

Universität Ulm  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Janni

**Alter der Patientin als prognose- und  
therapierelevanter Faktor beim frühen  
Mammakarzinom**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von  
**Štefan Lukáč**  
aus Košice (Slowakei)

2022

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. Thomas W.P. Friedl

2. Berichterstatter: PD Dr. Konrad Schütze

Tag der Promotion: 17.2.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>V</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 ALTERSBEDINGTE BRUSTVERÄNDERUNGEN .....	1
1.1.1 <i>Pränatale Phase</i> .....	1
1.1.2 <i>Kindliche Phase</i> .....	2
1.1.3 <i>Pubertäre Phase Thelarche</i> .....	2
1.1.4 <i>Erwachsenenalter</i> .....	3
1.1.5 <i>Senium</i> .....	3
1.2 MAMMAKARZINOM UND ALTER.....	3
1.2.1 <i>Tumorgröße und Nodalstatus</i> .....	4
1.2.2 <i>Histologische Subtypen</i> .....	4
1.2.3 <i>Grading und Ki-67</i> .....	4
1.2.4 <i>Rezeptorexpression</i> .....	5
1.2.5 <i>Biologischer Subtyp</i> .....	5
1.2.6 <i>Therapie</i> .....	6
1.2.7 <i>Prognostische Faktoren</i> .....	7
1.3 ÄLTERE VERSUS JÜNGERE PATIENTINNEN.....	8
1.4 ZIELE DER STUDIE .....	8
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>9</b>
2.1 PATIENTINNENKOLLEKTIV .....	9
2.2 SUCCESS-STUDIEN .....	9
2.2.1 <i>Success A</i> .....	9
2.2.2 <i>Success B</i> .....	10
2.2.3 <i>Success C</i> .....	10
2.2.4 <i>Weiterer Verlauf</i> .....	11
2.3 ANALYSIERTE PARAMETER.....	11
2.3.1 <i>Klinische Parameter</i> .....	11
2.3.2 <i>Pathologische Parameter</i> .....	12
2.3.3 <i>Überlebensparameter</i> .....	13
2.4 DATENAUSWERTUNG .....	14
2.4.1 <i>Deskriptive Statistik</i> .....	14
2.4.2 <i>Kreuztabellen</i> .....	14
2.4.3 <i>Überlebensanalysen</i> .....	14
2.5 ETHIK.....	15
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>16</b>
3.1 ÜBERSICHT .....	16

3.1.1	<i>Vergleich der Altersverteilung zwischen den Studien</i> .....	19
3.2	ASSOZIATIONEN ZWISCHEN ALTERSKATEGORIEN UND KLINISCH-PATHOLOGISCHEN FAKTOREN - KREUZTABELLEN ..	20
3.3	UNIVARIABLE ÜBERLEBENSANALYSEN .....	30
3.3.1	<i>Gesamtüberleben</i> .....	30
3.3.2	<i>Krankheitsfreies Überleben (iDFS)</i> .....	31
3.3.3	<i>Brustkrebs-spezifisches Überleben</i> .....	32
3.3.4	<i>Fernmetastasen-freies Überleben</i> .....	33
3.3.5	<i>Lokalrezidiv-freies Überleben</i> .....	34
3.4	ADJUSTIERTE MULTIVARIABLE ANALYSE DES ALTERS UND ÜBERLEBENS.....	35
3.4.1	<i>Gesamtüberleben</i> .....	35
3.4.2	<i>Krankheitsfreies Überleben</i> .....	36
3.4.3	<i>Brustkrebs-spezifisches Überleben</i> .....	38
3.4.4	<i>Lokalrezidiv-freies Überleben</i> .....	39
3.4.5	<i>Fernmetastasen-freies Überleben (DDFS)</i> .....	40
3.5	ZWEI-WEGE INTERAKTIONEN .....	43
3.5.1	<i>Gesamtüberleben</i> .....	43
3.5.2	<i>Krankheitsfreies Überleben</i> .....	44
3.5.3	<i>Brustkrebs-spezifisches Überleben</i> .....	46
3.5.4	<i>Lokalrezidiv-freies Überleben</i> .....	47
3.5.5	<i>Fernmetastasen-freies Überleben</i> .....	48
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>50</b>
4.1	ASSOZIATIONEN DES ALTERS MIT KLINISCH-PATHOLOGISCHEN FAKTOREN .....	50
4.2	ALTER UND ÜBERLEBEN .....	55
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>75</b>
7.1	pTNM-KLASSIFIKATION DES MAMMAKARZINOMS (8. AUFLAGE).....	75
7.2	UICC-STADIENEINTEILUNG DES MAMMAKARZINOMS.....	77
7.3	EINSCHLUSSKRITERIEN DER SUCCESS-STUDIEN.....	78
7.4	AUSSCHLUSSKRITERIEN DER SUCCESS-STUDIEN.....	79
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>81</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>82</b>
<b>10</b>	<b>PUBLIKATIONS LISTE</b> .....	<b>83</b>

## Abkürzungsverzeichnis

BCSS	Brustkrebs-spezifisches Gesamtüberleben (engl.: Breast Cancer Specific Survival)
BRCA	Tumorsuppressor Gen BRCA (engl.: <u>B</u> reast <u>C</u> Aancer)
CI	Konfidenzintervall (engl.: Confidence Interval)
d	Tag im Zyklus der Therapie (engl.: day)
DDFS	Fernmetastasen-freies Überleben (engl.: Distant-Disease Free Survival)
DOC	Docetaxel
DOC-C	Docetaxel mit Cyclophosphamid
DOC-G	Docetaxel mit Gemcitabin
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
Her2	Humaner epidermialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (engl.: human epidermal growth factor receptor 2)
HoR	Hormonrezeptor (Östrogen und Progesteron-Rezeptor)
HR	Hazard Ratio
iDFS	Progressionsfreies Überleben (engl.: invasive Disease Free Survival)
KOF	Körperoberfläche
LFS	Lokalrezidiv-freies Überleben (engl.: Local Recurrence-Free Survival)
NST	Kein spezieller Typ (engl.: No Special Type)
OS	Gesamtüberleben (engl.: Overall Survival)
p	Signifikanzniveau
PIK3CA	Phosphatidylinositol—4,5-Bisphosponat 3-Kinase katalytischer Subeinheit Alfa
qXw	Alle „X“ Wochen
R0	Komplettresektion
RANKL	Rezeptor Aktivator von NF-κB Ligand
TNM	TNM-Tumor, Lymphknoten, Metastase (engl.: Tumor, Node, Metastasis)
TNBC	Tripple-negatives Mammakarzinom
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (franz.: Union internationale contre le cancer)
vs.	versus
WHO	Welt Gesundheitsorganisation (engl.: World Health Organisation)

## **1 Einleitung**

Die weibliche Brustdrüse gehört zu den sich am dynamischsten verändernden Organen während des Lebens einer Frau; somit ist das hochproliferative Gewebe der ideale Boden für die Entstehung von Karzinomen [47]. Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung von Frauen, die laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2020 weltweit circa 2,3 Millionen Frauen betraf und 685 000 Todesfälle verursachte [116]. Diese Diagnose wird in Deutschland etwa 70 000-mal pro Jahr gestellt und 18 890 Frauen sterben jährlich daran [87]. Das Mammakarzinom kann in verschiedenen Phasen des Lebens auftreten, seine Inzidenz aber nimmt mit höherem Alter zu [77,116]. Genetische, epigenetische, biologische und environmentale Faktoren werden als ursächlich für die Erkrankung bzw. den Zeitpunkt der Erkrankung diskutiert [16,59,60,96]. In der Abhängigkeit vom Alter der Patientin wird eine bimodale Verteilung des Mammakarzinoms mit Höhenpunkt etwa im 50. und 70. Lebensjahr vermutet, was seinen Grund in zwei unterschiedlichen Populationen der mammären Zellen haben könnte [6]. Um den Faktor Alter im Kontext des Mammakarzinoms besser darstellen zu können, ist zuerst wichtig, die morphologischen Veränderungen der Brustdrüse im Laufe eines Lebens zu erörtern.

### **1.1 Altersbedingte Brustveränderungen**

#### **1.1.1 Pränatale Phase**

Aus anatomischer Sicht ist die Brustdrüse (*glandula mammaria*) ein Hautadnex im Sinne einer modifizierten Schweißdrüse, die aus dem embryonalen Ektoderm entsteht [80]. In der intrauterinen Phase der Brustentwicklung können die hormonunabhängige und die hormonabhängige Phase unterschieden werden [50].

##### **1.1.1.1 Hormonunabhängige Phase**

Zuerst legt sich das Brustdrüsengewebe in Form von bilateralen Milchleisten an, die sich beim sieben Wochen alten Embryo von der Axilla bis zur Leistenbeuge erstrecken [92]. Später bleiben zwei Epithelknospen im vierten interkostalen Bereich bestehen, die bereits zwei unterschiedliche Populationen der Zellen, die Zentralen und die Basalen, beinhalten [54]. Am Ende des ersten Trimesters infiltrieren die Zellen der Epithelknospe das unterliegende mesenchymale Gewebe, im zweiten Trimenon sprossen die beiden Epithelknospen im Mesenchym vertikal aus und bilden die sekundären Knospen, die einen schmaler Stiel und eine bauchige Endung haben [50,54]. Diese Stiele verformen sich durch

Kanalisation in die Milchgänge (*ducti lactiferi*) mit zwei Zellschichten: den Luminalen, die eine sekretorische Funktion haben, und den basalen Zellen, die sich später in die myoepithelialen Zellen differenzieren [104]. Es bestehen Hinweise darauf, dass Mammakarzinome auf zwei Weisen, abhängig von der Abstammung von luminalen oder basalen Zellen, entstehen können [5]. Außerdem zeigen aktuelle Studien, dass die Reaktivierung der Gene GATA 3 und TBX3, die für die embryonale Brustentwicklung nötig sind, auch in Zellen des Mammakarzinoms nachgewiesen werden kann [119].

#### 1.1.1.2 Hormonabhängige Phase

Um die 34. Schwangerschaftswoche wird die Brustdrüse durch den Einfluss vom maternalem Östrogen prominenter und bei der Untersuchung des Neugeborenen auch palpabel [11,50]. Es gibt sogar Hinweise darauf, dass die erhöhte fetale Östrogenexposition die Grundlagen für die spätere Entwicklung eines Mammakarzinoms schaffen kann [60]. Am Ende der Schwangerschaft hat die fetale Brustdrüse etwa 15 bis 20 Lobuli, von denen jeder einen in die Brustwarze mündenden *ductus lactiferus* hat. Die luminalen und myoepithelialen Zellen sind entwickelt, damit diese ihre Aufgaben der Synthese, Ausschüttung und Kontraktion in der Zukunft ausführen können [104].

#### 1.1.2 Kindliche Phase

Einige Autoren nennen die Zeitspanne von Geburt bis zum Zweiten Lebensjahr „eine Minipubertät“, weil es durch den Abfall der plazentaren Hormone zur Aktivierung der kindlichen Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse kommt und somit ein Überschuss der kindeseigenen Hormone entsteht [86]. In dieser Phase können bereits Rezeptoren der steroidalen Hormone (HoR), Östrogen und Progesteron, nachgewiesen werden. Nach dem Abfall eigener Hormone erfährt die Brustdrüse schließlich eine Involution, die ähnlich den Prozessen in der Menopause ist und ruht vom Alter von zwei Jahren bis zum Beginn der Pubertät [46,86].

#### 1.1.3 Pubertäre Phase *Thelarche*

Die Pubertät verläuft bei der Brustdrüse laut Tanner in fünf Stadien [101]. Das duktales System geht in eine Wachstumsphase, in der sich die Milchgänge verlängern, und in eine Verzweigungsphase, in der eine dichotome Teilung primärer Milchgänge beobachtet werden kann [50]. Einige Jahre nach der ersten Ovulation werden die terminalen lobulären Einheiten gebildet, die die funktionelle Einheit der Brust darstellen. Der Prozess endet um das 20. Lebensjahr [1].

#### 1.1.4 Erwachsenenalter

Es gibt Hinweise darauf, dass die weibliche Brust die vollkommene Differenzierung erst nach der Geburt erstes Kindes erreicht [91]. Somit unterscheidet sich auch histologisch die Struktur zwischen einer Nullipara und einer Gebärende. Bei Frauen, die noch kein Kind geboren haben, dominieren primitive, relativ undifferenzierte, so genannte Typ 1 Lobuli. Im Gegensatz dazu weisen Frauen, die ein oder mehrere Kinder geboren haben, einen höheren Anteil von komplexeren und differenzierteren Lobuli mit einer höheren Anzahl an *ducti lactiferi* in einem Lobulus auf, die als Lobuli Typ 2 und 3 bezeichnet werden. Die Lobuli von Typ 1 zeigen einen höheren Proliferationsindex und können die Entstehung von duktalem Karzinomen fördern [1,90].

Außer den Brustveränderungen, die in und nach der Schwangerschaft geschehen, werden außerdem Veränderungen während der regulären Menstruationszyklen beobachtet. Die Brustdichte nimmt durch die zelluläre Proliferation in der zweiten Zyklushälfte unter dem Einfluss von Progesteron zu [1]. Am Ende des Zyklus folgt ein apoptotischer Abbau des Brustgewebes, wobei nie der Ausgangspunkt des vorherigen Zyklus erreicht wird [4]. Somit wird das Wachstum der Brustdrüse mit jeder Ovulation bis etwa zum 35. Lebensjahr getriggert [48,91]. Im dritten Dezennium erreicht die Brustdrüse den Höhenpunkt ihrer Entwicklung. Danach beginnt eine langsame Involution [48].

#### 1.1.5 Senium

Die natürliche Menopause beginnt um das 50. Lebensjahr [67]. Durch den Verlust von endogenem Östrogen und Progesteron wird die Rückbildung der glandulären Gewebe der Brustdrüse in der Menopause ausgelöst. Die Anzahl von Lobuli und Dukti wird reduziert [46]. Simultan werden das intralobuläre Stroma der Drüse durch Kollagen und das interlobuläre Bindegewebe durch Fettgewebe ersetzt [1,91]. Die Lymphgefäße werden reduziert, die Blutgefäße bleiben aber konstant [48]. Übrig bleiben nur wenige Azini und Milchgänge, die eingebettet sind in dünnen Kollagensträngen und Fettgewebe. Es wurde gezeigt, dass eine adäquate Involution der Brust das Brustkrebsrisiko senkt [71].

### **1.2 Mammakarzinom und Alter**

Unter dem Begriff Mammakarzinom versteht man eine Gruppe von neoplastischen Erkrankungen, die primär aus dem Brustgewebe hervorgehen. Nach Daten der Deutschen Krebsgesellschaft erkrankt eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 64 Jahren liegt. Das Risiko zu

erkranken steigt mit zunehmendem Alter, besonders aber ab dem 50. Lebensjahr [112]. Es bestehen aber Unterschiede bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die abhängig vom Alter, in dem die Diagnose gestellt wurde, sind.

#### 1.2.1 Tumorgröße und Nodalstatus

Das Mammakarzinom wird klinisch und pathologisch nach TNM-Klassifikation in die UICC - Stadien eingeteilt (Anhang) [40]. In vorherigen Studien zeigte sich, dass Patientinnen im höheren Alter deutlich größere Tumoren präsentieren als jüngere [22,30]. Es wurde auch gezeigt, dass ältere ein niedrigeres Nodalstatus aufweisen als die jüngeren Patientinnen, und zwar unabhängig vom Grading [37,81]. Die Häufigkeit der höheren UICC Stadien steigt mit zunehmendem Alter [41].

#### 1.2.2 Histologische Subtypen

Das invasive Karzinom NST (no special type = kein spezieller Typ), früher als duktales Karzinom bezeichnet, ist mit 70-80 % der häufigste histologische Subtyp. Bei über zwei Drittel der NST Karzinome sind HoR auf den Oberflächen der Tumorzellen nachweisbar; eine Her2 Überexpression ist dagegen nur bei ca. 15 % nachweisbar [62]. Lobuläre Mammakarzinome nehmen den zweiten Platz mit 5-15 % der Mammakarzinome [5,70]. Lobuläre Mammakarzinome treten etwas häufiger multifokal oder multizentrisch und bilateral auf. Zu anderen selteneren histologischen Subtypen gehören der medulläre, tubuläre, muzinöse, inflammatorische und weitere Subtypen [62]. Einige Studien zeigen, dass duktales Karzinome häufiger bei jüngeren Patientinnen, besonders unter 39 Jahren, und lobuläre Karzinome vermehrt bei älteren Patientinnen vorkommen [22,30,37,70]. Es wird vermutet, dass dies durch unterschiedliche Pathomechanismen bedingt ist [5].

#### 1.2.3 Grading und Ki-67

Ein wichtiger Teil der pathologischen Beurteilung des Tumorgewebes ist die Definition der Differenzierung im Sinne von Grading. Dabei werden Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoseraten beurteilt und der Tumor in die Stadien nach Ellston und Ellis eingeteilt [35]. Die Tumoren werden als gut (G1), mäßig (G2) und schlecht (G3) differenziert bezeichnet. Ein hohes Grading ist prognostisch ungünstig [62]. Es zeigte sich, dass Mammakarzinom-Patientinnen über 70 Jahre durchschnittlich ein niedrigeres Grading als die unter 40-jährigen aufweisen. [24,37,81].

Der Ki-67, ein Marker der proliferativen Aktivität, gibt den Anteil an teilungsaktiven Zellen im Gewebe an. Die S3- Leitlinie Mammakarzinom sagt, dass eine Bestimmung von Ki-67

durchgeführt werden kann, wobei diese bei der Prognoseabschätzung bei Frauen mit einem HoR-positiven und Her2 negativen Mammakarzinom in Frage der adjuvanten Chemotherapie helfen kann [62]. Es konnte gezeigt werden, dass die Höhe von Ki-67 negativ mit dem Alter korreliert [2].

Gemeinsam haben Ki-67 und Grading, dass beide durch Mitoserate beeinflusst sind. Es konnte gezeigt werden, dass es eine positive Assoziation zwischen Ki-67 und Grading, unabhängig vom histologischen oder biologischen Subtyp, beim Mammakarzinom gibt [64].

#### 1.2.4 Rezeptorexpression

Die Expression von HoR und Her2-Rezeptor durch das Tumorgewebe hat eine signifikante prognostische Bedeutung und zieht therapeutische Konsequenzen nach sich [62]. Östrogenrezeptor und Progesteronrezeptor werden immunhistochemisch am Tumorgewebe bestimmt. Als HoR-positive Tumore definiert die aktuelle Leitlinie die mit mindestens 1% positiven Tumorzellkerne [62]. Her2-Positivität orientiert sich an einer Her2-Protein-Überexpression mit einem Score von 3+; bei einem 2+ Ergebnis wird ein Nachweis von Genamplifikation mittels In-situ-Hybridisierung benötigt. Die Häufigkeit von HoR positiven Tumoren steigt mit zunehmendem Alter und die Her2 Positivität wird reduziert [30,79,81].

#### 1.2.5 Biologischer Subtyp

Um die jeweiligen klinisch-pathologischen Parameter und deren prognostische Relevanz einzuteilen, wurden vier biologische Subtypen des Mammakarzinoms definiert, die man auch als intrinsische Subtypen bezeichnet. Diese wurden 2001 von Sørlie anhand des Genexpressionsmusters beschrieben [95]. Dabei wird durch die klinische Approximation anhand der Parameter als HoR-Expression, Her2-Überexpression und Proliferationsrate, resp. Grading, zwischen: Basal-like, auch triple-negatives Mammakarzinom genannt (TNBC; HoR und Her2 sind nicht ausgebildet), Luminal A (HoR positiv, Her2 negativ und niedrige Proliferation), Luminal B (HoR positiv mit hoher Proliferation und/oder Her2 positiv) und Her2 Typ (Her2 positiv, HoR negativ) unterschieden [62]. Jeder Subtyp hat eine andere Prognose und erfordert eine bestimmte spezifische Therapie. Studien zeigen, dass die Häufigkeit von luminalen Tumoren mit zunehmendem Alter wächst und die TNBC seltener [51]. Auch in jeweiligen Subtypen zeigen sich altersspezifische Unterschiede [105].

### 1.2.6 Therapie

Die Therapie des Mammakarzinoms stellt bei einem frühen Stadium eine kurative Option dar und hat drei Säulen: operative Therapie, systemische Therapie und Strahlentherapie.

#### 1.2.6.1 Die operative Therapie

Eine komplette Entfernung des Tumors mit freien Resektionsgrenzen ist die Basis der operativen Therapie. Unterschieden wird zwischen einer Mastektomie und einer brusterhaltenden Therapie, die mit nachfolgender Radiotherapie der Mastektomie im Hinblick auf das Gesamtüberleben als äquivalent dargestellt wird [62]. Axilläre Interventionen im Sinne einer Sentinelnode-Biopsie und der Axilladisektion gehören ebenfalls zur operativen Therapie des Mammakarzinoms. Studien zeigten, dass Patientinnen im höheren Alter häufiger mastektomiert werden [8,75].

#### 1.2.6.2 Die Systemische Therapie

Unter systemischer Therapie versteht man Chemotherapie, Antikörpertherapie sowie endokrine Therapie. Bei der Chemotherapie wird zwischen adjuvanter und neoadjuvanter (primärer, präoperativer) Therapie unterschieden. Nach aktuellem Stand soll die adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom 18-24 Wochen dauern und wenn möglich ein Anthracyclin und ein Taxan enthalten. Wenn eine Chemotherapie indiziert ist, ist die neoadjuvante Applikation zu bevorzugen, weil diese die Rate an brusterhaltenden Operationen erhöhen kann, Informationen über das Ansprechen des Tumors liefert und postneoadjuvante Konzepte ermöglicht [62]. Bei Her2 positivem Tumor wird diese durch eine Antikörpertherapie (Trastuzumab, Pertuzumab) ergänzt [49]. Bei einem TNBC wird gegebenenfalls Carboplatin zum Taxan ergänzt und nach aktuellen Daten ist, je nach Stadium, die Hinzunahme eines Checkpoint-Inhibitors von Bedeutung [18].

Die endokrine Therapie wird in einem Zeitraum von fünf bis zehn Jahren verabreicht und unterscheidet sich je nach Menopausenstatus. Sie beinhaltet Aromatasinhibitoren (letrozol, anastrozol, exemestan), selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (tamoxifen) und/oder Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga (leuprorelin, goserelin), die das Rezidivrisiko sowie Todesrisiko unabhängig vom Alter der Patientin senken [14]. Die endokrine Therapie kann aufgrund der guten Verträglichkeit bei polymorbiden Patientinnen mit einem HoR-positiven Tumor, die einer Chemotherapie aufgrund des Toxizitätsprofils nicht zugänglich sind, auch die alleinige Therapieform darstellen [62]. Einige retrospektive Daten zeigen, dass Patientinnen mit zunehmendem Alter seltener eine

Chemotherapie erhalten [8,30]. Die Häufigkeit der endokrinen Therapie bleibt konstant im Bezug auf Alterskategorien, obwohl bei konkreten Medikamenten (letrozol und tamoxifen) auch altersspezifische Unterschiede beobachtet werden konnten [30,41].

#### 1.2.6.3 Strahlentherapie

Eine postoperative Bestrahlung der Brust senkt beim frühen Mammakarzinom das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv. Die Effektivität der Strahlentherapie ist unabhängig von tumorspezifischen oder patientenbezogenen Prognosefaktoren [62]. Die Radiatio erfolgt entweder konventionell oder hypofraktioniert. Der erste altersspezifische Unterschied zeigt sich bei einer lokalen Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung), die bei allen Patientinnen bis 50 Jahre und bei denen über 51 Jahren mit einem erhöhten Rückfallrisiko empfohlen wird, damit das lokale Rückfallrisiko gesenkt werden kann [62]. Untersuchungen zeigen, dass ältere Patientinnen seltener eine Strahlentherapie erhalten [8,30].

#### 1.2.7 Prognostische Faktoren

Außer klassischen prognostischen Faktoren, wie Tumorgröße, Nodalstatus, histologischer Typ, Grading, Resektionstatus, intrinsischer Subtyp sowie Adipositas, die gut bekannt sind, kann das Alter auch eine wichtige Rolle spielen [44]. Studien vermuten, dass der Effekt des Alters abhängig von HoR-Status sein kann [68]. Andere Studien vermuten einen Effekt des Alters nur in bestimmten Stadien der Erkrankung [26]. Der Einfluss des Alters auf die Prognose des Mammakarzinoms scheint aber komplex zu sein, da Studien zeigen, dass 30-jährige Patientinnen eine vergleichbare Brustkrebs-spezifische Mortalität haben wie über 60-jährige Patientinnen [53]. Außer einem sekundären durch die oben genannten altersspezifischen Veränderungen in den klinisch-pathologischen Parametern bleibt der Einfluss des Alters selbst unklar.

Ältere Patientinnen mit Mammakarzinom erhalten seltener die Leitlinien-konforme Standardtherapie [8]. Die Untertherapie älterer Patientinnen spiegelt sich in einem schlechteren Gesamtüberleben wider [33]. Ab welchem Alter sich die Prognose der Patientinnen mit einem Mammakarzinom unabhängig von klinisch-pathologischen Parametern verschlechtert, wird aktuell diskutiert. Brandt postulierte eine Grenze von 80 Jahren, während andere Arbeiten zeigen, dass eine schlechtere Prognose bereits ab dem 60. Lebensjahr besteht [15,26]. Chen et al. beschreiben die Datenlage als unklar [23]. Viele vorhandene Studien, die sich mit der altersabhängigen Prognose beschäftigen, sind

retrospektive Analysen, die als Bias eine Untertherapie aufweisen [23]. Andere Studien analysieren Daten aus einem früheren Zeitraum, in dem die Therapie nicht dem heutigen Standard entsprach, weswegen die Übertragung dieser Ergebnisse in die Klinik limitiert ist [26,37]. Es gibt nur wenige Studien, die außer dem Gesamtüberleben auch das rezidiv-freie Überleben anhand des Alters vergleichen. Eine der Studien beschreibt, dass niedriges Alter ein Risikofaktor für ein Rezidiv des Mammakarzinoms darstellt [38]. Zu berücksichtigen ist auch, dass eine 65-jährige Patientin heutzutage aufgrund fortschreitender medizinischer Versorgung eine höhere Lebenserwartung als noch vor 10 Jahren hat.

### **1.3 Ältere versus jüngere Patientinnen**

Ältere Patientinnen zeigen häufiger Tumoren in lokal fortgeschritteneren Stadien, die aber günstigere prognostische Faktoren aufweisen als jüngere Frauen, bei denen häufiger aggressivere Tumoren auftreten. Allerdings werden ältere Patientinnen häufiger untertherapiert, was deren Prognose verschlechtern kann.

### **1.4 Ziele der Studie**

In dieser Studie wird an einem großen Kollektiv von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, die eine adjuvante Standard-Chemotherapie im Rahmen einer klinischen Studie erhalten haben, die Assoziation des Alters mit klinisch-pathologischen Parametern sowie der Einfluss des Alters auf das Überleben untersucht.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientinnenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von insgesamt 8190 Patientinnen mit einem frühen und lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom ausgewertet, die Teilnehmerinnen der SUCCESS A, B und C Studien waren. Die detaillierte beschreibende Darstellung der Patientinnencharakteristika ist Teil der Ergebnisse und befindet sich in Tabelle 1. Alle Patientinnen wurden primär operiert und erhielten adjuvant eine Chemotherapie und weitere Therapien gemäß dem jeweiligen Studienprotokoll.

Um den Faktor Alter zu evaluieren wurden drei Alterskategorien definiert. Patientinnen über 65 Jahre werden allgemein als „älter“ (auf Englisch „elderly“) bezeichnet und werden in vielen demographischen Auswertungen als eine separate Gruppe definiert; diese Patientinnen werden hier als Alterskategorie C apostrophiert. Patientinnen zwischen dem 50. und dem 65. Lebensjahr (mittleres Alter) werden der Alterskategorie B zugeordnet. In der Alterskategorie A werden alle Patientinnen jünger als 50 Jahre zusammengefasst. Diese Alterseinteilung der Patientinnen wurde bereits in mehreren Studien verwendet [66,78].

### 2.2 SUCCESS-Studien

Die Abkürzung SUCCESS kommt aus Englischen und steht für “Simultaneous Study of Gemcitabine-Docetaxel Combination adjuvant treatment, as well as Extended Bisphosphonate and Surveillance-Trial”. Sie bezeichnet eine Reihe von drei Studien (Success A, NCT02181101; Success B, NCT00670878; Success C, NCT00847444), für die zwischen den Jahren 2005-2017 Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom in den Jahren 2005 bis 2017 eingeschlossen wurden. Die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien der drei Success Studien sind im Anhang gelistet.

#### 2.2.1 Success A

Es handelt sich um eine offene, multizentrische, 2x2 faktorielle, randomisiert-kontrollierte, Phase 3-Studie, die als primäres Ziel den Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeit der Patientinnen mit einem frühen primären Mammakarzinom nach adjuvanter Chemotherapie mit oder ohne Gemcitabin hatte. Die Patientinnen erhielten in einem Arm 3 Zyklen von 5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF), Epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF und Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> KOF intravenös (i.v.) alle 3 Wochen (q3w); gefolgt von 3 Zyklen von Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF und Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. d1,8 q3w [FEC

(3x)->DOC-G (3x)]. Im anderen Arm waren die ersten 3 Zyklen identisch, gefolgt aber von 3 Zyklen von nur Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. q3w [FEC (3x)->DOC (3x)]. Das weitere Ziel war der Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeit nach Randomisierung von Patientinnen, die zwei versus fünf Jahre eine osteoprotektive Behandlung mit Zoledronat erhalten hatten. Falls eine adjuvante endokrine Therapie indiziert war, erfolgte diese mit Tamoxifen 20mg täglich p.o. ± Goserelin 3,6 mg q4w s.c oder Anastrozol 1mg täglich p.o. Bei Her2-Positivität erhielten die Patientinnen teils Lapatinib und teils Trastuzumab, da das Zweitgenannte zu Beginn der Studie noch nicht zugelassen war.

### 2.2.2 Success B

Die Studie rekrutierte Patientinnen mit einem Her2 positiven Mammakarzinom. Das primäre Studienziel war der Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeit nach Randomisierung von Patientinnen, die adjuvante Chemotherapie analog der Success A Studie und anschließend eine Her2-zielgerichteten Therapie (Trastuzumab) nach dem Protokoll der ALTO-Studie [85]. Falls eine adjuvante endokrine Therapie indiziert war, erfolgte diese mit Tamoxifen 20mg täglich p.o. ± Goserelin 3,6 mg q4w s.c oder Letrozol 2,5mg täglich p.o.

### 2.2.3 Success C

Die Success C Studie war eine multizentrische, prospektiv randomisierte Phase III-Studie mit dem primären Studienziel eines Vergleichs der rezidivfreien Überlebenszeit von Patientinnen mit einem Her2 negativen Mammakarzinom, die entweder eine anthrazyklinhaltige adjuvante Chemotherapie mit FEC (3x)->DOC (3x) oder eine anthrazyklinfreie adjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. und Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. q3w [DOC-C (6x)] erhalten hatten. In einer zweiten Randomisierung wurden die Patientinnen dann in zwei Gruppen mit einem unterschiedlichen Lebensstil-Interventionsprogramm eingeteilt. Eine Gruppe bekam ein individualisiertes Lebensstil-Interventions-Programm mit dem Ziel einer moderaten Gewichtsreduktion mittels Ernährungsumstellung und körperlicher Aktivität im Rahmen einer zweijährigen standardisierten und strukturierten Telefonintervention, unterstützt durch Schulungsmaterial und Patientinnentagebuch; die andere Gruppe erhielt nur allgemeine Empfehlungen für einen gesunden Lebensstil. Falls eine adjuvante endokrine Therapie indiziert war, erfolgte diese mit Tamoxifen 20mg täglich p.o. ± Goserelin 3,6 mg q4w s.c. oder Exemestan 25mg täglich p.o.

#### 2.2.4 Weiterer Verlauf

Die Patientinnen erhielten in allen 3 Studien eine Strahlentherapie obligat nach einer brusterhaltenden Operation, bei  $\geq 4$  axillären Lymphknotenmetastasen, bei Tumoren  $> 3\text{cm}$ , bei einem multizentrischen Wachstum, bei Lymph- oder Hämangiosis carcinomatosa, bei dem Befall der Pektoralisfaszie oder bei einem Sicherheitsabschnitt am Schnitttrand  $< 5\text{mm}$ . Die adjuvante endokrine Therapie wurde nach den Leitlinienstandards für prä- und postmenopausale Patientinnen mit HoR-positivem Brustkrebs indiziert. Die erste Nachbeobachtungskontrolle erfolgte 4 Wochen nach der letzten Chemotherapie, die nächste sechs Wochen nach der letzten Strahlentherapie. Die weiteren Kontrollen erfolgten analog der üblichen Nachsorge des Mammakarzinoms und zwar in den ersten zwei Jahren alle drei Monate und in den weiteren drei Jahren alle sechs Monate.

### 2.3 **Analysierte Parameter**

Das Ziel unserer Arbeit war zu evaluieren, ob Unterschiede zwischen den drei definierten Alterskategorien in bestimmten klinisch-pathologischen Parametern bestehen und wie sich diese Unterschiede auf die Überlebensparameter auswirken.

#### 2.3.1 Klinische Parameter:

Zuerst wurden biometrische Parameter einer jeden Patientin, wie das Alter in Jahren, die Größe in Metern und das Gewicht in Kilogramm, angegeben. Anhand von Gewicht und Größe wurde für jede Patientin der jeweilige Body-Mass-Index (BMI) in  $\text{kg}/\text{m}^2$  berechnet. Jede Patientin wurde in eine der vier Gewichtskategorien anhand des BMIs nach WHO (Untergewicht:  $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ , Normalgewicht:  $\text{BMI } 18,5\text{-}24,99 \text{ kg}/\text{m}^2$ , Übergewicht:  $\text{BMI } 25\text{-}29,99 \text{ kg}/\text{m}^2$  und Adipositas:  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) eingeteilt [111].

Der Menopausenstatus wurde in prämenopausal und postmenopausal unterschieden. Als prämenopausale Patientin wurde diejenige mit einer regelmäßigen Menstruation definiert, die innerhalb von sechs Monaten nach der zytostatischen Therapie wieder einsetzte, oder eine Patientin mit dem folgenden hormonellen Profil im Serum: Luteinisierendes Hormon  $< 20 \text{ mIE}/\text{ml}$ , Follikelstimulierendes Hormon  $< 20 \text{ mIE}/\text{ml}$  und Estradiol  $> 20 \text{ pg}/\text{ml}$ . Die Art der Operation richtete sich nach den klinischen Standards und wurde für jede Patientin individuell beschlossen. Es wurde unterschieden zwischen brusterhaltenden und ablativen Verfahren. Eine axilläre Intervention wurde nicht miterfasst. Bei jeder Patientin wurde eine komplette Resektion erreicht (R0).

Im Hinblick auf die Kombination der Chemotherapien, die in den oben genannten Dosierungen in den jeweiligen Studien gegeben wurden, konnten die Patientinnen in 3 Gruppen eingeteilt werden: 1. FEC (3x)->DOC (3x) – jeweils einer der beiden Randomisierungsarme in Success A, Success B und Success C; 2. FEC (3x)->DOC-G (3x) – jeweils einer der beiden Randomisierungsarme in Success A und Success B; 3. DOC-C (6x) – einer der beiden Randomisierungsarme in Success C.

Für die antihormonelle Behandlung je nach Studienprotokoll, Her2-zielgerichtete Therapien bei Her2 positiven Tumoren sowie die Anwendung der Strahlentherapie wurde für die Auswertung nur unterschieden, ob die jeweilige Therapie erfolgt ist oder nicht. Leider wurde die antihormonelle Behandlung (Art und Dauer) in den Studien nur unzureichend dokumentiert, da diese hauptsächlich über einen Frauenarzt/eine Frauenärztin und nicht im Studienzentrum erfolgte. An der Stelle muss erwähnt werden, dass Patientinnen basierend auf den jeweiligen Einschlusskriterien in der Success B Studie nur Her2-positive und in der Success C Studie nur Her2-negative Tumore hatten.

### 2.3.2 Pathologische Parameter

Das primäre Tumorstadium (pT1, pT2, pT3, pT4) und der Nodalstatus (pN0, pN1, pN2 und pN3) wurden anhand der Kriterien des revidierten TNM-Klassifikationssystems des American Joint Committee on Cancer und der UICC-Kriterien definiert [34]. Das histologische Grading (G1, G2, G3) wurde nach der Elston-Ellis Modifikation der Scarff-Bloom-Richardson-Kriterien durchgeführt [35]. Beim Hormonrezeptorstatus wurden die Tumoren in positiv oder negativ eingeteilt. Laut Studienprotokollen wurden als hormonrezeptorpositiv Tumore eingestuft, bei denen 10 Prozent oder mehr der Zellen des Tumorgewebes eine Färbereaktion für Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor aufwiesen. Als Her2 positive Tumoren waren solche definiert, die entweder eine starke immunhistochemische Amplifikation von Her2-Rezeptor (3+) oder einen positiven Score der In-Situ-Hybridisation hatten; sonst wurden die Tumoren als Her2 negativ gewertet.

Der biologische Subtyp wurde bei fehlender Bestimmung von Ki-67 auf folgende Weise definiert: Luminal A: HoR positiv, Her2 negativ, G1-2; Luminal B: HoR positiv, Her2 negativ, G3; Her2 Typ: HoR positiv/negativ, Her2 positiv; Triple negatives Mammakarzinom: HoR negativ, Her2 negativ. Die Einteilung des Tumors in den histologischen Typ (duktal, lobulär, andere) erfolgte nach der geltenden histopathologischen Klassifikation.

### 2.3.3 Überlebensparameter

Das Überleben der Patientinnen wurde anhand der folgenden fünf verschiedenen Überlebensparametern analysiert.

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) berücksichtigt alle Todesfälle als Ereignis, die unabhängig von der Ursache während des gesamten Beobachtungsintervalles aufgetreten sind. Für die Berechnung des krankheitsfreien Überlebens (invasive disease-free survival, iDFS) wurde ein Progress der Erkrankung (lokal oder metastasiert) oder der Tod der Patientin als Ereignis gewertet, während DCIS nicht als Ereignis gezählt wurde. Für die Analyse des Brustkrebs-spezifischen Überlebens (breast cancer specific survival, BCSS) wurde nur der Tod einer Patientin als Ereignis berücksichtigt, der eindeutig auf die Brustkrebserkrankung zurückzuführen war (Fortschreiten der Tumorerkrankung, Organversagen bei Fernmetastasen); bei unbekanntem Todesursachen oder Tod aus anderen Gründen wurde die Patientin zum Todeszeitpunkt zensiert. Fernmetastasen-freies Überleben (distant disease-free survival, DDFS) beinhaltet das Auftreten einer Fernmetastase oder den Tod als Ereignis. Für die Berechnung des Lokalrezidiv-freien Überlebens (local recurrence free survival, LFS) wurde nur ein Progress im Bereich der primären Operation als Ereignis gewertet. Dieser Bereich wurde anatomisch wie folgt definiert: Region zwischen Sternum und der linia axillaris anterior, unterhalb der fossa clavicularis inferior und oberhalb des siebten Rippenbogens auf der ipsilateralen Seite. Ein Rezidiv auf dem *musculus pectoralis* oder der Faszie von *musculus serratus lateralis* oder *musculus obliquus externus*, sowie im Bereich der Haut oder axillären bzw. supra/infraclavikulären ipsilateralen Lymphknoten wurde hier ebenfalls als Ereignis für LFS definiert.

Für alle hier berichteten Überlebensanalysen wurde die Überlebenszeit ab dem Datum der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt des Auftretens eines Ereignisses bzw. bis zum letzten Zeitpunkt, an dem ein adäquates Assessment stattgefunden hat, berechnet. Wurde für eine Patientin kein entsprechendes Ereignis dokumentiert, wurde sie zum Zeitpunkt des letzten adäquaten Assessments zensiert.

## 2.4 Datenauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) -Version 26 (SPSS Inc). Alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig und als Signifikanzniveau wurde durchgehend  $\alpha = 0,05$  verwendet; es wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus für multiples Testen durchgeführt.

### 2.4.1 Deskriptive Statistik

Die Charakteristika der Patientinnen in den Alterskategorien wurden mittels Häufigkeitstabellen beschrieben und jeweils in Absolutzahlen sowie in Prozent innerhalb der Alterskategorie angegeben. Die metrischen Variablen (Alter und BMI) wurden für jede Patientin in Jahren respektive  $\text{kg}/\text{m}^2$  erhoben und als Median und Bereich für die jeweilige Alterskategorie angegeben.

### 2.4.2 Kreuztabellen

Die Assoziation zwischen den Alterskategorien und allen genannten kategorialen Parametern wurde mittels Chi-Quadrat-Test in Kreuztabellen analysiert und dies graphisch in Form von Balkendiagrammen dargestellt.

### 2.4.3 Überlebensanalysen

Es wurden die fünf verschiedenen oben beschriebenen Überlebensendpunkte OS, iDFS, BCSS, DDFS, und LFS für die definierten Alterskategorien berechnet. Die Überlebensraten wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven abgebildet und durch einen Log-Rank Test zwischen den Alterskategorien verglichen. Hazard Ratios (HR) mit 95 % Konfidenzintervallen (CI) für die Alterskategorien wurden zunächst mittels univariabler Cox proportional hazard regression Modelle berechnet, wobei die Gruppe der Patientinnen unter 50 Jahren als Referenzkategorie diente. Anschließend wurden mittels multivariabler Cox-Regression Modellen der kumulative voneinander unabhängige Einfluss der beobachteten klinisch-pathologischen kategorialen Parameter inklusive Alterskategorien auf die fünf Überlebensendpunkte analysiert. Um zu untersuchen, ob der Einfluss des Alters auf das Überleben von anderen klinisch-pathologischen Parametern abhängt, wurden die Zwei-Wege-Interaktionen zwischen Alter und den restlichen Parametern untersucht, wobei jeweils ein Cox Regression Modell mit den Haupteffekten von Alter und einem der anderen Parameter sowie der Zwei-Wege Interaktion zwischen den beiden Variablen berechnet wurden.

## **2.5 Ethik**

Ein positives Ethikvotum der jeweils federführenden Ethikkommission liegt für jede Studie vor: Success A: Ludwig-Maximilians-Universität München 076/05, Success B: Ludwig-Maximilians-Universität München 395/07, Success C: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf MC-LKP-319.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Übersicht

Für die Analyse wurden die Daten von insgesamt 8190 Patientinnen mit einem frühen und fortgeschrittenen Mammakarzinom ausgewertet. Der Altersmedian lag bei 54 Jahren (Bereich 19-86). 3094 Patientinnen (37,8 %) waren 50 Jahre oder jünger (Kategorie A), 3703 Patientinnen (45,2 %) waren zwischen 50 und 65 Jahre alt (Kategorie B) und 1393 Patientinnen (17,0 %) waren älter als 65 Jahre (Kategorie C). Der Übersicht der Patientinnen mit ihren klinisch-pathologischen Charakteristika befindet sich in der Tabelle 1.

**Tabelle 1:** Übersicht der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien. und der analysierten Parameter.

FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, DOC-G: Docetaxel mit Gemcitabin, DOC-C: Docetaxel mit Cyclophosphamid.

		Alterskategorien			
		Insgesamt	<50 (Kategorie A)	50-65 (Kategorie B)	>65 (Kategorie C)
<b>Anzahl</b>		8190 (100%)	3094 (37,8 %)	3703 (45,2 %)	1393 (17 %)
<b>Alter [Jahre]</b>	Median	54,0	45,0	58,0	69,0
	Bereich	19-86	19-50	51-65	66-88
<b>Body-Mass-Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	Median	25,53	25,04	26,30	27,0
	Bereich	14,17- 53,91	14,17- 53,33	16,46- 53,91	15,43- 49,01
<b>Body-Mass-Index nach Kategorien [kg/m<sup>2</sup>]</b>	< 18,5 (Untergewicht)	104 (1,3 %)	62 (2 %)	31 (0,8 %)	11 (0,8 %)
	18,5 – 24,99 (Normalgewicht)	3643 (44,5 %)	1792 (57,9 %)	1413 (38,2 %)	438 (31,4 %)
	25 – 29,99 (Übergewicht)	2630 (32,1 %)	798 (25,8 %)	1270 (34,3 %)	562 (40,3 %)
	≥ 30,0 (Adipositas)	1813 (22,1 %)	442 (14,3 %)	989 (26,7 %)	382 (27,4 %)
<b>Menopausenstatus</b>	prämenopausal	3295 (40,2 %)	2807 (90,7%)	487 (13,2 %)	1 (0,1 %)
	postmenopausal	4895 (59,8%)	287 (9,3 %)	3216 (86,8 %)	1392 (99,9 %)

1. Fortsetzung der Tabelle auf der Seite 17.

1. Fortsetzung der Tabelle 1:

		Alterskategorien			
		Insgesamt	<50 (Kategorie A)	50-65 (Kategorie B)	>65 (Kategorie C)
<b>Tumorstadium</b>	pT1	3546 (43,4%)	1432 (46,3 %)	1625 (43,9 %)	489 (35,1 %)
	pT2	4105 (50,1 %)	1516 (49,0 %)	1805 (48,7 %)	784 (56,3 %)
	pT3	402 (4,9%)	113 (3,7%)	205 (5,5 %)	84 (6,0 %)
	pT4	111 (1,4 %)	21 (0,7 %)	55 (1,5 %)	35 (2,5 %)
	unbekannt	26 (0,3%)	12 (0,4 %)	13 (0,4 %)	1 (0,1 %)
<b>Nodalstatus</b>	pN0	3227 (39,4%)	1380 (44,6 %)	1413 (38,2 %)	434 (31,2 %)
	pN1	3667 (44,8%)	1319 (42,6 %)	1748 (47,2 %)	600 (43,1 %)
	pN2	880 (10,7%)	283 (9,1 %)	373 (10,1 %)	224 (16,1 %)
	pN3	383 (4,7 %)	96 (3,1 %)	155 (4,2 %)	132 (9,5 %)
	unbekannt	33 (0,4 %)	16 (0,5 %)	14 (0,4 %)	3 (0,2 %)
<b>Hormonrezeptor- status</b>	negativ	2223 (27,1 %)	837 (27,1 %)	1004 (27,1 %)	382 (27,4 %)
	positiv	5944 (72,6 %)	2247 (72,6 %)	2687 (72,6 %)	1010 (72,5 %)
	unbekannt	23 (0,3 %)	10 (0,3 %)	12 (0,3 %)	1 (0,1 %)
<b>Her2-Status</b>	negativ	6430 (78,5 %)	2422 (78,3 %)	2905 (78,4 %)	1103 (79,2 %)
	positiv	1675 (20 %)	640 (20,7 %)	758 (20,5 %)	277 (19,9 %)
	unbekannt	85 (1,0 %)	32 (1,0 %)	40 (1,1 %)	13 (0,9 %)
<b>Histologischer Typ</b>	invasiv duktal	6248 (76,7 %)	2460 (79,5 %)	2785 (75,2 %)	1039 (74,6 %)
	invasiv lobulär	952 (11,6 %)	273 (8,8 %)	489 (13,2 %)	190 (13,6 %)
	andere	930 (11,4 %)	351 (11,3 %)	416 (11,2 %)	163 (11,7 %)
	unbekannt	24 (0,3 %)	10 (0,3%)	13 (0,4 %)	1 (0,1 %)
<b>Grading</b>	G1	418 (5,1 %)	144 (4,7 %)	211 (5,7 %)	63 (4,5 %)
	G2	3947 (48,2)	1442 (46,6 %)	1825 (49,3 %)	680 (48,8 %)
	G3	3795 (46,3 %)	1497 (48,4 %)	1652 (44,6 %)	646 (46,4 %)
	unbekannt	30 (0,4 %)	11 (0,4%)	15 (0,4 %)	4 (0,3 %)

2. Fortsetzung der Tabelle 1 auf der Seite 18.

## 2. Fortsetzung der Tabelle 1:

		Alterskategorien			
		Insgesamt	<50 (Kategorie A)	50-65 (Kategorie B)	>65 (Kategorie C)
<b>Biologischer Subtyp</b>	Luminal A	3369 (41,1%)	1208 (39,0 %)	1588 (42,9 %)	573 (41,1 %)
	Luminal B	1457 (17,8 %)	560 (18,1 %)	635 (17,1 %)	262 (18,8 %)
	Her2 Typ	1675 (20,5 %)	640 (20,7 %)	758 (20,5 %)	277 (19,9 %)
	Triple negative	1601 (19,5 %)	652 (21,1 %)	681 (18,4 %)	268 (19,2 %)
	unbekannt	88 (1,1 %)	34 (1,1 %)	41 (1,1 %)	13 (0,9 %)
<b>Art der Operation</b>	brusterhaltend	5852 (71,5 %)	2219 (71,7 %)	2702 (73,0 %)	931 (66,8 %)
	ablativ	2027 (24,7 %)	767 (24,8 %)	851 (23,0 %)	409 (29,4 %)
	andere	290 (3,5 %)	99 (3,2 %)	139 (3,8 %)	52 (3,7 %)
	unbekannt	21 (0,3 %)	9 (0,3 %)	11 (0,3 %)	1 (0,1 %)
<b>Chemotherapie</b>	FEC (3x)->DOC (3x)	4109 (50,2 %)	1523 (49,2 %)	1881 (50,8 %)	705 (50,6 %)
	FEC (3x)->DOC-G (3x)	2254 (27,5 %)	916 (29,6 %)	985 (26,6 %)	353 (25,3 %)
	DOC-C (6x)	1827 (22,3 %)	655 (21,2 %)	837 (22,6 %)	335 (24,1 %)
<b>Antihormonelle Therapie</b>	ja	3776 (46,1 %)	1550 (49,5 %)	1634 (44,1 %)	612 (43,9 %)
	nein	4385 (53,5 %)	1530 (50,1 %)	2055 (55,5 %)	780 (56,0 %)
	unbekannt	29 (0,4 %)	14 (0,5%)	14 (0,4 %)	1 (0,1 %)
<b>Her2-gerichtete Therapie</b>	ja	1618 (19,8 %)	618 (20,1 %)	744 (20,2 %)	256 (18,4 %)
	nein	6543 (80,2 %)	2462 (79,9 %)	2945 (79,8 %)	1136 (81,6 %)
	unbekannt	29 (0,4 %)	14 (0,5 %)	14 (0,4 %)	1 (0,1 %)
<b>Strahlentherapie</b>	nein	1239 (15,1 %)	474 (15,3 %)	534 (14,4 %)	231 (16,6 %)
	ja	6922 (99,6 %)	2606 (84,2 %)	3155 (85,2 %)	1161 (83,3 %)
	unbekannt	29 (0,4 %)	14 (0,5 %)	14 (0,4 %)	1 (0,1 %)

### 3.1.1 Vergleich der Altersverteilung zwischen den Studien.

Im Chi-Quadrat Test ( $p < 0,001$ ) für kategoriale Variablen sowie im Kruskal-Wallis-Test ( $p < 0,001$ ) für metrische Variablen zeigte sich, dass die Altersverteilung der jeweiligen Studien unterschiedlich war. Es zeigte sich, dass in der Success A-Studie mehr Frauen unter 50 Jahren und in den Studien Success B und C mehr Frauen über 65 Jahren vertreten waren. Der genaue Vergleich ist in Tabelle 2 zu ersehen.

**Tabelle 2:** Anzahl und Anteil der Patientinnen in den Alterskategorien der jeweiligen Studien

		Studie		
		Success A	Success B	Success C
Alterskategorie	unter 50 Jahren	1527 (40,7 %)	282 (35,5 %)	1285 (35,3 %)
	50-65 Jahren	1636 (43,6 %)	374 (47,2 %)	1693 (46,5 %)
	über 65 Jahren	591 (15,7 %)	137 (17,3 %)	665 (18,3 %)

### 3.2 Assoziationen zwischen Alterskategorien und klinisch-pathologischen Faktoren - Kreuztabellen

Die Ergebnisse des Vergleichs von analysierten klinisch-pathologischen Parametern zwischen den Alterskategorien mittels Chi-Quadrat Test sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Für alle Parameter mit signifikanten Unterschieden zwischen den Alterskategorien werden die Ergebnisse im Folgenden detailliert präsentiert.

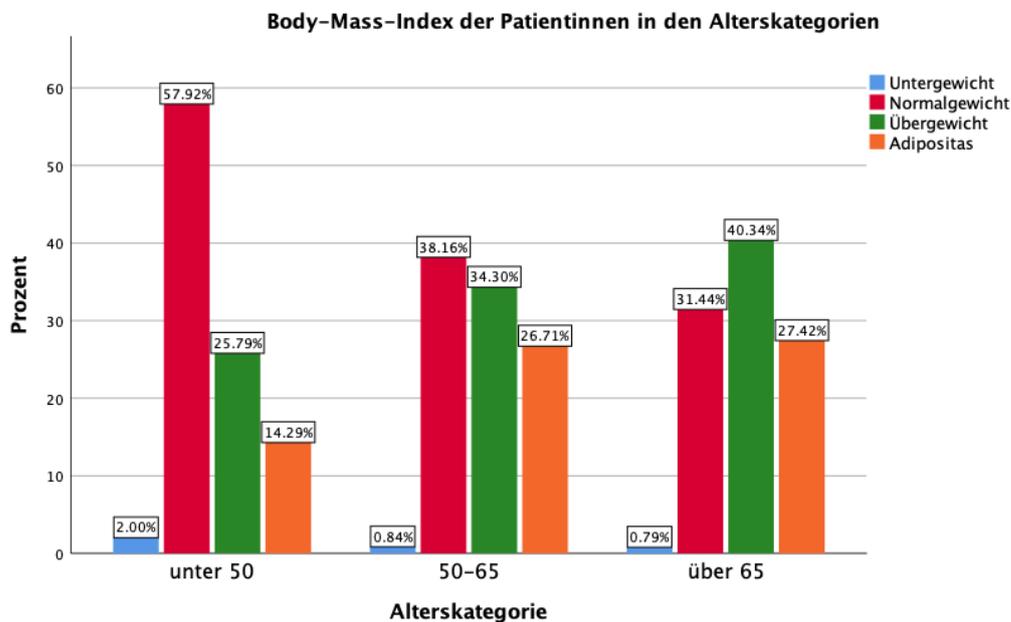
**Tabelle 3:** Zusammenhang zwischen definierten Alterskategorien (unter 50, 50-65, über 65 Jahre) und verschiedenen klinisch-pathologischen Parametern.

FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, DOC-G: Docetaxel mit Gemcitabin, DOC-C: Docetaxel mit Cyclophosphamid.

	<b>Kategorien</b>	<b>Chi-Quadrat nach Person</b>	<b>p*</b>
<b>Body-Mass-Index nach Kategorien [kg/m<sup>2</sup>]</b>	Untergewicht (<18,5), Normalgewicht (18,5-24,99), Übergewicht (25-29,99), Adipositas (>30)	445,31	<0,0001
<b>Menopausenstatus</b>	prämenopausal, postmenopausal	5344,06	<0,0001
<b>Tumorstadium</b>	pT1, pT2, pT3, pT4	82,04	<0,0001
<b>Nodalstatus</b>	pN0, pN1, pN2, pN3	188,22	<0,0001
<b>Hormonrezeptorstatus</b>	positiv/negativ	0,45	0,978
<b>Her2 Status</b>	positiv/negativ	0,40	0,818
<b>Grading</b>	G1, G2, G3	12,53	0,014
<b>Biologischer Subtyp</b>	Luminal A, Luminal B, Her2 Typ, Triple negatives Mammakarzinom	14,47	0,025
<b>Histologischer Typ</b>	lobulär, duktal, andere	38,96	<0,0001
<b>Art der Operation</b>	brusterhaltend, ablativ, andere	23,63	<0,0001
<b>Chemotherapie</b>	FEC (3x)->DOC (3x) FEC (3x)->DOC-G (3x) DOC-C (6x)	13,16	0,011
<b>Antihormonelle Therapie</b>	ja/nein	23,14	<0,0001
<b>Her2-gerichtete Therapie</b>	ja/nein	2,19	0,335
<b>Strahlentherapie</b>	ja/nein	3,691	0,158

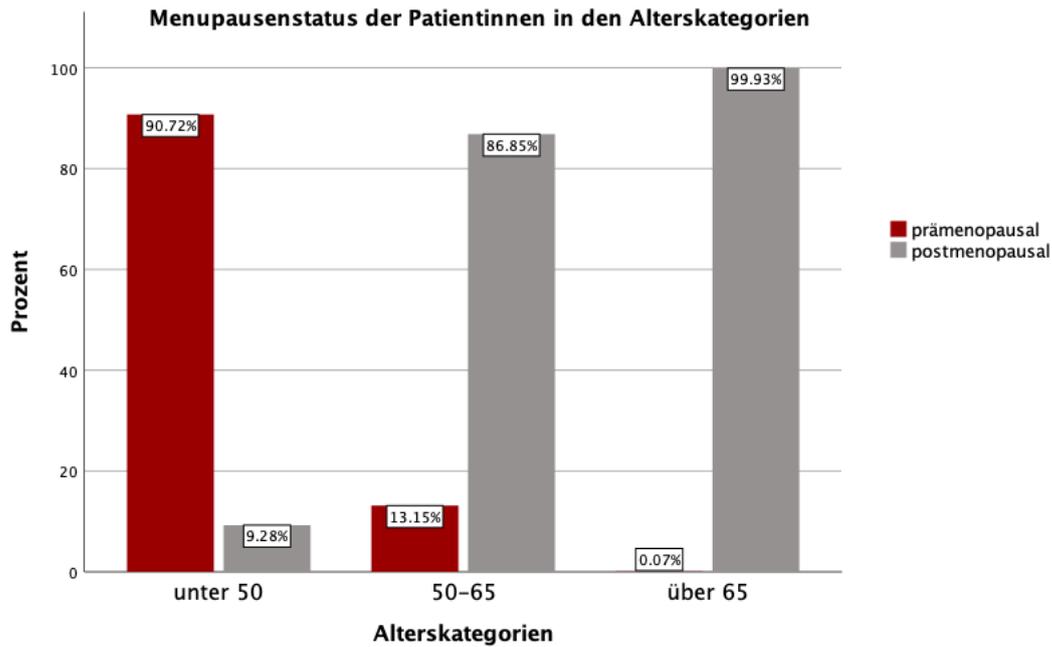
\*ohne fehlende Werte berechnet

Bezüglich der BMI-Kategorien zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Alterskategorien ( $p < 0,0001$ ): 2% der Frauen in der Kategorie A waren untergewichtig versus 0,8 % der Patientinnen in Kategorie B und C. Normalgewichtige Patientinnen bildeten in der Kategorie A 57,9 %, in Kategorie B 38,2 % und in Kategorie C 31,4 %. Übergewicht zeigte sich in 25,8 % der Patientinnen unter 50 Jahren, in 34,3 % der Patientinnen zwischen 50-65 Jahren und in 40,3 % der Patientinnen über 65 Jahren. Adipositas dominierte unter älteren Patientinnen; in der Kategorie C waren 27,4 % und in Kategorie B 26,7 % der Frauen adipös, während nur 14,3 % der Frauen in der Kategorie A an Adipositas litten (Abbildung 1).



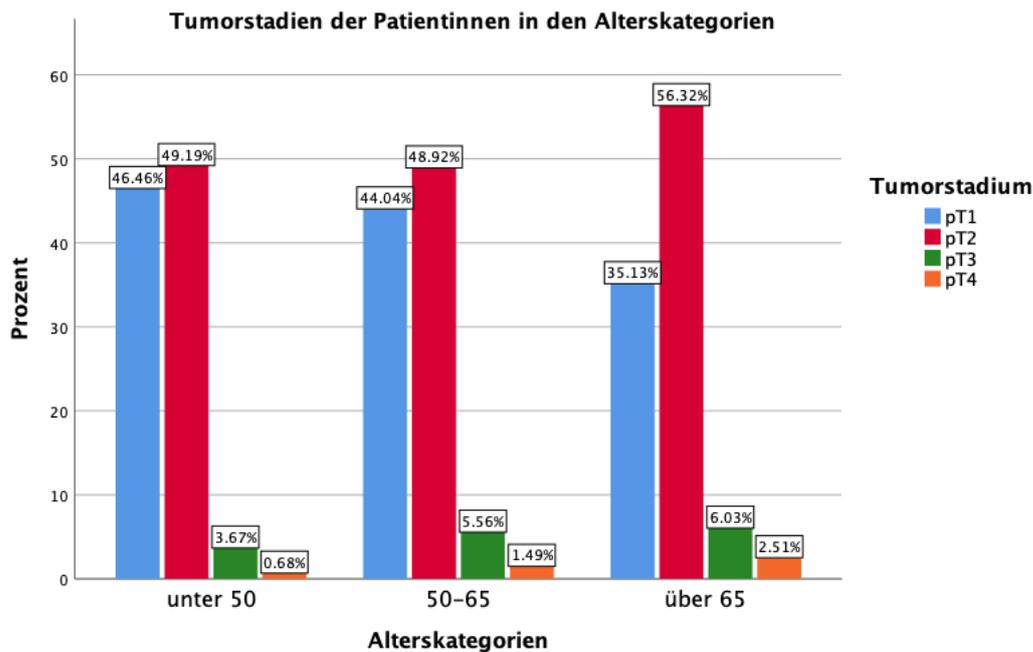
**Abbildung 1:** Body-Mass-Index der Patientinnen in den SUCCESS-Studien mit Mammakarzinom (prozentueller Anteil) in den drei Alterskategorien.

Die Unterschiede zwischen den Alterskategorien bzgl. des Menopausenstatus waren erwartungsgemäß hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ). Prämenopausal waren, wie zu erwarten, hauptsächlich die Patientinnen in der Kategorie A (90,7 %) und in der Kategorie B (13,2 %). Es gab eine prämenopausale Patientin in der Gruppe der über 65-jährigen, die mit 0,01% dieser Gruppe anzugeben ist. Postmenopausale Patientinnen waren zu 9,3 % in der Kategorie A, in der 86,8 % in der Kategorie B und in 99,9 % in der Kategorie C vertreten. Die Übersicht bietet die Abbildung 2.



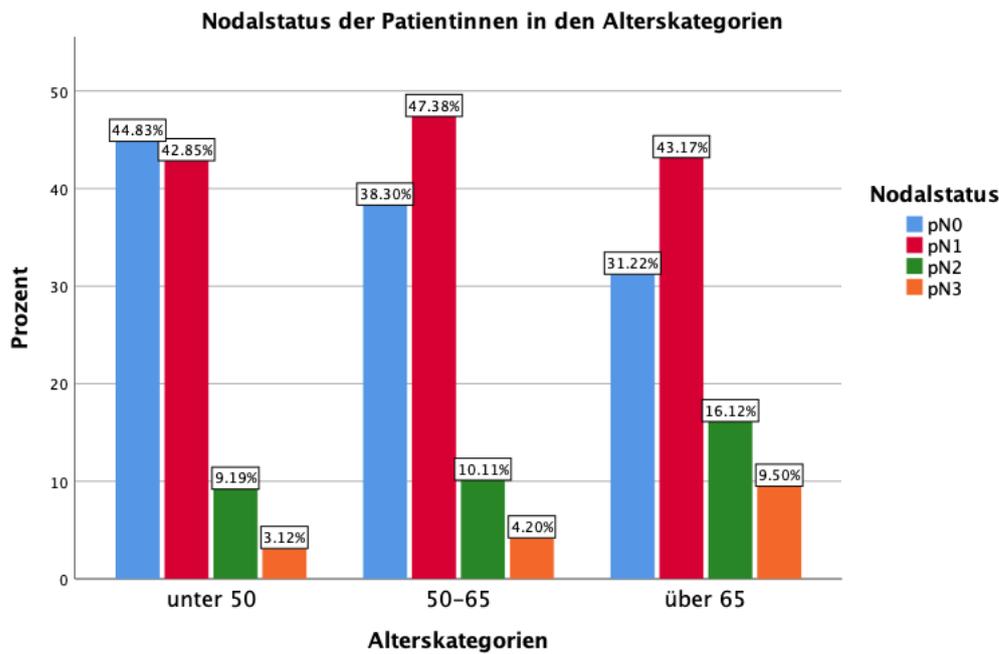
**Abbildung 2:** Menopausenstatus der Patientinnen in den SUCCESS-Studien mit Mammakarzinom (prozentueller Anteil) in den drei Alterskategorien.

Zwischen den analysierten Alterskategorien zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede auch bzgl. der Tumorstadien ( $p < 0,0001$ ). Tumor im Stadium pT1 hatten 43,3 % der Frauen in der Kategorie A, 43,9 % der Frauen in der Kategorie B und 35,1 % der Frauen der Kategorie C. In allen Kategorien dominierten die Tumoren im Stadium pT2: 49,0% der Patientinnen der Kategorie A; 48,7 % der Kategorie B und 56,3 % der Patientinnen in der Kategorie C. Die Tumoren im Stadium pT3 hatten 4,9 % der Patientinnen unter 50 Jahren; 3,7 % der Patientinnen zwischen 50-65 Jahren und 6,0 % der Patientin über 60 Jahren. Stadium pT4 dominierte bei den ältesten Patientinnen. In der Kategorie C hatten dieses 2,5 % Patientinnen, in der Kategorie B 1,5 % Patientinnen und 0,7 % der Frauen der Kategorie A. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 3 dargestellt.



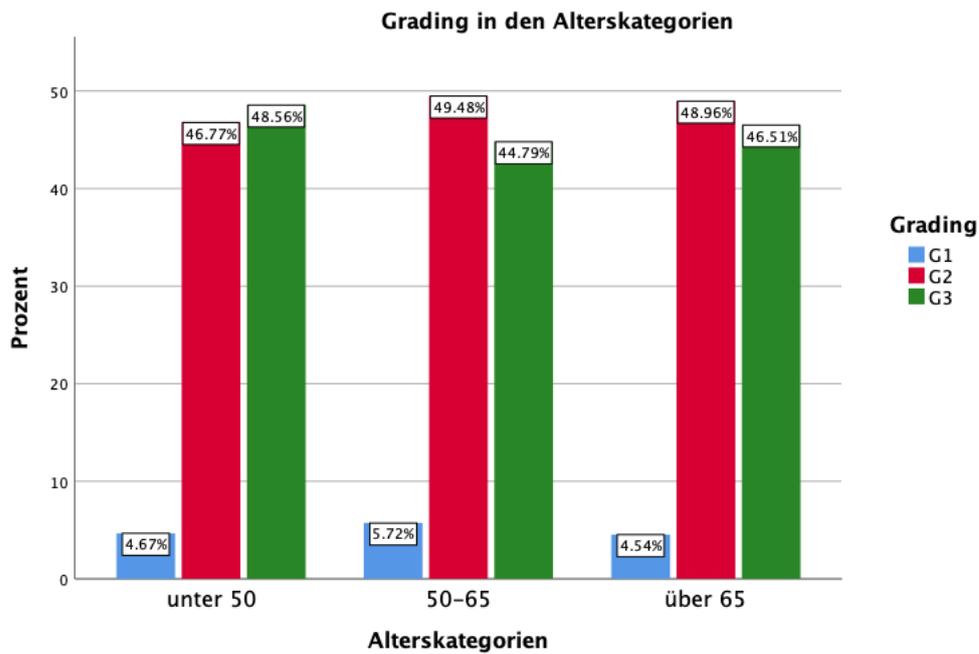
**Abbildung 3:** Tumorstadien der Patientinnen in den SUCCESS-Studien mit Mammakarzinom (prozentueller Anteil) in den drei Alterskategorien.

Der Nodalstatus unterschied sich auch signifikant zwischen den Alterskategorien ( $p < 0,0001$ ). Einen unauffälligen Nodalstatus (pN0) hatten 44,6 % der Patientinnen der Kategorie A, 38,2 % der Patientinnen der Kategorie B und 31,2 % in der Kategorie C. Der pN1-Status zeigte sich bei 42,6 % der Frauen in der Kategorie A, bei 47,2 % der Frauen der Kategorie B und bei 43,1 % der Frauen der Kategorie C. 9,1 % der Frauen unter 50 Jahren hatten einen Nodalstatus von pN2, genauso wie 10,1 % der Frauen zwischen 50-65 und 16,1 % Frauen über 65 Jahren. Das Stadium pN3 überwiegte in der Gruppe der ältesten Patientinnen mit 9,5 %, gefolgt von 4,2 % unter Patientinnen zwischen 50-65, und am wenigstens wurde dieses bei den Patientinnen unter 50 Jahren (3,1 %) beobachtet (Abbildung 4).



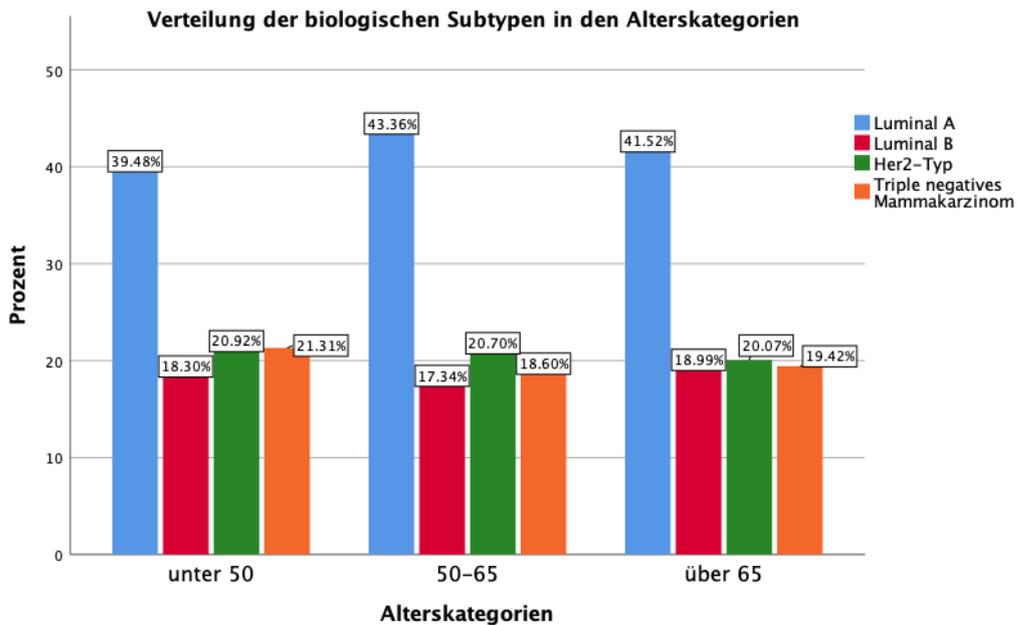
**Abbildung 4:** Nodalstatus der Patientinnen in den SUCCESS-Studien mit Mammakarzinom (prozentueller Anteil) in den drei Alterskategorien.

Es zeigten sich auch signifikante Unterschiede zwischen den Alterskategorien bzgl. des Gradings ( $p < 0,05$ ). Die gut differenzierten Tumoren (G1) waren besonders in der Kategorie B mit 5,7% vertreten, in der Kategorie A mit 4,7 % und in der Kategorie C mit 4,5 % eher seltener. Die mittelgradig-differenzierten Tumoren (G2) lagen in der Kategorie A bei 46,6%, in der Kategorie B bei 49,3% und in der Kategorie C bei 48,8 %. Die schlecht-differenzierten Tumoren (G3) dominierten bei Frauen unter 50 Jahren mit 48,4 %, bildeten 44,6 % bei den Frauen zwischen 50-65 und 46,4 % bei Frauen über 65 Jahren.



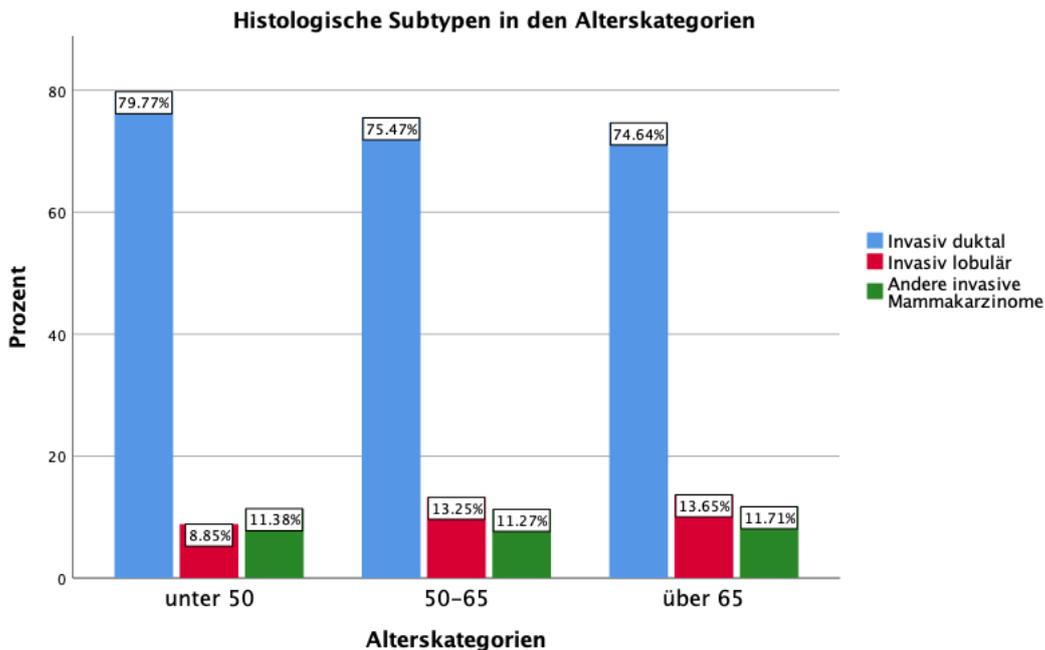
**Abbildung 5:** Grading der Tumoren der Patientinnen in den SUCCESS-Studien mit Mammakarzinom (prozentueller Anteil) in den Alterskategorien.

Die Verteilung der biologischen Subtypen unterschied sich ebenfalls signifikant zwischen den Alterskategorien ( $p < 0,05$ ). Den Luminal A Subtyp hatten 39,0 % der Frauen in der Kategorie A, 42,9 % der Frauen der Kategorie B, und 41,1 % der Frauen der Kategorie C. Den Luminal B Subtyp hatten 18,1 % der Frauen unter 50 Jahren, 17,1% der Frauen zwischen 50 und 65 und 18,8 % der Frauen über 65 Jahren. Den Her2 Typ hatten 20,7 % der Frauen in der Kategorie A, 20,5 % in der Kategorie B und 19,9 % in der Kategorie C. TNBC überwiegt bei den Frauen unter 50 Jahren mit einem Anteil von 21,1 % gegenüber 18,4 % bei Frauen zwischen 50-65 Jahren und 19,2 % bei Frauen über 65 Jahren. Die entsprechende Übersicht bietet die Abbildung 6.



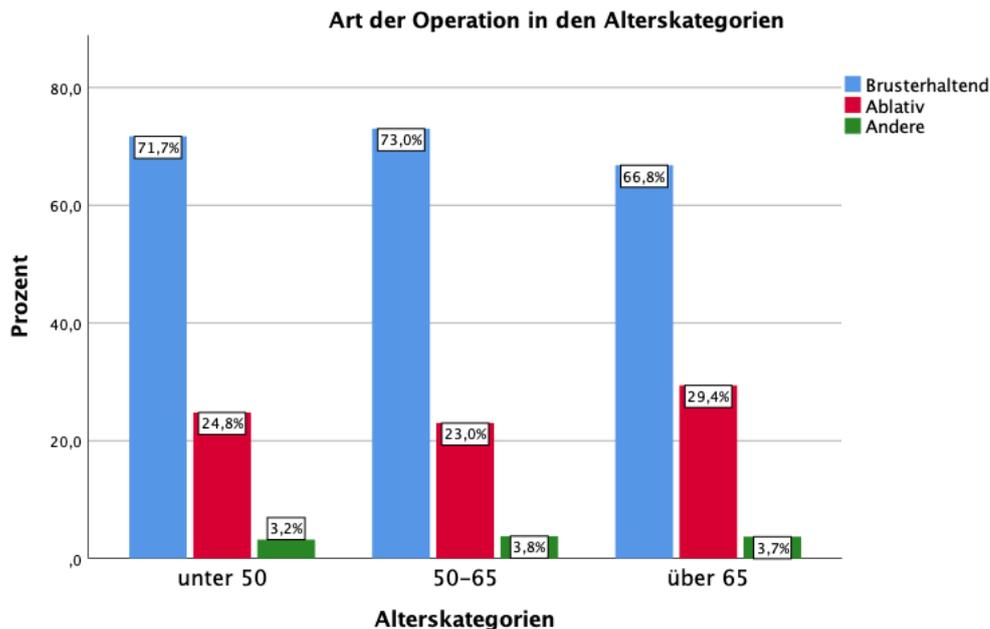
**Abbildung 6:** Biologische Subtypen der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien (prozentueller Anteil) in der jeweiligen Alterskategorie.

Ein duktales Karzinom hatten 79,5%, 75,2% respektive 74,6 % der Frauen der Kategorien A, B respektive C. Ein lobuläres Mammakarzinom fand sich bei 8,8%, 13,2% und 13,6 % der Patientinnen in gleichen Kategorien. Eine andere Histologie hatten 11,3%, 11,2% und 11,7 % der Frauen ( $p < 0,001$ ). Der Vergleich ist in der Abbildung 7 dargestellt.



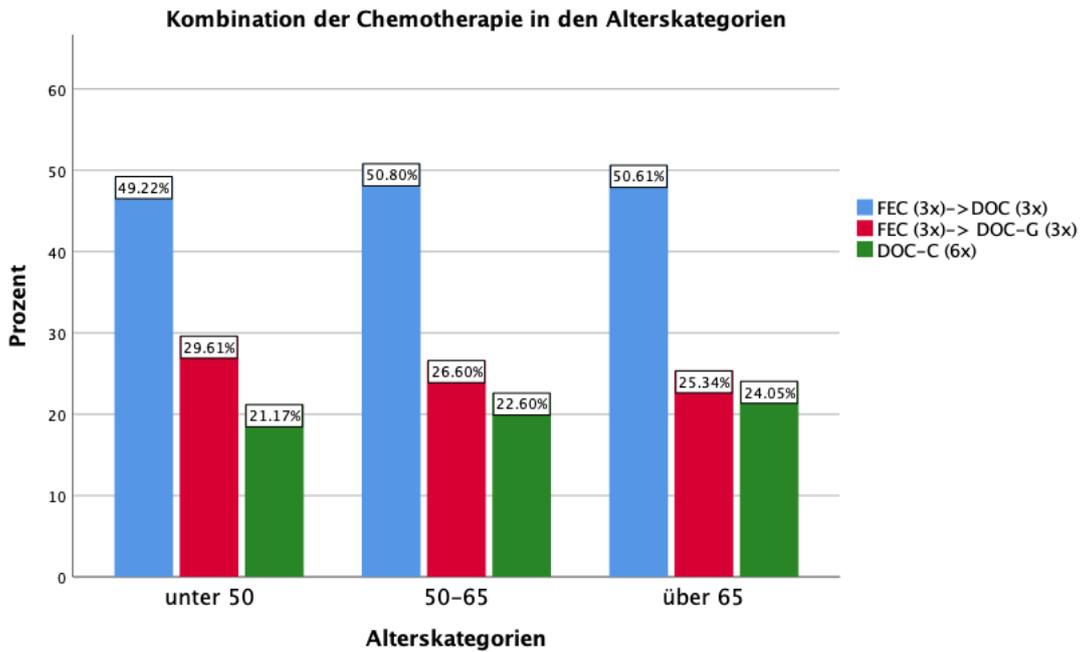
**Abbildung 7:** Histologische Subtypen der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien (prozentueller Anteil) in der jeweiligen Alterskategorie.

Unterschiede zeigten sich auch im Hinblick auf Art der Operation ( $p < 0,0001$ ). Dominiert hat das brusterhaltende Verfahren, das 71,7 % der Frauen unter 50 Jahren, 73,0 % der Frauen zwischen 50 und 65 Jahren und 66,8 % der Frauen über 65 Jahren absolvierten. Ein ablatives Verfahren erhielten 24,8 % der Frauen unter 50 Jahren, 23,0 % der Frauen zwischen 50 und 65 Jahren, aber hauptsächlich die Frauen über 65 Jahren mit 29,4%. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 8 zusammengefasst.



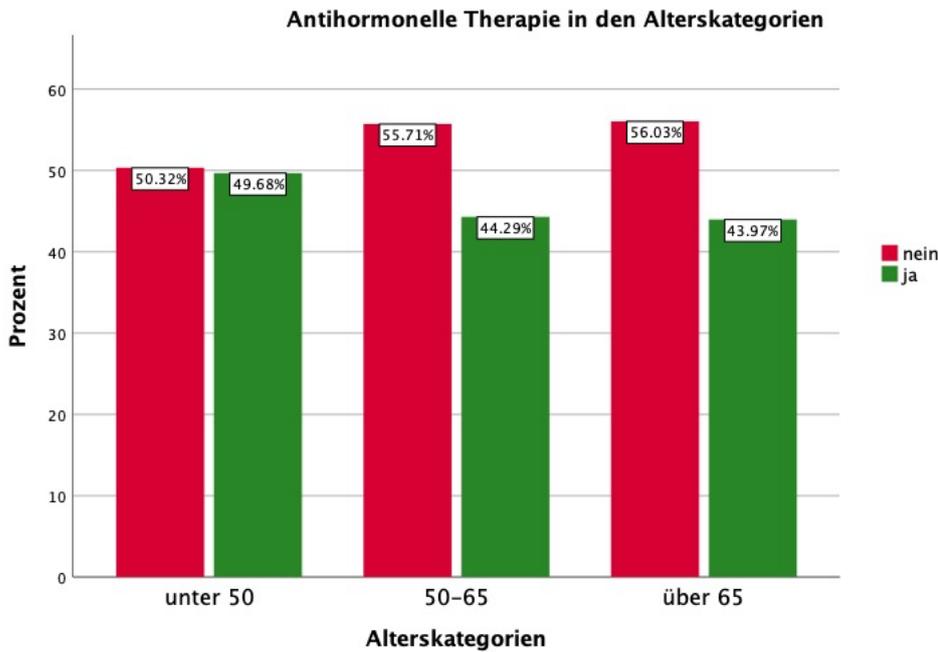
**Abbildung 8:** Art der Operation der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien (prozentueller Anteil) in der jeweiligen Alterskategorie.

Es gab signifikante Unterschiede zwischen den Kategorien bezüglich der Art der Chemotherapie ( $p < 0,05$ ). Die Standardtherapie mit FEC (3x)->DOC (3x) bekamen 49,2 % der Frauen unter 50 Jahren, 50,8 % der Frauen zwischen 50 und 65 Jahren und 50,6 % der Frauen über 65 Jahren. Die Kombination von FEC (3x)->DOC-G (3x) wurde 29,6 % der Frauen in der Kategorie A, 26,6 % der Frauen der Kategorie B und 25,3 % der Frauen in der Kategorie C verabreicht. Das nur in der SUCCESS C Studie verwendete Schema DOC-C (6x) war besonders in der ältesten Gruppe dominant, und zwar erhielten dieses 24,1 % der Frauen über 65 Jahren, 22,6 % der Frauen zwischen 50-65 Jahren und 21,2 % der Frauen unter 50 Jahren. Eine Übersicht ist in Abbildung 9 zu ersehen.



**Abbildung 9:** Kombination der Chemotherapie der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien (prozentueller Anteil) in der jeweiligen Alterskategorie.

Die Unterschiede zeigten sich auch im Hinblick auf die antihormonelle Therapie ( $p < 0,001$ ). Diese bekamen 49,5 % % der Frauen unter 50 Jahren, 44,1 % der Frauen zwischen 50-65 und 43,9 % der Frauen über 65 Jahren. Die grafische Darstellung dazu ist in der Abbildung 10 zu ersehen.



**Abbildung 10:** Antihormonelle Behandlung der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien (prozentueller Anteil) in der jeweiligen Alterskategorie.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Alterskategorien bzgl. der Verabreichung einer Her2-gerichteten Therapie, der Applikation der Strahlentherapie und im Hinblick auf HoR-Status und Her2-Status.

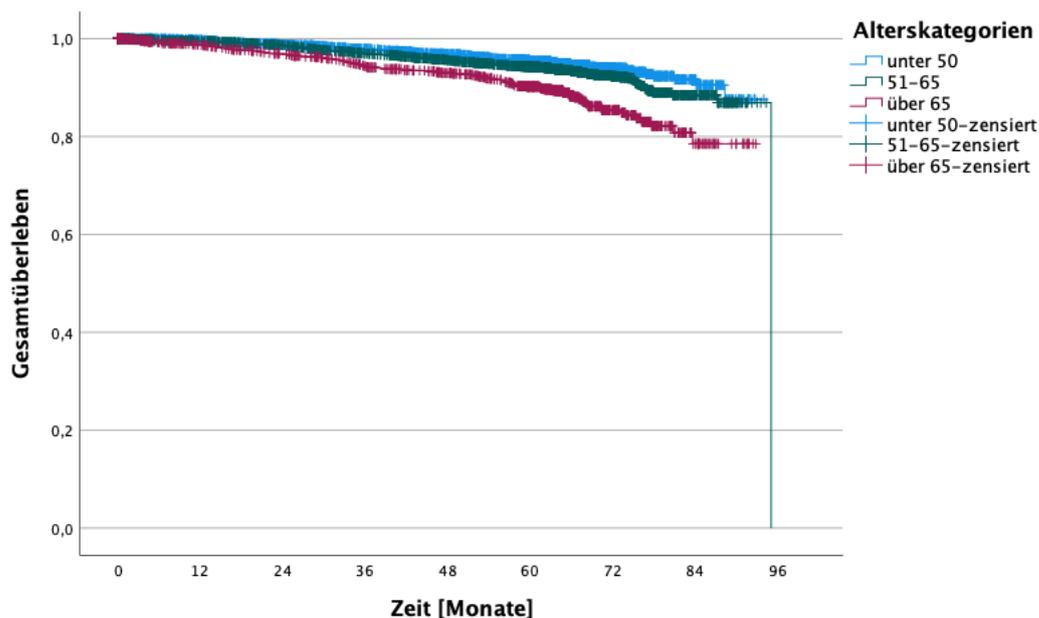
### 3.3 Univariable Überlebensanalysen

#### 3.3.1 Gesamtüberleben

Der mediane Beobachtungszeitraum betrug für das OS 64,2 Monate. Insgesamt sind 510 Patientinnen (6,2 %) während des Beobachtungsintervalles gestorben, 142 davon in Kategorie A (4,6 %), 224 in Kategorie B (6,0 %) und 144 in Kategorie C (10,3 %). Beim Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den 3 Alterskategorien zeigte sich ein signifikanter Unterschied (log-rank=57,43;  $p < 0,0001$ ). Paarweise Vergleiche zeigten ein signifikant schlechteres OS der Patientinnen in der Kategorie B und in der Kategorie C im Vergleich zur Kategorie A (Cox-Regression;  $p = 0,013$  und  $p < 0,0001$ ), sowie ein schlechteres Gesamtüberleben der Patientinnen in Kategorie C im Vergleich zu Patientinnen der Alterskategorie B (log-rank;  $p < 0,0001$ ). Die HR und 95% CIs sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 11 zu finden.

**Tabelle 4:** Vergleich des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

Alterskategorie	5-Jahre kumulatives Überleben	Hazard Ratio	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
<50	0,955	Referenz		
50-65	0,943	1,304	1,057-1,610	0,013
>65	0,904	2,340	1,856-2,951	< 0,0001
Signifikanz des Faktors Alter in Cox-Regression				< 0,0001



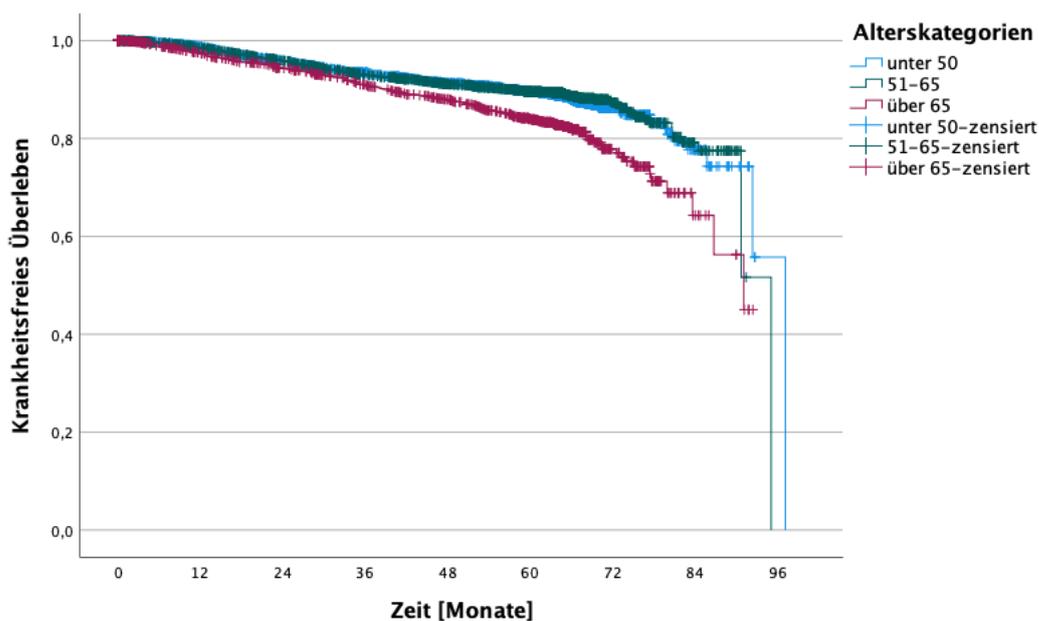
**Abbildung 11:** Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien nach Alterskategorien.

### 3.3.2 Krankheitsfreies Überleben (iDFS)

Ein Progress oder Tod wurde bei insgesamt 904 (11%) der Patientinnen beobachtet und zwar bei 318 (10,3%) der Frauen unter 50 Jahren, bei 369 (10%) der Frauen zwischen 50 und 65 Jahren und bei 217 (15,6 %) der Frauen über 65 Jahren. Die mediane Beobachtungszeit betrug 63,3 Monate. Beim Vergleich von iDFS zwischen den Alterskategorien konnte auch ein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden (log-rank=38,90;  $p < 0,0001$ ). Paarweise Vergleiche zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Kategorien A und C (Cox-Regression;  $p < 0,0001$ ), wobei die älteren Patientinnen ein um fast 60 % höheres Risiko für Progress oder Tod als die Frauen in der Kategorie A hatten (Tabelle 5). Vergleich der Kategorien B und C war auch signifikant (log-rank;  $p < 0,0001$ ). Vergleich zwischen Kategorie A und B ergab allerdings keinen signifikanten Unterschied (Cox-Regression;  $p = 0,66$ ). Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Abbildung 12.

**Tabelle 5:** Vergleich von krankheitsfreiem Überleben der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

Alterskategorie	5-Jahre kumulatives Überleben	Hazard Ratio	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
<50	0,894	Referenz		
50-65	0,894	0,967	0,832-1,124	0,660
>65	0,843	1,587	1,335-1,887	< 0,0001
Signifikanz des Faktors Alter in Cox-Regression				< 0,0001



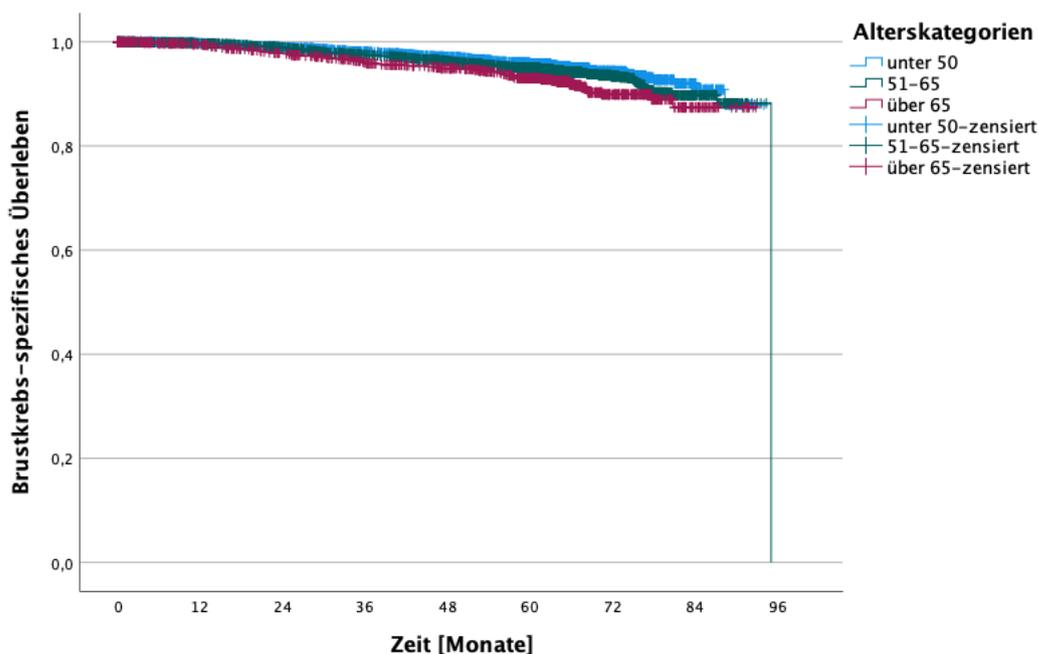
**Abbildung 12:** Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsfreien Überlebens der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

### 3.3.3 Brustkrebs-spezifisches Überleben

Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 64,28 Monate. Aufgrund des Mammakarzinoms sind 132 (4,3%) der Patientinnen unter 50 Jahren, 194 (5,2%) der Frauen zwischen 50 und 65 Jahren und 96 (6,9%) der Frauen über 65 Jahren gestorben. Der Vergleich von BCSS zwischen den Alterskategorien ergab ebenfalls signifikante Unterschiede (log-rank= 15,267;  $p < 0,001$ ). Paarweise Vergleiche zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Kategorien A und C (Cox-Regression;  $p < 0,001$ ) und zwischen Kategorie B und C (log-rank  $p = 0,009$ ), während sich der BCSS zwischen den Kategorie A und B nicht signifikant unterschied (Cox-Regression;  $p = 0,087$ ). Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Die graphische Darstellung von BCSS befindet sich in Abbildung 13.

**Tabelle 6:** Vergleich des Brustkrebs-spezifischen Überlebens der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

Alterskategorie	5-Jahre kumulatives Überleben	Hazard Ratio	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
<50	0,959	Referenz		
50-65	0,950	1,213	0,972-1,514	0,087
>65	0,931	1,680	1,292-2,186	< 0,001
Signifikanz des Faktors Alter in Cox-Regression				< 0,0001



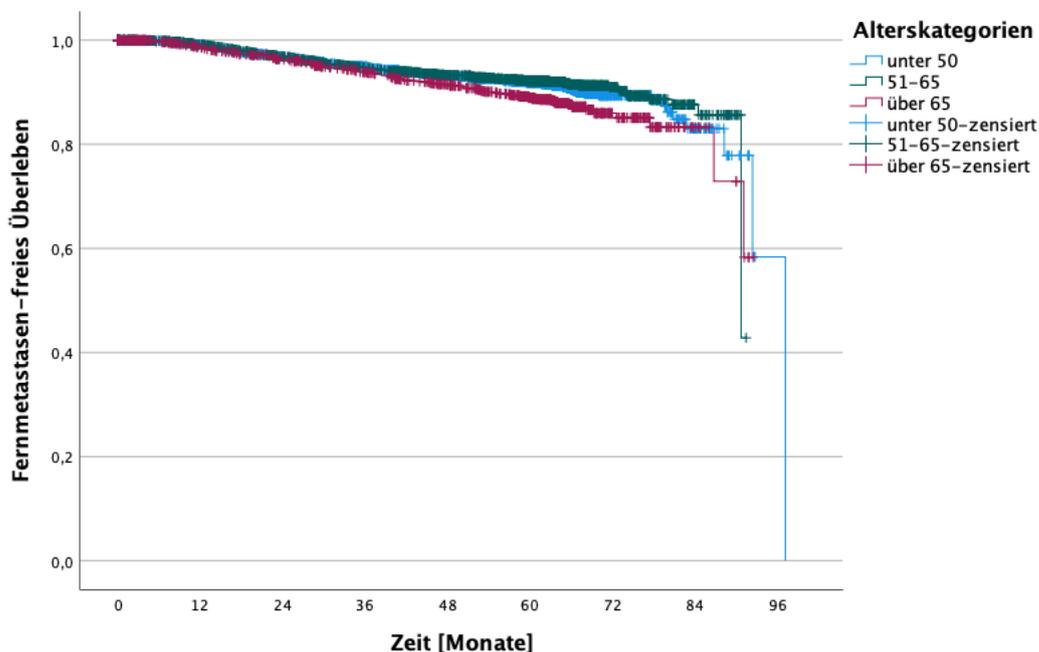
**Abbildung 13:** Kaplan-Meier-Kurve des Brustkrebs-spezifischen Überlebens der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

### 3.3.4 Fernmetastasen-freies Überleben

Bei einer medianen Beobachtungszeit von 63,4 Monaten kam es zum Nachweis von Metastasen bei 245 (7,9%) der Frauen unter 50 Jahren, bei 268 (7,2%) der Frauen zwischen 50 und 65 Jahren und bei 140 (10,1%) der Frauen über 65 Jahren. Der Gesamtvergleich im log-rank Test zeigte auch hier einen signifikanten Unterschied zwischen den Alterskategorien (log-rank=13,854;  $p < 0,001$ ), der in Abbildung 14 dargestellt ist. Die Frauen in Kategorie C hatten auch bei DDFS um etwa 35 % höheres Risiko als die Frauen in Kategorie A (Cox-Regression;  $p = 0,005$ ), was in Tabelle 7 beschrieben ist. Ein Vergleich der Kategorien B und C ergab auch einen signifikanten Unterschied (log-rank;  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 7:** Vergleich des Fernmetastasen-freien Überlebens der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

Alterskategorie	5-Jahre kumulatives Überleben	Hazard Ratio	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
<50	0,917	Referenz		
50-65	0,921	0,918	0,772-1,093	0,337
>65	0,893	1,346	1,093-1,656	0,005
Signifikanz des Faktors Alter in Cox-Regression				< 0,0001



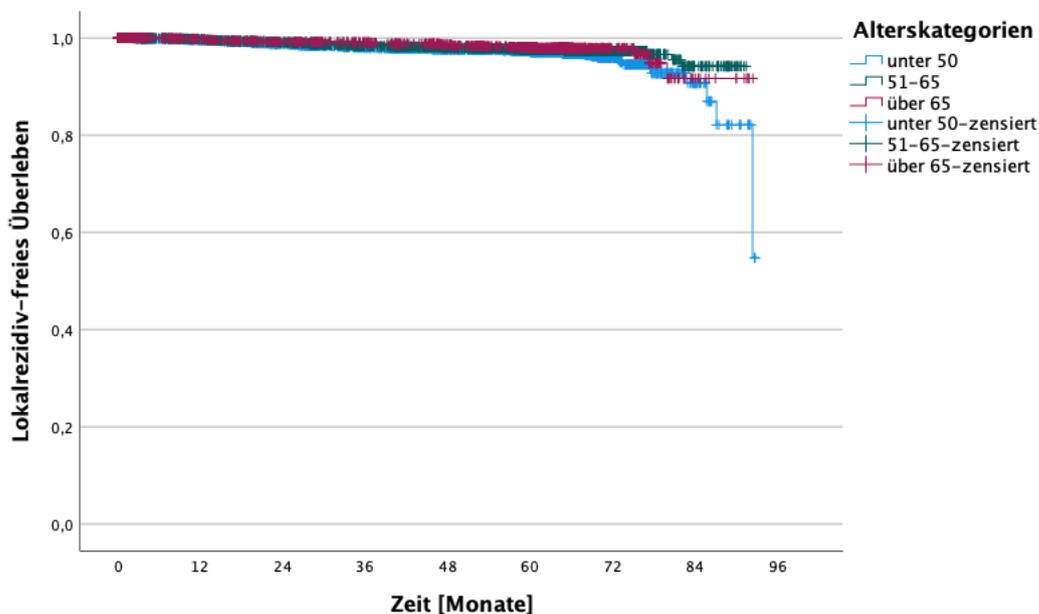
**Abbildung 14:** Kaplan-Meier-Kurve des Fernmetastasen-freien Überlebens der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

### 3.3.5 Lokalrezidiv-freies Überleben

Das LFS war der einzige Überlebensendpunkt, bei dem es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Alterskategorien weder im Gesamtvergleich (log-rank=5,479; p=0,065), noch im paarweisen Vergleich (Cox-Regression) bei einer medianen Beobachtungszeit von 63,48 Monaten gab. Zum Lokalrezidiv kam es bei 90 (2,9 %) der Frauen unter 50 Jahren, 81 (2,2%) der Frauen zwischen 50 und 65 Jahren und 25 (1,8%) der Frauen über 65 Jahren. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 8 und in Abbildung 15 dargestellt.

**Tabelle 8:** Vergleich vom Lokalrezidiv-freien Überleben der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

Alterskategorie	5-Jahre kumulatives Überleben	Hazard Ratio	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
<50	0,972	Referenz		
50-65	0,977	0,751	0,556-1,015	0,062
>65	0,981	0,648	0,416-1,009	0,055
Signifikanz des Faktors Alter in Cox-Regression				0,066



**Abbildung 15:** Kaplan-Meier-Kurve des Lokalrezidiv-freien Überlebens der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

### 3.4 Adjustierte multivariable Analyse des Alters und Überlebens

Der Einfluss des Alters auf die Überlebensparameter wurde zusammen mit weiteren Kofaktoren in den multivariablen Analysen untersucht. Ziel dieser Analysen war es zu untersuchen, ob der in den univariablen Cox Regressionen gefundene signifikante Einfluss des Alters auf das Überleben auch bei Adjustierung mit anderen prognostischen Faktoren erhalten bleibt; zudem sollte hiermit auch analysiert werden, welche der Faktoren einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf die verschiedenen Überlebensendpunkte ausüben.

#### 3.4.1 Gesamtüberleben

Der Faktor Alter zeigte in der multivariablen Analyse keinen signifikanten Effekt auf OS. Signifikant waren aber Tumorstadium, Nodalstatus, HoR-Status, Grading und Anwendung der Strahlentherapie (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Multivariablen Cox-Regression Modell des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

CI: Konfidenz Intervall, p: Signifikanz, vs.: versus, FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, DOC-G: Docetaxel mit Gemcitabin, DOC-C: Docetaxel mit Cyclophosphamid.

Parameter	Kategorien	Hazard Ratio (95 % CI)	p
<b>Alter</b>			0,070
	50-65 vs. <50	1,019 (0,722-1,438)	0,914
	>65 vs. <50	1,313 (0,894-1,930)	0,165
<b>Menopausenstatus</b>	postmenopausal vs. prämenopausal	1,189 (0,845-1,674)	0,320
<b>Body-Mass-Index</b>			0,094
	Normalgewicht vs. Untergewicht	0,640 (0,283-1,447)	0,284
	Übergewicht vs. Untergewicht	0,657 (0,289- 1,493)	0,316
	Adipositas vs. Untergewicht	0,820 (0,359-1,870)	0,637
<b>Art der Operation</b>			0,302
	ablative vs. brusterhaltend	1,166 (0,933-1,458)	0,178
	andere vs. brusterhaltend	0,832 (0,438-1,580)	0,575
<b>Tumorstadium</b>			<0,0001
	pT2 vs. pT1	1,705 (1,385-2,100)	<0,0001
	pT3 vs. pT1	2,023 (1,413-2,896)	0,0001
	pT4 vs. pT1	2,547 (1,548-4,191)	0,0002

Fortsetzung der Tabelle 9 auf der Seite 36.

Fortsetzung der Tabelle 9.

Parameter	Kategorien	Hazard Ratio (95 % CI)	p
<b>Nodalstatus</b>			<0,0001
	pN1 vs. pN0	2,008 (1,583-2,548)	<0,0001
	pN2 vs. pN0	3,672 (2,762-4,882)	<0,0001
	pN3 vs. pN0	9,356 (6,883-12,718)	<0,0001
<b>Hormonrezeptorstatus</b>	positiv vs. negativ	0,350 (0,278-0,442)	<0,0001
<b>Her2-Status</b>	positiv vs. negativ	0,699 (0,427-1,146)	0,156
<b>Grading</b>			<0,0001
	G2 vs. G1	1,599 (0,868-2,947)	0,132
	G3 vs. G1	2,506 (1,358-4,626)	0,003
<b>Histologie</b>			0,829
	lobulär vs. duktal	1,090 (0,820-1,448)	0,555
	andere vs. duktal	1,035 (0,765-1,400)	0,825
<b>Chemotherapie</b>			0,110
	FEC-DOC-G vs. FEC-DOC	1,138 (0,926-1,398)	0,219
	DOC-C vs. FEC-DOC	0,836 (0,651-1,074)	0,161
<b>Antihormonelle Therapie</b>	ja vs. nein	0,875 (0,706-1,085)	0,224
<b>Her2-gerichtete Therapie</b>	ja vs. nein	0,882 (0,534-1,456)	0,623
<b>Strahlentherapie</b>	ja vs. nein	0,524 (0,402-0,683)	<0,0001

3.4.2 Krankheitsfreies Überleben

Bezüglich des iDFS ergab sich auch in der adjustierten multivariablen Analyse ein signifikanter Einfluss des Alters. Die weiteren signifikanten Parameter waren Tumor- und Nodalstatus, HoR-Status, Grading sowie Strahlentherapie (siehe Tabelle 10). Der Effekt des Alters beruht auf dem Unterschied zwischen der Kategorie B und C. Wenn als Referenz die Kategorie C gewählt wird, zeigt sich ein signifikant besseres iDFS in der Kategorie B als in der Kategorie C (p=0,017; HR: 0,802; CI: 0,670-0,961).

**Tabelle 10:** Multivariablen Cox-Regression Modell des krankheitsfreien Überlebens der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

CI: Konfidenz Intervall, p: Signifikanz, vs.: versus, FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, DOC-G: Docetaxel mit Gemcitabin, DOC-C: Docetaxel mit Cyclophosphamid.

Parameter	Kategorien	Hazard Ratio (95 % CI)	p
<b>Alter</b>			0,027
	50-65 vs. <50	0,897 (0,702-1,146)	0,384
	>65 vs. <50	1,134 (0,855-1,504)	0,384

Fortsetzung der Tabelle 10 auf der Seite 37.

Fortsetzung der Tabelle 10.

Parameter	Kategorien	Hazard Ratio (95 % CI)	p
<b>Menopausenstatus</b>	postmenopausal vs. prämenopausal	0,999 (0,783-1,276)	0,996
<b>Body-Mass-Index</b>			0,518
	Normalgewicht vs. Untergewicht	1,076 (0,533-2,172)	0,839
	Übergewicht vs. Untergewicht	1,166 (0,575-2,362)	0,670
	Adipositas vs. Untergewicht	1,218 (0,598-2,480)	0,586
<b>Art der Operation</b>			0,298
	ablative vs. brusterhaltend	1,143 (0,964-1,355)	0,125
	andere vs. brusterhaltend	0,994 (0,650-1,522)	0,979
<b>Tumorstadium</b>			<0,0001
	pT2 vs. pT1	1,396 (1,204-1,618)	<0,0001
	pT3 vs. pT1	1,435 (1,080-1,907)	0,013
	pT4 vs. pT1	2,081 (1,378-3,142)	<0,005
<b>Nodalstatus</b>			<0,0001
	pN1 vs. pN0	1,784 (1,500-2,122)	<0,0001
	pN2 vs. pN0	3,005 (2,421-3,730)	<0,0001
	pN3 vs. pN0	7,611 (6,014-9,632)	<0,0001
<b>Hormonrezeptorstatus</b>	positiv vs. negativ	0,417 (0,351-0,496)	<0,0001
<b>Her2-Status</b>	positiv vs. negativ	0,695 (0,474-1,020)	0,063
<b>Grading</b>			<0,0001
	G2 vs. G1	2,111 (1,295-3,440)	0,003
	G3 vs. G1	3,127 (1,913-5,110)	<0,0001
<b>Histologie</b>			0,617
	lobulär vs. duktal	0,947 (0,757-1,184)	0,631
	andere vs. duktal	0,899 (0,712-1,135)	0,371
<b>Chemotherapie</b>			0,991
	FEC-DOC-G vs. FEC-DOC	1,008 (0,861-1,179)	0,925
	DOC-C vs. FEC-DOC	0,993 (0,827-1,192)	0,938
<b>Antihormonelle Therapie</b>	ja vs. nein	1,060 (0,904-1,243)	0,473
<b>Her2-gerichtete Therapie</b>	ja vs. nein	1,043 (0,712-1,527)	0,829
<b>Strahlentherapie</b>	ja vs. nein	0,568 (0,462-0,697)	<0,0001

### 3.4.3 Brustkrebs-spezifisches Überleben

Der Effekt des Alters auf BCSS zeigte in der multivariablen Analyse keine Signifikanz, aber es bestätigte sich die Relevanz von Tumorstadium, Nodalstatus, HoR-Status, Grading sowie die Strahlentherapie (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Multivariables Cox-Regression Modell des Brustkrebs-spezifischen Überlebens der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

CI: Konfidenz Intervall, p: Signifikanz, vs.: versus, FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, DOC-G: Docetaxel mit Gemcitabin, DOC-C: Docetaxel mit Cyclophosphamid.

Parameter	Kategorien	Hazard Ratio (95 % CI)	p
<b>Alter</b>			0,975
	50-65 vs. <50	0,965 (0,670-1,389)	0,846
	>65 vs. <50	0,954 (0,627-1,451)	0,825
<b>Menopausenstatus</b>	postmenopausal vs. prämenopausal	1,147 (0,798-1,648)	0,459
<b>Body-Mass-Index</b>			0,109
	Normalgewicht vs. Untergewicht	0,648 (0,265-1,583)	0,341
	Übergewicht vs. Untergewicht	0,620 (0,252-1,527)	0,299
	Adipositas vs. Untergewicht	0,816 (0,330-2,015)	0,659
<b>Art der Operation</b>			0,215
	ablativ vs. brusterhaltend	1,244 (0,973-1,591)	0,081
	andere vs. brusterhaltend	1,030 (0,540-1,963)	0,929
<b>Tumorstadium</b>			<0,0001
	pT2 vs. pT1	1,928 (1,527-2,433)	<0,0001
	pT3 vs. pT1	2,234 (1,509-3,306)	<0,0001
	pT4 vs. pT1	2,442 (1,360-4,385)	0,003
<b>Nodalstatus</b>			<0,0001
	pN1 vs. pN0	2,065 (1,592-2,680)	<0,0001
	pN2 vs. pN0	3,801 (2,781-5,195)	<0,0001
	pN3 vs. pN0	10,042 (7,179-14,046)	<0,0001
<b>Hormonrezeptorstatus</b>	positiv vs. negativ	0,300 (0,233-0,386)	<0,0001
<b>Her2-Status</b>	positiv vs. negativ	0,645 (0,366-1,137)	0,129
<b>Grading</b>			<0,0001
	G2 vs. G1	2,752 (1,126-6,724)	0,026
	G3 vs. G1	4,570 (1,869-11,176)	<0,001

Fortsetzung der Tabelle 11 auf der Seite 39.

Fortsetzung der Tabelle 11.

Parameter	Kategorien	Hazard Ratio (95 % CI)	p
<b>Histologie</b>			0,565
	lobulär vs. duktal	1,187 (0,867-1,625)	0,285
	andere vs. duktal	1,020 (0,734-1,418)	0,905
<b>Chemotherapie</b>			0,323
	FEC-DOC-G vs. FEC-DOC	1,154 (0,921-1,446)	0,214
	DOC-C vs. FEC-DOC	0,928 (0,706-1,219)	0,592
<b>Antihormonelle Therapie</b>	ja vs. nein	0,935 (0,739-1,183)	0,576
<b>Her2-gerichtete Therapie</b>	ja vs. nein	0,955 (0,541-1,688)	0,875
<b>Strahlentherapie</b>	ja vs. nein	0,699 (0,511-0,956)	0,025

3.4.4 Lokalrezidiv-freies Überleben

Die Alterskategorien zeigten auch in diesem Überlebensparameter in der multivariablen Analyse keinen signifikanten Einfluss. Signifikant waren der Nodalstatus, das Grading, der HoR-Status und die Anwendung der Strahlentherapie, jedoch nicht das Tumorstadium (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Multivariables Cox-Regression Modell des Lokalrezidiv-freien Überlebens der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

CI: Konfidenz Intervall, p: Signifikanz, vs.: versus, FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, DOC-G: Docetaxel mit Gemcitabin, DOC-C: Docetaxel mit Cyclophosphamid.

Parameter	Kategorien	Hazard Ratio (95 % CI)	p
<b>Alter</b>			0,528
	50-65 vs. <50	1,124 (0,688-1,836)	0,641
	>65 vs. <50	0,871 (0,454-1,668)	0,676
<b>Menopausenstatus</b>	postmenopausal vs. prämenopausal	0,645 (0,394-1,054)	0,080
<b>Body-Mass-Index</b>			0,595
	Normalgewicht vs. Untergewicht	1,288 (0,316-5,253)	0,724
	Übergewicht vs. Untergewicht	1,097 (0,265-4,542)	0,898
	Adipositas vs. Untergewicht	1,002 (0,238-4,227)	0,998
<b>Art der Operation</b>			0,149
	ablativ vs. brusterhaltend	0,688 (0,459-1,030)	0,069
	andere vs. brusterhaltend	1,169 (0,532-2,568)	0,698

Fortsetzung der Tabelle 12 auf der Seite 40.

Fortsetzung der Tabelle 12.

Parameter	Kategorien	Hazard Ratio (95 % CI)	p
<b>Tumorstadium</b>			0,405
	pT2 vs. pT1	1,138 (0,843-1,537)	0,397
	pT3 vs. pT1	1,328 (0,628-2,808)	0,457
	pT4 vs. pT1	2,300 (0,810-6,531)	0,118
<b>Nodalstatus</b>			<0,0001
	pN1 vs. pN0	1,540 (1,098-2,160)	0,012
	pN2 vs. pN0	2,033 (1,232-3,353)	0,005
	pN3 vs. pN0	4,170 (2,234-7,785)	<0,0001
<b>Hormonrezeptor-status</b>	positiv vs. negativ	0,346 (0,241-0,497)	<0,0001
<b>Her2-Status</b>	positiv vs. negativ	0,678 (0,286-1,611)	0,379
<b>Grading</b>			<0,0002
	G2 vs. G1	2,008 (0,626-6,437)	0,241
	G3 vs. G1	3,995 (1,247-12,799)	0,020
<b>Histologie</b>			0,479
	lobulär vs. duktal	0,686 (0,361-1,303)	0,249
	andere vs. duktal	1,076 (0,682-1,696)	0,753
<b>Chemotherapie</b>			0,601
	FEC-DOC-G vs. FEC-DOC	0,952 (0,682-1,329)	0,773
	DOC-C vs. FEC-DOC	0,810 (0,537-1,221)	0,314
<b>Antihormonelle Therapie</b>	ja vs. nein	1,203 (0,857-1,690)	0,286
<b>Her2-gerichtete Therapie</b>	ja vs. nein	0,830 (0,348-1,983)	0,675
<b>Strahlentherapie</b>	ja vs. nein	0,284 (0,190-0,424)	<0,0001

3.4.5 Fernmetastasen-freies Überleben (DDFS)

Die multivariable Analyse zeigte, dass das Alter keinen signifikanten Einfluss auf das DDFS hat. Einen signifikanten Einfluss auf das DDFS ergab sich für die OP-Art, wobei das ablativ Verfahren in der adjustierten Analyse risikoreicher als eine brusterhaltende Operation war. Ein signifikanter Effekt zeigte sich auch für Tumorstadium, Nodalstatus, HoR-Status sowie für Her2 Status und Grading. Im Gegensatz zu den anderen vier Überlebensendpunkten zeigte sich kein signifikanter Effekt einer Strahlentherapie (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Multivariables Cox-Regression Modell des Fernmetastasen-freien Überlebens der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

CI: Konfidenz Intervall, p: Signifikanz, vs.: versus, FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, DOC-G: Docetaxel mit Gemcitabin, DOC-C: Docetaxel mit Cyclophosphamid.

Parameter	Kategorien	Hazard Ratio (95 % CI)	p
<b>Alter</b>			0,310
	50-65 vs. <50	0,821 (0,617-1,092)	0,175
	>65 vs <50	0,902 (0,647-1,259)	0,546
<b>Menopausenstatus</b>	postmenopausal vs. prämenopausal	1,014 (0,763-1,347)	0,926
<b>Body-Mass-Index</b>			0,349
	Normalgewicht vs. Untergewicht	1,206 (0,497-2,928)	0,679
	Übergewicht vs. Untergewicht	1,376 (0,565-3,354)	0,482
	Adipositas vs. Untergewicht	1,412 (0,576-3,459)	0,450
<b>Art der Operation</b>			<0,0005
	ablative vs. brusterhaltend	1,489 (1,226-1,809)	<0,0001
	andere vs. brusterhaltend	0,979 (0,579-1,652)	0,935
<b>Tumorstadium</b>			<0,0001
	pT2 vs. pT1	1,531 (1,283-1,826)	<0,0001
	pT3 vs. pT1	1,219 (0,863-1,722)	0,261
	pT4 vs. pT1	2,005 (1,241-3,241)	0,005
<b>Nodalstatus</b>			<0,0001
	pN1 vs. pN0	2,097 (1,702-2,584)	<0,0001
	pN2 vs. pN0	3,310 (2,555-4,288)	<0,0001
	pN3 vs. pN0	8,907 (6,749-11,754)	<0,0001
<b>Hormonrezeptorstatus</b>	positiv vs. negativ	0,381 (0,311-0,467)	<0,0001
<b>Her2-Status</b>	positiv vs. negativ	0,596 (0,374-0,952)	0,030
<b>Grading</b>			<0,0001
	G2 vs. G1	3,830 (1,805-8,126)	<0,0005
	G3 vs. G1	5,605 (2,635-11,922)	<0,0001
<b>Histologie</b>			0,430
	lobulär vs. duktal	0,925 (0,709-1,207)	0,568
	andere vs. duktal	0,843 (0,636-1,112)	0,227
<b>Chemotherapie</b>			0,843
	FEC-DOC-G vs. FEC-DOC	1,005 (0,835-1,210)	0,958
	DOC-Cyclo vs. FEC-DOC	1,065 (0,860-1,319)	0,562

Fortsetzung der Tabelle 13 auf der Seite 42.

**Fortsetzung der Tabelle 13.**

<b>Parameter</b>	<b>Kategorien</b>	<b>Hazard Ratio (95 % CI)</b>	<b>p</b>
<b>Antihormonelle Therapie</b>	ja vs. Nein	1,097 (0,910-1,323)	0,332
<b>Her2-gerichtete Therapie</b>	ja vs. nein	1,234 (0,781-1,949)	0,368
<b>Strahlentherapie</b>	ja vs. nein	1,026 (0,775-1,359)	0,858

### 3.5 Zwei-Wege Interaktionen

Es wurden die Zwei-Wege Interaktionen zwischen Alterskategorien und den klinisch-pathologischen Parametern im Hinblick auf Überlebensparameter untersucht. Ziel dieser Analysen war es zu untersuchen, ob ein möglicher Einfluss des Alters auf das Überleben seinerseits von einem anderen Parameter abhängt.

#### 3.5.1 Gesamtüberleben

Es haben sich keine signifikanten Zwei-Wege Interaktionen zwischen Alter und den in Tabelle 14 angegebenen Parametern im Hinblick auf das OS gezeigt.

**Tabelle 14:** Zwei-Wege Interaktionen zwischen Alter und klinisch-pathologischen Parametern in Beziehung zum Gesamtüberleben der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

p: Signifikanz, FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, DOC-G: Docetaxel mit Gemcitabin, DOC-C: Docetaxel mit Cyclophosphamid.

<b>Alter und:</b>	<b>Kategorien</b>	<b>p</b>
<b>Body-Mass-Index</b>	Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht, Adipositas	0,740
<b>Menopausenstatus</b>	prä- und postmenopausal	0,714
<b>Tumorstadium</b>	pT 1-4	0,987
<b>Nodal Status</b>	pN 0-3	0,725
<b>Hormonrezeptorstatus</b>	positiv/negativ	0,219
<b>Her2-Status</b>	positiv/negativ	0,255
<b>Grading</b>	G1-3	0,102
<b>Biologischer Subtyp</b>	Luminal A, Luminal B, Her2 Typ, Triple negatives Mammakarzinom	0,146
<b>Histologischer Typ</b>	lobulär, duktal, andere	0,610
<b>Art der Operation</b>	brusterhaltend, ablativ, andere	0,498
<b>Chemotherapie</b>	FEC (3x)->DOC (3x); FEC (3x)->DOC-G (3x); DOC-C (6x)	0,465
<b>Antihormonelle Therapie</b>	ja/nein	0,985
<b>Her2-gerichtete Therapie</b>	ja/nein	0,641
<b>Strahlentherapie</b>	ja/nein	0,070

### 3.5.2 Krankheitsfreies Überleben

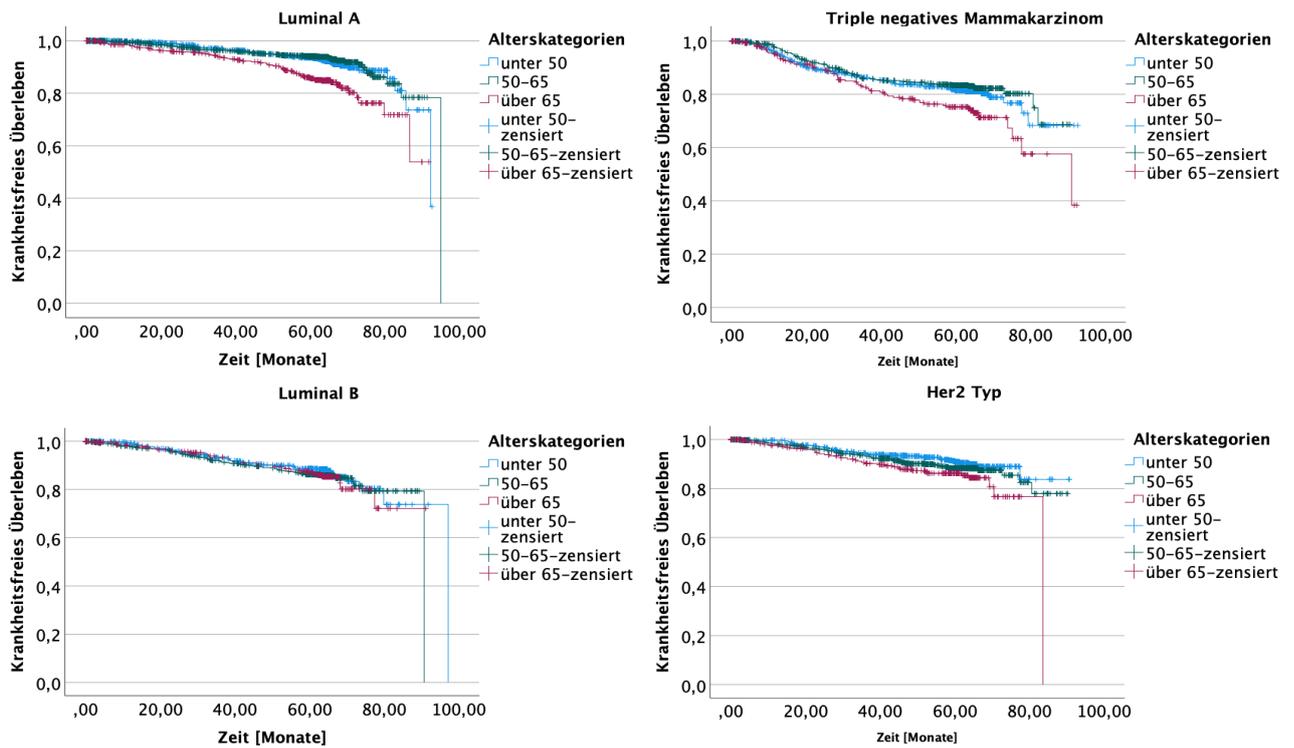
Der Effekt des Alters auf iDFS war nur vom biologischen Subtyp abhängig ( $p=0,031$ ); alle anderen -Wege Interaktionen waren nicht signifikant (siehe Tabelle 15).

**Tabelle 15:** Zwei-Wege Interaktionen zwischen Alter und klinisch-pathologischen Parameter in Beziehung zum krankheitsfreien Überleben der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

p: Signifikanz, FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, DOC-G: Docetaxel mit Gemcitabin, DOC-C: Docetaxel mit Cyclophosphamid.

<b>Alter und:</b>	<b>Kategorien</b>	<b>p</b>
<b>Body-Mass-Index</b>	Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht, Adipositas	0,227
<b>Menopausenstatus</b>	prä- und postmenopausal	0,063
<b>Tumorstadium</b>	pT 1-4	0,834
<b>Nodal Status</b>	pN 1-3	0,725
<b>Hormonrezeptorstatus</b>	positiv/negativ	0,075
<b>Her2-Status</b>	positiv/negativ	0,246
<b>Grading</b>	G1-3	0,102
<b>Biologischer Subtyp</b>	Luminal A, Luminal B, Her2 Typ, Triple negatives Mammakarzinom	0,031
<b>Histologischer Typ</b>	lobulär, duktal, andere	0,187
<b>Art der Operation</b>	brusterhaltend, ablativ, andere	0,677
<b>Chemotherapie</b>	FEC (3x)->DOC (3x); FEC (3x)->DOC-G (3x); DOC-C (6x)	0,150
<b>Antihormonelle Therapie</b>	ja/nein	0,828
<b>Her2-gerichtete Therapie</b>	ja/nein	0,505
<b>Strahlentherapie</b>	ja/nein	0,213

Die Zwei-Wege Interaktion zwischen Alter und biologischem Subtyp ist in Abbildung 16 dargestellt und illustriert die Abhängigkeit des Alterseffekts vom biologischen Subtyp auf das iDFS. Während es bei Luminal B Tumoren nahezu keinen Unterschied im iDFS zwischen den Alterskategorien gibt, zeigt sich in den anderen Subtypen TNBC, Her2 Typ und Luminal A ein schlechteres Überleben der Patientinnen über 65 Jahre.



**Abbildung 16:** Interaktion zwischen dem Alter und biologischem Subtyp beim krankheitsfreien Überleben der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

### 3.5.3 Brustkrebs-spezifisches Überleben

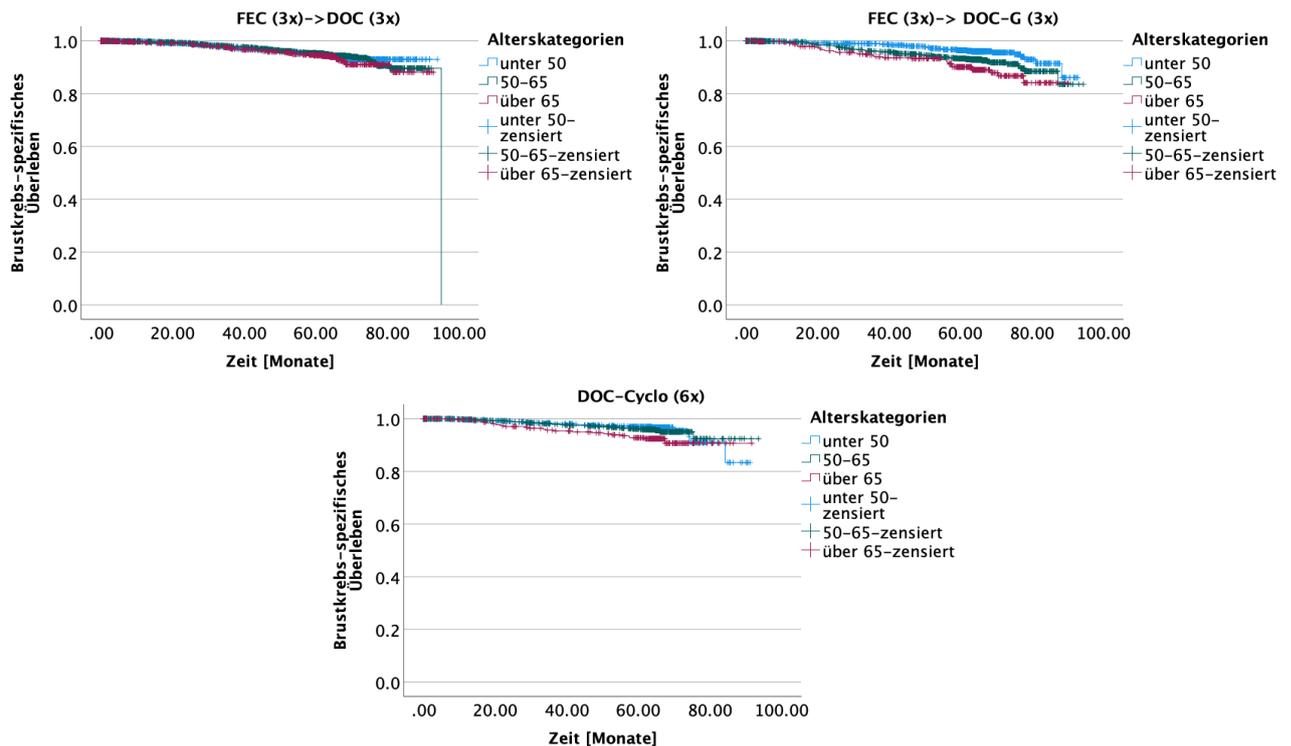
Bezüglich BCSS ergab sich nur eine signifikante Zwei-Wege Interaktion zwischen Alter und Chemotherapie ( $p < 0,05$ ), während die übrigen Zwei-Wege Interaktionen nicht signifikant waren (siehe Tabelle 16).

**Tabelle 16:** Zwei-Wege Interaktionen zwischen Alter und klinisch-pathologischen Parametern in Beziehung zum Brustkrebs-spezifischen Überleben der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

p: Signifikanz, FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, DOC-G: Docetaxel mit Gemcitabin, DOC-C: Docetaxel mit Cyclophosphamid.

<b>Alter und:</b>	<b>Kategorien</b>	<b>p</b>
<b>Body-Mass-Index</b>	Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht, Adipositas	0,812
<b>Menopausenstatus</b>	prä- und postmenopausal	0,600
<b>Tumorstadium</b>	pT 1-4	0,860
<b>Nodal Status</b>	pN 1-3	0,975
<b>Hormonrezeptorstatus</b>	positiv/negativ	0,525
<b>Her2-Status</b>	positiv/negativ	0,151
<b>Grading</b>	G1-3	0,618
<b>Biologischer Subtyp</b>	Luminal A, Luminal B, Her2 Typ, Triple negatives Mammakarzinom	0,475
<b>Histologischer Typ</b>	lobulär, duktal, andere	0,383
<b>Art der Operation</b>	brusterhaltend, ablativ, andere	0,276
<b>Chemotherapie</b>	FEC (3x)->DOC (3x); FEC (3x)->DOC-G (3x); DOC-C (6x)	0,047
<b>Antihormonelle Therapie</b>	ja/nein	0,725
<b>Her2-gerichtete Therapie</b>	ja/nein	0,286
<b>Strahlentherapie</b>	ja/nein	0,441

Die Zwei-Wege Interaktion zwischen Alter und Chemotherapie ist in Graphik 17 illustriert. Der Einfluss des Alters auf BCSS war von der Art der Chemotherapie abhängig, wobei sich gezeigt hat, dass bei der Standardkombination FEC (3x)->DOC (3x) kaum ein Unterschied im BCSS zwischen den Alterskategorien zu sehen ist, während sich bei der Kombination von FEC (3x)->DOC-G (3x) die Überlebenskurven der Alterskategorien deutlich trennen.



**Abbildung 17:** Interaktion zwischen dem Alter und Kombination der Chemotherapie beim Brustkrebs-spezifisches Überleben der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, DOC-G: Docetaxel mit Gemcitabin, DOC-C: Docetaxel mit Cyclophosphamid.

### 3.5.4 Lokalrezidiv-freies Überleben

Alle Zwei-Wege-Interaktionen zwischen Alter und anderen klinisch-pathologischen Parametern waren beim LFS nicht signifikant (Tabelle 17).

**Tabelle 17:** Zwei-Wege Interaktionen zwischen Alter und klinisch-pathologischen Parametern in Beziehung zum Lokalrezidiv-freien Überleben der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

p: Signifikanz, FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, DOC-G: Docetaxel mit Gemcitabin, DOC-C: Docetaxel mit Cyclophosphamid.

Alter und:	Kategorien	p
Body-Mass-Index	Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht, Adipositas	0,687
Menopausenstatus	prä- und postmenopausal	0,091
Tumorstadium	pT 1-4	0,749
Nodal Status	pN 1-3	0,476
Hormonrezeptorstatus	positiv/negativ	0,652
Her2-Status	positiv/negativ	0,870

Fortsetzung der Tabelle 17 auf der Seite 48.

Fortsetzung der Tabelle 17.

Alter und:	Kategorien	p
Grading	G1-3	0,666
Biologischer Subtyp	Luminal A, Luminal B, Her2 Typ, Triple negatives Mammakarzinom	0,722
Histologischer Typ	lobulär, duktal, andere	0,208
Art der Operation	brusterhaltend, ablativ, andere	0,458
Chemotherapie	FEC (3x)->DOC (3x); FEC (3x)->DOC-G (3x); DOC-C (6x)	0,588
Antihormonelle Therapie	ja/nein	0,719
Her2-gerichtete Therapie	ja/nein	0,389
Strahlentherapie	ja/nein	0,545

3.5.5 Fernmetastasen-freies Überleben

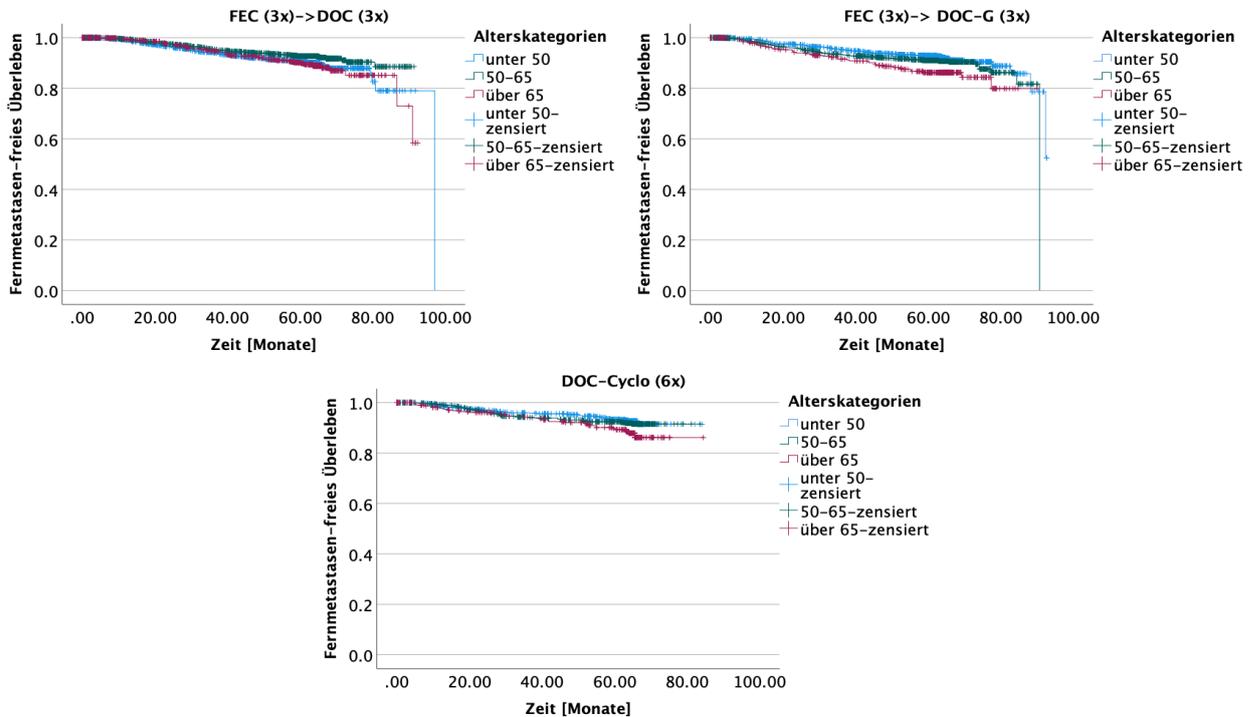
Bezüglich DDFS ergab sich eine signifikante Zwei-Wege Interaktion mit der Chemotherapie, während die übrigen Zwei-Wege Interaktionen nicht signifikant waren (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 18:** Zwei-Wege Interaktionen zwischen Alter und klinisch-pathologischen Parameter in Beziehung zum Fernmetastasen-freiem Überleben der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

p: Signifikanz, FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, DOC-G: Docetaxel mit Gemcitabin, DOC-C: Docetaxel mit Cyclophosphamid.

Alter und:	Kategorien	p
Body-Mass-Index	Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht, Adipositas	0,432
Menopausenstatus	prä- und postmenopausal	0,226
Tumorstadium	pT 1-4	0,859
Nodalstatus	pN 1-3	0,373
Hormonrezeptorstatus	positiv/negativ	0,203
Her2-Status	positiv/negativ	0,144
Grading	G1-3	0,786
Biologischer Subtyp	Luminal A, Luminal B, Her2 Typ, Triple negatives Mammakarzinom	0,416
Histologischer Typ	lobulär, duktal, andere	0,138
Art der Operation	brusterhaltend, ablativ, andere	0,195
Chemotherapie	FEC (3x)->DOC (3x); FEC (3x)->DOC-G (3x); DOC-C (6x)	0,044
Antihormonelle Therapie	ja/nein	0,456
Her2-gerichtete Therapie	ja/nein	0,192
Strahlentherapie	ja/nein	0,977

Bei der Kombination FEC (3x)->DOC (3x) hat das beste DDFS die Kategorie B, bei FEC (3x)->DOC-G (3x) die Kategorie A, und bei der Kombination von DOC-C (6x) ist DDFS nach 70 Monaten für die Kategorie A und B fast identisch (Abbildung 18)



**Abbildung 18:** Interaktion zwischen Alter und Kombination der Chemotherapie beim Fernmetastasen-freies Überleben der Patientinnen mit Mammakarzinom in den SUCCESS-Studien.

FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, DOC-G: Docetaxel mit Gemcitabin, DOC-C: Docetaxel mit Cyclophosphamid.

## **4 Diskussion**

Es wurden Daten mehr als 8000 Patientinnen mit einem nicht-metastasierten Mammakarzinom, die alle eine adjuvante Chemotherapie in Rahmen der Success-Studien bekamen, ausgewertet. Diese wurden in 3 Alterskategorien (< 50 Jahre, 50 – 65 Jahre, > 65 Jahre) kategorisiert. Es konnten mehrere signifikante Unterschiede zwischen den Alterskategorien bzgl. verschiedener klinisch-pathologischer Parameter sowie Alterseffekte auf das Überleben nachgewiesen werden.

### **4.1 Assoziationen des Alters mit klinisch-pathologischen Faktoren**

Die beobachteten Unterschiede im Menopausenstatus zwischen den Alterskategorien sind erwartbar und physiologisch gut erklärbar. Es gibt publizierte Daten, die beschreiben, dass das mediane Alter des Beginns der Menopause der deutschen Frauen etwa das 50. Lebensjahr ist [67]. Es gab zwar eine Patientin in der Kategorie C, die als prämenopausal dokumentiert wurde. Hier ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um einen Dokumentationsfehler handelt. Mit zunehmendem Alter stieg die Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas, was mit bekannten Daten übereinstimmt [56,115]. Ein erhöhter BMI zeigt beim Risiko für Entstehung eines Mammakarzinoms einen dichotomen Effekt. Prämenopausale Frauen mit hohem BMI hatten ein geringeres Risiko für Brustkrebs gegenüber normal- oder untergewichtigen Frauen. Im Gegensatz dazu ist bei postmenopausalen Frauen das Mammakarzinom-Risiko durch Übergewicht und Adipositas erhöht [16]. Aktuelle Studien zeigen, dass ein erhöhter BMI in erhöhtem Alter mit höhergradigen Tumorstadien assoziiert ist und zusätzlich negativ mit OS, iDFS and BCSS korreliert [57,99]. Eine Hypothese vermutet einen Einfluss des Hyperöstrogenismus und chronischer Inflammation [57]. Ein anderer Faktor könnte die Tatsache sein, dass die Patientinnen mit erhöhten BMI seltener zum Mammographiescreening gehen [108]. Unsere Daten konnten diesen Effekt auf die Überlebensparameter nicht bestätigen.

Die Tumorgröße ist einer der wichtigsten Prognose-bestimmenden Faktoren beim Mammakarzinom. Unsere Ergebnisse zeigten, dass in jeder Alterskategorie Tumoren im Stadium pT2 dominierten, was aber teilweise durch die Einschlusskriterien der Studien bedingt sein kann, und der Anteil der pT4 Tumoren bei Patientinnen in der ältesten Kategorie am höchsten war. Dieses ist kohärent mit bereits publizierter Literatur, in der mehreren Studien bestätigt haben, dass die älteren Patientinnen den höheren Anteil an Tumoren in fortgeschrittenen Stadien präsentieren [22,28,30,41,74]. Die Diagnose bei den

älteren Frauen wird am häufigsten entweder durch Mammographie oder durch Palpation gestellt [28]. Diab et al. beschrieben ähnliche Daten und vermuten, dass ältere Patientinnen seltener eine Selbstuntersuchung der Brust durchführen und seltener an Screenings teilnehmen [30]. Dieses sieht Yancik genauso [117]. Die Entdeckung durch den Partner wird in den Studien in der Kategorie Selbstuntersuchung geführt und kann unseres Erachtens auch eine Rolle bei der verspäteten Detektion bei älteren Patientinnen spielen [76,89]. Es gibt auch Hinweise dafür, dass jüngere Patientinnen, besonders unter 40 Jahren, genauso fortgeschrittene Tumoren präsentieren, was zwei Gründe haben kann: Ärzte und die Frauen selbst erwarten die Diagnose des Mammakarzinoms in dieser Alterskategorie nicht, was die Diagnosestellung verzögert [61]. Andere Ko-Faktoren können aggressivere Tumore mit schnellerem Wachstum und eine hohe Brustdichte, welche die mammographische Darstellung der Läsion erschwert, sein [61]. Diesen Effekt haben wir in der Kategorie A nicht beobachtet, wobei die Kategorie A in unserer Auswertung Frauen bis 50 Jahren beinhaltet.

Die Datenlage zu Nodalstatus und Alter ist unklar. Unsere Ergebnisse zeigen, dass mit zunehmendem Alter nicht nur das Tumorstadium stieg, sondern auch der Nodalstatus. Der kleinste Anteil der Patientinnen mit nodal-negativen Befunden (pN0) wurde in der ältesten Kategorie beobachtet. Wildiers et al. vermuten einen nicht linearen Effekt des Alters auf das Nodalstatus, weil zuerst mit zunehmendem Alter das Nodalstatus bis zum etwa 70 Lebensjahr negativ korreliert und sich danach der Trend [113]. Eine andere Studie präsumiert eine negative Korrelation zwischen Alter und Nodalstatus bei HoR-positiven Mammakarzinomen [32]. Einen ähnlichen Effekt konnte O'Malley beim Sentinellymphknoten beobachten [81]. Mit zunehmenden Tumorstadium und Grading wächst auch das Risiko für Lymphknotenbefall [79, 80]. Bereits publizierte Daten erwähnen, dass ältere Patientinnen bei Auffälligkeiten erst später einen Arzt aufsuchen [117]. Des Weiteren ist der Selektionbias zu erwähnen, da Inklusionskriterien der Success-Studien die high-risk Patientinnen selektiert haben.

Im Vergleich der Alterskategorien war der Anteil von TNBC bei den Frauen unter 50 Jahren am größten und der Anteil von Luminal A Tumoren am geringsten. Es ist bekannt, dass jüngere Patientinnen eher aggressivere Tumoren aufweisen, besonders Patientinnen unter 35 Jahren [21,39]. Mammakarzinome der jüngeren Patientinnen sind häufiger multizentrisch, weisen eine Lymphinvasion auf, haben eine niedrige oder fehlende HoR-

Expression, sind häufiger Her2- überexprimiert, haben ein höheres Grading und höhere Mitoserate [9,37,81]. Die schlecht differenzierten Karzinome waren in unserer Studie besonders in der jüngsten Kategorie vertreten. Das Stroma der Brust der jüngeren Frauen ist sehr empfindlich für Wachstumssignale, was besonders im gebärfähigen Alter von Bedeutung ist, aber zugleich das Wachstum von Neoplasmen fördern kann [9]. Patientinnen im jüngeren Alter präsentieren häufiger PIK3CA- und BRCA-mutierte Karzinome, was deren aggressiveres Potential noch unterstreicht [39]. Das Wachstum der epithelialen Zellen der Brust, das während der Periode, Schwangerschaft und Laktation stattfindet ist durch RANKL getriggert, wobei die RANKL Kaskade auch für die Entstehung von aggressiven Tumoren bei jüngeren Patientinnen ursächlich [103]. Die Karzinome jüngerer Frauen haben häufiger eine erhöhte Ki-67 Expression [61]. Ältere Mammakarzinom-Patientinnen haben im Gegensatz dazu häufiger HoR-positive Tumore, die auch günstigere biologische Eigenschaften im Sinne von normalem p53-Protein, seltenerer Her2- Überexpression und niedrigerem Grading präsentieren [30,114]. Bis auf die Her2-Überexpression stimmen unsere Daten mit der publizierten Literatur überein. Hier kann erneut eine Selektion des Hochrisiko-Kollektivs verantwortlich sein. Es wird vermutet, dass die Limitation der Perfusion im Gewebe für Dominanz von langsam wachsenden Tumoren bei älteren Frauen ursächlich sein kann [102]. Der andere Faktor, der ältere Patientinnen schützen kann, ist die Involution der Brust, die als protektiver Faktor für das Mammakarzinom gilt [71]. Die dynamischen Veränderungen, die sich in der Brust der jüngeren Frauen während eines jeden Menstruationszyklus, einer Schwangerschaft sowie der Laktation abspielen, können die Entstehung von aggressiveren Tumoren begünstigen [52]. Die Brustdrüse im Senium ruht und ist durch langsamwachsende Tumore charakterisiert. Die Her2-Überexpression schien in unserem Kollektiv konstant zu sein. Die bereits publizierten Daten weisen darauf hin, dass das Alter bei Patientinnen mit Her2-überexprimierendem Mammakarzinom eine untergeordnete Rolle spielt [25,84]. Andere Studien weisen darauf hin, dass der Her2-Subtyp bei älteren Patientinnen sogar eine schlechtere Prognose als der TNBC [12]. Ähnliche Ergebnisse konnten Mils et al. mit dem Hinweis auf die Aggressivität von Luminal B-Tumoren unabhängig vom Alter zeigen [72]. Die Überlebensanalysen werden separat diskutiert. Die duktales Histologie dominierte in allen Alterskategorien, was mit bereits publizierten Daten, dass etwa 75 % der Mammakarzinome duktal und etwa 15 % lobulär sind,

übereinstimmt [59]. In Kategorie A zeigte sich allerdings ein Anteil an lobulären Karzinomen von nur knapp 9 %. Mit zunehmendem Alter stieg die Häufigkeit der lobulären Mammakarzinome, während die Häufigkeit von duktalem Mammakarzinomen abgenommen hat. Die anderen histologischen Subtypen blieben über die Alterskategorien relativ konstant. Diese Ergebnisse sind in Kohärenz mit bekannten Daten [37]. Anderson vermutet zwei unterschiedliche Pathomechanismen in der Entstehung des Mammakarzinoms abhängig vom Ursprung in basalen oder luminalen Zellen und Östrogenrezeptorexpression [5]. Diese Verteilung spiegelt sich auch bei histologischen Entitäten des Mammakarzinoms wider. Bei jüngeren Frauen kommen häufiger auch medulläre und inflammatorische Subtypen vor [5]. In Rahmen unserer Analyse waren diese Subtypen in der Kategorie „andere“ zusammengefasst, was eine genauere Beurteilung verhindert. Lobuläre Karzinome sind häufiger HoR-positiv, was mit Vorkommen der luminalen Subtypen in höherem Alter und Häufigkeit der lobulären Karzinome korreliert [5,58,59]. Lobuläre Tumoren zeigen auch niedrigere Proliferationsraten [58]. Einer der Risikofaktoren für das Entstehen der lobulären Karzinome ist der Einfluss des Östrogens, endogen durch die frühe Menarche und die späte Menopause, sowie exogen durch die postmenopausale Hormonersatztherapie [59]. Die Exposition des Brustgewebes mit Östrogen und Progesteron fördert eher eine lobuläre Differenzierung als die duktales [96]. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Parität, die nicht nur die hormonellen Veränderungen verursacht, sondern auch die Differenzierung der terminalen lobulären Einheit induziert, was die Epithelzellen weniger anfällig für karzinogene Insulte macht [90]. Die Karzinome entstehen in der tubulo-alveolären Einheit, wobei das duktales Karzinom seinen Ursprung in Typ 1 Lobuli und das lobuläre in Typ 2 haben und sich auch auf der genomischen Ebene unterscheiden [90,109,118]. Schließlich zeigt sich die Prognose für lobuläre Karzinome im Vergleich zu duktalem Karzinomen besser, wenn sie um das Stadium [107]. Daten zur Parität wurden in dieser Studie nicht erhoben, genauso wie die anderen Faktoren Zeitpunkt der Menarche, Beginn der Menopause sowie Zeitpunkt der Geburt des ersten Kindes, welche Faktoren sind, die Einfluss auf die Entstehung des konkreten histologischen Subtyps haben [118].

Im untersuchten Patientinnenkollektiv wurden alle Patientinnen primär operiert, erhielten anschließend eine adjuvante Chemotherapie und schließlich bei HoR-positiven Tumoren eine endokrine Therapie, sowie bei Her2-Subtyp eine Her2-zielgerichtete Therapie (mit

Trastuzumab oder Lapatinib). Die Behandlung älterer Patientinnen sollte sich prinzipiell nicht von der Behandlung der jüngeren unterscheiden [62]. Es ist trotzdem allgemein bekannt, dass ältere Patientinnen eher untertherapiert werden und diese nicht-leitlinienkonforme Behandlung deren Prognose verschlechtert [82]. Mit zunehmendem Alter nahm in unserem Kollektiv die Häufigkeit des ablativen Verfahrens zu. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kategorien im Hinblick auf HoR-Status und Her2-Status. Dennoch zeigten unsere Ergebnisse, dass ältere Frauen seltener eine endokrine Therapie erhielten, obwohl diese mit einer geringeren Toxizität als eine Chemotherapie einhergeht. Eine Erklärung dafür, warum dieser unerwartete Trend in unserem Patientinnenkollektiv beobachtet wurde, ist nicht leicht zu geben. Mögliche Ursachen können eine Therapiemüdigkeit nach adjuvanter Chemotherapie und Radiatio, Non-compliance und Non-Adhärenz, oder auch ein Abbruch durch die Nebenwirkungen, aber auch die bereits erwähnte Unterdokumentation sein.

Da der Anteil an Patientinnen mit einem hereditären Risiko für ein Mammakarzinom im jüngeren Alter höher ist, ist davon auszugehen, dass in der Kategorie A auch ein relevanter Anteil an Patientinnen mit einem hereditären Risiko vertreten war, bei denen eine Mastektomie mit Wiederaufbau eine Alternative zum brusterhaltenden Verfahren darstellt. Dieses bestätigte sich auch in anderen Studien, wo Patientinnen, die nach einer Mastektomie einen Wiederaufbau absolvierten, häufig jünger waren als diejenigen, die keine Rekonstruktion erhielten [73]. In der Kategorie B war die Rate der brusterhaltenden Eingriffe am höchsten. In der Kategorie C hat etwa ein Drittel der Frauen ein ablatives Vorgehen erhalten. Dieses Ergebnis ist konkordant mit Daten einer retrospektiven Studie, die zeigen konnte, dass ältere Brustkrebs-Patientinnen häufiger eine Ablatio bekommen [73]. Mit zunehmendem Alter steigen auch die Komorbiditäten der Patientinnen. Die Notwendigkeit der Strahlentherapie nach dem Brusterhalt zur Sicherung der lokalen Kontrolle sowie bei fortgeschrittenen Tumoren könnten einige der entscheidenden Faktoren für die Indikation für eine Mastektomie sein. Aktuelle Studien weisen aber darauf hin, dass brusterhaltende Tumorresektion mit adjuvanter Radiatio ein besseres onkologisches Outcome als eine Ablatio hat [13]. Verschiedene Arbeiten zeigen, dass Patientinnen in den höheren Alterskategorien seltener eine Strahlentherapie bekamen [30,100], was in unserer Studie nicht der Fall war, da die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie gemäß dem Studienprotokoll erfolgte. Es konnte gezeigt werden, dass eine

Radiotherapie auch bei Patientinnen über 65 Jahren sicher ist und rezidiv-freies Überleben, nicht aber OS verbessern kann [100]. Eine der Limitation unserer Studie ist, dass unbekannt ist, ob die Radiatio der Thoraxwand/Brust und/oder der Axilla erfolgte.

Die unterschiedlichen Regime der Chemotherapien in Alterskategorien könnte am ehesten durch die unterschiedliche Alterszusammensetzung der Patientinnenkollektive in den jeweiligen Studien begründet sein, was der Kruskal-Wallis- und der Chi-Quadrat-Test bestätigt haben.

#### **4.2 Alter und Überleben**

Die Lebenserwartung einer Frau in Deutschland steigt jedes Jahr und parallel dazu bessert sich auch die Prognose beim Mammakarzinom [17,20]. Die Lebenserwartung hängt von vielen Faktoren ab, beginnend mit dem Geburtsjahr, mit der Qualität des Gesundheitssystems und des Lebensstils, aber auch das Einkommen und der sozioökonomische Status spielen eine wichtige Rolle [20,56,88]. Überlebensvergleiche zwischen Frauen, die während ihres Lebens an einem Mammakarzinom erkrankten und Mammakarzinom-naiven Frauen zeigten, dass Patientinnen mit Stadium I ein äquivalentes Überleben im Vergleich zur Referenzpopulation haben. Bei Stadium II und Stadium III erreichen die Patientinnen nach Behandlung des Mammakarzinoms erst nach 8 bis 11 Jahren die Lebenserwartung der Referenzpopulation. Ab diesem Zeitpunkt scheint sogar die Lebenserwartung für die Überlebenden eines Mammakarzinoms besser zu sein [7].

Beim BCSS und OS hatten die ältesten Patientinnen die schlechteste Prognose. Eine retrospektive Studie aus Schweden konnte zeigen, dass Patientinnen über 70 Jahre ein schlechteres BCSS als Patientinnen zwischen 40 und 50 Jahren haben, und bestätigt damit unsere Ergebnisse [15]. Der Einfluss des Alters scheint eher bimodal zu sein. Johnson konnte in einer vor kurzem publizierten Studie zeigen, dass die Abhängigkeit des BCSS vom Alter eher einer quadratischen Funktion mit dem Vertex bei 45 Jahren entspricht [53]. In der adjustierten multivariablen Analyse des OS und BCSS in dieser Studie war der Faktor Alter nicht mehr signifikant. Relevant bei beiden waren nur Tumorstadium, Nodalstatus, HoR-Status, Grading sowie Anwendung der Strahlentherapie, was alles bekannte prognostische Faktoren sind [62]. Liu vermutet Einfluss des Alters bei BCSS in Abhängigkeit vom HoR-Status [68]. Der Effekt der Strahlentherapie auf OS und BCSS wurde am Ende des letzten Jahrhunderts kontrovers diskutiert [97]. Die neuesten Erkenntnisse bestätigen

diesen Effekt, der wahrscheinlich durch die Vermeidung von Rezidiven sekundär bedingt ist und mit zunehmendem Alter geringer wird [29]. Das Alter hatte beim OS keine signifikante Interaktion mit anderen klinisch-pathologischen Parametern und beim BCSS lediglich mit der Art der Chemotherapie. Dabei zeigte sich ein fast identisches BCSS in allen Alterskategorien bei den Patientinnen, die zu dem Zeitpunkt der Studie die Standardtherapie mit FEC (3x)->DOC (3x) erhalten hatten, aber bei der Kombination von FEC (3x)->DOC-G (3x) konnten wir ein deutlich schlechteres Überleben von Patientinnen über 65 Jahre beobachten (Abbildung 17). Dieses könnte durch eine höhere Abbruchrate bei Toxizität der Kombination von FEC (3x)->DOC-G (3x) bedingt sein [42]. Die Erklärung für das schlechtere Überleben bei älteren Patientinnen, die DOC-C erhielten, im Vergleich zu jüngeren Patientinnen ist unklar, weil DOC-C laut einigen Studien durch ältere Patientinnen gut toleriert wird und geringere Toxizität als anthrazyklin-haltige Regime aufweist [55].

Frauen über 65 Jahre hatten ein kürzeres krankheitsfreies Überleben (iDFS) gegenüber Frauen aus der Kategorie B und Kategorie A. In einem brasilianischen Kollektiv zeigten sich als wichtige prognostische Faktoren bei iDFS das Tumorstadium, der Nodalstatus, der Rezeptorstatus (inklusive Her2), die Anwendung der Chemotherapie und der antihormonellen Therapie, aber auch der Bildungsgrad [31]. Nach Adjustierung für andere klinisch-pathologische Parameter blieb der Faktor Alter in unserem Kollektiv weiterhin signifikant. Das Ergebnis, dass das Alter ein unabhängiger prognostischer Faktor für iDFS ist, bestätigen auch andere Studien [69,83,105]. In einer solchen wurden die Patientinnen in zwei Kategorien eingeteilt, nämlich unter und über 40 Jahren, wobei das iDFS bei Jüngeren deutlich kürzer als bei Älteren war [69]. Ähnliche Ergebnisse präsentiert die Studie von Alieldin, die auch den cut-off für ältere Patientinnen bei > 40 Jahren festgestellt hat [3]. Unsere Daten zeigen das Gegenteil, am ehesten durch die andere Altersverteilung der Patientinnen, und die Studie von Tzikas unterstützt dies [105]. Wir konnten zeigen, dass, obwohl ältere Patientinnen häufiger HoR- positive Tumoren hatten, die Einnahme einer antihormonellen Therapie in dieser Alterskategorie seltener war, was zu häufigeren Rezidiven führen könnte. Des Weiteren könnte das Vorliegen von höhergradigen Tumorstadien und Nodalstadien bei älteren Patientinnen zu einem häufigeren Auftreten von Rezidiven beitragen. Die signifikante Zwei-Wege Interaktion zeigt, wie in Abbildung 16 zu sehen ist, dass das iDFS bei biologischen Subtypen unterschiedlich in Abhängigkeit vom Alter ist. Bei Luminal A, Her2 Typ und TNBC hatten die Frauen über 65 Jahre in unserem

Kollektiv ein höheres Risiko für Rezidiv oder Tod als die Frauen in den Kategorien A und B. Interessanterweise gab es aber bei Luminal B Tumoren keinen Unterschied beim iDFS zwischen den Alterskategorien.

Koca konnte zeigen, dass bei Patientinnen unter 35 Jahren mit TNBC das Alter ein Risikofaktor für ein früheres Rezidiv war [19]. Liedtke et al. wiesen nach, dass ein 5-Jahres iDFS in den Altersgruppen unter 40, 40-50 und über 50 Jahren am kürzesten bei jüngeren Patientinnen war, auch nach Adjustierung für die biologischen Subtypen [65]. Han et al. sahen das jüngere Alter als unabhängigen Risikofaktor für ein Rezidiv, was im Kontrast zu unseren Ergebnissen steht, weil in unserem Kollektiv eher das höhere Alter für häufigere Rezidiven gesorgt hat [43]. Bei Han et al. wurden die Patientinnen in zwei Kategorien eingeteilt, nämlich unter und über 35 Jahre. Das Alter von 50 zeigt die beste Prognose und gehörte bei Han in die ältere Kategorie, bei uns aber zu den Jüngeren, was die Unterschiede erklären könnte.

Lokale und loko-regionäre Rezidive betreffen etwa 5-15 % der Patientinnen nach Mammakarzinom [10]. Wir konnten keinen signifikanten Unterschied bei LFS zwischen den Alterskategorien feststellen. Bekannterweise ist der beste protektive Faktor vor LFS die Anwendung der Strahlentherapie [29,62]. Es gab keine Unterschiede zwischen den Kategorien bezüglich der Strahlentherapie, somit könnte dies eine Erklärung hierfür liefern. Die Signifikanz der Strahlentherapie für LFS hat sich in der multivariablen Analyse zusammen mit dem Nodalstatus, dem Grading und dem HoR-Status bestätigt. Diese Faktoren sind gut bekannt und wurden in vielen publizierten Studien bestätigt [23,29,63]. Interessanterweise war die Tumorgröße und die Art der Operation für LFS nicht signifikant. Unabhängig von der Art der Operation erfolgte bei allen unseren Patientinnen eine R0-Resektion, worauf dann die Indikation zur Strahlentherapie Stadien-abhängig gestellt wurde. Diese beiden sind wichtige Faktoren einer lokalen Tumorkontrolle.

Bei DDFS waren zusätzlich zum LFS Art der Operation, Tumorstadium und Her2-Status signifikant. Es ist bekannt, dass mit zunehmender Größe von Tumoren diese an Potential zunehmen zu metastasieren [36]. Dazu zeigt das Tumorstadium eine nicht-lineare positive Korrelation mit DDFS [94]. Seit der Einführung der brusterhaltenden Therapien sind mehrere Jahrzehnte vergangen und neueste Studie zeigen, dass sie in Kombination mit Bestrahlung sogar ein besseres onkologisches Outcome in Bezug auf DDFS als eine Ablatio haben [13,27]. Her2 Positivität war in unserem Kollektiv mit besserem DDFS assoziiert. Dies

steht in Kontrast zu bereits publizierten Daten [31,106]. In einer Studie von Ali et al. konnte in der multivariaten Analyse für DDFS festgestellt werden, dass nur Tumorstadium und Nodalstatus, nicht aber Her2 Status, signifikant waren. Shah konnte zeigen, dass die zielgerichteten Therapien das Risiko eines Rezidivs senken können [93]. Die Diskrepanz dieser Ergebnisse kann darin begründet sein, dass in den anderen Studien Her2 Subtyp und Her2 Positivität häufig nicht unterschieden oder auch Her2-grenzwertige Tumoren miteingeschlossen wurden [45]. Dazu zeigt sich eine Prognose für Patientinnen mit Her2 positiven Tumoren auch von den Ko-Faktoren HoR-Status und antihormoneller Therapie abhängig [98]. Beim DDFS wurde ein Einfluss des Alters abhängig von der Chemotherapie beobachtet. Dabei zeigte sich, dass unter den Patientinnen mit Standardchemotherapie mit FEC (3x)->DOC (3x) Patientinnen in der Kategorie B die beste Prognose hatten. Bei den anderen beiden Chemotherapiekombinationen zeigte sich das beste DDFS in der Kategorie A. Somit scheint die mittlere Alterskategorie von der Kombination FEC (3x)->DOC (3x) im Hinblick auf DDFS am besten zu profitieren, jedoch es bleibt unklar, dank welches Mechanismus.

Zusammenfassend zeigt sich, dass das Mammakarzinom in bestimmten Alterskategorien unterschiedliche klinische Eigenschaften aufweisen kann. Eine der Theorien, die dies zu erklären versucht, spricht von zwei Phänotypen des Mammakarzinoms aus Sicht des Alters, die ihren Ursprung von luminalen und basalen Zellen ableiten [6]. Nach unseren Ergebnissen scheint das Thema komplexer zu sein. Zuerst bleibt offen, wo genau die Altersgrenze zwischen den Alterskategorien liegt, da die jüngeren Patientinnen als unter 35, unter 40, aber auch als unter 50 Jahren angesehen werden; die Einteilung in ältere Kategorien differiert in solche ab 60, ab 70 oder auch ab 80 Jahren. Im Hintergrund bleibt noch die Untertherapie der älteren Patientinnen, ob operativ, systemisch oder radiotherapeutisch. Diese ist auf externe (nicht-leitliniengerechte Behandlung), und interne Faktoren (älterungsbedingte physiologische Mechanismen), die Wirkung der antineoplastischen Therapie begrenzen, zurückzuführen. Diese wiederum beeinflussen negativ die Prognose.

Die Komplexität der Erkrankung erlaubt keine einfache Kategorisierung, da es viele prädiktive und prognostische Faktoren für verschiedene Ausgangsparameter gibt. Der Gesundheitszustand der Patientin wird mit zunehmendem Alter nicht nur den erlebten Jahren entsprechen, sondern wird auch von der körperlichen und mentalen Gesundheit

beeinflusst. Durch die sich kontinuierlich verbessernde medizinische Versorgung und durch eine sinkende Mortalität in höherem Alter haben wir ein steigendes Alter der Population erreicht, die länger exo- und endogenen Kanzerogenen ausgesetzt wird. Somit können wir steigende Inzidenzen der Krebserkrankungen in höheren Alterskategorien erwarten, deren Behandlung sich aufgrund der Komplexität der Patientinnen im Senium von derjenigen jüngerer Patientinnen unterscheidet, was auch die aktuelle Leitlinie zum Mammakarzinom durch ein separates Kapitel zur Therapie der älteren Patientin widerspiegelt [62]. Diese Auswertung leistet hierzu einen Beitrag. Anhand unserer Daten, die bei Patientinnen über 65 Jahren fortgeschrittenere Tumor- und Nodalstadien mit schlechterem Überleben zeigen, sollte über Früherkennungsmechanismen für diese Alterskategorie gearbeitet werden. Im Hinblick auf die aktuell publizierte Daten, die ein brusterhaltendes Vorgehen favorisieren, sollte die aktuelle Bevorzugung der Ablatio bei älteren Patientinnen kritisch überdacht werden. Die antihormonelle Behandlung, die relativ gut tolerable Nebenwirkungen aufweist, sollte auch in höheren Alterskategorien verabreicht werden. Limitationen unserer Studie waren, dass es sich, im Vergleich zu dem allgemeinen Kollektiv der Patientinnen mit dem Mammakarzinom, um eines mit einem Hochrisiko-Kollektiv handelte. Die Anwendung der Chemotherapie erfolgte nur im adjuvanten Setting, die Parität der Frauen war nicht bekannt, und das Ausmaß der axillären Interventionen war nicht genau dokumentiert. Durch die Dynamik, die gerade in der Onkologie die Therapien in letzten Jahren verändert hat, sind auch unseren Daten nur begrenzt auf das aktuelle Patientinnenkollektiv beim Mammakarzinom übertragbar.

## 5 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist die häufigste neoplastische Erkrankung der Frau. Die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms ist altersabhängig, was zumindest zum Teil auf unterschiedliche Brustdichte, auf das für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren begrenzte Mammographiescreening, sowie auf eine Untertherapie von Patientinnen in höheren Alterskategorien zurückgeführt werden kann.

Unsere Arbeit hatte als Ziel, einen Vergleich der Eigenschaften der Mammakarzinome in definierten Alterskategorien zu ziehen und deren Auswirkung auf die Prognose der Patientinnen zu untersuchen.

Deswegen wurden die Patientinnendaten aus Success A, Success B und Success C evaluiert, die alle primär operiert worden waren und eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Die Patientinnen teilten wir in drei Alterskategorien ein: Kategorie A (<50 Jahre), Kategorie B (50-65 Jahre) und Kategorie C (>65 Jahre). Es wurden die klinisch-pathologische Parameter wie Tumorstadium, Nodalstatus, Body-Mass-Index, Menopausenstatus, Hormonrezeptorstatus, Her2-Status, Grading, histologischer Subtyp, biologischer Subtyp, Art der Chemotherapie und der operativen Therapie, Anwendung von Her2-zielgerichteter Therapie, Strahlentherapie und antihormoneller Therapie untersucht. Danach wurden die Alterskategorien in univariablen und multivariablen Analysen bezüglich der fünf definierten Überlebensendpunkte: Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, Brustkrebs-spezifisches Überleben, Lokalrezidiv-freies Überleben sowie Fernmetastasen-freies Überleben, verglichen. Schließlich wurde mit Hilfe der Analyse von Zwei-Wege Interaktionen untersucht, ob ein von anderen klinisch-pathologischen Parametern abhängiger Einfluss des Alters auf das Überleben vorliegt.

Wir stellten fest, dass es signifikante Unterschiede zwischen den Alterskategorien in fast allen der analysierten klinisch-pathologischen Parameter, bis auf Hormonrezeptorstatus, Her2-Status, Anwendung von Her2-gerichtete Therapie und von Strahlentherapie, gab. Auch bei den Überlebensparametern, bis auf das Lokalrezidiv-freie Überleben, waren die Unterschiede zwischen den Kategorien signifikant. In der multivariablen Analyse war der Faktor Alter jedoch nur bei krankheitsfreiem Überleben signifikant.

Wir konnten somit zeigen, dass der Faktor Alter sowohl direkt als auch indirekt einen Einfluss auf die Eigenschaften des Mammakarzinoms und dessen Prognose hat. Unter Berücksichtigung der Limitationen der Studie können wir zusammenfassen, dass der Faktor

Alter ein sowohl prognostischer als auch therapie-relevanter Faktor beim frühen Mammakarzinom ist. Das Bewusstsein hierüber kann die Therapie und somit auch die Prognose der Patientinnen im höheren Alter beeinflussen. Aufgrund der alternden Population kann vermutet werden, dass der Faktor Alter eine zunehmende Rolle in Behandlung des Mammakarzinoms spielen wird.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Abramson RG, Mavi A, Cermik T, Basu S, Wehrli NE, Houseni M, Mishra S, Udupa J, Lakhani P, Maidment ADA, Torigian DA, Alavi A. Age-related structural and functional changes in the breast: multimodality correlation with digital mammography, computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Semin Nucl Med* 37:146–153 (2007).
- [2] Alco G, Bozdogan A, Selamoglu D, Pilanci KN, Tuzlali S, Ordu C, Igdem S, Okkan S, Dincer M, Demir G, Ozmen V. Clinical and histopathological factors associated with Ki-67 expression in breast cancer patients. *Oncol Lett*:1046–1054 (2015).
- [3] Alieldin NH, Abo-Elazm OM, Bilal D, Salem SE, Gouda E, Elmongy M, Ibrahim AS. Age at diagnosis in women with non-metastatic breast cancer: Is it related to prognosis? *J Egypt Natl Canc Inst* 26:23–30 (2014).
- [4] Anderson TJ. Pathological studies of apoptosis in the normal breast. *Endocr Relat Cancer* 6:9–12 (1999).
- [5] Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Sherman ME. Comparison of Age Distribution Patterns for Different Histopathologic Types of Breast Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 15:1899–1905 (2006).
- [6] Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME. How Many Etiological Subtypes of Breast Cancer: Two, Three, Four, Or More? *J Natl Cancer Inst* 106: 1-11 (2014).
- [7] Arrington AK, Goldstein L, Kruper L, Vito C, Yim J, Chen SL. Life Expectancy after Curative-intent Treatment of Breast Cancer: Impact on Long-term Follow-up Care. *Am Surg* 80:604-609 (2014).
- [8] August DA, Rea T, Sondak VK. Age-related differences in breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol* 1:45–52 (1994).
- [9] Azim HA, Michiels S, Bedard PL, Singhal SK, Criscitiello C, Ignatiadis M, Haibe-Kains B, Piccart MJ, Sotiriou C, Loi S. Elucidating Prognosis and Biology of Breast Cancer Arising in Young Women Using Gene Expression Profiling. *Clin Cancer Res* 18:1341–1351 (2012).
- [10] Belkacemi Y, Hanna NE, Besnard C, Majdoul S, Gligorov J. Local and regional breast cancer recurrences: Salvage therapy options in the New Era of molecular subtypes. *Front Oncol* 8:112 (2018).

- [11] Berenbaum SA, Beltz AM, Corley R. The Importance of Puberty for Adolescent Development: Conceptualization and Measurement. *Adv. Child Dev. Behav* 48:53–92 (2015).
- [12] Bergen ES, Tichy C, Berghoff AS, Rudas M, Dubsky P, Bago-Horvath Z, Mader RM, Exner R, Gnant M, Zielinski CC, Steger GG, Preusser M, Bartsch R. Prognostic impact of breast cancer subtypes in elderly patients. *Breast Cancer Res Treat* 157: 91 (2016).
- [13] de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women. *JAMA Surg* 156:628–637 (2021).
- [14] Bradley R, Burrett J, Clarke M, Davies C, Duane F, Evans V, Gettins L, Godwin J, Gray R, Liu H, McGale P, MacKinnon E, McHugh T, James S, Morris P, Pan H, Peto R, Read S, Taylor C, Wang Y, Wang Z, Dowsett M, Forbes JF, Ingle J, Coates A, Cuzick J, Gnant M, Aihara T, Bliss J, Boccardo F, Coombes RC, Dubsky P, Kaufmann M, Kilburn L, Perrone F, Rea D, Thürlimann B, van de Velde C, Baum M, Buzdar A, Sestak I, Markopoulos C, Fesl C, Jakesz R, Colleoni M, Gelber R, Regan M, von Minckwitz G, Snowdon C, Goss P, Pritchard K, Anderson S, Costantino J, Mamounas E, Ohashi Y, Watanabe T, Bastiaannet E, Bergh J, Albain K, Arriagada R, Barlow W, Bergsten-Nordström E, Buyse M, Cameron D, Coleman R, Correa C, Davidson N, di Leo A, Ewertz M, Geyer C, Gianni L, Goldhirsch A, Hayes D, Hill C, Janni W, Martín M, Norton L, Paik S, Perez E, Piccart M, Pierce L, Raina V, Ravdin P, Robertson J, Rutgers E, Sparano J, Swain S, Viale G, Wang X, Whelan T, Wilcken N, Winer E, Wolmark N, Wood W. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 386:1341–1352 (2015).
- [15] Brandt J, Garne PP, Tengrup I, Manjer J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: A cohort study. *World J Surg Oncol* 13:1–11 (2015).
- [16] van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, Rohan T, Smith-Warner SA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 152:514–527 (2000).

- [17] Brenner H, Arndt V. Recent increase in cancer survival according to age: higher survival in all age groups, but widening age gradient. *Cancer Causes Control* 15:903–910 (2004).
- [18] Brown LC, Loi S. Immune checkpoint inhibition in the treatment of early stage triple negative breast cancer: 2021 update. *The Breast* 62 Suppl 1:S29-S33 (2022).
- [19] Bülent K, Kuru B, Karabicak I, Yürüker SS, Ozen N. Prognostic factors affecting disease-free survival in patients at age 35 or younger with invasive breast cancer - PubMed. *Ann Ital Chir* 85:249–253 (2014).
- [20] Bundesamt für Statistik: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Publikationen/publikationen-innen-periodensterbetafel.html>. (02.05.2022)
- [21] Cai S, Zuo W, Lu X, Gou Z, Zhou Y, Liu P, Pan Y, Chen S. The Prognostic Impact of Age at Diagnosis Upon Breast Cancer of Different Immunohistochemical Subtypes: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Population-Based Analysis. *Front Oncol* 10:1729 (2020).
- [22] Cappellani A, di Vita M, Zanghì A, Cavallaro A, Piccolo G, Majorana M, Barbera G, Berretta M. Prognostic factors in elderly patients with breast cancer. *BMC Surg* 13 Suppl 2:S2 (2013)
- [23] Chen HL, Zhou MQ, Tian W, Meng KX, He HF. Effect of Age on Breast Cancer Patient Prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database. *PLoS One* 11:e0165409 (2016).
- [24] Cheung KL, Wong AWS, Parker H, Li VWY, Winterbottom L, Morgan DAL, Ellis IO. Pathological features of primary breast cancer in the elderly based on needle core biopsies--a large series from a single centre. *Crit Rev Oncol Hematol* 67:263–267 (2008).
- [25] Chumsri S, Serie DJ, Li Z, Pogue-Geile KL, Soyano-Muller AE, Mashadi-Hosseini A, Warren S, Lou Y, Colon-Otero G, Knutson KL, Perez EA, Moreno-Aspitia A, Thompson EA. Effects of Age and Immune Landscape on Outcome in HER2-positive Breast Cancer in the NCCTG N9831 (Alliance) and NSABP B-31 (NRG) Trials. *Clin Cancer Res* 25:4422 (2019).

- [26] Cluze C, Colonna AM, Remontet AL, Poncet AF, Sellier AE, Seigneurin AA, Delafosse AP, Bossard AN. Analysis of the effect of age on the prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 117:121-129 (2009).
- [27] Corradini S, Reitz D, Pazos M, Schönecker S, Braun M, Harbeck N, Matuschek C, Bölke E, Ganswindt U, Alongi F, Niyazi M, Belka C. Mastectomy or Breast-Conserving Therapy for Early Breast Cancer in Real-Life Clinical Practice: Outcome Comparison of 7565 Cases. *Cancers (Basel)*11:160 (2019).
- [28] Cyr A, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Breast Cancer In Elderly Women ( $\geq 80$  Years): Variation In Standard Of Care? *J Surg Oncol* 103:201 (2011).
- [29] Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R, Albain K, Anderson S, Barlow W, Bergh J, Bliss J, Buyse M, Cameron D, Carrasco E, Coates A, Collins R, Costantino J, Cuzick J, Davidson N, Davies K, Delmestri A, di Leo A, Dowsett M, Elphinstone P, Evans V, Gelber R, Gettins L, Geyer C, Goldhirsch A, Gregory C, Hayes D, Hill C, Ingle J, Jakesz R, James S, Kaufmann M, Kerr A, MacKinnon E, McHugh T, Norton L, Ohashi Y, Paik S, Pan HC, Perez E, Piccart M, Pritchard K, Pruneri G, Raina V, Ravdin P, Robertson J, Rutgers E, F Shao Y, Swain S, Valagussa P, Viale G, Winer E, Wood W. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707–1716 (2011).
- [30] Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Elderly Women With Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 92:550–556 (2000).
- [31] Diniz RW, Guerra MR, Cintra JRD, Fayer VA, Teixeira MTB. Disease-free survival in patients with non-metastatic breast cancer. *Rev Assoc Med Bras.* 62:407–413 (2016).
- [32] Downs-Canner SM, Gaber CE, Louie RJ, Strassle PD, Gallagher KK, Muss HB, Ollila DW. Nodal positivity decreases with age in women with early-stage, hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer* 126:1193–1201 (2020).
- [33] Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L. Differences in Management of Older Women Influence Breast Cancer Survival: Results from a Population-Based Database in Sweden. *PLOS Med* 3:e25 (2006).
- [34] Edge S. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer (2010).

- [35] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403–410 (1991).
- [36] Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the “seed and soil” hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 3:453–458 (2003).
- [37] Fisher CJ, Egan MK, Smith P, Wicks K, Millis RR, Fentiman IS. Histopathology of breast cancer in relation to age. *J Br Cancer* 75:593–596 (1997).
- [38] Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L, Orel S, Glick JH. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:23–33 (1994).
- [39] Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 4:e7695 (2009).
- [40] Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Hortobagyi GN. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *Cancer J Clin* 67:290–303 (2017).
- [41] Golledge J, Chir M, Wiggins JE, Callam MJ. Age-Related Variation in the Treatment and Outcomes of Patients with Breast Carcinoma. *Cancer* 88:369–374 (2000).
- [42] de Gregorio A, Häberle L, Fasching PA, Müller V, Schrader I, Lorenz R, Forstbauer H, Friedl TWP, Bauer E, de Gregorio N, Deniz M, Fink V, Bekes I, Andergassen U, Schneeweiss A, Tesch H, Mahner S, Brucker SY, Blohmer JU, Fehm TN, Heinrich G, Lato K, Beckmann MW, Rack B, Janni W. Gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with high-risk early breast cancer—results from the randomized phase III SUCCESS-A trial. *Breast Cancer Res* 22:111 (2020).
- [43] Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK, Oh SK, Choe KJ, Noh DY. Young age: An independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 4:1–8 (2004).
- [44] Harbeck N, Untch M. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Prognostische und prädiktive Faktoren. [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2021/Einzeldateien\\_Literatur/](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien_Literatur/)

- [45] Holleczek B, Stegmaier C, Radosa JC, Solomayer EF, Brenner H. Risk of loco-regional recurrence and distant metastases of patients with invasive breast cancer up to ten years after diagnosis - results from a registry-based study from Germany. *BMC Cancer* 19:520 (2019).
- [46] Howard BA, Gusterson BA. Human Breast Development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 5:119–132 (2000).
- [47] Huh SJ, Oh H, Peterson MA, Almendro V, Hu R, Bowden M, Lis RL, Cotter MB, Loda M, Barry WT, Polyak K, Tamimi RM. The proliferative activity of mammary epithelial cells in normal tissue predicts breast cancer risk in premenopausal women. *Cancer Res* 76:1926 (2016).
- [48] Hutson SW, Cowen PN. Morphometric studies of age related changes in normal human breast and their significance for evolution of mammary cancer. *J Clin Pathol* 38:281–287 (1985).
- [49] Ito M, Horimoto Y, Sasaki R, Miyazaki S, Orihata G, Saito M. Cardiotoxicity after Additional Administration of Pertuzumab following Long-Term Trastuzumab: Report of 2 Cases. *Case Rep Oncol* 14:62–66 (2021).
- [50] Javed A, Lteif A. Development of the Human Breast. *Semin Plast Surg* 27:5 (2013).
- [51] Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, Prat A, Perou CM, Carey LA, Muss HB. Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: a focus on older women. *Oncologist* 19:1076–1083 (2014).
- [52] Johansson A, Andersson T-L, Cnattingius S, Hsieh C-C, Lambe M. P1-08-09: Increased Mortality in Swedish Women Diagnosed with Breast Cancer during and Shortly after Pregnancy. *Cancer Res* 71:P1-8-9 (2011).
- [53] Johnson HM, Irish W, Muzaffar M, Vohra NA, Wong JH. Quantifying the relationship between age at diagnosis and breast cancer-specific mortality. *Breast Cancer Res Treat* 177:713–722 (2019).
- [54] Jolicoeur F. Intrauterine Breast Development and the Mammary Myoepithelial Lineage. *J Mammary Gland Biol. Neoplasia* 10:199–210 (2005).
- [55] Jones S, Holmes FA, O’Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, Pippin JE, Bordelon JH, Kirby RL, Sandbach J, Hyman WJ, Richards DA, Menell RG, Boehm KA,

- Meyer WG, Asmar L, Mackey D, Riedel S, Muss H, Savin MA. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 27:1177–1183 (2009).
- [56] Koch-Institut: [www.rki.de/gbe](http://www.rki.de/gbe) (04.02.2022).
- [57] Kölbl H, Bartl T. Adipositas in der gynäkologischen Onkologie. *Geburtsh Frauenheilk* 80:62–70 (2020).
- [58] Korhonen T, Huhtala H, Holli K. A comparison of the biological and clinical features of invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 85:23–29 (2004).
- [59] Kotsopoulos J, Chen WY, Gates MA, Tworoger SS, Hankinson SE, Rosner BA. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: Results from the nurses' health study. *Breast Cancer Res* 12:1–11 (2010).
- [60] Lagiou P. Intrauterine exposures, pregnancy estrogens and breast cancer risk: where do we currently stand? *Breast Cancer Res* 8:1–2 (2006).
- [61] Lee HB, Han W. Unique Features of Young Age Breast Cancer and Its Management. *J Breast Cancer* 17:301 (2014).
- [62] Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Mammakarzinom. (2021).
- [63] Lerebours F, Pulido M, Fourme E, Debled M, Becette V, Bonnefoi H, Rivera S, MacGrogan G, Mouret-Reynier MA, de Lara CT, Pierga JY, Breton-Callu C, Venat-Bouvet L, Mathoulin-Pélissier S, de la Motte rouge T, Dalenc F, Sigal B, Bachelot T, Lemonnier J, Quenel-Tueux N. Predictive factors of 5-year relapse-free survival in HR+/HER2- breast cancer patients treated with neoadjuvant endocrine therapy: pooled analysis of two phase 2 trials. *Br J Cancer* 122:759–765 (2020).
- [64] Liang Q, Ma D, Gao RF, Yu K da. Effect of Ki-67 Expression Levels and Histological Grade on Breast Cancer Early Relapse in Patients with Different Immunohistochemical-based Subtypes. *Sci Rep* 10:1–9 (2020).
- [65] Liedtke C, Rody A, Gluz O, Baumann K, Beyer D, Kohls EB, Lausen K, Hankaer L, Holtrich U, Becker S, Karn T. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 152:667–673 (2015).

- [66] Lin Z, Yang R, Li K, Yi G, Li Z, Guo J, Zhang Z, Junxiang P, Liu Y, Qi S, Huang G. Establishment of age group classification for risk stratification in glioma patients. *BMC Neurology* 20:1–11 (2020).
- [67] von der Lippe E, Prütz F. Age at natural menopause: Results from the German Health Interview and Examination Survey. *Eur J Public Health* 26:301–302 (2016).
- [68] Liu YR, Jiang YZ, Yu K da, Shao ZM. Different patterns in the prognostic value of age for breast cancer-specific mortality depending on hormone receptor status: a SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 22:1102–1110 (2015).
- [69] Lu S, Zhu L, Wu J. Relationship between young age at diagnosis and disease free survival in premenopausal patients according to breast cancer subtypes. *J Clin Oncology* 36:e12557 (2018).
- [70] Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Path* 8:23 (2015).
- [71] Milanese TR, Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Degnim AC, Vachon CM, Reynolds CA, Thompson RA, Melton LJ, Goode EL, Visscher DW. Age-related lobular involution and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98:1600–1607 (2006).
- [72] Mills M, Liveringhouse C, Lee F, Nanda RH, Ahmed KA, Washington IR, Thapa R, Fridley BL, Blumencranz P, Extermann M, Loftus L, Balducci L, Diaz R. The prevalence of luminal B subtype is higher in older postmenopausal women with ER+/HER2– breast cancer and is associated with inferior outcomes. *J Geriatr Oncol* 12:219 (2021).
- [73] Minicozzi P, van Eycken L, Molinie F, Innos K, Guevara M, Marcos-Gragera R, Castro C, Rapiti E, Katalinic A, Torrella A, Žagar T, Bielska-Lasota M, Giorgi Rossi P, Larrañaga N, Bastos J, Sánchez MJ, Sant M. Comorbidities, age and period of diagnosis influence treatment and outcomes in early breast cancer. *Int J Cancer* 144:2118–2127 (2019).
- [74] Molino A, Giovannini M, Auriemma A, Fiorio E, Mercanti A, Mandarà M, Caldara A, Micciolo R, Pavarana M, Cetto GL. Pathological, biological and clinical characteristics, and surgical management, of elderly women with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 59:226–233 (2006).
- [75] Morgan JL, George J, Holmes G, Martin C, Reed MWR, Ward S, Walters SJ, Cheung KL, Audisio RA, Wyld L; Bridging the Age Gap Trial Management Team. Breast cancer

- surgery in older women: outcomes of the Bridging Age Gap in Breast Cancer study. *Br J Surg* 107:1468–1479 (2020).
- [76] Moses A, Olayide A, Olusola O, Adetunji O, Temitope B, Atilola A. The role of men in early detection of their spouses' breast lump(s)/cancer. *Niger J Gen Practice* 9:38–41 (2011).
- [77] Murphy JJ, Morzaria S, Gow KW, Magee JF. Breast cancer in a 6-year-old child. *J Pediatr Surg* 35:765–767 (2000).
- [78] Mynarski W, Rozpara M, Nawrocka A, Borek Z, Powerska A, Garbaciak W. Physical activity of middle-age adults aged 50–65 years in view of health recommendations. *Eur Rev Aging Phys Act* 11:141–147 (2014).
- [79] Narod SA. Age of diagnosis, tumor size, and survival after breast cancer: implications for mammographic screening. *Breast Cancer Res Treat* 128:259–266 (2011).
- [80] Netter FH. *Netters Gynäkologie*. Elsevier Saunders, Stuttgart, S 38-43 (2006).
- [81] O'Malley MW, Griffith KA, Sabel MS, Newman LA, Breslin TM, Chang AE, Cimmino VM, Kleer CG, Diehl KM. The elderly breast cancer patient: Association of age, tumor size, and grade with sentinel lymph node status. *J Clin Oncol* 30:15 (2012).
- [82] Owusu C, Lash TL, Silliman RA. Effect of undertreatment on the disparity in age-related breast cancer-specific survival among older women. *Breast Cancer Res Treat* 102:227–236 (2007).
- [83] Paik HJ, Lee SK, Ryu JM, Park S, Kim I, Bae SY, Yu J, Lee JE, Kim SW, Nam SJ. Conditional disease-free survival among patients with breast cancer. *Medicine* 96:e5746 (2017).
- [84] Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, Focant F, Scullion M, Holmes E, Winer EP, Gelber RD. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 31:2692–2698 (2013).
- [85] Piccart M. Randomisierte, multizentrische, offene Phase III Studie zur Untersuchung der adjuvanten Therapie "Randomisierte, multizentrische, offene Phase III Studie zur Untersuchung der adjuvanten Therapie mit Lapatinib, Trastuzumab sowie deren Gabe nacheinander bzw. in Kombination bei Patienten mit mit Lapatinib, Trastuzumab sowie deren Gabe nacheinander bzw. in Kombination bei Patienten mit HER2-/ErbB2-positivem primärem Brustkrebs.

[https://cccc.charite.de/fileadmin/user\\_upload/microsites/m\\_cc10/CCCC/3\\_Forschung/Klinische\\_Studien/Synopsis\\_ALTTO\\_179.pdf](https://cccc.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc10/CCCC/3_Forschung/Klinische_Studien/Synopsis_ALTTO_179.pdf) (02.05.2022).

- [86] Restrepo R, Cervantes LF, Swirsky AM, Diaz A. Breast development in pediatric patients from birth to puberty: physiology, pathology and imaging correlation. *Pediatr Radiol* 51:1959–1969 (2021).
- [87] Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. [www.krebsdaten.de/brustkrebs](http://www.krebsdaten.de/brustkrebs) (02.05.2022).
- [88] Robert-Koch-Institut. Welche Faktoren beeinflussen die Gesundheit? RKI, Berlin, S 149-236 (2015).
- [89] Roth MY, Elmore JG, Yi-Frazier JP, Reisch LM, Oster N, Miglioretti DL. Self-Detection Remains a Key Method of Breast Cancer Detection for U.S. Women. *J Womens Health* 20:1135 (2011).
- [90] Russo J, Reina D, Frederick J, Russo IH. Expression of Phenotypical Changes by Human Breast Epithelial Cells Treated with Carcinogens in Vitro. *Cancer Res* 48:2837–2857 (1988).
- [91] Russo J, Russo IH. Development of the human breast. *Maturitas* 49:2–15 (2004).
- [92] Sadler TW. Langman's Medical Embryology 12th Edition. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, S 342 (2012).
- [93] Shah R, Rosso K, David Nathanson S. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol* 5:283 (2014).
- [94] Sopik V, Narod SA. The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 170:647 (2018).
- [95] Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:10869–10874 (2001).
- [96] Stalsberg H, Thomas DB, Noonan EA, Berry G, Maclennan R, Shearman R, Jelihovsky T, Booth JC, Molina R, Martinez L, Salas O, Dabancens A, Zhiheng C, Yun T, Wei HY, Cuadros A, Aristizabal N, Ebeling K, Nishan P, Kunde D, Modan B, Ron E, Alfandary E, Mati JG, Kenya P, Kungu A, Gatei D, Cuevas HR, Salazar SB, Palet A, Ontiveros P, Apelo RA, de Cruz JRL, Baens J, Javier B, Silpisornkosol S, Pardthaisong T, Martin N,

- Theetranont C, Boosiri B, Chutivongse S, Virutamasen P, Wongsrichanalai C, Jimakorn P, Koetsawang S, Rachawat D, Chantarakul N, Holck S. Histologic types of breast carcinoma in relation to international variation and breast cancer risk factors. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer* 44:399–409 (1989).
- [97] van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 55:263–272 (2000).
- [98] Strasser-Weippl K, Horick N, Smith IE, O’Shaughnessy J, Ejlertsen B, Boyle F, Buzdar AU, Fumoleau P, Gradishar W, Martin M, Moy B, Piccart-Gebhart M, Pritchard KI, Lindquist D, Rappold E, Finkelstein DM, Goss PE. Long-term hazard of recurrence in HER2+ breast cancer patients untreated with anti-HER2 therapy. *Breast Cancer Res* 17:1–7 (2015).
- [99] Sun L, Zhu Y, Qian Q, Tang L. Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine* 97:e11220 (2018).
- [100] Tang L, Ma Z, Ishikawa Y, Matsushita H, Ishida T, Jingu K. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery in elderly patients with early breast cancer according to the AJCC 8th Edition Breast Cancer Staging System in Japan. *Breast Cancer* 28:465–470 (2021).
- [101] Tanner JM. Growth at adolescence. With a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. Blackwell Scientific Publications Ltd, Oxford, S 10-320 (1962).
- [102] Tesarova P. Breast cancer in the elderly—Should it be treated differently? *Rep Pract Oncol Radiother* 18:26 (2013).
- [103] Tiede B, Kang Y. From milk to malignancy: the role of mammary stem cells in development, pregnancy and breast cancer. *Cell Research* 21:245 (2011).
- [104] Tobon H, Salazar H. Ultrastructure of the Human Mammary Gland. I. Development of the Fetal Gland Throughout Gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 39:443–456 (1974).

- [105] Tzikas AK, Nemes S, Linderholm BK. A comparison between young and old patients with triple-negative breast cancer: biology, survival and metastatic patterns. *Breast Cancer Res Treat* 182:643–654 (2020).
- [106] Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 28:1684–1691 (2010).
- [107] Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Invasive Lobular vs. Ductal Breast Cancer: A Stage-Matched Comparison of Outcomes. *Ann Surg Oncol* 17:1862–1869 (2010).
- [108] Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, Phillips RS. Obesity and breast cancer screening. *J Gen Intern Med* 19:324–331 (2004).
- [109] Wellings SR. A Hypothesis of the Origin of Human Breast Cancer from the Terminal Ductal Lobular Unit. *Pathology - Research and Practice* 166:515–535 (1980).
- [110] Welsh JL, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Goetz MP, Boughey JC. Predicting Nodal Positivity in Women 70 Years of Age and Older with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer to Aid Incorporation of a Society of Surgical Oncology Choosing Wisely Guideline into Clinical Practice. *Ann Surg Oncol* 24:2881–2888 (2017).
- [111] WHO/Europe | Nutrition - Body mass index - BMI.  
<https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (2.5.2022)
- [112] Wie häufig ist Brustkrebs? <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs-definition-und-haeufigkeit.html> (02.05.2022)
- [113] Wildiers H, van Calster B, van de Poll-Franse L v., Hendrickx W, Røislien J, Smeets A, Paridaens R, Deraedt K, Leunen K, Weltens C, van Huffel S, Christiaens MR, Neven P. Relationship between age and axillary lymph node involvement in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 27:2931–2937 (2009).
- [114] Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G, Bernard-Marty C, Hurria A, Extermann M, Girre V, Brain E, Audisio RA, Bartelink H, Barton M, Giordano SH, Muss H, Aapro M. Review Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 8:1101–1115 (2007).

- [115] Wilk P, Maltby A, Cooke M. Changing BMI scores among Canadian Indigenous and non-Indigenous children, youth, and young adults: Untangling age, period, and cohort effects. *Can Stud Popul* 44:28–41 (2017).
- [116] World Health Organisation. Breast cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (02.05.2022).
- [117] Yancik R, Wesley MN, Ries LAG, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of Age and Comorbidity in Postmenopausal Breast Cancer Patients Aged 55 Years and Older. *JAMA* 285:885–892 (2001).
- [118] Zhao H, Langerød A, Ji Y, Nowels KW, Nesland JM, Tibshirani R, Bukholm IK, Kåresen R, Botstein D, Børresen-Dale AL, Jeffrey SS. Different gene expression patterns in invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Mol Biol Cell* 15:2523–2536 (2004).
- [119] Zvelebil M, Oliemuller E, Gao Q, Wansbury O, MacKay A, Kendrick H, Smalley MJ, Reis-Filho JS, Howard BA. Embryonic mammary signature subsets are activated in *Brc*a1<sup>-/-</sup>-and basal-like breast cancers. *Breast Cancer Res* 15:1–17 (2013).

## 7 Anhang

### 7.1 pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (8. Auflage) [40]

TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ
pT1		Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
	T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
	T1a	größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
	T1b	größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
	T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
pT2		Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
pT3		Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
pT4		Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
	T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
	T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
	T4c	Kriterien 4a und 4b
	T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
pNx		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt)
pN0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1		Mikrometastasen; Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen Lymphknoten und/oder mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mammaria interna (nicht klinisch erkennbar)
	pN1mi	Mikrometastase(n) (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm)
	pN1a	1–3 axilläre Lymphknotenmetastase(n), mindestens eine > 2 mm
	pN1b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n)
	pN1c	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna

Fortsetzung auf der Seite 77

pN2		Metastase(n) in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
	pN2a	Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten, darunter mindestens eine > 2 mm
	pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3		Metastasen wie nachfolgend beschrieben:
	pN3a	Metastase(n) in $\geq 10$ ipsilateralen axillären Lymphknoten (wenigstens eine > 2 mm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
	pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinellymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar
	pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
Mx		Fernmetastasierung kann nicht beurteilt werden
M0		Keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen
	pM1	Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt

## 7.2 UICC-Stadieneinteilung des Mammakarzinoms

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1*	N0	M0
Stadium IB	T0, T1*	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2 T3	N1 N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1*, T2, T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

\* (schließt T1 mit ein)

### 7.3 Einschlusskriterien der Success-Studien

Success A	Success B	Success C
Primäres epitheliales invasives Mammakarzinom pT1-4, pM0	Primäres epitheliales invasives Mammakarzinom pT1-4, M0	Primäres epitheliales invasives Mammakarzinom pT1-4, pN0-3, pM0
	HER2-neu positiver Tumor (IHC +++ oder FISH +)	Her2/neu negativer Tumor (IHC neg. oder 1+ oder FISH neg)
Histologischer Nachweis axillärer Lymphknotenmetastasen pN1-3 oder nodal negative high-risk Patientinnen N0/X, definiert als pT >2 oder histopathologisches Grading 3 oder Alter ≤ 35 oder negativer Hormonrezeptorstatus	Histologischer Nachweis axillärer Lymphknotenmetastasen pN1-3 oder nodal negative high-risk Patientinnen N0/X, definiert als pT >2 oder histopathologisches Grading 3 oder Alter ≤35 oder negativer Hormonrezeptorstatus	Histologischer Nachweis axillärer Lymphknotenmetastasen pN1-3 oder nodal negative high-risk Patientinnen N0/X, definiert als pT >2 oder histopathologisches Grading 3 oder Alter ≤ 35 oder negativer Hormonrezeptorstatus
R0-Resektion des Primärtumors (Resektionsränder frei von invasiven Karzinomanteilen), vor maximal 6 Wochen	R0-Resektion des Primärtumors (Resektionsränder frei von invasiven Karzinomanteilen), vor maximal 6 Wochen	R0-Resektion des Primärtumors (Resektionsränder frei von invasiven Karzinomanteilen), vor maximal 6 Wochen
Frauen älter als 18 Jahre	Frauen älter als 18 Jahre	Frauen älter als 18 Jahre
Allgemeinzustand ≤ 2 auf der ECOG-Skala	Allgemeinzustand ≤ 2 auf der ECOG-Skala	Allgemeinzustand ≤ 2 auf der ECOG-Skala
Adäquate Knochenmarksreserve: Leukozyten ≥ 3.0 x 10 <sup>9</sup> /l und Thrombozyten ≥ 100 x10 <sup>9</sup> /l	Adäquate Knochenmarksreserve: Leukozyten ≥ 3.0 x 10 <sup>9</sup> /l und Thrombozyten ≥ 100 x10 <sup>9</sup> /l	Adäquate Knochenmarksreserve: Leukozyten ≥ 3.0 x 10 <sup>9</sup> /l und Thrombozyten ≥ 100 x10 <sup>9</sup> /l
Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase und Alkalische Phosphatase innerhalb 1,5-fachem Normalwert des jeweiligen Referenzlabors	Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Bilirubin und Alkalische Phosphatase innerhalb 1,5-fachem Normalwert des jeweiligen Referenzlabors	[Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase und Alkalische Phosphatase innerhalb 1,5-fachem Normalwert des jeweiligen Referenzlabors
Gewährleistung regelmäßiger Nachsorge während der Studiendauer	Gewährleistung regelmäßiger Nachsorge während der Studiendauer	Gewährleistung regelmäßiger Nachsorge während der Studiendauer
Verständnis des Studienkonzepts und schriftliche Einverständniserklärung	Verständnis des Studienkonzepts und schriftliche Einverständniserklärung	Verständnis des Studienkonzepts und schriftliche Einverständniserklärung
	Anwendung einer effektiven Kontrazeptionssmethode (Pearl-Index < 1) bei Frauen in gebärfähigem Alter während der Therapie sowie bis zu mindestens 6 Monaten danach. Als sichere Methoden der Schwangerschaftsverhütung gelten intrauterine Pessare (Kupferspirale) oder eine operative Eileiterunterbindung.	Patientin ist willens an der telefonbasierten Lifestyle Intervention teilzunehmen

#### 7.4 Ausschlusskriterien der Success-Studien

<b>Success A</b>	<b>Success B</b>	<b>Success C</b>
Inflammatorisches Mammakarzinom	Inflammatorisches Mammakarzinom	inflammatorisches Mammakarzinom
Vorangegangene oder gleichzeitige Therapie mit anderen zytotoxischen oder antineoplastischen Medikamenten, die nicht innerhalb des Studienprotokolls vorgesehen waren	Vorangegangene oder gleichzeitige Therapie mit anderen zytotoxischen oder antineoplastischen Medikamenten, die nicht innerhalb des Studienprotokolls vorgesehen waren	Vorangegangene oder gleichzeitige Therapie mit anderen zytotoxischen oder antineoplastischen Medikamenten, die nicht Teil dieser Studie waren
Zweitkarzinom (außer In-situ-Karzinom der Cervix uteri oder adäquat behandeltes Basaliom)	Zweitkarzinom (außer In-situ-Karzinom der Cervix uteri oder adäquat behandeltes Basaliom)	Zweitkarzinom (außer In-situ-Karzinom der Cervix uteri oder adäquat behandeltes Basaliom)
Manifeste kardiale Vorschädigung (Kardiomyopathie mit verminderter Ventrikelfunktion (NYHA > II), therapiebedürftige Arrhythmien mit Einfluss auf die LVEF, Z.n. Myokardinfarkt oder Angina pectoris innerhalb der letzten 6 Monate, medikamentös nicht eingestellter Hypertonus)	Manifeste kardiale Vorschädigung (Kardiomyopathie mit verminderter Ventrikelfunktion (NYHA > II), therapiebedürftige Arrhythmien mit Einfluss auf die LVEF, Z.n. Myokardinfarkt oder Angina pectoris innerhalb der letzten 6 Monate, medikamentös nicht eingestellter Hypertonus)	Manifeste kardiale Vorschädigung (Kardiomyopathie mit verminderter Ventrikelfunktion (NYHA > II), therapiebedürftige Arrhythmien mit Einfluss auf die LVEF, Z.n. Myokardinfarkt oder Angina pectoris innerhalb der letzten 6 Monate, medikamentös nicht eingestellter Hypertonus)
Jede bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Docetaxel, Epirubicin, Cyclophosphamid, Fluorouracil, Gemcitabin oder sonstiger Studienmedikamente.	Jede bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Docetaxel, Epirubicin, Cyclophosphamid, Fluorouracil, Gemcitabin oder sonstiger Studienmedikamente. Die in den Fachinformationen der zugelassen Präparate angeführten Gegenanzeigen, Warnhinweise bzw. Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten	Jede bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Docetaxel, Epirubicin, Cyclophosphamid oder sonstigen Studienmedikamente
Behandlung mit einem zu untersuchenden Medikament in den letzten 3 Wochen vor Studienbeginn. Vorausgegangene Behandlung mit Bisphosphonaten innerhalb der letzten 6 Monate	Behandlung mit einem zu untersuchenden Medikament in den letzten 3 Wochen vor Studienbeginn	Verwendung eines Studienmedikaments innerhalb der letzten 3 Wochen vor Einschluss

Fortsetzung auf der Seite 80

Success A	Success B	Success C
Patientinnen in Schwangerschaft oder Stillzeit (bei prämenopausalen Frauen muss Kontrazeption gewährleistet werden: Intrauterin pessare, operative Sterilisation oder, nur in hormonrezeptornegativen Mammakarzinompatientinnen, orale, subkutane oder transvaginale, nicht östrogenhaltige Kontrazeptiva)	Patientinnen in Schwangerschaft oder Stillzeit (bei prämenopausalen Frauen muss Kontrazeption gewährleistet werden: Intrauterin pessare, operative Sterilisation oder, nur bei hormonrezeptornegativen Mammakarzinompatientinnen, orale, subkutane oder transvaginale, nicht östrogenhaltige Kontrazeptiva)	Patientinnen in Schwangerschaft oder Stillzeit (bei prämenopausalen Frauen muss sichere Kontrazeption gewährleistet werden: IUP oder Sterilisation)
Eingeschränkte Nierenfunktion nachgewiesen durch berechnete Creatinin-Clearance von $\leq 30$ ml/min, berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel	Schlecht einstellbarer oder nicht eingestellter oder instabiler Diabetes mellitus	Diabetes mellitus Typ 1 oder insulinabhängiger Diabetes mellitus Typ 2
Bestehende dentale Beschwerden, Kiefer (Mandibula/Maxilla)- und Zahnentzündungen oder akute oder vorbestehende Kiefernekrosen, von exponierten Knochen in der Mundhöhle, oder von langsam heilenden Wunden nach Zahnbehandlungen		Wesentliche Störungen der Absorptions- oder Verdauungsfähigkeit, die eine Anwendung der Studiendiät verbieten
Kürzlich durchgeführte (6 Wochen) oder geplante Zahn- oder Kieferoperationen (Extraktionen, Implantate)		Eigenanamnestische Unfähigkeit einen Kilometer in beliebiger Geschwindigkeit zu gehen
Vorgeschichte von Erkrankungen mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel wie z.B. M. Paget und primärer Hyperparathyreoidismus		Kardiovaskuläre, respiratorische oder muskuloskelettale Erkrankungen oder Gelenkprobleme, die eine moderate körperliche Betätigung verhindern. Dazu zählt nicht eine moderate Arthritis
		Psychiatrische Störungen, die eine Teilnahme an der Intervention unmöglich machen
		Patienten, die die deutsche Sprache nicht ausreichend beherrschen, um das Wesen der Studie oder die enthaltenen Interventionsmaßnahmen zu verstehen.

## **8 Danksagung**

An dieser Stelle möchte mich bei meiner Familie für die Unterstützung und Geduld bedanken. Mein Dank gebührt genauso Herrn PD Dr. Thomas WP Friedl für seine herzliche Begleitung und Anleitung beim Verfassen dieser Arbeit, sowie Frau Dr. Elena Leinert für ihre wertvollen Kommentare aus der klinischen Perspektive. Prof. Wolfgang Janni danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit zu verfassen. Schließlich danke ich meinem himmlischen Vater für alles.

## **9 Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

## 10 Publikationsliste

- Lukac S. et al. Extragenitale Endometriose in der Differenzialdiagnostik von nichtgynäkologischen Erkrankungen. Dtsch Arztebl Int 119; (2022)
- Lukac S. et al. Cardiac Arrest during Cesarean Section – A Case Report and Review of the Differential Diagnosis. Z Geburtshilfe Neonatol; 226 (2022)
- Lukac S., Flock F. Uterine Überstimulation nach einmaliger vaginaler Gabe von 1 mg Dinoproston. Geburtshilfe und Frauenheilkunde; 81 (2021)
- Lukac S. et.al. Ein interdisziplinärer Fall mit dem besseren Ergebnis als erwartet. Frauenarzt; 61 (2020)
- Kluknavsky M., Lukac S. et al. (-)-Epicatechin Prevents Blood Pressure Increase and Reduces Locomotor Hyperactivity in Young Spontaneously Hypertensive Rats. Oxid Med Cell Long; Epub 6949020 (2016)
- Lukáč Š. et. al. Evaluation of oxidative and nitrosative stress in relapsing remitting multiple sclerosis. Health; 5 (2013)
- Lukáč Š. et. al. Inhibition of spontaneous hypertension through natural polyphenol-experimental study. Cardiology letters; 24 (2015)
- Lukáč Š. et. al. Objectivisation of the effect of whole body cryotherapy on selected hemodynamic parameters. Revue of medicine in practice; 10 (2012)