

ORIGINALARBEIT

Versorgung primärer Mammakarzinome bei älteren Frauen mit adjuvanter Therapie

Retrospektive Analyse der Daten von über 3 000 Patientinnen der PATH-Biobank nach zweijährigem Follow-up

Elke Peters, Tobias Anzeneder, Christian Jackisch*, Thomas Dimpfl*, Georg Kunz*, Alexander Katalinic, Annika Waldmann

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Brustkrebs ist die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen. Der Rückgang der brustkrebspezifischen Mortalitätsrate in den letzten 15 Jahren ist bei den über 69-Jährigen im Vergleich zu jüngeren Frauen geringer. Altersgruppenspezifische Therapieunterschiede bei der Krebsbehandlung könnten die Ursache dafür sein.

Methoden: In einer retrospektiven Analyse wurden Patientinnen, die aufgrund eines invasiven Primärtumors ohne Fernmetastasen eine adjuvante Therapie erhielten, aus den Diagnosejahren 2006–2011 der Patients' Tumor Bank of Hope (PATH)-Datenbank berücksichtigt. Klinische und tumorbiologische Befunde sowie Therapiedaten – letztere aus dem 2-Jahres-Follow-up – wurden in drei Altersgruppen (< 50, 50–69, > 69 Jahre) gegliedert. Mittels Chi-Quadrat-Test wurden signifikante Unterschiede geprüft und Post-hoc-Mehrfachvergleiche ohne sowie mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Therapiedaten wurden für Staging sowie Grading adjustiert und mit einer logistischen Regression auf Altersgruppenabhängigkeit getestet.

Ergebnisse: Follow-up-Daten lagen von 3 257 (65 %) der 4 981 Frauen vor, von denen 61 % der mittleren und 22 % der höchsten Altersgruppe angehörten. Patientinnen > 69 Jahre erhielten im Vergleich zu 50- bis 69-Jährigen seltener eine brusterhaltende Therapie (68,8 versus 86,4 %; $p < 0,001$), eine Chemo- sowie Strahlentherapie (27,5 versus 44,1 % und 81,8 versus 92,4 %; $p < 0,001$) und Trastuzumab (52,9 versus 79,3 %; $p < 0,001$). Nach Adjustierung blieben diese Unterschiede signifikant.

Schlussfolgerungen: Die Ursache für die beobachteten Altersgruppenunterschiede ist unklar. Die Frage, ob Komorbiditäten oder andere Faktoren wie beispielsweise die individuelle Entscheidung der Patientin für den Therapieverzicht verantwortlich sind, kann nicht beantwortet werden.

► Zitierweise

Peters E, Anzeneder T, Jackisch C, Dimpfl T, Kunz G, Katalinic A, Waldmann A: The treatment of primary breast cancer in older women with adjuvant therapy—a retrospective analysis of data from over 3000 patients from the PATH Biobank, with two-year follow-up. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 577–84. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0577

Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, UKSH Campus Lübeck: Dipl.-Gesw. Peters, Prof. Dr. med. Katalinic, PD Dr. rer. nat. Waldmann

Stiftung PATH, Augsburg: Dr. med. Anzeneder

Gynäkologie und Geburtshilfe, Sana Klinikum Offenbach: Prof. Dr. med. Jackisch

Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Kassel: Prof. Dr. med. Dimpfl

Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Johannes Hospital, Dortmund: PD Dr. med. Kunz

Institut für Krebsepidemiologie e. V., Universität zu Lübeck: Prof. Dr. med. Katalinic

* im Namen der Kooperationsgruppe der Stiftung PATH

Rund 70 340 Frauen in Deutschland erkrankten im Jahr 2010 an invasiven Tumoren der Brust. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 64 Jahren (1). Damit ist Brustkrebs die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen (1). Aktuell sterben pro Jahr etwa 17 500 Frauen an Brustkrebs (1), von denen mehr als die Hälfte älter als 70 Jahre ist (2). Die Brustkrebsmortalität in Deutschland ist leicht rückläufig (1). Dazu haben in den letzten Jahren im Wesentlichen zwei Faktoren beigetragen: Zum einen haben optimierte Verfahren in der Bildgebung zu einer früheren und sichereren Diagnose von Tumoren geführt, so dass mehr Frauen, bei denen Tumorstadien mit günstiger Prognose gefunden wurden, eine Therapie erhielten. Zum anderen haben Disease-Management-Programme (3), zertifizierte Mammazentren und die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapieverfahren (4) zu einer besseren Versorgung sowie einem erhöhten Überleben beigetragen (1, 5, 6). Die adjuvante Therapie mit klassischen Medikamenten hat laut Daten der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)-Metaanalyse (7) schätzungsweise zu einer relativen Reduktion der kumulativen 15-Jahres-Mortalität von fast 60 % geführt. Darüber hinaus wird angenommen, dass in Zukunft wahrscheinlich bis zu 75 % der potenziellen Todesfälle über 15 Jahre durch adjuvante systemische Therapie verhindert werden (7). Die leitliniengerechte Versorgung wird als entscheidend für die Verbesserung der Ergebnisqualität (krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben) angesehen (8). Laut S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie sowie Nachsorge des Mammakarzinoms sind in die Therapieentscheidung von Arzt und Patientin Behandlungsoptionen, Nutzen sowie Risiken unter anderem in Abhängigkeit vom Alter einzubeziehen. In der vorliegenden Publikation wird der Frage nach altersgruppenspezifischen Unterschieden in der Therapie des Mammakarzinoms nachgegangen. Dazu wird der annotierende Datensatz der Patients' Tumor Bank of Hope (PATH)-Biobank analysiert.

Methode

Datengrundlage: PATH-Biobank

Zahlreiche offene Forschungsfragen haben im Jahr 2002 zur Gründung der Stiftung PATH geführt. Ziel ist es, Blut, Tumor- und tumornahes Normalgewebe von sowie für Brustkrebspatienten zu sammeln und einzula-

TABELLE 1

Klinische und anamnestische Daten der PATH-Patientinnen differenziert nach Altersgruppen (gültige %)*¹

		Altersgruppen						gesamt		p ^{*3}
		< 50 Jahre n = 575 (17,7)		50–69 Jahre n = 1 980 (60,8)		> 69 Jahre n = 702 (21,6)		N = 3 257 (100)		
Menopausenstatus ^{*2}	prä	406	(85,3)	89	(5,0)	0	(0,0)	495	(16,8)	< 0,001
	peri	32	(6,7)	55	(3,1)	1	(0,1)	88	(3,0)	
	post	38	(8,8)	1 633	(91,9)	692	(99,9)	2 363	(80,3)	
	unklar	99		203		9		311		
Tumorgröße (T)	pT1	378	(66,4)	1 433	(73,1)	345	(49,8)	2 156	(66,9)	< 0,001
	pT2	170	(29,9)	483	(24,6)	295	(42,6)	948	(29,4)	
	pT3	17	(3,0)	34	(1,7)	36	(5,2)	87	(2,7)	
	pT4	4	(0,7)	10	(0,5)	17	(2,5)	31	(1,0)	
	unklar	6		20		9		35		
Nodalstatus (N)	pN0	360	(63,7)	1 394	(71,3)	436	(65,1)	2 197	(67,7)	< 0,001
	pN1	153	(27,1)	419	(21,4)	158	(23,6)	750	(23,1)	
	pN2	36	(6,4)	98	(5,0)	45	(6,7)	191	(5,9)	
	pN3	16	(2,8)	43	(2,2)	31	(4,6)	107	(3,3)	
	unklar	10		26		32		68		
Fernmetastasen (M)	cM0	543	(100)	1 845	(100)	659	(100)	3 047	(100)	t. n. z.
	unklar	32		135		43		210		
Grading	G1	67	(11,8)	377	(19,3)	71	(10,3)	515	(16,0)	< 0,001
	G2	337	(59,4)	1 220	(62,4)	459	(66,3)	2 015	(62,7)	
	G3	164	(28,9)	359	(18,4)	162	(23,4)	685	(21,3)	
	unklar	7		24		10		41		
Östrogenrezeptor	positiv	472	(83,5)	1 693	(86,7)	602	(86,4)	2 767	(86,1)	0,151
	unklar	10		28		5		43		
Progesteronrezeptor	positiv	449	(79,6)	1 507	(77,2)	515	(74,2)	2 471	(77,0)	0,073
	unklar	11		27		8		46		
HER2/neu-Status	positiv	76	(13,5)	201	(10,4)	80	(11,5)	369	(11,2)	0,112
	unklar	12		44		9		65		
Tripel negativ	ja	59	(10,6)	160	(8,3)	62	(9,0)	281	(8,8)	0,246
	unklar	16		48		11		75		

t. n. z., trifft nicht zu; PATH, Patients' Tumor Bank of Hope

*¹ Die Prozentangabe gültiger Fälle ergibt sich jeweils aus der Fallzahl in der Spalte abzüglich der unklaren Fälle in der Zeile.

*² Die Angabe erfolgte im Arztbrief. Wenn die Patientin älter als 60 Jahre war, wurde der Status als post eingestuft.

*³ globaler Chi-Quadrat-Test

gern. Die Gewebeproben werden systematisch mit Patientendaten ergänzt und auf Antrag für Forschungszwecke zur Verfügung gestellt.

Seit dem Jahr 2004 haben über 7 600 Frauen ihr Einverständnis zur Gewebespende und Speicherung ihrer Daten in der PATH-Biobank gegeben. Neben der zentralen Lagerung der Bioproben in den Instituten für Pathologie der beteiligten sieben zertifizierten Brustkrebszentren (Deutsche Krebsgesellschaft/Deutsche Gesellschaft für Senologie) werden alle relevanten klinischen und tumorbiologischen Daten aus Arzt- sowie

Pathologieberichten erhoben und bereitgestellt. Zusätzliche Informationen werden gewonnen, indem die Patientinnen nachverfolgt und befragt werden. Das erste Follow-up findet nach 2 Jahren statt (9).

Patientenauswahl

Berücksichtigt wurden Daten von Frauen mit einem invasiven Mammakarzinom sowie einer Gewebeeinlagerung in den Jahren 2006 bis 2011 und patientenberichteten Follow-up-Informationen bis 2013. Die Betroffenen wurden jeweils zwei Jahre nach Gewe-

TABELLE 2

Therapiedaten der PATH-Patientinnen differenziert nach Altersgruppen (gültige %)

		Patientinnen < 50 Jahre n = 575 (17,7)		Patientinnen 50–69 Jahre n = 1 980 (60,6)		Patientinnen > 69 Jahre n = 702 (21,6)		gesamt N = 3 257 (100)		p*
BET	gültige n	566	(100)	1 964	(100)	699	(100)	3 229	(100)	< 0,001
	ja	444	(78,4)	1 696	(86,4)	481	(68,8)	2 621	(81,2)	
	unklar	9		16		3		28		
T1-Tumor und BET	gültige n	376	(100)	1 431	(100)	344	(100)	2 151	(100)	< 0,001
	ja	320	(85,1)	1 301	(91,0)	294	(85,5)	1 915	(89,1)	
	unklar	2		2		1		5		
T2-Tumor und BET	gültige n	168	(100)	483	(100)	295	(100)	946	(100)	< 0,001
	ja	119	(70,8)	381	(78,9)	177	(60,0)	677	(71,6)	
	unklar	2		0		0		2		
Strahlentherapie	gültige n	551	(100)	1 883	(100)	638	(100)	3 072	(100)	< 0,001
	ja	481	(87,3)	1 739	(92,4)	522	(81,8)	2 742	(89,3)	
	unklar	18		73		58		139		
Strahlentherapie nach BET	gültige n	429	(100)	1 621	(100)	444	(100)	2 494	(100)	< 0,001
	ja	411	(95,8)	1 591	(98,1)	415	(93,5)	2 417	(96,9)	
	unklar	12		57		31		100		
Chemotherapie	gültige n	522	(100)	1 725	(100)	592	(100)	2 839	(100)	< 0,001
	ja	361	(69,2)	761	(44,1)	163	(27,5)	1 285	(45,3)	
	unklar	49		222		87		358		
Antihormontherapie bei positivem Hormonrezeptor	gültige n	483	(100)	1 679	(100)	570	(100)	2 732	(100)	0,003
	ja	456	(94,4)	1 583	(94,3)	515	(90,4)	2 554	(93,4)	
	unklar	21		81		44		146		
Trastuzumab bei positivem HER2/neu-Status	gültige n	75	(100)	188	(100)	68	(100)	331	(100)	< 0,001
	ja	70	(93,3)	149	(79,3)	32	(52,9)	255	(77,0)	
	unklar	1		13		12		26		

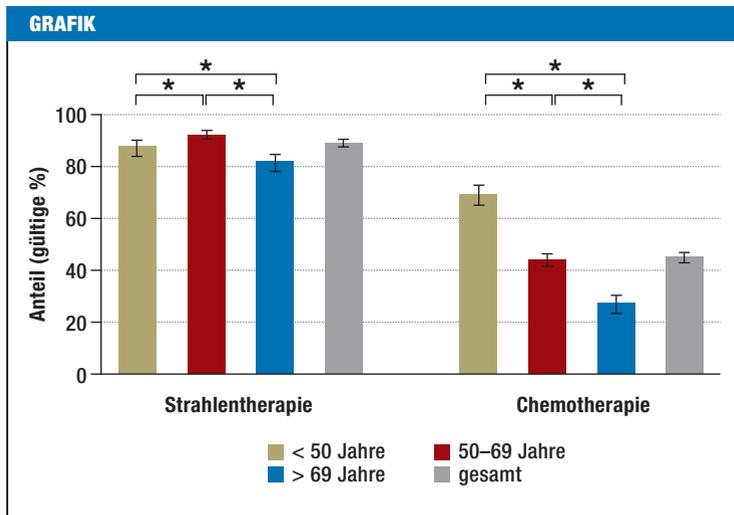
BET, brusterhaltende Therapie; PATH, Patients' Tumor Bank of Hope
* globaler Chi-Quadrat-Test

beeinlagerung kontaktiert, sofern sie hierzu nach erfolgter Aufklärung zustimmten (90,2 % Zustimmungsrate) und aktuelle Kontaktdaten vorlagen (89,6 %). Daten von Patientinnen, die eine neoadjuvante Therapie erhielten, und von Frauen mit Fernmetastasen wurden nicht in die Analyse aufgenommen, da sich bereits durch diese Voraussetzungen Therapieunterschiede ergaben. Bei der neoadjuvanten Therapie wird die Dignität mit Hilfe einer Stanzbiopsie bestimmt. Die Generierung einer Bioprobe ist technisch nicht möglich. Nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie ist im Falle einer pathologischen Komplettremission (pCR) entweder kein Gewebe mehr vorhanden oder derart verändert, dass Rückschlüsse auf den ursprünglichen Tumor nicht mehr möglich sind. Bei synchronem Brustkrebs wurde der Fall mit der ungünstigeren Prognose in die Analyse eingeschlossen. Bei Patientinnen, die so-

wohl mit einem primären Fall als auch mit einem Rezidiv in der Datenbank erfasst sind, wurde nur die Ersterkrankung eingeschlossen. Genauso wurde bei anderen Zweiterkrankungen verfahren.

Statistische Analysen

Die Deskription erfolgte für das Gesamtkollektiv und drei altersstratifizierte Kollektive (Alter bei Diagnose < 50, 50–69, > 69 Jahre) hinsichtlich der TNM-Klassifikation, Tumorbiologie und Therapie. Quantitative Daten wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten abgebildet. Wenn signifikante Altersgruppenunterschiede im globalen Chi-Quadrat-Test gefunden wurden, erfolgten bei einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit < 5 % Post-hoc-Mehrfachvergleiche ohne und mit Bonferroni-Korrektur. Mit Bonferroni-Korrektur wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,0013$ angesetzt, da 36 Einzeltests



Anteil der mit Strahlen- und Chemotherapie behandelten Frauen pro Altersgruppe. Abgebildet sind 95%-Konfidenzintervalle sowie signifikante Unterschiede nach Bonferroni-Korrektur.

durchgeführt wurden (0,05/36). Um die Zusammenhänge zwischen den Altersgruppen und Therapien nachzuweisen, wurden die logistischen Regressionen – adjustiert für Staging und Grading – berechnet. Dabei bildete die höchste Altersgruppe den Referenzwert. Als Effektschätzer wurden die Odds Ratio (OR) mit dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (KI) ermittelt. Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 22.0.

Ergebnisse

Im Diagnosezeitraum zwischen 2006 und 2011 lagen in der PATH-Datenbank Informationen von 4 981 Patientinnen entsprechend der Einschlusskriterien vor. Von 3 257 (65,4 %) dieser Frauen waren Follow-up-Daten und damit selbstberichtete Therapiedaten bis 2013 verfügbar. Zum Zeitpunkt, als die Daten für die Auswertung zusammengestellt wurden, lag die Mortalitätsrate bei 4,7 %.

Zwischen den Patientinnen mit Follow-up, über die im Folgenden berichtet wird, und allen anderen – in die Analyse aufgenommenen – Patientinnen zeigten sich hinsichtlich der erhobenen klinischen sowie anamnestischen Merkmale keine relevanten Unterschiede. Das mediane Alter betrug 61 Jahre (*eTabelle*).

Von den 3 257 Patientinnen mit Follow-up-Befragung waren 575 (17,7 %) bei der Diagnosestellung jünger als 50 Jahre, 1 980 (60,8 %) zwischen 50–69 und 702 (21,6 %) Frauen älter als 69 Jahre. Eine Altersabhängigkeit für anamnestische und klinische Merkmale lag vor. Demnach wiesen Jüngere signifikant häufiger kleinere Tumoren auf als Patientinnen der höchsten Altersgruppe. Die Gruppe der 50- bis 69-Jährigen besaß den kleinsten Anteil Patientinnen mit schlecht differenzierten Tumoren. Im Vergleich zu den beiden jüngeren Altersgruppen war bei den > 69-Jährigen der höchste Anteil größerer Tumore zu finden. Hinsichtlich des Östrogen-, Progesteron- und

HER2/neu-Status zeigten sich keine signifikanten Altersgruppenunterschiede (*Tabelle 1*).

Bei den selbstberichteten Therapiemaßnahmen ergab sich, dass 81,2 % der Patientinnen brusterhaltend operiert wurden (*Tabelle 2*). Insgesamt erhielten 89,1 % eine Strahlentherapie und 45,3 % eine adjuvante Chemotherapie. In den Post-hoc-Mehrfachvergleichen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen allen drei Altersgruppen für die brusterhaltende Therapie (BET) (alle $p < 0,001$). Während in der jüngsten und ältesten Altersgruppe bei T1-Tumoren signifikant seltener brusterhaltend therapiert wurde als bei 50- bis 69-Jährigen (85,1 versus 91,0 %, $p = 0,004$ beziehungsweise 85,5 versus 91,0 %, $p = 0,011$; nach Bonferroni-Korrektur auf Signifikanzniveau $p \leq 0,0013$ nicht signifikant), erhielten Frauen > 69 Jahre bei T2-Tumoren signifikant seltener eine BET als Patientinnen der beiden jüngeren Altersgruppen (60,0 versus 78,9 versus 70,8 %, $p < 0,001$ und $p = 0,035$; nach Bonferroni-Korrektur auf Signifikanzniveau $p \leq 0,0013$ nicht signifikant). Eine Strahlentherapie erfolgte bei den > 69-Jährigen im Vergleich zu den 50- bis 69-Jährigen Betroffenen sowohl in Verbindung mit BET (93,5 versus 98,1 %; $p < 0,001$) als auch insgesamt (81,8 versus 92,4 %; $p < 0,001$) signifikant seltener. Eine adjuvante Chemotherapie wurde in der höchsten Altersgruppe signifikant seltener als in den beiden anderen Altersgruppen angewendet (27,5 versus 44,1 versus 69,2 %; alle $p < 0,001$) (*Grafik*). Patientinnen > 69 Jahre erhielten signifikant seltener eine antihormonelle Therapie bei positivem Hormonrezeptorstatus (90,4 % der > 69-Jährigen versus 94,3 % der 50- bis 69-Jährigen; $p = 0,003$; und 90,4 % der Frauen > 69 Jahre versus 94,4 % der Frauen < 50 Jahre; $p = 0,016$; beide p -Werte nach Bonferroni-Korrektur auf Signifikanzniveau $p \leq 0,0013$ nicht signifikant). Obwohl in den Altersgruppen der Anteil HER2/neu-positiver Karzinome vergleichbar war (13,5 versus 10,4 versus 11,5 %), wurden > 69-jährige Patientinnen signifikant seltener mit Trastuzumab behandelt als Betroffene der beiden anderen Altersgruppen (52,9 versus 79,3 versus 93,3 %; zwischen mittlerer und jüngster Altersgruppe $p = 0,031$; nach Bonferroni-Korrektur auf Signifikanzniveau $p \leq 0,0013$ nicht signifikant; andernfalls $p < 0,001$).

In multivariaten Regressionsanalysen wurde auf Staging und Grading kontrolliert. Die zuvor beschriebenen altersabhängigen Therapieunterschiede blieben weitestgehend bestehen: Patientinnen der mittleren und jüngsten Altersgruppe erhielten häufiger eine BET (OR: 2,12; 95%-KI: 1,68–2,67 und OR: 1,34; 95%-KI: 1,00–1,79) und eine adjuvante Chemotherapie (OR: 5,83; 95%-KI: 4,37–7,79 und OR: 15,4; 95%-KI: 10,64–21,53). Bei 50- bis 69-Jährigen wurde auch öfter eine Strahlentherapie (OR: 2,45; 95%-KI: 1,85–3,25) als bei Frauen > 69 Jahre eingesetzt. Allerdings war bei < 50-Jährigen die OR der Strahlentherapie nicht signifikant höher (OR: 1,38; 95%-KI: 0,98–1,94) (*Tabelle 3*).

TABELLE 3

Therapiedaten nach Altersgruppen adjustiert für Grading und Staging pT sowie pN*

	brusterhaltende Therapie		Chemotherapie		Strahlentherapie	
	OR	(95%-KI)	OR	(95%-KI)	OR	(95%-KI)
> 69 Jahre	1		1		1	
50–69 Jahre	2,12	(1,68–2,67)	5,83	(4,37–7,79)	2,45	(1,85–3,25)
< 50 Jahre	1,34	(1,00–1,79)	15,14	(10,64–21,53)	1,38	(0,98–1,94)
pT1	1		1		1	
pT2	0,41	(0,33–0,51)	3,41	(2,72–4,29)	0,57	(0,44–0,74)
pT3	0,05	(0,03–0,09)	1,97	(1,02–3,81)	0,83	(0,36–1,90)
pT4	0,02	(0,00–0,08)	1,06	(0,37–3,07)	0,76	(0,17–3,46)
G1	1		1		1	
G2	0,84	(0,61–1,16)	3,52	(2,59–4,79)	0,90	(0,63–1,29)
G3	0,76	(0,53–1,08)	29,76	(20,23–43,79)	0,99	(0,65–1,51)
N0	1		1		1	
N1	0,70	(0,56–0,88)	6,00	(4,73–7,61)	1,07	(0,80–1,42)
N2/N3	0,39	(0,28–0,53)	8,85	(5,73–13,68)	5,68	(2,59–12,45)

KI, Konfidenzintervall; M, Metastasen; OR, Odds Ratio; pT, pathologische Beurteilung des Primärtumors; pN, pathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten
 * nicht für M adjustiert, da nur Fälle ohne Fernmetastasen eingeschlossen

Diskussion

In der vorliegenden Publikation wird der Frage nach altersgruppenspezifischen Unterschieden in der Therapie des Mammakarzinoms nachgegangen. Dazu wurden von 4 981 Patientinnen aus der PATH-Datenbank 3 257 (65,4 %) Datensätze ausgewählt und in drei Altersgruppen eingeteilt. In allen Altersgruppen waren die Patientenangaben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und des 2-Jahres-Follow-up sowohl weitestgehend vollständig als auch verlässlich (10). Die Ergebnisse zur altersabhängigen Versorgung bestätigen die Resultate von Wattermann und Mitarbeitern, die Patientinnendaten von 1995–2000 aus Deutschland ausgewertet haben (11). Ebenso bewiesen die Autoren der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse von Kiderlen und Kollegen, die eine Analyse europäischer Daten aus dem Zeitraum von 2008–2012 zur altersabhängigen Therapie des Mammakarzinoms durchführten (12). Um eine Alphafehler-Kumulierung zu vermeiden, wurden die Ergebnisse zusätzlich mit Bonferroni-Korrektur berechnet und bei Abweichungen unkorrigierter Ergebnisse aufgeführt. Mit dieser konservativen Methode ist es schwieriger, ein signifikantes Testergebnis zu erzielen, so dass eventuelle logische und stochastische Abhängigkeiten zwischen den Teststatistiken unterschätzt werden.

Studienkollektiv

Patientinnen, die bei der PATH-Biobank oder einer anderen Versorgungsstudie registriert sind, weisen ein geringfügig jüngeres Alter und günstigere Tumorstadien als alle in Deutschland erkrankten Frauen auf (pT1: 52 %; pT2: 37 %; pT3: 5 %; pT4: 6 %) (1, 13, 14). Dadurch würde sich die geringere Morta-

litätsrate zum Zeitpunkt, als die Daten der PATH-Patientinnen für die Auswertung zusammengestellt wurden, erklären lassen. Diese Rate entsprach der Mortalität in der VERDI-Studie nach nur einem Jahr (15). Auch Patienten, die in Therapiestudien eingeschlossen werden, sind häufig überdurchschnittlich jünger und weisen eher günstigere Tumorstadien auf (15–18), da typische Begleiterkrankungen oft als Ausschlusskriterien einer Studienteilnahme fungieren (19, 20). Evidente Erkenntnisse für ältere Brustkrebsbetroffene liegen damit nicht in ausreichender Menge vor, obwohl die Mehrheit der gynäkologisch-onkologischen Patientinnen > 65 Jahre alt ist. Die Zahl der > 59-jährigen Frauen wird in Deutschland in den nächsten 15 Jahren um 3,1 Millionen (23 % Zuwachs) steigen und damit auch der Anteil potenziell älterer Brustkrebspatientinnen. Unter den in dieser Studie eingeschlossenen PATH-Teilnehmerinnen sind ein Fünftel (n = 702) älter als 69 Jahre (21).

Werden alle Frauen, die zum Studienzeitpunkt in die PATH-Biobank aufgenommen und in der vorliegenden Analyse berücksichtigt wurden, mit den Frauen, die an dem Follow-up teilnahmen, verglichen, zeigt sich kein klinisch relevanter Selektionsprozess. Um mögliche Störgrößen auszuschließen, wurden Betroffene mit primär fernmetastasiertem Karzinom und neoadjuvant therapierte Patientinnen ausgeschlossen. Trotz der niedrigeren Rücklafrate beim Follow-up im Vergleich zu anderen Studien zur Versorgungsforschung in der Onkologie (22, 23), repräsentieren diese Patientinnen zwar alle eingeschlossenen PATH-Teilnehmerinnen, aber dennoch nicht alle Brustkrebspatienten Deutschlands.

Therapeutische Versorgung

Prognose und Therapie des Mammakarzinoms werden durch das Stadium bei Erstdiagnose sowie die Tumorbiologie bestimmt. Die Karzinome jüngerer PATH-Patientinnen sind nicht signifikant häufiger HER2/neu-positiv und tripelnegativ. Betroffene dieser Altersgruppe sind damit nicht öfter an prognostisch eher ungünstigeren Tumoren erkrankt (24). Bezogen auf das Tumorstadium weist die für das Brustkrebs-Screening relevante mittlere Altersgruppe von 50–69 Jahren den größten Anteil an T1- und den kleinsten Anteil an T3- sowie T4-Tumoren auf. Patientinnen der höchsten Altersgruppe von > 69 Jahren zeigen häufiger fortgeschrittene und schlecht differenzierte Tumoren.

In verschiedenen Studien wurde eine Altersabhängigkeit der medizinischen Versorgung gezeigt (14, 25, 26). Dies wird durch die selbstberichteten Therapieangaben der PATH-Patientinnen bestätigt. Die beobachteten Unterschiede der BET entsprechen ungefähr denen, die in der OVIS-Studie beobachtet wurden (14). Laut Benchmarking Jahresbericht 2012 des Westdeutschen Brust-Centrums konnten aufgrund der Tumorgröße und Multizentrität oder auf Wunsch der Patientin 27 % der Frauen nicht brusterhaltend operiert werden (27). Werden die systemischen Therapien gemeinsam betrachtet, zeigt sich bei den Teilnehmerinnen der PATH-Biobank sowie der OVIS-Studie ein Altersgradient: Jüngere erhalten häufiger eine systemische Therapie als ältere Frauen (14). Bei Frauen aus der PATH-Biobank ist dies vor allem auf den häufigeren Einsatz einer Chemotherapie bei jüngeren Frauen zurückzuführen, obwohl ältere Patientinnen von modernen Chemotherapien trotz des erhöhten Risikos für therapiebedingte hämatologische Toxizität und Sterblichkeit genauso profitieren können (28).

Populationsbezogene Analysen bestätigen die vorliegenden Daten: Bei älteren Patientinnen > 69 Jahre wird auf adjuvante Radiotherapie in größerem Ausmaß als in anderen Altersgruppen verzichtet, obwohl die Strahlentherapie nach der BET die lokale Tumorkontrolle in allen Altersgruppen optimiert und die Rezidivrate reduziert (29–32). Frühere Studien befassten sich mit der Reduktion der Mortalität durch den Einsatz der Strahlentherapie bei älteren Frauen (33–37). Die Prime-II-Studie zum Mammakarzinom zeigt nach einer medianen Nachbeobachtung von fünf Jahren, dass die Häufigkeit des ipsilateralen In-Brust-Rezidivs (IBR) von 1,3 % in der Gruppe der bestrahlten Patientinnen gegenüber 4,3 % in der ohne Bestrahlung keinen Einfluss auf das 5-Jahres-Überleben (93,3 %), das rezidivfreie Überleben oder Fernmetastasen hat (38). Die Prime II-Studie wurde unter modernen Therapieverfahren durchgeführt. Die Patientinnen wurden randomisiert auf zwei Gruppen mit und ohne Ganzbrustbestrahlung im Diagnosezeitraum von 2003–2009 aufgeteilt. Basierend auf diesen Daten könnte bei günstiger Biologie und kleiner Größe der Tumoren in begründeten Ein-

zelfällen die Indikation der postoperativen Strahlentherapie älterer Patientinnen diskutiert werden, wengleich dieser Punkt in der aktuellen S3-Leitlinie noch nicht aufgegriffen wird. Die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie erwägen dagegen in Einzelfällen ein individualisiertes Vorgehen bei älteren, vor allem fragilen Patientinnen (8, 39). Ob diese Entwicklung Grundlage für den nachgewiesenen Unterschied in der Anwendungshäufigkeit der Strahlentherapie ist, konnte nicht geklärt werden.

Der seltenere Einsatz einer antihormonellen Therapie und von Trastuzumab bei Patientinnen > 69 Jahren deckt sich mit der Beobachtung, dass weniger ältere Frauen adjuvant medikamentös behandelt werden. Für die antihormonelle Therapie könnten das Nebenwirkungsspektrum in Verbindung mit der langfristigen Ausrichtung der Medikation über meist fünf Jahre die Entscheidungsfindung von Betroffenen und Ärzten beeinflussen (40). Die signifikant seltenere Gabe von Trastuzumab an Patientinnen > 69 Jahre ist in Zusammenhang mit der bereits angegebenen weniger häufigen chemotherapeutischen Versorgung zu sehen, da eine adjuvante Chemotherapie Voraussetzung ist (e1). Ebenso ist die Verabreichung in Therapiezyklen über einen mehrmonatigen Zeitraum und die intravenöse Applikation für einen Teil der Frauen in der Therapieentscheidung hinderlich.

Gemäß der S3-Leitlinie sollten ältere eine den jüngeren Brustkrebspatientinnen vergleichbare systemische adjuvante Therapie erhalten. Entscheidend für die Auswahl sind die Organfunktionen und die Komorbiditäten.

Fazit

Ältere Brustkrebspatientinnen aus dem PATH-Kollektiv werden weniger häufig brusterhaltend operiert und erhalten seltener eine Strahlen- sowie Chemotherapie und zielgerichtete Behandlung im Vergleich zu jüngeren Frauen. Inwieweit Komorbiditäten oder andere Faktoren den Therapieverzicht der in den PATH-Daten eingeschlossenen Patientinnen begründen, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch unbeantwortet. Aufgrund der Art der Datenerhebung konnte in dieser retrospektiven Analyse nicht untersucht werden, welchen Stellenwert und Einfluss die Therapieeinstellung des Behandelnden in Verbindung mit der Haltung der Patientin haben. Die Ursachenforschung erfordert weitere Studien, insbesondere Experten- und Patientinneninterviews sowie eine bessere Stratifizierung der Altersgruppe in Abhängigkeit von der Lebenserwartung und den Komorbidität. Losgelöst von der Erforderlichkeit einer partizipativen Entscheidungsfindung im Einzelfall kann die beschriebene Altersabhängigkeit der Therapieversorgung unter anderem vermuten lassen, warum US-amerikanische Brustkrebspatientinnen > 70 Jahre im Vergleich zu Deutschen eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate aufweisen (e2).

KERNAUSSAGEN

- Es zeigt sich eine Altersabhängigkeit für anamnestisch-klinische Merkmale und selbstberichtete Therapiemaßnahmen zuungunsten älterer Brustkrebspatientinnen.
- Warum ältere Frauen des PATH-Kollektivs weniger häufig brusterhaltend operiert werden, seltener eine Strahlen- sowie Chemotherapie und zielgerichtete Behandlung erhalten, bleibt auf Basis der vorliegenden Auswertung ungeklärt.
- Ob sich ähnliche Behandlungsmuster in unselektionierten Patientenkohorten, die ältere Patientinnen mit unterschiedlichen Komorbiditäten und Lebenserwartungen einschließen, ergeben, ist zu untersuchen.

Danksagung

Es sei allen Patientinnen, die sich bereit erklären, Proben in die PATH-Biobank einzulagern, und ihre Krankheitsgeschichte zu teilen, herzlich gedankt. Ohne ihre Unterstützung wäre die Forschungsarbeit nicht möglich. Außerdem sei allen beteiligten Gynäkologen und Pathologen der Kooperationsgruppe der Stiftung PATH-Biobank (www.stiftungpath.org/kooperationspartner) für ihr Engagement gedankt. Kooperationspartner der PATH-Biobank sind: Prof. Jackisch, Dr. Braun (Sana Klinikum Offenbach); Prof. Ortman, Prof. Hofstädter (Universitätsklinikum Regensburg); Prof. Wagner, Prof. Moll (Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg); Prof. Dimpfl, Prof. Berger (Klinikum Kassel); Prof. Tannapfel, Dr. Ergönenc (Kooperatives Brustzentrum Bochum/Herne, Ruhruniversität Bochum); Prof. Göhring, Prof. Büttner (Johanniter Krankenhaus Bonn, Universitätsklinikum zu Köln); PD Dr. Kunz, Dres. Dykgers, Langwieder, Rees (St.-Johannes-Hospital Dortmund, Institut für Pathologie im Josefshaus). Ohne die finanzielle Unterstützung von Privatpersonen und Unternehmen (stiftungpath.org/organisation/foerderer-sponsoren) könnte PATH-Biobank nicht bestehen. Ihnen gilt unser besonderer Dank.

Interessenkonflikt

PATH ist eine eigenständige Stiftung bürgerlichen Rechts. Sie ist gemeinnützig und arbeitet unabhängig von wirtschaftlichen Interessen. Die Stiftung PATH will mit ihrer Gewebekbank molekularbiologische Forschungsvorhaben in der Krebsdiagnostik und -therapie fördern. Förderer und Sponsoren der Stiftung PATH sind Roche Pharma, Grenzach; Amgen, München; AstraZeneca, Wedel; Bristol-Myers Squibb, München; Förderverein Robert Janker Krebsstiftung e. V., Bonn; GlaxoSmithKline, München; Henkel Stiftung, Düsseldorf; Mamma-Mia, das Brustkrebsmagazin; Notare Zimmermann und Hauschild, Düsseldorf; Novartis Pharma, Nürnberg; Pfizer Oncology, Berlin; Pierre Fabre, Freiburg; Revierinitiative Bochum Herne; Unterweger Healthcare Communication, Hamburg; viele private Spender und der Verein Brustkrebs Deutschland.

Dr. Anzeneder ist Mitarbeiter der PATH-Biobank.

Prof. Jackisch bekam Beraterhonorare (Advisory Board) von den Firmen Roche Pharma AG und Genomic Health. Er erhielt Unterstützung (Drittmittel) für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von den Firmen Roche Pharma AG und Celgen Pharma.

PD Dr. Kunz wurde für einen senologischen Vortrag honoriert von der Firma Roche.

PD Dr. Waldmann bekam anlässlich eines PATH-Anwendertreffens Reisekostenerstattung von PATH.

Die übrigen Autoren erklären, dass keine weiteren als die oben genannten Interessenkonflikte bestehen.

Manuskriptdaten

eingereicht: 7. 3. 2015, revidierte Fassung angenommen: 2. 6. 2015

LITERATUR

1. RKI, GEKID: Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2013.

2. RKI: Brustkrebs (Mammakarzinom). 2012. www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html (last accessed 18 May 2015).

3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.

4. Jackisch C, Funk A, König K, Lubbe D, Misselwitz B, Wagner U.: Disease management project breast cancer in Hesse – 5-year survival data: successful model of intersectoral communication for quality assurance. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 276–83.

5. Untch M, Jackisch C, Thomssen C, Nitz U, Minckwitz Gv, Kaufmann M: Adjuvant treatment with Trastuzumab in patients with breast cancer. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: 3406–10.

6. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H: Long-term survival of cancer patients in Germany achieved by the beginning of the third millennium. *Ann Oncol* 2005; 16: 981–6.

7. Warren JL, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML: Current and future utilization of services from medical oncologists. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3242–7.

8. Kreienberg R, Albert U, Follmann M, et al.: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und Deutschen Krebshilfe e. V. 2012.

9. Waldmann A, Anzeneder T, Katalinic A: Patients and methods of the PATH Biobank – A resource for breast cancer research. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74: 361–9.

10. Fick E, Anzeneder T, Katalinic A, Waldmann A: Bisphosphonates and their role in therapy for breast cancer – results from the PATH Biobank. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013; 73: 412–21.

11. Watermann DO, Stickeler E, Denschlag D, Henne K, Hasenburg A.: Das Mammakarzinom der älteren Frau – Analyse der primären Tumorstadien und Therapiemodalitäten. *TumorDiagn U Ther* 2005; 26: 113–8.

12. Kiderlen M, Ponti A, Tomatis M, et al.: Variations in compliance to quality indicators by age for 41,871 breast cancer patients across Europe: A European Society of Breast Cancer Specialists database analysis. *Eur J Cancer* 2015.

13. Arndt V, Merx H, Sturmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H: Age-specific detriments to quality of life among breast cancer patients one year after diagnosis. *Eur J Cancer* 2004; 40: 673–80.

14. Waldmann A, Pritzkeleit R, Raspe H, Katalinic A: Guideline-compatible treatment of breast cancer patients—the status quo in Schleswig-Holstein. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 337–43.

15. Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H: A population-based study of the impact of specific symptoms on quality of life in women with breast cancer 1 year after diagnosis. *Cancer* 2006; 107: 2496–503.

16. Kemeny MM, Peterson BL, Kornblith AB, et al.: Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2268–75.

17. Lakerveld J, Ijzelenberg W, van Tulder MW, et al.: Motives for (not) participating in a lifestyle intervention trial. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8: 17.

18. Pritzkeleit R, Waldmann A, Raspe H, Katalinic A: The population-based oncological health care study OVIS – recruitment of the patients and analysis of the non-participants. *BMC Cancer* 2008; 8: 311.

19. Simon MS, Du W, Flaherty L, et al.: Factors associated with breast cancer clinical trials participation and enrollment at a large academic medical center. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2046–52.

20. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA: Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 783–90.
21. Statistisches Bundesamt: Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt 2009.
22. Arndt V, Merx H, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H: Quality of life in patients with colorectal cancer 1 year after diagnosis compared with the general population: a population-based study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4829–36.
23. Lehto US, Ojanen M, Kellokumpu-Lehtinen P: Predictors of quality of life in newly diagnosed melanoma and breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005; 16: 805–16.
24. Liedtke C, Hess KR, Karn T, et al.: The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138: 591–9.
25. DeMichele A, Putt M, Zhang Y, Glick JH, Norman S: Older age predicts a decline in adjuvant chemotherapy recommendations for patients with breast carcinoma. Evidence from a tertiary care cohort of chemotherapy-eligible patients. *Cancer* 2003; 97: 2150–9.
26. Kosiak B, Sangl J, Correa-de-Araujo R.: Quality of health care for older women: What do we know? *Womens Health Issues* 2006; 16: 89–99.
27. WBC (Westdeutsches Brust-Centrum GmbH) (eds.): Benchmarking WBC. Jahresbericht 2012. Bonn: Mediengestaltung Claus 2013.
28. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al.: Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2055–65.
29. Hancke K, Denking MD, König J, et al.: Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study. *Ann Oncol* 2010; 21: 748–53.
30. Varga D, Wischnewsky M, Atassi Z, et al.: Does guideline-adherent therapy improve the outcome for early-onset breast cancer patients? *Oncology* 2010; 78: 189–95.
31. Fiorica F, Berretta M, Ursino S, et al.: Adjuvant radiotherapy on older and oldest breast cancer patients after conservative surgery: a retrospective analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 55: 283–8.
32. Potter R, Gnant M, Kwasny W, et al.: Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 334–40.
33. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al.: Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2466–73.
34. Clarke M, Collins R, Darby S, et al.: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–106.
35. Darby S, McGale P, Correa C, et al.: Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–16.
36. Rowell NP: Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009; 91: 23–32.
37. EBCTCG, McGale P, Taylor C, et al.: Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 2127–35.
38. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM: PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 266–73.
39. Empfehlungen der AGO Organkommission: Mamma 2015. www.ago-online.org (last accessed on 18 May 2015).
40. Freedman OC, Fletcher GG, Gandhi S, et al.: Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Curr Oncol* 2015; 22: 95–113.

Anschrift für die Verfasser

Dipl.-Gesw. Elke Peters
 Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
 Ratzeburger Allee 160
 23562 Lübeck
 Elke.Peters@uksh.de

Zitierweise

Peters E, Anzeneder T, Jackisch C, Dimpfl T, Kunz G, Katalinic A, Waldmann A: The treatment of primary breast cancer in older women with adjuvant therapy—a retrospective analysis of data from over 3000 patients from the PATH Biobank, with two-year follow-up. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 577–84. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0577

@ The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial
 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit3515 oder über QR-Code

eTabelle:
www.aerzteblatt.de/15m0577 oder über QR-Code



Zusatzmaterial zu:

Versorgung primärer Mammakarzinome bei älteren Frauen mit adjuvanter Therapie

Retrospektive Analyse der Daten von über 3 000 Patientinnen der PATH-Biobank nach zweijährigem Follow-up

Elke Peters, Tobias Anzeneder, Christian Jackisch*, Thomas Dimpfl*, Georg Kunz*, Alexander Katalinic, Annika Waldmann

Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 577–84. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0577

eLITERATUR

- e1. Mates M, Fletcher GG, Freedman OC, et al.: Systemic targeted therapy for her2-positive early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Curr Oncol* 2015; 22: 114–22.
- e2. Holleczek B, Brenner H: Trends of population-based breast cancer survival in Germany and the US: decreasing discrepancies, but persistent survival gap of elderly patients in Germany. *BMC cancer* 2012; 12: 317.

eTABELLE

Klinische und anamnestische Daten der PATH-Patientinnen mit und ohne Follow-up (gültige %)*¹

		Follow-up				gesamt	
		ja, n = 3 257 (65,4)		nein, n = 1 724 (34,6)		N = 4 981	
Alter bei OP	Mittelwert (SD)	60,78 (11,31)		60,70 (13,08)		60,75 (11,96)	
	Minimum–Maximum	23–93		27–92		23–93	
Menopausenstatus* ²	prae	495	(16,8)	310	(20,1)	820	(17,9)
	peri	88	(3,0)	49	(3,2)	137	(3,1)
	post	2 363	(80,2)	1 185	(76,7)	3 548	(79,0)
	unklar	311		180		491	
Altersgruppen	< 50 Jahre	575	(17,7)	359	(20,8)	934	(18,8)
	50–69 Jahre	1 980	(60,8)	909	(52,7)	2 889	(58,0)
	> 69 Jahre	702	(21,6)	456	(26,5)	1 158	(23,2)
TumorgroÙe (T)	pT1	2 156	(66,9)	1 031	(60,5)	3 187	(64,7)
	pT2	948	(29,4)	574	(33,7)	1 522	(30,9)
	pT3	87	(2,7)	65	(3,8)	152	(3,1)
	pT4	31	(1,0)	34	(2,0)	65	(1,3)
	unklar	35		20		55	
Nodalstatus (N)	pN0	2 190	(68,7)	1 093	(65,2)	3 283	(67,5)
	pN1	730	(22,9)	390	(23,3)	1 120	(23,0)
	pN2	179	(5,6)	109	(6,5)	288	(5,9)
	pN3	90	(2,8)	84	(5,0)	174	(3,6)
	unklar	68		48		116	
Fernmetastasen (M)	cM0	3 047	(100)	1 593	(100)	4 640	(100)
	unklar	210		131		341	
Grading	G1	515	(16,0)	259	(15,2)	774	(15,7)
	G2	2 016	(62,7)	1 006	(59,0)	3 022	(61,4)
	G3	685	(21,3)	441	(25,8)	1 126	(22,9)
	unklar	41		18		59	
Östrogenrezeptor	positiv	2 767	(86,1)	1 419	(83,2)	4 186	(85,1)
	negativ	447	(13,9)	287	(16,8)	734	(14,9)
	unklar	43		18		61	
Progesteronrezeptor	positiv	2 471	(77,0)	1 240	(72,7)	3 711	(75,5)
	negativ	740	(23,0)	465	(27,3)	1 205	(24,5)
	unklar	46		19		65	
HER2/neu-Status	positiv	357	(11,2)	214	(12,6)	571	(11,7)
	negativ	2 835	(88,8)	1 479	(87,4)	4 314	(88,3)
	unklar	65		31		96	
Tripel negativ	ja	281	(8,8)	177	(10,5)	458	(9,4)
	nein	2 901	(91,2)	1 514	(89,5)	4 415	(90,6)
	unklar	75		33		108	

*¹ Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die eine neoadjuvante Therapie erhielten oder bei denen Fernmetastasen festgestellt wurden.

*² Die Angabe erfolgte im Arztbrief. Wenn die Patientin älter als 60 Jahre war, wurde der Status als post eingestuft.