

Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München  
im Klinikum rechts der Isar  
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)



## Krankheitsverlauf bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen axillären Lymphknoten

Angela Elisabeth Christa Goller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines **Doktors der Medizin** genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. N. Harbeck  
2. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt

Die Dissertation wurde am 03.07.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.09.2008. angenommen.

Für meine Kinder, Florian und Katharina

1	Einleitung	4
1.1	Das Mammakarzinom	4
1.2	Prognosefaktoren	7
1.2.1	Traditionelle Prognosefaktoren	8
1.2.2	Axillärer Lymphknotenstatus als stärkster Prognosefaktor	9
1.2.3	Weitere histomorphologische Faktoren	12
1.2.4	Tumorbiologische Prognosefaktoren	12
1.3	Richtlinien zur adjuvanten Therapie	16
1.4	Bisherige Studienergebnisse zur Wirksamkeit von Chemotherapien bei Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten	20
2	Zielsetzung	24
3	Material und Methoden	25
3.1	Patientengut und Methodik	25
3.2	uPA/PAI-Bestimmung	28
3.3	Statistische Methoden	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Assoziationen und Korrelationen	31
4.2	Rezidivfreies Überleben	34
4.2.1	Univariate Analyse des rezidivfreien Überlebens	34
4.2.2	Multivariate Analyse des rezidivfreien Überlebens	42
4.3	Gesamtüberleben	43
4.3.1	Univariate Analyse des Gesamtüberlebens	43
4.3.2	Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens	50
5	Diskussion	51
6	Zusammenfassung	66
7	Literatur	68

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom der Frau ist eine sehr heterogene maligne Erkrankung, die in einer großen Variationsbreite ihrer klinischen Erscheinung, ihres radiologischen Ansprechens, ihrer histologischen Formen sowie ihres invasiven Potentials zum Ausdruck kommt.

Ungeachtet dieser Unterschiede in Histologie und klinischem Verlauf haben diese Tumore gemeinsam, dass neoplastische Zellen in das die Tumore umgebende Brustgewebe und schließlich in andere Gewebe eindringen und dann entfernte Metastasen bilden (*Schnitt SJ und Giudi AJ, 2000*).

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen, bei den 40-55-jährigen ist es die häufigste Todesursache überhaupt (*Scheuermann et al., 1997*). Unter den bösartigen Erkrankungen ist das Mammakarzinom in den westlichen Industrieländern mit ca. 25 % die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau (*RKI 2000*); etwa jede 10. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem bösartigen Tumor der Brustdrüse. Damit erkranken etwa 50.000 Frauen jährlich in Deutschland an einem Mammakarzinom. Die Inzidenz der Erkrankung steigt stetig (*Brinton et al., 1996*). Im Stadtgebiet München lag sie 1996/97 bei 136,9, im Saarland bei 124,1 pro 100.000 Frauen (*Tumormanual München 2003*).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate wurde im Jahre 2003 für das Gesamtkollektiv der Mammakarzinompatientinnen mit ca. 74 % geschätzt, die 10-Jahres-Überlebensrate bei ca. 55% und die 15-Jahresüberlebensrate nur noch bei etwa 42% (*Tumormanual München 2003*).

Verglichen mit anderen Ländern liegt die für Deutschland ermittelte Inzidenz im Mittelfeld, während für die skandinavischen Länder und die USA die höchsten und für die asiatischen Länder sowie Mittelamerika die niedrigsten Erkrankungsraten

ermittelt werden. In den Ländern mit einer hohen Inzidenz werden u. a. Umweltfaktoren, Lebensgewohnheiten (z.B. Fettkonsum, Nikotin, Alkohol), steigende Lebenserwartung aber auch verbesserte Früherkennungsmethoden (Abb. 1), verantwortlich gemacht; in Ländern mit einer nominell niedrigen Häufigkeit könnte eine schlechte oder unvollständige Dokumentation die Statistik beeinflussen. Zur Risikoerhöhung spielen außerdem genetische (BRCA-1 Mutationsträgerinnen, familiäre Belastung), hormonelle (frühe Menarche <12 Jahren, späte Menopause, Hormonsubstitution in der Menopause, Adipositas) und reproduktive Faktoren, wie Nulliparität und späte Erstparität eine Rolle (Feige et al., 2001).

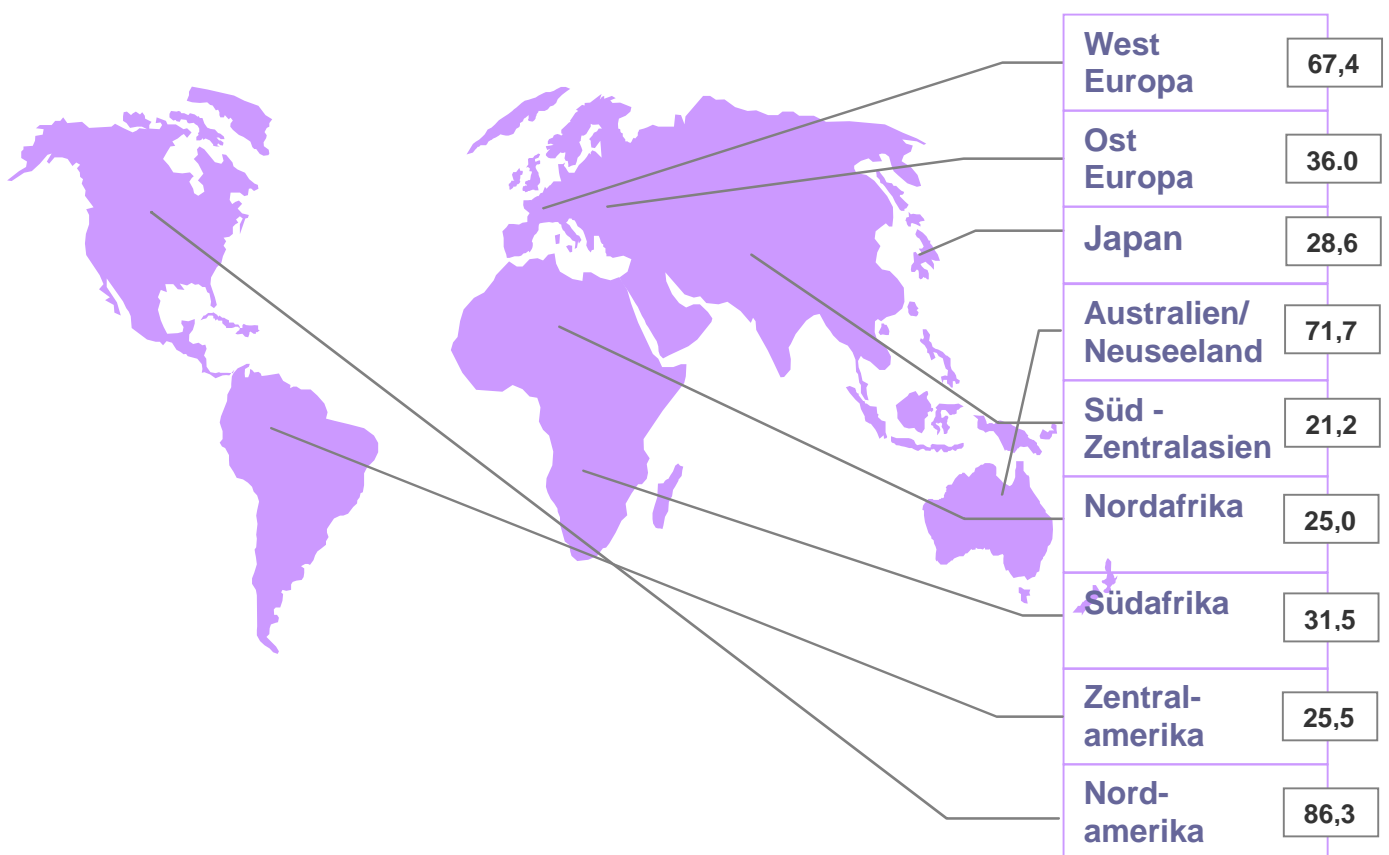


Abb. 1: Inzidenz pro Population von 100,000  
modifiziert nach Parkin DM, et al. CA Cancer J Clin. 1999; 49:33-64.

Als Risikofaktoren gelten heute:

Risikogruppen/ -faktoren	Risikoerhöhung gegenüber Normalkollektiv (Multiplikations-Faktor)
<b>Erkrankungsrisiko gesteigert</b>	
<b>Patientin mit Mamma-Ca in der eigenen Anamnese</b>	5-10, z. T. mehr
<b>Patientin mit Mamma-Ca in der Familienanamnese</b> (Verwandte I. und II. Grades)	1, 5 – 9
prämenopausales Mamma-Ca in der Anamnese	3 (bei bilat. Ca.: 9)
postmenopausales Mamma-Ca in der Anamnese	1,5 (bei bilat. Ca.: 5 - 6)
Mutation der Tumorsuppressor-Gene BRCA 1/2	6 - 8
Mastopathia cystica fibrosa ohne Epithelproliferation	-
mit Epithelproliferation aber ohne Zellatypien	2
mit Epithelproliferation und mit Zellatypien (Prechtel-Grad III)	8
Menarche vor dem 12. Lebensjahr	2
Menopause nach dem 52. Lebensjahr	2
Alter > 60 Jahre	
Nulliparität, späte Erstparität (> 30 Jahre)	2 – 2, 42
Adipositas (postmenopausal), Diabetes	3
Oligomenorrhoe	2
<b>Risiko aus Diagnoseerschwerung</b>	
Makromastie	Erschwerte Frühdiagnostik
Knotige Brust	Befundverkennung
Schmerzhafte Brust	
Derbe Brust	
Mammographisch dichte Brust	

Tab. 1: Risikofaktoren  
*Schmitt-Matthiesen. Gynäkologische Onkologie. 7.Auflage. 2002: S. 114*

Die Ausbreitung von Tumorzellen zum Zeitpunkt der Primärtherapie, besonders der axilläre Lymphknotenbefall, ist für die Risikoeinschätzung und die Therapieplanung von wesentlicher Bedeutung. Bei Patientinnen mit nodal-positivem Lymphknotenstatus ist die Rezidivrate mit ca. 75 % erheblich schlechter. Trotz relativ guter Prognose der Patientinnen ohne Lymphknotenbefall erleiden doch etwa 30 % von ihnen in den ersten 10 Jahren nach Erstdiagnose ebenfalls ein Rezidiv (*Clark et al., 1988*). Da nach heutigem Wissensstand eine Heilung beim metastasierten Mammakarzinom leider nicht möglich ist, versterben somit schließlich ca. 40 % der Mammakarzinompatientinnen an den Folgen ihrer Erkrankung, in Deutschland sind das ca. 19.000 Frauen pro Jahr.

## **1.2 Prognosefaktoren**

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Erkrankung messbare Faktoren, welche es erlauben, den natürlichen Krankheitsverlauf, d.h. die Aggressivität der Erkrankung, vorherzusagen, spielen beim Mammakarzinom eine hervorgehobene Rolle, weil sie eine genauere Aussage über die langfristige Überlebenswahrscheinlichkeit, d.h., rezidivfreies Überleben (DFS=disease-free survival) bzw. Gesamtüberlebenszeit (OS=overall survival) ermöglichen. In der klinischen Praxis stehen folgende Zielsetzungen im Vordergrund:

1. Patienten zu identifizieren, die nach lokaler chirurgischer Therapie eine so gute Prognose haben, dass sie keine weitere systemische Therapie benötigen,
2. Patienten herauszufinden, deren Prognose mit konventioneller Systemtherapie so schlecht ist, dass nur besonders aggressive Therapien eine Verbesserung bedeuten könnten, und
3. herauszufinden welche Patienten wahrscheinlich von spezifischen, zielgerichteten Therapien profitieren, oder auch nicht (*Clark, 1999*).

Grundsätzlich werden als Prognosefaktoren solche Messgrößen bezeichnet, die über den natürlichen Verlauf der Krankheit, d.h., ohne eine systemische Therapie, eine signifikante Aussage zulassen. Faktoren, welche das Ansprechen auf eine

Therapie vorhersagen, werden oft als „prädiktiv“ bezeichnet. Faktoren können natürlich sowohl prognostische als auch prädiktive Bedeutung haben. In dieser Arbeit ist jedoch eine Unterscheidung nicht zielführend, d.h., alle aussagekräftigen Faktoren werden als „Prognosefaktoren“ bezeichnet.

### 1.2.1 Traditionelle Prognosefaktoren

Die traditionell wichtigsten histomorphologischen und klinischen Prognosefaktoren ergeben sich aus dem Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Beobachtung, nämlich der **Größe des Primärtumors**, dem **axillären Lymphknotenbefall**, und der **Fernmetastasierung**. Das Stadium wird demgemäß nach dem in der Onkologie verbreiteten TNM Schema zugeordnet (*Schmitt-Matthiesen et al., 2002*).

Ein weiterer Prognosefaktor, der für die Auswahl der adjuvanten Therapie von großer Wichtigkeit ist, ist der **Steroidhormonrezeptorstatus**, welches ein Maß für die Menge der Steroidhormonrezeptoren (kurz: Hormonrezeptoren: Östrogenrezeptor=ER und Progesteronrezeptor=PR) auf den Mammakarzinomzellen. Ca. 60 % aller Mammakarzinome sind steroidhormonrezeptorpositiv (kurz: rezeptorpositiv) und damit als hormonabhängig wachsend anzusehen (*Feige et al., 2001*). Der **Menopausenstatus** und damit **Alter** sind weitere, allerdings schwächere Prognosefaktoren, wobei diejenigen Frauen die schlechteste Prognose haben, bei denen perimenopausal bzw. sogar vor dem 35. Lebensjahr ein Mammakarzinom aufgetreten ist.

Die Erhebung histomorphologischer Kriterien wie **nukleäres Grading** (insbesondere die Zelldifferenzierung) bzw. histologischer Sonderformen wie medulläres, papilläres, tubuläres oder muzinöses Karzinom trägt ebenfalls zur Prognoseeinschätzung bei. Zudem stellt der Einbruch eines Tumors in Lymph- oder Blutbahnen ein ungünstiges Zeichen dar, ebenso wie die Multizentrität des Tumorbefalls, welche auf die Gefahr vor allem für ein Lokalrezidiv hinweist.



Tab. 2: Prognosefaktoren

Prognosekriterien	günstig	ungünstig
Lymphknoten (LK)	nicht befallen	befallen
- wenn ja	1 -3	≥ 4
LK Kapsel	intakt	durchbrochen
- Metastase in LK	< 2 mm	≥ 2 mm
Tumorgröße	≤ 1 cm (<2 cm)	≥ 2 cm
Menopausenstatus	postmenopausal	prä-/perimenopausal v.a. < 35 Jahre
Hormonrezeptor	PR oder ER +	PR oder ER –
Grading	G 1	G 3
Histolog. Typ	Sonderformen	duktal invasiv, inflammat.
Fernmetastasen	abwesend	vorhanden

*nach Feige/Rempfen*

### 1.2.2 Axillärer Lymphknotenstatus als stärkster Prognosefaktor

Die Axilla ist mit ihren Lymphknoten das Hauptabflussgebiet der Lymphe für die Brust. Etwa die Hälfte aller Mammakarzinompatientinnen hat einen axillären Lymphknotenbefall. Die Wahrscheinlichkeit eines axillären Lymphknotenbefalls korreliert eng mit der Größe des Primärtumors (*Hellman S, 2000*). Beide sind mit dem Rezidiv- und Sterberisiko assoziiert (*Feige et al., 2001*).

Tabelle 3: Häufigkeit des Lymphknotenbefalls in Beziehung zur Tumorgröße

<b>Tumorgröße (cm)</b>	<b>Häufigkeit eines axillären Lymphknotenbefalls (%)</b>
< 0.5	20.6
0.5 – 0.9	20.6
1.0 – 1.9	33.2
2.0 – 2.9	44.9
3.0 – 3.9	52.1
4.0 – 4.9	60.0
> 5.0	70.1

Modifiziert nach Harris 1996, S. 413

Das Mammakarzinom ist durch eine lange Entstehungszeit und ein sehr heterogenes Erscheinungsbild gekennzeichnet. Die Prognose der Patientinnen wird vor allem durch Größe des Tumors, sowie Vorhandensein und Ausmaß des Einbruchs in die regionalen Lymphknoten (Hellmann S., 2000) bestimmt. In der Vergangenheit wurde bei den Behandlungsstandards oft lediglich berücksichtigt, ob Lymphknoten befallen waren oder nicht. Mit dieser Strategie wird man aber insbesondere der Gruppe der nodal-positiven Patientinnen nicht gerecht. So konnte schon 1993 von Fisher et al. gezeigt werden, dass Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen axillären Lymphknoten zwar ein signifikant kürzeres 5-Jahres-Überleben haben als Patientinnen ohne axillären Lymphknotenbefall, jedoch ein deutlich besseres als Patientinnen mit 4-9 und mehr befallenen Lymphknoten. Als Voraussetzung für eine Bewertung sollten daher im Rahmen der chirurgischen Primärtherapie bei der Axilladissektion der (Level I und II) mindestens 10 Lymphknoten entfernt werden. Die Lymphknoten des Level I befinden sich dabei unterhalb und lateral des musculus pectoralis minor, die Lymphknoten des Level II hinter dem M. pectoralis minor und unterhalb der Vena axillaris (Morrow M. et al., 2000).

Der Lymphknotenstatus gehört nach wie vor zu den wichtigsten Faktoren für die Wahl der adjuvanten Systemtherapie nach der operativen Behandlung

(*Tumormanual 2003*). Tabelle 4 verdeutlicht den statistisch signifikanten Unterschied der Überlebensraten in verschiedenen Kategorien des Lymphknotenbefalls.

Tab. 4: Gesamtüberleben von Patientinnen mit Mammakarzinom nach 5, 10 und 15 Jahren als Prozentsatz in Abhängigkeit vom axillären Lymphknotenstatus (*nach Fisher, 1993*)

<b>Überleben nach:</b>	<b>5 J</b>	<b>10 J</b>	<b>15 J</b>	<b>rel. Risiko</b>	<b>p-Wert</b>
<b><u>befallene LK</u></b>					
0	82	67	53	1,0	
1-3	76	47	34	1,63	0,0004
4-9	46	30	20	2,78	0,0001
>9	37	12	12	3,92	0,0001

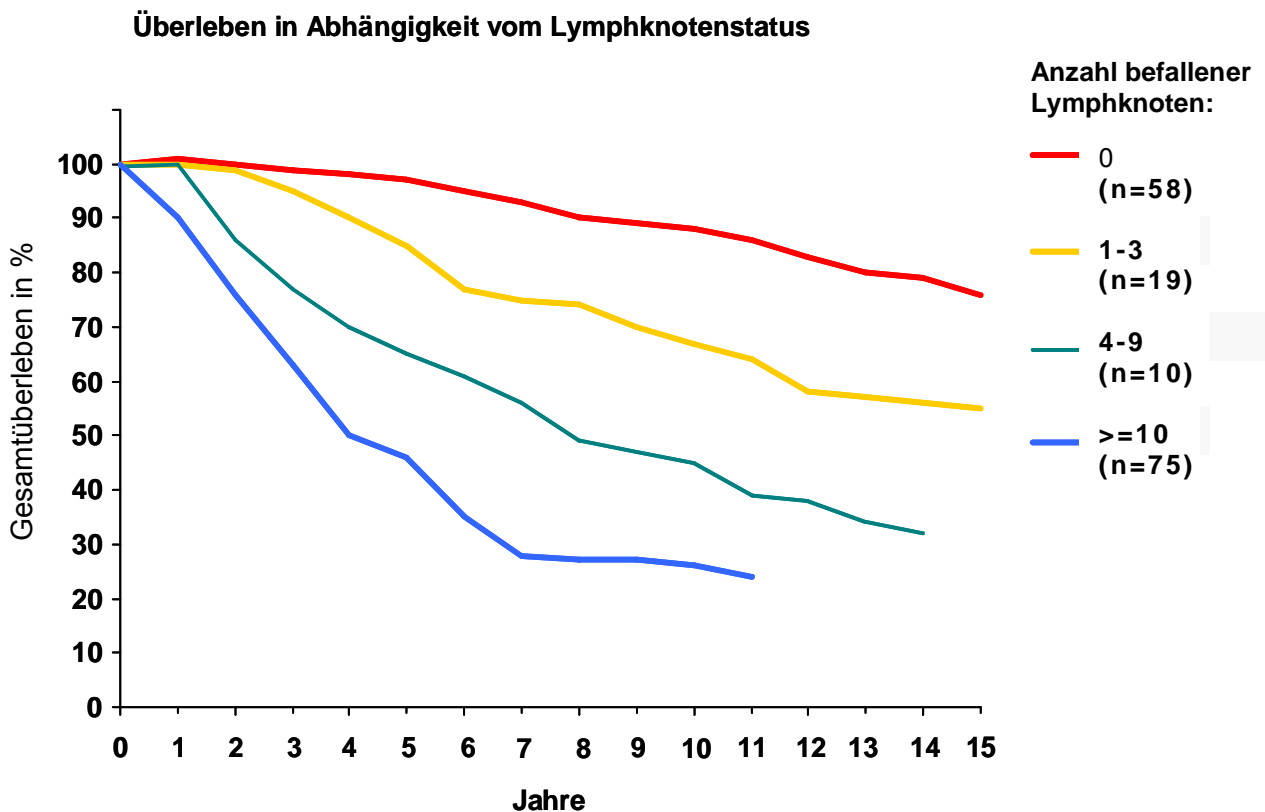


Abb. 2: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus *Tumormanual 2003*

### 1.2.3 Weitere histomorphologische Faktoren

Die Methode der immunzytochemischen Färbung von Knochenmarksaspiraten ermöglicht den Nachweis eventuell vorhandener **Tumorzellen im Knochenmark**. In Studien fanden sich bis zu 31 % positive Befunde bei primärem Mammakarzinom, davon 25 % im Stadium I (Tumor  $\leq$  2 cm, kein Lymphknotenbefall und keine Metastasen) (*Janni et al, 1997; Theriault RL, 2000; Funke et al., 1998*). Die prognostische Bedeutung dieses Nachweises wurde zwar in mehreren Studien untersucht, es ergab sich aus diesen Untersuchungen bisher keine Basis für eine Empfehlung zur allgemeinen Verwendung dieser Methode.

### 1.2.4 Tumorbiologische Prognosefaktoren

Beim Mammakarzinom sind, wie bei anderen soliden malignen Tumorerkrankungen auch, Invasions- und Metastasierungsfähigkeit der Tumorzellen für den weiteren Krankheitsverlauf entscheidend (*Schmitt et al., 1997*).

Um den Krankheitsverlauf und damit die Prognose der Patientinnen genauer bestimmen zu können, müssen Eigenschaften der Tumorbiologie bestimmt werden. So haben Tumorzellen die Fähigkeit, sich aus Zellverbänden heraus zu lösen und Gewebemembranen zu durchwandern (**Proteolyse und Invasion**). Sie sind in der Lage, sich durch die Blut- und Lymphbahnen in entfernte Organe zu bewegen (**Migration**), sich dort festzusetzen und Tochtergeschwülste zu bilden (**Adhäsion und Metastasierung**). Dementsprechend ist nicht nur das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Ersterkrankung für die Prognose von Bedeutung, sondern es bestimmen auch die aufgezeigten biologischen Eigenschaften des Tumors die Aussichten auf rezidivfreies- bzw. Gesamtüberleben sowie auf Ansprechen der adjuvanten Therapie.

**Proliferationsmarker** zeigen den Anteil an Tumorzellen an, die sich in der aktuellen Phase der Zellvermehrung befinden. Im Zellzyklus einer proliferierenden Zelle folgt auf die Ruhephase (G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-Phase) eine Phase der DNA-Synthese. Diese wird als S-Phase bezeichnet; nach Abschluss der Nukleinsäuresynthese bereitet sich die Zelle in der G<sub>2</sub>/M-Phase auf die Zellteilung vor.

Zur Messung der S-Phase werden entweder durchflußzytometrische Methoden, (*Harbeck et al., 1994; Weaver et al., 1990*) oder immunzytochemische Methoden angewandt, wobei ein proliferationsassoziiertes Antigen (**Ki67 / MIB-1**) an gefrorenen Tumorpräparaten gemessen werden kann (*Gerdes et al., 1983*).

Es finden sich hohe S-Phase- bzw. Ki 67- Werte bei schnell wachsenden Tumoren und entsprechend niedrige bei langsam wachsenden Tumoren.

Onkogene wie z.B. das HER2/neu-Onkogen sind tumorbiologische Faktoren, die im Genom einer normalen Zelle integriert sind und an normalen Wachstums- und Differenzierungsprozessen beteiligt sind. HER2/neu ist auf dem Chromosom 17q21 lokalisiert, das Protein kann auf epithelialen und myoepithelialen Zellen des normalen Mammagewebes nachgewiesen werden. Die Amplifikation und Überexpression von **HER2/neu** beim Mammakarzinom steht für eine schlechte Prognose bzw. für Resistenz oder fehlende Sensitivität gegenüber einigen konventionellen systemischen Therapien. Eine herausragende Rolle spielt HER2/neu wegen seiner stark prädiktiven Bedeutung hinsichtlich der Trastuzumabtherapie.

Zwei neuere Prognosefaktoren im Hinblick auf Rezidiventwicklung sind die Proteolysefaktoren **Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (uPA)** und sein Gegenspieler **Plasminogen-Inhibitor Typ 1 (PAI-1)**. Sie spielen eine bedeutende Rolle bei der Invasion und Metastasierung von Tumorzellen beim Mammakarzinom.

Der Plasminogenaktivator von Urokinasetyp (uPA) ist eine Serinprotease, welche die Umwandlung von Plasminogen in seine aktive Form Plasmin katalysiert. Plasmin wiederum aktiviert die Kollagenase Typ IV, welche Kollagen und die Proteine der Basalmembranen abbauen (**Proteolyse**). Die Plasminogenaktivierung durch uPA wird durch zwei Inhibitoren, PAI-1 und PAI-2, und den Oberflächenrezeptor uPA-R reguliert, der zum einen das aktive uPA, aber auch das Pro-uPA binden kann.

1976 ist es erstmals gelungen zu zeigen, dass neben Fibroblasten, Phagozyten, Nierentubuli und Pneumozyten auch Tumorzellen uPA produzieren. Dabei wird zunächst die inaktive Vorstufe, pro-uPA, gebildet, das dann an den spezifischen uPA-Rezeptor (uPA-R) auf der Zelloberfläche bindet und in seine aktive Form umgewandelt wird. So ist es in der Lage, durch proteolytische Spaltung Plasminogen in Plasmin umzuwandeln, das dann das umgebende Stroma abzubauen und somit den Weg für die Zellausbreitung bereitet (*Graeff et al, 1992; Duffy et al, 1993*).

Erhöhte Antigen-Werte des uPA und/oder für PAI-1 in Mammakarzinomzellen zeigen eine schlechte Prognose der Mammakarzinompatientinnen an und weisen auf ein verkürztes rezidivfreies Intervall bzw. ein kürzeres Gesamtüberleben hin (*Duffy et al., 1990; Jänicke et al., 1993; Grohndahl-Hansen et al., 1993; Bouchet et al., 1994; Fökens et al., 1994; Fernö et al., 1996; Knoop et al., 1998; Kute et al., 1998; Harbeck et al., 1999; Grohndahl-Hansen et al., 1997*).

Als erste Arbeitsgruppe konnten *Jänicke et al. (1991 und 1993)* zeigen, dass diese Ergebnisse nicht nur für nodal-negative Mammakarzinompatientinnen gelten, sondern, dass hohe Antigenwerte auch bei solchen mit Lymphknotenbefall für eine schlechte Prognose stehen. In der Gruppe der nodal-negativen Patientinnen ist PAI-1 ein etwa gleich starker Prognosefaktor wie uPA, außerdem sind hier beide Marker unabhängig voneinander prognostisch signifikant. Deshalb wurde schon 1997 von der EORTC Rezeptor-und-Biomarker-Studien-Gruppe empfohlen, sowohl uPA- als auch PAI-1-Messungen routinemäßig zur Bestimmung der Prognose bei Mammakarzinompatientinnen vorzunehmen (*Blankenstein et al., 1997*).

Man wunderte sich zunächst, wieso auch der hohe Gehalt an Proteaseinhibitor mit einer schlechten Prognose für die Patientinnen verbunden ist. Hier gab die Grundlagenforschung aufschlussreiche Antworten. So wird durch die Bindung des Plasminogenaktivator-Inhibitors PAI-1 an uPA auf dem uPA-Rezeptor die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin verhindert. Nach Bildung eines Komplexes zwischen PAI-1/uPA/uPA-R wird dieser internalisiert. Dadurch können wiederum intrazelluläre Signaltransduktionsmechanismen ausgelöst werden, wie z.B. Proliferation. Nach Internalisierung und Auflösung des Komplexes kann uPA-R

wieder an die Oberfläche gelangen und dort die invasive Aktivität fokussieren (*Andreasen et al., 1997*). PAI-1 ist zudem in der Lage, die Adhäsion an Vitronektin, einen Baustein der Zelloberfläche, zu hemmen, indem es die Bindung zwischen Vitronektin und dem Zelloberflächenintegrin  $\alpha_5\beta_3$  blockiert (*Stefansson et al., 1996; Wie et al., 1996*). Wird nun erneut uPA an PAI-1 gebunden, wird dieser Vorgang unterbunden und die Zelladhäsion wieder möglich. Durch wiederholtes „Ankoppeln“ und „Loslassen“ hat die Zelle die Fähigkeit zur Migration und damit zur gerichteten Invasion und Metastasierung in andere Organe (*Lauffenburger, 1996; Schmitt et al., 1997a*).

### **1.3 Richtlinien zur adjuvanten Therapie**

Da durch alleinige lokoregionäre Therapie (Operation und lokale Nachbestrahlung) weniger als die Hälfte aller an einem Mammakarzinom erkrankten Patientinnen geheilt werden kann, wird versucht, durch adjuvante systemische Therapien - wie Chemotherapie oder endokrine Therapie – ein Rezidivieren der Erkrankung zu vermeiden um dadurch die Überlebenszeit der Patientinnen zu verlängern.

Mit der adjuvanten Systemtherapie (Chemotherapie bzw. endokrine Therapie) nach der operativen Primärtherapie ( $\pm$  Strahlentherapie) sollen - mit dem Ziel einer kurativen Behandlung - mögliche verbliebene, nicht erkannte Tumorreste und „Mikro-Metastasen“ zerstört werden.

Für solch ein therapeutisches Vorgehen sollte eine bereits erfolgte Fern-Metastasierung mittels Röntgenuntersuchung der Lunge, Oberbauchsonographie und Knochenszintigramm schon zum Zeitpunkt der Primärtherapie ausgeschlossen werden. Zudem sind vor Beginn der Systemtherapie Allgemeinzustand und Organfunktionen der Patientin zu prüfen, wie die kardiale Funktion vor einem möglichen Einsatz einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie oder die sonografische Beurteilung des Uterus bzw. des Endometriums vor der Gabe einer adjuvanten endokrinen Therapie. Der Beginn einer adjuvanten Systemtherapie sollte so bald wie möglich nach der operativen Sanierung erfolgen.

In einer zuletzt 2005 veröffentlichten Metaanalyse der „Early Breast Cancer Trialists’ Cooperative Group“ konnte der Vorteil adjuvanter systemischer Therapien belegt werden (EBCTCG, 2005). So profitieren prämenopausale Mammakarzinompatientinnen besonders von einer Chemotherapie, während postmenopausale Patientinnen mit hormonrezeptor-positiven Tumoren auch von endokrinen Therapien einen Gewinn hatten. Zudem wurde bestätigt, daß eine Sequenz aus Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie bei Patientinnen mit hormonrezeptor-positiven Tumoren im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie das Rezidivrisiko um etwa die Hälfte senken kann (*Castiglione- Gertsch et al., 1994;*



EBCTCG 2005). Der relative Nutzen einer Chemo- bzw. endokrinen Therapie ist allerdings unabhängig vom Nodalstatus.

Grundsätzlich steigt der *absolute* Therapievorteil (im Sinne einer Senkung des Rezidivrisikos) mit zunehmendem individuellen Risiko, wie an etwa 190.000 Patientinnen aus 290 Studien in der Metaanalyse von 2000 gezeigt werden konnte (EBCTCG, 2005).

Zur Definition eines Standards in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms werden immer wieder aktualisierte Richtlinien in Konsensus-Konferenzen diskutiert und festgesetzt, wie zum Beispiel in St. Gallen 2003 (*Goldhirsch et al., 2003*).

Die Patientinnen werden nach **Menopausenstatus** in **prä-/perimenopausal** bzw. in **postmenopausal** unterteilt, sowie in **nodal-negativ** bzw. **nodal-positiv**, eine genauere Unterteilung erfolgte für den Lymphknotenstatus 2003 nicht. St. Gallen 2005 hat eine Unterteilung des Lymphknotenbefalls in 1 bis 3 vs. 4 und mehr befallene Lymphknoten vorgenommen. Zusätzlich werden für die Einteilung in die verschiedenen Risikogruppen noch die **Hormonrezeptoren** mit herangezogen. Eine „low-risk“ Patientengruppe wird nicht alleine durch den negativen Nodalstatus definiert, sondern auch durch die **Größe des Tumors** <1cm, sowie ein günstiges **Tumorgrading** genauer eingegrenzt. Die Tabelle 5 veranschaulicht diese Art der Einteilung auf dem Stand 2003.

Tab. 5: Adjuvante medikamentöse Behandlung bei Patientinnen ohne und mit Tumorbefall der axillären Lymphknoten (Consensus St. Gallen 2003)				
Risikogruppe	Rezeptor-positiv		Rezeptor-negativ	
	prämenopausal	postmenopausal	prämenopausal	postmenopausal
N0, niedriges Risiko: T ≤ 1cm und G1 und ER/PR+ und ≥ 35 Jahre	TAM oder nichts	TAM oder nichts	entfällt	entfällt
Alle anderen Konstellationen ≥ 35 Jahre (N0, N+)	Ovarsuppression ± TAM oder CT + TAM	N0: TAM oder CT + TAM N+: CT + TAM	CT	CT
< 35 Jahre (N0, N+)	CT + obligate endokrine Therapie		CT	entfällt

TAM = Tamoxifen, CT = Polychemotherapie

*Tumormanual, Mammarkarzinome, 9.Auflage 2003, S. 120*

Als Standard-Chemotherapien für die höheren Risikogruppen empfehlen Konsensusgruppen vier Zyklen Adriamycin/ Cyclophosphamid (AC) oder Epirubicin / Cyclophosphamid (EC). 6 Zyklen Cyclophosphamid /Methotrexat / 5-Fluorouracil (CMF) werden als „altes Schema“ bezeichnet, das in Einzelfällen alternativ gegeben werden kann. Allerdings wird auch in den NIH-Richtlinien die anthracyclinhaltige Therapie (AC/EC) als Standardtherapie empfohlen (*NIH, 2000*), wegen der nachgewiesenen signifikanten, wenn allerdings auch absolut nur geringen Überlegenheit gegenüber nicht anthracyclinhaltigen Chemotherapien.

Tab. 6: Chemotherapieschemata - Dosierungen für die adjuvante Therapie beim Mammakarzinom (Auswahl nicht-Taxan-haltige Schemata, KOF=Körperoberfläche).		
Schema	Medikamente	Dosierung (mg/m <sup>2</sup> KOF)
CMF (i.v.)	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil	500 (oder 600)/ 40/ 600 Tag 1+8, 4-wöchentlich, 6 Zyklen
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid	90/ 600, 3-wöchentlich, 4 Zyklen
AC	Adriamycin, Cyclophosphamid	60/ 600, 3-wöchentlich, 4 Zyklen
A → CMF	Adriamycin → Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil	75, 3-wöchentlich, 4 Zyklen → 600/ 40/ 600, 3-wöchentlich, 8 Zyklen
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid	500/ 100/ 500 3-wöchentlich, 6 Zyklen
FAC	5-Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamid	500/ 50/ 500, 3-wöchentlich, 6 Zyklen

Modifiziert nach Tumormanual 2003, S. 121

In der NSABP 15- Studie wurden beide Regime, 4x AC vs. 6x CMF, prospektiv als gleichwertig eingestuft (*Fisher et al. 1993*). In der EBCTCG-Metaanalyse wurde ein signifikanter Vorteil für anthrazyklinhaltige Therapieprotokolle gesehen (*EBCTCG, 2005*). In weiteren prospektiven Therapiestudien wurde ein Vorteil nur für die anthrazyklinhaltige Dreierkombination gefunden (*Levine, 1998*). Aufgrund dieser Daten wurde in St. Gallen 2003 für die Therapie der Patientinnen mit mehr als 3 befallenen LK ein anthrazyklinhaltiges Schema mit mindestens 3 Substanzen (FAC/FEC) mit 6 Zyklen empfohlen. Die Gruppe der Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen LK wurde dabei nicht gesondert berücksichtigt.

In ihren Leitlinien zum Mammakarzinom führt auch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) den Lymphknotenstatus als stärksten Prognosefaktor an (*AGO, 2005*).

Der Einsatz von Taxanen in der Chemotherapie des Mammakarzinoms wird von den verschiedenen Gremien unterschiedlich bewertet. So sieht die NIH eine Indikation für die adjuvante Therapie vor Abschluß der laufenden Studien nur innerhalb von Studienprotokollen gegeben (*NIH, 2000*), während in den Richtlinien von St. Gallen

ein Einsatz höchstens in der Therapie von Hochrisikopatientinnen (z. B. Patientinnen mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten, negativer Hormonrezeptorstatus) für vertretbar gehalten wird.

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie hält in ihrer Stellungnahme den Einsatz von Taxanen als Therapieoption bei Patientinnen mit befallenen Lymphknoten für möglich, während nodal-negative Patientinnen nur in Studien Taxane erhalten sollen (AGO, 2005).

#### **1.4 Bisherige Studienergebnisse zur Wirksamkeit von Chemotherapien bei Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten**

Hierzu sei die Arbeit von Gnant et al. angeführt, die einen statistisch signifikanten Vorteil für das rezidivfreie und das Gesamtüberleben für Teilnehmerinnen von Therapiestudien beim Mammakarzinom beschreiben (Gnant et al., 2000).

In der Gruppe der 1 bis 3 positiven LK kann durch den Einsatz einer adjuvanten CMF –Chemotherapie das Rezidivrisiko um ca. 25 % gesenkt werden, aber dennoch erleiden die meisten der Patientinnen trotz dieser Therapie ein Rezidiv und werden an den Folgen der Erkrankung versterben.

Von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren Patientinnen mit Mammakarzinom generell (McCarty et al., 2000), jedoch unterschiedlich stark in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten. Bonnadonna (Bonnadonna et al., 1995) konnte in einer 1995 veröffentlichten Studie bei Frauen mit nodal-positivem Mammakarzinom zeigen, daß eine adjuvante Therapie mit CMF ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben ermöglicht, als es sich für eine Kontrollgruppe ohne jede adjuvante Therapie ergab. Bei Betrachtung der Subgruppen ließ sich dies besonders für die Gruppe mit 1 bis 3 positiven LK ermitteln, bei mehr als 3 befallenen Lymphknoten war der Zugewinn, allerdings nicht statistisch signifikant.

Tab. 7: Einfluß der adjuvanten Chemotherapie mit CMF auf das rezidivfreie bzw. das Gesamtüberleben nach 20 Jahren bei Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom (aus Bonadonna et al. , 1995).

	Zusammensetzung der Kollektive		Rezidivfreies Überleben		Gesamt-Überleben	
Subgruppe	Kontroll-Gruppe (N=179)	CMF-Gruppe (N=207)	Kontrolle	CMF	Kontrolle	CMF
Prämenopausal	48 %	50 %	26 %	37 % *	24 %	47 % *
Postmenopausal	52 %	50 %	24 %	26 %	22 %	22 %
1-3 LK	70 %	68 %	29 %	37 % *	24 %	38 % *
4-10 LK	25 %	23 %	18 %	26 %	27 %	27 %
>10 LK	5 %	9 %	0 %	0 %	0 %	17 %

\* statistisch signifikanter Unterschied

Eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie führt im Vergleich zum CMF-Protokoll zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens in der Gruppe der prämenopausalen Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Levine, 1998).

Tab. 8: 5-Jahres-rezidivfreies- und Gesamtüberleben von prämenopausalen Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom in Abhängigkeit von der adjuvanten Chemotherapie (Levine, 1998)

Gruppe	5-Jahres-rezidivfreies Überleben Behandlung			5-Jahres-Gesamtüberleben Behandlung		
	CEF* (%)	CMF** (%)	p	CEF* (%)	CMF** (%)	p
alle Patientinnen	63	53	0,009	77	70	0,03
1-3 axilläre LK	69	62	n.s.	82	78	n.s.
>3 axilläre LK	53	62	n.s.	70	58	n.s.

\* Cyclophosphamid, Epirubicin, 5-Fluorouracil  
 \*\* Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil

Ferner konnte in mehreren Studien eine deutliche Verlängerung des rezidivfreien- und des Gesamtüberlebens durch Anhebung der Anthrazyklindosis auf mind. 30 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche (Epirubicin) bzw. 20 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche (Doxorubicin) (Bonnetterre et al., 1998; Wood et al., 1994) gefunden werden. Thomssen et al. konnten in einer prospektiven Studie mit Hochrisikopatientinnen mit Mammakarzinom zeigen, daß diese von einer dosisintensivierten EC - Therapie im Vergleich mit einer konventionellen EC/CMF –Therapie profitieren (Thomssen et al., 1998).

Tab.9: Rezidivfreies- und Gesamtüberleben nach 18 Monaten bei nodal-positiven Patientinnen in Abhängigkeit von der adjuvanten Chemotherapie (n=3170)

	AC	AC → T	p
Rezidivfreies Überleben in %	86	90	0,008
Gesamtüberleben in %	95	97	0,04

nach Henderson, 1998

Von Henderson konnte 1998 ein signifikant besseres rezidivfreies- und auch Gesamtüberleben nach der Sequenz einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie gefolgt von Paclitaxel, einem Taxan, nachgewiesen werden (Henderson et al., 1998).

Diese Daten wurden im Wesentlichen von der kürzlich veröffentlichten NSABP B-28 Studie bestätigt (*Mamounas et al., 2005*).

Docetaxel als weiteres Zytostatikum aus der Taxan-Gruppe, wird als Monotherapie bzw. Kombinationstherapie in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt. Hier erzielt es mit 55-68 % die höchsten Ansprechraten (komplette und partielle Remissionen bzw. Stabilisierung) (*Hudis et al., 1996; Fumoleau et al., 1996; Trudeau et al., 1996*).

Ferner wurden Vergleiche von Doxorubicin und Docetaxel in der First-Line-Therapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom vorgenommen, bei denen sich bei annähernd gleicher Toxizität ein deutlich besseres Ansprechen für Docetaxel (47 %) im Gegensatz zu Doxorubicin (32 %) darstellen ließ (*Chang et al., 1997*). Erste Daten in der adjuvanten Therapie zeigen auch für Docetaxel einen Vorteil gegenüber einer rein anthrazyklinhaltigen Therapie: BCIRG 001 (*Martin et al., 2005*); PACS 01 (*Roche et al. SABCS 2004*). Die Gruppe der Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten scheint hierbei insbesondere von der Taxangabe zu profitieren (*Martin et al., 2005*).

## **2 ZIELSETZUNG**

Die Gruppe der Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten ist prognostisch nicht klar zur Gruppe der prognostisch günstigen bzw. zu den Hochrisikopatientinnen zuzuordnen. Eine genauere Untersuchung dieses Kollektivs ist daher zur besseren Einstufung dieser Patientinnen für die individuelle Therapieplanung höchst wünschenswert.

Daraus ergibt sich die Zielsetzung für diese Doktorarbeit:

- Zunächst soll anhand der retrospektiven Untersuchung des Krankheitsverlaufes von Patientinnen (n=182) mit primärem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (behandelt an der Frauenklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar) unter Berücksichtigung traditioneller und neuerer tumorbiologischer Prognosefaktoren das rezidivfreie- und das Gesamtüberleben insbesondere in Abhängigkeit von erfolgter adjuvanter Therapie untersucht werden.
- Die gewonnenen Erkenntnisse sollen erlauben zu bewerten, ob diese als Grundlage für eine prospektive Studie dienen können. Diese Studie soll für die Patientinnengruppe mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten die Wirksamkeit von zwei adjuvanten Therapieregimes gegenüberstellen: Verglichen werden 4 x EC gefolgt von 4 x Docetaxel mit der konventionellen Chemotherapie mit CMF bzw. CEF.



### **3 MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.1 Patientengut und Methodik**

Dieser Arbeit liegen histomorphologische und tumorbiologische Daten sowie Nachbeobachtungen von 182 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen axillären Lymphknoten zugrunde. Die in die Studie einbezogenen Patientinnen wurden im Zeitraum von März 1987 bis Februar 1999 an der Frauenklinik der Technischen Universität München (bis 2000 Direktor: Univ. Professor Dr. med. H. Graeff; seit 2000: Frau Univ. Prof. Dr. med. Kiechle) operiert.

Die Primärtherapie wurde bei 88 Patientinnen (48 %) als brusterhaltende Operation mit ipsilateraler Axilladisektion und anschließender Nachbestrahlung des Drüsenkörpers durchgeführt, eine modifiziert radikale Mastektomie mit Axilladisektion erhielten 94 Patientinnen (52 %).

Zum Zeitpunkt der Primärtherapie waren 78 Patientinnen prä- oder perimenopausal, 103 Patientinnen waren postmenopausal. Das mediane Alter der Patientinnen der dieser Arbeit lag bei 55 Jahren (31-82 Jahre) (siehe Tabelle 10). Neben diesen Faktoren wurden die klinischen Prognosefaktoren Tumorgroße, Anzahl der befallenen Lymphknoten, Steroidhormonrezeptorstatus, Grading und Menopausenstatus erhoben. Außerdem wurden die Invasions- und Metastasierungsfaktoren uPA und PAI-1 prospektiv aus Tumorgewebe bestimmt und ausgewertet.

Bei 91 (50 %) Patientinnen war ein Lymphknoten befallen, bei 48 Patientinnen (26 %) waren zwei Lymphknoten und bei 43 (24%) waren drei Lymphknoten von Tumorzellen infiltriert. Die Tumorgroße wurde bei 64 Patientinnen (35 %) als bis zu 2 cm groß und bei 117 Patientinnen (65 %) größer als 2 cm, davon bei 15 Patientinnen größer als 5 cm bestimmt.

152 Patientinnen (84 %) waren steroidhormonrezeptor-positiv (d.h. ER und/oder PR positiv), 30 Patientinnen (16 %) steroidhormonrezeptor-negativ. Bei 141 (77 %) Patientinnen waren Östrogenrezeptoren positiv, gegenüber 41 (23 %) mit negativem

Östrogenrezeptorstatus; Progesteronrezeptoren waren in Tumoren von 129 (70 %) Patientinnen positiv, gegenüber 53 (30 %) Patientinnen mit negativem Progesteronrezeptorstatus.

Aufgrund der zum Operationszeitpunkt geltenden Empfehlungen für die adjuvante Therapie für Patientinnen mit Mammakarzinom wurde in 112 Fällen eine adjuvante Chemotherapie verabreicht, in 94 Fällen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen und in 26 Fällen eine Kombination aus adjuvanter Chemo- und endokriner Therapie. 2 Patientinnen (1 %) erhielten keine adjuvante Therapie. Von 113 Patientinnen wurden 96 Patientinnen mit dem damaligen Standardschema CMF (Cyclophosphamid / Methotrexat / 5-Fluorouracil) und 11 mit einem anthrazyklinhaltigen Regime (Epirubicin / Cyclophosphamid oder Novanthron / Cyclophosphamid) therapiert.

Zum Zeitpunkt der Primärtherapie wurden alle Patientinnen zum Ausschluss von Metastasen klinisch und apparativ (Labor, Röntgen-Thorax-Aufnahme, Oberbauchsonographie und Skelettszintigraphie, sowie ggf. Computertomographie) untersucht, ohne dass eine Fernmetastasierung nachweisbar gewesen wäre. In den ersten beiden Jahren nach Primärtherapie wurden die Patientinnen alle 3 Monate klinisch, labortechnisch und apparativ nachuntersucht, anschließend alle 6 Monate und nach 5 Jahren noch einmal pro Jahr.

Zur Zeit der Analyse betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 55 Monate (7-140), die mediane Nachbeobachtungszeit aller zu dem Zeitpunkt noch lebenden Patientinnen 56 Monate (9-140); 43 Patientinnen (23 %) erlitten während der Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv, während 37 Patientinnen (20 %) in diesem Zeitraum verstarben.

Tab. 10:

Verteilung der traditionellen Prognosefaktoren im untersuchten Kollektiv (Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten):

Verteilung der traditionellen Prognosefaktoren im untersuchten Kollektiv		
Medianes Alter (in Jahren)	55 Jahre (33-82 Jahre)	
Faktoren	N	(%)
Anzahl befallener Lymphknoten	182	
1 positiver Lymphknoten	91	50
2 positive Lymphknoten	48	26
3 positive Lymphknoten	43	24
Tumorgröße	181	
≤ 2 cm	64	35
> 2 cm	117	65
Menopausenstatus	181	
prae/peri	78	43
post	103	57
Steroidhormonrezeptorstatus	182	
negativ	30	16
positiv	152	84
Östrogenrezeptorstatus	182	
negativ	42	23
positiv	140	77
Progesteronrezeptorstatus	182	
negativ	54	30
positiv	128	70
Grading	181	
G 1/2	95	52
G 3/4	86	48

### 3.2 uPA/PAI-Bestimmung

Bei 177 von 182 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten, die seit Februar 1987 an der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München im Rahmen der Primärtherapie operiert wurden, wurden prospektiv Werte der Proteolysefaktoren uPA und PAI-1 im Tumorgewebe analysiert. Für beide Proteolysefaktoren wurden die Antigenbestimmungen mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Tests in Detergenzextrakten (Triton X-100) des Primärtumorgewebes (uPA: Imubind # 894; PAI-1: Imubind # 821, American Diagnostica, Stamford/CT, USA) (*Jänicke et al., 1990; Jänicke et al., 1994*) durchgeführt.

Dazu wird ein Teil des intraoperativ entnommenen und dann auf Eis gelagerten Schnellschnittgewebes nach Begutachtung durch den Pathologen in flüssigem Stickstoff tiefgefroren. Für die Bestimmung wird das Gewebe dann in einem speziellen Verfahren in tiefgefrorenem Zustand pulverisiert, in TBS-Lösung suspendiert und dann in 2 Aliquoten geteilt. Für das eine Aliquot werden Tumorzellen von Zellkern, Zellmembran und Debris abzentrifugiert. Dazu parallel wird der zweite Teil in 10 %iger Triton X-100-Lösung extrahiert, um nach einer weiteren Inkubationszeit von ca. 16 Stunden bei 4 Grad Celsius ebenfalls zentrifugiert zu werden. Der Proteingehalt im Überstand der Tumorgewebsfraktionen wird mit dem BCA-Protein Assay Reagent Kit von Pierce (Rockford/IL, USA) bestimmt. Die Werte für uPA und PAI-1 werden in ng/mg Protein Extrakt angegeben.

In früheren Untersuchungen zur Aussagekraft dieser Faktoren waren **optimierte Schwellenwerte (cutoff-Werte)** (3 ng/mg Protein für uPA, 14 ng/mg Protein für PAI-1) mittels **Log-rank** Statistik bestimmt worden (*Jänicke et al. 1993, Schmitt et al. 1997*). In den hier durchgeführten Untersuchungen (Tabelle 11) zeigten drei Viertel der Patientinnen einen niedrigen Gehalt an PAI-1 ( $\leq 14$  ng/mg Protein) im Primärtumor und ein Viertel einen hohen Gehalt ( $> 14$  ng/mg Protein). Zwei Drittel der Patientinnen wiesen einen niedrigen uPA-Gehalt ( $\leq 3$  ng/mg Protein) im Tumor auf, ein Drittel einen hohen Wert ( $> 3$  ng/mg Protein). Gleichzeitig niedrige Werte für uPA und PAI-1 fanden sich bei 102 Patientinnen (58 %), gleichzeitig hohe Werte bei

75 (42 %). Mit Hilfe der bereits validierten Schwellenwerte wurden binäre Variablen für uPA, PAI-1, und der Kombination uPA/PAI-1 definiert (*Harbeck et al., 1999*). Diese Definition wurde in der vorliegenden Arbeit übernommen (siehe Statistik).

Tab. 11: Patientinnen mit primärem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten: Tumorbiologische Prognosefaktoren		
Medianes Alter (in Jahren)	55 Jahre (33-82)	
Faktoren	N	(%)
PAI-1	177	
niedrig ( $\leq 14$ ng/mg Protein)	133	75
hoch ( $>14$ ng/mg Protein)	44	25
uPA	177	
niedrig ( $\leq 3$ ng/mg Protein)	119	67
hoch ( $>3$ ng/mg Protein)	58	33
uPA und/oder PAI-1	177	
beide Proteolysefaktoren niedrig	102	58
einer / beide Proteolysefaktoren hoch	75	42

### **3.3 Statistische Methoden**

Korrelationen zwischen ordinalen Prognosevariablen und die entsprechenden P-Werte wurden nach Pearson berechnet. Im Falle von uPA und PAI-1 wurden auch die Spearman-Korrelation der ursprünglichen stetigen Variablen berechnet.

Die univariaten Kurven für Überlebenszeiten sowie rezidivfreie Zeiten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt (Kaplan und Meier, 1958). Das relative Risiko wurde anhand von univariaten Cox-Regressionen bestimmt. Die multivariate Auswertung erfolgte mit Hilfe einer „forward stepwise“ Variablenselektion im Rahmen der Methode „Cox Proportional Hazards“ (Cox, 1972) unter Verwendung des SPSS Software Paketes (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die Identifizierung von Risikogruppen erfolgte auch durch Anwendung von CART-Modellen (*Breimann et al, 1984*). Alle Tests wurden auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  durchgeführt. Geschätzte Parameter werden mit einem Konfidenzintervall von 95 % angegeben.

Für die Verwendung von uPA, PAI-1, und der Kombination uPA/PAI-1 wurden aus den ursprünglichen Meßwerten binäre Variablen gemäß den unter 3.2 angegebenen Schwellenwerten definiert. Eine neue Variable „uPA/PAI-1“ wurde als beide Faktoren niedrig (Wert 0) vs. Rest (Wert 1, d.h. einer bzw. beide hoch) definiert (*Harbeck et al, 2002*).

Die statistische Auswertungen wurden am Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München (Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Neiss) durchgeführt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Assoziationen und Korrelationen

Bei der Analyse der Assoziationen und Korrelationen wurde das Gesamtkollektiv von 182 Patientinnen berücksichtigt. Die Korrelationen der hier verwendeten tumorbiologischen Faktoren untereinander sind in der Tabelle 12 dargestellt. Die Korrelation der als stetige Werte erfaßten Messungen von uPA und PAI-1 betrug in unserem Kollektiv  $r=0,546$  ( $P<0,001$ ). Die Korrelationen der traditionellen Prognosefaktoren untereinander finden sich in Tabelle 13 und mit den neuen tumorbiologischen Prognosefaktoren in Tabelle 14. Den Zusammenhang zwischen adjuvanten Therapien und „traditionellen“ Faktoren veranschaulicht die Tabelle 15. Die Korrelationen zwischen Lymphknotenbefall und den übrigen Prognosefaktoren sind dabei nicht signifikant dargestellt. Sie sind schwach, was am Korrelationskoeffizienten von im Mittel  $r = \geq 0,15$  abzulesen ist;

Tabelle 12:

	uPA	PAI-1
uPA		
PAI-1	$r = 0,352$ $p < 0,001$	
uPA/PAI-1	$r = 0,815$ $p < 0,001$	$r = 0,672$ $p < 0,001$

Tabelle 13:

	ER	Grading	Menopausenstatus	PR	Tumorgröße	Hormonrezeptorstatus	LK Zahl
ER							
Grading	r = 0,239 p = 0,001						
Menopausenstatus	n.s.	n.s.					
PR	r = 0,502 p < 0,001	r = 0,204 p = 0,006	n.s.				
Tumorgröße	r = 0,149 p = 0,047	n.s.	n.s.	n.s.			
Hormonrezeptorstatus	r = 0,811 p < 0,001	r = 0,232 p = 0,002	n.s.	r = 0,684 p < 0,001	n.s.		
LK Zahl	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	

Tabelle 14:

	ER	Grading	Menopausenstatus	PR	Tumorgröße	Hormonrezeptorstatus	LK Zahl
uPA	r = 0,257 p < 0,001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	r = 0,213 p < 0,001	n.s.
PAI-1	r = 0,253 p = 0,001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	r = 0,276 p < 0,001	n.s.
uPA/PAI-1	r = 0,249 p = 0,001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	r = 0,240 p = 0,001	n.s.



Tabelle 15:

	Adjuvante Chemotherapie	Adjuvante endokrine Therapie
ER	n.s.	r = 0,265 p < 0,001
Grading	n.s.	r = -0,148 p = 0,048
Menopausenstatus	r = -0,660 p < 0,001	r = 0,652 p < 0,001
PR	n.s.	n.s.
TumorgroÙe	n.s.	n.s.
Hormonrezeptorstatus	r = -0,195 p = 0,008	r = 0,292 p < 0,001
LK	n.s.	n.s.

## 4.2 Rezidivfreies Überleben

Die Abbildung 3 veranschaulicht den Krankheitsverlauf (rezidivfreies Überleben: „DFS“) für die im Rahmen dieser Arbeit analysierten Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten. Etwa 70 % überleben 5 Jahre rezidivfrei, etwa 62 % überleben 10 Jahre rezidivfrei.

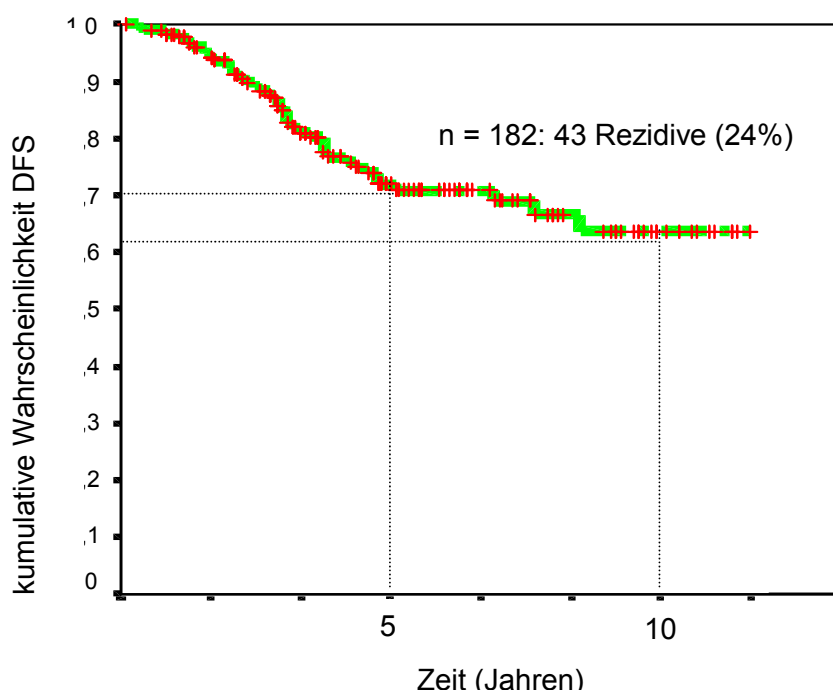


Abb. 3: Krankheitsverlauf bei Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen axillären Lymphknoten

### 4.2.1 Univariate Analyse des rezidivfreien Überlebens

In den statistischen Auswertungen der **Cox-Analysen** für das **rezidivfreie Überleben** zeigte sich bei den **univariaten Analysen** die Anzahl befallener **Lymphknoten** als stärkster Prognosefaktor ( $p=0,0025$ ; RR 2,95; KI 1,5-5,8) hoch signifikant. Daneben war nur noch das **Tumorgrading** ( $p= 0,016$ ; RR 2,14, KI 1,15-3,96) signifikant mit dem rezidivfreien Überleben assoziiert.

Abb. 4 zeigt den signifikanten Einfluß des Lymphknotenbefalls, Abb. 5 den des Tumorgradings auf das rezidivfreie Überleben für die dichotomisierte Gruppe mit den niedrigen Parametern.

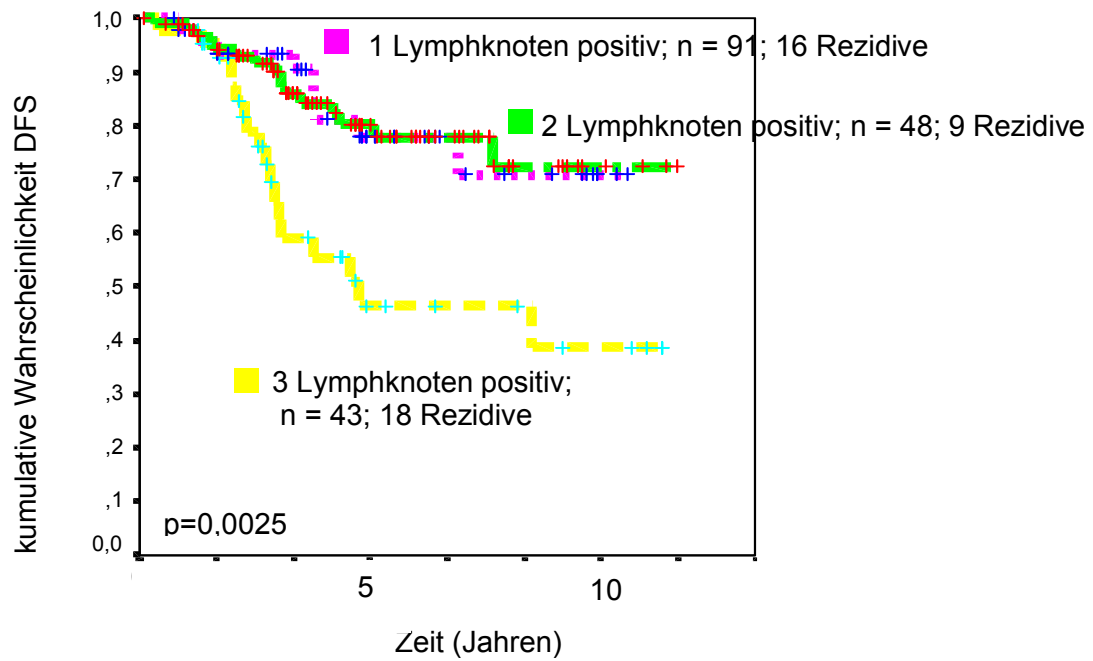


Abb. 4: Rezidivfreies Intervall in Jahren (ab OP) für Patientinnen in Abhängigkeit der Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten

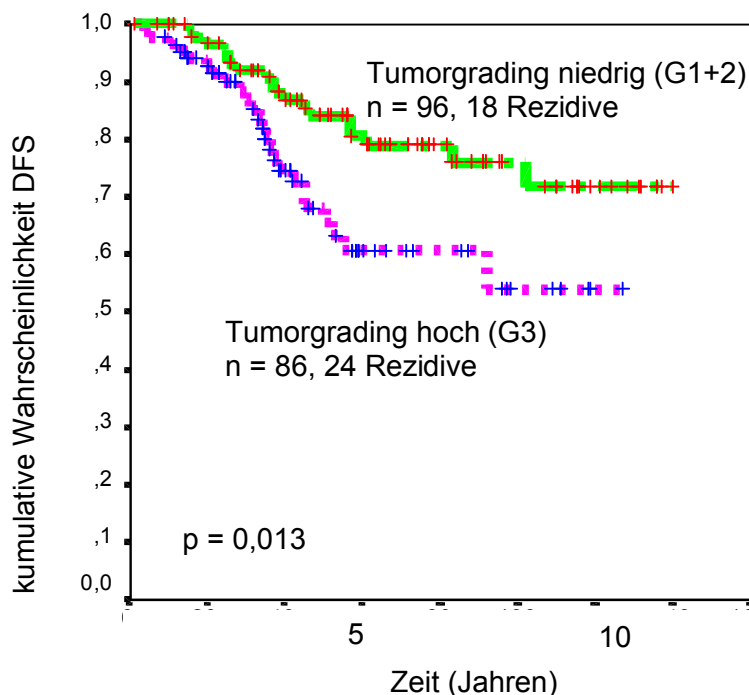


Abb. 5: Rezidivfreies Überleben in Jahren nach Operation für Patientinnen in Abhängigkeit vom Tumorgrading

Keine Signifikanz für das rezidivfreie Überleben hatte interessanterweise der Kapseldurchbruch der infiltrierten Lymphknoten. (Abb. 6)

Die Tumorgöße zeigte sich ebenfalls nicht signifikant, sowohl bei Berücksichtigung der Unterscheidung von Tumorgößen von bis zu 2 cm und größer, als auch für die weitere Unterteilung bis 2 cm, bis 5 cm Durchmesser und darüber (Abb. 7). Auch die tumorbiologischen Faktoren uPA und PAI-1 ergaben jeder für sich keine signifikante Risikoerhöhung bei entsprechendem Nachweis (Abb.8, Abb. 9). Für die gleichzeitige Berücksichtigung beider Faktoren war ebenfalls keine Signifikanz für das rezidivfreie Überleben zu errechnen ( $p=0,161$ ) (Abb. 10). Nicht signifikant waren ferner der Menopausenstatus (Abb. 12), Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus, bzw. der Hormonrezeptorstatus (Abb. 11).

Bei den Auswertungen zum rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit ob adjuvante Therapien verabreicht wurden oder nicht bzw. für die Wahl der adjuvanten Chemotherapie (Therapieregime CMF oder anthrazyklinhaltig) konnten auch keine Signifikanzen ermittelt werden (Abb. 13, Abb. 14, Abb. 15)

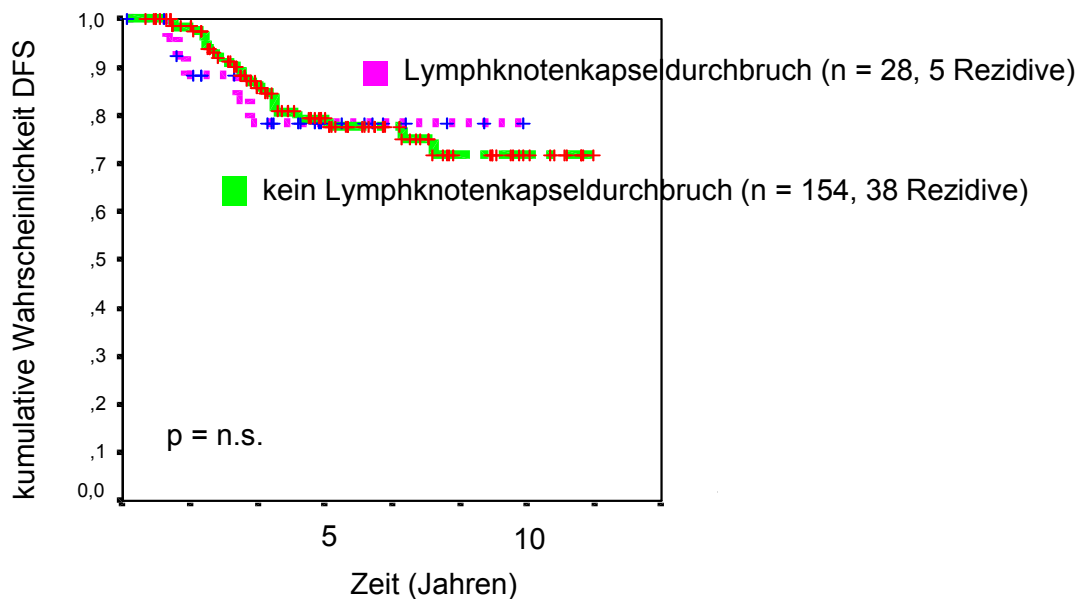


Abb. 6: Rezidivfreie Überlebenszeit nach Operation in Jahren in Abhängigkeit vom Lymphknotenkapseldurchbruch

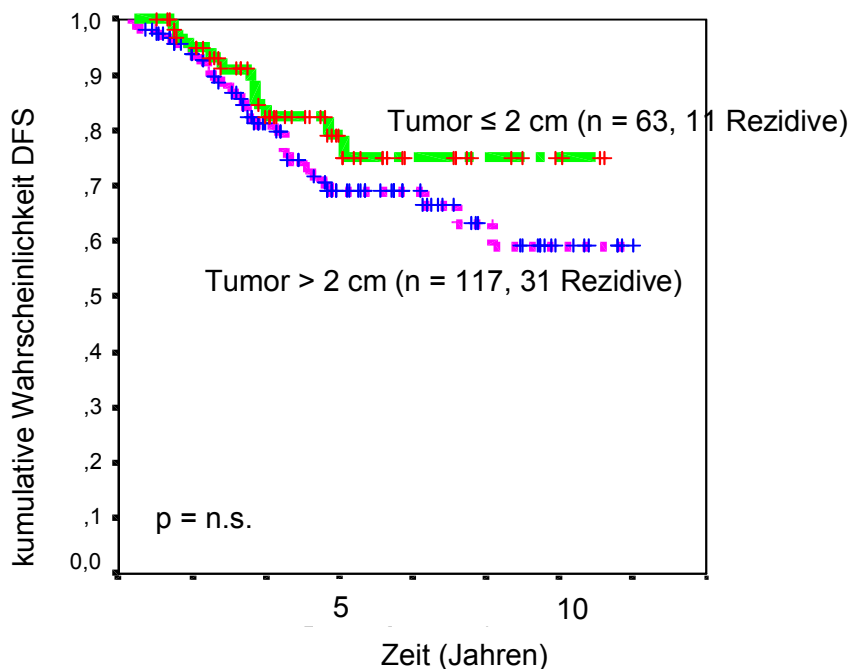


Abb. 7: Rezidivfreies Überleben in Jahren (nach OP) für Patientinnen in Abhängigkeit von der Tumorgöße

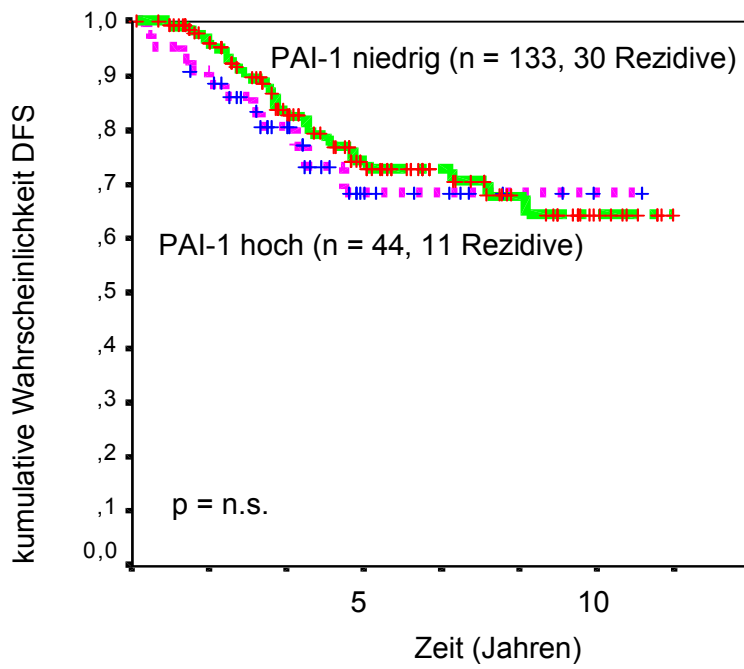


Abb. 8: Rezidivfreies Überleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit von PAI-1

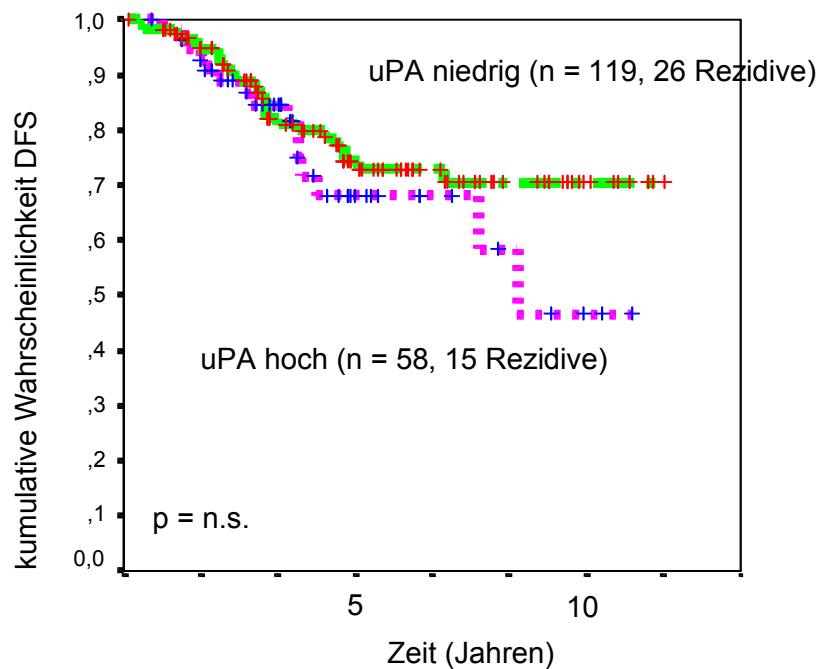


Abb. 9: Rezidivfreies Überleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit von hohem/niedrigem uPA

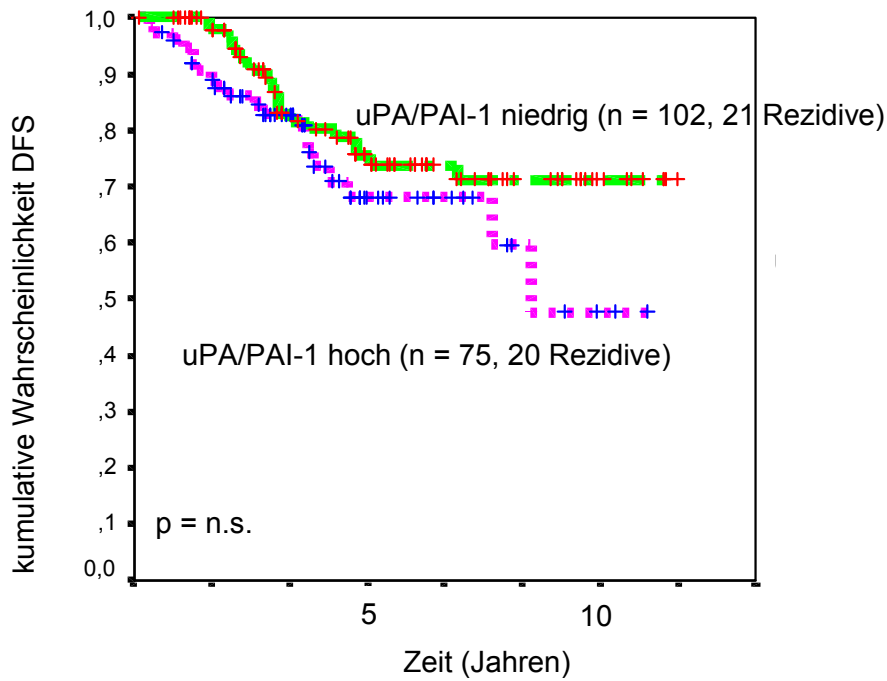


Abb. 10: Rezidivfreies Überleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit von hohen uPA und PAI-1-Werten bzw. niedrigen uPA und PAI-Werten

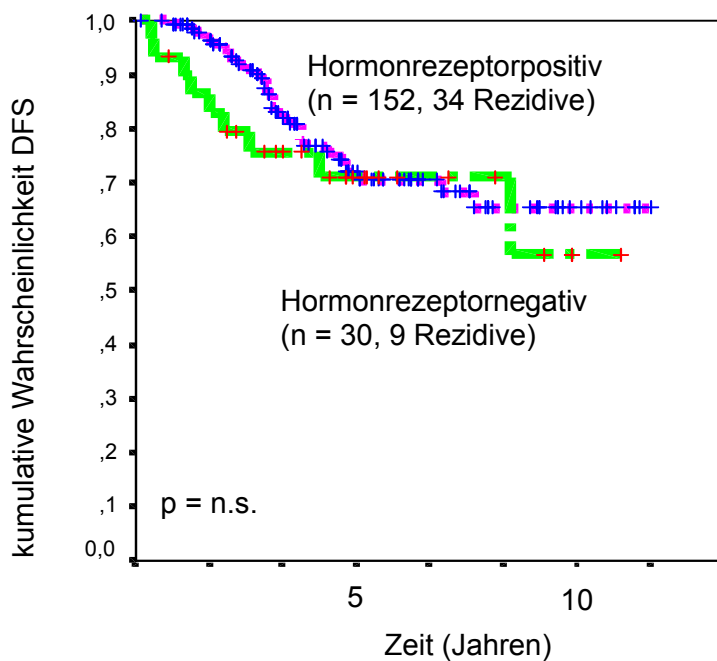


Abb. 11: Rezidivfreies Überleben in Jahren nach Operation in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus

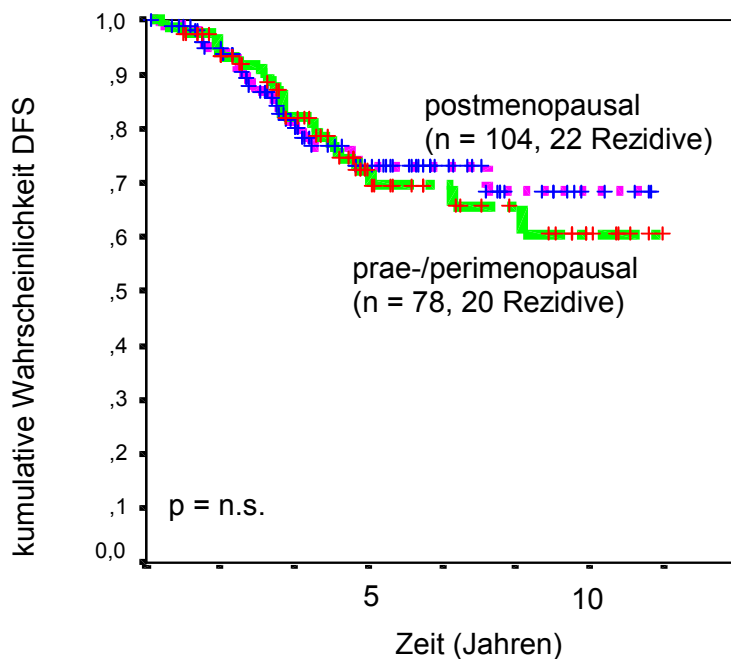


Abb. 12: Rezidivfreies Überleben in Jahren nach Operation in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

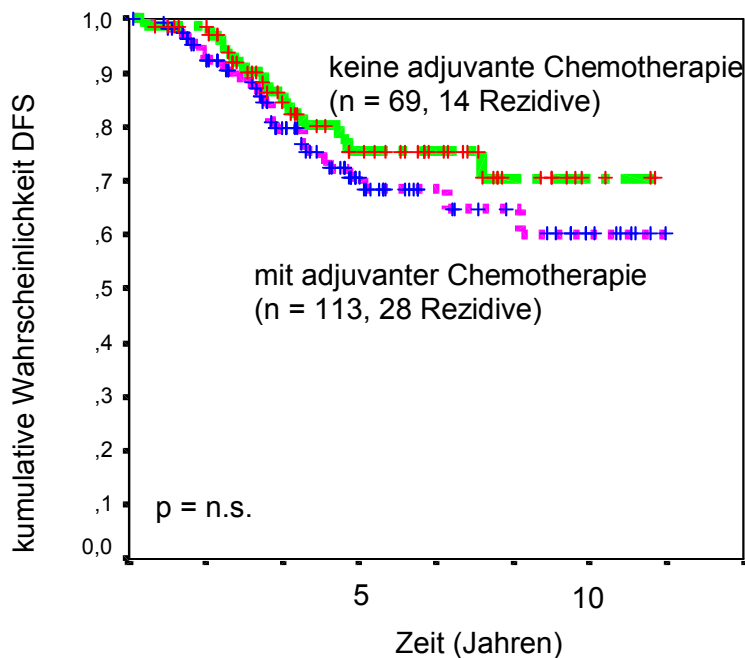


Abb. 13: Rezidivfreies Überleben in Jahren nach Operation in Abhängigkeit von Gabe adjuvanter Chemotherapie



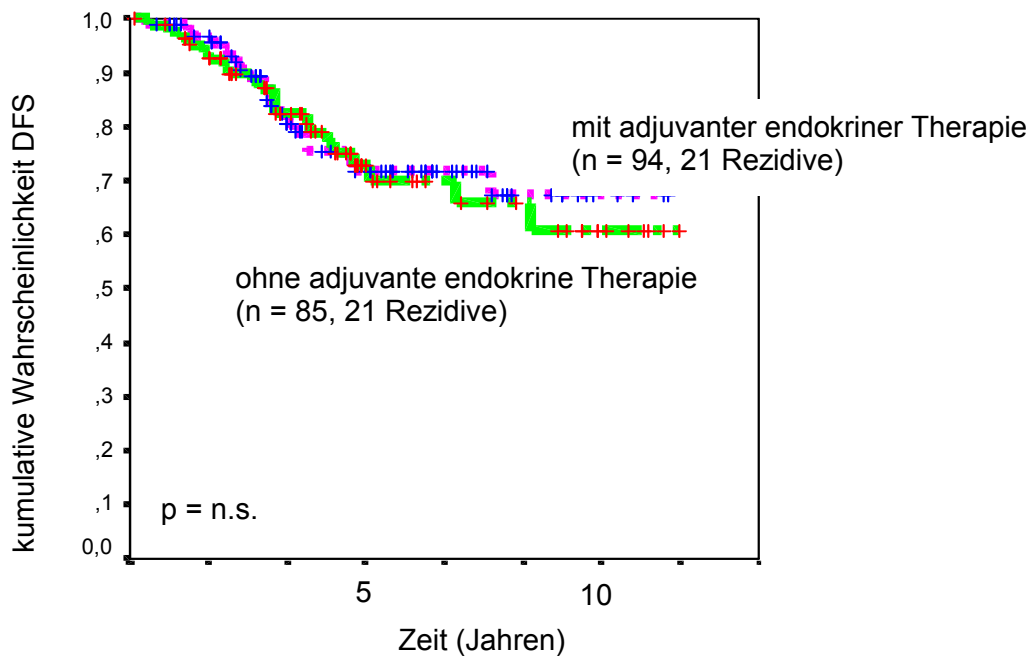


Abb. 14: Rezidivfreies Überleben in Jahren nach Operation in Abhängigkeit von endokriner Therapie

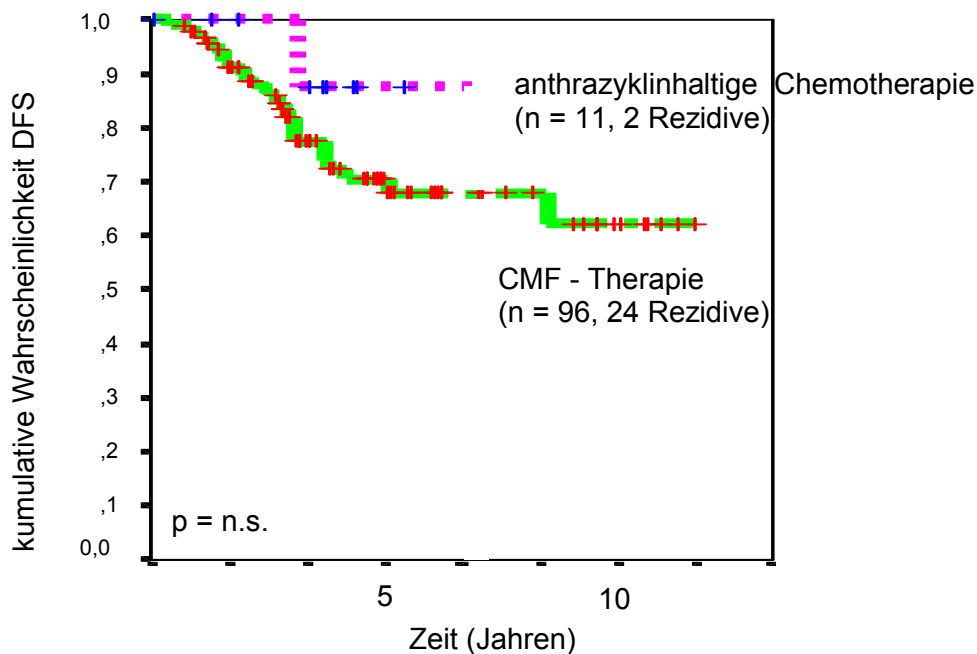


Abb. 15: Rezidivfreies Überleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll

#### 4.2.2 Multivariate Analyse des rezidivfreien Überlebens

Bei den **multivariaten Auswertungen** für das rezidivfreie Überleben zeigte sich der **Lymphknotenstatus** als stärkster Prognosefaktor signifikant ( $p=0,001$ ; RR 3,1; KI 1,5-6,3) an zweiter Stelle war das **Grading** ( $p= 0,04$ ; RR 2,0; KI 1,0-3,8) ebenfalls signifikant assoziiert mit der rezidivfreien Überlebenszeit.

Mit der **Classification and Regression Tree** Analyse (CART) als weitere Multivarianz-Auswertung soll die Fähigkeit von etablierten bzw. von tumorbiologischen Prognosefaktoren beurteilt werden, um Risikogruppen für ein Rezidiv zu identifizieren (Abb. 16).

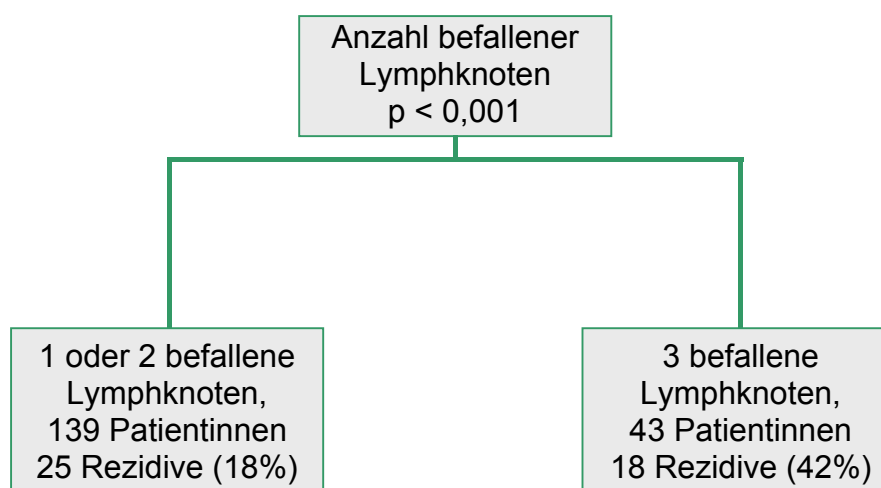


Abb. 16: CART – Analyse

Der Lymphknotenstatus stellt mit  $p=0,001$  den stärksten Prognosefaktor dar. Daher wurde zunächst nach Anzahl der befallenen Lymphknoten innerhalb der untersuchten Gruppe nochmals in Untergruppen unterteilt, d.h., es wurde eine Gruppe mit 1 und 2 positiven Lymphknoten einer Gruppe von Patientinnen mit 3 positiven Lymphknoten gegenübergestellt. Dabei stellt sich die Gruppe mit 3 positiven Lymphknoten ( $n=43$ , 18 Rezidive=42 %) gegenüber der Gruppe mit 1 und 2 befallenen Lymphknoten ( $n=139$ , 25 Rezidive=18 %) als Hochrisikogruppe dar. Weitere Unterteilungen waren in diesem Kollektiv hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens nicht signifikant.

### 4.3 Gesamtüberleben

Bei den im Rahmen dieser Arbeit analysierten Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten lag die 5-Jahres-Überlebens-Rate bei 83%, die 10-Jahres-Überlebens-Rate bei 57%. Die mittlere Überlebenszeit lag für dieses Kollektiv bei 110 Monaten, der Median wurde nicht erreicht. Das Gesamtüberleben im Kollektiv spiegelt die Kaplan-Meier-Kurve in Abb.17 wieder.

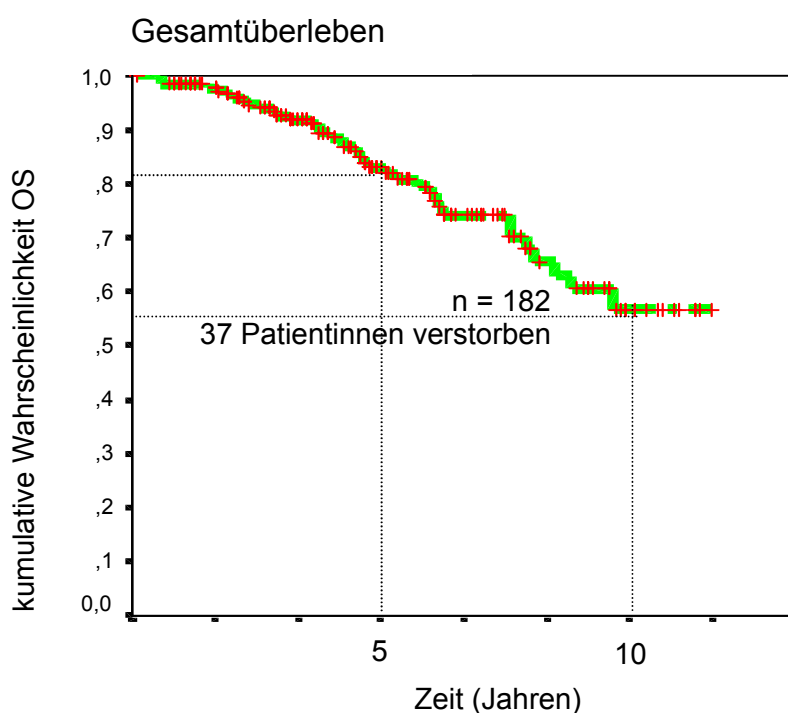


Abb. 17: Gesamtüberleben, mediane Nachbeobachtung 56 Monate

#### 4.3.1 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens

Es fand sich in den **univariaten Cox-Analysen** eine Signifikanz für das **Tumorgrading** ( $p=0,008$ , RR 2,46; KI 1,26-4,81), für den erhöhten tumorbiologischen Prognosefaktor **uPA** ( $p=0,018$ ; RR 0,23; KI 1,15-4,32) und für die oben definierte Kombination von **uPA und PAI-1** ( $p=0,006$ ; RR 2,52; KI 1,29-4,90). In Abbildung 18 wird der Einfluß des uPA, in Abb. 19 der des kombinierten Faktors

uPA/PAI-1 und in Abb. 20 der des Tumorgradings auf die Gesamtüberlebenserwartung anhand von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Gemäß einem Log-Rank-Test (Kaplan-Meier-Kurve, Abb. 21) ist die Anzahl befallener Lymphknoten für das Gesamtüberleben von nodal-positiven Mammakarzinompatientinnen nicht signifikant. Im Rahmen eines univariaten Cox-Modells ist jedoch im Vergleich 3 vs. 1 Lymphknoten der Unterschied sehr wohl signifikant obwohl unser Kollektiv nur nodal-positive Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten erfasst ( $p=0,045$ , RR 2,11; KI 1,02–4,38).

Nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert sind PAI-1 alleine (Abb. 22), Tumorgröße (Abb. 23), Menopausenstatus (Abb. 24) und Hormonrezeptorstatus (Abb. 25).

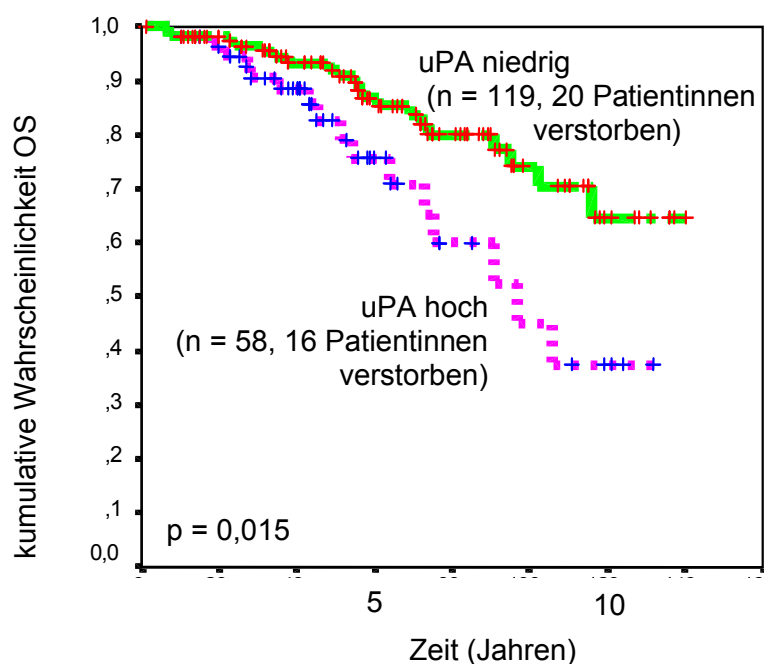


Abb. 18: Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit vom uPA-Gehalt

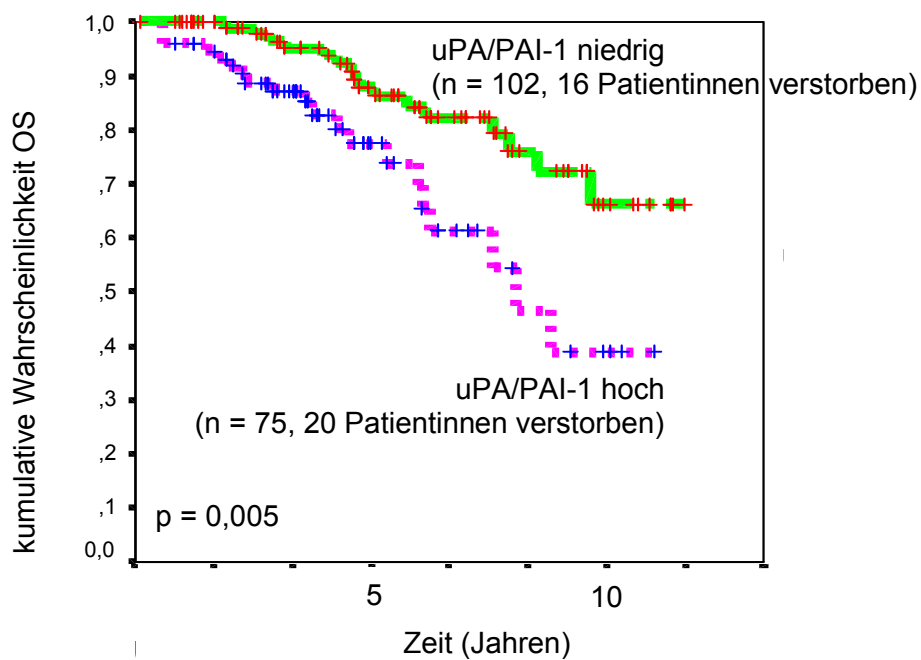


Abb.19: Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit von uPA/PAI-1

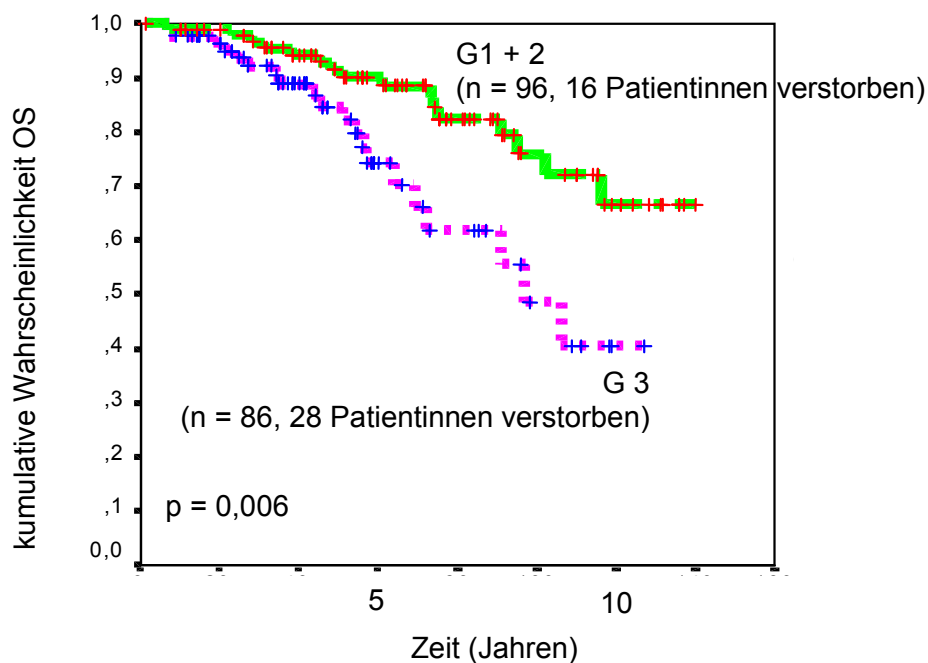


Abb. 20: Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit vom Tumorgrading

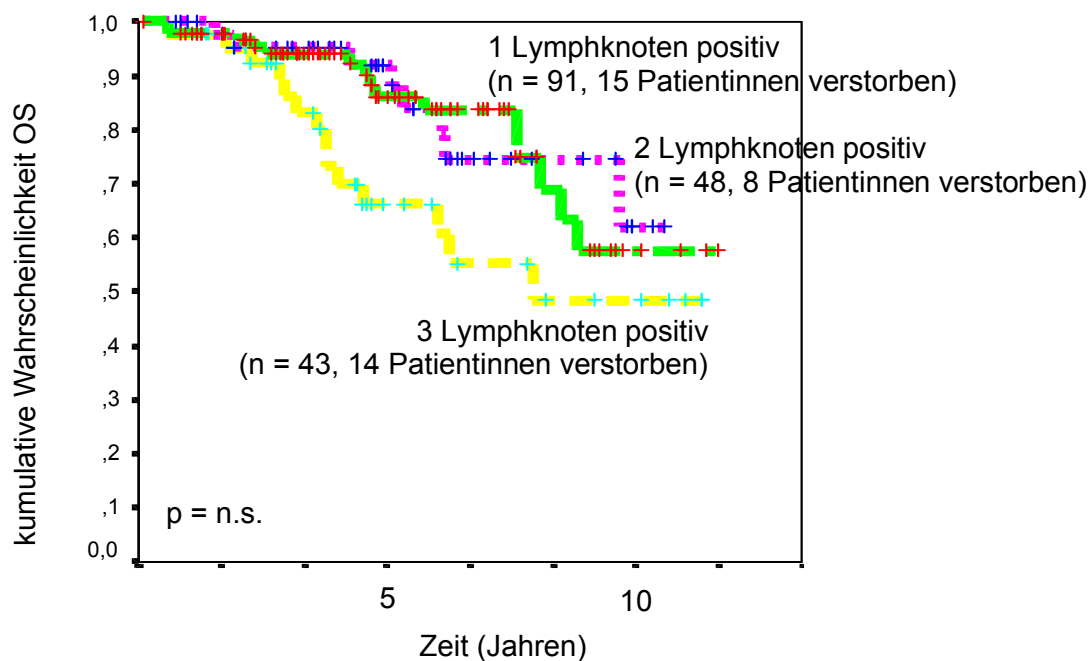


Abb. 21: Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit von der Zahl befallener Lymphknoten

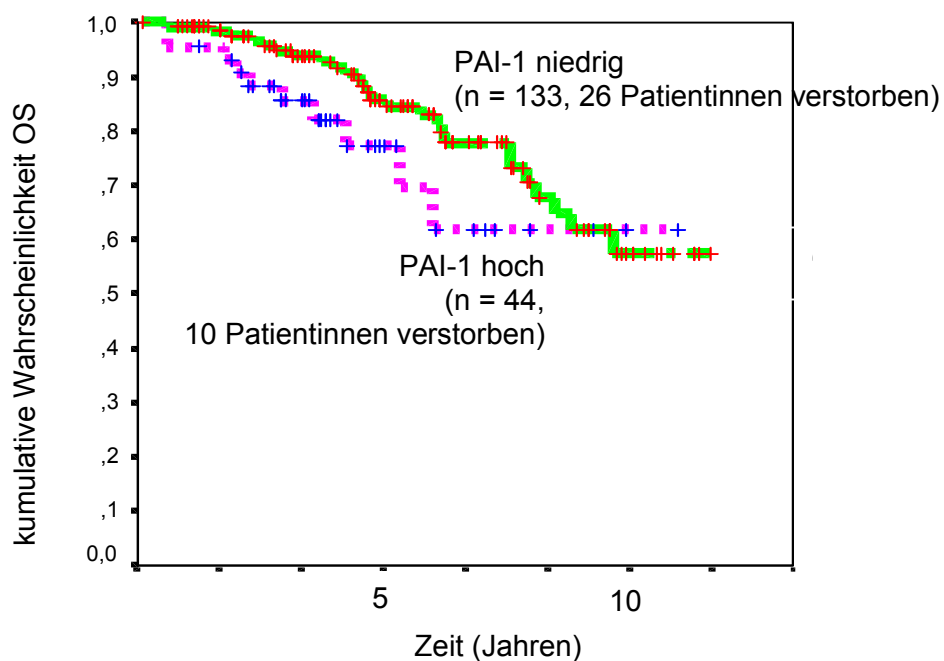


Abb. 22: Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit von PAI-1

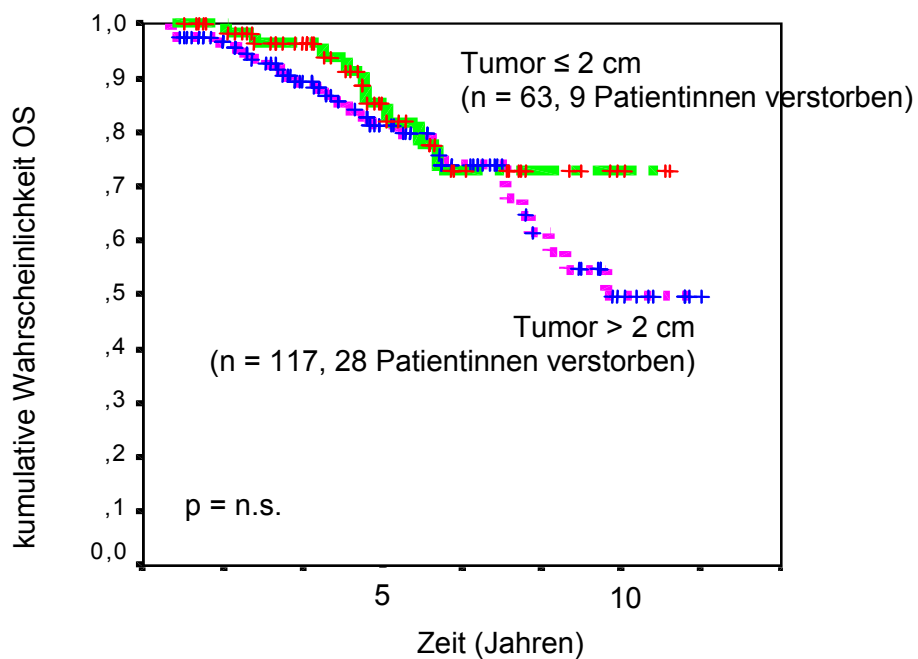


Abb. 23: Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit von der TumorgroÙe

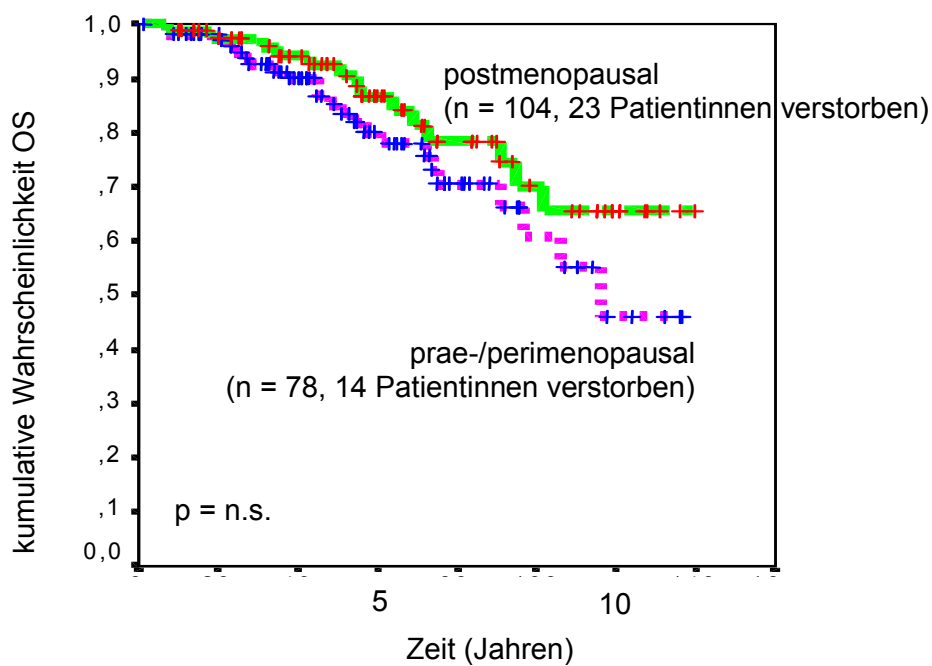


Abb. 24: Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

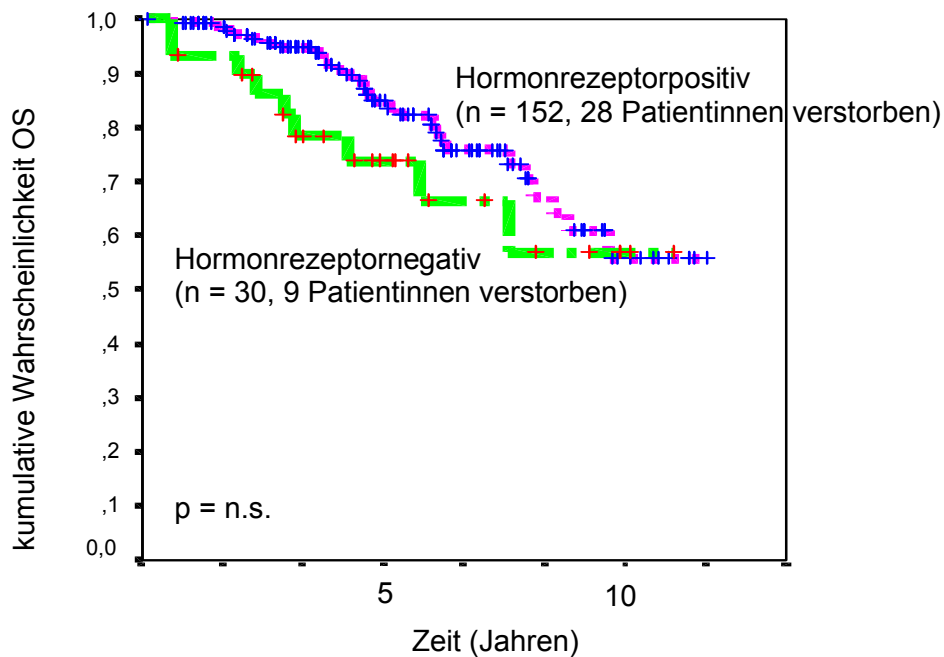


Abb. 25: Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit vom Steroidhormonrezeptorstatus

Für die verabreichten adjuvanten Therapien lassen sich im untersuchten Kollektiv keine signifikanten Einflüsse auf das Gesamtüberleben belegen. Die kleinen Fallzahlen können dafür ursächlich sein. Für die adjuvante Chemotherapie ist dies dargestellt in Abb. 26, für die adjuvante endokrine Therapie in Abb. 27. Abb. 28 zeigt die Verhältnisse auf in Abhängigkeit vom gewählten Chemotherapie-Protokoll.



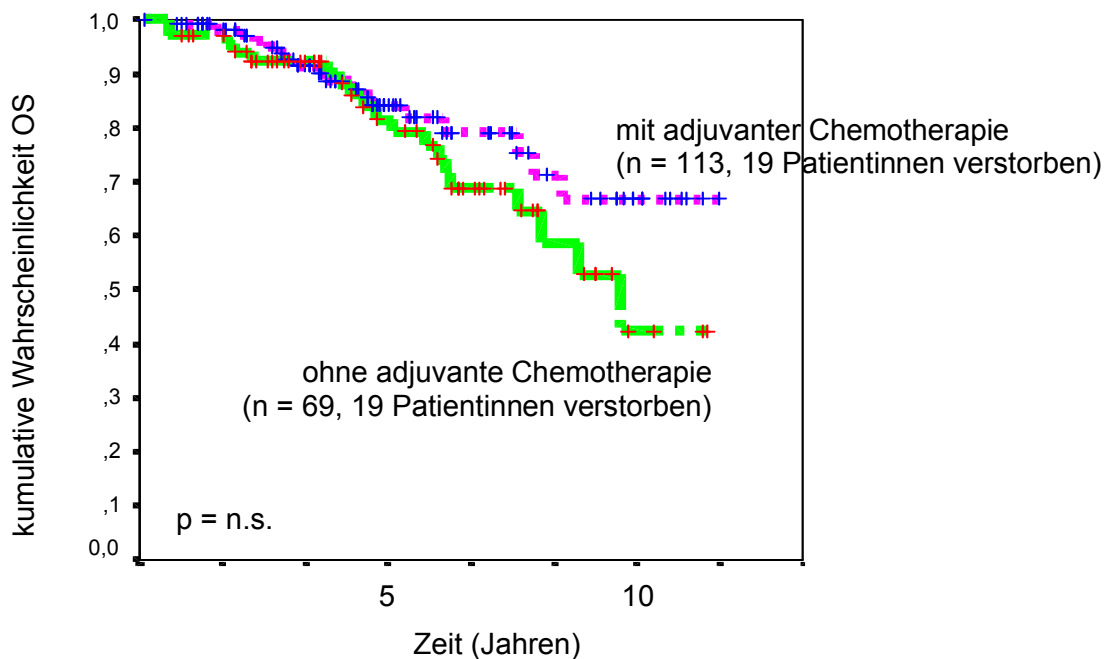


Abb. 26: Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) mit und ohne adjuvante Chemotherapie

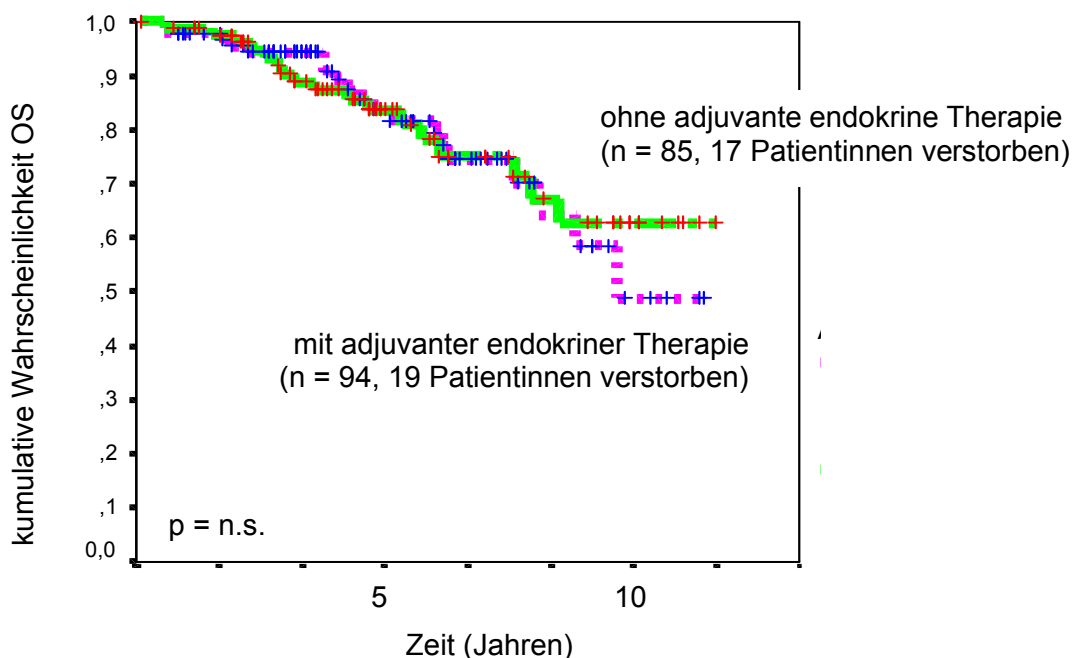


Abb. 27: Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) mit bzw. ohne adjuvante endokrine Therapie

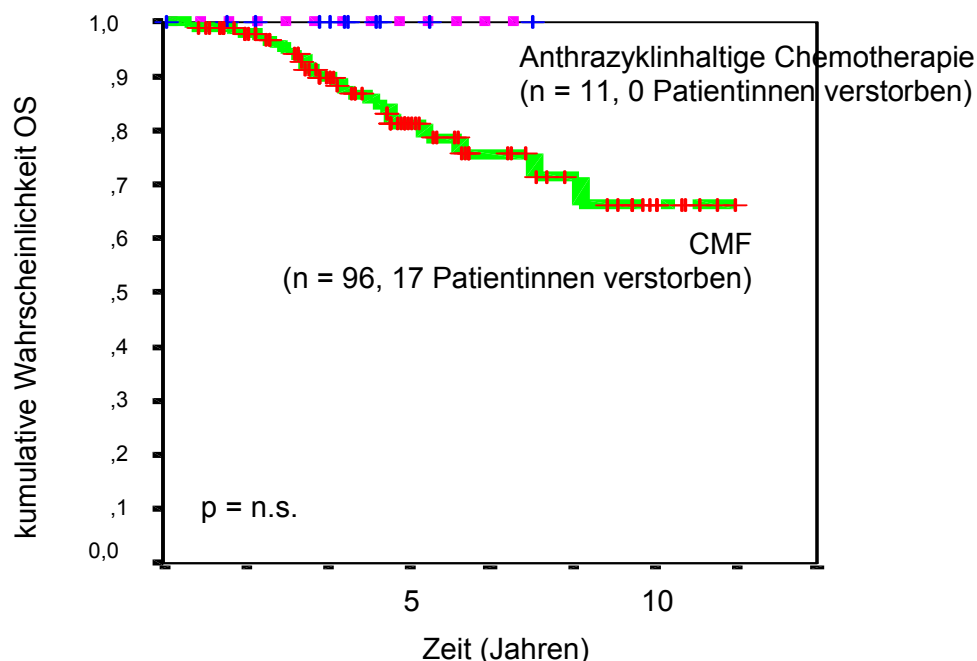


Abb. 28: Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit vom Protokoll der adjuvanten Chemotherapie

#### 4.3.2 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

Eine multivariate Cox-Analyse für das Gesamtüberleben wurde für die Faktoren Lymphknotenzahl, Chemotherapie, Hormontherapie, Grading, Tumorgroße, Menopausenstatus, Steroidhormonrezeptorenstatus, sowie die Kombination aus uPA und PAI-1 (beide niedrig gegenüber allen anderen wie oben definiert) errechnet. Im Gegensatz zum Ergebnis für das rezidivfreie Überleben ergibt sich **multivariat** sich ein signifikanter Einfluß nur für die Kombination aus uPA und PAI-1 ( $p=0,003$ ; RR 2,8; KI 1,42-5,54). Die übrigen Faktoren, insbesondere die Anzahl befallener Lymphknoten sind hingegen nicht signifikant in diesem Modell.

## 5 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit hat den Krankheitsverlauf eines Kollektivs von 182 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen axillären Lymphknoten untersucht. Diese Untersuchung hatte zum Ziel, die Grundlage für die Auswahl effektiver, geeigneter adjuvanter Therapien zu legen, welche die Lebensqualität dieser Frauen merklich verbessern könnten.

Wie oben bereits erwähnt erkrankt heute in den westlichen Industrieländern etwa jede 10. Frau im Lauf ihres Lebens an Mammakarzinom. Eine Heilung dieser Erkrankung ist nur möglich, solange keine Fernmetastasen aufgetreten sind. Durch alleinige loko-regionäre Therapie (Operation und ggf. lokale Strahlentherapie) können jedoch nur weniger als 50 % aller Patientinnen geheilt werden. Es wird deshalb durch den Einsatz systemischer Therapien versucht, eine Rezidivierung der Erkrankung zu verhindern und die Lebenserwartung der Patientin zu verbessern.

In der 2005 von der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group vorgestellten Meta-Analyse mit über 150.000 Patientinnen konnte eindeutig belegt werden, daß Mammakarzinompatientinnen von adjuvanter systemischer Polychemo- und/oder endokriner Therapien wesentlich profitieren. Zudem zeigten *Levine et al. 1998*, daß Mammakarzinompatientinnen mit befallenen Lymphknoten von einem anthrazyklinhaltigen Chemotherapieprotokoll im Vergleich zu einer CMF-Therapie wesentlich mehr profitierten. Dies zeigte sich besonders in der Patientinnengruppe mit mehr als 3 Lymphknoten, war aber auch erkennbar im Patientinnenkollektiv mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten. Dabei wurde als anthrazyklinhaltige Therapie CEF (Cyclophosphamid, Epirubicin und 5-Fluorouracil) einem CMF-Protokoll gegenübergestellt.

Bei den Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 93%, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 82%. Bei Befall von Lymphknoten durch Tumorzellen verschlechtert sich dieses relativ günstige Bild. So findet sich bei Patientinnen nach radikaler Mastektomie mit 4 oder mehr mit Tumorzellen infiltrierten Lymphknoten nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von 52%

bzw. von 23% für das 10-Jahres-Überleben. In anderen Studien fanden sich dagegen bei Patientinnen nach radikaler Mastektomie mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten 10-Jahres-Überlebensraten von 63% (*Haagensen, 1986*) bis 38% (*Fisher et al., 1975*). Die Überlebensraten für Patientinnen mit mehr als 9 befallenen Lymphknoten lagen in anderen Untersuchungen etwa um die Hälfte niedriger (*Fergusson et al., 1982; Valagussa et al., 1978*). Bereits in den 70er Jahren sah man damit die Unterteilung in Risikogruppen mit 1 bis 3 bzw. 4 und mehr Lymphknoten als sinnvoll an (*Harris et al., 1996*).

Auch unter den aktuell ausgewerteten Daten des Tumorregisters für das Stadtgebiet München, an dem sich nahezu alle Kliniken der Region beteiligen, zeigt sich der Lymphknotenbefall als stärkster Prognosefaktor für das Überleben von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom. Deutlich sind in dieser Statistik auch die unterschiedlichen Überlebenskurven für die Untergruppen der Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten, mit 4 bis 9 befallenen Lymphknoten und mehr als 10 befallenen Lymphknoten erkennbar (Abb. 2). Dabei wies die nodal-positive Gruppe mit 1 bis 3 infiltrierten Lymphknoten eine 5-Jahres-Überlebens-Rate von ca. 83 % , und eine 10-Jahres-Überlebensrate von ca. 67 % auf. Die Gruppe von Patientinnen mit 4 bis 9 positiven Lymphknoten erreichte nur noch eine 5-Jahresüberlebensrate von ca. 62 % bzw. eine 10-Jahres-Überlebensrate von 42 % . Bei den Frauen mit mehr als 10 positiven Lymphknoten lagen die Werte nur noch bei ca. 44 % und 23 % .

Diese Arbeit befaßt sich mit dem Krankheitsverlauf bei primären Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten. Im Kollektiv der Erkrankten mit tumorbefallenen Lymphknoten stellen sie eine eigenständige Patientinnengruppe dar, die zwar die günstigste Prognose in diesem Kollektiv aufweist, dennoch nicht als Niedrigrisikogruppe betrachtet werden darf. Entsprechend sollten bei der Selektion einer angemessenen Therapie die Evidenz zum Ansprechen dieser Gruppe auf unterschiedliche Therapieansätze möglichst zielführend berücksichtigt werden.

Betrachtet man den Einfluß der untersuchten Prognosefaktoren auf die Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie fanden sich im hier untersuchten Patientenkollektiv keine Abweichungen zur Literatur. Der Einfluß äußert sich in einer signifikant positiven Korrelation zwischen positivem Östrogenrezeptorstatus und verabreichter adjuvanter endokriner Therapie ( $p < 0,001$ ) sowie in einer negativen Korrelation zur Verabreichung adjuvanter Chemotherapie ( $p = 0,032$ ). Bei der Auswertung der vorliegenden Daten war deshalb von Interesse, ob sich der Nutzen der angewandten Therapie im rezidivfreien und im Gesamtüberleben widerspiegelte.

Die meisten Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie (96 / 113 Patientinnen, d.h. 90 %) erhielten eine adjuvante Chemotherapie nach dem CMF-Schema, 11 weitere Patientinnen (10 %) eine anthrazyklinhaltige adjuvante Chemotherapie, wie in den Richtlinien von St. Gallen empfohlen; 94 Patientinnen erhielten adjuvant Tamoxifen, in 26 dieser Fälle war zuvor eine adjuvante Chemotherapie verabreicht worden.

In den Überlebenskurven zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen dem rezidivfreien Überleben bei Patientinnen, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten, und denjenigen, die adjuvant chemotherapiert worden waren und dabei fast ausschließlich Zytostatika nach dem CMF-Protokoll erhielten.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit analysierten 182 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten lag die 5-Jahres-Gesamtüberlebens-Rate bei 83 %, die 10-Jahres-Überlebens-Rate bei 57 %. Überlebensraten aus vergleichbaren Kollektiven, die im Durchschnitt konsequenter, insbesondere zu einem größeren Anteil mit anthrazyklinhaltigen Substanzen behandelt wurden, zeigen um etwa 10 % günstigere Überlebensraten (*Tumormanual 2003*). Dieser Unterschied deutet daraufhin, dass das CMF-Protokoll für Patientinnen mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten wohl nicht ausreichend ist, da trotz der verabreichten Polychemotherapie die Patientinnen in unserem Kollektiv, wohl aufgrund ihrer aggressiven Tumorbilogie, eine relativ schlechte Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Diese Schlußfolgerung steht auch im Einklang mit Daten aus der Literatur – Übersicht bei *AGO 2005* sowie Tab. 30. Die Patientinnen, die aufgrund eines positiven Östrogenrezeptorstatus eine endokrine

Therapie erhielten, profitierten vor allem dann, wenn sie zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie erhielten, was der Literatur entspricht (*Fisher et al., 1997; Crivellari et al., 2000*). Im Vergleich zu den Patientinnen mit CMF-Chemotherapie zeigten die Patientinnen mit anthrazyklinhaltige Chemotherapie in Übereinstimmung mit Daten aus anderen klinischen Studien (*Levine et al., 1998; Clarke et al., 1998*) Trends zum besseren rezidivfreien bzw. Gesamtüberleben (siehe Abb. 28), die wohl nur aufgrund der begrenzten Fallzahl sich als nicht statistisch signifikant erwiesen.

Es erhielten insgesamt 94 Patientinnen aus dem beobachteten Kollektiv in Abhängigkeit ihres Hormonrezeptorstatus eine endokrine Therapie (Tamoxifen) und profitierten im Vergleich mit den Patientinnen ohne adjuvante endokrine Therapie, was der Literatur entspricht. Für das Gesamtüberleben zeigte sich nach ca. 60 Monaten Nachbeobachtungszeit ein (nicht signifikanter) Vorteil für Patientinnen, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten gegenüber den übrigen bzw. den endokrin behandelten Patientinnen (Abb. 28 und 29).

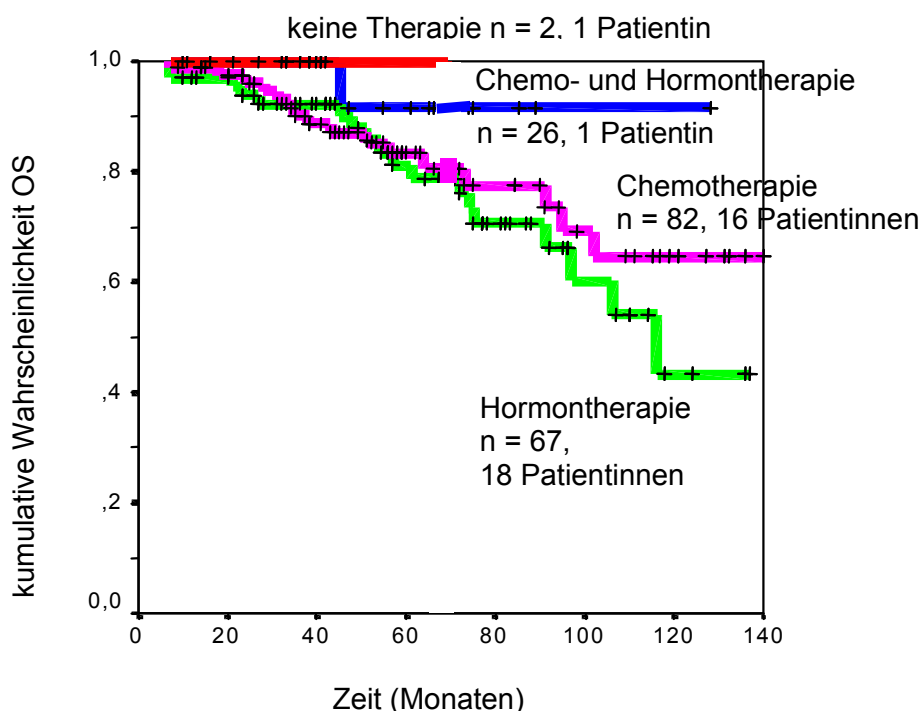


Abb. 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von adjuvanter Therapie

Von den übrigen Prognosefaktoren war das Tumorgrading wie die Anzahl der positiven Lymphknoten signifikant mit dem rezidivfreien Überleben, gleichzeitig aber auch mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Zur genaueren Analyse des Faktors Lymphknoten wurde der Kapseldurchbruch der befallenen Lymphknoten in die Analysen mit einbezogen. Er hatte in diesem Kollektiv jedoch keinen zusätzlichen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Mammakarzinompatientinnen, weder im Hinblick auf ein Rezidiv, noch auf das Gesamtüberleben. Das Tumorverhalten ist in diesem Patientinnenkollektiv, wohl gekennzeichnet durch die Ausbreitung in die Lymphknoten, schon deutlich aggressiver als bei nodal-negativen Patientinnen (*Schneider et al., 2003*), so dass ein Kapseldurchbruch keine signifikante Steigerung mehr bedeutet.

Bei den tumorbiologischen Proteolysefaktoren uPA und PAI-1 zeigte jeder Faktor für sich alleine keine signifikante Assoziation zum rezidivfreien, noch zum Gesamtüberleben. Dies entspricht Ergebnissen in der Literatur, dass die „prognostische“ Bedeutung von uPA und PAI-1 bei nicht adjuvant systemisch therapierten Patientinnen am größten ist, weil diese Faktoren auch eine prädiktive Bedeutung (siehe Abschnitt 1.2) aufweisen (*Harbeck et al, 2002*).

In Kombination war uPA/PAI-1 (beide niedrig vs. Rest) jedoch ein signifikanter Faktor für das Gesamtüberleben der Patientinnen mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten. Damit wird deutlich, dass die Aggressivität des Tumors in Abhängigkeit von der Höhe des Tumorgewebegehalts an diesen beiden Proteolysefaktoren steigt, und damit auch in der nodal-positiven Situation die Gesamtüberlebenschance sinkt, selbst bei Einsatz stadiengerecht empfohlener adjuvanter Polychemo- und/oder endokriner Therapie. Im untersuchten Patientinnenkollektiv wiesen 42% einer oder beide Proteolysefaktoren erhöhte Konzentrationen auf, was auch der Literatur entspricht (*Schneider et al., 2003; Grondahl-Hansen et al., 1997*).

Nach den Richtlinien von St. Gallen wird als Standardtherapie für die **prämenopausale, nodal-positive Mammakarzinompatientin** eine Chemotherapie, sowie im Fall positiver Steroidhormonrezeptoren anschließend eine Tamoxifen-Therapie für bis zu 5 Jahren angeraten (oder alternativ eine Ovarablation / suppression, gegebenenfalls mit zusätzlicher Tamoxifengabe). Ob einer dieser

Alternativen (TAM vs. TAM + Ovarablation) von therapeutischem Vorteil ist, liegen bisher keine Aussagen vor (*Schmid et al., 2002; Jonat et al., 2002; Jakesz et al., 1999*).

Die **postmenopausale, nodal-positive Patientin** sollte ebenfalls eine adjuvante Chemotherapie bekommen, wobei die Daten des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) besonders für den Einsatz eines anthrazyklinhaltigen Regimes sprechen. Weiterhin wird empfohlen, bei positiven Steroidhormonrezeptorstatus eine Tamoxifen-Gabe anzuschließen. Bei zunehmendem Alter der Patientin sinkt allerdings der zusätzliche Nutzen der Chemotherapie, zum einen wegen der relativ höheren Risiken der Toxizität der Chemotherapie und zum anderen wegen der oftmals höheren endokrinen Empfindlichkeit (*Crivellari et al., 2000*) in dieser Altersgruppe.

Als Standard einer adjuvanten Chemotherapie wurden bis Ende der neunziger Jahre allgemein sechs Zyklen CMF (Cyclophosphamid:  $500 \text{ mg/m}^2$  + Methotrexat:  $40 \text{ mg/m}^2$  + 5-Fluorouracil:  $600 \text{ mg/m}^2$ , verabreicht an Tag 1+8 vier-wöchentlich) bzw. gleichwertig vier Zyklen eines anthrazyklinhaltigen Chemotherapieregimes (AC= Adriamycin:  $60 \text{ mg/m}^2$  + Cyclophosphamid:  $600 \text{ mg/m}^2$ , 3-wöchentlich oder EC= Epirubicin:  $90 \text{ mg/m}^2$  + Cyclophosphamid:  $600 \text{ mg/m}^2$ , 3-wöchentlich) angesehen. Die Angaben in  $\text{mg/m}^2$  beziehen sich stets auf die **Körperoberfläche** (=KOF). Aufgrund der etwas geringeren kardialen Toxizität gegenüber Anthrazyklinen, aber wohl auch aus wirtschaftlichen Erwägungen kam daher bis vor kurzem in der Bundesrepublik Deutschland überwiegend die CMF - Chemotherapie zur Anwendung.

Bonadonna (*Bonadonna et al., 1981*) hatte in den siebziger Jahren als erster das ursprüngliche CMF-Polychemotherapie-Schema mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil untersucht, wobei  $100 \text{ mg/m}^2$  Cyclophosphamid zunächst 14-tägig oral verabreicht wurden, Methotrexat ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) und 5-Fluorouracil ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) wurden an den Tagen 1+8 i.v. appliziert bei 12 Zyklen im 4 Wochenturnus.

Nach 20 Jahren zeigte sich bei nodal-positiven Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe in einem randomisierten Kollektiv ein signifikant verlängertes rezidivfreies- und Gesamtüberleben (*Bonadonna et al., 1995*). Bei



Auswertung der Subgruppen wurde allerdings deutlich, dass diese Aussage nur für prämenopausale Patientinnen, sowie für Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten galt. Bei Patientinnen mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten zeigte sich hingegen kein signifikanter Vorteil der mit CMF behandelten Patientinnen gegenüber der Kontrollgruppe.

Da sich eine direkte Dosis-Wirkungs-Korrelation für Cyclophosphamid erkennen ließ, wurde die orale Gabe frühzeitig auf eine intravenöse Zufuhr umgestellt, da vor allem bei älteren Patientinnen eine herabgesetzte Compliance im Bezug auf die Einnahme festgestellt werden konnte (*Bonadonna et al., 1981*). Eine Erweiterung der Therapie durch Verdopplung der Zyklen brachte für die Patientinnen allerdings keinen Therapievorteil. Bei Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten wurde in einem Studienarm eine Intensivierung dieser Therapie (als Kombination von 8 Zyklen CMF: 600 mg/m<sup>2</sup>, 40 mg/m<sup>2</sup>, 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 3 Wochen mit 4 nachfolgenden Zyklen Adriamycin: 75mg/m<sup>2</sup> i.v.) durchgeführt. Im gegenübergestellten Studienarm wurden 12 Zyklen CMF 600/40/600 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Kein Vorteil für einen der Studienarme konnte festgestellt werden (*Moliterni et al., 1991*).

In verschiedenen randomisierten Studien sind CMF und anthrazyklinhaltige Chemotherapien in den letzten Jahren miteinander verglichen worden. Dabei wichen die Ergebnisse durchaus voneinander ab. *Fisher et al. 1990* fanden keine signifikanten Vorteile für das metastasenfreie oder das Gesamtüberleben in der NSABP-B 15 Studie. Hier waren nodal-positive Frauen < 49 bzw. 50 bis 59 Jahre bei negativem Hormonrezeptorstatus untersucht worden und in den Studienarmen 4x AC gegen 6x CMF verglichen worden.

Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch *Carpenter et al 1994*, die 6 Zyklen CAF gegen 6 Zyklen CMF untersuchten. *Levine et al., 1998* verglichen 6 Zyklen CEF mit 6 Zyklen CMF und fanden für die Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen und mehr als 3 befallenen Lymphknoten einen signifikanten Vorteil für das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben bei anthrazyklinhaltiger Chemotherapie. Dies kann wohl auf die Dosis-Wirkungsbeziehung der Anthrazykline zurückgeführt werden, die in der

adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms diskutiert wird (Wood, W.C., et al, 1994). Analog gilt dies für das metastasierte Mammakarzinom (Basthold et al., 1996). So kann bei Levine et al., 1998 die Dosiserhöhung des Anthrazyklins im Vergleich zu anderen Studien den größeren Therapievorteil gegenüber dem CMF Protokoll erklären. Coombes et al. (1996) fanden einen signifikanten Vorteil für FEC gegenüber CMF in Abhängigkeit von der unterschiedlichen Dosierung von FEC in den verschiedenen Studienarmen.

Die Abb. 30 zeigt die Ergebnisse einer Metaanalyse der Studien, die bis 1998 anthrazyklinhaltige Chemotherapie vs. CMF beim primären Mammakarzinom verglichen hatten.

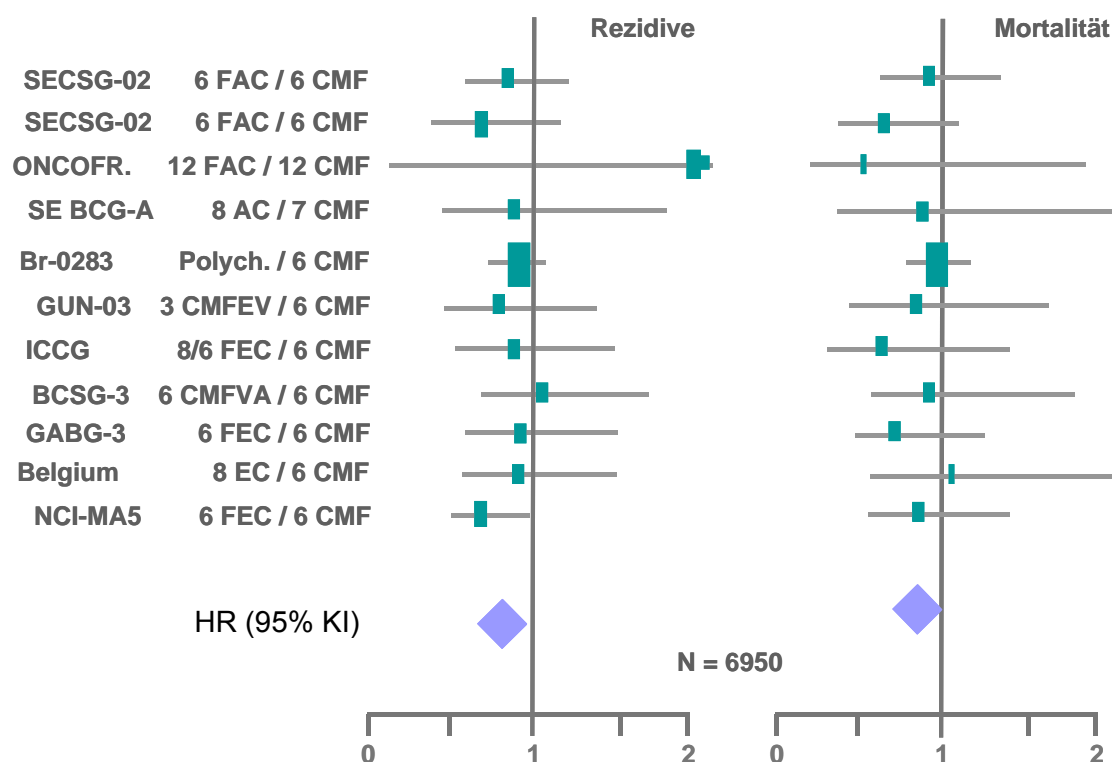


Abb. 30: Metaanalyse Anthrazyklinhaltige Chemotherapie vs. CMF (nach EBCTCG 1998; 352: 930-942). Das relative Risiko mit Konfidenzintervall wird hier für jede Studie und für die Metaanalyse dargestellt.

Beim Vergleich des klassischen CMF gegen Epirubicin-haltige Zweierkombinationen - 8 Zyklen EC 60/500 mg/m<sup>2</sup> bzw. 8 Zyklen dosisintensiviertes HEC 100/830 mg/m<sup>2</sup> - fanden *Piccard et al. (2001)* keinen signifikanten Vorteil für die dosisintensivierte anthrazyklinhaltige Zweierkombination gegenüber CMF. Sie konnten jedoch zeigen, dass Epirubicin 60 mg/m<sup>2</sup> mit signifikant schlechteren Überlebensdaten assoziiert war, was auf eine Unterdosierung hinweist.

Tabelle 16: Vergleich von CMF und anthrazyklinhaltigen Schemata in der adjuvanten Therapie des nodal-positiven Mammakarzinoms

Studie, Autor	Patient	Schema	Überleben (%)
Fisher et al., 1990 NSABP-B 15	alle N+	4 x AC (60/600, q21d) 4 x AC → 3 x CMF, ( q21d) 6 x CMF (q28)	62 % RFS 3y 68 % RFS 3y 63 % RFS 3y
Carpenter et al., 1994 SWOG	alle N+	6 x CAF (600/40/600, 14 – 21d) 6 x CMF (500/50/500, 14 – 21d)	74 % OS (5y) 68 % OS (5y)
Coombes et al., 1996 ICCG	alle N+	6 x CMF 1 (100 p.o.d1 – 14/40/600, d1 + 8; q28d) 8 x FEC 1 (600, d1/50, d1/600, d1; q28d) 6 x CMF 2 (600/40/600, d1 + 8; q28) 6 x FEC 2 (600, d1 + 8/50, d1/600, d1 + 8; q28d)	78 % OS (5y) 72 % OS (5y) 74 % OS (5y) <sup>1</sup> 87 % OS (5y) <sup>1</sup>
Levine et al., 1998 NCI Canada 1998	alle N+	6 x CEF (75 p.o.d1 – 14/60/500 d1 + 8; q28d) 6 x CMF (100 p.o.d1 – 14/40/600 d1 + 8, q28d)	63 % DFS (59m) <sup>1</sup> 77 % OS <sup>1</sup> 53 % RFS (59m) <sup>1</sup> 72 % OS <sup>1</sup>
EBCTCG 1998: Metaanalyse aus 11 Studien	N-/N+	Anthrazykline: Verschiedene Schemata 6 x CMF: alle Applikationsformen	72 % OS (5y) <sup>1</sup> 69 % OS (5y) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Differenz jeweils signifikant

Ebenso zeigte bereits die Metaanalyse der *EBCTCG 1998* für verschiedene anthrazyklinhaltige Schemata einen Vorteil der Mammakarzinompatientinnen gegenüber der Therapie mit CMF (siehe Tabelle 16). Hier wurde eine Auswertung der Daten von 18,000 Patientinnen aus randomisierten adjuvanten Therapiestudien von der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group zur Wirksamkeit adjuvanter

Therapien veröffentlicht. Es flossen die Auswertungen von 47 Studien mit nodal-negativen und nodal-positiven Mammakarzinompatientinnen ein, die CMF gegen Kontrolle, oder CMF gegen anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhalten hatten. Dabei fand sich ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben ab einer Nachbeobachtung von 5 Jahren, sowie ein signifikant längeres Überleben ab einer Nachbeobachtung von etwa 10 Jahren für die Patientinnen, die in den Studienarmen anthrazyklinhaltige Therapien erhalten hatten. Hier hatten prämenopausale Patientinnen, die Anthrazykline bekommen hatten, gegenüber der Vergleichsgruppe einen Überlebensvorteil von 11 % . In den direkt vergleichenden Studien zeigte sich bereits nach 5 Jahren ein signifikant besseres rezidivfreies- und ein besseres Gesamtüberleben. Es ergab sich unabhängig vom Nodalstatus ein Überlebensvorteil von 3,2 % durch die anthrazyklinhaltige Therapie für das DSF bzw. von 2,7 % für das Gesamtüberleben.

In einer in St. Gallen 2001 vorgestellten Metaanalyse an 14.000 Patientinnen fand sich ebenfalls ein Vorteil bezüglich rezidivfreien sowie Gesamtüberlebens für die anthrazyklinhaltige Chemotherapie gegenüber CMF, eine Unterteilung der nodal-positiven Mammakarzinompatientinnen nach Anzahl der befallenen Lymphknoten wurde in dieser Studie allerdings nicht durchgeführt. Nachdem dosisintensivierte Anthrazyklin-Cyclophosphamid-Schemata mit CMF, sowie längere mit kürzeren anthrazyklinhaltigen Chemotherapien verglichen worden waren, stellt sich die Frage nach der optimalen Länge und Dosierung einer anthrazyklinhaltigen Therapie. Zudem wurden vergleichende Studien zwischen AC und CEF als erforderlich erachtet (*Aapro M, 2001*), da der indirekte Vergleich einzelner Studien auf die Überlegenheit der anthrazyklinhaltigen Dreierkombination (FEC, FAC) gegenüber CMF hinweist. Aus diesem Grunde werden von der AGO (2005) 6 Zyklen einer adäquat dosierten anthrazyklinhaltigen Dreierkombination FEC / FAC als Standardchemotherapie empfohlen.

Neben den Anthrazyklinen kommen heutzutage auch die **Taxane** in der systemischen adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms als Stoffgruppe zum Einsatz.

Als Hypothese des hier geplanten Studiendesigns soll für primäre Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten bereits in der adjuvanten Situation Docetaxel zusätzlich zu den Anthrazyklinen verabreicht werden. Denn mehrere Studien zeigen, dass - zumindest in der metastasierten Situation - Taxane (**Docetaxel, Paclitaxel**) zusätzlich zu den Anthrazyklinen signifikant zur Verbesserung des Krankheitsverlaufs beitragen: Im Rahmen von Phase II Studien beim metastasierten Mammakarzinom ließen sich durch den Einsatz von Paclitaxel bei unter Anthrazyklinen progredienten Verläufen Remissionen zwischen 6 % und 47 % erzielen, welche durchschnittlich zwischen 4 und 9 Monaten anhielten. Beim Einsatz von Docetaxel lagen die Remissionsraten noch höher (bis 57 %). Die Remissionsdauer lag bei 6-7 Monaten.

Docetaxel wird in der first-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms mit sehr guten Ansprechraten eingesetzt. In verschiedenen Phase III Studien wurde es auch in der nicht-metastasierten Situation eingesetzt, hier zusätzlich zu einer vorausgegangenen anthrazyklinhaltigen Therapie bzw. als anthrazyklin-taxan-haltige Kombinationstherapie, wodurch sich eine signifikante Verbesserung sowohl für das rezidivfreie wie auch für das Gesamtüberleben erzielen ließ (*Roche et al., 2004; Martin et al., 2005*).

Bei einem nodal-positiven Patientenkollektiv konnten *Henderson et al. (ASCO 1998)* durch die sequentielle Gabe von Paclitaxel nach einer initialen anthrazyklinhaltigen Chemotherapie (AC) eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens von 86 % auf 90 % ( $p=0,008$ ) und auch des Gesamtüberlebens von 95 % auf 97 % ( $p=0,039$ ) erzielen.

Nach ersten Ergebnissen für die Kombinationen von Docetaxel mit Adriamycin und Epirubicin wurden für beide in der palliativen Situation starke Neutropenien beobachtet, die sich dosislimitierend auswirkten (*Misset JL et al., 1998; Krebrat et al., 1998*). Um die Dosierung der Substanzen nicht deshalb reduzieren zu müssen, scheint hier der Einsatz von Wachstumsfaktoren wie Erythropoetin notwendig. Auch in der adjuvanten Situation zeigt sich bei Kombination von Docetaxel mit einem Anthrazyklin (TAC) eine signifikant erhöhte febrile Neutropenierate gegenüber einer rein anthrazyklin-haltigen Therapie (*Martin et al., 2005*). Bei einer sequentiellen

Therapie (FEC→Docetaxel) ist diese zusätzliche Hämatotoxizität nicht vorhanden (Roche et al., 2004).

In einer Phase III Studie, in der Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) + Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) gegen Doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) + Cyclophosphamid (600 mg/m<sup>2</sup>) randomisiert wurde und die keine vorangegangene anthrazyklinhaltige Therapie zuließ, wies die Docetaxel/Doxorubicin-Kombination mit einer Ansprechrate von 60 % versus 47 % gegenüber der Doxorubicin + Cyclophosphamid-Therapie eine statistisch signifikante Überlegenheit auf. Die in Phase II Studien bei Einsatz von Paclitaxel und Doxorubicin aufgetretenen Kardiotoxizitäten traten bei Kombinationen mit Docetaxel nicht auf (Nabholtz et al., 2001).

Betrachtet man die bis 2003 vorhandenen Studien, so läßt sich keine eindeutige Aussage zum optimalen Therapieansatz bei der in dieser Doktorarbeit untersuchten Subgruppe der Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten herleiten. Denn auch die in prospektiven Studien gewonnenen Ergebnisse für nodalpositive Mammakarzinompatientinnen dürfen nicht zwangsläufig auf diese Subgruppe übertragen werden. Subgruppenanalysen aus diesen Studien wurden bisher in der Regel retrospektiv ausgewertet.

Angesichts der bisherigen Studien und der Analysen, die dieser Doktorarbeit zugrunde liegen, ist die Untersuchung eines Kollektivs von Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten in einer eigenen prospektiven Studie naheliegend. Im Jahr 2000 wurde daher die **EC-DOC-Studie** begonnen, um zu untersuchen, welche adjuvante Therapie für diese Patientengruppe optimal ist. In dieser adjuvanten Phase III Intergroup-Studie (AGO, WSG) sollte die Therapieoptimierung bei Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten prospektiv untersucht werden.

Durch die 20-Jahresdaten von Bonnadonna hinsichtlich der adjuvanten Therapie von Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten hatte sich CMF als Standard für die adjuvante Chemotherapie etabliert. Sie wurde lange Zeit vom St. Gallen-

Konsensuspanel, ebenso wie von deutschen Konsensusgruppen (AGO-Gravenbruch), als Standard empfohlen. Als Alternative wurde in letzter Zeit CEF als anthrazyklinhaltiges Protokoll FE<sub>100</sub>C von den Konsensus-Gremien als überlegen eingestuft.

In der **EC-DOC-Studie** wurden daher CMF bzw. CEF als Kontrollarm zugelassen und dem einzelnen Zentrum die Wahl des Kontrollarms überlassen. Der Kontrollarm wird dann randomisiert gegen eine für diese Patientengruppe risikoadaptierte adjuvante Chemotherapie mit Epirubicin/Cyclophosphamid und sequentiell Docetaxel verglichen. Voraussetzung für die Rekrutierung zur Teilnahme an dieser Studie ist die primäre operative Sicherung der Diagnose Mammakarzinom mit R0 Resektion und mindestens 10 entfernten axillären Lymphknoten, der Ausschluss von Fernmetastasen, ein guter Allgemeinzustand der Patientinnen (besser als ECOG) und ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren als zusätzlicher Hinweis dient die 1998 von Henderson durchgeführte CALGB-9344-Studie (*Henderson et al., 1998*). In dieser Studie konnte dargestellt werden, dass im Rahmen eines Adriamycin + Cyclophosphamid Protokolls mit verschiedenen Dosierungen in insgesamt 3 Armen die sequentielle Gabe von Paclitaxel einen deutlichen Gewinn für das rezidivfreie und das Gesamtüberleben bei nodal-positiven Patientinnen erreicht werden konnte.

In der **EC-DOC-Studie** soll aufgrund dieser Erkenntnisse das Therapieschema 4 x EC -> 4 x Docetaxel gegen die Standardtherapie 6 x CMF bzw. CEF untersucht werden. Docetaxel wurde wegen der gegenüber Paclitaxel besseren Wirksamkeit in der palliativen Therapie gewählt. Ferner weist Docetaxel ein niedrigeres neurotoxisches Potential auf als Paclitaxel. Epirubicin wurde wegen der geringeren Kardiotoxizität gegenüber Doxorubicin der Vorzug gegeben.

Im Anschluss an die Chemotherapie soll bei positivem Steroidhormonrezeptorstatus die Gabe von TAM 20 mg/die über 5 Jahre hinweg erfolgen sowie die Radiatio bei brusterhaltender operativer Therapie.

AGO / WSG-02

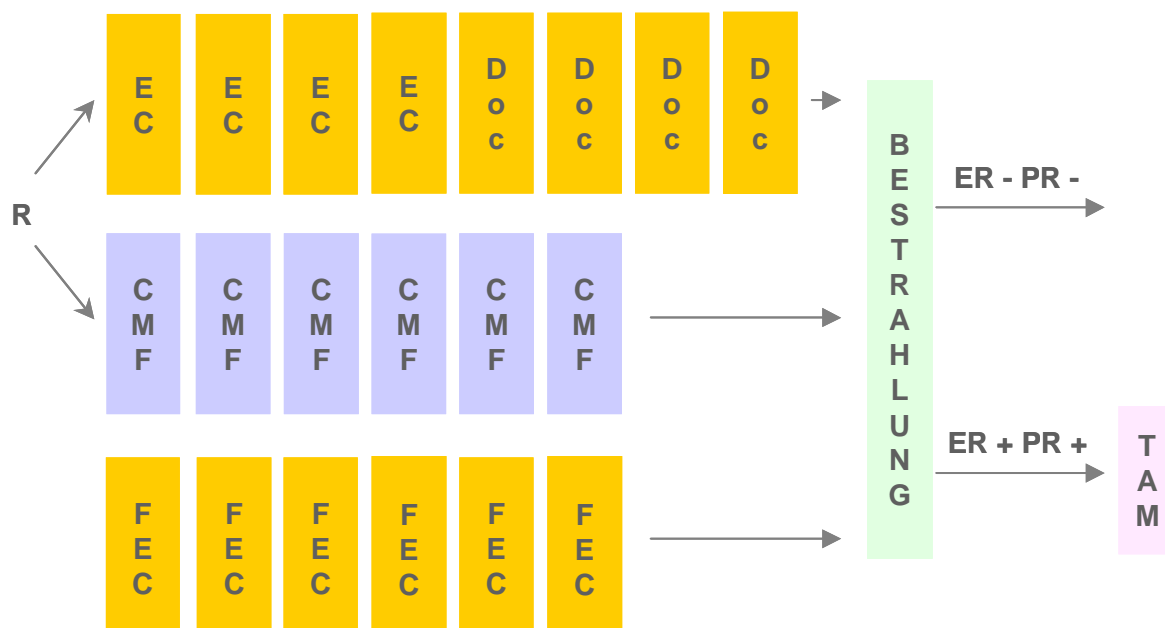


Abb. 31: Schema der EC-Doc-Studie

Die Studie wurde 2000 begonnen. Es wurde eine Rekrutierungsdauer von 4 Jahren festgelegt, die sich bei schnellerer Rekrutierung der Patientinnen verkürzen kann. Plangemäß sollte die Rekrutierung nach Erreichen der vorgesehenen Patientenzahlen bis Sommer 2005 beendet sein; es schließt sich dann eine Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren an. Primäres Studienziel ist der Vergleich des rezidivfreien Überlebens bei beiden Patientengruppen. Daneben interessieren Fragen zum Gesamtüberleben, zur Toxizität, zu Lebensqualität und Wirtschaftlichkeit (Pharma-Ökonomie).

In einer ähnlich konzipierten Studie, der **ADEBAR-Studie**, wurde ebenfalls bis Sommer 2005 bei Mammakarzinompatientinnen mit 4 und mehr befallenen axillären Lymphknoten ein vergleichbares adjuvantes Schema untersucht. Hier wurden die Studienarme Epirubicin + Cyclophosphamid -> gefolgt von Docetaxel gegen Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid randomisiert.



Man hofft, mit diesen Studien generelle Hinweise auf die adäquate Behandlung der nodal-positiven Patientinnen und insbesondere für die Subgruppen mit unterschiedlichem Lymphknotenbefall zu erhalten.

Insgesamt geht aus den Nachbeobachtungsergebnissen dieser Doktorarbeit im Vergleich mit den Überlebensdaten aus der Literatur hervor, dass Patientinnen mit einem Tumorbefall von 1 bis 3 Lymphknoten ein Patientenkollektiv mit einem Rezidivrisiko sind, das sich deutlich von dem von Patientinnen ohne Lymphknotenbefall oder mehr als 3 befallenen Lymphknoten unterscheidet. Zudem scheint die in unserem Kollektiv (basierend auf den zur Behandlungszeit aktuellen Empfehlungen) angewandte Therapie, und hier vermutlich vor allem die Chemotherapie mit CMF, da dieser Therapieschritt sich am stärksten von den neueren Therapiegewohnheiten unterscheidet, nicht ausreichend gewesen zu sein. Basierend u.a. auf diesen Erkenntnissen wurde im Jahr 2000 die EC-DOC Studie begonnen, um für die Gruppe von Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten eine optimale adjuvante Chemotherapie zu evaluieren. Die Frage nach der optimalen Therapie dieser Patientengruppe ist nach wie vor aktuell. In der St. Gallen Konsensusdiskussion am 29.1.2005 wurde diese Patientengruppe als Gruppe mit einem intermediären Rezidivrisiko eingestuft, die sowohl rein endokrin, wie auch chemoendokrin behandelt werden kann. Die Ergebnisse neuerer Chemotherapie-Studien (*Martin et al., 2005*) deuten jedoch darauf hin, dass gerade diese Patientinnen von einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie profitieren können. Ob es dennoch innerhalb der Gruppe 1 bis 3 befallene Lymphknoten Patientinnen gibt, für welche diese intensivierte Chemotherapie eine Überbehandlung darstellt, werden hoffentlich die Ergebnisse der EC-DOC Studie zeigen, die im Sommer 2005 abgeschlossen werden konnte. Die homogene große Studienpopulation der EC-DOC Studie mit über 2000 Patientinnen sollte auch Subgruppenanalysen anhand tumorbiologischer Parameter (z.B. HER2 Status) ermöglichen, um die Frage nach evtl. prognostisch günstigen bzw. ungünstigen Untergruppen zu beantworten.

## **6 ZUSAMMENFASSUNG**

Seit Jahren wird auf nationalen und internationalen Konsensus-Meetings nach optimalen Standards für die Therapie des primären Mammakarzinoms gesucht. Dabei galten zum Zeitpunkt der hier durchgeführten Analysen die 2003 publizierte Empfehlungen der internationalen Konferenz zur adjuvanten Therapie von St. Gallen/Schweiz als akzeptiert. Als klassische Risikofaktoren fanden histologischer Typ, Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Steroidhormonrezeptorstatus, Grading und Alter Berücksichtigung. Allerdings fand bis 2003 keine Berücksichtigung der Subgruppe der Patientinnen mit 1 bis 3 tumorbehafteten Lymphknoten statt, obwohl verschiedene Studien eine Unterteilung der nodal-positiven Patientinnen anhand der Anzahl befallener Lymphknoten aufgrund ihres unterschiedlichen Rezidivrisikos nahe legten.

In dieser Arbeit wurde in einem Kollektiv von 182 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und mit 1 bis 3 befallenen axillären Lymphknoten die prognostische Bedeutung der folgenden klassischen Prognosefaktoren im Hinblick auf den Krankheitsverlauf untersucht: Zahl der befallenen Lymphknoten, Grading, Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus, Menopausenstatus; zudem wurde ebenfalls die prognostische Bedeutung von Proteolysefaktoren uPA (Plasminogenaktivator vom Urokinasetypt) und PAI-1 (Plasminogenaktivator Inhibitor Typ 1) und von der verabreichten systemischen adjuvanten Chemo- bzw. endokrinen Therapie untersucht.

Verglichen mit der in der Literatur beschriebenen Überlebenszeit von nodal-negativen Patientinnen zeigen Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten in dieser Arbeit ein signifikant kürzeres Überleben, hingegen ein deutlich längeres als Patientinnen mit 4-9 oder 10 und mehr befallenen LK.

In unserem Kollektiv waren Zahl der Lymphknoten und Grading die einzigen univariat und multivariat signifikanten Prognosefaktoren für das rezidivfreie Überleben (DFS). In einer CART-Analyse enthielt das Modell lediglich die Unterscheidung zwischen 1 oder 2 gegenüber 3 befallenen Lymphknoten. In univariaten Analysen des Gesamtüberlebens erwiesen sich Grading, uPA, Zahl der befallenen Lymphknoten,

und die Kombination aus uPA und PAI-1 als signifikant. Aus der multivariaten Cox-Analyse ging die Kombination aus uPA und PAI-1 als einziger signifikanter Faktor in das Modell ein.

Der Kapseldurchbruch bei befallenen Lymphknoten ließ keine weitere Risikoabschätzung zu, weder im Hinblick auf rezidivfreies-, noch auf das Gesamtüberleben. Bei der angewandten adjuvanten Therapie zeigte sich ein Trend zugunsten einer sequentiellen chemo-endokrinen Therapie sowie zugunsten einer anthrazyklinhaltigen Therapie gegenüber CMF hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Statistisch signifikante Aussagen über einzelne Therapiegruppen waren jedoch aufgrund geringer Fallzahlen in der Untergruppe nicht möglich.

Angesichts der hier dargestellten Studien und der Ergebnisse dieser Arbeit hinsichtlich der Risikoeinschätzung bedarf die Gruppe der Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten bei der Wahl einer risikoadaptierten adjuvanten Therapie einer besonderen Berücksichtigung. Basierend u.a. auf den Daten aus dieser Doktorarbeit wurden bereits die Grundlagen für eine deutschlandweite adjuvante Therapiestudie entwickelt (EC-DOC), deren Ergebnisse in den nächsten Jahren erwartet werden. Daraus verspricht man sich wesentliche Impulse zur verbesserten individualisierten Therapieselektion für die in dieser wichtigen Patientinnengruppe betroffenen Frauen.

## 7 LITERATUR

Aapro M.S., Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer: A review of Key Findings from the 7<sup>th</sup> International Conference, St. Gallen, February 2001. *The Oncologist* 6 (2001) 376-385

Andreasen P.A., Kjoller L., Christensen L., Duffy M.J. The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis. A review. *Int. J. Cancer* 71 (1997) 1-22

AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie), Organkommission Mamma: Leitlinien 2005 für die Behandlung des primären und des metastasierten Mammakarzinoms. [www.ago-online.org](http://www.ago-online.org)

Bastholt L., Dalmark M., Gjedde S.B., Pfeiffer P., Pedersen D., Sandberg E., Kjaer M., Mouridsen H.T., Rose C., Nielsen O.S., Jakobsen P., Bentzen S.M. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 14 (1996) 1146-1155

Blankenstein M.A. Biochemical assessment of tissue prognostic factors in breast cancer. *Breast* 6 (1997) 31-37

Bonadonna G., Valagussa P. Dose response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 304 (1981) 10-15

Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A., Zambetti M., Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node positive breast cancer. The result of 20 year of follow up. *N. Engl. J. Med.* 332 (1995) 901-906

Bonneville J., Roché H., Bremond A., Kerbrat P., Namer M., Fumoleau P., Goudier M.J., Fargeot P., Bardonnnet-Compte M., Polin V. Results of a randomized trial of adjuvant chemotherapy with FEC 50 vs FEC 100 in high risk node-positive breast cancer patients. Proceedings of ASCO 17 (1998) 124a

Bouchet C., Spyrtos F., Martin P.M., Hacéne K., Gentile A., Oglobine J. Prognostic value of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitors PAI-1 and PAI-2 in breast carcinomas. Br. J. Cancer. 69 (1994) 398-405

Breimann L., Friedman J., Ohlsen R., Stone C. „Classification and regression trees“ Chapman and Hall, New York (1984)

Brinton L.A., Devesa S.S. Epidemiology and pathogenesis of breast cancer. Epidemiologic factors. Incidence, demographics, and environmental factors. In: “Diseases of the Breast”, Harris J.R., Lippmann M.E., Morrow M., Hellmann S. (Hrsg.), Lipincott-Raven Publishers, Philadelphia-New York (1996) 159-168

Carpenter J.T., Velez-Garcia E., Aron B.S., Salter M., Stahl D.L., Estes N., Stagg M., Bartolucci A., Singh K.P. Five-year results of a randomized comparison of cyclophosphamide, doxorubicin and fluorouracil (CAF) versus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) for node-positive breast cancer: a Southeastern Cancer Study Group Study. Proc. ASCO (1994) Abstract 68

Castiglione-Gertsch M., Johnsen C., Goldhirsch A., Gelber R.D., Rudenstam C.M., Collins J., Lindtner J., Hacking A., Cortes-Funes H., Forbes J., Simpson J., Tattersall M.H.N., Brunner K., Cavalli F., Senn H.J.. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group Trials I-IV: 15 year follow-up. Ann. Oncol. 5 (1994) 717-724

Chang S. Docetaxel vs Doxorubicin in metastatic breast cancer resistant to alkylating chemotherapy. Oncology 11, suppl. 8 (1997) 19-24

Clark G.M. Prognostic and predictive factors. In: "Diseases of the Breast", Harris J.R., Lippmann M.E., Morrow M., Hellmann S. (Hrsg.), Lipincott-Raven Publishers, Philadelphia-New York, 1996, 461-485

Clark G.M., McGuire W. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin. Oncol.* 15 (1988) 20-25

Coombes R.C., Bliss J.M., Wils J., Morvan F., Espie M., Amadori D., Gambrosier P., Richards M., Aapro M., Villar-Grimalt A., McArdle C., Perez-Lopez F.R., Vassilopoulos P., Ferreira E.P., Chilvers C.E., Coombes G., Woods E.M., Marty M. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 14 (1996) 35-45

Cox D.R. Regression models and life-tables. *J. R. Statist. Soc. (B)* 34 (1972) 187-200

Crivellari D., Bonetti M., Castiglione-Gertsch M., Gelber R.D., Rudenstam C.M., Thurlimann B., Price K.N., Coats A.S., Hurny C., Bernhard J., Lindtner J., Collins J., Senn H.J., Cavalli F., Forbes J., Gudgeon A., Simoncini E., Cortes-Funes H., Veronesi A., Fey M., Goldhirsch A. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J. Clin. Oncol.* 18 (2000) 1412-1422

Duffy M.J., Reilly D., O'sullivan C., O Higgins N., Fennelly J.N., Andreasen P. Urokinase plasminogen activator, a new and independent prognostic marker in breast cancer. *Cancer Res.* 50 (1990) 6827-29

Duffy M.J. Urokinase plasminogen activator and malignancy. *Fibrinolysis* 7 (1993) 295-302

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365 (2005) 1687-1717.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 19;352(9132) (1998 Sep) 930-942.

Feige A., Rempfen A., Würfel W., Jawny J., Caffier H. „Frauenheilkunde“. Urban & Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore 2001, 2. Auflage, 501-577

Ferguson D., Meier P., Karrison T., Dawson P.J., Straus F.H., Lowenstein F.E. Staging of breast cancer and survival rates: an assessment based on 50 years of experience with radical mastectomy. *JAMA* 248 (1982) 1337

Fernö M., Bendahl P.O., Borg A., Brundell J., Hirschberg L., Olsson H., Killander D. Urokinase plasminogen activator, a strong independent prognostic factor in breast cancer, analysed in steroid receptor cytosols with a luminometric immunoassay. *Eur. J. Cancer* 32A (1996) 793-801

Fisher B., Slack N., Katrych D., Wolmark N. Ten-year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 140 (1975) 528-534

Fisher E.R., Constantino J., Fisher B., Remond D. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project fr (Protocol 4). *Cancer* 71 (1993) 2141-2150

Fisher B., Dignam J., Wolmark N., De Cillis A., Emir B., Wickerham D.L., Bryant J., Dimitrov N.V., Abramson N., Atkins J.N., Shibata H., Deschenes L., Margolese R.G. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.* 89 (1997) 1673-1682

Foekens J.A., Schmitt M., van Putten W.L.J., Peters H.A., Jänicke F., Klijn J.G.M. Plasminogen activator inhibitor-1 and breast cancer metastasis. *J Clin Oncol* 12 (1994) 1648-1658

Fumoleau P., Chevallier B., Kerbrat P., Krakowski Y., Missed J.L., Maugard-Louboutin C., Dieras V., Azli N., Bougon N., Riva A., Roche H. A multicenter phase II study of efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer, report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Ann. Oncol.* 7 (1996) 165-171

Funke I., Schraut W. Meta-analysis of studies on bone marrow micrometastases: an independent prognostic impact remains to be substantiated. *J. Clin. Oncol.* 16 (1998) 557-566

Gerdes J., Schwab U., Lemke H., Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int. J. Cancer* 31 (1983) 13-20

Goldhirsch A., Wood W.C., Gelber R.D., Coates A.S., Thurlimann B., Senn H.J. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 21 (2003) 3357-3365

Graeff H., Harbeck N., Pache L., Wilhelm O., Jänicke F., Schmitt M. Prognostic impact and clinical relevance of tumor-associated proteases in breast cancer. *Fibrinolysis* 6 (1992) 45-53

Grohndahl-Hansen J., Christensen I.J., Rosenquist C., Brünner N., Mouridsen H.A.T., Dano K., Blichert-Toft M. High levels of urokinase-type plasminogen aktivator (uPA) and ist Inhibitor PAI-1 in cytosolic extracts of breast carcinomas are associated with poor prognosis. *Cancer Research* 53 (1993) 2513-2521



Grohndahl-Hansen J., Hilsenbeck S.G., Christensen I.J., Clark G.M., Osborne C.K., Brunner N. Prognostic significance of PAI-1 and uPA in cytosolic extracts obtained from node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 43 (1997) 153-163

Gerdes J., Lemke H., Baisch H., Wacker H.H., Schwab U., Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J. Immunol.* 133 (1984) 1710-1715

Haagensen C. Treatment of curable carcinoma of the breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2 (1977) 975

Harbeck N., Yamamoto N., Moniva N., Schüren E., Ziffer P., Dettmar P., Höfler H., Schmitt M., Graeff H. Flow cytometric DNA analysis in primary breast cancer: technical pitfalls and clinical applications. In: "Prospects in diagnosis and treatment of cancer", Schmitt M., Graeff H., Jänicke F. (Hrsg.). Elsevier Science, Niederlande, (1994) 63-74

Harbeck N., „Klinische Bedeutung von Proliferations- und Invasionsfaktoren beim Mammakarzinom“ Habilitationsschrift an der Technischen Universität München 1998.

Harbeck N., Dettmar P., Thomssen C., Berger U., Ulm K., Kates R., Jänicke F., Höfler H., Graeff H., Schmitt M. Risk-group discrimination in node-negative breast cancer using invasion and proliferation markers: six-year median follow-up. *Br. J. Cancer* 80 (1999) 419-426.

Harbeck N., Kates R.E., Schmitt M. Clinical relevance of invasion factors urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination. *J. Clin. Oncol.* 20 (2002) 1000-1007

Harris J.R., Hellman S. Natural history of breast cancer. In: "Diseases of the Breast", Harris J.R., Lippmann M.E., Morrow M., Hellmann S. (Hrsg.), Lipincott-Raven Publishers, Philadelphia-New York (1996) 375-391

Hellman S., Harris J.R. Staging and natural history of breast cancer. In: "Diseases of the Breast", Harris J.R., Lippmann, M.E., Morrow M., Hellmann S. (Hrsg.), Lipincott-Raven Publishers, Philadelphia-New York (1999) 407-423

Henderson I.C., Barry D., Demetri G., Cirrincione C., Goldstein L., Martino S., Ingle J.N., Cooper M.R., Canellos G., Borden E., Gleming G., Holland J.F., Graziano S., Carpenter J., Muss H., Norton L. Improved disease-free and overall survival (os) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapie of patients with node positive breast cancer. Proc. ASCO 17 (1998) Abstract 390

Hudis C.A., Seidmann A.D., Crown J.P.A., Balmaceda C., Freilich R., Gilewski T.A., Hakes T.B., Currie V., Lebwohl D.E., Baselga J., Raptis G., Gollub M., Robles M., Bruno R., Norton I. Phase II pharmacologic study of docetaxel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol. 14 (1996) 58-65

Jänicke F., Schmitt M., Hafter R., Holrieder A., Babic R., Ulm K., Gössner W., Graeff H. Urokinase-type plasminogen aktivator (uPA) antigen is a predictor of early relapse in breast cancer. Fibrinolysis 4 (1990) 69-78

Jänicke F., Schmitt M., Graeff H. Clinical relevance of the urokinase-type and tissue-type plasminogen activators and of their inhibitor PAI-1 in breast cancer. Seminars in Thromb. Haemostas. 17 (1991) 303-312

Jänicke F., Schmitt M., Pache L., Ulm K., Harbeck N., Höfler H., Graeff H. Urokinase (uPA) and ist inhibitor PAI-1 are strong, independent prognostic factors in node-negative breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 24 (1993) 195-208

Jänicke F., Thomsson C., Pache L., Schmitt M., Graeff H. Urokinase (uPA) and PAI-1 as selection criteria for adjuvant chemotherapy in axillary node-negative breast cancer patients. In: "Prospects in Diagnosis and Treatment of Cancer", Schmitt M., Graeff H. and Jänicke F. (Hrsg.). Elsevier Science, Niederlande (1994) 207-218

Jakesz R., Gnant M. Combination goserelin and tamoxifen is more effective than CMF in premenopausal patients with hormone-responsive tumors in a multicenter trial of the Austrian breast Cancer Study Group (ABCSSG). Breast Cancer Res. Treat. 57 (1999) Abstract 2

Janni W., Braun S., Hepp F., Pantel K.I. Detection of isolated tumor cells in bone marrow of breast cancer patients at the time of the primary diagnosis, locoregional recurrence, or metastatic disease. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 38 (1997) Abstract 1797

Jonat W., Kaufmann M., Sauerbrei W., Blamey R., Cuzick J., Namer M., Fogelman I., de Haes J.C., de Matteis A., Steward A., Eiermann W., Szkolczi I., Palmer M., Schumacher M., Geberth M., Lisboa B. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. J. Clin. Oncol. 20 (2002) 4628-4635

Knoop A., Andreassen P.A., Andersen J.A., Hansen S., Laenkholm A.V., Simonsen A.C.W., Andersen J., Overgaard J., Rose C. Prognostic significance of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in primary breast cancer. Br. J. Cancer 77 (1998) 932-940

Krebrat P., Viens P., Roché H., Fumoleau P., Guastalla J.P., Delozier T., Marcillac I., Bardonnat M. Docetaxel (D) in combination with Epirubicin (E) as 1<sup>st</sup> line chemotherapy (CT) of metastatic breast cancer (MBC): final results. Proceedings of ASCO 17 (1998) Abstract 579

Kute T.E., Grondahl-Hansen J., Shao S.M., Long R., Russell G., Brünner N. Low cathepsin D and low plasminogen activator type-1 inhibitor in tumor cytosols defines a group of node negative breast cancer patients with low risk of recurrence. *Breast Cancer Res. Treat.* 47 (1998) 9-16

Lauffenburger D. Making connections count. *Nature* 383 (1996) 390-391

Levine M.N., Bramwell V.H., Pritchard K.I., Norris B.D., Shepherd L.E., Abu-Zahra H., Findlay B., Warr D., Bowman D., Myles J., Arnold A., Vandenberg T., MacKenzie R., Robert J., Ottaway J., Burnell M., Williams C.K., Tu D. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 16 (1998) 2651-2658

Mamounas E.P., Bryant J., Lembersky B., Fehrenbacher L., Sedlacek S.M., Fisher B., Wickerham D.L., Yothers G., Soran A., Wolmark N. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J. Clin. Oncol.* 23 (2005) 3686-3696

Martin M., Pienkowski T., Mackey J., Pawlicki M., Guastalla J.P., Weaver C., Tomiak E., Al-Tweigeri T., Chap L., Juhos E., Guevin R., Howell A., Fornander T., Hainsworth J., Coleman R., Vinholes J., Modiano M., Pinter T., Tang S.C., Colwell B., Prady C., Provencher L., Walde D., Rodriguez-Lescure A., Hugh J., Loret C., Rupin M., Blitz S., Jacobs P., Murawsky M., Riva A., Vogel C. Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 352 (2005) 2302-2313.

McCarthy N.J., Swain S.M. Update on adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Oncology* 14 (2000) 1267-1280

Misset J.L., Dieras V., Bozec L., Bourgeois H., Gruia G., Kalla S., Giacchetti S., Cvitkovic E., Aussel J.-P., Azli N., Riva A., Pouillart P. Long term follow up of the

phase I/II study of Docetaxel (D) and Doxorubicin (Dx) as 1<sup>st</sup> line ct of metastatic breast cancer (MBC). Proceedings of ASCO 17 (1998) Abstract 613

Moliterni A., Bonadonna G., Valagussa P., Ferrari L., Zambeti M. Cyclophosphamid, methotrexat and fluorouracil with and without doxorubicinin the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. J. Clin. Oncol. 7 (1991) 1124-1130

Morrow M., Harris J.R. Primary treatment of invasive Breast Cancer. In: "Diseases of the Breast". Harris J.R., Lippmann M.E., Morrow M., Hellmann S. (Hrsg.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia (2000) 515-560

Mouridsen H., Robert N. The role of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for early breast cancer in postmenopausal women. Eur. J. Cancer 41 (2005) 1678-1689

Nabholtz J.M., Riva A. Taxane/anthracycline combinations: setting a new standard in breast cancer? Oncologist 6 (2001) 5-12

Nabholtz J.M., Falkson G., Campos D., Szanto J., Martin M., Chan S., Pienkowski T., Bezwoda W.R., Zaluski J., Pinter T., Krzakowski M., Vorobiof D., Leonard R., Kennedy I., Azli N., Murawsky M., Riva A., Pouillart P. A Phase III trial comparing Doxorubicin (A) and Docetaxel (T) (AT) to Doxorubicin and Cyclophosphamide (AC) as first line chemotherapy for MBC. Proc. ASCO (1999) Abstract 485

National Institutes of Health consensus development conference statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 30 (2001) 5-15

Parkin DM, Pisani P., Ferlay J. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 49 (1999) 33-49

Piccart M.J., Di Leo A., Beauduin M., Vindevoghel A., Michel J., Focan C., Tagnon A., Ries F., Gobert P., Finet C., Closon-Dejardin M.T., Dufrane J.P., Kerger J., Liebens F., Beauvois S., Bartholomeus S., Dolci S., Lobelle J.P., Paesmans M., Nogaret J.M. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 19 (2001) 3103-3110

Robert-Koch-Institut (RKI) (2000) Krebskrankheiten. Robert-Koch-Institut, Berlin. <http://www.rki.de>

Roché H., Fumoleau P., Spielmann M., Canon J.L., Delozier T., Kerbrat P., Serin D., Lortholary A., de Ghislain C., Viens P., Bergerat J.P., Genève J., Martin A.L., Asselain B. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *SABCS (2004) Abstract 27*

Scheuermann W., Rensing K., Schmid H., Wallwiener D., Bastert G. Mortalität an bösartigen Brust- und Genitaltumoren bei Frauen in der Bundesrepublik Deutschland von 1970-1994. *Geburtsh. Frauenheilk.* 57 (1997) 423-428

Schmid P., Untch M., Wallwiener D., Kosse V.; Bondar G.; Vassilijev L., Tarutinov V., Kienle E., Luftner D., Possinger K. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuprorelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuprorelin Acetate). *Anticancer Res.* 22 (2002) 2325-2332

Schmitt M., Thomssen C., Ulm K., Seiderer A., Harbeck N., Höfler H., Jänicke F., Graef H. Time-varying prognostic impact of tumor biological factors urokinase (uPA), PAI-1 and steroid hormone receptor status in primary breast cancer. *Br. J. Cancer* 76 (1997) 306-311

Schmitt M., Harbeck N., Thomssen C., Wilhelm O., Magdolen V., Reuning U., Ulm K., Höfler H., Jänicke F., Graeff H. Clinical impact of the plasminogen activation system in tumor invasion and metastasis: prognostic relevance and target for therapy. *Thromb. Haemost.* 78 (1997) 285-296

Schmitt-Matthiesen. In „Gynäkologische Onkologie“ Schattauer Verlag Stuttgart (2002) 114

Schneider J., Pollan M., Tejerina A., Sanchez J., Lucas A.R. Accumulation of uPA-PAI-1 complexes inside the tumor cells is associated with axillary nodal invasion in progesterone-receptor-positive early breast cancer. *Br. J. Cancer* 88 (2003) 96-101

Schnitt S.J., Giudi A.J.. Pathology and biological markers of invasive breast cancer. In: “Diseases of the breast”, Harris J.R., Lippmann M.E., Morrow M., Hellmann S. (Hrsg.), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia (2000) 425-470

Stefansson S., Lawrence D.A. The serpin PAI-1 inhibits cell migration by blocking integrin  $\alpha v \beta 3$  binding to vitronectin. *Nature* 383 (1996) 441-443

Theriault R.L. Site-specific therapy of metastatic breast cancer. In: “Diseases of the Breast.” Harris J.R., Lippmann M.E., Morrow M., Hellmann S. (Hrsg.), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia (2000) 921-930.

Thomssen C., Untch M., Konecny G., Kahlert S., Sattler D., Oberlechner E., Kuhn W., Ulm K., Hoffmann R., Schilli E., Hepp H., Graeff H., Jänicke F. Dose-intensive adjuvant chemotherapy of high-risk breast cancer patients: first results of a prospective randomized trial. *Br. Cancer Res. Treatm.* 50 (1998) Abstract 28

Trudeau M.E., Eisenhauer E.A., Higgins B.P., Letendre F., Lofters W.S., Norris B.D., Vandenberg T.A., Delorme F., Muldal A.M. Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada- Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 14 (1996) 422-429

Tumorzentrum München (Sauer H. ed.) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Mammakarzinome. Herausgeber: Tumorzentrum München (2001)

Tumorzentrum München (Sauer H. ed.) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Mammakarzinome. Herausgeber: Tumorzentrum München (2003)

Weaver D.L., Bagwell C.B., Hitchcox S.A., Whetstone S.D., Baker D.R., Herbert D.J., Jones M.A. Improved flow cytometric determination of proliferative activity (S-phase fraction) from paraffin-embedded tissue. *Am. J. Clin. Pathol.* 94 (1990) 576-584

Wie Y., Lukashev M., Simon D.I., Bodary S.C., Rosenberg S., Doyle M.V., Chapman H.A. Regulation of integrin function by the urokinase receptor. *Science* 273 (1996) 1551-1555

Wood W.C., Budman D.R., Korzun A.H., Cooper M.R., Younger J., Hart R.D., Moore A., Ellerton J.A., Norton L., Ferree C.R., Colangelo Ballow A. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II node-positive breast carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 330 (1994) 1253-1259



## **8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abb. 1:	Inzidenz pro Population von 100,000 (modifiziert nach Parkin DM, et al. CA Cancer J Clin. 1999;49:33-64)	Seite 5
Abb.2:	Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (Tumormanual 2003)	Seite 11
Abb. 3:	Krankheitsverlauf bei Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen axillären Lymphknoten	Seite 34
Abb. 4:	Rezidivfreies Intervall in Jahren (ab OP) für Patientinnen in Abhängigkeit der Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten	Seite 35
Abb. 5:	Rezidivfreies Überleben in Jahren nach Operation für Patientinnen in Abhängigkeit vom Tumorgrading	Seite 36
Abb. 6:	Rezidivfreie Überlebenszeit nach Operation in Jahren in Abhängigkeit vom Lymphknotenkapseldurchbruch	Seite 37
Abb. 7:	Rezidivfreies Überleben in Jahren (nach OP) für Patientinnen in Abhängigkeit von der TumorgroÙe	Seite 37
Abb. 8:	Rezidivfreies Überleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit von PAI-1	Seite 38
Abb. 9:	Rezidivfreies Überleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit von hohem/ niedrigem uPA	Seite 38
Abb. 10:	Rezidivfreies Überleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit von hohem uPA und PAI-1-Werten bzw. niedrigen uPA und PAI-1-Werten	Seite 39
Abb. 11:	Rezidivfreies Überleben in Jahren nach Operation in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus	Seite 39
Abb. 12:	Rezidivfreies Überleben in Jahren nach Operation in Abhängigkeit vom Menopausenstatus	Seite 40
Abb. 13:	Rezidivfreies Überleben in Jahren nach Operation in Abhängigkeit von Gabe adjuvanter Chemotherapie	Seite 40
Abb. 14:	Rezidivfreies Überleben in Jahren nach Operation in Abhängigkeit von endokriner Therapie	Seite 41

Abb. 15:	Rezidivfreies Überleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll	Seite 41
Abb. 16:	CART – Analyse	Seite 42
Abb. 17:	Gesamtüberleben, mediane Nachbeobachtung 56 Monate	Seite 43
Abb. 18:	Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit vom uPA-Gehalt	Seite 44
Abb.19:	Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit von uPA/PAI-1	Seite 45
Abb. 20:	Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit vom Tumorgrading	Seite 45
Abb. 21:	Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit von der Zahl befallener Lymphknoten	Seite 46
Abb. 22:	Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit von PAI-1	Seite 46
Abb. 23:	Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit von der Tumorgröße	Seite 47
Abb. 24:	Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit vom Menopausenstatus	Seite 47
Abb. 25:	Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus	Seite 48
Abb. 26:	Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) mit und ohne adjuvante Chemotherapie	Seite 49
Abb. 27:	Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) mit bzw. ohne adjuvante endokrine Therapie	Seite 49
Abb. 28:	Gesamtüberleben in Jahren (nach OP) in Abhängigkeit vom Protokoll der adjuvanten Chemotherapie	Seite 50
Abb. 29:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von adjuvanter Therapie	Seite 54

Abb. 30: Anthrazyklinhaltige Chemotherapie vs. CMF  
(nach *EBCTCG 1998; 352: 930-942*)

Seite 58

Abb. 31: Schema der EC-Doc-Studie

Seite 64

## **9. TABELLENVERZEICHNIS**

Tab. 1:	Risikofaktoren (Schmitt-Matthiesen. Gynäkologische Onkologie. 7. Auflage. 2002: S. 114)	Seite 6
Tab. 2:	Prognosefaktoren (nach Feige/Rempen, S. 530)	Seite 9
Tab. 3:	Häufigkeit des Lymphknotenbefalls in Beziehung zur Tumorgröße (Modifiziert nach Harris 1996, S. 413)	Seite 10
Tab. 4:	Gesamtüberleben von Patientinnen mit Mammakarzinom nach 5, 10 und 15 Jahren in Abhängigkeit vom axillären Lymphknotenstatus (nach Fisher, 1993)	Seite 11
Tab. 5:	Adjuvante medikamentöse Behandlung bei Patientinnen ohne und mit Tumorbefall der axillären Lymphknoten (Consensus St. Gallen 2003) (Tumormanual, Mammakarzinome, 9.Auflage 2003, S. 120)	Seite 18
Tab. 6:	Chemotherapieschemata - Dosierungen für die adjuvante Therapie beim Mammakarzinom (Auswahl nicht-Taxan- haltige Schemata) Modifiziert nach Tumormanual 2003 S. 121	Seite 19
Tab. 7:	Adjuvante Chemotherapie mit CMF bei Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom (Bonadonna et al., 1995)	Seite 21
Tab. 8:	5-Jahres-rezidivfreies- und Gesamtüberleben von prämenopausalen Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom in Abhängigkeit von der adjuvanten Chemotherapie (nach Levine, 1998)	Seite 22
Tab.9:	Rezidivfreies- und Gesamtüberleben bei nodal-positiven Patientinnen in Abhängigkeit von der adjuvanten Chemotherapie (n=3170) (nach Henderson, 1998)	Seite 22
Tab. 10:	Patientinnen mit primärem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten: Traditionelle Prognosefaktoren	Seite 27

Tab. 11:	Patientinnen mit primärem Mammakarzinom mit 1-3 befallenen Lymphknoten: Tumorbiologische Prognosefaktoren	Seite 29
Tab. 12	Korrelationen neue tumorbiologische Prognosefaktoren untereinander	Seite 31
Tab. 13	Korrelationen traditionelle Prognosefaktoren untereinander	Seite 32
Tab. 14	Korrelationen neue tumorbiologische Prognosefaktoren/ Traditionelle Prognosefaktoren	Seite 32
Tab. 15	Korrelationen traditionelle Prognosefaktoren/ adjuvante Therapien	Seite 33
Tab. 16:	Vergleich von CMF und anthrazyklinhaltigen Schemata in der adjuvanten Therapie des nodal-positiven Mammakarzinoms	Seite 59

## **10. DANKSAGUNG**

Besonders bedanken möchte ich mich an dieser Stelle

Bei Herrn Prof. Dr. med. Henner Graeff und Frau Prof. Dr. med. Marion Kiechle für die Möglichkeit diese Doktorarbeit an ihrer Klinik durchführen zu dürfen, sowie Herrn Prof. Dr. med. Manfred Schmitt für die Unterstützung seitens der klinischen Forschungsgruppe der Frauenklinik.

Bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Nadia Harbeck, für die Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit, für die verlässliche Betreuung der Dissertation und ihre stete Hilfsbereitschaft bei der Durchführung.

Bei Frau Dipl. Stat. Martina Müller, die mich bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit unterstützt hat.

Und schließlich möchte ich mich bei meinen Kindern Florian und Katharina und bei meinen Eltern Christa und Heinrich Goller für ihre grenzenlose Geduld, ihren unerschütterlichen Beistand und ihr großes Vertrauen während der Anfertigung dieser Arbeit bedanken.

## **11. LEBENSLAUF**

*Persönliche Daten:* Goller, Angela Elisabeth Christa

geb. 13.07.1962 in München  
2 Kinder (11 und 12)

### **Ausbildung**

1968 – 1972      Grundschule am Bayernplatz in München  
1972 – 1981      Willi-Graf-Gymnasium in München, Abitur  
1981 – 1983      Ausbildung und Tätigkeit als Schwesternhelferin

### *Studium*

1983 – 1989      Humanmedizin an der Ruhr-Universität-Bochum

### *Weiterbildung*

1989 – 1992      AIP und Assistenzärztin Anästhesiologie und  
Intensivmedizin Evang. Krankenhaus Herne  
1992              Assistenzärztin Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe  
Knappschafts-Krankenhaus Recklinghausen  
1992 – 1998      Assistenzärztin Gynäkologische Abteilung  
Evang. Krankenhaus Witten  
1998              Facharztprüfung vor der Ärztekammer  
Westfalen – Lippe  
1998 – 2000      freiberufliche Tätigkeit als Praxisvertretung in München,  
Augsburg und Rosenheim

### *Niederlassung*

seit 2000              freiberufliche Tätigkeit in eigener frauenärztlicher Einzelpraxis  
Tal 13, 80331 München

### *Promotion*

vorr. 2008              am Klinikum Rechts der Isar der Technischen  
Universität München