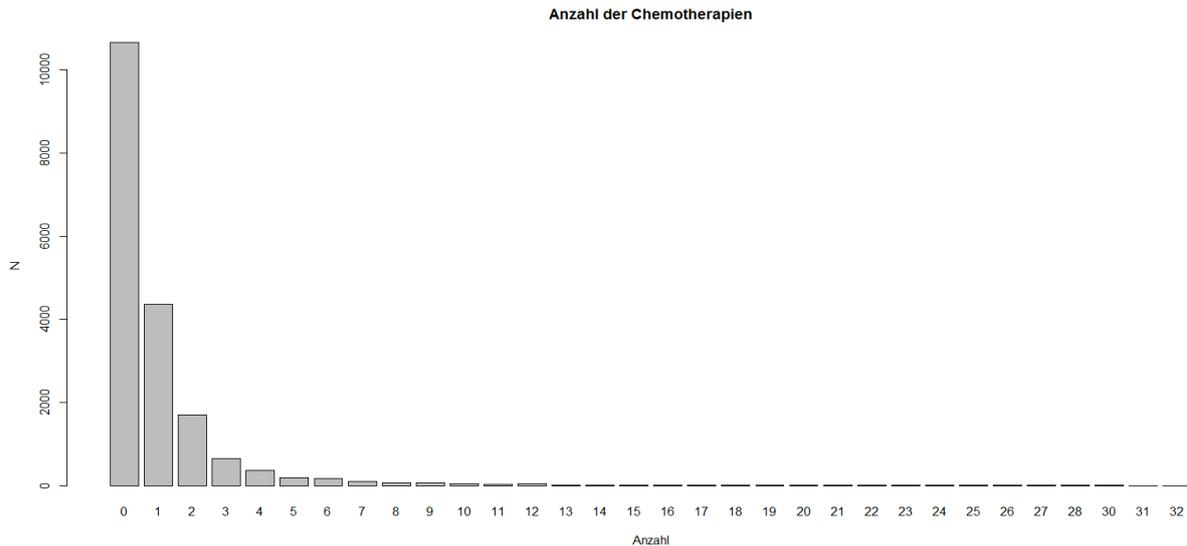


Abbildung 6: Anzahl der Chemotherapien pro Patient

3.2.3 Endokrine Therapie ohne Unterteilung

Der endokrine Therapieansatz besteht darin, medikamentös die hormonelle Situation zu beeinflussen. Dabei stehen sogenannte selektive-ER-Modulatoren (SERM) wie z.B. Tamoxifen als kompetitiver Antagonist am Östrogenrezeptor oder Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH) zur Verfügung, die durch kontinuierliche Gabe über zentrale hypophysäre Mechanismen zu einer Reduktion der Östrogen- und Progesteronsynthese bei prämenopausalen Frauen führen, im Sinne einer chemischen reversiblen Kastration.

Postmenopausal werden Aromatasehemmer angewendet, die die Umwandlung von Androstendion in Östron bzw. Testosteron in Östradiol hemmen (Löffler und Petrides 2002). So ist die Auswahl der endokrinen Therapie zum einen vom Hormonrezeptor-Status des Karzinoms und zum anderen vom Menopausenstatus der Patientin abhängig. Auch chirurgisch durch Ovariectomie oder Bestrahlung ist ebenfalls eine Kastration möglich (Kreienberg et al 2006).

47,41 % aller Patientinnen erhielten keine Hormontherapie oder die Therapie wurde nicht dokumentiert. In 52,59 % erfolgte eine Hormontherapie (siehe Abschnitt kodierte Therapieformen).

3.2.4 Radiatio ohne Unterteilung

Von den 18528 Patientinnen erhielten 12273 (66, 24 %) eine Bestrahlungstherapie. 6255 Patientinnen wurden demnach nicht bestrahlt.

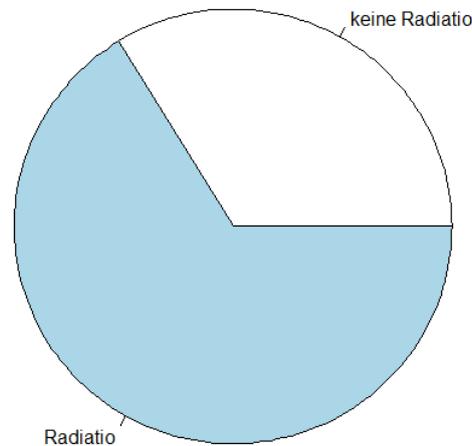


Abbildung 7: Verteilung der Radiatio

3.2.5 Bisphosphonattherapie ohne Unterteilung

4,95 % erhielten eine Bisphosphonattherapie zur Behandlung von Knochenmetastasen, was sehr gut mit der Zahl von 5,64 % der Patientinnen mit einer M1 Situation korreliert.

Der überwiegende Teil, nämlich 95,05 % (17616) der Patientinnen benötigte keine Bisphosphonattherapie.

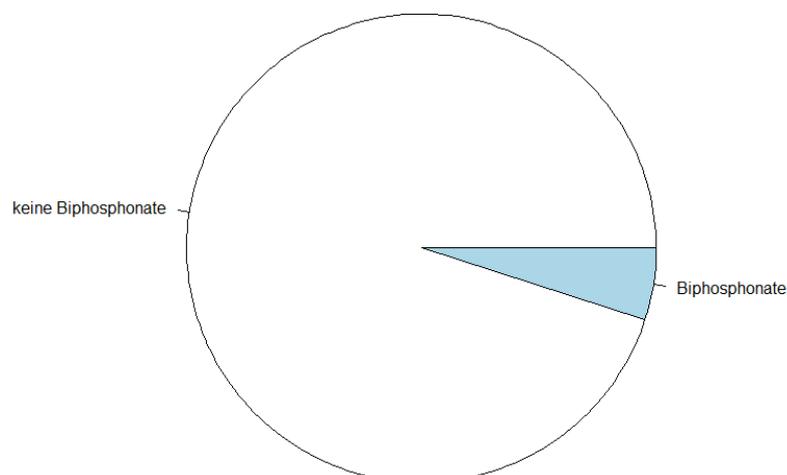


Abbildung 8: Verteilung der Bisphosphonattherapie

3.3 Erfassung der Zielvariablen für die Überlebensanalysen

In Tab. 16 wurden die Durchschnittswerte für das OVS und das RFS aufgeführt. Die mittlere Differenz zwischen erstem Rezidiv und Tod ist dabei nur 0,6 Jahre und widerspricht den klinischen Erfahrungen von durchschnittlich längeren Verlaufszeiten. Aufgrund dieser Daten wurde für die Überlebenszeitanalysen die Festlegung auf das OVS als besseres Event vorgenommen.

Kennziffer	OVS (Jahre)	RFS (Jahre)	Kommentar
mean	6,84	6,24	Differenz = 0,6 Jahre
SD	5,25	5,12	
range	0-21,90	0-21,95	
Median	5,67	4,82	Differenz = 0,85 Jahre
Verteilungstyp	rechtsschief	rechtsschief	

Tabelle 16: Gesamt OVS und RFS

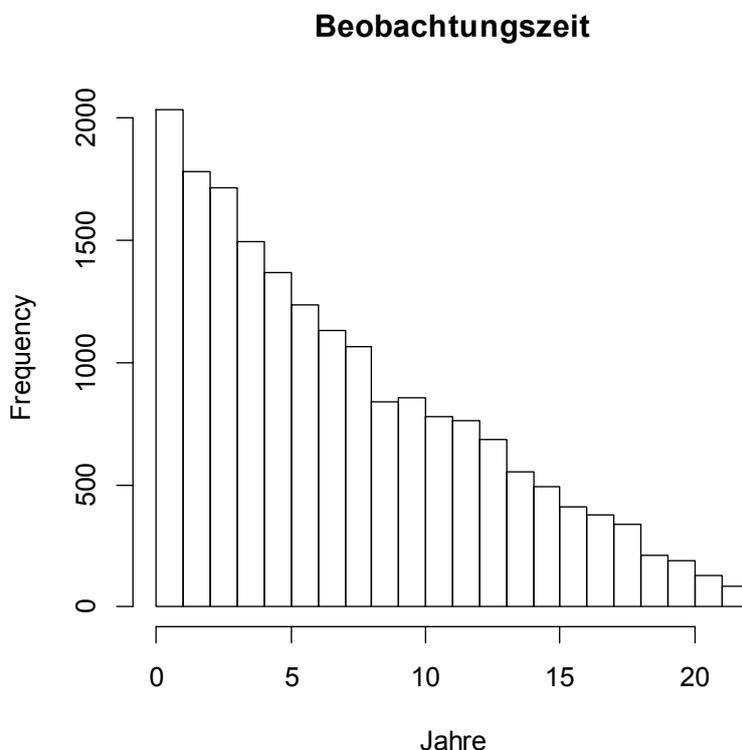


Abbildung 9: Beobachtungszeit

In Abbildung 9 ist die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der OSP-Patientinnen aufgeführt. Bei circa 40 % beträgt das Follow-up mehr als 5 Jahre.

3.4 Erfassung weiterer Therapieformen

Im Folgenden werden im OSP verwendete Abkürzungen mit Bedeutung, Häufigkeit und einem Kommentar bzgl. der Auswertbarkeit tabellarisch aufgeführt.

	Langtext	Häufigkeit: N	Kommentar
ah	Angiogenesehemmer	17	Zu geringe Fallzahl
ahb	Anschlußheilbehandlung	3	Zu geringe Fallzahl
ak	Antikörpertherapie	28	Zu geringe Fallzahl
als	Allogene Stammzelltransplantation	0	Vorgesehen, aber nicht dokumentiert
aus	Autologe Stammzelltransplantation	0	Vorgesehen, aber nicht dokumentiert
bi	Bisphosphonat-Therapie	918	Auswertbar, nicht Teil der Dissertation
br	Brachytherapie	0	Vorgesehen, aber nicht dokumentiert
ch	Chemotherapie	7873	Siehe entsprechenden Abschnitt
cr	Chemo-Radio-Therapie	2	Zu geringe Fallzahl
f	Fehlende Angabe	entfällt	Keine sinnvolle biologische Größe
fi	Fehlende Information	entfällt	Keine sinnvolle biologische Größe
ho	Hormontherapie	9744	Siehe entsprechenden Abschnitt
hy	Hyperthermie	0	Vorgesehen, aber nicht dokumentiert
ich	Immunchemotherapie	44	Zu geringe Fallzahl
im	Antikörpertherapie	671	Auswertbar, nicht Teil der vorliegenden Dissertation
kmt	KM-Transplantation	29	Zu geringe Fallzahl
op	Operation	18016	Siehe entsprechenden Abschnitt
or	Offene Radiumuklide	0	Vorgesehen, aber nicht dokumentiert
rf	Radiofrequenzablation (RFA)	0	Vorgesehen, aber nicht dokumentiert
rj	Radiojodtherapie	0	Vorgesehen, aber nicht dokumentiert
rt	Radiatio	12273	Siehe entsprechenden Abschnitt
s	Sonstige	1514	Therapeutische Massnahme nicht spezifiziert
sm	Sonstige medikamentöse	1514	Therapeutische Massnahme nicht spezifiziert, Doppeldokumentation

sti	Signal-Übertragungs-Hemmstoffe (STI)	0	Vorgesehen, aber nicht dokumentiert
t	Teletherapie	0	Vorgesehen, aber nicht dokumentiert
tc	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	0	Vorgesehen, aber nicht dokumentiert
tr	Stammzelltransplantation	0	Vorgesehen, aber nicht dokumentiert
tt	Targeted Therapies	41	Zu geringe Fallzahl
ws	Aktive Beobachtung (Wait and see)	0	Vorgesehen, aber nicht dokumentiert

Tabelle 17: Standardtherapieverschlüsselung im OSP Datensatz

Neben den großen Hauptgruppen wie Operation, Chemotherapie und Bestrahlung, gibt es Therapieformen, wie z.B. Radiofrequenzablation („rf“) oder Transarterielle Chemoembolisation „(tc“), die im OSP – Kollektiv nicht oder nur äußerst rudimentär dokumentiert wurden. Andere Therapien wie eine Knochenmarktransplantation („kmt“) oder eine Immunchemotherapie („ich“) bieten zu geringe Fallzahlen, um damit Auswertungen durchführen zu können.

3.5 Codierte Therapiedaten

3.5.1 Übersicht über die codierten Therapieformen

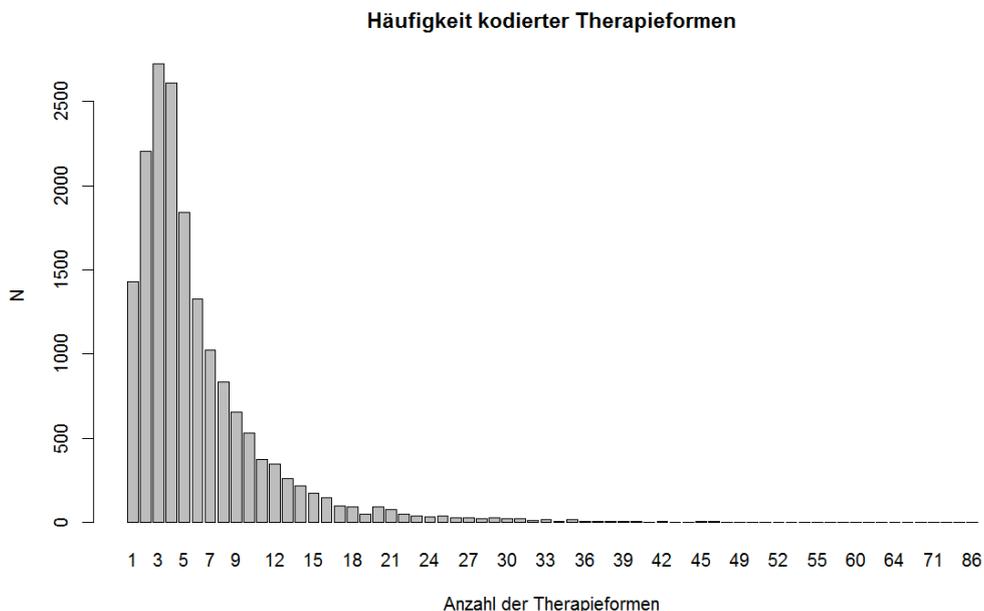


Abbildung 10: Überblick über die Anzahl der codierten Therapieformen pro Patient

Es zeigt sich somit in Abb. 10, dass im Durchschnitt 3-7 Therapieformen/Patient kodiert wurden. Die Patientin mit den meisten kodierten Therapieformen umfasst 86 Codierungen.

3.5.2 Codierte operative Therapie

Die chirurgischen Theapiemöglichkeiten beginnen mit dem Großbuchstaben „C“. Hierbei stehen diverse Codierungen operativer Therapieformen zur Verfügung, angefangen von einer Ablatio („C.AM000.“) über eine brusterhaltende Operation (C.BET000.“) oder Lumpektomie („C.LPE00.“), bis hin zu einer Exzisionsbiopsie kombiniert mit einer Sentinellymphonodektomie („C.LPEAL.“).

Nach Angabe der Operation erfolgt die Seitenangabe (rechts oder links →“.010.“, bzw. beidseits →“.020.“). Im nächsten Feld wird der Therapieansatz wie z.B. adjuvant („.02.“) oder neoadjuvant („.03.“) angegeben. Schließlich sind in zwei weiteren Codierfeldern genauere Angaben über die durchgeführte Operation möglich, wie z.B. die Möglichkeit eine Mastektomie („C.ME000.“) zusätzlich als subtotal („.27.“) zu verschlüsseln.

3.5.3 Codierte radiologische Therapiedaten

Die aus 7 Elementen bestehende Codierung zeigt die in Tab. 18 angegebene Häufigkeitsverteilung. Der Buchstabe „D.“ klassifiziert dabei die Zuordnung als Bestrahlungstherapie in der OSP Datei im Stringfeld für die Therapiebeschreibung.

Codierung	Kurzbeschreibung	N	Ist eine Auswertung sinnvoll
D.RT100	Mamma	4257	Wenn die Antwort Ja lautet, ist die untersuchte Fragestellung: Profitieren die Patientinnen von der Bestrahlung im Gegensatz zu den nicht bestrahlten?
D.RT1R0	Mamma/Thoraxwand	404	Ja, kann man mit D.RT100 zusammenfassen
D.RT101	Mamma Gewebe	0	Nicht dokumentiert
D.RT102	Areola	0	Nicht dokumentiert
D.RT103	Mamille	0	Nicht dokumentiert

D.RT140	Narbe Mamma	1	Nein, zu kleines N
D.RT141	Narbe Mamille	0	Nicht dokumentiert
D.RT1R1	Narbe Mamma/Thoraxwand	3	Nein, zu kleines N
D.RT160	Haut Mamma	0	Nicht dokumentiert
D.RT161	Haut Mamille	0	Nicht dokumentiert
D.RT1R2	Haut Mamma/Thoraxwand	0	Nicht dokumentiert
D.RT212	Thorax	34	Ja, kann man mit D.RT213 zusammenfassen
D.RT213	Thoraxwand	1136	Ja
D.RT232	LK Thoraxwand	0	Nicht dokumentiert
D.RT233	LK Thoraxwand	0	Nicht dokumentiert
D.RT252	Narbe Thorax	0	Nicht dokumentiert
D.RT253	Narbe Thoraxwand	6	Nein, zu kleines N
D.RT272	Haut Thorax	0	Nicht dokumentiert
D.RT273	Haut Thoraxwand	1	Nein, zu kleines N
D.RT400	Leer (hier gibt es keine näheren Angaben zur Bestrahlung)	500	
D.RT401	Nicht verifizierbare Lokalisation	1	
D.RT301	Cerebrum	202	Keine sinnvolle Fragestellung
D.RT322	Wirbelsäule	561	Keine sinnvolle Fragestellung
D.RT350	Becken	141	Keine sinnvolle Fragestellung
D.RT207	LK supraclavikulär	184	Ja
D.RT2R3	Axilla/IK/SK	323	Ja
D.RT2R6	CK/SK (cervikal, supraclavikulär)	29	Nein, zu kleines N
D.RT2R0	Axilla/CK	12	Nein, zu kleines N
D.RT230	LK Mediastinum	1	Nein, zu kleines N
D.RT205	PAST(parasternal)	224	Ja
D.RT227	LK SK	1	Nein, zu kleines N
D.RT2L5	LK CK/IK/SK	1	Nein, zu kleines N
D.RM2L9	Metastase LAW	2	Nein, zu kleines N
D.RB000	Boost	2173	Ja
D.RBN00	Boost Narbe	200	Ja
Summe	Alle codierten radiologische Fälle (mit Spezifizierung)	10390	
Summe	Dokumentierte radiologische Fälle (ohne Spezifizierung)	12273	Als ja oder nein kodiert

Tabelle 18: Häufigkeiten der codierten radiologischen Therapieformen

Es zeigt sich, daß bei den radiologischen Therapien offenkundig nur wenige Codierungen in ausreichender Zahl vertreten sind, um einer statistischen Auswertung unterzogen zu werden. Nicht alle radiologischen Therapieformen sind als String Variable angegeben. Bei einem Teil der Fälle ist lediglich eine Bestrahlungstherapie dokumentiert, ohne dass diese genauer spezifiziert wurde, wobei es sich hier am ehesten um Eingabefehler handelt. Es ist ein Datenverlust von 18,12 % (10390/12273) bei der Erfassung der radiotherapeutischen Subgruppen zu berücksichtigen.

Die Elemente 3 bis 5 in der radiologischen Codierung sind als Häufigkeiten in Tab. 19-21 dargestellt.

Wertemenge des 3. Elements der radiologischen Therapiecodierung Codierung des 3. Elements	N	Bedeutung der Codierung
00	1	Eingabefehler
000	1962	Keine Seite angegeben
010	6051	Rechts oder links
014	1	Eingabefehler
020	104	beidseits
1	4	Eingabefehler

Tabelle 19: 3. Element der codierten Radiotherapie

Wertemenge des 3. Elements der radiologischen Therapiecodierung Codierung des 4. Elements	N	Bedeutung der Codierung
00	6437	leer
01	73	abgebrochen
02	1095	adjuvant
03	3	neoadjuvant
04	289	palliativ
06	2	intendiert
07	10	unterbrochen
09	1	hochdosis
41	23	hochvolt
42	8	interstitiell
43	145	percutan
51	10	Eingabefehler
53	24	Eingabefehler

Tabelle 20: 4. Element der codierten Radiotherapie

Wertemenge des 5. Elements der radiologischen Therapiecodierung Codierung des 3. Elements	N	Bedeutung der Codierung
00	8089	leer
01	12	abgebrochen
06	1	intendiert
015	2	Eingabefehler
43	15	percutan
53	1	Eingabefehler

Tabelle 21: 5. Element der codierten Radiotherapie

Das 6. Element der radiotherapeutischen Codierung wurde nicht mehr in Anspruch genommen.

Aus den Tabellen 19-21 erkennt man, dass für die Codierung der Radiatio das 3. (Seitenangabe) und 4. (Therapieansatz: z.B. adjuvant oder palliativ) Element des Codes ausreichen und die beiden letzten Elemente für diese Therapieform eine untergeordnete Rolle spielen.

3.5.4 Chemotherapie

Die Erfassung und Bewertung der unterschiedlichen Chemotherapien war nicht Aufgabe der vorliegenden Doktorarbeit (siehe dazu Promotion Trautmann 2012).

3.5.5 Codierte Hormontherapie

In unseren retrospektiven Analysen haben 6495 Patienten dokumentiert Tamoxifen in einer von 6 verschiedenen Applikationsformen erhalten. In 9744 Fällen (52,59 %) ist eine Hormontherapie dokumentiert. In 8784 Fällen wurde eine Hormontherapie nicht eingesetzt oder nicht dokumentiert. Von den 6495 Patienten mit Tamoxifentherapie haben 4505 gleichzeitig eine Radiatio erhalten.

Die Zahlen für die Gabe von Aromatase sind wie folgt: 2064 Patienten (11,14 %) haben eine dokumentierte Aromatasetherapie (Anastrozol, Exemestan, Formestan, Letrozol, Aminoglutemid) erhalten. Davon wurden 1570 Frauen zusätzlich bestrahlt und die übrigen 494 Patientinnen wurden nicht bestrahlt.

3.6 Fehlersuche und Ermittlung von potentiellen Biasfaktoren

3.6.1 Fehlersuche

Folgende Fehlerarten wurden unterschieden: bitte kurze Erläuterungen

- Systemische Fehler (3.6.2)
- Fehlende Eingaben (3.6.3)
- Falsche Eingaben (3.6.4)
- Kontrolle der Programmierung (3.6.5)

3.6.2 Systemische Fehler

Diese können in unserem Kollektiv weitgehend vernachlässigt werden, da im OSP alle Patientinnen mit Mammakarzinom erfasst werden, es sei denn, sie wünschen keine Datenerfassung. Dies wird vor jeder Erfassung eines Mammakarzinoms abgefragt. Er liegt laut Aussage eines OSP Betreuers bei $< 0,5\%$. Wir haben es damit nahezu mit der Grundgesamtheit aller Mammakarzinome unserer Region zu tun.

3.6.3 Fehlende Eingaben

Die Sicherheit, mit der Folgerungen aus retrospektiven Daten gezogen werden können, hängt wesentlich vom Ausmaß fehlender Werte ab. Dabei ist zu unterscheiden, ob fehlende Daten zufällig entstehen oder einem Bias zuzuordnen sind. Die erfassten Werte zur Kontrolle der Datenqualität sind:

- Prozentsatz von Falscheingaben
- Prozentsatz missing value für die erfassten Variablen
- Kennziffern mit Bezug zur Datenqualität:
 - ❖ Differenz OVS und RFS
 - ❖ Prozentsatz Tod und Prozentsatz Rezidiv

3.6.4 Falsche Eingaben

Bei der manuellen Eingabe der Daten sind bei einigen Tausend zu codierenden Patientinnen mit mehreren Untercodierungen Fehleingaben nicht ausgeschlossen. Es kann nicht angegeben werden, wieviel Prozent falsche Eingaben in die Auswertungen geflossen sind.

3.6.5 Kontrolle der Programmierung

Stichprobenartig wurden 50 zufällig ausgewählte Patientinnen aus der zugrunde liegenden Datenbank mit den Krankendatenblättern aus der OSP-Datenbank verglichen, um mögliche Fehlerquellen bei der Eingabe zu identifizieren. Hierfür wurde an meinem PC im Robert-Bosch-Krankenhaus eine passwortgeschützte Verbindung zur OSP-Datenbank eingerichtet, die es mir ermöglicht eingegebene RBK Datensätze abzugleichen. Beim Vergleich der beiden Datenbanken fällt auf, dass wenn Informationen unvollständig sind, dieser Verlust an Informationsgehalt immer auf Seiten der Excel-Datenbank liegt und es meist um Angaben in den operativen Therapien geht. Es finden sich aber auch in geringerer Häufigkeit unvollständige Angaben über Strahlentherapie, Chemotherapien und Hormontherapien.

Beispielsweise ist bei der Patientin mit dem Code „C03410088“ in der Excel-Datenbank nur eine Datenzeile ohne Datum für eine Operation hinterlegt. In der OSP-Datenbank sind drei Eingriffe dokumentiert, die am 2.11., 3.11. und am 9.11.1994 durchgeführt wurden, nämlich eine PE links mit Nachresektion medial und lateral, am Folgetag eine Revision und Nachresektion und zuletzt eine Axilladissektion. Zudem fehlen in der Excel-Datenbank die genauen Angaben zur Strahlentherapie.

Auch im Fall von „C03410116“ ist in der Excel-Datenbank die Operation mit einer Zeile ohne Operationsdatum kodiert, wo hingegen im OSP das Datum (27.01.1995) und die Probeexzision mit der Angabe „Tumor in toto entfernt“ gespeichert sind. Zudem wurde 4 Tage später eine Axilladissektion durchgeführt, die in der Excel-Datenbank nicht erfasst ist. Ähnlich gestaltet es sich bei Patientin „C 034101052“ bei der ebenfalls in der Excel-Datenbank die Operation mit Datum, jedoch ohne weitere Angaben gespeichert wurde. In der OSP Datenbank ist ergänzend eine BET mit Axilladissektion angegeben.

Bei Patientin „C03410478“ fehlen ebenfalls in der Excel Datenbank genaue Angaben zur operativen Therapie. Bei einer weiteren Operation ist in der Excel-Datenbank eine Zeile mehr codiert als eigentlich notwendig, da am 19.12.2008 nur eine BET mit einer Sentinelbiopsie vorgenommen wurde und kein dritter Eingriff der eine weitere Codierzeile erforderlich machen würde.

Auch bei Patientin „C03410893“ fehlen in der Excel-Datenbank detaillierte Angaben zu den Operationen. Wie mehrfach oben beschrieben sind bei folgenden Patientinnen mit den Codenummern „C034102343“, „C03410879“, „C034110013“, „C034101283“, „C03410072“, „C03410264“, „C03410418“, „C03410432“, „C03410449“ und „C03410692“ ähnliche Informationsverluste durch nicht vollständige Angaben der operativen Therapie in der Excel Datenbank entstanden.

Bei einigen Patientinnen wurde ein Detail exklusive der chirurgischen Therapien in der Excel-Datenbank unvollständig erfasst wie z.B. Angaben zu einer Radiatio oder Chemotherapie („C034102350“, „C03410897“, „C034101335“, „C034102254“, „C03410779“, „C034102828“, „C034103083“, „C034101216“).

Bei den folgenden Patientinnen mit den Codenummern „C03410335“, „C03410405“, „C03410064“, „C03410185“, „C03410779“, „C03410829“ fehlen Angaben zu den durchgeführten operativen Eingriffen und der Bestrahlung.

So lassen sich insgesamt 24 unvollständige Datensätze nachweisen, was bei einem Stichprobenumfang von 50 Patientinnen 48 % ausmacht. Darauf entfallen mit Mehrfachzählung von sechs Fällen, 87,5 % auf chirurgische Interventionen, 45,83 % auf Bestrahlungstherapien und 12,5 % der unvollständigen Angaben auf Chemotherapien. Es handelt sich dabei um eine unvollständige Abbildung der klinischen Daten in dem Sinne, dass bei Mehrfacheingriffen nur die chirurgische Intervention dokumentiert wurde und bei Bestrahlungen die genaueren Details aus dem OSP Report nicht genau abgebildet wurden. Die Angaben zur Therapie (operativer Eingriff, Hormontherapie, Chemotherapie und Radiatio) sind vollständig erfasst, wobei bei den Untergruppen, insbesondere bei den operativen Eingriffen, eine relativ hohe Rate nicht dokumentierter Eingriffe auffällt. Eine Abschätzung ($0,48 \cdot 0,33$) ergibt somit etwa in 15 % der radiologischen Therapien unvollständige Ergebnisse.

3.7 Survivaldaten und konventionelle Prognosefaktoren

3.7.1 Gesamtüberleben der UICC-Stadien

Das Gesamtüberleben der Patientinnen korreliert ebenfalls mit den UICC-Stadien. Dies erkennt man sehr gut in der Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 10.

	Anzahl n	Beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Stadium I	6051	878	1858	517,27	872,90
Stadium II	7356	2091	2173	3,11	5,92
Stadium III	2088	935	449	526,62	587,39
Stadium IV	955	677	100	3307,18	3407,07
n = 16450 Missing values = 2078					

Tabelle 22: Beobachtete und erwartete Mortalität in den verschiedenen UICC-Stadien
Log-rank: 4410, bei 3 Freiheitsgraden, p = 0, somit sehr hochsignifikant

Wie bereits anfangs erwähnt wurden die Berechnungen in R durchgeführt. Bei Werten < 0,0 hoch minus 10 wurden die Werte als 0 angegeben.

Die Bewertung des p-Wertes erfolgte wie in der unten stehenden Tabelle angegeben. Die Ergebnisse der verschiedenen UICC-Stadien sind somit als hochsignifikant einzuordnen.

Mediane Überlebenszeit der UICC Stadien					
	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Stadium I	6051	878	NA	NA	NA
Stadium II	7356	2091	16,31	15,72	17,41
Stadium III	2088	935	7,85	7,29	8,38
Stadium IV	955	677	2,31	2,07	2,60
n = 16450 missing values = 2078					

Tabelle 23: Mediane Überlebenszeit der verschiedenen UICC-Stadien

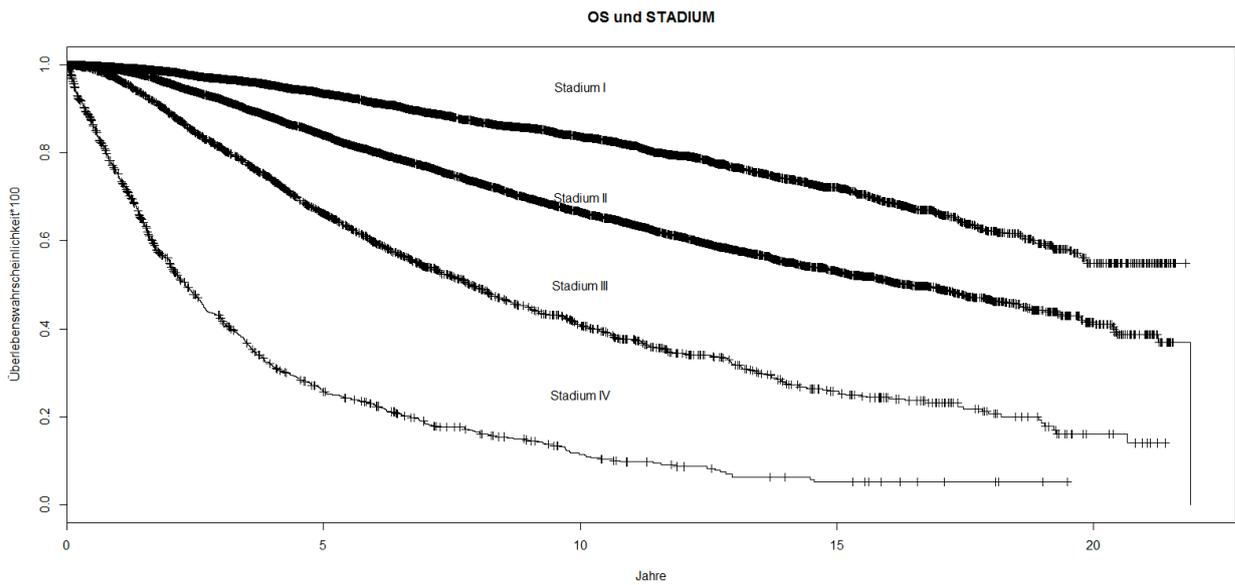


Abbildung 11: OS nach UICC-Stage

3.8 Overall - Survival nach T-Stage

In den Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich eine eindeutige Korrelation zwischen jeweiligem Tumorstadium und OS. Das mediane Überleben sinkt von pT1 mit 18,87 Jahren auf 4,41 Jahren in pT4.

In pT1 liegt die beobachtete Mortalität (1618) deutlich unterhalb der erwarteten Mortalität (2708) was sich bis in pT4 sukzessive ins Gegenteil (815 vs. 247) umwandelt.

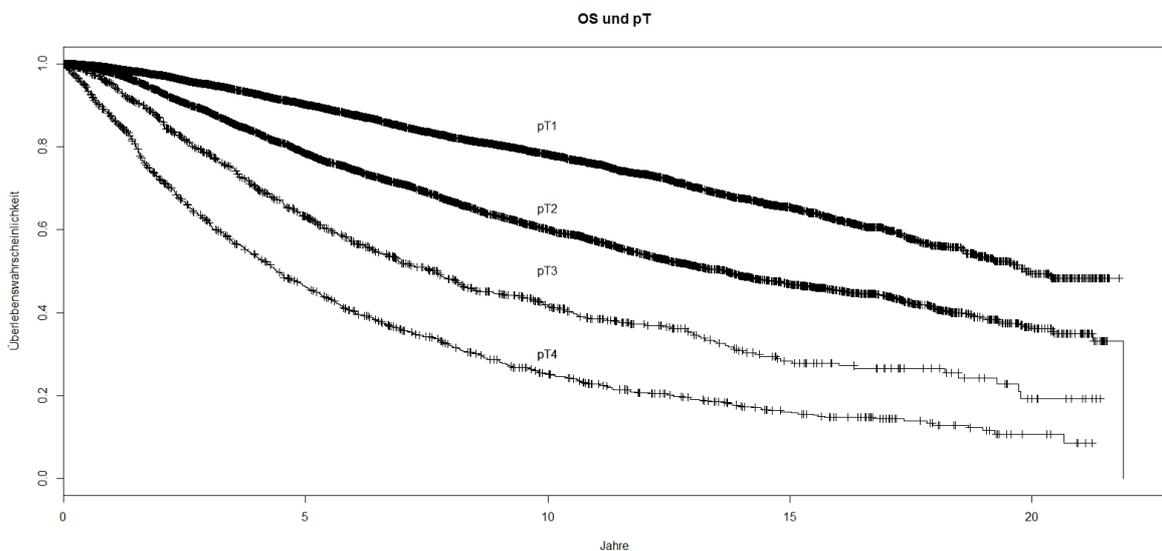


Abbildung 12: Das Gesamtüberleben nach Tumorgröße (pT)

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
pT1	8354	1618	19,87	19,22	NA
pT2	7200	2340	13,69	12,90	14,25
pT3	1013	481	7,72	6,80	8,33
pT4	1218	815	4,41	4,02	4,97
n = 17785 missing values = 743					

Tabelle 24: Medianes Überleben nach pT

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
pT1	8354	1618	2708	438,6	908,3
pT2	7200	2340	2059	38,4	63,3
pT3	1013	481	241	240,5	252,4
pT4	1218	815	247	1306,4	1373,1
n = 17785 missing values = 743					

Tabelle 25: Beobachtete und erwartete Mortalität nach pT

Log rank: 2032 bei drei Freiheitsgraden, p = 0, somit sehr hochsignifikant

3.8.1 Überleben nach Tumorgröße mit und ohne Radiatio

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Radiatio in pT1	5951	1000	NA	20,4	NA
keine Radiatio in pT1	2403	618	17,5	16,0	18,6

Tabelle 26: Medianes Überleben mit pT1-Tumor mit/ohne RT

Im pT1 Stadium liegt das Gesamtüberleben des nicht bestrahlten Kollektivs bei 17,5 Jahren (95 % KI 16,0-18,6 Jahre). Das Gesamtüberleben der bestrahlten Frauen im pT1 Stadium ist nicht berechenbar, da weniger als 50 % im Beobachtungszeitraum verstorben sind.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Radiatio in pT2	4615	1424	14,3	13,6	15,5
keine Radiatio in pT2	2585	916	12,3	11,6	13,3

Tabelle 27: Medianes Überleben mit pT2-Tumor mit/ohne RT

Das mediane Überleben des bestrahlten Kollektivs im pT2 Stadium liegt bei 14,3 Jahren (95 % KI 13,6-15,5). Die nicht bestrahlten Patientinnen überleben zwei Jahre weniger (95 % KI 11,6-13,3 Jahre)

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Radiatio in pT3	676	315	8,12	7,25	9,99
keine Radiatio in pT3	337	166	5,54	4,89	7,75

Tabelle 28: Medianes Überleben mit pT3-Tumor mit/ohne RT

Das mediane Überleben der Radiatiogruppe im pT3 Stadium liegt bei 8,12 Jahren (95 % KI 7,25-9,99). Das Gesamtüberleben der nicht bestrahlten Patientinnen ist wiederum kürzer und liegt bei 5,54 Jahre (95 % KI 4,89-7,75 Jahre).

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Radiatio in pT4	709	467	4,99	4,41	5,61
keine Radiatio in pT4	509	348	3,68	3,04	4,36

Tabelle 29: Medianes Überleben mit pT4-Tumor mit/ohne RT

Wie zu erwarten nimmt mit zunehmender Tumorgöße das mediane Überleben in beiden Gruppen deutlich ab. Es liegt bei den bestrahlten Patientinnen im pT4 Stadium bei 4,99 Jahren (95 % KI 4,41-5,61 Jahre) und bei den Patientinnen ohne Radiatio bei 3,68 Jahre (95 % KI 3,04-4,36 Jahre). Es zeigt sich somit, dass die Radiatio größenbereinigt

(nach pT) in allen Krankheitsstadien des Mammakarzinoms einen Vorteil zugunsten der Radiatio ergibt.

3.9 Overall - Survival nach nodalem Befall

Auch zwischen Nodalstatus und OS zeigt sich in den Kaplan-Meier-Kurven eine Korrelation. Nur für pN3 gibt es nach circa 7-8 Beobachtungsjahren ein besseres Outcome als für pN2, was an den geringeren Fallzahlen liegen kann.

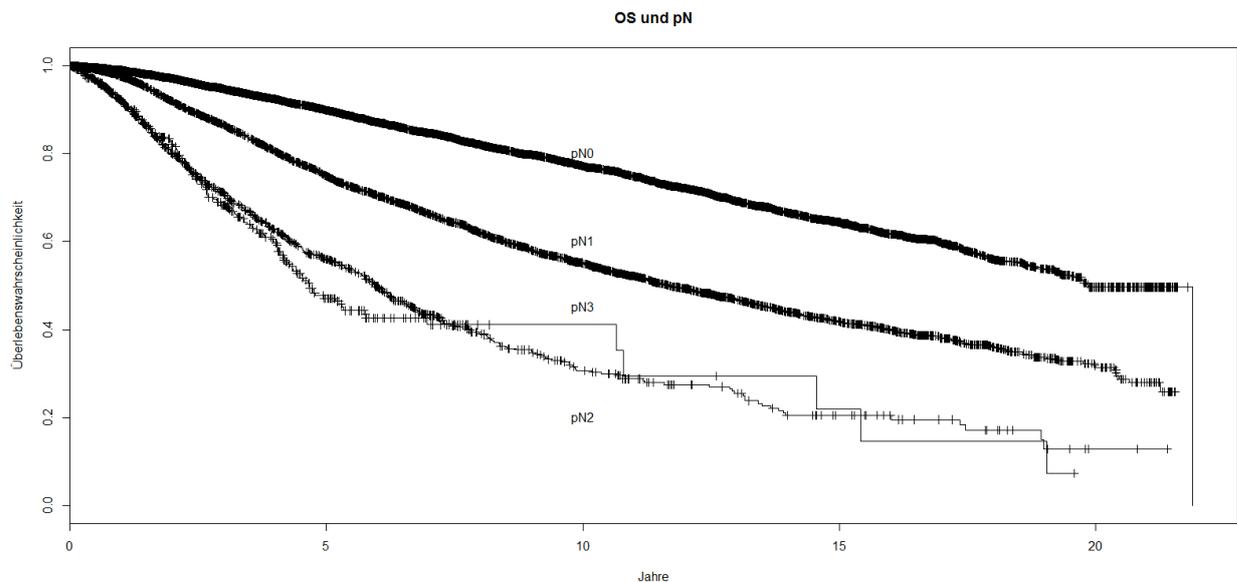


Abbildung 13: Gesamtüberleben je nach nodalem Befall.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
pN0	10396	2036	19,85	19,34	NA
pN1	5400	2146	11,68	11,19	12,41
pN2	1195	576	5,95	5,55	6,49
pN3	438	166	4,67	4,18	5,77
n = 17429 missing values = 1099					

Tabelle 30: Medianes Überleben nach pN

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
pN0	10396	2036	3146,7	392	1090
pN1	5400	2146	1528,4	250	362
pN2	1195	576	199,3	712	748
pN3	438	166	49,6	273	277
n = 17429 missing values = 1099					

Tabelle 31: Beobachtete und erwartete Mortalität nach pN

Log rank: 1646 bei drei Freiheitsgraden, p = 0, somit sehr hochsignifikant

3.10 Overall-Survival in Abhängigkeit der Metastasierung

Sehr deutlich zeigt sich das unterschiedliche Gesamtüberleben in den Kaplan-Meier Kurven mit einem großen Überlebensvorteil der 15989 metastasenfren Patientinnen (17,47 a) gegenüber den 955 Patientinnen mit Metastasen (2,31 a).

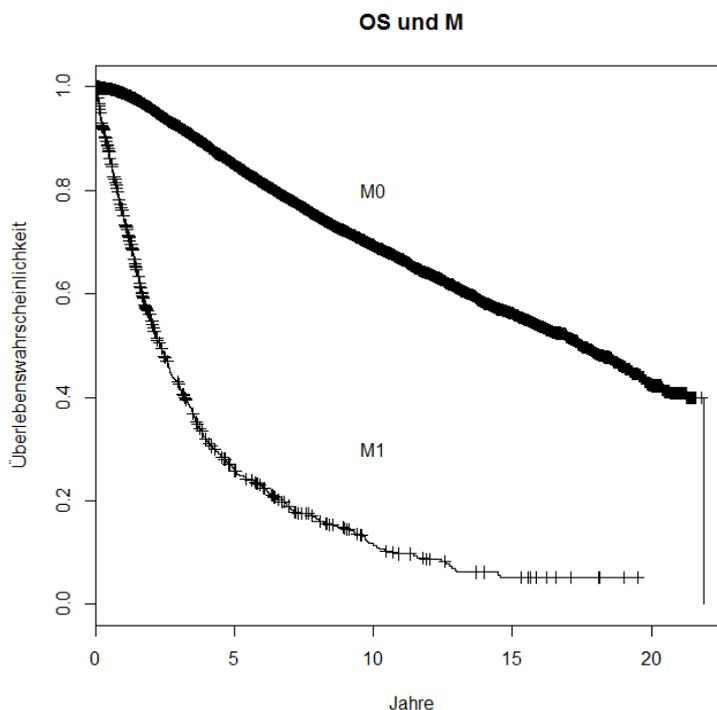


Abbildung 14: Gesamtüberleben mit/ohne Metastasen.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
pM0	15989	4081	17,47	17,05	18,05
pM1	955	677	2,31	2,07	2,60
n = 16944 missing values = 1548					

Tabelle 32: Medianes Überleben nach pM

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
pM0	15989	4081	4996	168	1603
pM1	955	677	111	2884	2962
n = 17429 missing values = 1099					

Tabelle 33: Beobachtete und erwartete Mortalität nach pM

Log rank: 3328 bei einem Freiheitsgraden, p=0, somit sehr hochsignifikant

3.11 Survivaldaten und Chemotherapie (uncodiert)

Die Analyse des Einflusses der Chemotherapie und Hormontherapie ist nicht Gegenstand der vorliegenden Promotion. Beide Therapievariablen werden daher nur oberflächlich untersucht und nur ausführlich im Zusammenhang mit der Radiatio näher analysiert.

3.12 Survivaldaten und Hormontherapie (uncodiert)

Wie oben erwähnt ist die Analyse der Hormontherapie nicht Gegenstand der vorliegenden Promotion.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Mit Hormontherapie	9744	3009	13,5	13,1	14,0
Keine Hormontherapie	8784	2572	18,3	17,4	19,2
n = 16944 missing values = 1548					

Tabelle 34: Medianes Überleben mit/ohne Hormontherapie

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Mit Hormontherapie	9744	3009	2867	6,99	14,5
Keine Hormontherapie	8784	2572	2714	7,38	14,5

Tabelle 35: Beobachtete und erwartete Mortalität mit/ohne Hormontherapie

Log rank: 14,5 bei einem Freiheitsgraden, p = 0,000142 somit hochsignifikant

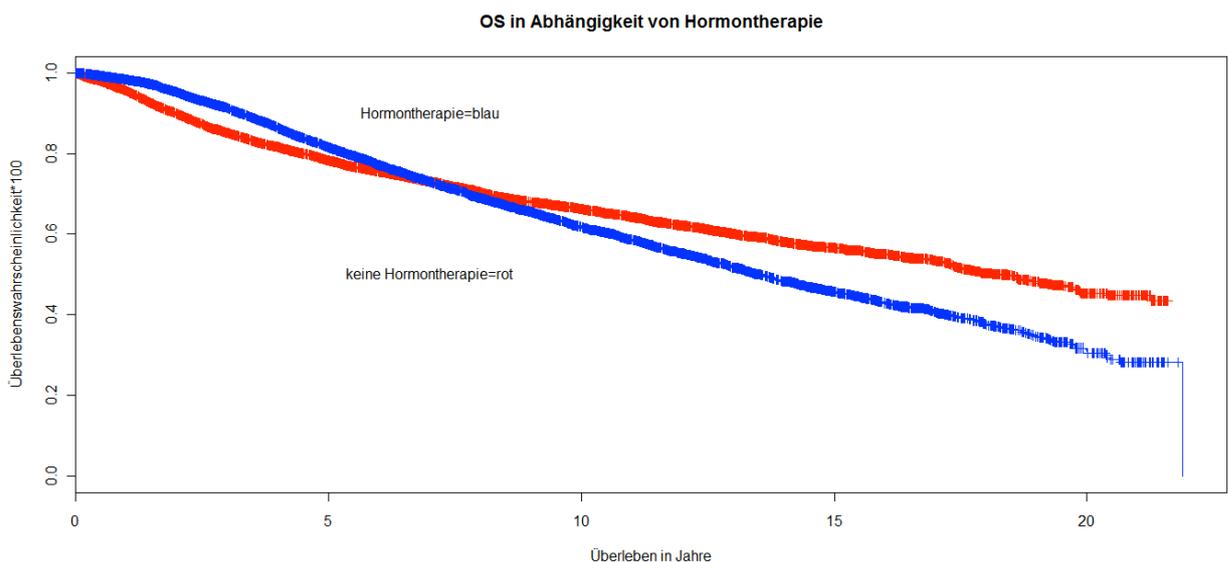


Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Hormontherapie

Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer Hormontherapie zeigt nach ca. 7 Jahren eine Verletzung der Cox-Regressionsannahme. So liegt das mediane Überleben der Patientinnen ohne Hormontherapie bei durchschnittlich 18,3 Jahren, im Gegensatz zu 13,5 Jahren beiden Patientinnen mit Hormonbehandlung. Die Verletzung der Cox-Annahme weist auf das Vorliegen einer zusätzlichen zeitabhängigen Variablen, die in unserer Untersuchung nicht erfasst wurde.

3.13 Survivaldaten und Radiatio (uncodiert)

3.13.1 Übersicht

In diesem Abschnitt wurden die Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven mit dokumentierter Radiotherapie und Patienten ohne Radiotherapie untersucht. Es handelt sich hierbei um die Rohdaten der OSP-Dokumentation, in der für einen gegebenen Patienten lediglich die Information Radiotherapie TRUE oder FALSE vorlag.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Radiatio	12273	3332	17,3	16,8	17,9
keine Radiatio	6255	2249	12,7	12,2	13,3

Tabelle 36: Medianes Überleben mit/ohne Bestrahlung

Das mediane Überleben der 12273 bestrahlten Patientinnen ohne weitere Unterteilung beträgt 17,3 Jahre (95 % KI von 16,8-17,9 Jahre). Das mediane Überleben aller nicht bestrahlten Patientinnen (6255) beträgt dagegen nur 12,7 Jahre (95 % KI 12,2-13,3 Jahre). Da diese Aufstellung nicht stadienbereinigt ist, erlaubt sie ohne weitere Bildung von Subgruppen keine sicheren Aussagen über den möglichen Nutzen einer Bestrahlungstherapie. Ein weiteres interessantes Phänomen ist der Abbildung 16 zu entnehmen. Der Unterschied im Kurvenverlauf zeigt einen vermeintlichen Vorteil der Bestrahlung vom ersten Monat an. Dies weist auf einen möglichen Bias hin.

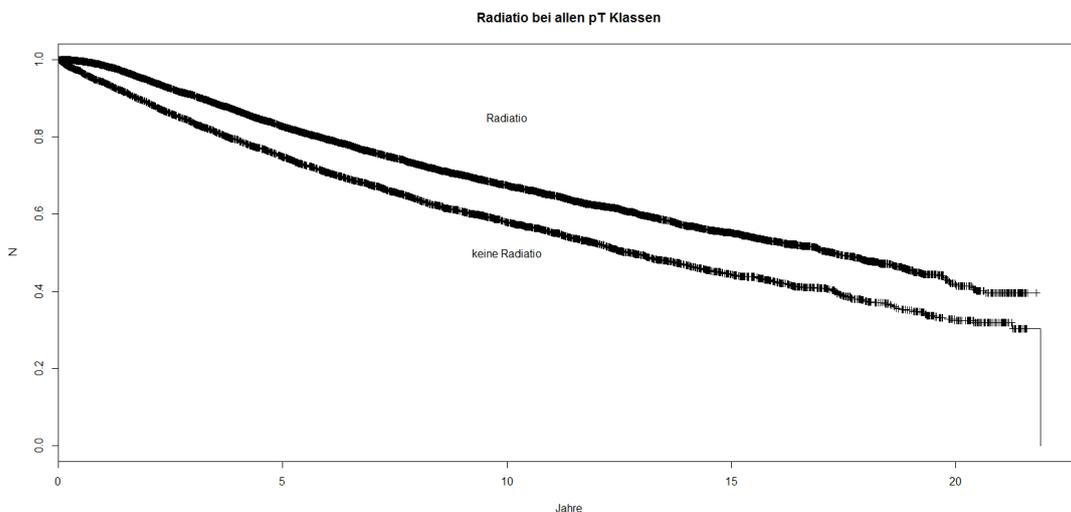


Abbildung 16: Einfluss der Radiatio ohne weitere Unterteilung der Tumorgöße auf das Gesamtüberleben

3.13.2 Therapiebenefit der Radiatio in den einzelnen Tumorstadien

Nachfolgend werden die bestrahlten Patientinnen anhand der jeweiligen Stadien nach UICC mit den korrespondierenden nicht bestrahlten Patientinnen verglichen.

Stadium I: Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen einen Überlebensvorteil der Patientinnen mit Radiatio, der vor allem im längeren Beobachtungszeitraum (über 10 Jahre) zu erkennen ist.

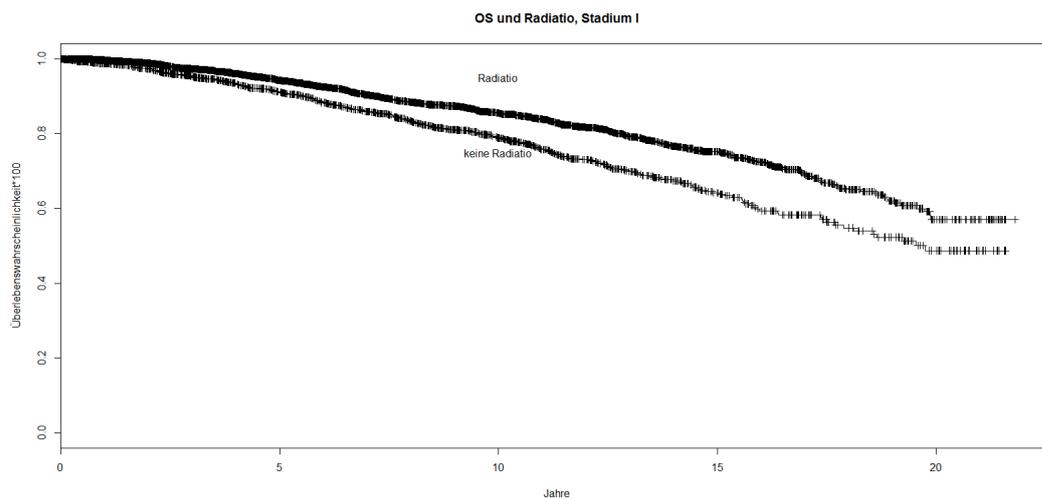


Abbildung 17: Gesamtüberleben im Stadium I, mit/ohne RT

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Radiatio im Stadium I	4423	566	NA	NA	NA
keine Radiatio im Stadium I	1628	312	19,8	17,9	NA

Tabelle 37: Medianes Überleben im Stadium I, mit/ohne RT

Im Stadium I liess sich nur das mediane Überleben der nicht bestrahlten Patientinnen berechnen, welches bei 19,8 Jahren liegt, da im bestrahlten Kollektiv nicht mehr als 50 % im Beobachtungszeitraum verstorben sind.

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Radiatio in Stadium I	4423	566	643	9,32	34,9
keine Radiatio in Stadium I	1628	312	235	25,56	34,9

Tabelle 38: Beobachtete und erwartete Mortalität im Stadium I, mit/ohne RT
Log-rank 34,9 bei einem Freiheitsgrad, p=0, somit sehr hochsignifikant

Stadium II: In diesem Stadium leben im Durchschnitt die bestrahlten Patientinnen 2,5 Jahre länger als die nicht bestrahlten Patientinnen. In Zahlen ausgedrückt leben Patientinnen mit Radiatio 17,3 Jahre (KI 95 % 16,1-18,5) und ohne Radiatio 14,8 Jahre (95 % KI 13,5-16,3).

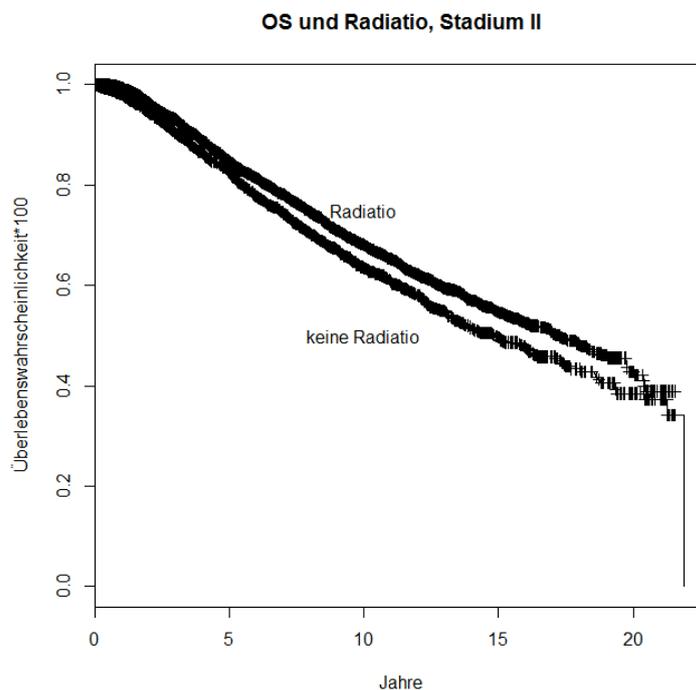


Abbildung 18: Gesamtüberleben im Stadium II, mit/ohne RT

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Radiatio im Stadium II	4912	1342	17,3	16,1	18,5
keine Radiatio im Stadium II	2444	749	14,8	13,5	16,3

Tabelle 39: Medianes Überleben im Stadium II, mit/ohne RT

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Radiatio in Stadium II	4912	1342	1421	4,37	13,7
keine Radiatio in Stadium II	2444	749	670	9,27	13,7

Tabelle 40: Beobachtete und erwartete Mortalität im Stadium II, mit/ohne RT
Log-rank: 13,7 bei einem Freiheitsgrad, p= 0,000219, somit hochsignifikant

Stadium III: Auch in diesem Stadium leben bestrahlte Patientinnen im Durchschnitt mit 8,2 Jahren (95 % KI 7,68-9,02) länger als das nicht bestrahlte Kollektiv im gleichen Stadium mit 6,67 Jahren (95 % KI 5,65-7,81).

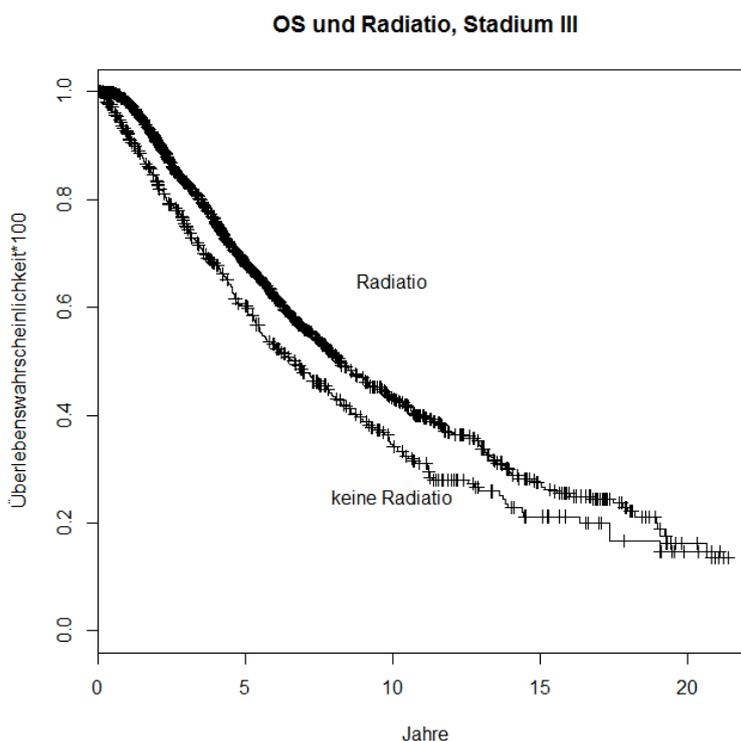


Abbildung 19: Gesamtüberleben im Stadium III, mit/ohne RT

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % CI LCL	95 % KI UCL
Radiatio im Stadium III	1557	665	8,20	7,68	9,02
keine Radiatio im Stadium III	531	270	6,67	5,65	7,81

Tabelle 41: Medianes Überleben im Stadium III, mit/ohne RT

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Radiatio in Stadium III	1557	665	713	3,23	13,6
keine Radiatio in Stadium III	531	270	222	10,36	13,6

Tabelle 42: Beobachtete und erwartete Mortalität im Stadium III, mit/ohne RT
Log-rank: 13,6 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,000224, somit hochsignifikant

Stadium IV: Nach Bestrahlung leben Patientinnen im Stadium IV durchschnittlich 2,63 Jahre (95 % KI 2,31-3,05). Patientinnen ohne Bestrahlung leben auch in diesem Stadium kürzer mit im Durchschnitt 1,74 Jahre (95 % KI 1,52-2,30).

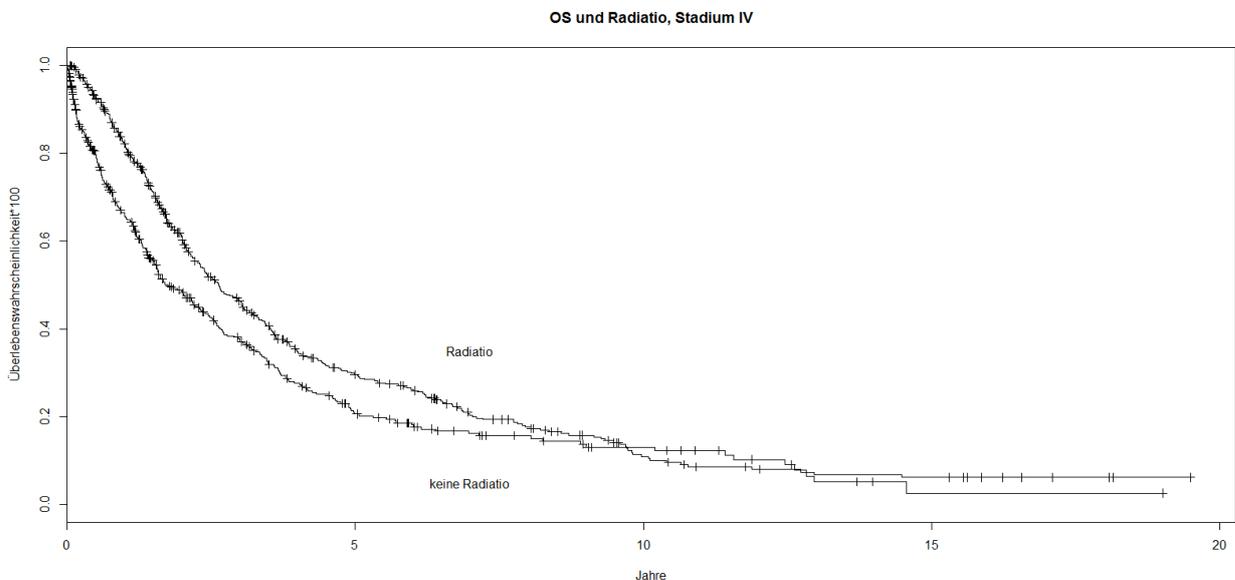


Abbildung 20: Gesamtüberleben im Stadium IV, mit/ohneRT

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Radiatio im Stadium IV	513	376	2,63	2,31	3,05
keine Radiatio im Stadium IV	442	301	1,74	1,52	2,30

Tabelle 43: Medianes Überleben im Stadium IV, mit/ohneRT

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Radiatio in Stadium IV	513	376	421	4,79	12,7
keine Radiatio in Stadium IV	442	301	256	7,88	12,7

Tabelle 44: Beobachtete und erwartete Mortalität im Stadium IV, mit/ohneRT
Log-rank: 12,7 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,00036, somit hochsignifikant

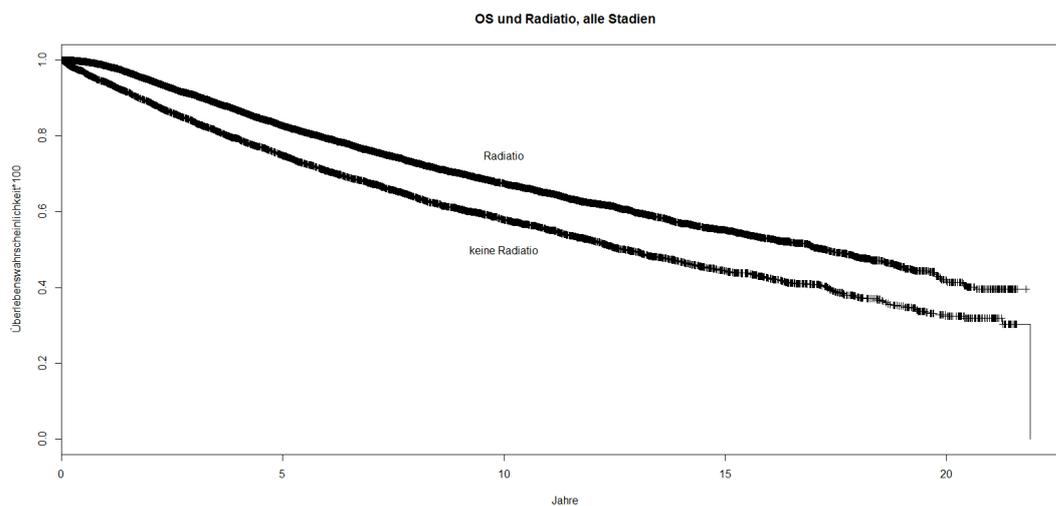


Abbildung 21: Gesamtüberleben aller UICC-Stadien zusammen, mit/ohneRT

In der graphischen Übersicht aller Patientinnen fällt der von Beginn an bestehende Vorteil der Radiatiogruppe auf, so dass von einer Auswahlbias ausgegangen werden muss. So wäre eine Hypothese, dass z.B. ältere multimorbide und vielleicht auch immobile Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nicht bestrahlt wurden. Dies wäre ein Faktor, der den unmittelbaren Vorteil der Radiatiogruppe erklären könnte.

3.13.3 Therapiebenefit der Radiatio in unterschiedlichen Altersgruppen

Es wurden 3 Altersgruppen untersucht.

- Patientinnen mit einem Lebensalter von < 50 Lebensjahren bei Therapiebeginn
- Patientinnen mit einem Lebensalter zwischen 50 und < 70 Lebensjahren bei Therapiebeginn
- Patientinnen mit einem Lebensalter von > 70 bei Therapiebeginn

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Radiatio < 50 LJ	3041	898	17,2	15,7	19,2
keine Radiatio < 50 LJ	1453	556	12,0	11,0	13,0

Tabelle 45: Medianes Überleben der unter 50 jährigen, mit/ohne RT

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Radiatio < 50 LJ	3041	898	779	2,08	7,74
keine Radiatio < 50 LJ	1453	556	286	5,65	7,74

Tabelle 46: Beobachtete und erwartete Mortalität der unter 50 jährigen, mit/ohne RT
Log-rank: 7,7 bei einem Freiheitsgrad, $p = 0,00541$, somit signifikant

In den verschiedenen Altersgruppen zeigt sich zunächst in der Gruppe der < 50 jährigen ein Vorteil der bestrahlten Patientinnen. Nach knapp 5 Jahren kommt es zu einer Verletzung der Cox-Regressionsanalyse und in der Langzeitbetrachtung profitieren signifikant Patientinnen, die keine Radiatio erhalten haben ($p = 0,00541$). Bei den 50-70 Jährigen zeigt sich kein signifikanter Benefit der Radiatio-Gruppe ($p = 0,106$). Dagegen profitiert das Patientenkollektiv der über 70-Jährigen mit Radiatio mit einem medianem Überleben von 9,2 Jahren gegenüber dem Vergleichskollektiv ohne Radiatio mit 6,75 Jahren ($p = 0$).

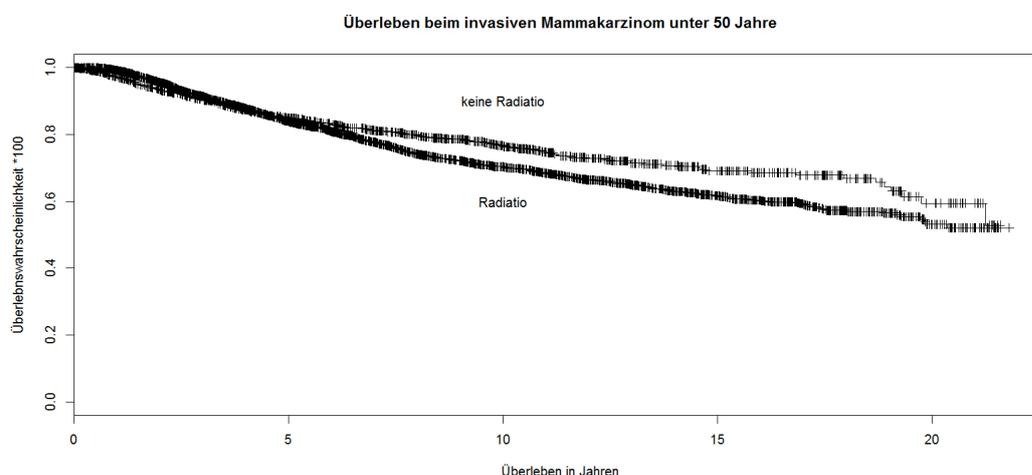


Abbildung 22: Überlebenschance der unter 50 jährigen, mit/ohne RT

In Abb. 22 wurde graphisch mittels Kaplan-Meier-Kurven die Überlebenswahrscheinlichkeit der unter 50-Jährigen mit und ohne Radiatio dargestellt. Sehr gut ist zunächst der Überlebensvorteil des bestrahlten Kollektivs zu sehen und die Verletzung der Cox - Regressionsannahme nach knapp 5 Jahren mit einem Überlebensvorteil der nicht bestrahlten Patientinnen in der Langzeitbeobachtung.

Nachbeobachtungszeit (a)	Patients at risk (N)	Überleben (%)	Standardfehler	95 % KI LCL	95 % KI UCL
1	1053	97,2	0,004896	0,963	0,982
3	874	90,2	0,009198	0,884	0,920
5	727	84,9	0,011394	0,827	0,872
10	408	76,7	0,014664	0,739	0,797
15	156	69,1	0,019355	0,654	0,730
20	31	59,4	0,037994	0,524	0,673

Tabelle 47: Nachbeobachtung der nicht bestrahlten Patientinnen < 50 Jahre

Nachbeobachtungszeit (a)	Patients at risk (N)	Überleben (%)	Standardfehler	95 % KI LCL	95 % KI UCL
1	3063	99,1	0,001644	0,988	0,995
3	2482	91,4	0,005189	0,904	0,925
5	1940	83,9	0,007098	0,825	0,853
10	1046	70,4	0,009864	0,685	0,724
15	427	61,5	0,012221	0,592	0,640
20	67	53,1	0,020857	0,491	0,573

Tabelle 48: Nachbeobachtung der bestrahlten Patientinnen < 50 Jahre

In Tab. 47 und 48 wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit der unter 50-Jährigen mit und ohne Radiatio prozentual nach 1, 3, 5, 10, 15 und 20 Jahren angegeben. Nach 5 Jahren beginnt der Überlebensvorteil der nicht bestrahlten Patientengruppe mit 84,9 % vs. 83,9 %. Dieser Vorteil bleibt bis zum 20 Jahres Follow up bestehen mit 59,4 % vs. 53,1 %.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Radiatio zwischen 50-70 LJ	7264	1772	18,6	17,9	19,8
keine Radiatio zwischen 50-70 LJ	2817	740	18,6	17,6	NA

Tabelle 49: Medianes Überleben der 50 bis 70 jährigen, mit/ohne RT

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Radiatio 50-70. LJ	7264	1772	1808	0,729	2,61
keine Radiatio 50 – 70. LJ	2817	740	704	1,873	2,61

Tabelle 50: Beobachtete und erwartete Mortalität der 50 bis 70 jährigen, mit/ohne RT
Log-rank: 2,6 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,106 somit nicht signifikant

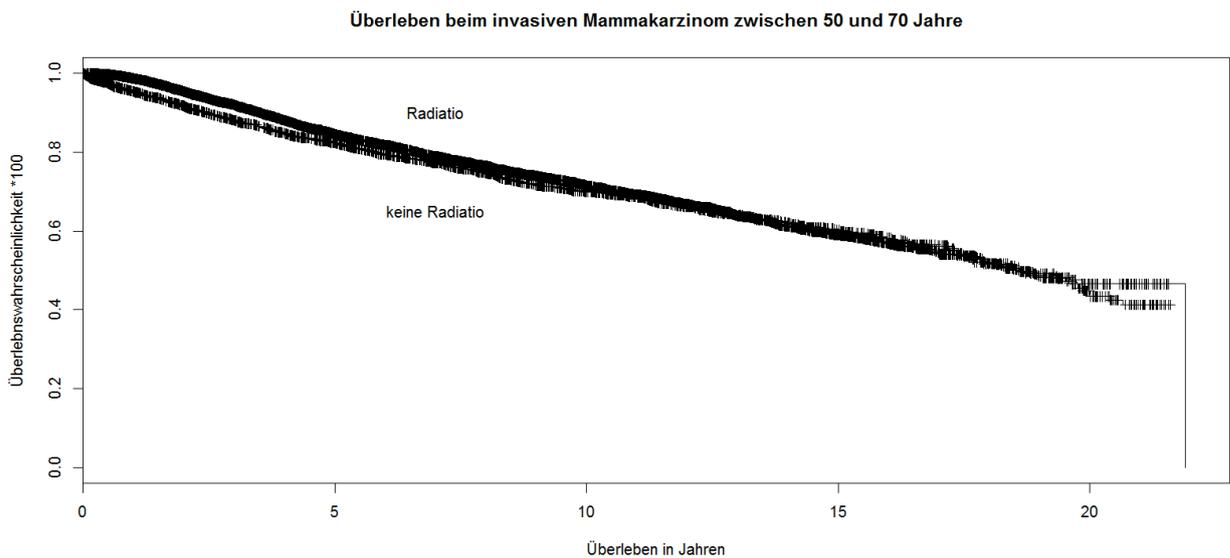


Abbildung 23: Überlebenswahrscheinlichkeit der 50-70 jährigen, mit/ohne RT

Bei den 50-70-Jährigen ergibt sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der Radiatiogruppe mit $p = 0,106$ (siehe Abb. 23).

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Radiatio >70 LJ	2056	816	9,2	8,73	9,67
keine Radiatio >70 LJ	2297	1284	6,75	6,33	7,23

Tabelle 51: Medianes Überleben der über 70 jährigen, mit/ohne RT

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Radiatio > 70 LJ	2056	816	1012	38,1	73,6
keine Radiatio > 70 LJ	2297	1284	1088	35,4	73,6

Tabelle 52: Beobachtete und erwartete Mortalität der über 70 jährigen, mit/ohne RT
Log-rank: 73,6 bei einem Freiheitsgrad, p = 0, somit sehr hochsignifikant

Für die > 70-Jährigen Patientinnen mit Bestrahlung läßt sich ein Überlebensvorteil gegenüber der nicht bestrahlten Vergleichsgruppe nachweisen mit p = 0.

Wenn man anstatt drei Altersgruppen nur zwei bildet mit der Altergrenze von 60 Jahren zeigt sich kein Vorteil der bestrahlten Patientinnen < 60 Jahren und ein hochsignifikanter Vorteil der Radiatio Gruppe der über 59 jährigen mit p = 0.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Radiatio < 60 LJ	6754	1701	20,4	19,8	NA
keine Radiatio < 60 LJ	2572	548	NA	21,3	NA

Tabelle 53: Medianes Überleben der bis zu 59 jährigen, mit/ohne RT

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Radiatio < 60 LJ	6754	1701	1643	2,05	7,61
keine Radiatio < 60 LJ	2572	548	606	5,55	7,61

Tabelle 54: Beobachtete und erwartete Mortalität der bis zu 59 jährigen, mit/ohne RT
Log-rank: 7,6 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,00582, somit signifikant

Das mediane Überleben der < 60 Jährigen mit Bestrahlung beträgt 20,4 Jahre. Für die nicht bestrahlten Patientinnen < 60 Jahre kann der Wert nicht angegeben werden, da im Beobachtungszeitraum von über 20 Jahren nicht mehr als 50 % der Frauen verstorben sind.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % CI LCL	95 % KI UCL
Radiatio > 59 LJ	5903	1722	13,32	12,87	13,85
keine Radiatio > 59LJ	3811	1732	8,94	8,46	7,23

Tabelle 55: Medianes Überleben der über 59 jährigen, mit/ohne RT

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Radiatio > 59 LJ	5903	1722	2155	86,9	231
keine Radiatio > 59 LJ	3811	1732	1299	144,0	231

Tabelle 56: Beobachtete und erwartete Mortalität der über 59 jährigen, mit/ohne RT
Log-rank: 231 bei einem Freiheitsgrad, p = 0, somit sehr hochsignifikant

In der Gruppe der > 60 Jährigen profitieren die Patientinnen mit einer Bestrahlung mit einem medianen Überleben von 13,32 Jahren im Gegensatz zu den nicht bestrahlten Patientinnen mit einem medianen Überleben von 8,94 Jahren.

3.13.4 Therapiebenefit der Radiatio bei unterschiedlichem Tumorgrading

Bei den meisten Patientinnen liegt ein G2 Tumor vor (10487). Bei jedem Tumorgrading profitieren die bestrahlten Kollektive mit einem besseren medianem Überleben und einer statistisch nachweisbaren Signifikanz (G1-3 p = 0).

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
G1 mit Radiatio	1127	211	NA	NA	NA
G1 ohne Radiatio	594	192	16	13,3	17,7
n = 1721 missing values = 2213					

Tabelle 57: Medianes Überleben bei G1, mit/ohne RT

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
G1 mit Radiatio	1127	211	277	15,9	50,9
G1 ohne Radiatio	594	192	126	35,0	50,9

Tabelle 58: Beobachtete und erwartete Mortalität bei G1, mit/ohne RT

Log-rank: 50,9 bei einem Freiheitsgrad, p = 0, somit sehr hochsignifikant

Das mediane Überleben für G1 Tumore mit Radiatio kann nicht angegeben werden, weil im Beobachtungszeitraum weniger als 50 % der Patientinnen verstorben sind. Das mediane Überleben sinkt von Patientinnen mit einem G2 Tumor mit Radiatio von 17,5 Jahre auf 13,9 Jahre bei einem G3 Tumor mit Bestrahlung.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
G2 mit Radiatio	6998	1848	17,5	16,9	18,7
G2 ohne Radiatio	3480	1244	13,1	12,4	14,2
n = 10478 missing values = 2213					

Tabelle 59: Medianes Überleben bei G2, mit/ohne RT

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
G2 mit Radiatio	6998	1848	2125	36,0	115
G2 ohne Radiatio	3480	1244	967	79,1	115

Tabelle 60: Beobachtete und erwartete Mortalität bei G2, mit/ohne RT

Log-rank: 115 bei einem Freiheitsgrad, p = 0, somit sehr hochsignifikant

Für die Gruppe der Patientinnen ohne Radiatio gilt wie für die Vergleichsgruppen mit Bestrahlung, dass das mediane Überleben von G1 zu G3 Tumoren abnimmt.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
G3 mit Radiatio	2765	913	13,9	12,9	15,5
G3 ohne Radiatio	1351	523	11,7	10,1	12,8
n = 4116 missing values = 2213					

Tabelle 61: Medianes Überleben bei G3, mit/ohne RT

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
G3 mit Radiatio	2765	913	984	5,1	16,2
G3 ohne Radiatio	1351	523	452	11,1	16,2

Tabelle 62: Beobachtete und erwartete Mortalität bei G3, mit/ohne RT

Log-rank: 16,2 bei einem Freiheitsgrad, p = 0, somit hochsignifikant

Es ist damit klar, dass die Bestrahlung einen Therapiebenefit aufweist.

3.13.5 Therapiebenefit der Radiatio bei biologisch differenten Tumortypen

3.13.5.1 luminal (luminal A und luminal B zusammen)

Da in unserem Datenmaterial die Proliferationsfraktion (gemessen über Prozentsatz der Ki 67 % Tumorzellen) der Mammakarzinome nicht bestimmt oder nicht angegeben wurde, ist bei uns nur das Kollektiv luminaler Typ des Mammakarzinoms untersuchbar. Der luminal A und luminal B Typ müssen zusammengefasst werden.

Es wurden hier die folgenden Tumortypen unterschieden:

- Rezeptor positive invasive Mammakarzinome (luminal A und luminal B zusammen)
- cerbB2 positive invasive Mammakarzinome
- triple negative invasive Mammakarzinome

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Luminal mit Radio- tio	3087	215	310	28,9	107
Luminal ohne Radio- atio	1351	210	115	77,7	107

Tabelle 63: Erwartete und beobachtete Mortalität bei luminalem Mammakarzinom mit/ohne Bestrahlung
Log-rank: 107 bei einem Freiheitsgrad, $p = 0$, somit sehr hochsignifikant

In der Gesamtübersicht des luminalen Typs zeigt sich ein Überlebensvorteil der bestrahlten Gruppe gegenüber dem nicht bestrahlten Kollektiv ($p = 0$).

In Stadium I läßt sich dieser Vorteil aber nicht nachweisen ($p = 0,131$).

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Luminal Stadium I mit Radio- tio	1319	36	40,5	0,502	2,28
Luminal Stadium I ohne Radio- atio	409	17	12,5	1,628	2,28

Tabelle 64: Erwartete und beobachtete Mortalität luminal Stadium I mit/ohne Bestrahlung
Log-rank: 2,3 bei einem Freiheitsgrad, $p = 0,131$, somit nicht signifikant

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Luminal Stadium I mit Radio- tio	1319	36	NA	NA	NA
Luminal Stadium I ohne Radio- tio	409	17	13,3	NA	NA
n = 1728 missing values = 3703					

Tabelle 65: Medianes Überleben luminal Stadium I mit/ohne Bestrahlung

Nutzen der Radiotherapie luminaler Typ, Stadium I

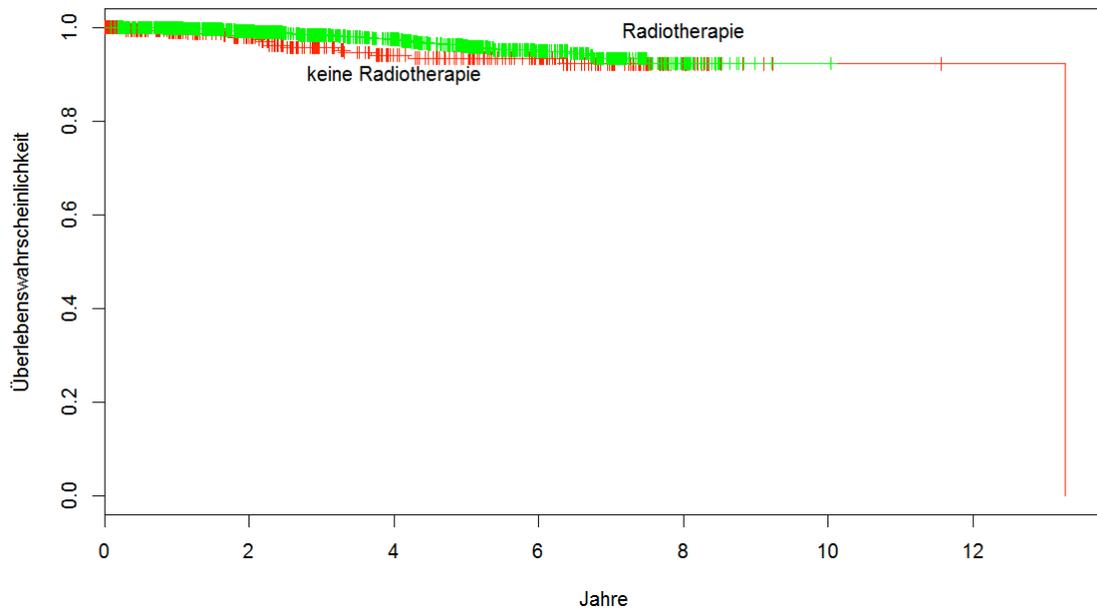


Abbildung 24: Überlebenswahrscheinlichkeit der Radiotherapie beim luminalen Typ des Mammakarzinoms im Stadium I.

Im Stadium II des luminalen Mammakarzinoms profitieren wiederum die Patientinnen hinsichtlich des medianen Überlebens von einer Radiotherapie ($p = 1,2 \times 10^{-5}$).

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Luminal Stadium II mit Radiotherapie	1183	70	92,9	5,66	19,2
Luminal Stadium II ohne Radiotherapie	578	62	39,1	13,48	19,2

Tabelle 66: Erwartete und beobachtete Mortalität luminal Stadium II mit/ohne Bestrahlung
Log-rank: 19,2 bei einem Freiheitsgrad, $p < 0,01$, somit hochsignifikant

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Luminal Stadium II mit Radiotherapie	1183	70	NA	10,2	NA
Luminal Stadium II ohne Radiotherapie	578	62	10,3	NA	NA
n=1761 missing values=4374					

Tabelle 67: Medianes Überleben luminal Stadium II mit/ohne Bestrahlung

Nutzen der Radiotherapie luminaler Typ, Stadium II

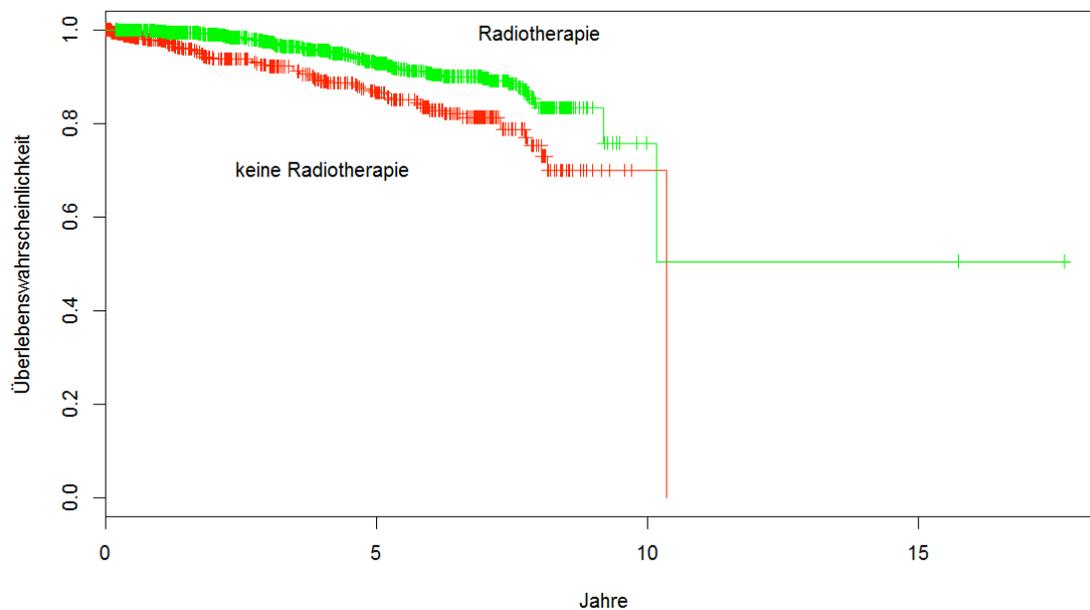


Abbildung 25: Überlebenswahrscheinlichkeit der Radiatio beim luminal Typ im Stadium II.

Auch im Stadium III des luminalen Typs hat das bestrahlte Kollektiv einen Überlebensvorteil gegenüber den nicht bestrahlten Patientinnen.

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Luminal Stadium III mit Radiotherapie	404	58	74,4	3,6	19,7
Luminal Stadium III ohne Radiotherapie	125	33	16,6	3,6	19,7

Tabelle 68: Erwartete und beobachtete Mortalität luminal Stadium III mit/ohne Bestrahlung
Log-rank: 19,7 bei einem Freiheitsgrad, p < 0,01, somit hochsignifikant

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Luminal Stadium III mit Radiotherapie	404	58	NA	NA	NA
Luminal Stadium III ohne Radiotherapie	125	33	6,71	5,33	NA
n = 529 missing values = 2134					

Tabelle 69: Medianes Überleben luminal Stadium III mit/ohne Bestrahlung

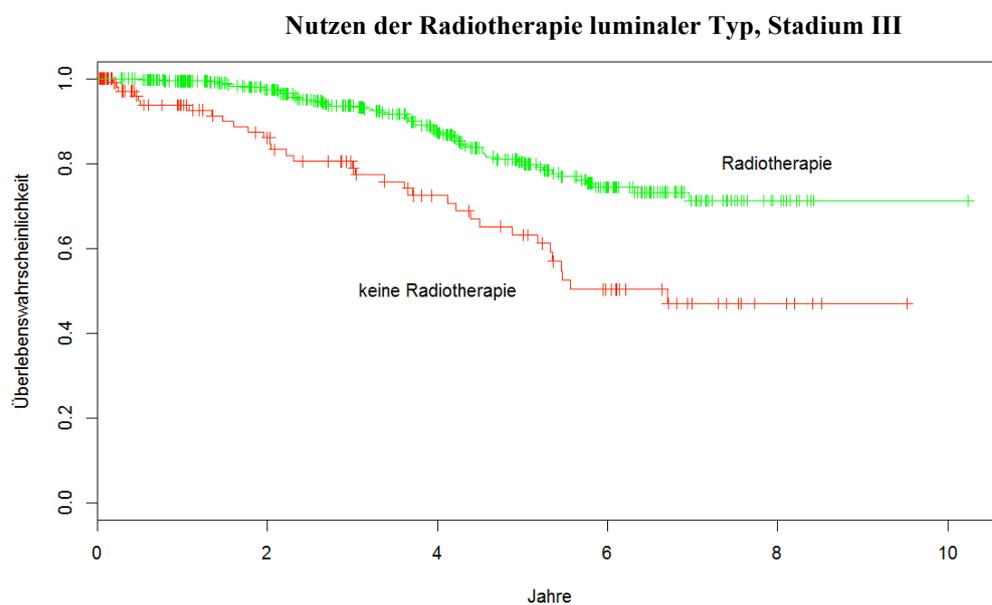


Abbildung 26: Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium III bei luminal Mammakarzinom.

Wie für die Stadien II und III gilt auch für das Stadium IV des luminalen Typs, daß die bestrahlten Patientinnen einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber dem nicht bestrahlten Vergleichskollektiv haben ($p = 0,0105$). Was jedoch in der Kaplan-Meier-Kurve auffällt ist der unmittelbare Nutzen der Radiotherapie, so daß hier von einem Auswahlbias ausgegangen werden muss. Dies bedeutet, daß sehr wahrscheinlich multimorbide Patientinnen oder desolante Fälle nicht mehr bestrahlt wurden. Man bedenke dabei auch den täglichen Transport der Patientinnen über mehrere Wochen.

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Luminal Stadium IV mit Radio- tio	77	35	46,1	2,69	6,55
Luminal Stadium IV ohne Radio- atio	86	45	33,9	3,67	6,55

Tabelle 70: Erwartete und beobachtete Mortalität luminal Stadium IV mit/ohne Bestrahlung
Log-rank: 6,6 bei einem Freiheitsgrad, $p = 0,0105$, somit signifikant

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Luminal Stadium IV mit Radio- tio	77	35	3,98	3,40	8,21
Luminal Stadium IV ohne Radio- tio	86	45	2,68	2,15	4,11
n = 163 missing values = 1856					

Tabelle 71: Medianes Überleben luminal Stadium IV mit/ohne Bestrahlung

Nutzen der Radiotherapie luminaler Typ, Stadium IV

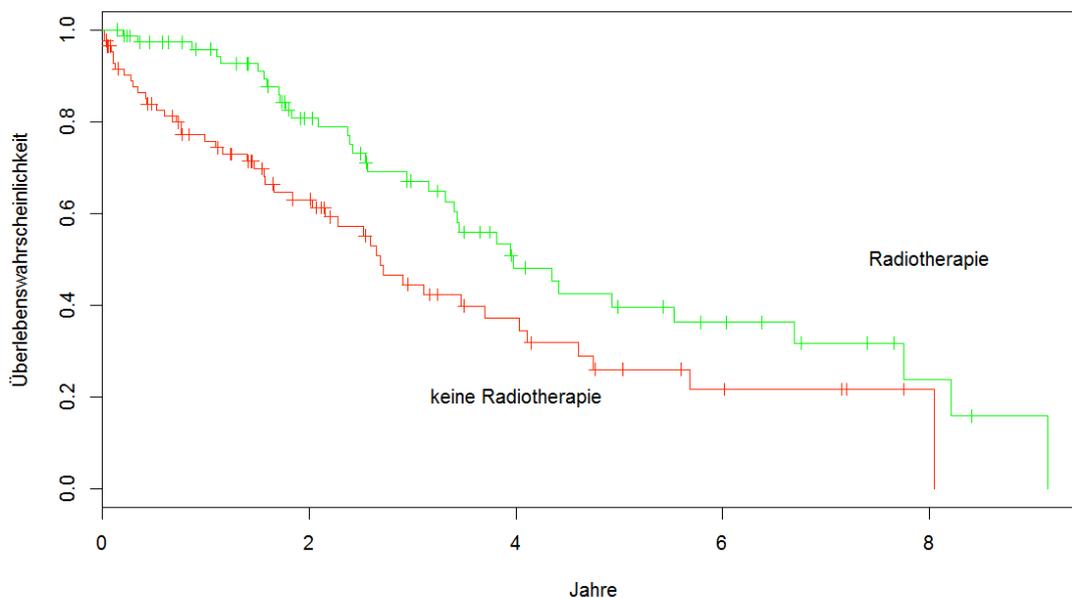


Abbildung 27: Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium IV beim luminalen Mammakarzinom.

Der frühe Beginn des Nachweises eines Benefits für die Radiotherapie (Abb. 27) im Stadium IV spricht für ein mögliches Selektionsbias.

3.13.5.2 cerbB2 positive Mammakarzinome

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
cerbB2 positiv mit Radiatio	757	110	127,9	2,52	9,42
cerbB2 positiv ohne Radiatio	357	65	47,1	6,85	9,42

Tabelle 72: Erwartete und beobachtete Mortalität beim cerbB2 positiven Mammakarzinom mit/ohne Bestrahlung
Log-rank: 9,4 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,0021, somit hochsignifikant

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
cerbB2 positiv mit Radiatio	757	110	10,6	10,6	NA
cerbB2 positiv ohne Radiatio	357	65	NA	NA	NA
n = 1114 missing values = 11018					

Tabelle 73: Medianes Überleben beim cerbB2 positiven Mammakarzinom mit/ohne Bestrahlung

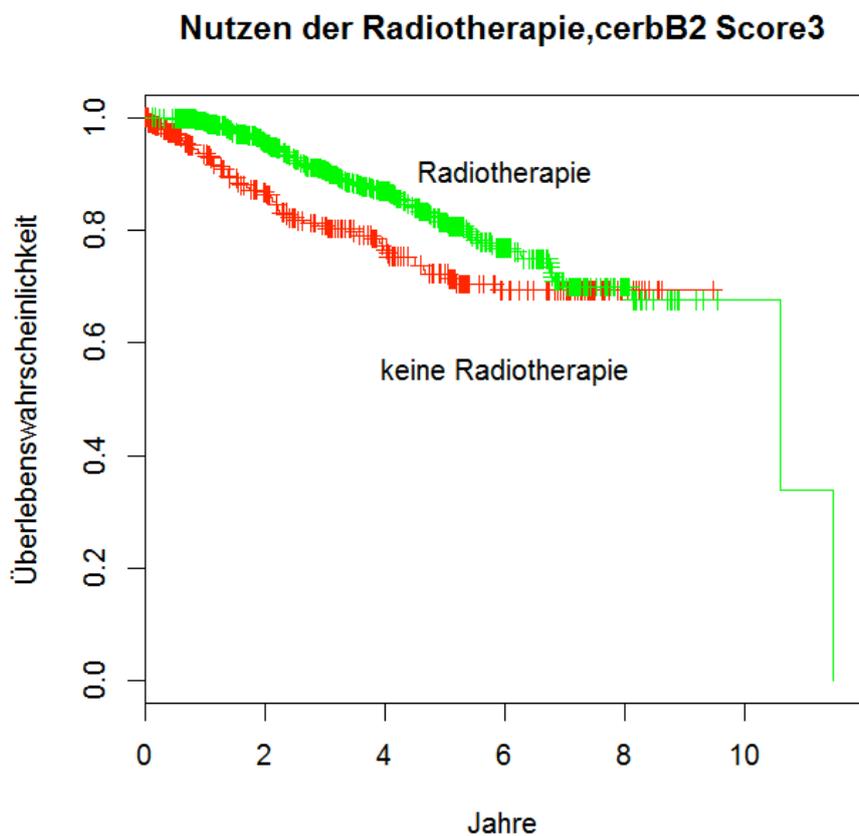


Abbildung 28: Überlebenswahrscheinlichkeit beim cerbB2 positiven Mammakarzinom mit/ohne Radiotherapie

In der Gesamtübersicht des cerbB2 positiven Mammakarzinoms zeigt sich ein Überlebensvorteil der bestrahlten Gruppe gegenüber dem nicht bestrahlten Kollektiv ($p = 0,0021$).

In Stadium I läßt sich dieser Vorteil aber nicht nachweisen ($p = 0,819$).

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
cerbB2 positiv Stadium I mit Radiatio	236	13	13,48	0,0170	0,0525
cerbB2 positiv Stadium I ohne Radiatio	120	7	6,52	0,0351	0,0525

Tabelle 74: Erwartete und beobachtete Mortalität, cerbB2 positiv, Stadium I mit/ohne Bestrahlung
Log-rank: 0,1 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,819, somit nicht signifikant

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
cerbB2 positiv Stadium I mit Radiatio	236	13	NA	NA	NA
cerbB2 positiv Stadium I ohne Radiatio	120	7	NA	NA	NA
n = 356 missing values = 4956					

Tabelle 75: Medianes Überleben, cerB2 positiv, Stadium I mit/ohne Bestrahlung

Nutzen der Radiotherapie, cerbB2 Score3, Stadium I

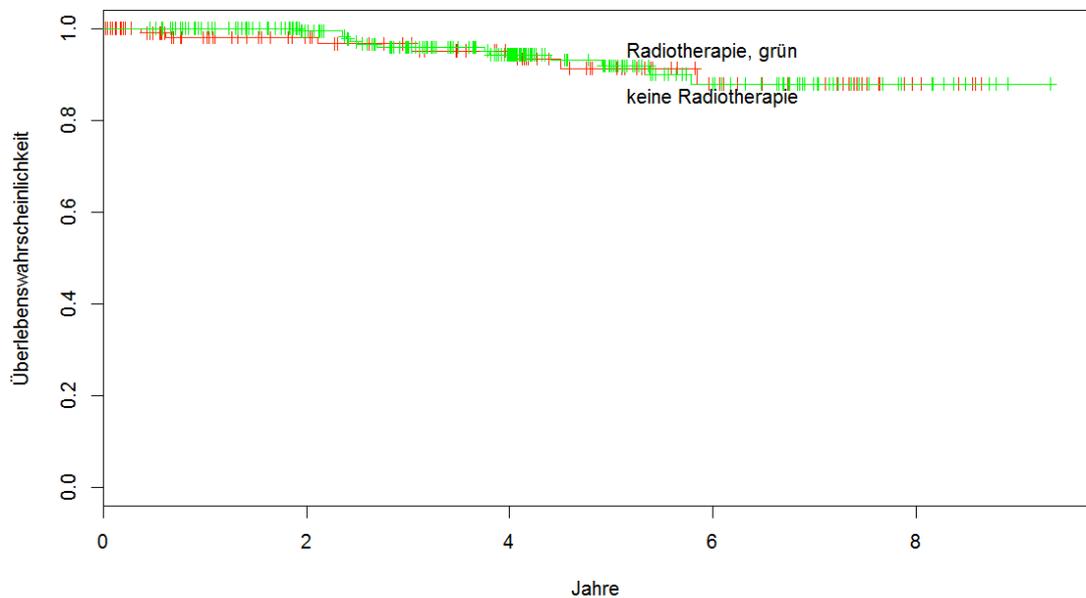


Abbildung 29: Überlebenschance cerbB2 positiv Stadium I mit/ohne Radiatio

Im Stadium II ist kein Überlebensvorteil der cerbB2 positiven Patientinnen mit einer Radiotherapie nachweisbar. Nach sechs Jahren erfolgt eine Verletzung der Cox-Regressionsannahme, mit nachfolgend besserem OVS der nicht bestrahlten Frauen.

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
cerbB2 positiv Stadium II mit Radiatio	279	36	36	0,0000563	0,000243
cerbB2 positiv Stadium II ohne Radiatio	112	11	11	0,000183	0,000243

Tabelle 76: Erwartete und beobachtete Mortalität, cerbB2 positiv, Stadium II mit/ohne Bestrahlung
 Log-rank: 0 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,988, somit nicht signifikant

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % CI LCL	95 % KI UCL
cerbB2 positiv Stadium II mit Radiatio	279	13	NA	NA	NA
cerbB2 positiv Stadium II ohne Radiatio	112	7	NA	NA	NA
n = 391 missing values = 6088					

Tabelle 77: Medianes Überleben cerbB2 positiv Stadium II mit/ohne Radiatio

Nutzen der Radiotherapie,cerbB2 Score3, Stadium II

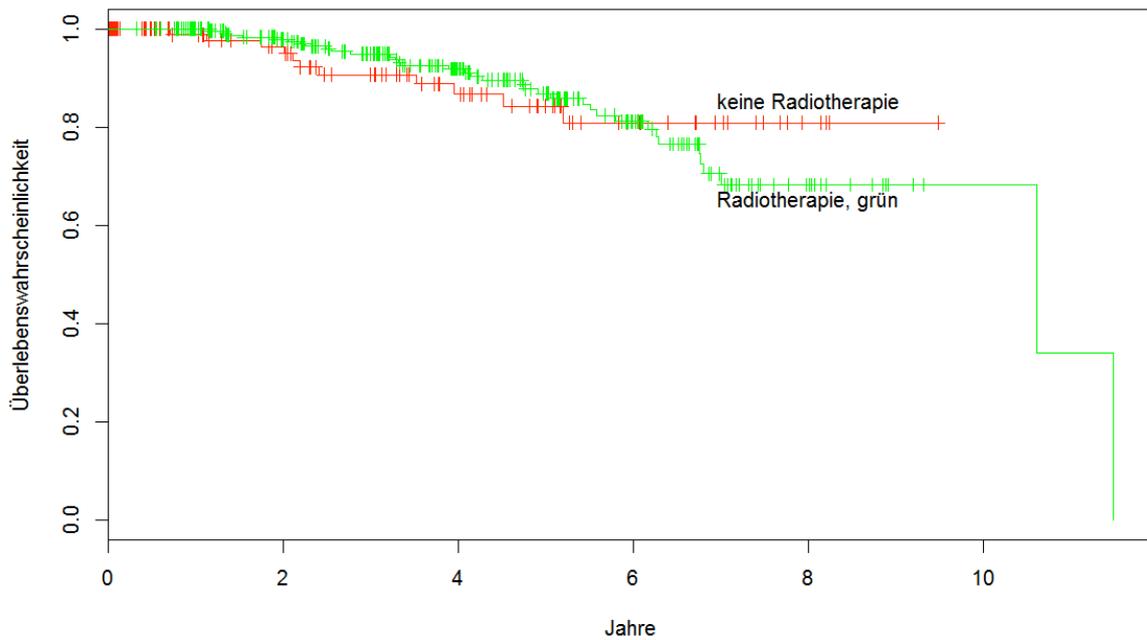


Abbildung 30: Überlebenswahrscheinlichkeit cerbB2 positiv Stadium II mit/ohne Radiatio

Im Stadium III des cerbB2 positiven Mammakarzinoms läßt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der Radiatiogruppe nachweisen ($p = 0,00291$).

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
cerbB2 positiv Stadium III mit Radiatio	145	28	34,81	1,33	8,87
cerbB2 positiv Stadium III ohne Radiatio	38	13	6,19	7,48	8,87

Tabelle 78: Erwartete und beobachtete Mortalität, cerbB2 positiv, Stadium III mit/ohne Bestrahlung
Log-rank: 8,9 bei einem Freiheitsgrad, $p = 0,00291$, somit hochsignifikant

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
cerbB2 positiv Stadium III mit Radiatio	236	13	NA	NA	NA
cerbB2 positiv ohne Radiatio	120	7	NA	NA	NA
n = 183 missing values = 2775					

Tabelle 79: Medianes Überleben, cerB2 positiv, Stadium III mit/ohne Bestrahlung

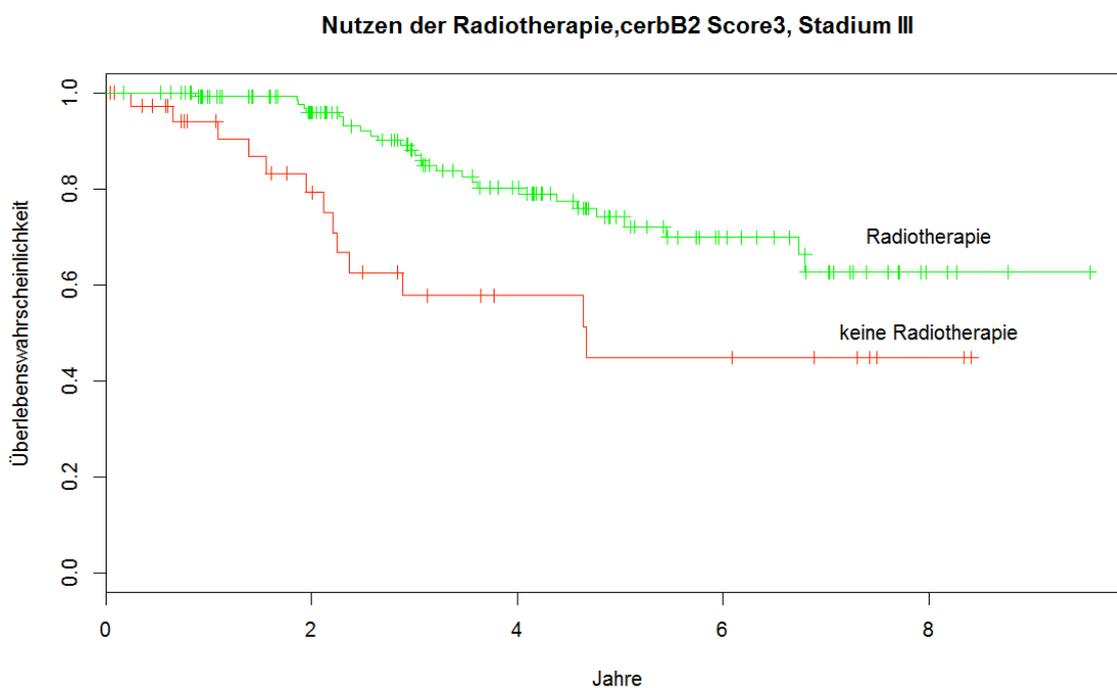


Abbildung 31: Überlebenswahrscheinlichkeit cerbB2 positiv Stadium III mit und ohne Radiatio

Im Stadium IV lässt sich kein Überlebensvorteil für die bestrahlten Patientinnen berechnen ($p = 0,333$).

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
cerbB2 positiv Stadium IV mit Radiatio	35	19	22	0,418	0,938
cerbB2 positiv Stadium IV ohne Radiatio	38	21	18	0,513	0,938

Tabelle 80: Erwartete und beobachtete Mortalität, cerbB2 positiv, Stadium IV mit/ohne Bestrahlung
 Log-rank: 0,9 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,333, somit nicht signifikant

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
cerbB2 positiv Stadium IV mit Radiatio	35	19	2,05	1,45	NA
cerbB2 positiv Stadium IV ohne Radiatio	38	21	1,41	1,12	NA
n = 73 missing values = 2275					

Tabelle 81: Medianes Überleben, cerB2 positiv, Stadium IV mit/ohne Bestrahlung

Nutzen der Radiotherapie,cerbB2 Score3, Stadium IV

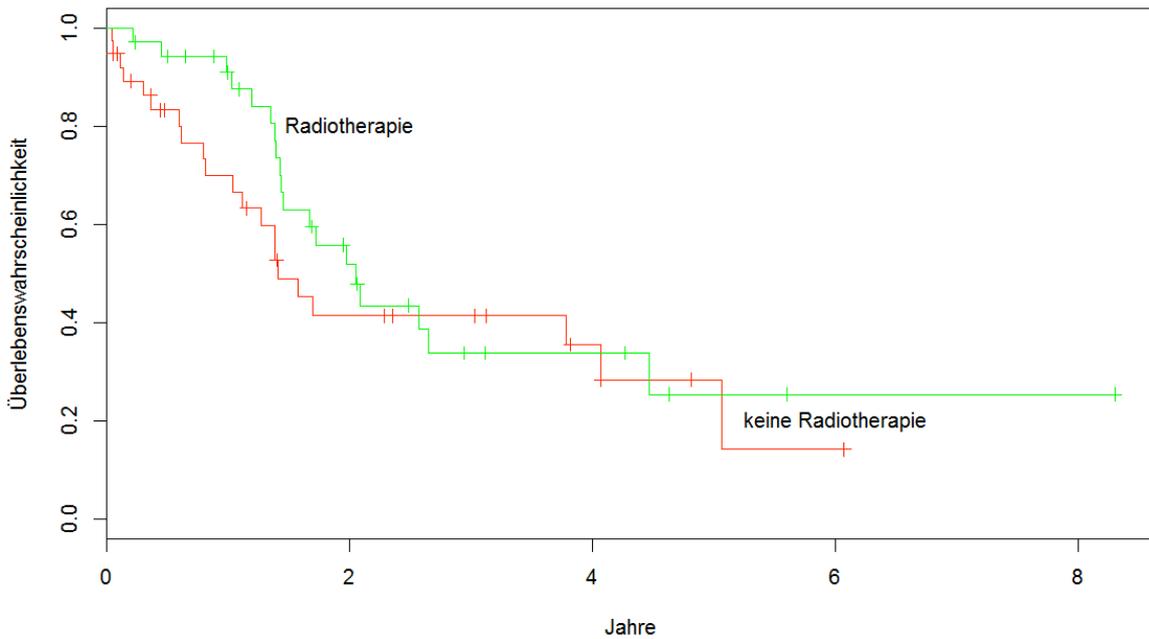


Abbildung 32: Überlebenswahrscheinlichkeit cerbB2 positiv Stadium IV mit/ohne Radiatio

Im Stadium IV (siehe Abb 32) ist der Vorteil der Radiotherapie nicht mehr signifikant.

3.13.5.3 Triple negatives invasives Mammakarzinom

In der Gesamtübersicht des Triple negativen Karzinoms zeigt sich in der Kaplan-Meier-Kurve ein Überlebensvorteil der bestrahlten Patientinnen.

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Triple negativ mit Radiatio	612	132	155,3	3,48	16,5
Triple negativ ohne Radiatio	233	65	41,7	12,96	16,5

Tabelle 82: Erwartete und beobachtete Mortalität, triple negativ mit/ohne Bestrahlung
Log-rank: 16,5 bei einem Freiheitsgrad, $p < 0,01$, somit hochsignifikant

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Triple negativ mit Radiatio	612	132	9,14	8,65	NA
Triple negativ ohne Radiatio	233	65	NA	5,54	NA
n = 845 missing values = 3996					

Tabelle 83: Medianes Überleben, triple negativ mit/ohne Bestrahlung

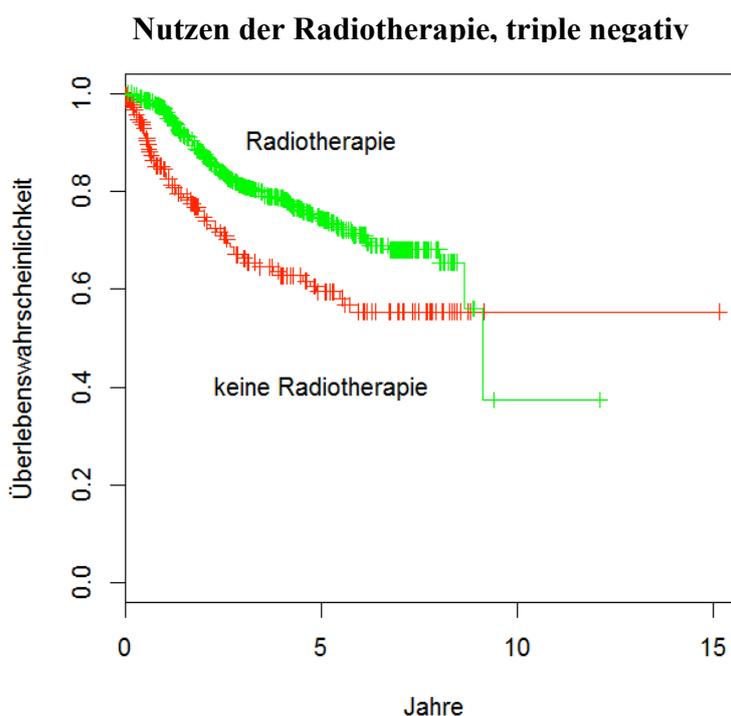


Abbildung 33: Überlebenschance bei triple negativem Mammakarzinom.

Es zeigt sich über circa acht Jahre ein Überlebensvorteil der bestrahlten triple negativen Patientinnen. Danach erfolgt eine Verletzung der Cox-Regressionsannahme, wobei dies wahrscheinlich den geringen Fallzahlen geschuldet ist. Der Überlebensvorteil für die Radiatio lässt sich jedoch (wahrscheinlich wegen der geringen Fallzahlen) nur am Gesamtkollektiv erheben.

Bezogen auf die Stadien I bis Stadium IV ergeben sich folgende Ergebnisse. Zu beachten sind die geringen Fallzahlen ab dem Stadium II.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Triple negativ Stadium I mit Radiatio	203	21	NA	NA	NA
Triple negativ Stadium I ohne Radiatio	58	6	NA	NA	NA
n = 261 missing values = 1936					

Tabelle 84: Medianes Überleben, triple negativ, Stadium I mit/ohne Bestrahlung

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Triple negativ Stadium I mit Radiatio	203	21	22,37	0,0843	0,494
Triple negativ Stadium I ohne Radiatio	58	6	4,63	0,4078	0,494

Tabelle 85: Erwartete und beobachtete Mortalität, triple negativ, Stadium I mit/ohne Bestrahlung
Log-rank: 0,5 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,482, somit nicht signifikant

Im Stadium I des triple negativen Mammakarzinoms ist kein Vorteil für eine Bestrahlung erkennbar (p = 0,482).

Nutzen der Radiotherapie, triple negativ, Stadium I

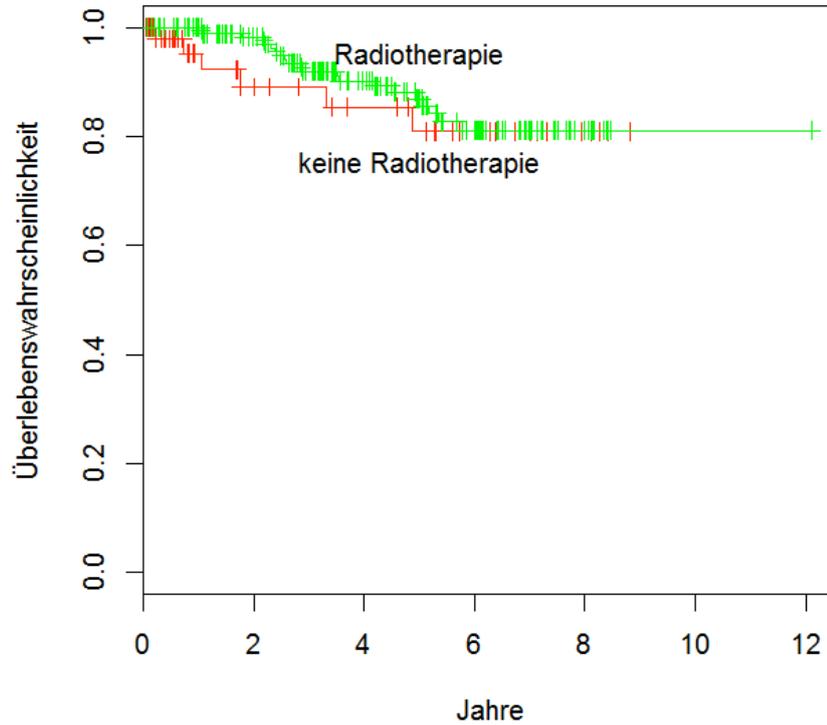


Abbildung 34: Überlebenswahrscheinlichkeit triple negatives Mammakarzinom, Stadium I

Auch im Stadium II läßt sich kein Überlebensvorteil des bestrahlten Kollektivs nachweisen ($p = 0,377$).

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Triple negativ Stadium II mit Radiatio	249	43	8,65	8,65	NA
Triple negativ Stadium II ohne Radiatio	99	18	NA	NA	NA
n = 348 missing values = 2353					

Tabelle 86: Medianes Überleben, triple negativ, Stadium II mit/ohne Bestrahlung

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Triple negativ Stadium II mit Radiatio	249	43	46	0,191	0,78
Triple negativ Stadium II ohne Radiatio	99	18	15	0,583	0,78

Tabelle 87: Erwartete und beobachtete Mortalität, triple negativ, Stadium II mit/ohne Bestrahlung
Log-rank: 0,8 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,377, somit nicht signifikant

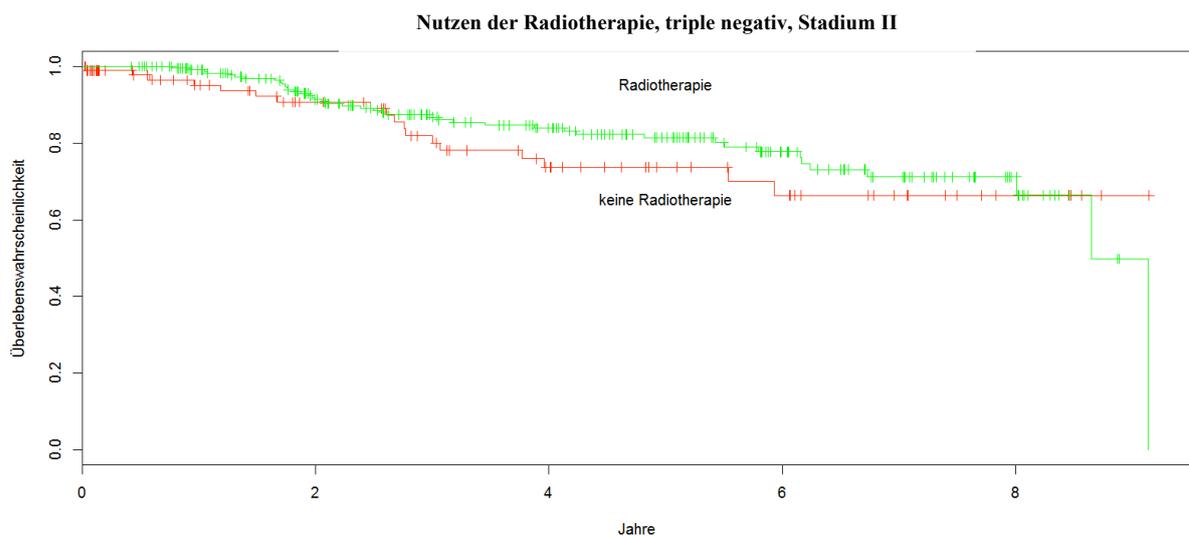


Abbildung 35: Überlebenswahrscheinlichkeit triple negatives Mammakarzinom, Stadium II

Im Stadium III müssen einschränkend zunächst die geringen Fallzahlen genannt werden. Auch in dieser Gruppe zeigt sich kein Vorteil für die bestrahlten Patientinnen.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Triple negativ Stadium III mit Radiatio	89	38	4,63	3,55	NA
Triple negativ Stadium III ohne Radiatio	19	9	4,52	1,02	NA
n = 108 missing values = 1308					

Tabelle 88: Medianes Überleben, triple negativ, Stadium III mit/ohne Bestrahlung

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Triple negativ Stadium III mit Radiatio	89	38	40,4	0,143	1,02
Triple negativ Stadium III ohne Radiatio	19	9	6,6	0,875	1,02

Tabelle 89: Erwartete und beobachtete Mortalität, triple negativ, Stadium III mit/ohne Bestrahlung
Log-rank: 1 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,312, somit nicht signifikant

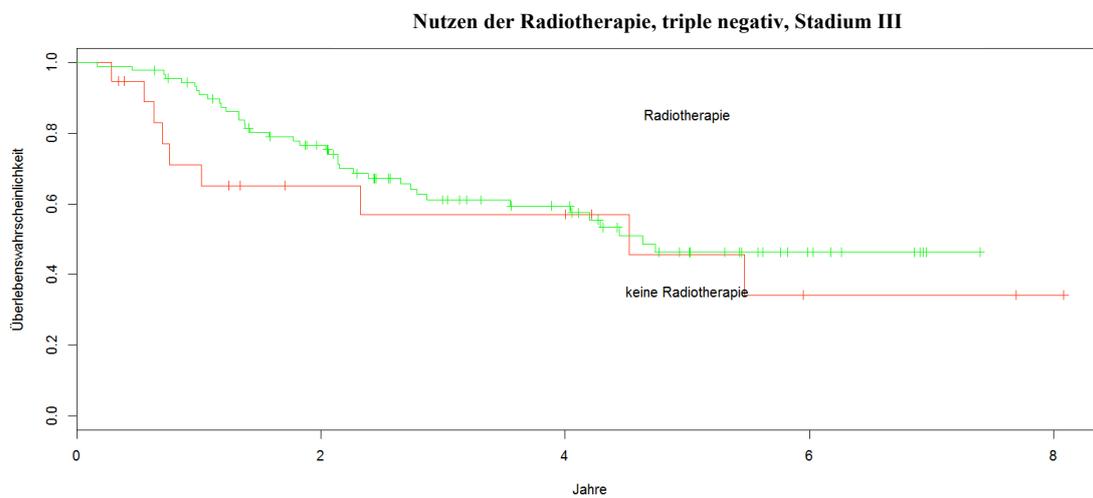


Abbildung 36: Überlebenswahrscheinlichkeit triple negatives Mammakarzinom, Stadium III

Die Gruppe der Stadium IV Patientinnen ist ebenfalls klein. Es läßt sich auch hier kein Überlebensvorteil der Radiotherapie nachweisen.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Triple negativ Stadium IV mit Radiatio	22	19	1,25	1,00	2
Triple negativ Stadium IV ohne Radiatio	15	13	1,20	0,49	NA
n = 37 missing values = 1205					

Tabelle 90: Medianes Überleben, triple negativ, Stadium IV mit/ohne Bestrahlung

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Triple negativ Stadium IV mit Radiatio	22	19	21,9	0,377	1,25
Triple negativ Stadium IV ohne Radiatio	15	13	10,1	0,813	1,25

Tabelle 91: Erwartete und beobachtete Mortalität, triple negativ, Stadium IV mit/ohne Bestrahlung
Log-rank: 1,2 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,264, somit nicht signifikant

Nutzen der Radiotherapie, triple negativ, Stadium IV

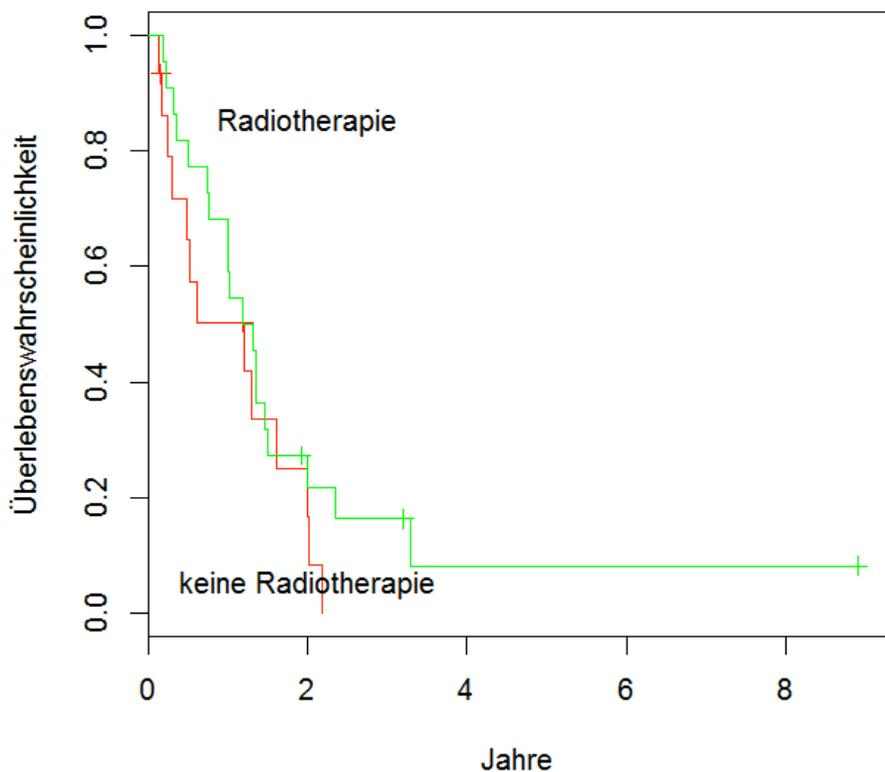


Abbildung 37: Überlebenswahrscheinlichkeit triple negatives Mammakarzinom, Stadium IV

Im Stadium IV ist der Vorteil der Radiotherapie nicht mehr signifikant (siehe Abb. 37). Als Einschränkung sind hier auch die geringen Fallzahlen von 37 Patientinnen zu nennen.

3.14 Survivaldaten und kodierte radiologische Daten

Im Gegensatz zu den vorausgegangenen Abschnitten werden jetzt auch die codierten Varianten der Strahlentherapie analysiert.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Boost	1554	437	18,3	17,3	20,4
Kein Boost	10719	2895	17,0	16,2	17,9
n=12273 missing values=6255					

Tabelle 92: Medianes Überleben mit/ohne Boost

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Boost	1554	437	446	0,201	0,232
Kein Boost	10719	2895	2886	0,031	0,232

Tabelle 93: Erwartete und beobachtete Mortalität mit/ohne Boost

Log-rank: 0,2 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,63, somit nicht signifikant

Gibt es einen Vorteil für die Boost Zusatz

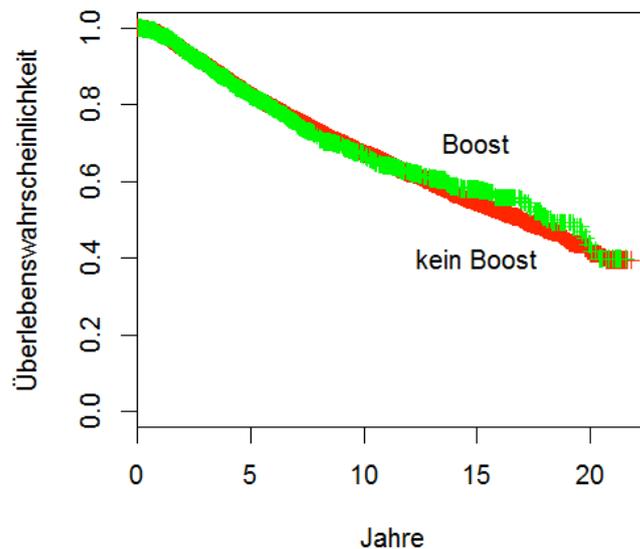


Abbildung 38: Nutzen eines Boost bei Radiatio

Bei einer zusätzlichen Boost Bestrahlung läßt sich in der Gesamtübersicht, wie in jeder weiteren Untergruppe kein statistisch signifikanter Effekt für ein verbessertes OVS nachzuweisen.

In verschiedenen Untergruppen, wie z.B. nach UICC-Stadien ließ sich keine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit für das jeweilige Boostkollektiv im Vergleich zu Patientinnen ohne Boost berechnen.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Boost im Stadium I	566	77	NA	NA	NA
Kein Boost im Stadium I	3857	489	NA	NA	NA
n = 4423 missing values = 868					

Tabelle 94: Medianes Überleben, Stadium I mit/ohne Boost

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Boost im Stadium I	566	77	82,2	0,3274	0,384
Kein Boost im Stadium I	3857	489	483,8	0,0556	0,384

Tabelle 95: Erwartete und beobachtete Mortalität, Stadium I mit/ohne Boost

Log-rank: 0,4 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,535, somit nicht signifikant

Radiatio mit und ohne Boost

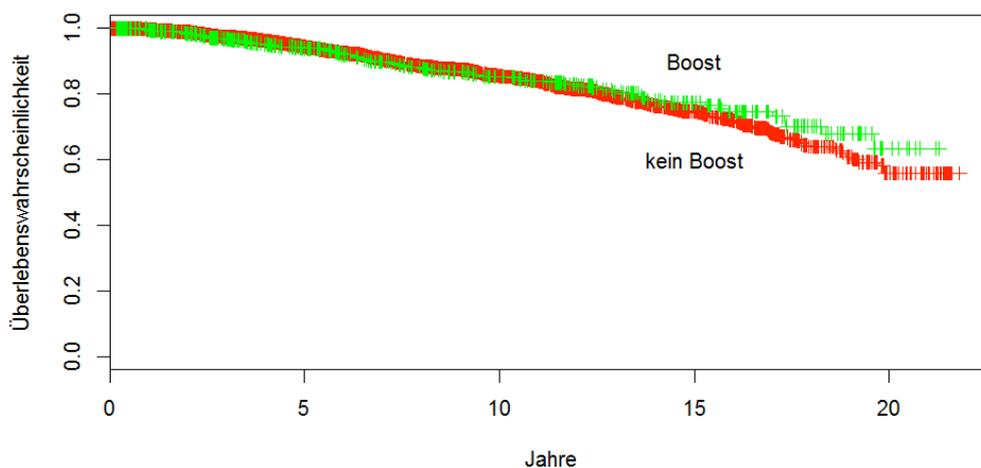


Abbildung 39: Stadium I mit/ohne Boost

Im Stadium I gibt es keinen signifikanten Überlebensvorteil für eine Boostbestrahlung (siehe Abb. 39).

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Boost im Stadium II	625	171	19,7	16,9	NA
Kein Boost im Stadium II	4287	1171	17,0	15,9	18,3
n = 4912 missing values = 868					

Tabelle 96: Medianes Überleben, Stadium II mit/ohne Boost

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Boost im Stadium II	625	171	180	0,4370	0,505
Kein Boost im Stadium II	4287	1171	1162	0,0676	0,505

Tabelle 97: Erwartete und beobachtete Mortalität, Stadium II mit/ohne Boost
Log-rank: 0,5 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,477, somit nicht signifikant

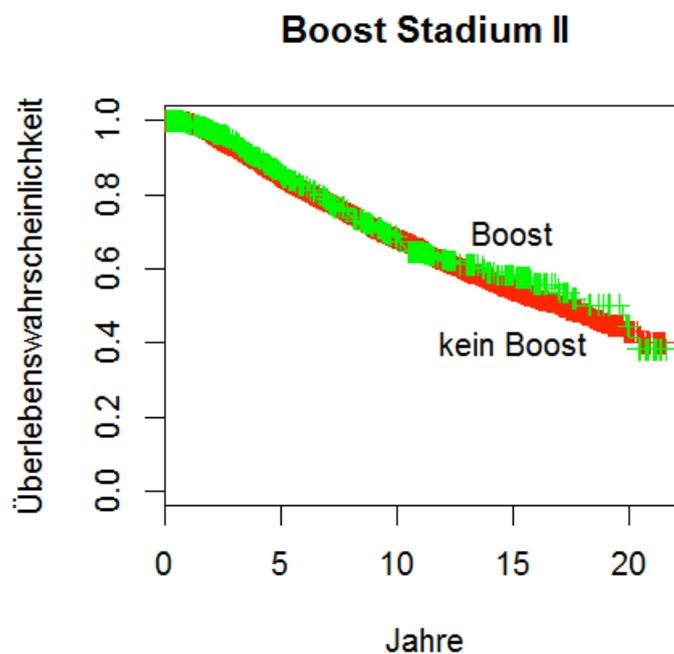


Abbildung 40: Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium II mit/ohne Boost

Bei einem möglichen Boost im Stadium II gibt es keinen Überlebensvorteil (siehe Abb. 40).

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Boost im Stadium III	183	80	7,29	6,57	10,26
Kein Boost im Stadium III	1374	585	8,27	7,76	9,2
n = 1557 missing values = 868					

Tabelle 98: Medianes Überleben, Stadium III mit/ohne Boost

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Boost im Stadium III	183	80	82,3	0,06569	0,0752
Kein Boost im Stadium III	1374	585	582,7	0,00928	0,505

Tabelle 99: Erwartete und beobachtete Mortalität, Stadium III mit/ohne Boost
Log-rank: 0,1 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,784, somit nicht signifikant

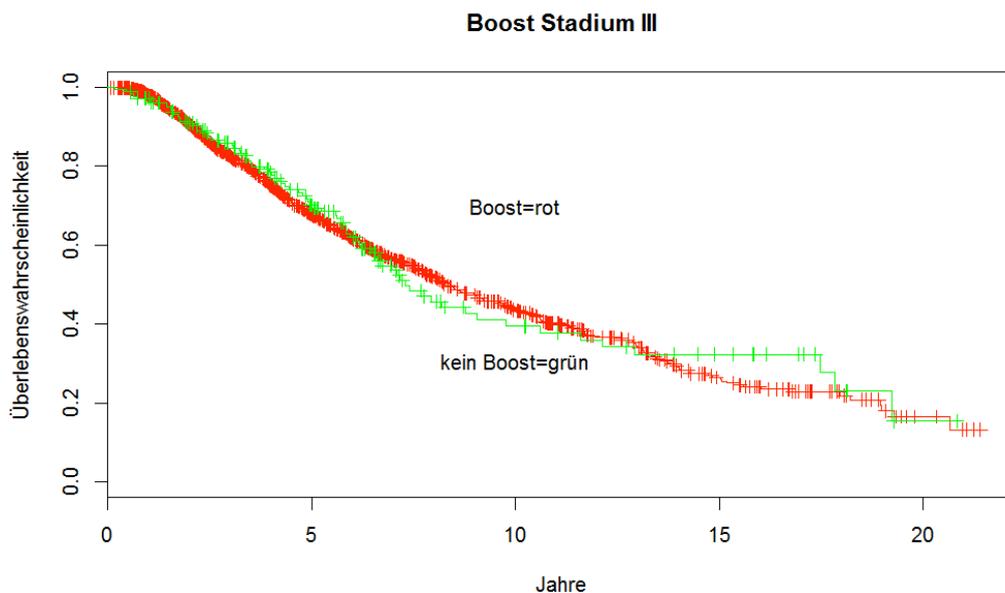


Abbildung 41: Überlebenswahrscheinlichkeit Stadium III mit/ohne Boost

Auch im Stadium III gibt es keinen signifikanten Überlebensvorteil für eine Boostbestrahlung (siehe Abb. 41).

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Boost im Stadium IV	79	61	2,03	1,77	3,09
Kein Boost im Stadium IV	434	315	2,72	2,39	3,24
n = 513 missing values = 868					

Tabelle 100: Medianes Überleben, Stadium IV mit/ohne Boost

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Boost im Stadium IV	79	61	58,8	0,0827	0,0981
Kein Boost im Stadium IV	434	315	317,2	0,0153	0,0981

Tabelle 101: Erwartete und beobachtete Mortalität, Stadium IV mit/ohne Boost
Log-rank: 0,1 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,754, somit nicht signifikant

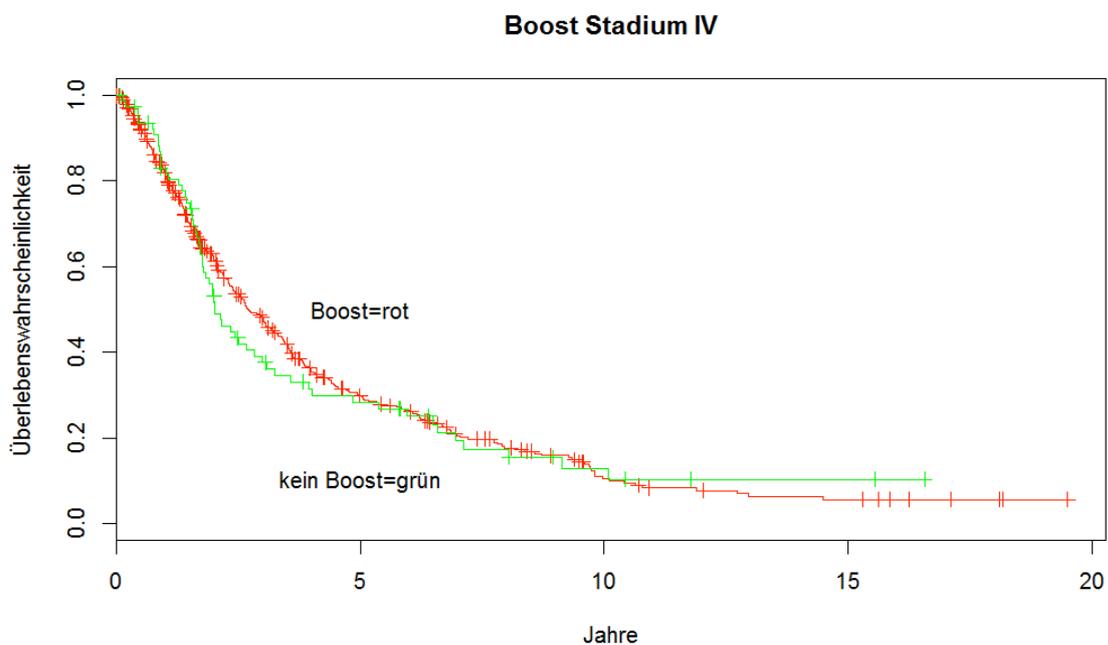


Abbildung 42: Überlebenswahrscheinlichkeit Stadium IV mit/ohne Boost

3.15 Survivaldaten bei codierten radiologischen Daten in Abhängigkeit des Patientenalters

Die OSP-Patientinnen mit und ohne Boost wurden in zwei Altersgruppen aufgeteilt, nämlich < und > 60 Jahre. Auch hier hat der Boost keinen signifikanten Effekt auf das OVS.

	N= 5988	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Boost im Alter > 60 J.	788	201	17,5	15,8	NA
Kein Boost im Alter > 60 J.	5200	1303	17,4	16,2	18,3
Fehlwerte 0					

Tabelle 102: Medianes Überleben, bei > 60-jährigen mit/ohne Boost

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Boost im Alter > 60 J.	788	201	202	0,000491	0,00366
Kein Boost im Alter > 60 J.	5200	1303	1302	0,003167	0,00366

Tabelle 103: Erwartete und beobachtete Mortalität, bei > 60-jährigen mit/ohne Boost
Log-rank: 0 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,952, somit nicht signifikant

	Anzahl n=6284	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
Boost im Alter < 60 J.	766	236	19,6	17,3	NA
Kein Boost im Alter < 60 J.	5518	1592	16,9	15,7	17,9
Fehlwerte 0					

Tabelle 104: Medianes Überleben, bei < 60-jährigen mit/ohne Boost

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Boost im Alter < 60 J.	766	236	244	0,2629	0,304
Kein Boost im Alter < 60 J.	5518	1592	1584	0,0405	0,304
Fehlwerte 0					

Tabelle 105: Erwartete und beobachtete Mortalität, bei < 60-jährigen mit und ohne Boost
Log-rank: 0,3 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,581, somit nicht signifikant

In den beiden nach Alter, < bzw. > 60 Jahre, aufgeteilten Gruppen ergibt sich kein signifikanter Vorteil für die Patientinnen mit einer Boostbehandlung.

3.16 Survivaldaten bei codierten radiologischen Therapiedaten bei BET

Bei einer brusterhaltenden Therapie gehört eine Radiatio obligat zum Therapieregime um das Lokalrezidivrisiko zu senken. Nachfolgend wurde auch hier medianes Überleben, erwartete und beobachtete Mortalität berechnet.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
BET, RT und Boost	819	170	18,3	14,3	NA
BET, RT, kein Boost	5937	1144	15,5	14,8	16,9
n = 6756 missing values = 2954					

Tabelle 106: Medianes Überleben, bei BET und RT mit/ohne Boost

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
BET, RT und Boost	819	170	164	0,2250	0,257
BET, RT, kein Boost	5937	1144	1150	0,0321	0,257

Tabelle 107: Erwartete und beobachtete Mortalität, bei BET und RT mit/ohne Boost
Log-rank: 0,3 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,612, somit nicht signifikant

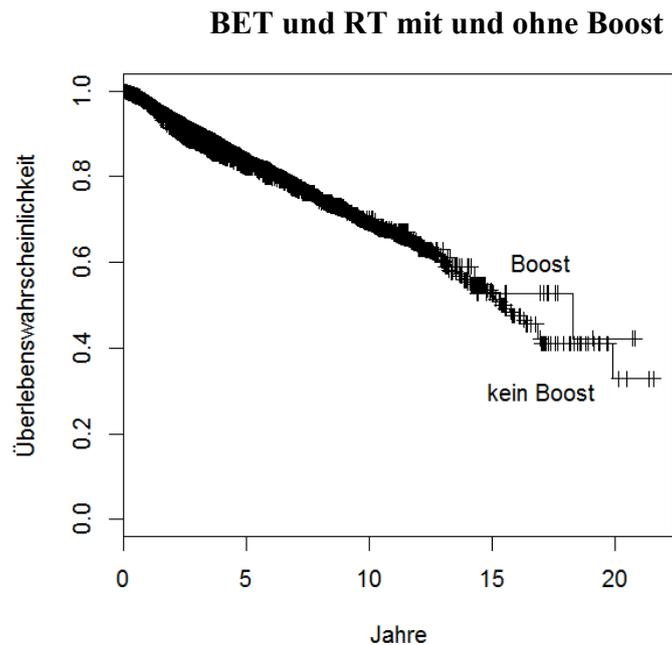


Abbildung 43: Überlebenswahrscheinlichkeit BET und RT mit/ohne Boost

Wie in den anderen Gruppen hat der zusätzliche Einsatz eines Boosts auch bei der BET keinen Einfluß auf das Gesamtüberleben.

3.17 Nachstellung von Studien am retrospektiven Material

Wie schon Eingangs erwähnt handelt es sich bei den OSP Daten um eine sehr umfang- und facettenreiche Datenbank. Diese ermöglicht Studien nachzustellen. Die meisten Studien, die man in der Literaturrecherche unter www.pubmed.com mit den Suchbegriffen „breast cancer“ und „radiotherapy“ oder „radiation“ findet sind retrospektiver Art. So kann man aus dem vorliegenden Datenpool das entsprechende Kollektiv definieren, um es mit den Vorgaben aus der Studie zu analysieren. Die Kriterien der Studien sind jedoch nicht immer eins zu eins umsetzbar, sondern müssen den eigenen definierten Kriterien angepasst werden. Für manche Studien werden Kriterien definiert, die in unserer Datenbank nicht erfasst wurden wie z.B. in der nachfolgend vorgestellten prospektiven Studie von Tinterri et al (2013) eine Tumorgöße von maximal 2,5 cm, die nicht der üblichen TNM-Klassifikation entspricht. In der gleichen Studie können die Ausschlußkriterien EIC und lymphovaskuläre Invasion für unsere Vergleichsstudie mit den OSP – Patientinnen nicht berücksichtigt werden, da diese beiden Komponenten in nur sehr

geringem Maße in unserer Datenbank erfaßt wurden. Ein weiteres Beispiel ist die in manchen Studien angegebene Lokalrezidivrate, die in unserer Datenbank fehlt. Hierfür wurde alternativ das krankheitsfreie Überleben berechnet. Wie schon erwähnt wurde in der OSP Datenbank nicht zwischen Tod aufgrund von Brustkrebs oder jeder anderen Ursache unterschieden, so daß Unterscheidungen wie z.B. des D-RFS (Distant relapse free survival), BCSS (breast cancer-specific survival) nicht möglich sind.

Eine weitere Möglichkeit ist selbst Kriterien für ein mögliches Patientengut im Rahmen einer fiktiven Studie zu kreieren. Ausgewählt wird beispielsweise eine Patientengruppe, brusterhaltend operiert, mit einer bestimmten Chemotherapie und endokriner Therapie sowie Radiatio behandelt. Für diese wird das RFS und OVS definiert.

So besteht anhand der codierten OSP-Daten die Möglichkeit Studien nachzustellen und somit eine Vergleichbarkeit von Daten aus verschiedenen Zentren und Regionen zu ermöglichen, die ein bestehendes Ergebnis bestätigen oder anhand der uns vorliegenden Daten auch widersprechen kann. Die Vergleichsgruppen stimmen aus oben genannten Gründen nicht immer überein, so daß auch die Ergebnisse aus den OSP-Daten gewissen Einschränkungen unterliegen und je nach Gemeinsamkeiten der Vergleichsgruppen unsere Ergebnisse zu relativieren sind.

3.17.1 Vergleich unserer Daten mit retrospektiven Studien

Jones et al verglichen (2009) Patientinnen im Stadium I und II, die brusterhaltend mit Axilladissektion operiert und dann einer Bestrahlung unterzogen wurden mit und ohne Boost hinsichtlich der Lokalrezidivrate. Es konnte eine signifikante Reduktion der Lokalrezidivrate bei einem Boost von 16 Gy nachgewiesen werden ($p = 0,0006$). Insbesondere profitieren nach dieser Studie vom Boost Patientinnen < 50 Jahre mit einer Senkung der Lokalrezidivrate von 19,4 % auf 11,4 % ($p = 0,0046$) und Frauen mit einem high-grade invasiv duktalem Karzinom mit einer Senkung der Lokalrezidive von 18,9 % auf 8,6 % ($p = 0,01$).

In unserer Vergleichsgruppe wurde die Lokalrezidivrate durch das krankheitsfreie Überleben ersetzt.

Hierbei konnte in unserem Kollektiv kein Vorteil für einen Boost und ein sich daraus ergebender Benefit bzgl. der Lokalrezidivrate herausgearbeitet werden.

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Stadium I-II mit BET,AD,RT und Boost	628	133	132	0,005006	0,0058
Stadium I-II mit BET,AD,RT kein Boost	492	27	22,8	0,000781761	0,0058

Tabelle 108: Erwartete und beobachtete Mortalität, Stadium I-II mit BET, AD und Radiatio mit/ohne Boost.
Nachgestellte Studie von Jones et al (2009)
Log-rank: 0 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,939, somit nicht signifikant

Eine weitere retrospektive Studie vergleicht T3N0 Patientinnen jünger als 50 Jahre mit einem invasiven Mammakarzinom mit/ohne Bestrahlung nach Mastektomie (Yan et al 2013).

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
T3N0 mit Radiatio < 50 J	32	13	15,62	0,439	1,21
T3N0 ohne Radiatio < 50 J	22	12	9,38	0,731	1,21
n = 54 missing values = 158					

Tabelle 109: Beobachtete und erwartete Mortalität T3N0 < 50 Jahre, mit/ohne RT angelehnt an Yan et al (2013)
Log-rank: 1,2 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,714, somit nicht signifikant

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
T3N0 mit Radiatio < 50 J	32	13	11,4	5,51	NA
T3N0 ohne Radiatio < 50 J	22	12	8,2	5,65	NA

Tabelle 110: Medianes Überleben T3N0 < 50 Jahre, mit/ohne RT angelehnt an Yan et al (2013)

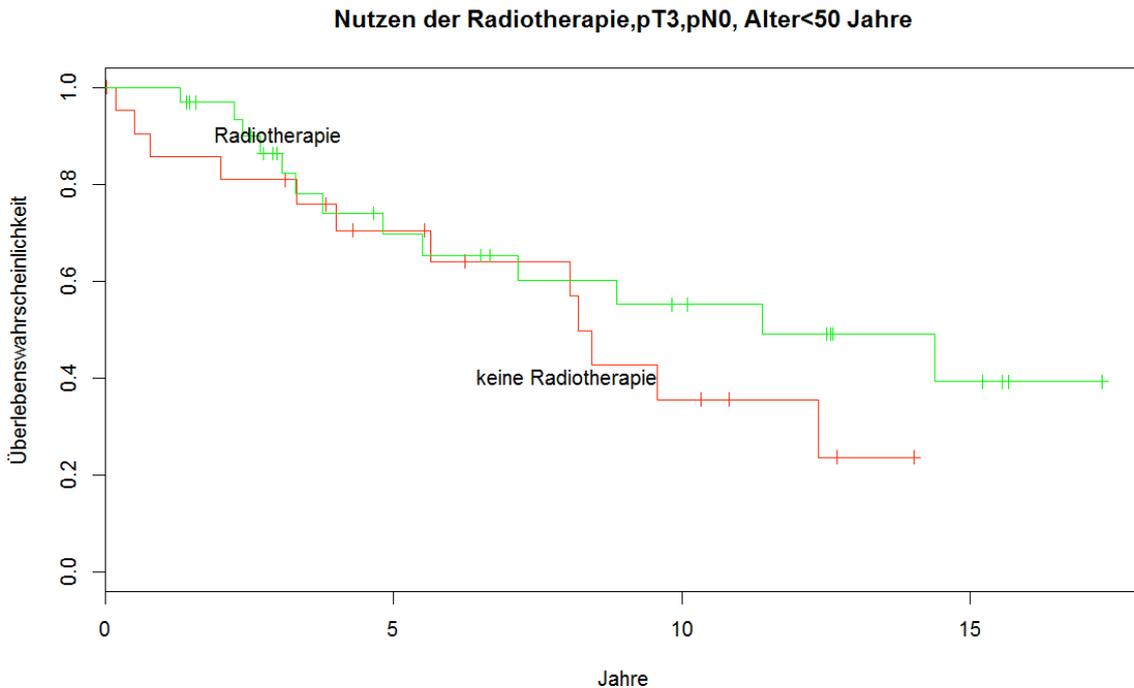


Abbildung 44: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Mastektomie, pT3, pN0, < 50 Jahre, mit/ohne RT angelehnt an Yan et al (2013)

In dieser retrospektiven Studie konnte nach 5 Jahren kein Vorteil der Radiotherapie nachgewiesen werden.

Das gleiche Ergebnis zeigt sich auch in unseren Vergleichskollektiven (Abb.44).

3.17.2 Vergleich unserer Daten mit prospektiven Studien

Tinterri et al (2013) untersuchten prospektiv, ob bei 749 Brustkrebspatientinnen im Alter von 55 - 75 und einer Tumorgröße < 2,5 cm, N0-N1 ohne EIC und lymphovaskulärer Invasion eine Bestrahlung der gesamten Brust überhaupt notwendig ist. Daher wurden die Patientinnen in zwei Gruppen mit und ohne Radiatio aufgeteilt. Das OVS nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 108 Monaten ist in beiden Gruppen mit 81,4 % und 83,7 % ähnlich.

Die Studie konnte mit folgenden Komponenten nachgestellt werden: pT = Stadium I, pN1 oder pN0, L0, Alter: 55-75 Jahre. Die exakte maximale Tumorgröße konnte nicht in unserem Kollektiv definiert werden, weil sie nicht einer üblichen T-Größe entspricht. Eine EIC oder LCIS Komponente wurde in unserem Datenpool nur selten dokumentiert und kann somit für unsere Analyse nicht berücksichtigt werden.

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
BET und RT, 55-75 LJ	1365	72	11,3	9,50	NA
BET und keine RT, 55-75 LJ	492	27	11,4	9,88	NA
n = 1857 missing values = 6355					

Tabelle 111: Medianes Überleben bei BET im Alter von 55-75 mit/ohne Bestrahlung angelehnt an Tinterri et al (2013)

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
BET und RT, 55-75 LJ	1365	72	76,2	0,228	1
BET und keine RT, 55-75 LJ	492	27	22,8	0,761	1

Tabelle 112: Erwartete und beobachtete Mortalität, BET im Alter von 55-75 mit/ohne Bestrahlung Log-rank: 1 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,317, somit nicht signifikant, angelehnt an Tinterri et al (2013)

OVS Tinterri Studie

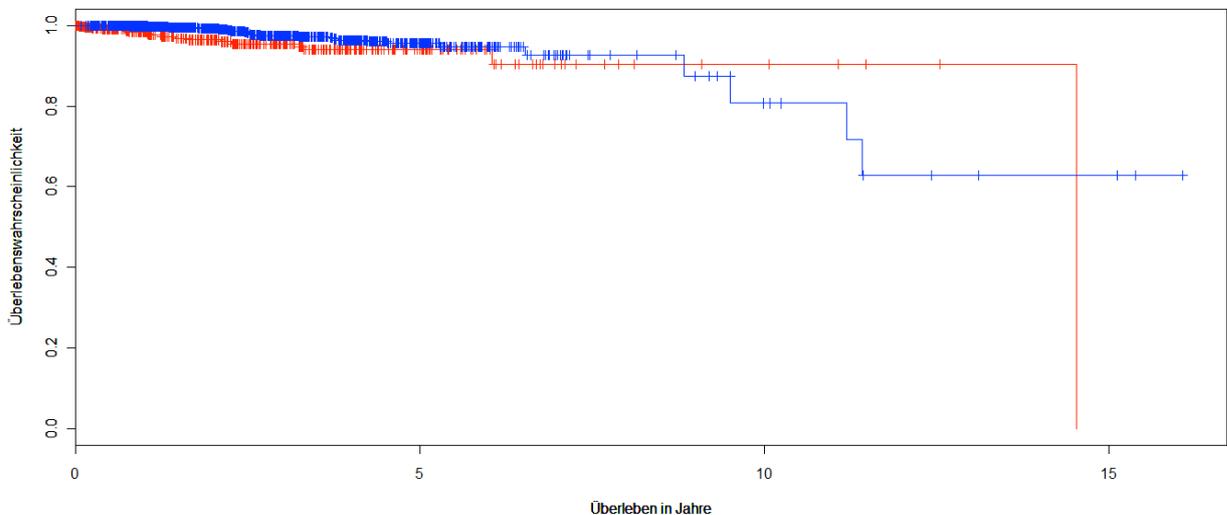


Abbildung 45: Retrospektive Datenanalyse unter den Bedingungen der Tinterri Studie. blau = Radiatio, rot = keine Bestrahlung

Auch in unseren, an die Tinterri et al Studie (2013) angelehnten Ergebnissen konnte kein Benefit für die bestrahlten Patientinnen (55-75 Jahre, T1, N0/1) ermittelt werden (siehe Abb. 45).

An einem weiteren Beispiel einer prospektiven Studie lassen sich mögliche Einschränkungen der Vergleichbarkeit des Patienguts einer Studie und der OSP-Daten verdeutlichen.

Olson et al (2012) untersuchten in einer prospektiven Studie mit 2413 Patientinnen den Effekt der Bestrahlung von mamma interna Lymphknoten hinsichtlich des D-RFS, BCSS und des OS. Die Eingangskriterien waren entweder N1 oder T3/4 N0. Anhand der Patientenakten und der Bestrahlungspläne wurde geprüft, ob auch A. mamma interna Lymphknoten mitbestrahlt wurden. Das Ergebnis der Studie zeigt in der Gruppe der T3/4 Tumoren keine Signifikanz und in der N1 Subgruppe eine nicht signifikante Tendenz, die für ein verbessertes OVS nach Radiatio der A. mamma Lymphknoten spricht.

Das D-RFS und BCSS ist in unserer Datenbank nicht verfügbar, hingegen läßt sich das OS = OVS berechnen. Schwieriger wird es auch mit der genauen Bestrahlung der mamma interna LK, die in dieser Weise in unserem Datenpool nicht dokumentiert ist. Angelehnt an die Studie mit den oben genannten Einschränkungen lassen sich folgende Ergebnisse darstellen für T3 oder T4 N0 oder N1 Patientinnen mit/ohne Bestrahlung:

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
T3/4, N0/1, mit RT	859	464	8,18	7,55	9,20
T3/4, N0/1, keine RT	532	306	6,43	5,56	7,44
n = 1391 missing values = 762					

Tabelle 113: Medianes Überleben T3/4, N0/1 mit/ohne Radiatio angelehnt an Olson et al (2012)

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
T3/4, N0/1, mit RT	859	464	516	5,17	15,7
T3/4, N0/1, keine RT	532	306	254	10,48	15,7

Tabelle 114: Beobachtete und erwartete Mortalität T3/4, N0/1 mit/ohne Radiatio angelehnt an Olson et al (2012)

Log-rank: 15,7 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,0000749, somit hochsignifikant

Angelehnt an Olson et al N1 und T3/4 N0

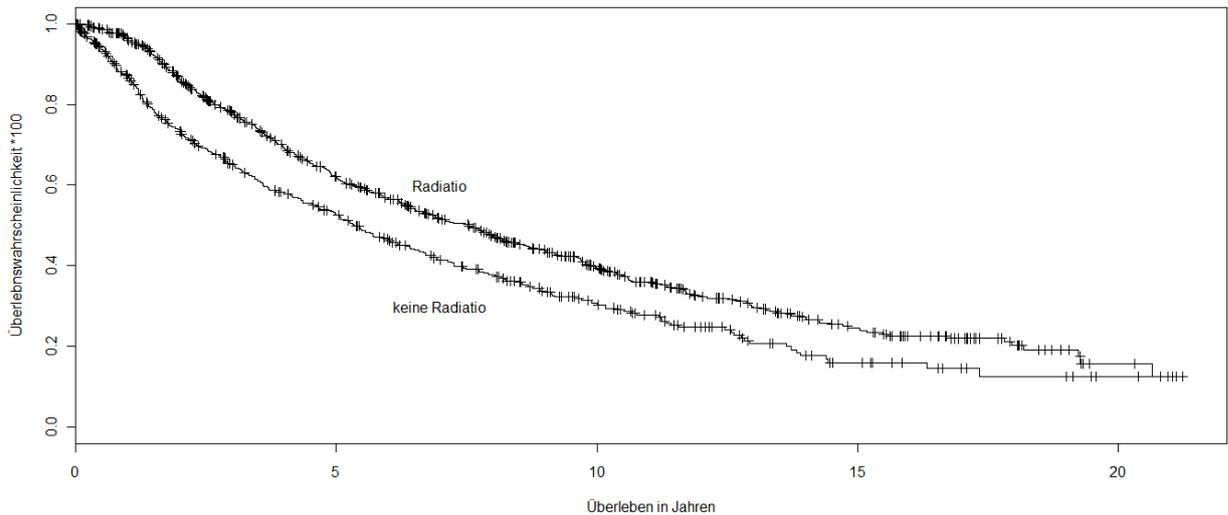


Abbildung 46: Überlebenswahrscheinlichkeit angelehnt nach Olson et al (2012) N1 oder T3/4 N0

Für die bestrahlten OSP Patientinnen läßt sich ein signifikanter Vorteil mit einem medianen Überleben von 8,18 Jahren im Vergleich zu 6,43 Jahren der nicht bestrahlten Vergleichsgruppe ($p = 7,49e-05$) nachweisen.

In diesem nur ungefähren Studienvergleich lassen sich nur die bestrahlten und nicht bestrahlten Frauen mit der gleichen T- und N-Klassifikation vergleichen.

Eine Unterscheidung und Beurteilung von bestrahlten Patientinnen bzgl. der Mammaria interna Lymphknoten ist mit den OSP-Daten nicht möglich.

Allerdings muß dieses Ergebnis relativiert werden, da wiederum ein mögliches Bias anzunehmen ist (siehe Abb. 46).

	Anzahl n	Anzahl verstorben	Medianes Überleben in a	95 % KI LCL	95 % KI UCL
T3/4, N0/1, < 70 LJ mit RT	657	336	9,26	8,18	10,8
T3/4, N0/1, < 70 LJ keine RT	265	125	9,70	8,04	12,5
n = 922 missing values = 515					

Tabelle 115: Medianes Überleben T3/4, N0/1, < 70 Jahre mit/ohne Radiatio

	Anzahl n	beobachtete Mortalität	Erwartete Mortalität	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
T3/4, N0/1, < 70 LJ mit RT	657	336	339	0,0199	0,075
T3/4, N0/1, < 70 LJ keine RT	265	125	122	0,0550	0,075

Tabelle 116: Beobachtete und erwartete Mortalität T3/4, N0/1 < 70 LJ mit/ohne Radiatio
Log-rank: 0,1 bei einem Freiheitsgrad, p = 0,784, somit nicht signifikant

Schränkt man das Lebensalter der Patientinnen auf maximal 69 Jahre ein, läßt sich kein Überlebensvorteil mehr für das bestrahlte Kollektiv berechnen (9,26 vs. 9,70 Jahre).

Anhand dieser Studie lassen sich die Limitationen der Vergleichbarkeit von prospektiver Studie und retrospektiver Datenanalyse gut erkennen. Es ist meist nicht möglich in einer Datenbank alle denkbaren Kriterien, wie z.B. in der oben genannten Studie von Olson et al (2012) das D-RFS oder BCSS in der Datendokumentation zu berücksichtigen. Für eine prospektive Studie werden bekanntermaßen die Kriterien bzw. Endpunkte der Studie im Vorfeld definiert.

3.18 Unterschiedliche Studien

In der nachfolgenden Tabelle sind sowohl Einschlußkriterien von fiktiven Studien, ebenso wie reale Studien aufgeführt. In der letzten Spalte wird die retrospektive Durchführbarkeit der Studie bewertet und kurz kommentiert, welche evtl. Einschränkungen vorliegen.

Studie	Einschlußkriterien prospektiv	Einschlußkriterien retrospektiv	Retrospektiv nachstellbar
Fiktive Studie	Alter > 70 M0, steroidrezeptor positiv	Alter > 70 M0, steroidrezeptor positiv	ja
Tinterri et al 2013	Alter 55-75 T < 2,5 cm, N0-N1, RT der gesamten Brust, keine EIC und keine lymphovaskuläre Invasion		Ja mit Einschränkungen zum Original, z.B. T bis 2,5 cm oder fehlende Dokumentation von EIC und lymphovaskulärer Invasion

Fiktive Studie		Hypothese einer unterschiedlichen OVS je nach Karzinomseite nach RT unter der Annahme das es mehr kardiale Ereignisse nach RT links gibt	Ja. Alle Pat. mit RT und Seitenangabe des Karzinoms
Olson et al 2012	N1 oder T3/4 N0, Effekt der Bestrahlung von mamma int. LK, Kontrolle anhand von Akten und Bestrahlungsplänen bzgl. D-RFS, BCSS und OS		Ja mit Einschränkungen. RT d. mamma int. LK

Tabelle 117: Kriterien von Studien

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung

Von einer Radiatio profitieren alle Tumorgrößen, jedes Grading und in der Gesamtübersicht alle ausgewählten Mammakarzinomtypen hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Bei weiterer Untergruppenbildung ergibt sich jedoch ein sehr viel komplexeres Bild.

Das OVS wurde als Event für die Auswertungen für die Überlebenszeitanalyse zugrunde gelegt, da die mittlere Differenz im Gegensatz zur klinischen Erfahrung zwischen OVS und ersten Rezidiv (RFS) als potentielles weiteres Auswertekriterium bei nur 0,6 Jahre lag. Das RFS wurde somit nur vereinzelt berücksichtigt.

Hinsichtlich der Altersgruppen zeigt sich bei den unter 50-Jährigen zunächst ein Vorteil der Patientinnen mit Radiatio, dieser Vorteil kehrt sich aber nach 5 Jahren in der Langzeitbeobachtung in einen Nachteil um ($p = 0,00541$). Auch in der Gruppe der 50-70 Jährigen läßt sich kein signifikanter statistischer Effekt einer Radiatio nachweisen ($p = 0,106$). Sehr hochsignifikant ist der positive Effekt einer Bestrahlung bei den über 70-Jährigen ($p = 0$).

In der Analyse der Untergruppen der Karzinomtypen gibt es bzgl. des Überlebensvorteils keinen Benefit für das lumbinale Karzinom im Stadium I ($p = 0,131$), für das cerbB2 positive Karzinom im Stadium I ($p = 0,819$), II ($p = 0,988$) und Stadium IV ($p = 0,333$)

und für alle Stadien des Triple negativen Karzinoms (I:p = 0,482; II:p = 0,377; III:p = 0,312; IV:p = 0,264) bzgl. des OVS. Für das Triple negative Karzinom ergeben sich Einschränkungen durch die geringen Fallzahlen in den Stadien II-IV.

Die Ergebnisse entsprechen nicht den in den S3 Leitlinien vorgestellten Studien, in denen keine Subgruppe identifiziert wurde, in der eine Radiatio keinen Vorteil bringt (www.awmf.org).

4.1.1 Boost

Insgesamt erhielten von den 12273 bestrahlten Patientinnen 1554 (12,66 %) einen zusätzlichen Boost. Für einen Boost läßt sich in allen Kollektiven kein signifikanter Überlebensvorteil berechnen. Schon in der Übersichtsgruppe beträgt der p-Wert 0,63 bei einem medianen Überleben der Patientinnen mit Boost von 18,3 Jahren und ohne Boost von 17,0 Jahren (siehe Tab.92 und Tab.93). Auch in den Altersgruppen < 60 Jahre und > 60 Jahre läßt sich kein Nutzen für einen Boost berechnen (p = 0,952 bzw. p = 0,581). Dasselbe gilt für alle UICC-Stadien (p = 0,535; p = 0,477; p = 0,784; p = 0,754).

Das Ergebnis entspricht zahlreichen Studien (Romestain et al. 2007; Bartelink et al.2007; Vrieling et. al 2000) und den S3-Leitlinien (www.awmf.org), da der Boost keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Entgegen diesen Studien können wir auch keinen Benefit für den Boost bzgl. des RFS nachweisen, wobei die mittlere Differenz zwischen erstem Rezidiv und Tod bei nur 0,6 Jahre liegt und somit klinischen Erfahrungen von durchschnittlich längeren Verlaufszeiten widerspricht (siehe Tab.16).

4.1.2 Hormontherapie

In der nur am Rande dieser Dissertation berücksichtigten Gruppe der endokrinen Therapie zeigt sich nach ca. 7 Jahren eine Verletzung der Cox-Regressionsannahme zu ungunsten der Hormontherapie (siehe 3.12) mit einem medianem Überleben ohne Hormoneinnahme von 18,3 Jahren im Gegensatz zu Patientinnen, die Hormonpräparate einnehmen von 13,5 Jahren (p = 0,000142).

4.2 Sind die Daten verlässlich

Der Datenverlust der kodierten Bestrahlungstherapien beträgt 18,12 %, da von insgesamt 12273 Patientinnen mit einer Radiatio 10390 Codierungen vorliegen (siehe Tab.18). Über den übrigen Datenverlust gibt es keine zuverlässigen Berechnungen. Einem bedauerlichen Datenverlust von 18,12 % stehen jedoch einige Vorteile gegenüber.

In unserem Kollektiv ist im Gegensatz zu prospektiven Studien die Grundgesamtheit aller Mammakarzinome unserer Region berücksichtigt, was sicher als Vorteil gegenüber prospektiver Datenanalysen zu bewerten ist, da damit zahlreiche Bias ausgeschlossen werden, wie z.B. das Patientenalter und ein mögliches hohes Risikoprofil einzelner Patientinnen (Tab. 5), die in der retrospektiven Analyse nicht ausgeschlossen werden. Natürlich sind retrospektiven Studien entsprechend auch zahlreiche Bias möglich, wie z.B. alle Therapieoptionen mit möglichen systematischen Fehlern in der Dokumentation, die unvermeidbar die Ergebnisse der Studie beeinflussen können. Confounding kann in dieser Studie auch ein nicht vermeidbarer Faktor sein. Dieser ist nicht unmittelbarer Gegenstand der Untersuchung, kann aber mit der Exposition und der Zielgröße verbunden sein, wie z.B. Alkohol- oder Nikotinkonsum (www.leitlinien.de). Ein weiterer Vorteil der von uns verwendeten retrospektiven Daten ist die relativ lange Nachbeobachtungszeit von über 25 Jahren, die zudem jährlich automatisch adaptiert wird.

Die Gesamtzahl der Mammakarzinome in unserer Datenbank liegt höher als der bundesweite Durchschnitt, da Stuttgart als Ballungszentrum und Landeshauptstadt einem Zuzugsphänomen aus den umliegenden Kreisen unterliegt. Für das Jahr 2009 werden vom OSP 1054 Neuerkrankungen angegeben (Heidemann et al. 2011). 2008 wurden 71660 Neuerkrankungen deutschlandweit dokumentiert (www.rki.de). Das bedeutet bei circa 80 Millionen Bundesbürgern und bei circa 1 Millionen Menschen im Raum Stuttgart eine Neuerkrankungsrate von eigentlich 896 (71660/80). Zusammenfassend kann man in dem Sinne, dass den Vorteilen einer Analyse der Gesamtpopulation aller Mammakarzinome mit langem ständig aktualisierten Überlebensdaten die Nachteile von teilweise nicht erfassten Daten und nicht erfaßten klinischen Variablen gegenüberstehen.

4.3 Probleme retrospektiver Datenbanken

Datenbanken werden zunächst angelegt um möglichst viele Informationen zu erfassen. Dabei werden Daten in einer sehr großen Breite erfasst, sicherlich auch mit dem Hintergedanken bei Etablierung bzw. Implementierung einer solchen Datenbank, möglichst wenig Information unberücksichtigt zu lassen. Nun ergibt sich nach jahrelangem relativ ungerichtetem Sammeln von Daten eine riesige Datenbank, die aber in ihrer Form detaillierter Auswertungen kaum oder schwer zugänglich ist. Es gilt diese unstrukturierten Datenmengen in der vorliegenden OSP Datenbank zu vereinheitlichen, um das Patientenkollektiv analysieren zu können, um damit diesen „Informationsschatz“ zu bergen. Herr Trautmann (Trautmann 2012) hat dies mit dem Entwurf eines Codes in seiner Dissertation beeindruckend gelöst. So konnten diese enormen Datenmengen codiert werden. Erst dann war eine adäquate Auswertung mithilfe von entsprechendem Know how und Programmen möglich.

4.4 Nachweis Benefit Radiatio der nicht codierten Daten

In den erfassten Daten aus dem OSP, die ohne weitere Unterteilung der Bestrahlungstherapie erfasst wurden, läßt sich insgesamt ein verbessertes OVS der Patientinnen mit Radiatio gegenüber den Patientinnen ohne Bestrahlung nachweisen.

In den verschiedenen Altersgruppen läßt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für ältere Patientinnen (> 70 Jahre) mit Bestrahlung nachweisen. Die < 50-Jährigen mit Radiatio haben zunächst für knapp 5 Jahre einen Benefit, danach profitieren in der Langzeitnachsbeobachtung von über 20 Jahren die nicht bestrahlten Patientinnen. In der Altersgruppe zwischen 50 und 70 Jahre gibt es keine Überlebensvorteil für die bestrahlte Gruppe.

Ein Boost weist in keiner Gruppe einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil auf. Eine Differenzierung der unterschiedlichen Bestrahlungsformen war dann erst mit der Codierung der Bestrahlungsarten möglich.

4.5 Probleme der Codierung

Schwierigkeiten bei der Codierung ergaben sich immer dann, wenn nicht klar ist ob eine Wiederholung einer Therapie dokumentiert wurde oder ob der Eintrag im OSP als neue Therapie gilt. Das gilt insbesondere für die Hormontherapie, wo es sehr viele doppelte und mehrfache Eintragungen in der OSP Datenbank gab. Auch in der Chemotherapie ist es teilweise schwierig zu erkennen über welchen Zeitraum die Therapien appliziert und wie sie dosiert wurden. Hier muss einfach von den üblichen Standards von Applikation und Darreichungsform der verschiedenen Chemotherapeutika ausgegangen werden.

Nach einer gewissen Einarbeitungszeit und Übung mit der Codierung erkennt man ein weiteres Problem. Einige Therapieformen aus der OSP Datenbank müssen mit mehreren Codierungen verschlüsselt werden, wie z.B. eine Bestrahlung mit Boost, die zwei Codes benötigt. So entspricht eine OSP-Behandlung nicht immer nur einem Trautmann-Code. Auch operative Eingriffe, wie z.B. eine Ablatio mammae mit einer Axilladisektion und Nachresektion benötigen zwei Codierungen.

4.6 Nachweis Benefit Radiatio nach Codierung

Mit der Möglichkeit der Codierung der verschiedenen Radiatioformen gelang eine diversifizierte Darstellbarkeit der möglichen Effekte einer Radiatio mit und ohne Boost in verschiedenen Stadien, Tumorgößen, Tumorentitäten, Nodalstatus, mit und ohne Filiae und in unterschiedlichen Altersgruppen.

Es konnte gezeigt werden, dass Radiatio ohne Boost von Nutzen ist und das OVS in den verschiedenen Übersichtsgruppen verlängert. Dies gilt allerdings nicht für alle oben genannten Altersgruppen und alle UICC Stadien sowie einzelnen Untergruppen (luminaler Typ, cerbB2 positiv, triple negativ). Im Detail läßt sich kein signifikanter Vorteil in den verschiedenen Stadien des triple negativen Karzinoms bzgl. des OVS nachweisen, ebenso wenig wie in den Stadien I, II und IV des cerbB2 positiven und im Stadium I des luminalen Typs.

In den gleichen Untersuchungsgruppen zeigt ein Boost dagegen insgesamt keinen signifikanten statistischen Effekt bzgl. des Gesamtüberlebens.

4.7 Nachstellung von Radiatio-Studien

Zunächst besteht die Möglichkeit retrospektive und prospektive Studien anhand des OSP-Datenpools nachzustellen. Studien können somit, unter Berücksichtigung aller Einschlußkriterien reproduziert werden. Teilweise ergeben sich aber Schwierigkeiten in der genauen Einhaltung der Einschlußkriterien, so daß nur eine Anlehnung an Studien erfolgen kann. Dies gilt insbesondere für prospektive Studien.

4.7.1 Vergleich der OSP - Datenbank mit prospektiven Studien

Vergleiche mit prospektiven Studien gestalten sich schwierig, da sehr genaue Einschlußkriterien definiert werden, wie z.B. in der Tinterri-Studie die genaue Tumorgöße von max. 2,5 cm, die nicht der üblichen TNM-Klassifikation entspricht. Auch die Definition von DCIS oder LCIS Anteilen, die in der Tinterri-Studie als Ausschlußkriterien verwendet wurden, sind im OSP nicht dokumentiert. So können die Ergebnisse der OSP – Datenbank nur mit Einschränkungen mit der eigentlichen Studie verglichen werden.

In der Olson et al Studie von 2012 werden die Limitationen noch deutlicher. Im OSP wurde nicht standardmäßig dokumentiert, ob Mammaria interna Lymphknoten im bestrahlten Kollektiv miterfasst wurden. Die in dieser Studie berücksichtigten Ereignisse des D-RFS und BCSS wurden im OSP nicht erfasst. Diese Studie ist mit unserer OSP-Datenbank nicht vergleichbar. Es erfolgt allenfalls eine Anlehnung an die Studienkriterien aus oben genannten Gründen. Trotz dieser offenkundigen Nachteile ermöglicht die Analyse von prospektiven Studien an retrospektiven Datenbanken sehr gute Möglichkeiten zur Definition von weiterführenden prospektiven Studien.

4.7.2 Vergleich der OSP-Datenbank mit retrospektiven Studien

Retrospektive Studien sind einfacher mit der OSP-Datenbank zu vergleichen, wie man an den beiden Beispielen von Jones et al (2009) und Yan et al (2013) erkennen kann. Die Einschlußkriterien sind leichter zu erfüllen, weil auch in diesen Studien vorliegende Datenbanken ausgewertet werden und nicht wie in prospektiven Studien zunächst Ein-

schlußkriterien für das entsprechende Patientenkollektiv definiert wurden, die dann an retrospektiven Studien nur bedingt nachgestellt werden können.

4.8 Erkenntniswerte retrospektiver Studien

Die Möglichkeit aus den OSP-Daten retrospektive Studien zu gewinnen wird umso bedeutender mit Zunahme der personalisierten Medizin. Das bedeutet, dass eine neu an Brustkrebs erkrankte Patientin mit ihrem behandelnden Arzt verschiedene stattgefundenen Therapieverläufe mit dem entsprechenden OVS nachstellen kann, da in der OSP-Datenbank multiple Variablen zusammengefasst sind. Ein anschauliches Beispiel für die Komplexität retrospektiver Datenbanken sind die zahlreichen dokumentierten Therapieformen/Patientin von bis zu 86 dokumentierten Behandlungen (3.5.1). Es wäre dann möglich Frauen mit entsprechenden Merkmalen aus dem Datenpool auszuwählen und ihren Krankheitsverlauf zu analysieren. So könnte für die neu erkrankte Patientin ein individueller Therapieplan aufgestellt werden.

Natürlich gibt es hier auch Einschränkungen, wie zum einen die möglichen Bias retrospektiver Studien zum anderen spielt auch die Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapien eine Rolle, die zu geringen bis fehlenden Vergleichspatientinnen bei neuen Therapiemöglichkeiten führen können.

4.9 Konsequenzen dieser Dissertation

Der Informationsreichtum der OSP Datenbank ist immens. Probleme in der Aufbereitung ist die inhomogene Qualität der Daten bei einer sehr großen Quantität. Mehrere Möglichkeiten wären denkbar, um den Informationsgehalt zu vereinheitlichen. Als aller erstes wäre es möglich über Informationsabende des OSP Ärzte, dabei vor allem Onkologen und Pflegepersonal für das Thema der Datenbank zu sensibilisieren. Zudem könnte man auf den Stationen der Patientenakte ein OSP-Beiblatt zufügen, in dem alle wichtigen Informationen abgefragt werden. Auf diesem Blatt sollte eine Erinnerung darauf hinweisen nur stichpunktartig und nur die nötigsten Angaben einzutragen. Das Ausfüll-

len des Formulars kann vom Pflegepersonal oder einer Stationssekretärin erfolgen. Ein Arzt sollte aber mit Unterschrift die Richtigkeit der Daten bestätigen. Auch die Einführung von „drop-down“-Menüs könnte das Einzutragende homogenisieren, so daß z.B. bei einer Chemotherapie nur noch Medikamente und Anzahl der Zyklen einzugeben wären. Der in dieser Dissertation angewandte Trautmanncode (2012) wäre eine weitere Möglichkeit die Behandlungsformen der OSP-Patientinnen entweder ergänzend in einer zusätzlichen Spalte zu verschlüsseln oder nur diesen Code zu verwenden, was nach einer gewissen Einarbeitungszeit zu einer Zeitersparnis führen könnte. Zu bedenken ist, daß dieser Code auch gepflegt und je nach neuen Therapieformen ergänzt werden muss.

4.10 Ausblick und Verbesserungsvorschläge

Retrospektive Datenbanken sind vergleichbar mit schwarzen Löchern, die riesige Mengen an Informationen unter hohem finanziellem Aufwand sammeln, sie aber kaum auswerten. Das könnte, wie man anhand dieser Doktorarbeit sieht auch anders sein, da durchaus sinnvolle Analysen unter Einschluss vieler Patientinnen und in einem langen Beobachtungszeitraum möglich sind. Es besteht auch die Möglichkeit prospektive oder retrospektive Studien nachzustellen.

Ein weiterer großer Vorteil der retrospektiven Datenanalyse ist die Möglichkeit bei zunehmend personalisierten Therapieoptionen, durch die multiplen erfassten Variablen dem behandelnden Arzt und vor allem dem Patienten individuelle Therapieoptionen an die Hand geben zu können.

Man bedenke dabei die langjährige Datenerfassung von über 25 Jahren des OSP mit zahllosen Variablen, aus denen heraus mit hoher Wahrscheinlichkeit ein ähnliches Patientenprofil erstellt werden kann und möglicherweise mehrere Behandlungsmöglichkeiten aufgezeigt werden können.

Auch für so eine große Datenbank gibt es ein Limit der Datenspeichermöglichkeiten, so daß nicht alle denkbaren Kriterien zu erfassen sind. Für die Dokumentation und Pflege der Datenbank würde ein Berücksichtigen von noch mehr Kriterien, zum einen die Arbeit der Datenpflege intensivieren, was auch mit höheren Kosten verbunden ist und zum anderen einen nur schlecht zu bewertenden Vorteil bringen für das Nachstellen von Stu-

dien im Bewußtsein, dass aus den schon vorhandenen Daten genug Studienergebnisse gewonnen wurden (siehe Dissertationen Nicolai 2010, Trautmann 2012).

In dieser Dissertation wurden Radiatio Patientinnen in verschiedenen Subgruppen untersucht. Nicht alle Ergebnisse dieser Dissertation bzgl. einer Strahlentherapie entsprechen der gängigen Literatur oder S3-Leitlinien. Die Ergebnisse können als Denkanstöße und auch Aufforderung aufgefasst werden, um ähnliche ungenutzte retrospektive Datenbanken auszuwerten und miteinander zu vergleichen. Es besteht damit die Möglichkeit Therapieformen, die zuvor in prospektiven Studien als signifikant bewertet wurden, retrospektiv mit solch großen Datenbanken wie im OSP im Verlauf zu beurteilen.

Vorteile prospektiver Studien sind definierte Arbeitshypothesen und die anschließende Auswahl von Patienten mit entsprechenden Kontrollgruppen, was natürlich die Datenmenge im Vergleich zur OSP Datenbank eingrenzt. Das absolute und relative Risiko ist in prospektiven Studien ermittelbar. Ein Vier-Augen-Prinzip bei Eingabe der Daten könnte mögliche Falscheingaben reduzieren.

Mit dem vorliegendem Datenmaterial wären, im Rahmen weiterer Dissertationen Analysen der Chemo- und Hormontherapien möglich. Die hier nur rudimentär erfassten Ergebnisse der Hormontherapie lassen interessante und sicher diskussionswürdige Ergebnisse erwarten.

4.11 Vergleich OSP-Kollektiv mit anderen Datenbanken

Das Patientengut des OSP umfasst insgesamt 18528 Frauen mit invasivem Brustkrebs, die in diesen Auswertungen berücksichtigt wurden. Der von Herrn Trautmann kreierte Code hat den Zweck aus einer immensen OSP - Datenbank mit sehr inhomogenen Variablen und Eingabemöglichkeiten einen homogenen Datenpool zu generieren, um diesen analysieren zu können (Trautmann 2012). Da der OSP seit 1988 als Krebsregister Daten erfasst, ist nach 26 Jahren ein unschätzbare Informationswert erarbeitet worden (Heidemann et al 2011).

Durch den relativ schnell einprägsamen Code lassen sich nach kurzer Zeit zügig Patientinnen codieren. Auch gelingt es den Code einfach zu erweitern, wenn z.B. Studienpatientinnen erfasst werden sollen, wie in der „MADONNA“ Studie („A.MADON.“) oder

Patientinnen die eine Hormontherapie nach dem FAST-Prinzip („H.FAST0.“) erhalten. Der Code ermöglicht in dieser Dissertation aus dem Kollektiv der Brustkrebspatientinnen die bestrahlten Frauen genau zu analysieren.

Auch andere Regionen in Deutschland haben seit mehreren Jahren Krebsregister eingeführt.

So werden im Folgenden die pathomorphologischen Daten unserer OSP-Datenbank mit dem Tumorregister München (TRM), dem Krebsregister Rheinland-Pfalz, dem Tumorzentrum Land Brandenburg und einem Hamburger Krebsregister verglichen. Bei dem TRM handelt es sich um ein Krebsregister, das 1978 gegründet wurde und sich kontinuierlich vergrößert hat, so daß zur Zeit der Regierungsbezirk Oberbayern und der Landkreis Landshut mit ungefähr 4,64 Millionen Menschen zum Einzugsgebiet gehören. Die letzten Zahlen der Langzeitbeobachtung stammen aus 2010. Das Krebsregister Rheinland-Pfalz erfasst seit Mitte der neunziger Jahre Krebserkrankungen in Rheinland-Pfalz. Aus diesem Krebsregister wurde der Jahresbericht aus 2010 mit der OSP-Datenbank verglichen. Das Tumorzentrum Land Brandenburg wurde im Jahr 2000 gegründet und ist eine Fusion aus allen Onkologischen Schwerpunkten und Tumorzentren in Brandenburg. Die Daten der Brustkrebspatientinnen stammen aus den Jahren 2007-2011, in Unterpunkten auch aus den Jahren 2002-2011.

Eine weitere Datenbank stammt aus dem Pathologischen Institut Hamburg West, welches zum Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf gehört. Anders als die bisherigen genannten Datenbanken inklusiv der OSP-Daten, handelt es sich hier nicht um eine repräsentative Datenbank, da es sich hier um selektiertes Krankengut aus einem Stadtgebiet Hamburgs handelt aus den Jahren 1998-2007.

4.11.1 Verteilung nach pT-Stadien

Tabelle 118 zeigt die Verteilung der pT-Stadien der verschiedenen Krebsregister.

pT	TRM München 2010	Hamburg	Rheinland Pfalz 2010	Brandenburg	OSP-Kollektiv (gesamt)
T0	-	-	-	-	0,8 %
pTis	8,0 %	-	-	-	-
1a	3,2 %	4,7 %	-	-	3,6 %

1b	12,4 %	15,4 %	-	-	7,7 %
1c	36,5 %	36,8 %	-	-	30,8 %
1 ohne Zusatz	-	-	-	-	-
1 gesamt*	52,1 %	58,0 %	45,1 %	46 %	45,1 %
2	31,7 %	27,1 %	36,1 %	38 %	38,9 %
3	3,7 %	3,3 %	5,7 %	6 %	5,5 %
4	4,6 %	1,1 %	4,8 %	7 %	6,6 %
Fehlwerte	-	495	274	167	603
n-Patienten (gesamt)	20.632	4754	3300	9558	18528

*Nicht in allen Fällen ist eine Subtypisierung aufgeführt

Tabelle 118: Vergleich nach pT

4.11.2 Verteilung nach pN-Stadien

Tabelle 119 zeigt die Verteilung der pN-Stadien in den verschiedenen Krebsregistern.

pN	TRM München 2010	Hamburg	Rheinland Pfalz 2010	Brandenburg	OSP-Kollektiv (gesamt)
0	56,59 %	52,46 %	-	59 %	56,11 %
+	33,78 %	31,79 %	-	39 %	37,96 %
Fehlende n	2834	739	-	2	1099
n-gewertet	29.418	3954	-	9558	17429

Tabelle 119: Verteilung nach pN-Stadien

4.11.3 Verteilung der Metastasierung

In der nachfolgenden Tabelle 120 ist die jeweilige Metastasierung in den verschiedenen Krebsregistern aufgeführt.

M	TRM München 2010	Hamburg	Rheinland Pfalz 2010	Brandenburg	OSP-Kollektiv (gesamt)
0	95,87 %	-	-	91 %	86,30 %
1	4,13 %	-	-	7 %	5,15 %
Fehlwerte n	-	-	-	261	1584
n-gewertet	28.012	-	-	17501	18528

Tabelle 120: Verteilung Metastasierung

4.11.4 Verteilung des Gradings

Tabelle 120 zeigt die Verteilung des Gradings in den verschiedenen Krebsregistern. Der geringste Anteil an G1 Tumoren liegt in unserem OSP-Kollektiv vor. G2 Tumoren bilden den größten Anteil mit der geringsten Schwankungsbreite im Vergleich. G3 Tumoren sind in den Vergleichskollektiven ähnlich vertreten mit ca. 29 % und liegen somit um ca. 7 % höher als im OSP.

G	TRM München 2010	Hamburg	Rheinland Pfalz 2010	Brandenburg	OSP-Kollektiv (gesamt)
1	12,84 %	19,4 %	-	15 %	9,29 %
2	57,30 %	51,2 %	-	55 %	56,55 %
3	29,87 %	29,1 %	-	28 %	22,22 %
Fehlwerte	-	-	-	186	2213
n-gewertet	27.588	4750	-	9558	18528

Tabelle 121: Verteilung des Gradings

4.11.5 Verteilung des cerbB2-Rezeptorstatus

In dieser Tabelle ist der cerbB2 Score der verschiedenen Krebsregister angegeben.

c-erbB2	TRM München 2010	Hamburg	Rheinland Pfalz 2010	Brandenburg	OSP-Kollektiv (gesamt)
Score 0	38,05 %	32,30 %	-	-	15,76 %
Score 1	38,31 %	34,97 %	-	-	13,60 %
Score 2	8,92 %	4,36 %	-	-	5,16 %
Score 3	14,68 %	11,15 %	-	-	6,01 %
Fehlwerte	-	814	-	-	11014
n-gewertet	20.248	4727	-	-	18528

Tabelle 122: Verteilung des cerbB2 – Rezeptorstatus

4.11.6 Vergleich der UICC – Stadien

In Tabelle 123 ist die Verteilung der UICC-Stadien in den verschiedenen Krebsregistern aufgeführt. In den Stadien I und II sind die Vergleichswerte ähnlich und differieren etwas deutlicher in den Stadien III und IV.

Stadium	TRM München 2010	Hamburg	Rheinland Pfalz 2010	Brandenburg	OSP-Kollektiv (gesamt)
0	-	-	-	-	-
I	-	-	-	36 %	32,66 %
II	-	-	-	40 %	39,70 %
III	-	-	-	16 %	11,27 %
IV	-	-	-	7 %	3,52 %
Fehlwerte	-	-	-	109	2380
n-Patienten (gesamt)	-	Nur in wenigen Fällen erfasst	-	9558	18528

Tabelle 123: UICC-Stadien im Vergleich

5. Zusammenfassung

5.1 Radiatio

Von einer Strahlentherapie profitieren hinsichtlich des OVS:

- Alle Patientinnen in jedem UICC Stadium, jedem Grading und in jeder Gesamtübersicht der analysierten Tumorarten des luminalen Typs, des cerbB2 positiven und des triple negativen Karzinoms.
- Die Altersgruppe der über 70-Jährigen. Jüngere Frauen profitieren entweder gar nicht (50 -70 Jahre) oder nur für knapp 5 Jahre (< 50 Jahre).
- In den Untergruppen zeigt sich ein Benefit für den luminalen Typ im Stadium II – IV, für das cerbB2 positive Karzinom in den Stadien III und IV und kein Vorteil für das triple negative Karzinom.

Die Gesamtzahl der bestrahlten Patientinnen mit den oben genannten Karzinomen macht 33,31 % des bestrahlten Kollektivs aus, 4456 von 12273 Patientinnen, so dass dies auch eine Erklärung für die Unterschiede in der Übersicht und in der Untergruppenanalyse sein kann.

5.2 Vergleich der codierten Daten mit retrospektiven und prospektiven Studien

Mit der vorhandenen Datenbank lassen sich nach Auswahl der entsprechenden Einschlusskriterien Studien nachstellen. Es gibt jedoch Einschränkungen, da nicht alle Kriterien einer Studie in der OSP-Datenbank erfasst wurden. Hier zeigen sich auch die grundsätzlichen Unterschiede der unterschiedlichen Generierung von Datenbanken zu prospektiven Studien, da diese aus einer bestimmten Fragestellung heraus definiert und Einschlusskriterien festgelegt werden. Wenn die Variablen der Ein- oder Ausschlusskriterien in den retrospektiven Datenbanken nicht erfasst sind, ist eine Nachstellung einer prospektiven Studie nicht möglich oder nur mit großen Einschränkungen.

Die OSP-Datenbank ist sehr breit aufgestellt, kann aber aufgrund ihres Volumens im Vorfeld nicht alle denkbaren Kriterien erfassen und so sind einige Studien nur in Anlehnung an die Einschlusskriterien nachstellbar. Deshalb sind in diesen Fällen die daraus resultierenden Ergebnisse nicht unmittelbar mit der Studie vergleichbar. Im nicht kodierten Bereich der Therapieeingaben wurden als Standard nur drei auswertbare Therapieformen geführt: Chemotherapie, Radiatio und endokrine Therapie. Durch die zusätzliche Kodierung der OSP Einträge war dann nachweisbar, dass z. B. für eine Boost Therapie an unserem Datenmaterial kein Benefit in der Bestrahlungstherapie des Mammakarzinoms zu belegen war. Weitere nur durch die Kodierung ermöglichte Ergebnisse waren die o.g. der analysierten Karzinomsubtypen.

5.3 Ausblick

Nach meinen Untersuchungen stellen retrospektive Datensätze eine wesentliche Ergänzung zu prospektiven Studien dar. Sie erlauben abhängig von der Informationstiefe pro erfaßten Tumor eine wertvolle Ergänzung von prospektiven Studien. So bestätigen unsere OSP Daten die aus der Literatur bekannte Beobachtung, dass der Einsatz eines zusätzlichen Boosts keinen Einfluß auf das OVS hat. Sie bringen jedoch weitere Fakten zur Darstellung wie etwa den unterschiedlichen Nutzen einer Bestrahlung in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter. Eine Reihe von informationstechnologischen Verbesserungen wären auch in den OSP Daten wünschenswert, wie etwa die kodierte Verwendung von möglichen Komorbiditäten.

6. Literaturverzeichnis

6.1 Bücher

Bartelink H, Horiot J-C, M.D, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Isabelle Barillot, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M, 2001. Recurrence Rates after Treatment of Breast Cancer with Standard Radiotherapy with or without Additional Radiation
New England Journal of Medicine, 345, S. 1378-1387.

Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L, 2007. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial.
Journal of Clinical Oncology, 25, S. 3259-3265.

Bauerfeind I, 2009.
Manual Mammakarzinome: Empfehlung zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
12. Aufl., Zuckschwerdtverlag.

Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R, 2010.
Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie.
4.Aufl., ecomed Medizin, Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg, S. 808-823, 1191-1201.

Bloom HJG, Richardson WW, 1957.
Histological Grading and Prognosis in Breast Cancer.
British Journal of Cancer, 11(3), S.359-377.

Bornhak S, Heidemann E, Herschlein HJ, Simon W, Merkle E, Widmaier G, Ernst R, Greulich M, Bittner R, Kieninger G, Merkle P, Strosche H, Karg C, Wellhauesser U, Aulitzky W, Schmidt B, Metzger H, Hahn H, Stauch A, Meisner C, Selbmann HK, Regelmann C and Brinckmann F, 2007.
Symptom-oriented follow-up of early breast cancer is not inferior to conventional control. Results of a prospective multicenter study. *Onkologie* 30: 443-449.

Böcker W, Denk H, Heitz PU, 1997.
Pathologie.
Urban & Schwarzenberg, S. 864.

Dippon J, Fritz P, Kohler M, 2002.
A statistical approach to case based reasoning with application to breast cancer data.
Computational Statistics & Data Analysis 40 (3), S. 579-602.

EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), 1995.
Effects of Radiotherapy and Surgery in Early Breast Cancer – An Overview of the Randomized Trials.
New England Journal of Medicine, 333 (22), S. 1444-1456.

Elston CW, Ellis IO, 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), S.403-410.

Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong J-H, Norman Wolmark N, 2002.
Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer
New England Journal of Medicine, 347, S. 1233-1241.

Fritz P, Klenk S, Goletz, Gerteis A, Simon W, Brinkmann F, Heidemann E, Lüttgen E, Ott G, Alscher MD, Schwab M, Dippon J, 2010.
Clinical Impacts of Histological Subtyping Primary Breast Cancer.
Anticancer Research, 30(12), S. 5137-5144.

Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC, 1999.
Estrogen Receptor Status by Immunohistochemistry Is Superior to the Ligand-Binding Assay for Predicting Response to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer.
Journal of Clinical Oncology, 17(5), S. 1474.

Heywang-Köbrunner SH, Schreier I, 2003.
Bildgebende Mammadiagnostik.
2. Auflage, Thieme, Stuttgart. S. 326-328.

Heidemann E, Bornhak S., Brinkmann F., Faißt S., Junack C, 2011.
Stuttgarter Krebsregister, Qualitätsbericht 2011
Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart e.V., S. 5-8, 35-37, ISSN 2192-4651.

Klenk S, Dippon J, Fritz P, Heidemann G, 2009.
Interactive survival analysis with the OCDM system: from development to application.
Issue of Knowledge Discovery and Management in Biomedical Information Systems with the Journal of Information Systems.
Information System Frontiers, 11, 391-403.

Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D, 2006.
Management des Mammakarzinoms: Onkologie aktuell.
3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, S.70, 168-174, 264,253-276, 278, 279, 280, 281-282, 283-287.

Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T, 2010.
Mammakarzinom: Interdisziplinär
4. Aufl., Springer-Verlag, Berlin.

Lohr F, Wenz F. 2007.
Strahlentherapie kompakt.
2. Auflage, München.

Löffler G, Petrides PE, 2002.
Biochemie und Pathobiochemie.
7. Auflage, Springer-Verlag Heidelberg, S. 895-896.

Nicolai M, 2010.
Langzeit-follow-up Datenbanken bei Mammakarzinom unter besonderer Berücksichtigung der Therapiewahl Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen.

Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, Kamby C, Kjaer M, Gadeberg CC, Rasmussen BB, Blichert-Toft M, Mouridsen HT, 1999.
Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial.
The Lancet, 353 (9165), S. 1641 – 1648.

Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen M, Zedeler K, 1997.
Postoperative Radiotherapy in High-Risk Premenopausal Women with Breast Cancer Who Receive Adjuvant Chemotherapy.
New England Journal of Medicine, 337, S. 949 – 955.

Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Aksten LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D, 2000.
Molecular portraits of human breast tumors.
Nature, 406(6797), S. 747-752.

Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Paradis M, Coldman AJ, Olivotto IA, 1997.
Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer.
New England Journal of Medicine, 337 (14), S. 956 -962.

Remmele W, Stegner HE, 1987.
Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection(ER-ICA) in breast cancer tissue.
Pathologie 8 (3), S. 138-140.

Richter E, Feyerabend T, 2002.
Grundlagen der Strahlentherapie.
2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, S. 1-5, 111-117, 333-334.

- Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet J-M, Mamelle N, Gérard J-P, 1997.
 Role of a 10-Gy Boost in the Conservative Treatment of Early Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial in Lyon, France.
 Journal of Clinical Oncology, 15, S. 963-968, 1997.
- Silva O-E, Zurrída S, 2007.
 Brustkrebs Diagnostik und Therapie.
 1. Auflage, Urban&Fischer Verlag, München, S. 185-188, 191-192.
- Stöver I, Feyer P, 2010.
 Praxismanual Strahlentherapie.
 Springer Verlag Berlin/Heidelberg S. 138.
- Wittekind C, Meyer HJ, Bootz f, 2003.
 TNM Klassifikation maligner Tumoren.
 7. Aufl., WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, S.169-170.
- Trautmann CA, 2012.
 Retrospektive Datenanalyse anhand von Therapiedaten zum Mammakarzinom des Onkologischen Schwerpunkts Stuttgart.
 Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen.
- Vinh-Hung V., Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality.
 Journal of the national cancer institute, Vol 96, No.2, January 21, 2004.
- Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JH, Jager JJ, Pierart M, Poortmans PM, Struikmans H, Maat B, Van Limbergen E, Bartelink H, 2000
 The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups.
 Radiotherapy & Oncology, 55, S. 219.
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S, Freeman C, 2010.
 Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer.
 New England Journal of Medicine, 362 (6), S.513-520.

6.2 Internetseiten

AWMF, 2013.

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012.

Available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_1_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf. [Zugegriffen September 20, 2013]

Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2011.

Zeittafel zur Geschichte der Strahlentherapie.

Available at: http://www.charite.de/radioonkologie/de/24_allgemein.html. [Zugegriffen Juli 15, 2011].

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V., 2011.

Bestrahlungstechnik und physikalische Planung.

Available at: <http://www.strahlentherapeut.info/grundlagen/technik/>. [Zugegriffen Dezember 14, 2011].

Deutsches Röntgen-Museum Remscheid, 2011.

Chronik 100 Jahre Anwendungen der Röntgenstrahlen in der Strahlentherapie.

Available at:

<http://www.roentgenmuseum.de/fileadmin/bilder/PDF/ChronikTherapie.pdf>.

[Zugegriffen Juli 11, 2011].

Jones HA, Antonini N, Hart AAM, Peterse JL, Horiot J-C, Collin F, Poortmans PM, Bing Oei S, Collette L, Struikmans H, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Jager JJ, Schinagl DAX, Wárlám-Rodenhuis CC, Bartelink H, 2009.

Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial.

Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/27/30/4939.full>. [Zugegriffen Dezember 20, 2013].

Klinikum Universität Heidelberg, Abteilung Brachytherapie, 2011.

Dosisaufsättigung (Boost) mittels interstitieller Brachytherapie beim Brustkrebs.

Available at: [http://www.klinikum.uni-heidel-](http://www.klinikum.uni-heidel-berg.de/fileadmin/medienzentrum/Vorlagen/downloads/Arbeitsproben/081009RAD_BR_SS_BrachytherapieBrust2.pdf)

[berg.de/fileadmin/medienzentrum/Vorlagen/downloads/Arbeitsproben/081009RAD_BR_SS_BrachytherapieBrust2.pdf](http://www.klinikum.uni-heidel-berg.de/fileadmin/medienzentrum/Vorlagen/downloads/Arbeitsproben/081009RAD_BR_SS_BrachytherapieBrust2.pdf)

. [Zugegriffen Dezember 13, 2011].

Krebs in Rheinland-Pfalz, 2014.

Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz für das Jahr 2010.

Available at: http://www.krebsregister-rheinland-pfalz.de/index.php?eID=tx_nawsecured1&u=0&file=fileadmin/KRRLP/pdf/Jahresberic

[hte/Krebs_in_RP_2010.pdf&t=1390167936&hash=22190aeecf40491fc9c9fd19b462c3c1](#). [Zugegriffen Januar 18, 2014].

Leitlinien.de, 2014.

Leitlinien-Informations- und Recherchedienst des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin – ÄZQ (Gemeinsames Institut von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung).

Available at: <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/confounding> [Zugegriffen Januar 19, 2014].

Manual der onkologischen Gynäkologie, 2014.

Eine Publikation der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Available at: <http://www.ago-manual.at/inhalt/i-mammakarzinom/111-prognostische-praediktive-faktoren/> [Zugegriffen Januar 17, 2014].

NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel), 2011.

NSABP Clinical Trials Overview, Protocol B-06.

Available at: <http://www.nsabp.pitt.edu/B-06.asp>. [Zugegriffen August 19, 2011].

Olson RA, Woods R, Speers C, Lau J, Lo A, Truong PT, Tyldesley S, Olivotto IA, Weir L, 2012.

Does the intent to irradiate the internal mammary nodes impact survival in women with breast cancer? A population-based analysis in British Columbia.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342092> [Zugegriffen Dezember 22, 2013].

Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart, 2011.

Available at: www.osp-stuttgart.de.

[Zugegriffen Juli 28, 2011].

Oxford Center for Evidence based Medicine, 2014.

Available at: www.cebm.net [Zugegriffen Januar 17, 2014].

R Development Core Team, 2011.

R: A language and environment for statistical computing.

Available at: <http://www.R-project.org> [Zugegriffen November 10, 2011].

Robert-Koch-Institut, 2014.

Krebs in Deutschland 2007/2008.

Available at:

http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile. [Zugegriffen März 1, 2014].

Sack H, 2011.

Die Geschichte der Strahlentherapie in Deutschland.

Available at: http://www.zuckschwerdtverlag.de/fileadmin/Dateien/Buecher-Leseproben/946_Leseprobe.pdf. [Zugegriffen Juli 7, 2011].

St Bartholomew's Hospital (Barts), 2011.

History of clinical physics at Barts and the London.

Available at: <http://www.bartsandthelondon.nhs.uk/our-services/clinical-physics-2/history-of-clinical-physics-at-barts-and-the-london/>, [Zugegriffen Juli 12, 2011].

Tinterri C, Gatzemeier W, Costa A, Gentilini MA, Zanini V, Regolo L, Pedrazzoli C, Rondini E, Amanti C, Gentile G, Taffurelli M, Fenaroli P, Tondini C, Sacchetto G, Sismondi P, Murgio R, Orlandi M, Cianchetti E, Andreoli C, 2013.

Breast-Conservative Surgery With and Without Radiotherapy in Patients Aged 55-75 Years With Early-Stage Breast Cancer: A Prospective, Randomized, Multicenter Trial Analysis After 108 Months of Median Follow-up.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24197757>, [Zugegriffen Dezember 6, 2013].

Tumorregister München, 2014.

Available at: <http://www.krebsinfo.de>, [Zugegriffen Februar 22, 2014].

Tumorzentrum Land Brandenburg, 2014.

Available at: <http://www.tumorzentrum-brandenburg.de>, [Zugegriffen Februar 22, 2014].

Universitätsklinikum Erlangen, 2011.

Brachytherapie bei Mammakarzinom.

Available at: <http://www.uk-erlangen.de/e1768/e1771/e2093/e2096/inhalt15543/Mammakarzinom.pdf>. [Zugegriffen Dezember 13, 2011].

Universitätsklinik für Strahlentherapie Wien, 2011.

Das Wien der Jahrhundertwende - die Wiege der modernen Strahlentherapie.

Available at: <http://www.meduniwien.ac.at/strahlentherapie/topmenu1/team/geschichte-der-strahlentherapie-am-akh/>. [Zugegriffen Juli 7, 2011].

UpToDate, 2011.

Role of radiation therapy in breast conservation therapy.

Available at: <http://www.uptodate.com/contents/role-of-radiation-therapy-in-breast-conservation-therapy>. [Zugegriffen Juli 28, 2011].

Universität Rostock, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, 2011.

Strahlentherapie.

Available at: <http://www.strahlentherapie.med.uni-rostock.de/index.php/52/>. [Zugegriffen Dezember 14, 2011].

Wikipedia, 2011.

Gamma-Knife.

Available at: <http://de.wikipedia.org/wiki/Gamma-Knife>. [Zugegriffen Juli 15, 2011]

Wikipedia, 2011.
Geschichte der Strahlentherapie.
Available at:
http://de.wikipedia.org/wiki/Strahlentherapie#Geschichte_der_Strahlentherapie. [Zugegriffen Juli 12, 2011].

Wikipedia, 2014.
Hippokrates Hintergrundbild.
Available at: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7c/Hippocrates.jpg>.
[Zugegriffen April 29, 2014].

Yan W, Christos P, Nori D, Chao KS, Ravi A, 2014.
Is there a cause-specific survival benefit of postmastectomy radiation therapy in women younger than age 50 with T3N0 invasive breast cancer? A SEER database analysis: outcomes by receptor status/race/age: analysis using the NCI Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22868241> [Zugegriffen Februar 4, 2014].

7. Danksagung

Zu aller erst möchte ich meiner lieben Frau Steffi danken, die mich unermüdlich auch an so manchen schlechten Tagen angetrieben hat beharrlich zu bleiben, nicht aufzugeben, nach der Arbeit mich abends an den Schreibtisch zu setzen und diese Dissertationsarbeit zu Ende zu führen.

Bedanken möchte ich mich auch sehr bei Fr. Prof. Dr. med. Geissler, die mir nicht nur die Dissertationsarbeit ermöglichte, sondern auch meine fundierte Facharztausbildung und mir die Möglichkeit gab oberärztlich tätig zu sein. So komme ich auch gleich zu Herrn Dr. med. Fritz, der mir durch sein Konzept und seine Vision überhaupt die Möglichkeit gab diese Arbeit zu schreiben. Ihm gilt nicht nur größter Dank, sondern auch Respekt für sein rastloses Forschen. Er stand mir jederzeit für Fragen, Anregungen und Anleitung zur Seite. Die Diskussionen mit Ihm zum Thema aber auch über den Teller- rand hinaus habe ich immer genossen.

Auch Herrn Goletz gilt größter Dank, ohne ihn wären diese großen Datenmengen nicht auszuwerten gewesen. Ich danke auch Herrn Trautmann, den ich jederzeit um Rat fragen konnte.

Die Auswertung der Daten konnte nur stattfinden weil es das OSP gibt, das seit Jahren Daten zu Krebspatienten sammelt. Daher möchte ich mich sehr bei Fr. Prof. Dr. med. Heidemann als Leiterin des OSP, bei Frau Faisst und Herrn Brinckmann bedanken, die mir die Bearbeitung der Daten ermöglichten. Frau Lüttgen danke ich für Ihre immer freundliche und geduldige Art, mit der sie mir Einblicke in die OSP-Codierung gab.

Ich danke auch meinen Eltern, die mir meine Schulausbildung und mein Studium sorgenfrei ermöglichten und mich zu dem Menschen formten, der ich heute bin.

8. Abkürzungsverzeichnis

a = Jahre

BCSS = **b**reast **c**ancer - **s**pecific **s**urvival

BET = **b**rusterhaltende **T**herapie

KI = **K**onfidenzintervall

c-erbB2 = Human Epidermal growth factor Receptor 2/neu

CMF = **C**yclophosphamid, **M**ethotrexat, **5-F**luororacil

csv = **C**omma-separated **v**alues

CT = **C**omputertomographie

DBCG = **D**anish **B**reast **C**ancer **C**ooperative **G**roup

D-RFS = **D**istant **r**elapse **f**ree **s**urvival

EIC = **e**xtensive **i**ntraduktale **K**omponente

Gy = **G**ray

ICRP = Internationale Strahlenschutzkommission (International Commission on Radiological Protection)

keV = **K**iloelektronenvolt

MeV = **M**egaelektronenvolt

MRT = **M**agnetresonanztomographie

NSABP = **N**ational **S**urgery **A**djuvant **B**reast and **B**owel **P**roject

OCDM = **O**nline **C**linical **D**ata **M**ining

OVS = **O**verall **s**urvival

PET-CT = **P**ositronen-**E**missions-**T**omographie kombiniert mit einem **C**omputertomographen / **C**omputertomographie

RFS = **R**elapse/**R**ecurrence **f**ree **s**urvival

R = **R**öntgen

SI-Einheit = Internationales Einheitssystem

UICC = **U**nion for **I**nternational **C**ancer **C**ontrol

vs. = versus

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung, aus den S3-Leitlinien, angelehnt an www.cebm.net	16
Tabelle 2: Empfehlungsgrade aus www.ago-manual.at, angelehnt an www.cebm.net..	17
Tabelle 3: Therapieformen und ihre Codierung	27
Tabelle 4: Beispieltabelle	29
Tabelle 5: Mögliche Biastypen und Berücksichtigung in unserem Datenpool	32
Tabelle 6: p-Werte und Signifikanz.....	34
Tabelle 7: Basisdaten der Studienpatienten.....	36
Tabelle 8: TNM-Klassifikation (nach UICC).....	39
Tabelle 9: UICC-Stadien	39
Tabelle 10: TNM Basisdaten.....	40
Tabelle 11: Grading nach Scarff, Bloom und Richardson (Bloom und Richardson 1957)	41
Tabelle 12: weitere im TNM Klassifizierungsschema vorgesehene Deskriptoren (nach UICC)	41
Tabelle 13: biologische Prognosefaktoren und Therapiepraediktoren	42
Tabelle 14: Angaben OSP bzgl. Operation, Radiatio und Chemotherapie	43
Tabelle 15: Anzahl dokumentierter Chemotherapien pro Patient	44
Tabelle 16: Gesamt OVS und RFS.....	47
Tabelle 17: Standardtherapieverschlüsselung im OSP Datensatz	49
Tabelle 18: Häufigkeiten der codierten radiologischen Therapieformen	51
Tabelle 19: 3. Element der codierten Radiotherapie	52
Tabelle 20: 4. Element der codierten Radiotherapie	52
Tabelle 21: 5. Element der codierten Radiotherapie	53
Tabelle 22: Beobachtete und erwartete Mortalität in den verschiedenen UICC-Stadien	57
Tabelle 23: Mediane Überlebenszeit der verschiedenen UICC-Stadien	57
Tabelle 24: Medianes Überleben nach pT	59
Tabelle 25: Beobachtete und erwartete Mortalität nach pT	59
Tabelle 26: Medianes Überleben mit pT1-Tumor mit/ohne RT.....	59
Tabelle 27: Medianes Überleben mit pT2-Tumor mit/ohne RT.....	60

Tabelle 28: Medianes Überleben mit pT3-Tumor mit/ohne RT.....	60
Tabelle 29: Medianes Überleben mit pT4-Tumor mit/ohne RT.....	60
Tabelle 30: Medianes Überleben nach pN	61
Tabelle 31: Beobachtete und erwartete Mortalität nach pN	62
Tabelle 32: Medianes Überleben nach pM.....	62
Tabelle 33: Beobachtete und erwartete Mortalität nach pM	63
Tabelle 34: Medianes Überleben mit/ohne Hormontherapie	63
Tabelle 35: Beobachtete und erwartete Mortalität mit/ohne Hormontherapie	64
Tabelle 36: Medianes Überleben mit/ohne Bestrahlung	65
Tabelle 37: Medianes Überleben im Stadium I, mit/ohne RT.....	66
Tabelle 38: Beobachtete und erwartete Mortalität im Stadium I, mit/ohne RT	67
Tabelle 39: Medianes Überleben im Stadium II, mit/ohne RT	67
Tabelle 40: Beobachtete und erwartete Mortalität im Stadium II, mit/ohne RT	68
Tabelle 41: Medianes Überleben im Stadium III, mit/ohne RT	68
Tabelle 42: Beobachtete und erwartete Mortalität im Stadium III, mit/ohne RT.....	69
Tabelle 43: Medianes Überleben im Stadium IV, mit/ohne RT.....	69
Tabelle 44: Beobachtete und erwartete Mortalität im Stadium IV, mit/ohne RT	70
Tabelle 45: Medianes Überleben der unter 50 jährigen, mit/ohne RT	71
Tabelle 46: Beobachtete und erwartet Mortalität der unter 50 jährigen, mit/ohne RT ..	71
Tabelle 47: Nachbeobachtung der nicht bestrahlten Patientinnen < 50 Jahre	72
Tabelle 48: Nachbeobachtung der bestrahlten Patientinnen < 50 Jahre	72
Tabelle 49: Medianes Überleben der 50 bis 70 jährigen, mit/ohne RT.....	73
Tabelle 50: Beobachtete und erwartet Mortalität der 50 bis 70 jährigen, mit/ohne RT .	73
Tabelle 51: Medianes Überleben der über 70 jährigen, mit/ohne RT	74
Tabelle 52: Beobachtete und erwartete Mortalität der über 70 jährigen, mit/ohne RT..	74
Tabelle 53: Medianes Überleben der bis zu 59 jährigen, mit/ohne RT.....	74
Tabelle 54: Beobachtete und erwartete Mortalität der bis zu 59 jährigen, mit/ohne RT	74
Tabelle 55: Medianes Überleben der über 59 jährigen, mit/ohne RT	75
Tabelle 56: Beobachtete und erwartete Mortalität der über 59 jährigen, mit/ohne RT..	75
Tabelle 57: Medianes Überleben bei G1, mit/ohne RT.....	75
Tabelle 58: Beobachtete und erwartete Mortalität bei G1, mit/ohne RT	76
Tabelle 59: Medianes Überleben bei G2, mit/ohne RT.....	76

Tabelle 60: Beobachtete und erwartete Mortalität bei G2, mit/ohne RT	76
Tabelle 61: Medianes Überleben bei G3, mit/ohne RT	77
Tabelle 62: Beobachtete und erwartete Mortalität bei G3, mit/ohne RT	77
Tabelle 63: Erwartete und beobachtete Mortalität bei lumbalem Mammakarzinom mit/ohne Bestrahlung.....	78
Tabelle 64: Erwartete und beobachtete Mortalität luminal Stadium I mit/ohne Bestrahlung.....	78
Tabelle 65: Medianes Überleben luminal Stadium I mit/ohne Bestrahlung	78
Tabelle 66: Erwartete und beobachtete Mortalität luminal Stadium II mit/ohne Bestrahlung.....	79
Tabelle 67: Medianes Überleben luminal Stadium II mit/ohne Bestrahlung	80
Tabelle 68: Erwartete und beobachtete Mortalität luminal Stadium III mit/ohne Bestrahlung.....	81
Tabelle 69: Medianes Überleben luminal Stadium III mit/ohne Bestrahlung.....	81
Tabelle 70: Erwartete und beobachtete Mortalität luminal Stadium IV mit/ohne Bestrahlung.....	82
Tabelle 71: Medianes Überleben luminal Stadium IV mit/ohne Bestrahlung.....	82
Tabelle 72: Erwartete und beobachtete Mortalität beim cerbB2 positiven Mammakarzinom mit/ohne Bestrahlung	83
Tabelle 73: Medianes Überleben beim cerbB2 positiven Mammakarzinom mit/ohne Bestrahlung.....	84
Tabelle 74: Erwartete und beobachtete Mortalität, cerbB2 positiv, Stadium I mit/ohne Bestrahlung.....	85
Tabelle 75: Medianes Überleben, cerB2 positiv, Stadium I mit/ohne Bestrahlung	85
Tabelle 76: Erwartete und beobachtete Mortalität, cerbB2 positiv, Stadium II mit/ohne Bestrah	86
Tabelle 77: Medianes Überleben cerbB2 positiv Stadium II mit/ohne Radiatio.....	86
Tabelle 78: Erwartete und beobachtete Mortalität, cerbB2 positiv, Stadium III mit/ohne Bestrah	87
Tabelle 79: Medianes Überleben, cerB2 positiv, Stadium III mit/ohne Bestrahlung.....	88
Tabelle 80: Erwartete und beobachtete Mortalität, cerbB2 positiv, Stadium IV mit/ohne Bestrah-.....	89

Tabelle 81: Medianes Überleben, cerB2 positiv, Stadium IV mit/ohne Bestrahlung	89
Tabelle 82: Erwartete und beobachtete Mortalität, triple negativ mit/ohne Bestrahlung	90
Tabelle 83: Medianes Überleben, triple negativ mit/ohne Bestrahlung	91
Tabelle 84: Medianes Überleben, triple negativ, Stadium I mit/ohne Bestrahlung	92
Tabelle 85: Erwartete und beobachtete Mortalität, triple negativ, Stadium I mit/ohne Bestrahlung	92
Tabelle 86: Medianes Überleben, triple negativ, Stadium II mit/ohne Bestrahlung	93
Tabelle 87: Erwartete und beobachtete Mortalität, triple negativ, Stadium II mit/ohne Bestrahlung	94
Tabelle 88: Medianes Überleben, triple negativ, Stadium III mit/ohne Bestrahlung	94
Tabelle 89: Erwartete und beobachtete Mortalität, triple negativ, Stadium III mit/ohne Bestrahlung	95
Tabelle 90: Medianes Überleben, triple negativ, Stadium IV mit/ohne Bestrahlung	95
Tabelle 91: Erwartete und beobachtete Mortalität, triple negativ, Stadium IV mit/ohne Bestrahlung	96
Tabelle 92: Medianes Überleben mit/ohne Boost	97
Tabelle 93: Erwartete und beobachtete Mortalität mit/ohne Boost	97
Tabelle 94: Medianes Überleben, Stadium I mit/ohne Boost	98
Tabelle 95: Erwartete und beobachtete Mortalität, Stadium I mit/ohne Boost	98
Tabelle 96: Medianes Überleben, Stadium II mit/ohne Boost	99
Tabelle 97: Erwartete und beobachtete Mortalität, Stadium II mit/ohne Boost	99
Tabelle 98: Medianes Überleben, Stadium III mit/ohne Boost	100
Tabelle 99: Erwartete und beobachtete Mortalität, Stadium III mit/ohne Boost	100
Tabelle 100: Medianes Überleben, Stadium IV mit/ohne Boost	101
Tabelle 101: Erwartete und beobachtete Mortalität, Stadium IV mit/ohne Boost	101
Tabelle 102: Medianes Überleben, bei > 60-jährigen mit/ohne Boost	102
Tabelle 103: Erwartete und beobachtete Mortalität, bei > 60-jährigen mit/ohne Boost	102
Tabelle 104: Medianes Überleben, bei < 60-jährigen mit/ohne Boost	102
Tabelle 105: Erwartete und beobachtete Mortalität, bei < 60-jährigen mit und ohne Boost	103
Tabelle 106: Medianes Überleben, bei BET und RT mit/ohne Boost	103

Tabelle 107: Erwartete und beobachtete Mortalität, bei BET und RT mit/ohne Boost	103
Tabelle 108: Erwartete und beobachtete Mortalität, Stadium I-II mit BET, AD und Radiatio mit/ohne Boost.	106
Tabelle 109: Beobachtete und erwartete Mortalität T3N0 < 50 Jahre, mit/ohne RT angelehnt an Yan et al (2013).....	106
Tabelle 110: Medianes Überleben T3N0 < 50 Jahre, mit/ohne RT angelehnt an Yan et al (2013).....	106
Tabelle 111: Medianes Überleben bei BET im Alter von 55-75 mit/ohne Bestrahlung	108
Tabelle 112: Erwartete und beobachtete Mortalität, BET im Alter von 55-75 mit/ohne Bestrahlung.....	108
Tabelle 113: Medianes Überleben T3/4, N0/1 mit/ohne Radiatio.....	109
Tabelle 114: Beobachtete und erwartete Mortalität T3/4, N0/1 mit/ohne Radiatio	109
Tabelle 115: Medianes Überleben T3/4, N0/1, < 70 Jahre mit/ohne Radiatio	110
Tabelle 116: Beobachtete und erwartete Mortalität T3/4, N0/1 < 70 LJ mit/ohne Radiatio.....	111
Tabelle 117: Kriterien von Studien	112
Tabelle 118: Vergleich nach pT	122
Tabelle 119: Verteilung nach pN-Stadien	122
Tabelle 120: Verteilung Metastasierung.....	122
Tabelle 121: Verteilung des Gradings	123
Tabelle 122: Verteilung des cerbB2 – Rezeptorstatus.....	123
Tabelle 123: UICC-Stadien im Vergleich	124

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: jährliche Häufigkeit der gemeldeten Krankheitsfälle im OSP	35
Abbildung 2: Altersverteilung der Studienpatienten	36
Abbildung 3: Anteil der verstorbenen Patienten ohne Angabe der Todesursache	37
Abbildung 4: Follow-up Zeit im Überblick	37
Abbildung 5: Anzahl der Operationen pro Patient	43
Abbildung 6: Anzahl der Chemotherapien pro Patient	45
Abbildung 7: Verteilung der Radiatio	46
Abbildung 8: Verteilung der Bisphosphonattherapie	46
Abbildung 9: Beobachtungszeit	47
Abbildung 10: Überblick über die Anzahl der codierten Therapieformen pro Patient ..	49
Abbildung 11: OS nach UICC-Satdium	58
Abbildung 12: Das Gesamtüberleben nach Tumorgröße (pT)	58
Abbildung 13: Gesamtüberleben je nach nodalem Befall	61
Abbildung 14: Gesamtüberleben mit/ohne Metastasen	62
Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Hormontherapie	64
Abbildung 16: Einfluss der Radiatio ohne weitere Unterteilung der Tumorgröße auf das Gesamtüberleben	65
Abbildung 17: Gesamtüberleben im Stadium I, mit/ohne RT	66
Abbildung 18: Gesamtüberleben im Stadium II, mit/ohne RT	67
Abbildung 19: Gesamtüberleben im Stadium III, mit/ohne RT	68
Abbildung 20: Gesamtüberleben im Stadium IV, mit/ohne RT	69
Abbildung 21: Gesamtüberleben aller UICC-Stadien zusammen, mit/ohne RT	70
Abbildung 22: Überlebenswahrscheinlichkeit der unter 50 jährigen, mit/ohne RT	71
Abbildung 23: Überlebenswahrscheinlichkeit der 50-70 jährigen, mit/ohne RT	73
Abbildung 24: Überlebenswahrscheinlichkeit der Radiatio beim luminal Typ des Mammakarzinoms im Stadium I.	79
Abbildung 25: Überlebenswahrscheinlichkeit der Radiatio beim luminal Typ im Stadium II.	80
Abbildung 26: Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium III bei luminal Mammakarzinom	81

Abbildung 27: Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium IV beim luminalen Mammakarzinom.....	83
Abbildung 28: Überlebenswahrscheinlichkeit beim cerbB2 positiven Mammakarzinom mit/ohne Radiotherapie.....	84
Abbildung 29: Überlebenswahrscheinlichkeit cerbB2 positiv Stadium I mit/ohne Radiatio.....	85
Abbildung 30: Überlebenswahrscheinlichkeit cerbB2 positiv Stadium II mit/ohne Radiatio.....	87
Abbildung 31: Überlebenswahrscheinlichkeit cerbB2 positiv Stadium III mit und ohne Radiatio.....	88
Abbildung 32: Überlebenswahrscheinlichkeit cerbB2 positiv Stadium IV mit/ohne Radiatio.....	90
Abbildung 33: Überlebenswahrscheinlichkeit bei triple negativem Mammakarzinom.	91
Abbildung 34: Überlebenswahrscheinlichkeit triple negatives Mammakarzinom, Stadium I.....	93
Abbildung 35: Überlebenswahrscheinlichkeit triple negatives Mammakarzinom, Stadium II.....	94
Abbildung 36: Überlebenswahrscheinlichkeit triple negatives Mammakarzinom, Stadium III.....	95
Abbildung 37: Überlebenswahrscheinlichkeit triple negatives Mammakarzinom, Stadium IV.....	96
Abbildung 38: Nutzen eines Boost bei Radiatio.....	97
Abbildung 39: Stadium I mit/ohne Boost.....	98
Abbildung 40: Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium II mit/ohne Boost.....	99
Abbildung 41: Überlebenswahrscheinlichkeit Stadium III mit/ohne Boost.....	100
Abbildung 42: Überlebenswahrscheinlichkeit Stadium IV mit/ohne Boost.....	101
Abbildung 43: Überlebenswahrscheinlichkeit BET und RT mit/ohne Boost.....	104
Abbildung 44: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Mastektomie, pT3, pN0, < 50 Jahre, mit/ohne RT angelehnt an Yan et al (2013).....	107
Abbildung 45: Retrospektive Datenanalyse unter den Bedingungen der Tinterri Studie.....	108
Abbildung 46: Überlebenswahrscheinlichkeit.....	110