

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

**Das peritoneal metastasierte Mammakarzinom:
Analyse eines seltenen Metastasierungsmusters**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin an
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Kerstin Plotzki

aus Ulm

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. Lukas Schwentner

2. Berichterstatter: PD Dr. Florian Wagner

Tag der Promotion: 17.11.2016

Inhaltsverzeichnis:

| | |
|---|-----|
| Abkürzungsverzeichnis | III |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Das Mammakarzinom – Epidemiologie und Risikofaktoren | 1 |
| 1.2 Symptome und Diagnostik | 3 |
| 1.3 Histologische Typen | 4 |
| 1.4 Therapie | 4 |
| 1.5 Prognose und prognostische / prädiktive Faktoren | 6 |
| 1.6 Einteilung nach Risikogruppen der Mammakarzinompatientinnen | 7 |
| 1.7 Rezidive und Metastasierung | 9 |
| 1.7.1 Rezidive: Lokal- und lokoregionäres Rezidiv beim Mammakarzinom | 9 |
| 1.7.2 Metastasierung (Fernmetastasen) | 10 |
| 1.8 Peritoneale Metastasen | 15 |
| 1.8.1 Inzidenz und Prävalenz | 16 |
| 1.8.2 Prognose | 17 |
| 1.8.3 Therapie | 17 |
| 1.9 Zielsetzung der Arbeit | 19 |
| | |
| 2. Material und Methoden | 20 |
| 2.1 Patientenkollektiv | 20 |
| 2.2 Datenerhebung | 20 |
| 2.2.1 Erfasste Variablen zur Patientin | 21 |
| 2.2.2 Erfasste Variablen zum Primärtumor | 22 |
| 2.2.3 Daten zum Erkrankungsverlauf | 23 |
| 2.2.4 Datenerhebung zur Therapie | 24 |
| 2.3 Statistische Analyse | 24 |
| 2.4 Eigenleistungen | 25 |

| | |
|--|----|
| 3. Ergebnisse | 26 |
| 3.1 Kohorte / Baselines | 26 |
| 3.2 Überlebensdaten | 42 |
| 3.3 Überlebenszeiten vom Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Art der Systemtherapie | 50 |
| 3.4 Überlebenszeiten vom Zeitpunkt der ersten Metastase | 55 |
| 3.5 Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der ersten Metastase in Abhängigkeit von der Metastasentherapie | 56 |
| 4. Diskussion | 61 |
| 4.1 Kohorte | 62 |
| 4.2 Überlebensdaten | 66 |
| 4.2.1 Metastasenfreies Überleben von der Erstdiagnose bis zum Auftreten der ersten Metastase | 66 |
| 4.2.2 Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der ersten Metastase in Abhängigkeit von der Primärtherapie | 68 |
| 4.2.3 Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abhängigkeit von der systemischen Therapie | 69 |
| 4.2.4 Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der ersten Metastase in Abhängigkeit von der Metastasentherapie | 71 |
| 4.3 Schlussfolgerung | 75 |
| 5. Zusammenfassung | 76 |
| 6. Literaturverzeichnis | 77 |
| Danksagung | 93 |
| Lebenslauf | 94 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|---|
| ALND | Axilläre Lymphknotendisektion |
| AT | Antikörpertherapie |
| BC | Breast Cancer |
| BET | Brusterhaltende Therapie |
| BRENDA | Breast Cancer Care Under Evidence Based Guidelines |
| BRCA1 | Breast Cancer 1 (Brustkrebsgen 1) |
| BRCA2 | Breast Cancer 2 (Brustkrebsgen 2) |
| BT | Bisphosphonattherapie |
| CT | Chemotherapie |
| EBCTCG | Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group |
| ET | Endokrine Therapie |
| ER | Estrogenrezeptor |
| G | Grading |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormon |
| HER2/neu | human epidermal growth factor receptor 2 |
| HT | Hormontherapie |
| IDC | Invasiv-duktales Karzinom |
| ILC | Invasiv-lobuläres Karzinom |
| M | Metastase |
| MC | Mammakarzinom |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| N | Nodalstatus |
| OAS | Overall Survival |
| PFS | Progression Free Survival |
| PgR | Progesteron-Rezeptor |
| R-Status | Resektionsstatus |
| ST | Strahlentherapie |
| SNB | Sentinel Node Biopsy |

| | |
|------|--|
| T | Tumor |
| TNM | Tumor Nodus Metastasen (Tumorklassifikation) |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

1. Einleitung

In Deutschland sind bösartige Tumore momentan, neben Herz-Kreislaufkrankungen, die zweithäufigste Todesursache für Männer und Frauen. Etwa jeder Dritte stirbt an Herz-Kreislaufversagen, jeder Vierte an einer Krebserkrankung. Bei Männern ist Lungenkrebs, mit 28,5% der Todesfälle, die häufigste Krebsart, gefolgt von Dick- und Enddarmkrebs (12,4%), sowie dem Prostatakarzinom (10%). Bei Frauen führt, mit einem prozentualen Anteil von 17,7%, das Mammakarzinom die Statistik der Todesursachen an, an zweiter Stelle stehen Karzinome der Lunge (15,9%), gefolgt von Dick- und Enddarmkrebs (9%) (Krebsatlas 2012).

1.1 Das Mammakarzinom – Epidemiologie und Risikofaktoren

Brustkrebs gehört mit 31,3 % aller Krebsneuerkrankungen der Frau zur häufigsten Krebserkrankung. Etwa jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. 2010 lagen dem Zentrum für Krebsregisterdaten 70.340 Neuerkrankungen von Frauen und 610 Neuerkrankungen von Männern vor (altersstandardisiert nach Europastandard je 100.000 Einwohner). Auf 100 000 Frauen kommen pro Jahr ca. 123 Neuerkrankungen. Die Sterberate liegt bei 41/100 000 pro Jahr. Die relative 5-JÜR liegt bei Frauen bei 87% und bei den Männern bei 74% (Robert Koch-Institut 2013). Für 2014 prognostiziert das Robert-Koch-Institut ca. 75 200 Neuerkrankungen bei Frauen und etwa 600 bei Männern.

Seit 1970 haben sich die Neuerkrankungsraten verdoppelt, jedoch ist die Mortalität aufgrund sog. Screening-Programme (Mammographie) und moderner Behandlungsmethoden rückläufig. Das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen liegt bei 64 Jahren (Robert-Koch-Institut 2014). Die absoluten Zahlen der Neuerkrankungs- und Sterbefälle in Deutschland von 1999 bis 2010 ist in folgender Abbildung 1 dargestellt.

(http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html)

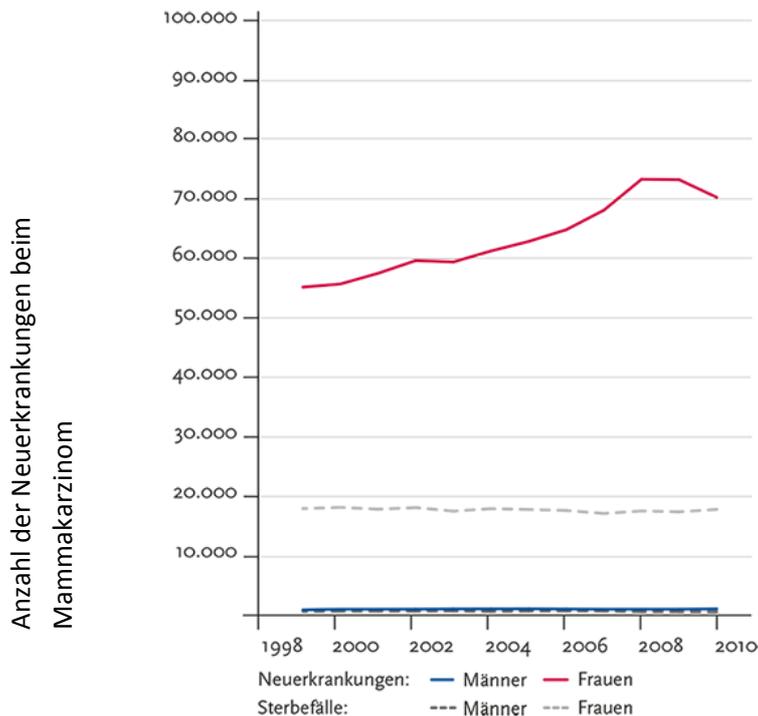


Abb.1: Absolute Zahlen der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, ICD-10 C 50, Deutschland 1999-2010, http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html. Mit freundlicher Genehmigung des Robert Koch-Instituts (Download 04.12.2015)

Die Entstehung des Mammakarzinoms ist weiterhin ungeklärt. 75% der Fälle entstehen sporadisch. Bei 20% der Erkrankten gibt es in der Familie Brustkrebsfälle (hereditäre Mammakarzinome). In den übrigen Fällen (5-10%) kann eine Genmutation der Brustkrebsgene BRCA1 oder BRCA2 die Ursache der Erkrankung sein. Für 50% der hereditären Mammakarzinomfälle sind Mutationen an diesen Genen verantwortlich (Miki et al. 1994; Moller et al. 2007). Diese Patientinnen haben ein ebenso erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome (Russo et al. 2009). Trägerinnen dieser Genmutationen haben ein signifikant erhöhtes Lebenszeitrisiko und erkranken sehr viel früher an Brustkrebs als Frauen mit sporadischem Mammakarzinom (Antoniou et al. 2003; Hamann et al 2000). Bei nachgewiesener Mutation des BRCA1-Gens liegt das Lebenszeitrisiko, bis zum 70. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken, bei ca. 60-80%. Bei einer BRCA2-Genmutation liegt es bei 45% (Antoniou et al. 2003). Zudem haben Trägerinnen dieser Mutationen ein erhöhtes Risiko Zweitkarzinome zu entwickeln (Moller et al. 2007; Palomba et al. 2005). Weitere Faktoren die zur Entstehung eines Mammakarzinoms führen sind zum einen Umwelteinflüsse sowie geographische

und ethnische Faktoren. Eine frühe Menarche, Nulliparität oder ein höheres Alter bei der ersten Geburt, sowie der späte Eintritt in die Wechseljahre, werden mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert. Ausgetragene Schwangerschaften in jungen Jahren, mehrere Geburten und längere Stillzeiten, scheinen umgekehrt das Brustkrebsrisiko zu verringern. Östrogen- und progesteronhaltige Ovulationshemmer erhöhen das Brustkrebsrisiko geringfügig (Kahlenborn et al. 2007), allerdings vermindern sie das Risiko an einem Ovarial- oder Endometriumkarzinom zu erkranken. Die Hormonersatztherapie mit Östrogen und Progesteron im Klimakterium und in der Postmenopause ist mit dem Risiko ein Mammakarzinom zu entwickeln assoziiert. Bei Einnahme über mehrere Jahre steigt das Risiko an einem invasiven Brustkrebs zu erkranken (Kreienberg et al. 1998).

1.2 Symptome und Diagnostik

Als verdächtige Veränderung der Brust gelten Knoten in der Brust, die nicht verschieblich sind, neu aufgetretene Seitendifferenzen der Brüste, Veränderungen der Brustwarzen wie Entzündungen, Hautveränderungen oder Einziehungen. Eine anhaltende Rötung, oder eine großporige Haut (sog. Apfelsinenhaut), können Hinweise auf ein Mammakarzinom sein. Anhaltende Schwellungen der Achselhöhlen zählen ebenfalls zu möglichen Symptomen eines Tumors in der Brust. Im späteren Krankheitsverlauf können Knochenschmerzen, Gewichtsverlust und erschwerte Atmung durch Metastasen auftreten (Engel et al. 2007).

Zur Basisdiagnostik beim Mammakarzinom zählen die Inspektion und Palpation der Brust und deren Lymphabflussgebiete. Bei auffälligen Befunden oder familiär vorbelasteten Patientinnen können weitere Untersuchungen wie Sonographie, Mammographie und Magnetresonanztomographie (MRT) additiv durchgeführt werden. Bei symptomatischen Patientinnen müssen Biopsien und deren histologische Aufarbeitung zur weiteren Diagnosesicherung herangezogen werden (Interdisziplinäre S3-Leitlinien, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012).

1.3 Histologische Tumortypen

Die histologische Klassifikation der invasiven Mammakarzinome erfolgt anhand der WHO-Klassifikation (World Health Organization). Die häufigste invasive Form des Mammakarzinoms ist das duktal-invasive Karzinom (65-80%), welches von den Milchgängen ausgeht. Danach folgt das lobulär-invasive Mammakarzinom (6-15%), es entsteht in den Drüsenläppchen (siehe Abb.2). Weitere Formen sind das medulläre (3%), das tubuläre (1-15%), das muzinöse (1-2%) und das papilläre Mammakarzinom. Die drei zuletzt genannten Varianten sind mit einer besseren Prognose assoziiert (Nährig et al. 2007).

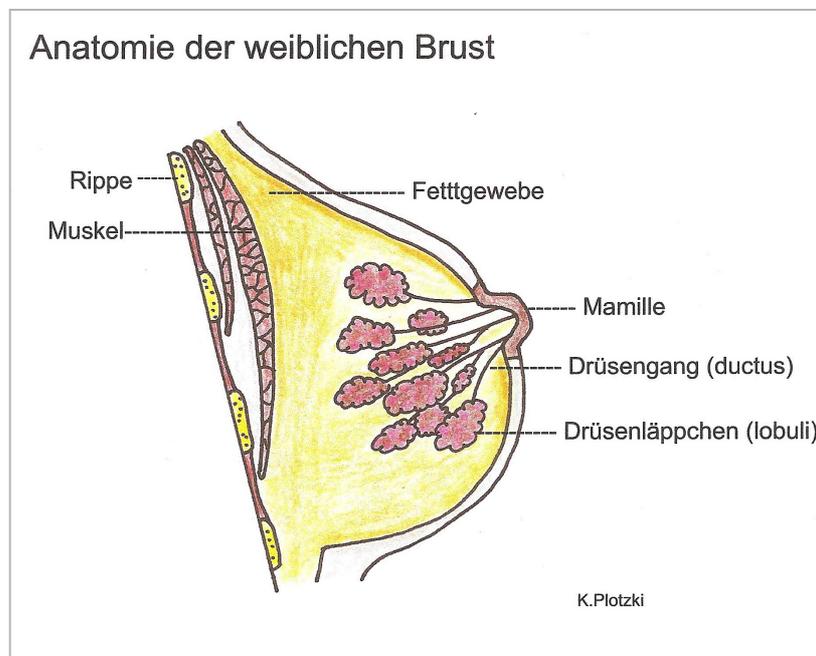


Abb.2: Schematische Darstellung der Anatomie der weiblichen Brust im Sagittalschnitt mit Darstellung der Drüsengänge und Drüsenläppchen

1.4 Therapie des Mammakarzinoms

Für die Therapie des Mammakarzinoms stehen den Brustzentren und niedergelassenen Ärzten die S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft zur Verfügung, die einer verbesserten und einheitlicheren Krankenversorgung dienen sollen. Die Leitlinien werden regelmäßig aktualisiert. Moderne Therapieverfahren sind auf die Patientin mit ihrer spezifischen Tumorerkrankung zugeschnitten. Das

Ausmaß und die Art der Therapie werden von der präoperativen Mammadiagnostik, dem histopathologischen Befund und auch vom Wunsch der Patientin bestimmt. Bei nicht fortgeschrittenen Mammatumoren empfehlen die S3-Leitlinien eine Entfernung in sano (R0-Status) (Interdisziplinäre S3-Leitlinien 2012).

Die Therapien werden in neoadjuvante, d.h. präoperative, und adjuvante, d.h. postoperative Behandlungen eingeteilt. Neoadjuvante Therapien können eine Chemotherapie oder Antihormonbehandlung sein. Sie sollen den Tumor verkleinern, um eine Entfernung in sano und somit eine brusterhaltende Operation zu ermöglichen. Zudem hat das Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie eine prognostische Bedeutung, so ist eine histopathologische Komplettremission mit einer signifikant verbesserten Prognose assoziiert (Berutti et al. 2014).

Operative Therapie: Die grundlegenden Prinzipien der operativen Therapie sind die BET (Brusterhaltende Therapie) und die Mastektomie (radikale Entfernung der Brust). Zusätzlich wird eine Sentinellymphknotenentfernung (SNB), ggf. mit einer Axilladisektion (ALND) durchgeführt (Black et al. 2013). Auf Grund laufender Studien zur ALND und der SNB wird zukünftig die Bedeutung dieser Stagingstrategien möglicherweise abnehmen (Janni et al 2014; Noguchi et al. 2015).

Radiatio: Eine nach BET durchgeführte Bestrahlung des Tumorbettes senkt deutlich die Lokalrezidivrate (um den Faktor 3-4) und somit das Risiko Fernmetastasen zu entwickeln (Jatoi et al. 2005; Darby et al. 2011). Die Erfolgsraten einer Mastektomie gegenüber einer BET mit anschließender Bestrahlung (T1/2), sind heute identisch und wurden durch zahlreiche Studien belegt (Röper et al. 2007; Fisher et al. 2002).

Chemotherapie: Ziel der adjuvanten Chemotherapie ist, das Rezidivrisiko zu senken. Dies bezieht sich sowohl auf Lokal-, als auch auf Fernrezidive. Die Zytostatika werden zyklisch in 2er- oder 3er-Kombinationen, als so genannte Chemotherapieschemata, verabreicht (Possinger et al. 2006).

Hormontherapie: Bei der Hormontherapie wird vor Therapiebeginn der Östrogen- und Progesteronstatus des Tumors ermittelt. Sind sie positiv und ist der Verlauf der bisherigen Erkrankung günstig, kommt die endokrine Therapie zum Einsatz. Hierbei unterscheidet sich die Therapie von prä- und postmenopausalen

Patientinnen. Postmenopausale Patientinnen werden mit Aromatasehemmern behandelt. Bei prämenopausalen Patientinnen ist der selektive Östrogenrezeptormodulator (SERM) Tamoxifen Mittel der Wahl. Eine zusätzliche Suppression der Ovarfunktion ist bei jungen Patientinnen mit hohem Risiko nach adjuvanter Chemotherapie indiziert (Francis et al. 2015).

Antikörpertherapie: Die Antikörpertherapie (Immuntherapie) mit monoklonalen Antikörpern, wie z.B. Trastuzumab, gehört zu den zielgerichteten Behandlungsstrategien („target therapies“). Der Her2-Rezeptor ist ein Wachstumsfaktorrezeptor und in vielen epithelialen Geweben vorhanden (Mirtavoos Mahyari et al. 2014). Er spielt in der Wachstums- und Differenzierungsregulation von Zellen eine wichtige Rolle. In ca. 15-20% der Mammakarzinome liegt eine Her2-Überexpression vor, welche Voraussetzung für eine zielgerichtete Therapie ist.

Ein alternatives Therapieziel einer zielgerichteten Antikörpertherapie kann beispielsweise die Neoangiogenese sein. In der klinischen Routine ist aktuell ein zielgerichteter VEGF Antikörper (Bevacicumab) vorhanden (Pernin et al. 2015).

1.5 Prognose und prognostische / prädiktive Faktoren

Die Indikation zur adjuvanten Therapie hängt von individualisierten prognostischen und prädiktiven Faktoren ab. Prognostische Faktoren lassen eine Abschätzung des Rückfall- oder Sterberisikos zu. Dabei spielt der Einfluss der Therapie keine Rolle (Mahmood et al. 2015). Prädiktive Faktoren beziehen sich rein auf die Effizienz der Therapie (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005; Graeff et al. 1997).

Die St.Gallen-Konferenz (Goldhirsch et al. 2005) hat aus zahlreichen prädiktiven Faktoren einige für die Therapie wichtige Faktoren (sog. „target therapies“) herausgearbeitet. Therapierelevant sind das Alter der Patientin, verschiedene Tumorcharakteristika wie Größe, Lymphknotenbefall, Grading bzw. Differenzierungsgrad und die Gefäßinvasion. Zusätzlich sollen die Biomarker wie Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptor-Status sowie der HER-2-Status eine Hilfe für die richtige Therapieauswahl sein.

1.6 Einteilung nach Risikogruppen der Mammakarzinompatientinnen

Die Entscheidung für eine Therapie wird anhand prädiktiver Faktoren getroffen. Danach werden die Patientinnen in Risikogruppen eingeteilt: niedriges Risiko (low-risk), mittleres Risiko (intermediate-risk) und hohes Risiko (high-risk) (siehe Tabelle 1) (Elston et al. 1991; Gasparini et al. 1994; Galow et al. 2008).

Tab.1: Risikogruppen-Einteilung der Mammakarzinompatientinnen nach den Ergebnissen der Konsensuskonferenzen in St.Gallen (Osaki et al. 2007)

| | Niedriges Risiko | Mittleres Risiko | Hohes Risiko |
|-------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|
| Anzahl befallener Lymphknoten | keiner | 1-3, oder keiner, 1 weiteres Kriterium | Mehr als 4 oder 1-3 und |
| Tumorgröße | T1 (max. 2cm) | T2 bis T4 (größer als 2cm) | |
| Tumoreinbruch | Keine Invasion | Invasion in Gefäße | Invasion in Gefäße |
| Differenzierung | G1 | G2 und G3 | |
| Hormonstatus | ER/PgR-positiv | ER/PgR-negativ | ER/PgR-negativ |
| Her2-neu-Status | Her2-neu-negativ | Her2-neu-positiv | Her2-neu-positiv |
| Alter | > 35 Jahre | | < 35 Jahre |

Klassische Faktoren, für die Einschätzung des Rezidiv- bzw. Metastasierungsrisikos:

- Axillärer Nodalstatus (pN; prognostischer Faktor): Bestimmung durch Untersuchung des Wächterlymphknotens und/oder ALNE. Er ist immer noch der wichtigste Prognosefaktor.

- Tumorgröße (pT; prognostischer Faktor, aber schwächer als der axillärer Nodalstatus): Die Größe des Karzinoms korreliert mit dem Verlauf der Erkrankung.
- Metastasierung (M; prognostischer Faktor): Sind Metastasen vorhanden, ist nur in Ausnahmefällen ein kurativer Therapieerfolg möglich.
- Östrogenrezeptorstatus (ER; prädiktiver Faktor): Dieser Faktor hat eine hohe klinische Relevanz, da im Falle einer Überexpression des Östrogenrezeptors eine 5-jährige adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen angewendet werden kann.
- Progesteronrezeptorstatus (PgR; prädiktiver Faktor): Wenn der PgR positiv ist, ist auch meist ER positiv, was für eine bessere Effizienz endokriner Therapien spricht.
- Grading (Differenzierungsgrad; prognostischer Faktor): Der Differenzierungsgrad wird in G1, G2 und G3 eingeteilt. G1 sind hochdifferenzierte Karzinome. Sie sind nodal-negativ und meistens mit einer guten Prognose assoziiert. G2-Tumore weisen ein mittleres Rezidivrisiko auf (meist adjuvante Hormontherapie mit Chemotherapie). G3-Tumore sind undifferenzierte Tumore und stellen immer eine Hochrisiko-Situation dar.
- Patientenalter und Menopausenstatus (prognostischer Faktor): Patientinnen, die jünger als 35 Jahre alt sind, haben eine ungünstigere Prognose. Für die Therapie ist es entscheidend, ob die Patientinnen in der Prä- oder Postmenopause sind.
- Gefäßinvasion (prognostischer Faktor): Sie beschreibt die Invasion von Tumorzellen in benachbarte Blut- und Lymphgefäße. Mit einer Gefäßinvasion ist ein höheres Rezidivrisiko verknüpft.
- Her2 (Human-Epidermal-Growth-Factor; prädiktiver Faktor): Ist häufig mit einem aggressiven Tumorwachstum assoziiert. Allerdings haben Patientinnen einen eminenten Therapievorteil bei HER-2-überexprimierenden Tumoren, da sie mit dem Her2-Antikörper Trastuzumab behandelt werden können (Moliterni et al. 2003).

- „Neuere“ tumorbiologische Prognosefaktoren sind die Invasionsfaktoren uPA (Plasminogen-Aktivator vom Urokinase-Typ) und PAI-1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ1): Sie haben eine stabilere und stärker prognostische Wertigkeit als Her2. Ist deren Gewebekonzentration niedrig, steht das für ein niedriges Rezidivrisiko (Schmitt et al. 1997).

1.7 Rezidive und Metastasierung

Im Allgemeinen wird das Wiederauftreten, also der Rückfall einer Erkrankung, als Rezidiv bezeichnet (von lat. *recidere*: „zurückfallen“). Nach erfolgter Behandlung oder Remission tritt das Krebsleiden erneut auf, da im Körper Tumorzellen verblieben sind (Haffty et al 1992).

1.7.1 Rezidive: Lokal- und lokoregionäres Rezidiv beim Mammakarzinom

Ca. 80% der Mammakarzinompatienten werden durch primäre Behandlungsmaßnahmen wie adjuvante Chemotherapie, endokrine Therapie, Strahlentherapie und Operation, geheilt (Possinger et al. 2006). Dennoch kann es bei einem Teil der Patienten zu einem erneuten Auftreten der Erkrankung kommen in Form eines Lokalrezidivs, einem lokoregionären Rezidiv (axilläre Lymphknotenmetastase) oder von Metastasen in anderen Organen. Wie und wann es zu einem Rezidiv bzw. zu einer metastatischen Ausbreitung des Mammakarzinoms kommt, ist bislang noch ungeklärt. Die Wahrscheinlichkeit an einem Rezidiv zu erkranken oder Metastasen zu entwickeln ist umso höher, je mehr prognostisch schlechte Parameter vorhanden sind und sie hängt von der Compliance der adjuvanten Therapie ab (Quan et al. 2004; Wöckel et al. 2010).

Lokalrezidiv: In 5-10% der Fälle entwickeln Brustkrebspatientinnen innerhalb von 10 Jahren Lokalrezidive. Man spricht dabei vom Lokalrezidiv, wenn der Tumor in der operierten Brust, oder an der Thoraxwand (nach Mastektomie), evtl. mit der metastasenfreien darüber liegenden Haut, wieder auftritt (Haffty et al. 1991).

Lokoregionäres Rezidiv: Sind Lymphknoten in der Axilla, der Supra- und Infra-klavikularregion der ehemals behandelten Seite befallen, oder entsteht in der

kontralateralen Brust ein Tumor, bezeichnet man dies als lokoregionäres Rezidiv (Li et al. 2014; Recht et al. 1991).

Ein wichtiger Aspekt bei der Nachsorge von Mammakarzinompatientinnen ist die Früherkennung von lokalen und lokoregionären Rezidiven. Sie hat auf das Überleben einen positiven Einfluss. So können Lokalrezidive sowie lokoregionäre Rezidive meist kurativ (50-70%) und nur zu 30% palliativ behandelt werden (Dunst et al. 2001; Interdisziplinäre S3-Leitlinien, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012). Lokalrezidive und lokoregionäre Rezidive werden lokal therapiert. Allerdings ist die Gefahr der systemischen Tumorprogression deutlich erhöht, weshalb eine additive systemische Therapie erwogen werden sollte (Haylock et al. 2000).

Zwischen dem In-Brust-Rezidiv nach BET (brusterhaltende Therapie) und dem Lokalrezidiv nach MRM (modifizierte radikale Mastektomie) gibt es keine signifikanten Unterschiede was den klinischen Verlauf, das biologische Verhalten und die Prognose betrifft (Jobsen et al. 2001; Katz et al. 2001).

1.7.2 Metastasierung (Fernmetastasen)

Auch wenn die Heilungschancen für Mammakarzinompatientinnen in den westlichen Ländern steigen, bleibt Brustkrebs weiter die Nummer eins der Krebstodesfälle bei Frauen. 2010 gab es in Deutschland 17.466 Sterbefälle (RKI, Zentrum für Krebsregisterdaten ICD-10 C50, 2010). Die Haupttodesursache beim Brustkrebs ist die Entwicklung von Metastasen im Krankheitsverlauf, die zu einem Organversagen führen (Stebbing et al. 2010). Das rezidivierende und metastasierende Mammakarzinom ist eine chronische Erkrankung, bei der nur in seltenen Ausnahmefällen eine langfristige Heilung möglich ist. Etwa 20-30% der Brustkrebspatientinnen werden im Krankheitsverlauf Fernmetastasen bekommen (Possinger et al. 2006).

Entstehung von Metastasen (zelluläre Prozesse):

Fernmetastasen entstehen, wenn Mammakarzinomzellen über die Blut- oder Lymphgefäße in entfernte Organe gelangen, sich dort ansiedeln und Tochtergeschwülste bilden. Folgende Abbildung zeigt den Prozess der

Metastasierung auf Zellebene. An der Proliferation, dem Überleben der Tumorzellen sowie an der Angiogenese und der Rekrutierung von Immunzellen sind Chemokine beteiligt, die über die Chemokinrezeptoren an der Zelloberfläche andocken und so deren Aufgabe zugunsten des Wachstums und Verbreitung der Tumorzellen verändern können (Aapro et al 2007; Kast et al 2015).

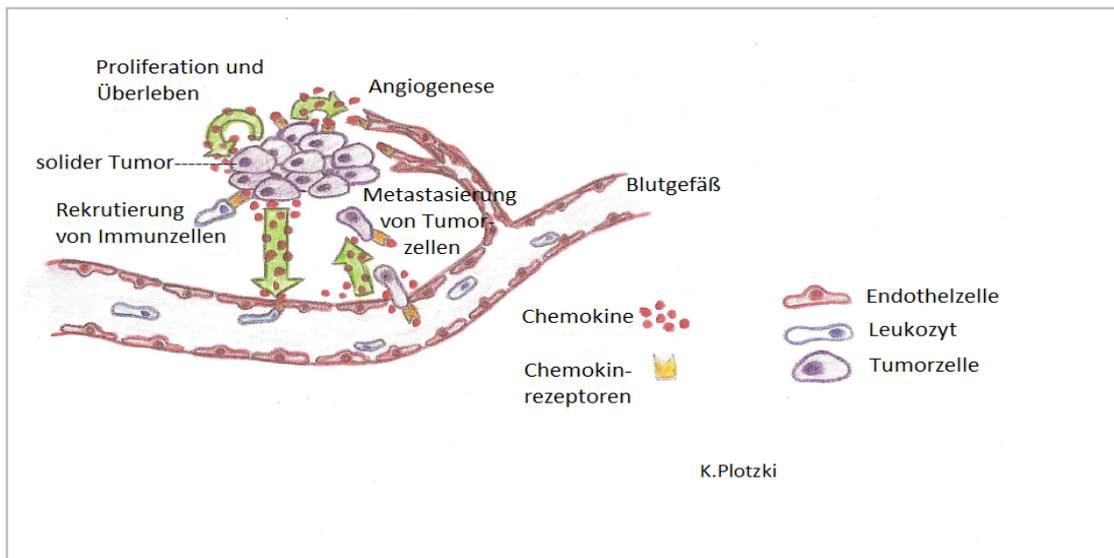


Abb.3: Schematische Darstellung des Metastasierungsprozesses von Tumorzellen auf zellulärer Ebene. Die Chemokine (chemotaktische Peptide; rot dargestellt) spielen bei diesem Prozess eine wichtige Rolle. Durch Interaktion mit den Chemokinrezeptoren (gelb) steuern sie die Angiogenese, die Zellwanderung, das Überleben der Tumorzellen und deren Proliferation und somit die metastatische Ausbreitung der Tumorzellen (Mentlein et al 2013)

Innerhalb von 10 Jahren nach adjuvanter Chemotherapie entwickeln 60-70% der nodal-positiven und 25-30% der nodal-negativen Patientinnen Metastasen (Stebbing et al. 2010), im Schnitt entstehen nach 30 Monaten Fernmetastasen. 75,8% der Metastasen treten in den ersten fünf Jahren nach Primärbehandlung auf (Savci-Heijink et al. 2015). Die mittlere Überlebenszeit liegt dann nur bei 18-24 Monaten, ohne Behandlung sind es nur 12 Monate (Stebbing et al. 2010).

Es gibt Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für Metastasen einhergehen. Zu ihnen zählen Östrogenrezeptor-negative (ER-) Tumore, Primärtumore mit einem Durchmesser von 3 cm oder mehr und eine axilläre Lymphknotenbeteiligung bei Erstdiagnose. Weitere Faktoren wie histologischer Tumortyp, Hormonrezeptorstatus (ER und PgR), Her2-Status sowie untergeordnete prognostische Faktoren

wie das Ki67-Antigen, oder der humane Tumorsuppressor p53 (ist an mehreren Zellzyklusregulationen beteiligt und wird in der Literatur als Wächter des Genoms bezeichnet), spielen bei der Entstehung von Metastasen eine Rolle (Regele et al. 2003; Savci-Heijink et al. 2015).

Die verschiedenen Tumorhistologien unterscheiden sich in ihrem Metastasierungsmuster (Braunstein et al 2015). Das lobulär-invasive Karzinom metastasiert vorwiegend in das Skelettsystem, den Gastrointestinaltrakt, die gynäkologischen Organe, das Peritoneum und Retroperitoneum (Abdalla et al. 2015; Abu-Rustum et al. 1997; Borst et al. 1993). Die duktal-invasive Tumorvariante wandert häufiger in Leber, Lunge und Gehirn ein.

Auch der Hormonrezeptorstatus steht mit der Lokalisation der Metastasen in Zusammenhang. Östrogenrezeptor-negative, Progesteronrezeptor-negative und/oder HER2-positive Karzinome bilden vermehrt Viszeralmetastasen (Purushotham et al. 2014). Das HER2-positive Mammakarzinom ist mit einem erhöhten Risiko für Gehirn-, Leber- und Lungenmetastasen assoziiert (Duchnowska R et al. 2015; Kennecke et al. 2010).

Eine retrospektive Studie mit 263 Mammakarzinompatientinnen von Savci-Heijink et al. ergab, dass das OAS (Overall Survival) bei Patientinnen mit Triple-negativen (ER-/PgR-/HER2-) Mammatumoren, oder mit negativem ER- und HER2-Status des Tumors, deutlich kürzer ausfiel als das derjenigen Patientinnen, die wenigstens einen positiven Hormonrezeptor aufwiesen. In folgender Tabelle 2 sind das prozentuale Auftreten von Viszeral- und Knochenmetastasen bezüglich des ER-, Her2-, und Ki67-Status sowie das Overall-Survival (OAS) dieser Studie dargestellt (Savci-Heijink et al. 2015):

Tab.2: Auftreten von Viszeral- und Knochenmetastasen (%) im Vergleich zu Hormonrezeptorstatus, Her2-Status und Ki67-Score, sowie Angabe des OAS in Monaten (Savci-Heijink et al. 2015)

| Hormonrezeptorstatus/ Her2-Status/ Ki67 | Viszeral- metastasen (%) | Knochen- metastasen(%) | OAS (Monate) |
|--|-----------------------------|---------------------------|-----------------|
| ER- / Her2- | 81 | 55,2 | 27 |
| Her2+ | 77,4 | 69,8 | 52 |
| ER+/Her2- Ki67 hoch | 75,7 | 87,8 | 76 |
| ER+/Her2- Ki67 niedrig | 76,9 | 73,1 | 79 |

Knochenmetastasen: Etwa 83 % der Patienten mit fortgeschrittenem Mammakarzinom entwickeln Skelettmetastasen (Tetsuro et al. 2015) Hierbei sind in absteigender Reihenfolge Wirbelkörper, proximaler Femur, Becken, Rippen, Sternum, Schädelkalotte und proximaler Humerus befallen (Interdisziplinäre S3-Leitlinien, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012). Die Folgen des Knochenbefalls äußern sich in Schmerzen, pathologischen Frakturen, Nervenkompressions-Syndromen des Rückenmarks und peripherer Nerven sowie einer lebensbedrohlichen Hyperkalzämie, die Dank dem Einsatz von Bisphosphonaten, heute gut behandelbar ist (Coleman 1997; Tetsuro et al. 2015).

Viszerale Metastasen: Sie betreffen beim Brustkrebs häufig Lunge und Leber, in seltenen Fällen das Peritoneum. Weiter können auch Gehirn- und Hautmetastasen auftreten (Heinemann et al. 2007). In folgender Abbildung sind schematisch die häufigsten Metastasenlokalisationen beim Mammakarzinom dargestellt.

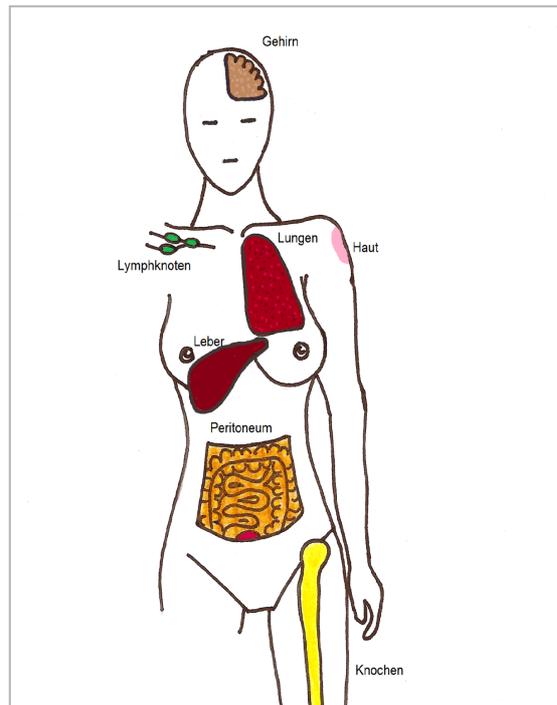


Abb.4: Schematische Darstellung der Organe, in die das Mammakarzinom am häufigsten metastasiert: Gehirn (braun), Lymphknoten (grün), Lunge (rot), Leber (dunkelrot), Haut (rosa), Eingeweide und Peritoneum (hellbraun), Knochen (gelb)

Prognose: Klinische Faktoren, wie das krankheitsfreie Intervall nach der Primärtherapie und die Ausdehnung und Art des Organbefalls, beeinflussen die durchschnittliche Überlebenszeit erheblich (Lück et al. 2007).

Für eine günstige Prognose trotz Metastasenbefalls sprechen:

- solitäre Metastasen, die nur Haut und/oder Knochen betreffen
- positiver Hormonrezeptorstatus
- Differenzierungsgrad G1 oder G2
- negativer HER2-Status
- ein rezidivfreies Intervall > 2 Jahre (Interdisziplinäre S3-Leitlinien, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012)

Therapieziele im metastasierten Stadium sind die Erhaltung der Lebensqualität und Symptombefreiheit, ggf. durch eine systemische Behandlung (Fossati et al 1998). Zur Planung der weiteren Therapie müssen folgende prognostische und prädiktive Faktoren beachtet werden:

- Bestimmung des Hormonrezeptorstatus für eine Hormontherapie
- Bestimmung des Her2-Status für den Einsatz von Anti-Her2-Wirkstoffen
- bei Knochenmetastasen: Einsatz von Bisphosphonaten oder Rankligand-Inhibitoren
- Überprüfung der Effizienz vorausgegangener Therapien (Chemo/Hormontherapie) für den Einsatz weiterer lokaler und systemischer Therapien (Interdisziplinäre S3-Leitlinien, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012)

1.8 Peritoneale Metastasen

Peritoneum: Das Peritoneum (von griech. Peritonaion „das Ausgespannte“), auch Bauchfell genannt, besteht aus einer Schicht Mesothelzellen und der darunterliegenden extrazellulären Matrix und kleidet als seröse Haut den Bauchraum aus. Es hat eine Gesamtfläche von etwa 1,7 m² und umgibt die meisten inneren Organe unterhalb des Zwerchfells bis zum Eingang des kleinen Beckens (Sodek et al. 2012). Die Auskleidung der Bauchwandinnenseite nennt man Peritoneum parietale. Hier wölben sich von unten her die Harnblase, bei der Frau der Uterus, die Tuben und die Ovarien hinein. Es ist sensibel innerviert. Das viszerale Peritoneum umschließt Leber, Gallenblase, Milz, Magen und den größten Teil sowohl des Dünns- und des Dickdarms. Den Übergang zwischen beiden Blättern bilden die Peritonealduplikaturen (Gekröse, Mesenterium, Ligamenta). Das Peritoneum sezerniert und absorbiert Peritonealflüssigkeit und dient so der Verschiebbarkeit und Mobilität der inneren Organe. Die Immunabwehr ist eine weitere Funktion des Bauchfells. Ebenso dient es als Fettgewebsdepot (Omentum). Die Ernährung des Bauchfells findet über Diffusion statt. Der Abfluss geschieht über das Lymphsystem und von dort in das Venensystem. Werden Krebszellen in die Bauchhöhle gestreut, kommt es zu einer so genannten Peritonealkarzinose. Aufgrund der eher minderen Durchblutung des Peritoneums, können über die Blutbahn verabreichte Medikamente nur schlecht zu ihrem Bestimmungsort gelangen. Zudem sind Metastasen des Bauchfells meist inoperabel, da sie typischerweise disseminiert vorliegen (Kellner 2010) .

Die intraperitoneale Ausbreitung ist beim Ovarialkarzinom, bei gastrointestinalen Karzinomen wie Magenkrebs, Colorektalem Karzinom, und Pankreaskarzinom, der primäre Metastasierungsweg.

Wie die Karzinomzellen ins Peritoneum gelangen, ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass sie u.a. über natürliche „Pforten“ eindringen können. Dies sind Ansammlungen von lymphatischen Zellen (Zellaggregate), auch milky spots genannt. Mehreren Studien zufolge können Krebszellen auch durch verschiedenste operative Eingriffe, welche die Bauchhöhle betreffen, ins Peritoneum gestreut werden (Bergström et al. 2002; Kellner 2010; Oosterling et al. 2005). Sind die Krebszellen in der Peritonealflüssigkeit angelangt, können sie sich an die Mesothelzellen des Peritoneums anheften. Daraufhin kommt es zu entzündlichen Prozessen, die den Metastasierungsprozess unterstützen können (Sodek et al. 2012).

1.8.1 Inzidenz und Prävalenz

In der Literatur finden sich nur sehr wenige Daten zu Inzidenz und Prävalenz von Peritonealmetastasen beim Mammakarzinom. Eine retrospektive Studie von Tuthill et al. aus dem Jahre 2009 ergab, dass Peritonealmetastasen beim Mammakarzinom sehr selten sind. Von den gescreenten 1628 Mammakarzinompatienten der Studie hatten 44 Patienten Brustkrebs mit peritonealen Metastasen (= 2,7%). 77% der Patienten litten an einem invasiv-duktalem Mammakarzinom, 16% hatten ein invasiv-lobuläres Mammakarzinom, bei den restlichen 7% war die Histologie unbekannt. Obwohl die Mehrheit der Patienten an der invasiv-duktalem Karzinomvariante erkrankt waren, konnten Tuthill et al. keinen Zusammenhang zwischen Tumorhistologie und dem Auftreten von peritonealen Metastasen herstellen. Allerdings war die Anzahl der Patienten sehr klein (n= 44).

In einer vergleichenden Studie von Fondrinier et al. mit 376 Patienten konnte festgestellt werden, dass das duktalem-invasive Mammakarzinom (n= 188) vermehrt in Leber, Lunge und Gehirn metastasiert, wohingegen das lobulär-invasive Karzinom (n= 188) in die gastrointestinalen und gynäkologischen Organe sowie in das Peritoneum disseminiert (Fondrinier et al. 1997).

1.8.2 Prognose

Wenn man die mittleren Überlebenszeiten von Patientinnen mit Ovarialkarzinom und demselben Krankheitsbild der Peritonealmetastasen mit denen der Mammakarzinompatientinnen vergleicht, gibt es sehr große prognostische Unterschiede: Die Ovarialkarzinompatienten leben durchschnittlich noch 56 Monate, die Brustkrebspatienten nur 1,56 Monate (Tuthill et al. 2009).

Die durchschnittliche Überlebenszeit ab Diagnose des metastasierten Mammakarzinoms lag bei 20,5 Monaten, bei den Peritonealmetastasen lag die mittlere Überlebenszeit nur noch bei 1,56 Monaten (Tuthill et al. 2009), wobei ER-positive und Her2-positive Mammakarzinome mit Peritonealmetastasen im Schnitt 1,4 Monate ab deren Diagnose überlebten. Patienten mit Triple-negativen (ER-, PgR- und Her2-negativ) Karzinomen und peritonealen Metastasen hatten eine etwas längere durchschnittliche Überlebenszeit von 4,2 Monaten. Dies lässt darauf schließen, dass diese Karzinomvariante völlig andere klinische Charakteristika aufweist und anders auf die Chemotherapie anspricht (Tuthill et al. 2009).

1.8.3 Therapie

Kommt es im Rahmen einer Brustkrebserkrankung zu Peritonealmetastasen, ist momentan nur eine palliative Behandlung möglich. Sie soll in erster Linie die tumorspezifischen Beschwerden lindern, die Leistungsfähigkeit der Patientinnen wiederherstellen und die Lebensqualität erhalten (Heinemann et al. 2007). In zweiter Linie soll der Entstehung von neuen Symptomen vorgebeugt werden und die Lebenszeit verlängert werden (Interdisziplinäre S3-Leitlinie, 1. Aktualisierung, 2008).

Für die Therapie der Peritonealmetastasen ist es von größter Wichtigkeit, dass sie feingeweblich und immunhistochemisch untersucht werden, da diese sich wie alle Metastasen vom Primärtumor in ihrer Histologie und im Rezeptorstatus unterscheiden können. So kann die Therapie erneut gezielt angepasst werden (Recine et al. 1995).

In einer Studie von Botteri et al. 2012 brachte eine tumorbiologische Änderung der Metastasen im Sinne eines Zugewinns von Eigenschaften, die eine zielgerichtete Therapie ermöglichen (Hormonrezeptor- oder HER2-Überexprimierung), einen größeren Überlebensvorteil im Vergleich zu einer sich nicht ändernden Metastasenbiologie. Mehrere Studien haben sich mit der Änderung der Hormonrezeptoreigenschaften von Metastasen im Vergleich zu ihrem Primärtumor beschäftigt. Die Mehrzahl der Metastasen hat sich von ER-positiv zu ER-negativ verändert, wobei ein geringerer Anteil sich auch von ER-negativ zu ER-positiv geändert hat. Beim Her2-Status waren es in etwa gleich viele Metastasen die sich vom negativen Her2-Status zum positiven Her2-Status verändert hatten (Amir et al. 2012; Botteri et al. 2012).

Zur Prognose und Behandlungsstrategie von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, im Besonderen mit Peritonealmetastasen, findet sich in der Literatur relativ wenig. Sie treten sehr selten und erst im weit fortgeschrittenen Stadium auf.

Laut einer aktuellen Studie von Yonemura et al., wird zur allgemeinen Behandlung von Patienten mit Peritonealmetastasen eine Kombinationsbehandlung empfohlen, die das Überleben der Patienten verlängern soll. Sie setzt sich aus Chirurgie, neoadjuvanter und perioperativer Chemotherapie, intraoperativ peritonealer hyperthermischer Chemotherapie, intraoperativer Peritoneallavage und anschließender postoperativer intraperitonealer Chemotherapie zusammen (Yonemura et al. 2014).

1.9 Zielsetzung der Arbeit

Beim Brustkrebs finden sich Fernmetastasen am häufigsten in Knochen, Lunge, Leber und Gehirn. Das peritoneal metastasierte Mammakarzinom ist im Vergleich zu diesen konventionellen Metastasierungsmustern ein eher seltenes Erscheinungsbild. Gegenwärtig liegen nur wenige Untersuchungen zu den Tumorcharakteristika und zur Prognose dieser Patienten vor und es gibt keine evidenzbasierten Behandlungsempfehlungen.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie sollen folgende Fragen bearbeitet werden:

Existiert eine Abhängigkeit zwischen Inzidenz und Prävalenz peritonealer Metastasen und der Tumorbiologie des Primärtumors?

Gibt es einen Bezug von Inzidenz und Prävalenz der Peritonealmetastasen beim Mammakarzinom und deren Therapie?

Im Falle vorliegender Peritonealmetastasen soll das PFS (Progression Free Survival) und OAS (Overall Survival) in Abhängigkeit der Therapie explorativ analysiert werden, um mögliche Hypothesen für zukünftige Untersuchungen aufstellen zu können.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Unser Patientenkollektiv umfasst 44 Mammakarzinompatientinnen, die im Laufe der Erkrankung Peritonealmetastasen entwickelten. Die Patientinnen wurden alle an der Universitätsfrauenklinik Ulm (Ärztlicher Direktor Professor Dr. med. Wolfgang Janni) behandelt. Das zu untersuchende Patientenkollektiv wurde aus der Tumordatenbank und der BRENDA-Datenbank (Quality of **breast** cancer care under evidence based guidelines) rekrutiert. Zum Zeitpunkt der Erhebung waren 5762 Mammakarzinompatienten dokumentiert, die bereits metastasiert waren. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01.01.1992 bis zum 31.07.2013.

2.2 Datenerhebung

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Datenanalyse des oben beschriebenen Patientenkollektivs. Die für die Studie relevanten Daten wurden aus dem Dokumentationssystem der Universitätsfrauenklinik Ulm über SAP (Systemanalyse und Programmanalyse) und FRIDS (Frauenklinik Informations- und Dokumentationssystem), den Histologiebefunden in Papierform, den Anästhesieprotokollen sowie aus der BRENDA-Datenbank entnommen. Ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Ulm (Aktenzeichen: 16/06 – Li./se. vom 07.02.2006) für die Verwendung und Auswertung der Daten, wurde erteilt.

Unter Berücksichtigung folgender Kriterien wurde die Studienpopulation ausgewählt.

Einschlusskriterien:

Dazu zählt ein histologisch gesichertes Mammakarzinom mit Diagnose im Zeitraum vom 01.01.1992 bis 31.07.2013. Des Weiteren müssen Peritonealmetastasen vorliegen, die, ebenfalls histologisch gesichert, von diesem Mammakarzinom abstammen.

Ausschlusskriterien:

Patienten, bei welchen das Mammakarzinom nicht histologisch gesichert werden konnte, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso Patienten, die peritoneal metastasiert waren, aber nicht aufgrund eines Mammakarzinoms. Weitere Ausschlusskriterien sind fehlende Peritonealmetastasen sowie seltene Entitäten wie Sarkome oder ein simultanes Ovarialkarzinom. Patienten, die außerhalb der Universitätsfrauenklinik Ulm weiterbehandelt wurden, konnten nicht in die Auswertung eingeschlossen werden.

Die Datenbankabfrage ergab nach diesen Auswahlkriterien ein Ausgangskollektiv von n= 44 dokumentierten peritoneal metastasierten Mammakarzinompatienten im vorgegebenen Zeitfenster.

2.2.1 Erfasste Variablen zur Patientin

- Geburtsdatum
- Zeitpunkt der Tumorerstdiagnose. Er wurde als Datum des histologischen Befundes des Mammakarzinoms definiert
- Tumorstadium
- pTNM-Dokumentation nach TNM-Klassifikation der UICC (2012)
- Therapien des Mammakarzinoms
- Zeitpunkt und Lokalisation der ersten Metastasierung bzw. Tumorprogression
- Ereignisfreies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OAS)
- Zeitpunkt und Reihung weiterer Metastasen
- Todeszeitpunkt bzw. der letzte dokumentierte Überlebenszeitpunkt nach Abfrage bei den Einwohnermeldeämtern

Follow up:

Zunächst wurde der Vitalstatus der Patientinnen bei den Einwohnermeldeämtern erfasst. Lebende Patientinnen wurden in der Folge durch regelmäßige Anschreiben kontaktiert. Anhand der Datenerfassungsbögen konnten die Patienten Angaben zum derzeitigen Gesundheitszustand machen. Befragt wurden sie weiter zur aktuellen Therapie, zu eventueller Metastasierung mit Angabe des Ortes, der Reihung und des Zeitpunktes. Einzelne Daten zum Krankheitsverlauf und zur Therapie und ggf. zur Todesursache, die nicht den Daten aus der Patientenakte zu entnehmen waren, wurden durch Anfragen beim betreuenden Fach- oder Hausarzt in Erfahrung gebracht.

2.2.2 Erfasste Variablen zum Primärtumor

Die histopathologische Aufarbeitung und Befundung der Mammakarzinome fand in der Histopathologie der Universitätsfrauenklinik Ulm statt.

Anhand der vorliegenden Daten wurden die histologischen Tumortypen drei Gruppen zugeordnet:

- lobuläres Karzinom
- duktales Karzinom
- lobulär-duktales Mischform

Weitere Angaben zum Primärtumor bezogen sich auf die Größe des Tumors, seinen Hormonrezeptorstatus, wie Progesteron- und Estrogenrezeptorstatus und HER2-neu-Status. Weiter wurde der Resektionsstatus und die peritumorale Lymph- und Blutgefäßinvasion ausgewertet. Das Grading wurde nach Elston und Ellis in G1, G2 oder G3 eingeteilt und dokumentiert. Bei der Operation des Primärtumors wurden axilläre Lymphknoten mit entnommen und auf einen Befall mit Karzinomzellen untersucht. Dabei wurde die Anzahl entnommener und befallener Lymphknoten vermerkt.

Die Auswertung der Primärbehandlungen bezog sich auf Operation, Strahlentherapie sowie systemische Therapien.

2.2.3 Daten zum Erkrankungsverlauf

Zunächst wurde das Diagnosedatum der Metastasen, ihre Lokalisation und zeitliche Reihung erfasst. Die Häufigkeit und das zeitliche Auftreten der Metastasen wurden analysiert sowie die Zeiträume in Monaten angegeben.

DFS (disease free survival), also die mediane metastasenfreie Überlebenszeit, wurde errechnet und mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt.

Es wurden die Zeitspannen vom Auftreten der ersten Metastase bis zur zweiten Metastase ermittelt sowie die Zeiträume von der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis zur Diagnose der ersten Metastase des jeweiligen Organs.

2.2.4 Datenerhebung zur Therapie

Primärtherapien

Sie wurden in operative und nicht-operative Therapien gegliedert. Die Anzahl der operativen Eingriffe pro Patientin wurde ausgewertet. Die nicht-operativen Therapien wurden in sieben Therapiegruppen unterteilt, um das Überleben der verschiedenen Therapiegruppen zu vergleichen:

- I. Chemotherapie (CT)
- II. Endokrine Therapie (ET)
- III. Strahlentherapie (ST)
- IV. Hormon- plus Strahlentherapie (ET + ST)
- V. Hormon- plus Chemotherapie (ET+ CT)
- VI. Chemo- plus Strahlentherapie (CT + ST)
- VII. Hormon-, Chemo- plus Strahlentherapie (ET + CT + ST)

Therapien der metastasierten Mammakarzinome

Die nicht-operativen Therapien wurden in acht Gruppen eingeteilt, um die Überlebenszeiten miteinander vergleichen zu können:

- I. Chemotherapie (CT): Einteilung in drei Hauptgruppen: Anthrazykline (A),

Taxane (T) und eine gemischte Gruppe (AT, ATA).

- II. Hormontherapie (ET)
- III. Bisphosphonattherapie (BT)
- IV. Antikörpertherapie (AT)
- V. Chemo- plus Hormontherapie (CT + ET)
- VI. Hormon- plus Bisphosphonattherapie (ET + BT)
- VII. Chemo- plus Bisphosphonattherapie (CT + BT)
- VIII. Chemo- und Antikörpertherapie (CT + AT)

2.3 Statistische Analysen

Die elektronische Dateneingabe erfolgte mit Hilfe des Programms Microsoft Excel 2007. Die statistische Auswertung wurde anhand der Programme IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. (IBM Corp. Armonk, New York, USA) erstellt und die Angaben der Mittelwerte verwendet. Die Überlebenszeiten wurden nach dem Kaplan-Meier Verfahren errechnet und mit dem Kaplan-Meier-Schätzer grafisch dargestellt sowie die Konfidenzintervalle (95%) ermittelt. Um die Überlebenszeiten miteinander vergleichen zu können, wurde der Logrank-Test als nichtparametrisches Standardverfahren verwendet. Die grafische Darstellung erfolgte mittels Box-Plot. Differenzen zwischen den zu vergleichenden Gruppen wurden als signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% ($p < 0,05$) angesehen.

Die Auswertung der Überlebenszeiten bestand zum einen aus dem Vergleich des Gesamtüberlebens vom Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Primärtherapie mittels Log-Rank-Test und zum anderen aus der Berechnung des metastasenfrem Überlebens vom Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Das Überleben vom Zeitpunkt der ersten Metastase wurde berechnet, weiter wurden die Überlebenszeiten vom Zeitpunkt der ersten Metastase zwischen Patientinnen, bei denen die erste Metastase eine Peritonealmetastase war und Patientinnen, bei denen die erste Metastase keine Peritonealmetastase war, verglichen.

Das Gesamtüberleben, vom Zeitpunkt der ersten Metastase, wurde in Abhängigkeit von der Metastasentherapie untersucht.

Weiter wurde überprüft, ob die Gesamtüberlebenszeiten nach Diagnose der ersten Metastase abhängig von der Gabe einer Chemotherapie sind, oder ob diese Therapie keine Rolle spielt.

Für die graphische Darstellung der Daten zu den Gruppenvergleichen wurden sog. Box-Whisker-Plots (Boxplots) verwendet. Hierbei entspricht der durchgehende waagrechte Strich in der Box dem Median und die Box dem Wertebereich, in dem die mittleren 50% der Daten liegen (Interquartilsbereich). In der hier durchgehend verwendeten Darstellung der Box-Whisker-Plots haben die Whiskers eine maximale Länge vom 1,5-fachen des Interquartilsbereichs. Liegen alle Datenpunkte innerhalb dieser Grenzen, wird die Länge des Whiskers durch den maximalen und den minimalen Wert festgelegt. Alle Werte außerhalb dieser Grenzen werden als Ausreißer oder Extremwerte bezeichnet und als einzelne Datenpunkte separat eingezeichnet, wobei Ausreißer als kleine Kreise und Extremwerte als Sternchen dargestellt sind.

2.4 Eigenleistungen

Die Datensammlung erfolgte eigenständig sowie die Aufarbeitung und Reinigung der Daten. Die statistische Analyse der zusammengetragenen Datenbank wurde mittels der oben genannten Verfahren mit der Unterstützung von Herrn PD. Dr. T. Friedl durchgeführt. Weitere Punkte waren Interpretation und graphische Arbeiten der Ergebnisse.

3. Ergebnisse

3.1 Kohorte / Baselines

In die vorliegende retrospektive Auswertung wurden 44 peritoneal metastasierte Mammakarzinompatientinnen nach den im Methodikteil beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien einbezogen.

Alter bei Erstdiagnose

Als Tag der Erstdiagnose wurde das Datum der histologischen Befundung herangezogen. Die jüngste Patientin erkrankte im Alter von 29 Jahren an Brustkrebs, die Älteste mit 88 Jahren. Im Durchschnitt waren die Patientinnen bei Diagnosestellung 56,6 Jahre alt.

Stadiengruppierung

Die Stadieneinteilung ergab für 19 Patientinnen das Stadium IV (43,2%), jeweils sechs Frauen befanden sich in Stadium IIb (13,6%) und IIIc (13,6%), Stadium IIa wurde bei fünf (11,4%) Patientinnen festgestellt. Drei Frauen waren im Stadium Ia (6,9%) und jeweils zwei in der Gruppe IIIb (4,5%) und 0 (4,5%), eine Patientin wurde in IIIa (2,3%) kategorisiert. Das Stadium Ib war in unserem Patientenpool nicht vertreten. Die Daten sind in folgender Tabelle 2 aufgeführt.

Tab.3: Zusammenfassung der Stadiengruppierungen (0, IA, IB, IIB, IIIA, IIIB, IIIC und IV) der 44 Mammakarzinompatientinnen bei Erstdiagnose mit Angaben zu Anzahl und Prozentsatz

| Stadium | 0 | IA | IB | IIA | IIB | IIIA | IIIB | IIIC | IV |
|---------|-----|-----|----|------|------|------|------|------|------|
| Anzahl | 2 | 3 | 0 | 5 | 6 | 1 | 2 | 6 | 19 |
| % | 4,5 | 6,9 | - | 11,4 | 13,6 | 2,3 | 4,5 | 13,6 | 43,2 |

Die genaue Stadieneinteilung der 44 Mammakarzinompatientinnen bei Erstdiagnose wird in folgender Tabelle aufgeführt:

Tab.4: Tumorstadiengruppierung der einzelnen 44 Mammakarzinompatientinnen bei Erstdiagnose

| Patient Nr.: | Alter bei ED | Tumorstadium |
|--------------|--------------|--------------|
| 1 | 62 | pTxN2M0 |
| 2 | 42 | pTxN0M1 |
| 3 | 53 | pT1N0M1 |
| 4 | 63 | pT4N3M1 |
| 5 | 72 | pT4N1M0 |
| 6 | 44 | pT1N1M0 |
| 7 | 61 | pT2N3M0 |
| 8 | 53 | pT2N0M0 |
| 9 | 58 | pT2N0M0 |
| 10 | 78 | pTXNxM1 |
| 11 | 41 | pTXN0M0 |
| 12 | 51 | pT2N1M0 |
| 13 | 74 | pTXNxM1 |
| 14 | 48 | pT2N1M0 |
| 15 | 32 | pT2N1M0 |
| 16 | 29 | pT1N0M0 |
| 17 | 64 | pT4N3M0 |
| 18 | 60 | pTXNxM1 |
| 19 | 82 | pT1N0M0 |
| 20 | 37 | pT2N0M0 |
| 21 | 49 | pT1NxM0 |
| 22 | 48 | pT3N3M0 |
| 23 | 53 | pT2N1M0 |
| 24 | 61 | pT4N3M1 |
| 25 | 57 | pTNxM1 |
| 26 | 54 | pT4N2M0 |
| 27 | 74 | pT4N1M0 |
| 28 | 43 | pT2N2M1 |
| 29 | 55 | pTXN0M0 |
| 30 | 61 | pT2N3M0 |
| 31 | 47 | pT2N0M1 |
| 32 | 63 | pT2N3M1 |
| 33 | 54 | pT2N1M1 |
| 34 | 88 | pTxNM1 |
| 35 | 63 | pT2N3M0 |
| 36 | 54 | pT1N1M0 |
| 37 | 38 | pT4N2M0 |
| 38 | 49 | pT4N3M1 |
| 39 | 46 | pTxNxM1 |
| 40 | 56 | pTxNxM1 |
| 41 | 67 | pTxNxM1 |
| 42 | 67 | pT1N0M1 |
| 43 | 70 | pTxNxM1 |
| 44 | 71 | pT1N0M1 |

Histopathologische Klassifikationen

Das duktal-invasive, das lobulär-invasive und das gemischt duktal-lobulär-invasive Karzinom waren die drei Tumorarten, die in unserem Patientenkollektiv vertreten waren. In 27 Fällen (62%) handelte es sich um die duktal-invasive Form des Mammakarzinoms. Die lobulär-invasiven Tumore waren bei 12 Patientinnen (27%) nachgewiesen worden. Die duktolobulär-invasiven Karzinome waren bei fünf Patientinnen (11%) dokumentiert. Die prozentuale Verteilung der Karzinomvarianten ist in Abbildung 2 veranschaulicht.

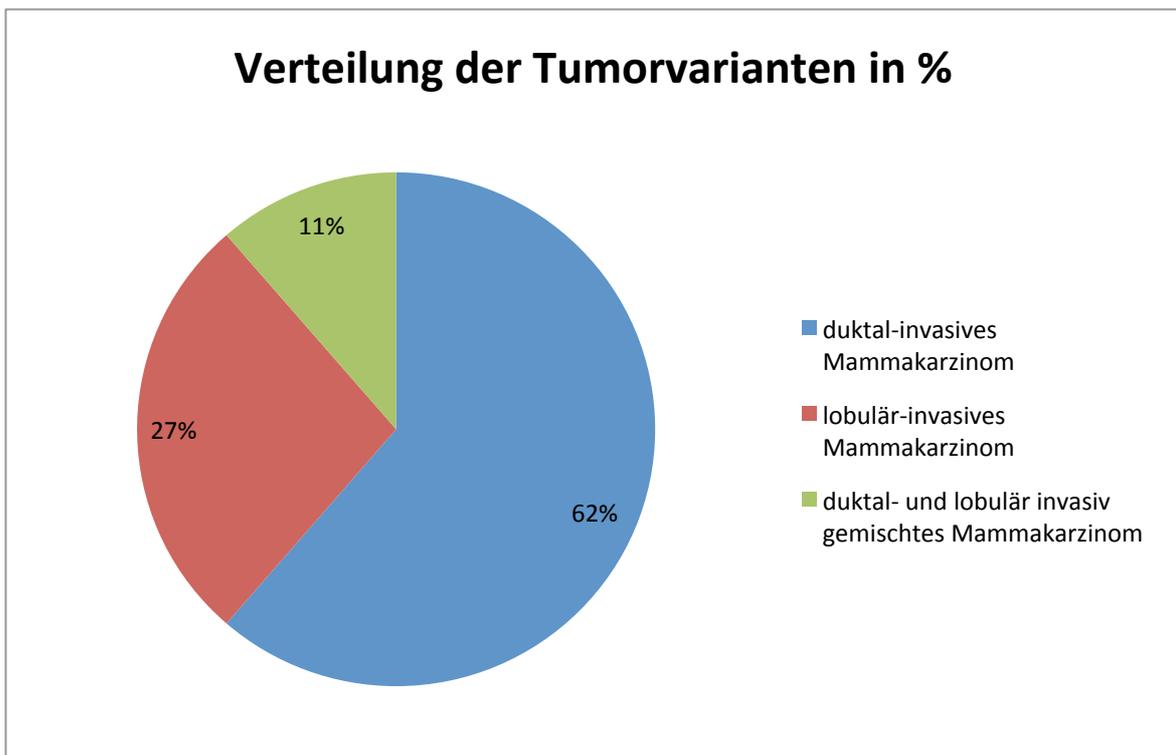


Abb.5: Verteilung der drei Mammakarzinomvarianten der 44 Patientinnen. blau: duktal-invasives Mammakarzinom; rot: lobulär-invasives Mammakarzinom; grün: duktal- und lobulär-invasiv gemischtes Mammakarzinom (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Klassische Prognosefaktoren des Primärtumors

Die 44 Mammakarzinome wurden nach der TNM-Klassifikation der UICC eingeteilt und ausgewertet:

pT-Stadium der Mammakarzinome bei Erstdiagnose

Es fanden sich mehrheitlich 12 Primärtumore, die nicht beurteilt werden konnten, aber aufgrund ihres Metastasierungsmusters als Mammakarzinome kategorisiert wurden. Zwei Karzinome waren zwischen zwei und fünf cm groß. Sie waren nach adjuvanter Chemotherapie nicht mehr beurteilbar und wurden lokal nicht operiert (ypTx). Ein Karzinom war im Stadium der Mikroinvasion und kleiner als 10 mm (pT1mic). Das Stadium pT1b konnte einer Patientin zugeordnet werden. Bei sechs Patientinnen waren die Karzinome zwischen einem und zwei cm groß und wurden als Stadium pT1c diagnostiziert. Zehn Patientinnen hatten ein Mammakarzinom im pT2-Stadium, welche eine Größe zwischen zwei und fünf Zentimetern aufwiesen. In ypT2 wurden zwei Patientinnen eingeteilt. Die Größe der Karzinome lag nach neoadjuvanter Chemotherapie ebenfalls zwischen zwei und fünf cm. Drei Patientinnen waren im Stadium pT2(m), ihre Karzinome waren somit zwischen zwei und fünf cm groß. Sie hatten zusätzlich multiple simultane Karzinome in einer Brust. Eine Patientin wurde in die Kategorie pT3 eingeteilt, da ihr Karzinom größer als fünf cm war. Bei einer Patientin wurde das Stadium pT4 diagnostiziert, da ihr Mammakarzinom bis auf die Brustwand oder Haut ausgedehnt war, eine weitere Patientin befand sich im Stadium pT4(m). Drei Patientinnen wurden dem Stadium pT4(m) zugeteilt, da ihre Karzinome ein multizentrisches Wachstum zeigten. Ein Karzinom zeigte ebenfalls diese Größe und weitere simultane Karzinome auf, nachdem mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelt wurde. Die Patientin befand sich somit in Stadium ypT4(m). In Stadium pT4b(m) wurde ein Karzinom eingeteilt, da das primäre Mammakarzinom bis auf die Brusthaut ausgedehnt war und mehrere Tumorherde in einer Brust vorhanden waren (siehe Abbildung 6).

In folgender Abbildung 6 sind die pT-Stadien der 44 Mammakarzinome bei Erstdiagnose dargestellt. Auf der Ordinate ist die Anzahl der Karzinome dargestellt. Die Abszisse zeigt die einzelnen Tumorstadien (pT-Kategorie).

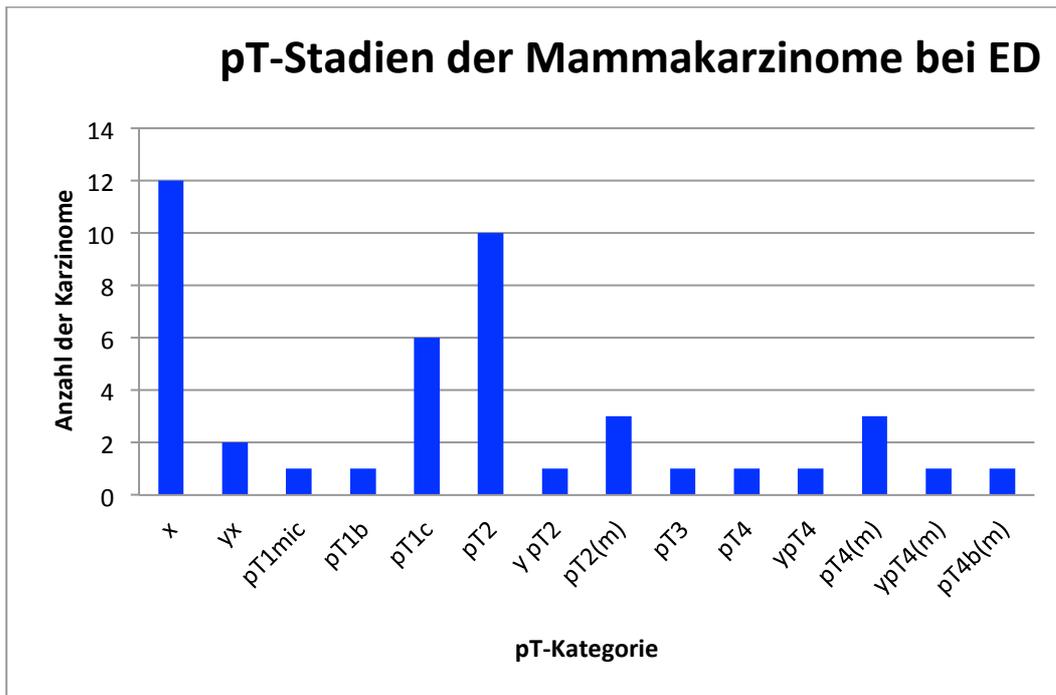


Abb.6: pT-Klassifikation der 44 Mammakarzinome bei der Erstdiagnose (ED) (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Abbildung 7 zeigt die Zusammenfassung der pT-Stadien in pTX, pT1, pT2, pT3 und pT4. Die Ordinate zeigt die Tumoranzahl, die Abszisse die Verteilung der pT-Stadien.

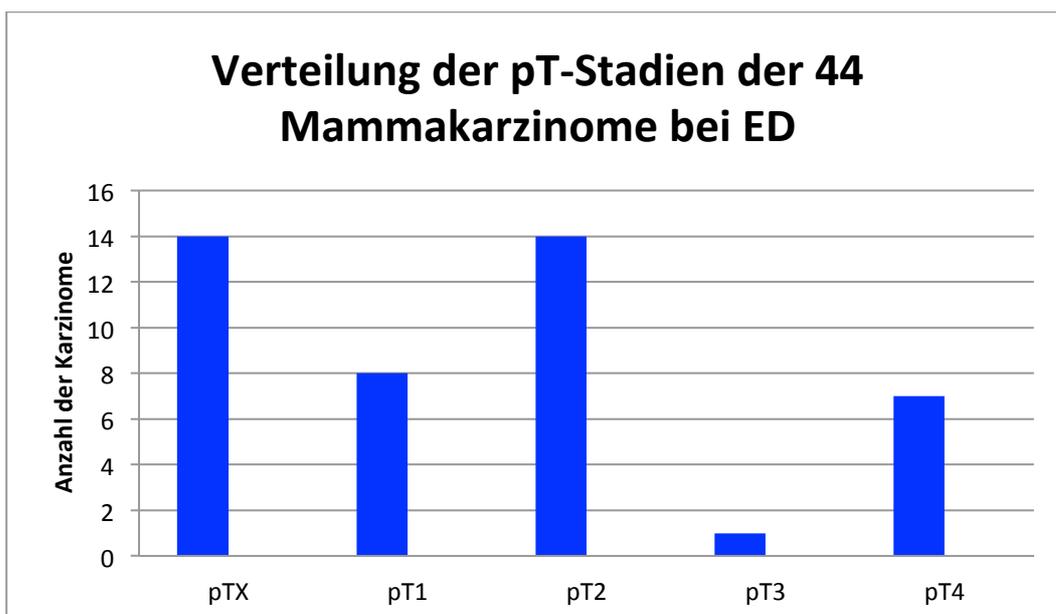


Abb.7: Zusammenfassung der pT-Stadien der 44 Mammakarzinome bei Erstdiagnose (ED) (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Das pTx- und pT2-Stadium kam in unserer Kohorte jeweils zu 31,8% vor, in pT1 wurden 18,2% der Patientinnen eingeteilt, 2,3% waren im Stadium pT3 und 15,9% in Stadium pT4.

pN-Stadium der Mammakarzinome bei Erstdiagnose

In folgender Abbildung 8 sind die pN-Stadien der 44 Mammakarzinome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose aufgezeigt. Auf der Ordinate ist die Anzahl der Tumore dargestellt und auf der Abszisse die Verteilung der pN-Stadien der Karzinome.

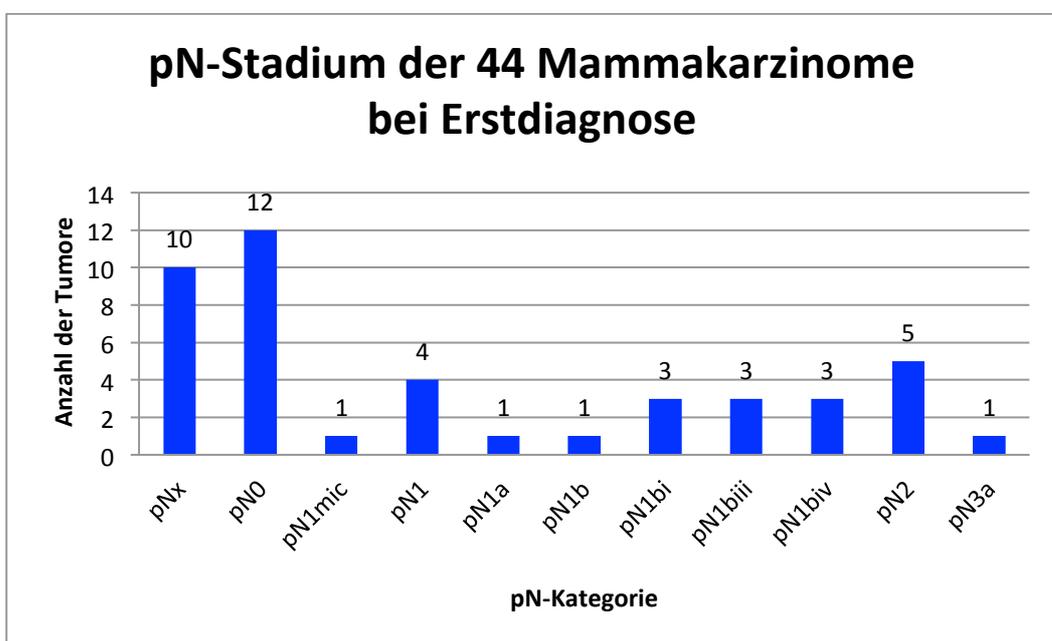


Abb.8: pN-Klassifikation der 44 Mammakarzinome bei Erstdiagnose (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Zehn Patientinnen befanden sich im Stadium pNx. Bei ihnen konnten keine regionären Lymphknoten beurteilt werden. Bei 12 weiteren waren keine regionären Lymphknoten befallen (Stadium pN0). Das pN1mic-Stadium war bei einer Patientin diagnostiziert worden. Bei ihr bestanden Mikrometastasen zwischen 0,2 und zwei mm Größe. Bei vier Patientinnen wurde das pN1-Stadium bestimmt, d.h. es waren Metastasen in den ipsilateralen axillären Lymphknoten nachweisbar. Bei einer Patientin lag das Stadium pN1a vor, sie hatte bis zu drei befallene Lymphknoten und mindestens eine Lymphknotenmetastase, die größer als zwei Millimeter war. Eine Patientin befand sich im pN1b-Stadium, sie wies

ipsilaterale Lymphknotenmetastasen entlang der Arteria mammaria interna auf. Drei Patientinnen befanden sich im Stadium pN1bi. Sie wiesen Lymphknotenmetastasen in bis zu drei Lymphknoten auf ($> 0,2$ cm aber < 2 cm). Drei Patientinnen wurden dem pN1biii-Stadium zugeteilt. Ihre Metastasen waren über die Lymphknotenkapsel hinaus ausgedehnt (alle < 2 cm). Das Stadium pN1biv lag bei drei erkrankten Frauen vor, bei ihnen waren Metastasen in den Lymphknoten nachweisbar, die mindestens zwei cm groß waren. Das pN2-Stadium wurde bei fünf Patientinnen ermittelt, ein Karzinom konnte in das pN3a-Stadium eingeteilt werden. Hier waren Metastasen in mindestens zehn axilläre Lymphknoten verteilt, von denen mindestens eine über zwei mm groß war.

In folgender Abbildung 9 sind die pN-Stadien des Kollektivs in die Stadien pNx, pN0, pN1, pN2 und pN3 zur besseren Übersicht zusammengefasst. Die Ordinate zeigt die Anzahl der Karzinome, die Abszisse stellt die Verteilung der pN-Stadien dar.

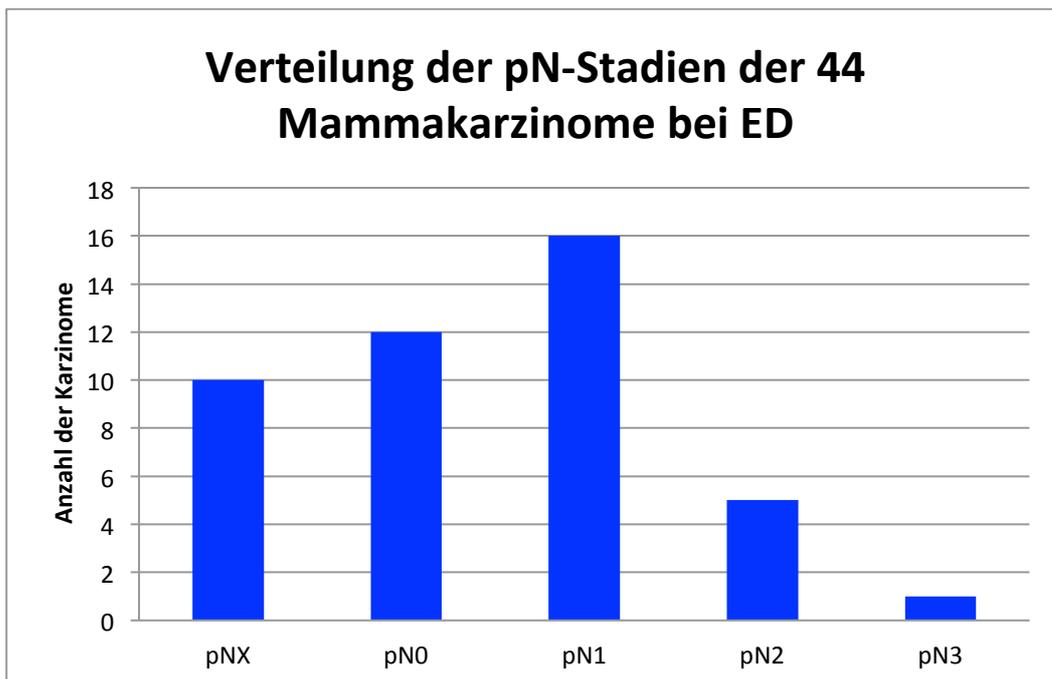


Abb.9: pN-Klassifikation der 44 Mammakarzinome bei Erstdiagnose (ED) (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Stadium pN1 war mit 36,4% am häufigsten vertreten, danach folgt pN0 mit 27,3% und pNx mit 22,7%. Dem Stadium pN2 wurden 11,4% der Patientinnen zugeteilt und in pN3 2,2%.

Die bei der Primäroperation entnommenen Lymphknoten wurden dokumentiert und in nachstehender Tabelle 5 den davon befallenen Lymphknoten gegenübergestellt. Von den insgesamt 597 entnommenen Lymphknoten waren 186 befallen (= 31,2%), somit waren etwas mehr als 1/3 der resezierten Lymphknoten bereits bei der primären Operation befallen.

Tab.5: Anzahl der entnommenen Lymphknoten (Abk.: LK) vs. befallenen Lymphknoten der 44 einzelnen Patientinnen bei der Primäroperation

| Pat. | Entnommene Lymphknoten | Befallene Lymphknoten | Pat. | Entnommene Lymphknoten | Befallene Lymphknoten |
|------|------------------------|-----------------------|------|------------------------|-----------------------|
| 1 | 14 | 5 | 23 | 28 | 1 |
| 2 | 0 | 0 | 24 | 32 | 14 |
| 3 | 18 | 0 | 25 | 0 | 0 |
| 4 | 13 | 13 | 26 | 19 | 7 |
| 5 | 32 | 2 | 27 | 12 | 3 |
| 6 | 22 | 1 | 28 | 15 | 4 |
| 7 | 32 | 30 | 29 | 14 | 0 |
| 8 | 15 | 0 | 30 | 21 | 21 |
| 9 | 15 | 0 | 31 | 2 | 0 |
| 10 | 0 | 0 | 32 | 12 | 10 |
| 11 | 14 | 0 | 33 | 1 | 1 |
| 12 | 45 | 3 | 34 | 0 | 0 |
| 13 | 0 | 0 | 35 | 18 | 14 |
| 14 | 15 | 2 | 36 | 18 | 1 |
| 15 | 33 | 1 | 37 | 19 | 9 |
| 16 | 34 | 0 | 38 | 21 | 17 |
| 17 | 11 | 10 | 39 | 0 | 0 |
| 18 | 0 | 0 | 40 | 0 | 0 |
| 19 | 10 | 0 | 41 | 0 | 0 |
| 20 | 12 | 0 | 42 | 4 | 0 |
| 21 | 0 | 0 | 43 | 0 | 0 |
| 22 | 25 | 17 | 44 | 1 | 0 |

pM-Stadium der Mammakarzinome bei Erstdiagnose

Folgende Abbildung 10 stellt die Verteilung der pM-Stadien der 44 Karzinome dar. Auf der x-Achse ist die Anzahl der Karzinome aufgeführt. Auf der y-Achse sind das pM0- und das pM1-Stadium dargestellt. Von den 44 Patientinnen wiesen bei Erstdiagnose 18 Frauen (40,9%) eine Metastasierung (pM1) auf, bei 26 Patientinnen (59,1%) lag bei ED noch keine Fernmetastasen vor.

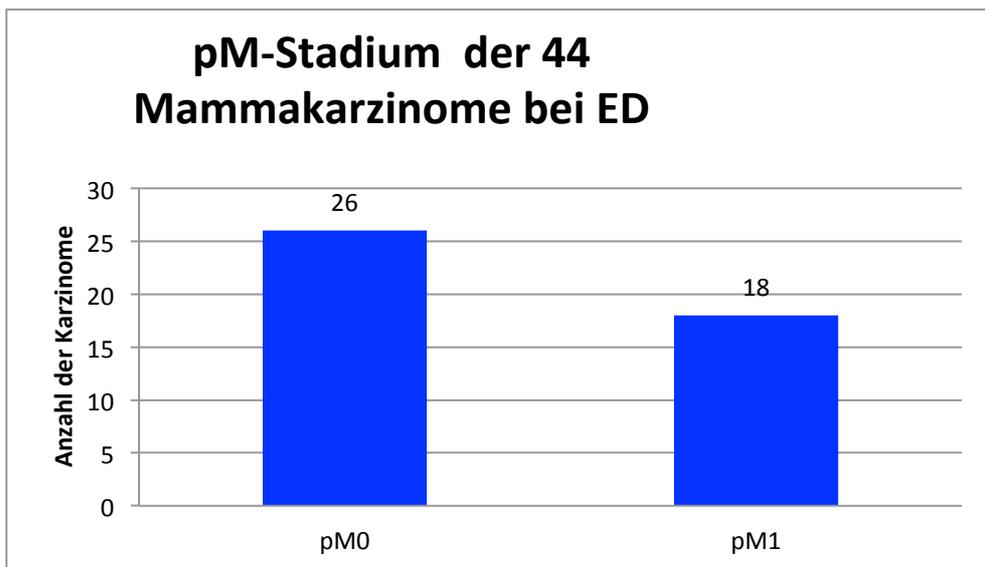


Abb.10: pM-Stadien der 44 Mammakarzinome bei Erstdiagnose (ED) (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Hormonrezeptoren- und Her2-neu- Status

Zur Bestimmung des Hormonrezeptorstatus der 44 Brustkarzinome wurden der Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status und der Her2-neu-Rezeptorstatus u.a. mit dem FISH-Test untersucht. Die Anzahl der negativen und positiven Werte für Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus in unserer Auswertung sind in nachstehender Tabelle 6 aufgezeigt.

Tab.6: Östrogen- und Progesteronstatus der 44 Mammakarzinome

| Hormonrezeptorstatus | negativ | positiv |
|----------------------|------------|------------|
| Er-Status | 21 (47,7%) | 23 (52,3%) |
| PgR-Status | 22 (50%) | 22 (50%) |

Östrogenrezeptorstatus: Die Mehrheit (52,3%) der Mammakarzinome wies einen positiven Östrogenrezeptorstatus auf (n= 23). Davon waren 12 duktal-invasive, sechs lobulär-invasive und drei dukitulo-lobulär-invasive Karzinome, in 47,7% der Fälle ergaben sich negative Werte (n= 21). Hier waren es 16 duktalinvasive Karzinome, fünf lobulärinvasive und zwei duktilobulärinvasive Karzinome.

Die folgende Abbildung 11 veranschaulicht die Verteilung der positiven und der negativen Werte für den Östrogenrezeptorstatus der duktal-invasiven, lobulär-invasiven und gemischt duktal- und lobulär-invasiven Mammakarzinome. Auf der y-Achse ist die Anzahl der Karzinome dargestellt, die x-Achse zeigt die Verteilung des positiven und negativen Östrogenrezeptorstatus der drei verschiedenen Mammakarzinomtypen.

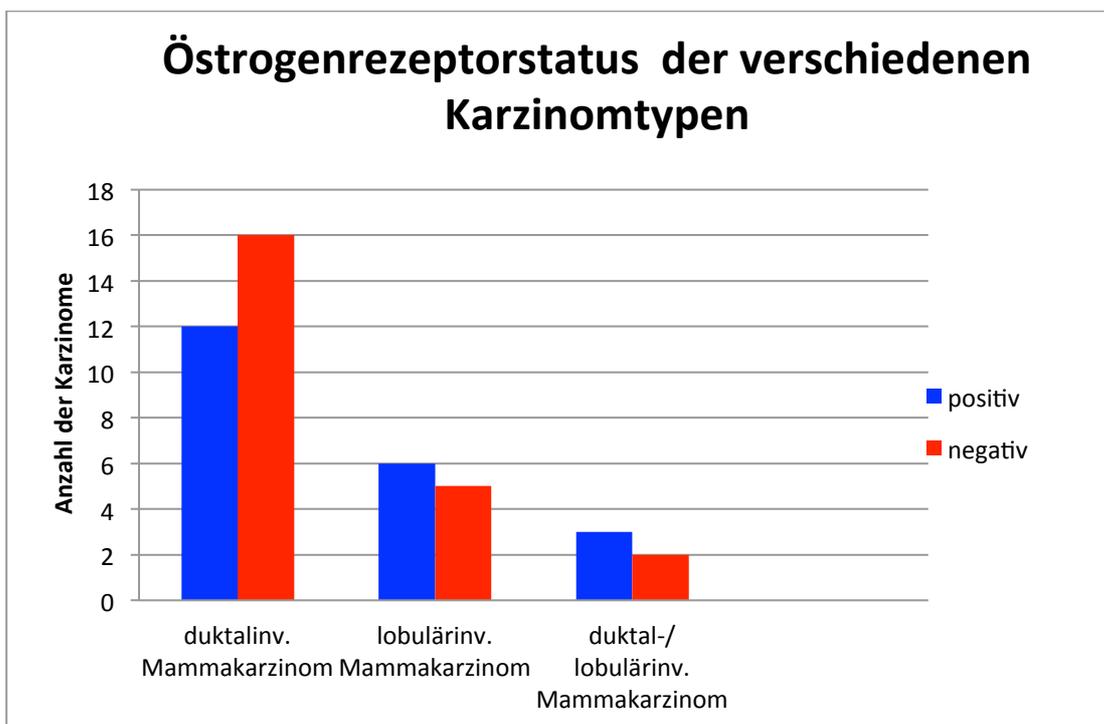


Abb.11: Anzahl der Östrogenrezeptor-positiven (blau) und Östrogenrezeptor-negativen (rot) Mammakarzinomtypen im Patientenkollektiv (n= 44) (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Progesteronrezeptorstatus: Die Berechnung für den Progesteronrezeptorstatus der Karzinome ergab in 50% der Fälle positive Werte (n= 22). Von ihnen waren 12 duktal-invasive, fünf lobulär-invasive und fünf duktilobulär-invasive Karzinome. In 50% der Fälle war der Rezeptorstatus negativ (n= 22). Hier waren es 16 duktal-invasive Karzinome und 6 lobulär-invasive Karzinome. In

nachstehender Abbildung 12 werden die positiven und die negativen Ergebnisse für den Progesteronrezeptorstatus der duktal-invasiven, lobulär-invasiven und gemischt duktal- und lobulär-invasiven Mammakarzinome gegenübergestellt. Auf der Ordinate ist die Anzahl der Karzinome, auf der Abszisse der Progesteronstatus (negativ= rot, positiv= blau) der verschiedenen Karzinomtypen dargestellt.

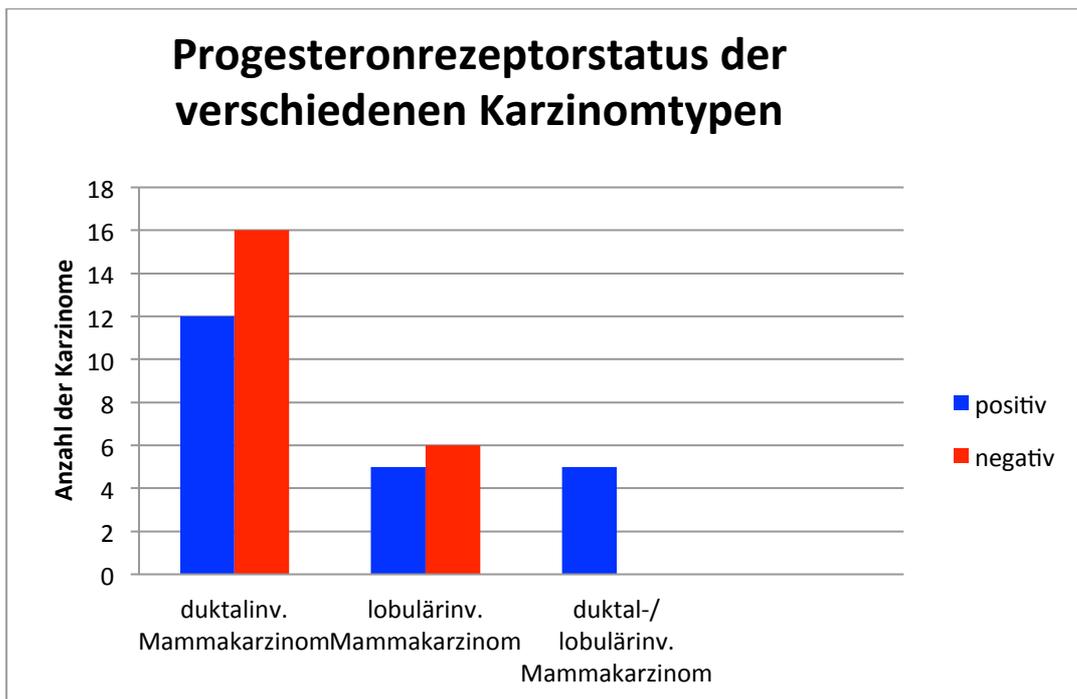


Abb.12: Anzahl der Progesteron-rezeptorpositiven (blau) und Progesteron-rezeptornegativen (rot) Mammakarzinomtypen im Patientenkollektiv (n= 44) (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Her2-neu-Rezeptorstatus: Bei 18 Karzinomen wurde der Her2-neu-Status nicht ermittelt. Von den übrigen 26 Tumoren wiesen zwei einen positiven Rezeptorstatus auf (= 7,7%). 24 Karzinome waren Her2-neu-rezeptornegativ (= 92,3%) (siehe Abbildung 13). Die Tumoranzahl ist auf der Ordinate dargestellt. Auf der Abszisse ist der negative und positive Her2-neu-Rezeptorstatus beschrieben.

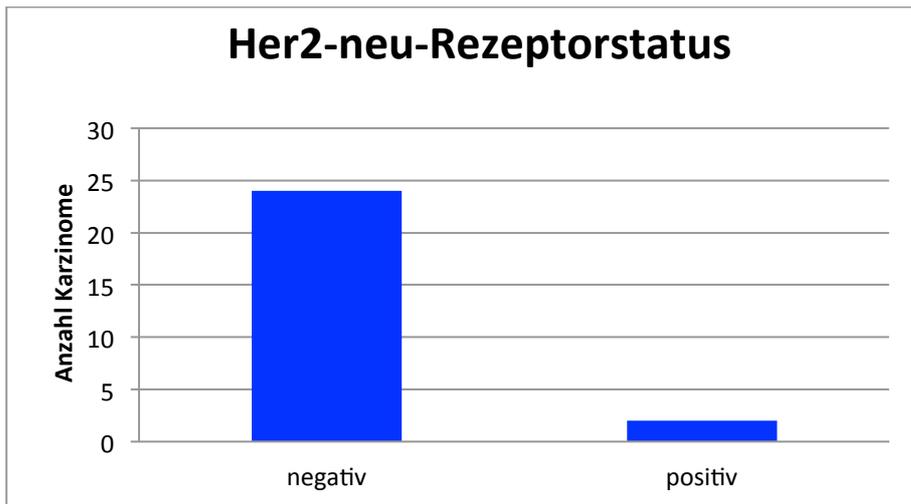


Abb.13: Her2-neu-Rezeptorstatus der 26 befundenen Mammakarzinome. Die Einteilung erfolgte nach negativen und positiven Werten für den Rezeptorstatus in Bezug zur Karzinomanzahl (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Von den Her2-neu-rezeptornegativ getesteten Mammakarzinomen waren 13 invasiv-duktales (50%), sechs invasiv-lobuläre Karzinome (23,1%) und fünf waren vom gemischt invasiv-duktales-lobulären Typ (19,2%). einen positiven Her2-neu-Status hatten zwei invasiv-duktales (7,7%). Nachfolgende Abbildung 14 zeigt die Verteilung der Her2-neu-Rezeptorenwerte (negativ/positiv) für die drei Karzinomvarianten. Die Karzinome, die einen DAKO-Wert von 2+ hatten, wurden mit dem FISH-Test überprüft, wiesen aber keine Überexprimierung des Her2-neu-Rezeptors auf.

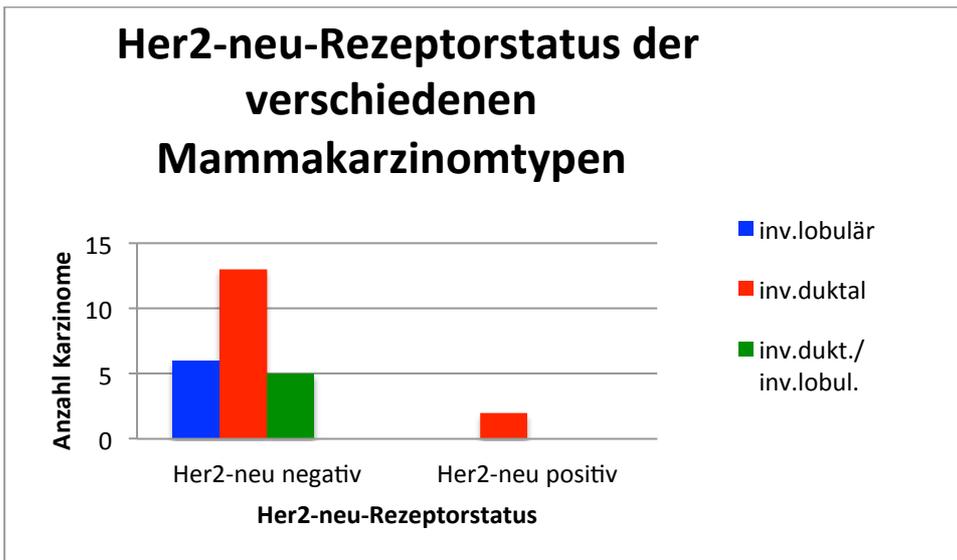


Abb.14: Verteilung des positiven und negativen Her2-neu-Rezeptorstatus der 26 getesteten Mammakarzinome. Lobulär-invasive Karzinome sind blau, duktal-invasive Karzinome rot und gemischt duktal-lobulär-invasive Karzinome sind grün dargestellt (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

In Abbildung 14 ist auf der y-Achse die Karzinomanzahl aufgeführt. Die Verteilung des Her2-neu-Rezeptorstatus der verschiedenen Karzinomtypen ist auf der x-Achse aufgeführt (duktal-invasiv= blau, lobulär-invasiv= rot, duktal-lobulär-invasiv= grün).

Grading der Mammakarzinome

In unserem Patientinnenkollektiv gab es keine G1-Graduierung, d.h. keine gut differenzierten Mammakarzinome. Es fanden sich mehrheitlich mit 61,4% (n = 27) mittelgradig differenzierte G2-Karzinome und zu 25% (n = 11) G3-Tumoren, d.h. gering differenzierte Karzinome. Bei sechs Patientinnen war das Grading unbekannt. Folgende Abbildung 15 veranschaulicht die Ergebnisse des histologischen Grading der Karzinome. Die Ordinate zeigt die Anzahl der Karzinome, auf der Abszisse ist das Grading der 44 Mammakarzinome aufgeführt (unbekannt, G1, G2, G3).

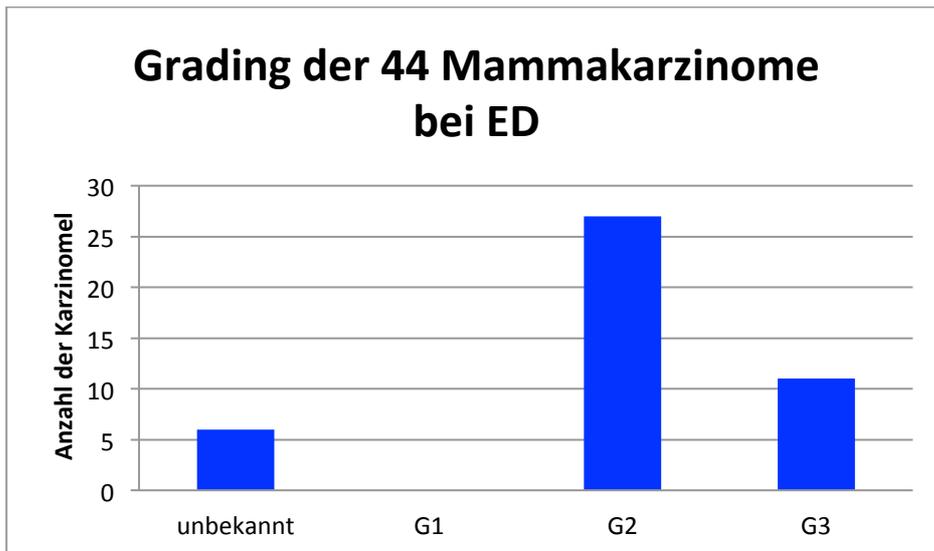


Abb.15: Histologisches Grading der 44 Mammakarzinome bei Erstdiagnose (ED). G1 = gut differenziert; G2 = mäßig differenziert ; G3 = schlecht differenziert (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Lymphgefäßinfiltration

Die der Mehrzahl der Mammakarzinome (n=23; 52,3%) wies keine Lymphgefäßinfiltration auf. In 14 (31,8%) Fällen lag eine Invasion von Tumorzellen in die jeweiligen Lymphgefäße vor, in 7 Fällen war das Resultat nicht bekannt. Abbildung 16 veranschaulicht das Verhältnis der befallenen zu den nicht-befallenen Lymphbahnen. Die Anzahl der Mammakarzinome ist auf der Ordinate aufgeführt, die Infiltration der Lymphgefäße der 44 Karzinome bei Erstdiagnose ist auf der Abszisse dargestellt.

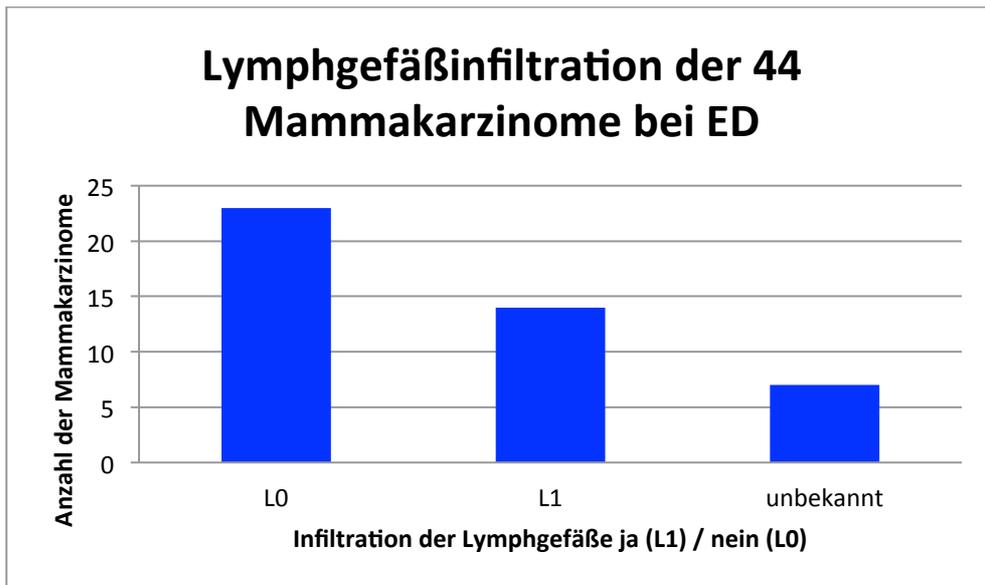


Abb.16: Lymphgefäßinfiltration der 44 Mammakarzinome bei der Erstdiagnose (ED). L0 = kein Befall der Lymphgefäße mit Karzinomzellen; L1 = Befall der Lymphgefäße mit Karzinomzellen (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Blutgefäßinfiltration

Eine Extension der Karzinome in die umgebenden Blutgefäße hatte in 70,4% der Fälle (n= 31) noch nicht stattgefunden, bei 11,4% (n= 5) der Karzinome fanden sich bereits Tumorzellen in den Gefäßen und in 8 Fällen war das Ergebnis unbekannt. In Abbildung 17 ist das Verhältnis infiltrierter zu nicht-infiltrierter Gefäße dargestellt. Auf der Ordinate ist die Anzahl der Mammakarzinome aufgeführt und auf der Abszisse der Befall der Blutgefäße (V0= kein Befall, V1= Befall mit Karzinomzellen).

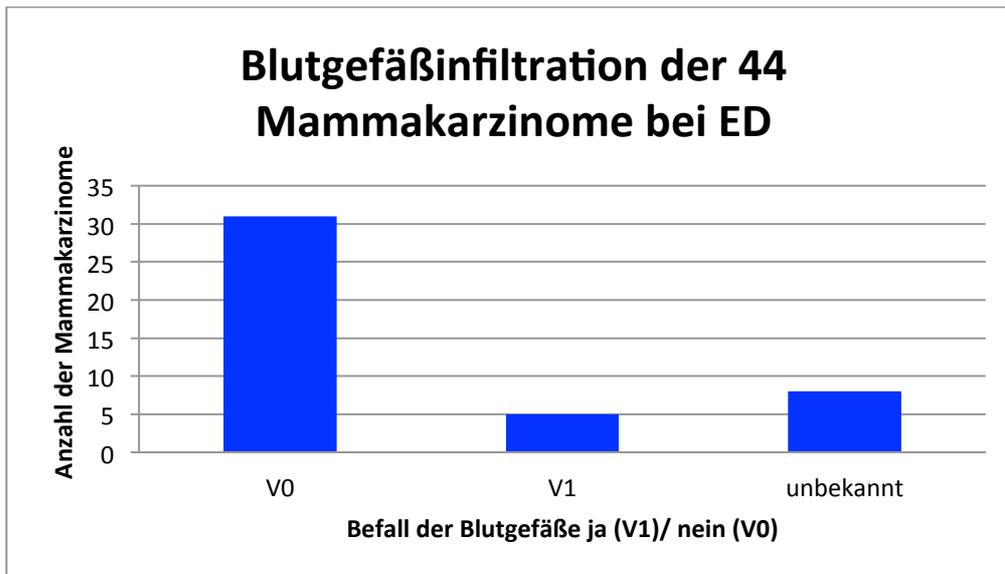


Abb.17: Blutgefäßinfiltration der 44 Mammakarzinome bei der Erstdiagnose (ED). V0 = kein Befall der Blutgefäße mit Karzinomzellen; V1 = Befall der Blutgefäße mit Karzinomzellen (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

pM-Stadium der Mammakarzinome bei Erstdiagnose

Bei den meisten Patientinnen (n= 26; = 59 %) fanden sich bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen. In 18 Fällen (= 41%) waren Fernmetastasen schon bei der Diagnosestellung vorhanden. Nachstehende Tabelle 7 zeigt das M0- und M1-Stadium der Karzinome bei Erstdiagnose.

Tab.7: Darstellung des M0- und M1-Status der 44 Mammakarzinome bei Erstdiagnose (ED). M0 = keine Metastasen bei ED, M1 = mindestens eine Metastase bei Erstdiagnose

| Status | Patientenanzahl | Prozent % |
|-----------|-----------------|-----------|
| M0 | 26 | 59 |
| M1 | 18 | 41 |

Resektionsrand

Die Bestimmung des Resektionsrand wurde bei neun Mammakarzinomen nicht durchgeführt. In acht Fällen war der Befund des Residualtumors unbekannt. 22 mal wurde eine ausreichende Distanz des Karzinoms zum gesunden Gewebe gemessen (= R0), in fünf Fällen war der Resektionsrand tumorinfiltriert (= R1) (siehe Tabelle 8).

Tab.8: Einteilung der Residualtumorklassifikation bei Primäroperation der 44

Mammakarzinome in drei Gruppen: RX = Resektionsrand unbekannt, R0 = negativer Resektionsrand, R1 = positiver Resektionsrand

| Status | Anzahl | Prozent % |
|---------------|---------------|------------------|
| RX | 8 | 23 |
| R0 | 22 | 63 |
| R1 | 5 | 14 |

Die meisten Mammakarzinome (63%) wiesen nach Operation einen R0-Status auf, in 14% der Fälle lag ein R1-Status vor, bei 23% war das der R-Status unbekannt.

3.2 Überlebensdaten

Sterbealter

Das durchschnittliche Sterbealter der 42 verstorbenen Patientinnen lag bei 61,5 Jahren. Folgende Abbildung 18 zeigt die Verteilung der Häufigkeiten der Überlebenszeiten der 42 verstorbenen Patientinnen mit Peritonealmetastasen vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis zum Tod. Die Überlebensspannen sind in fünf-Monatsintervalle eingeteilt. Auf der y-Achse sind die Häufigkeiten der Überlebenszeiten angegeben, auf der x-Achse das Überleben in Monaten.

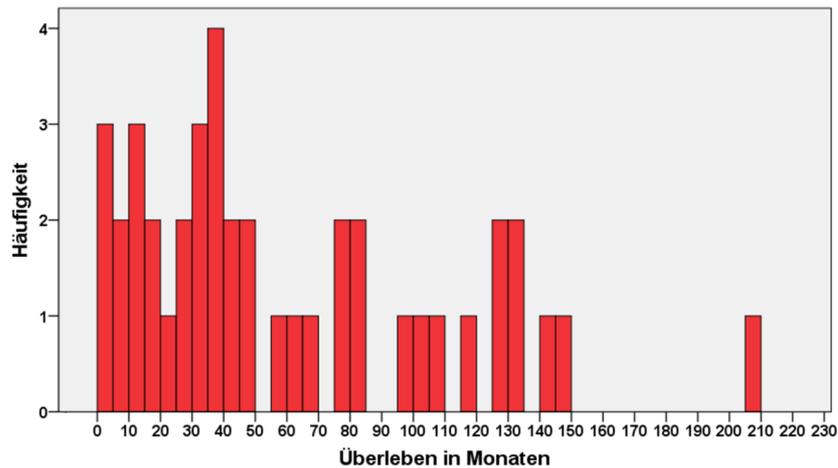


Abb.18: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Überlebenszeitintervalle (1 Intervall = 5 Monate) von Mammakarzinomatientinnen mit Peritonealmetastasen vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis zum Tod (n = 42) (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Es gab drei Patientinnen mit einer Überlebenszeit zwischen 0-5 Monaten, zwei Patientinnen mit einer Überlebenszeit zwischen 5-10 Monaten und zwei Patientinnen mit einer Überlebensspanne zwischen 15 und 20 Monaten. Eine Patientin überlebte zwischen 20-25 Monaten. Zwei Patientinnen erreichten eine Überlebenszeit von 25 -30 Monaten, ein Intervall von 30-35 Monaten erlebten drei Frauen. Das häufigste Überlebensintervall von 35-40 Monaten wiesen vier Patientinnen auf, jeweils zwei Frauen lebten zwischen 40-45 und 45-50 Monaten nach Erstdiagnose. Je eine Patientin lebte noch nach 55-60, nach 60-65 und 65-70 Monaten, nach 75-80 und 80-85 Monaten lebten noch je zwei Patientinnen. Jeweils eine Frau überlebte nach 95-100, 100-105 und 105-110 Monaten, 115-120 Monate erreichte eine Patientin. Zwei Frauen überlebten 125-130 Monate und je eine weitere Patientinnen 140-145 und 145-150 Monate. Das längste Überleben nach Erstdiagnose wies eine Patientin mit 205-210 Monaten auf.

Metastasenfreies Überleben, Häufigkeit und zeitliches Auftreten der Metastasen in Monaten und Metastasenlokalisierung

Abb. 19 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurve für metastasenfreies Überleben der Patientinnen vom Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die mediane metastasenfreie Überlebenszeit betrug 14,3 Monate (95% Konfidenzintervall 3.1 – 25.6 Monate).

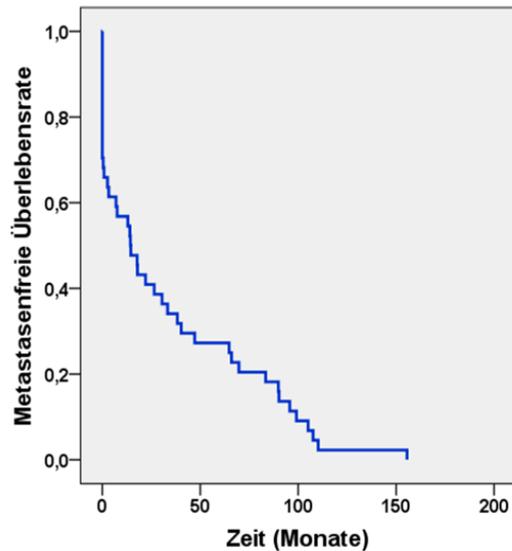


Abb.19: Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve für die metastasenfreie Überlebensrate in Bezug zur Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Erstdiagnose der 44 Mammakarzinompatientinnen mit Peritonealmetastasen (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

In folgender Abbildung 20 ist die Verteilung der metastasenfreien Überlebenszeiten der 44 Patientinnen mit Peritonealmetastasen vom Zeitpunkt der Erstdiagnose dargestellt. Die Überlebensspannen sind in fünf-Monatsintervalle eingeteilt. Die Ordinate zeigt die Häufigkeit an, mit der solch ein metastasenfreies Überlebensintervall auftrat.. Auf der Abszisse ist der zeitliche Verlauf in Monaten angegeben.

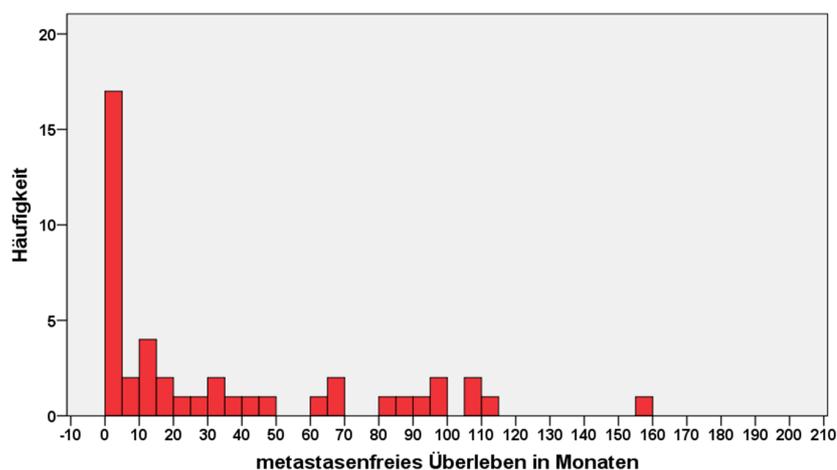


Abb.20: Darstellung der Häufigkeiten der metastasenfreien Überlebenszeitintervalle (1 Intervall = 5 Monate) von Mammakarzinompatientinnen mit Peritonealmetastasen vom Zeitpunkt der Erstdiagnose (n = 44) (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Am häufigsten war ein metastasenfreies Überlebensintervall von fünf Monaten, dies war bei 17 Patientinnen der Fall. Danach sanken die metastasenfreien Überlebenszeiten drastisch. 2 Mal kam ein metastasenfreies Überleben von 5-10 Monaten vor. 4 Mal wurde ein Intervall von 10-15 Monaten erreicht. Zwei Patientinnen blieben 15-20 Monate metastasenfrei. Je eine Patientin überlebte 20-25 und 25-30 Monate ohne Ereignis. Zwei Frauen erreichten 30-35 Monate. Je eine Patientin überlebte ohne Metastasen 35-40, 40-45 und 45-50 Monate. 60-65 Monate ohne Rückfall erlebte eine Frau. 2-mal überlebten Patientinnen 65-70 Monate. Je 1-mal war ein Überlebensintervall von 80-85, 85-90 und 90-95 Monaten vertreten. Zwei Patientinnen lebten metastasenfrei zwischen 95 und 100 Monaten. Weitere zwei Frauen waren 105-110 Monate ohne Zwischenfall. 1 Mal kam eine Überlebensspanne von 110-115 Monaten vor. Das längste metastasenfreie Überleben wies eine Patientin mit 155-160 Monaten auf.

Ein weiterer Punkt unserer Auswertung war der Verlauf des Metastasenbefalls jeder einzelnen Patientin. Es wurden die Zeitpunkte ermittelt, zu denen jeweils die Metastasen in Leber, Lunge, Knochen, zentralem Nervensystem, Pleura, Peritoneum und sonstigen Lokalisationen, auftraten. In folgender Tabelle 5 ist das Auftreten der Metastasen im jeweiligen Organsystem, mit zeitlicher Angabe in Monaten, aufgeführt.

Tab.9: Zeitliches Auftreten der Metastasen jeder Patientin (n= 44) in Monaten ab Erstdiagnose und deren Lokalisationen. HEP= Lebermetastase; PUL= Lungenmetastase; OSS= Knochenmetastase; ZNS= Metastase des zentralen Nervensystems; PLE= Pleurametastase; PER= Peritonealmetastase

| Pat. | HEP | PUL | OSS | ZNS | PLE | PER |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 117 | 99 | | | | 104 |
| 2 | 0 | 91 | | | | 0 |
| 3 | 40 | | | | | 82 |
| 4 | | | 21 | | 70 | 75 |
| 5 | | | 66 | | 73 | 78 |
| 6 | | | | | | 33 |
| 7 | | | 107 | | | 107 |
| 8 | | | | | 130 | 98 |
| 9 | 123 | | 123 | | 105 | 126 |
| 10 | | | 0 | | 10 | 10 |
| 11 | 49 | | 38 | 64 | | 50 |
| 12 | | | | | | 95 |
| 13 | | 0 | 0 | | | 0 |
| 14 | | | 155 | | | 155 |
| 15 | 7 | | | | | 8 |
| 16 | | 21 | | | 25 | 18 |
| 17 | | 124 | 83 | | 116 | 124 |
| 18 | | 0 | 0 | | 0 | 0 |
| 19 | | | | | | 89 |
| 20 | | | | | | 30 |
| 21 | 47 | | | | 47 | 56 |
| 22 | 86 | | 94 | | | 64 |
| 23 | | | 69 | | | 74 |
| 24 | 22 | | 0 | | 30 | 30 |
| 25 | 0 | | 0 | | | 11 |
| 26 | 7 | | | | 7 | 7 |
| 27 | | | | | | 26 |
| 28 | | | | 115 | | 110 |
| 29 | 17 | 31 | 31 | | | 31 |
| 30 | | | 14 | 35 | 35 | 14 |
| 31 | | | | | | 0 |
| 32 | 14 | | | | | 14 |
| 33 | | | 0 | | | 0 |
| 34 | | | | | | 0 |
| 35 | 71 | | 13 | | | 99 |
| 36 | 32 | 32 | 25 | 14 | | 32 |
| 37 | 35 | | | | | 22 |
| 38 | | | | | | 0 |
| 39 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 |
| 40 | | | 0 | | 0 | 0 |
| 41 | | | 28 | | | 4 |
| 42 | 2 | | 2 | | | 2 |
| 43 | | | | | | 0 |
| 44 | 0 | | | | | 0 |

Tab.10: Darstellung der sechs verschiedenen Metastasenlokalisationen der 44 Patientinnen mit Angabe der Metastasenanzahl und deren Angaben in Prozent. HEP= Leber; PUL= Lunge; OSS= Knochen; ZNS= Zentrales Nervensystem; PLE= Pleura; PER= Peritoneum

| Metastasen-lokalisation | HEP | PUL | OSS | ZNS | PLE | PER |
|-------------------------|-------|-------|-------|------|------|-----|
| Anzahl | 19 | 9 | 24 | 4 | 14 | 44 |
| Prozent | 43,18 | 20,45 | 54,54 | 9,09 | 31,8 | 100 |

In obiger Tabelle 10 sind die Lokalisationen der Metastasen in Leber, Lunge, Knochen, zentralem Nervensystem, Pleura und Peritoneum dargestellt. 43,18% (n= 19) der Frauen wiesen Metastasen in der Leber auf, 20,45% (n= 9) hatten Lungenmetastasen, eine metastatische Beteiligung des Knochensystems lag bei 54,54% (n= 24) der Patientinnen vor. Das zentrale Nervensystem war in 9,09% (n= 4) der Fälle unserer Kohorte betroffen, die Pleura war bei 31,8% (n= 14) der Patientinnen mit Metastasen befallen. Da Gegenstand unserer Studie die peritonealen Metastasen sind, waren alle Frauen, bzw. 100% (n= 44) davon betroffen.

Wichtig für die Auswertung in dieser Studie waren auch die durchschnittlichen Zeiträume von der Erstdiagnose der 44 Mammakarzinome bis zur Diagnose der ersten Metastase des jeweiligen Organs. Diese sind in einem Boxplotdiagramm in nachstehender Abbildung 21 dargestellt.

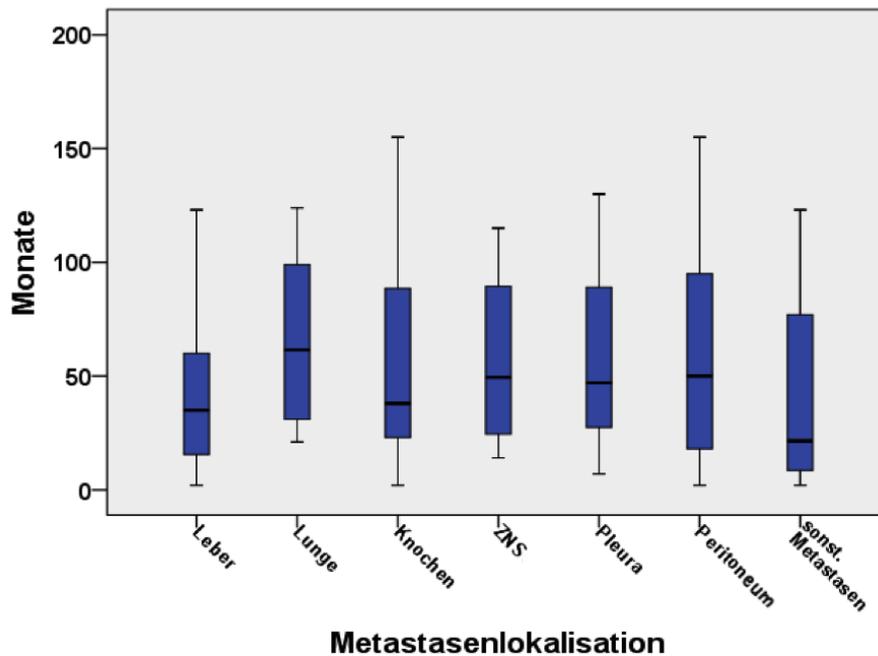


Abb.21: Boxplotdiagramm zur Darstellung der Zeiträume (in Monaten) von der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis Diagnosedatum der ersten Metastase mit Angabe der Organlokalisierung der 44 Mammakarzinompatientinnen. Die blaue Box entspricht dem Wertebereich, indem die mittleren 50% der Daten liegen (Interquartilsbereich), der schwarze Querstrich entspricht dem Median. ZNS= Zentrales Nervensystem (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Im obigen Boxplotdiagramm sind auf der x-Achse die Organlokalisationen dargestellt. Auf der y-Achse sind die Zeiträume in Monaten dargestellt, in denen nach der Erstdiagnose der Mammakarzinome eine Metastase aufgetreten ist. Die Medianwerte für das Auftreten der ersten Metastase liegen für die verschiedenen Organlokalisationen relativ nahe beieinander. Sonstige Metastasen (nicht näher bezeichnet) traten im Median nach ca. 25 Monaten auf, gefolgt von Lebermetastasen, die nach 35 Monaten in Erscheinung traten. Nach etwa 40 Monaten kam es zu Knochenmetastasen. Pleurametastasen wurden in unserem Kollektiv durchschnittlich nach 45 Monaten diagnostiziert. Metastasen des Peritoneums waren, wie die ZNS-Metastasen in unserer Kohorte, nach etwa 50 Monaten aufgetreten. Nach durchschnittlich etwa 60 Monaten bekamen die Patientinnen Lungenmetastasen.

Die Reihenfolge lässt sich wie folgt dokumentieren:

Lebermetastasen -> Knochenmetastasen -> Pleurametastasen ->
Peritonealmetastasen / ZNS-Metastasen -> Lungenmetastasen

Des Weiteren wurden bei den 44 Mammakarzinompatientinnen die Zeiträume berechnet, in denen durchschnittlich nach der ersten Metastase eine zweite Metastase auftrat (siehe folgende Abbildung 22).

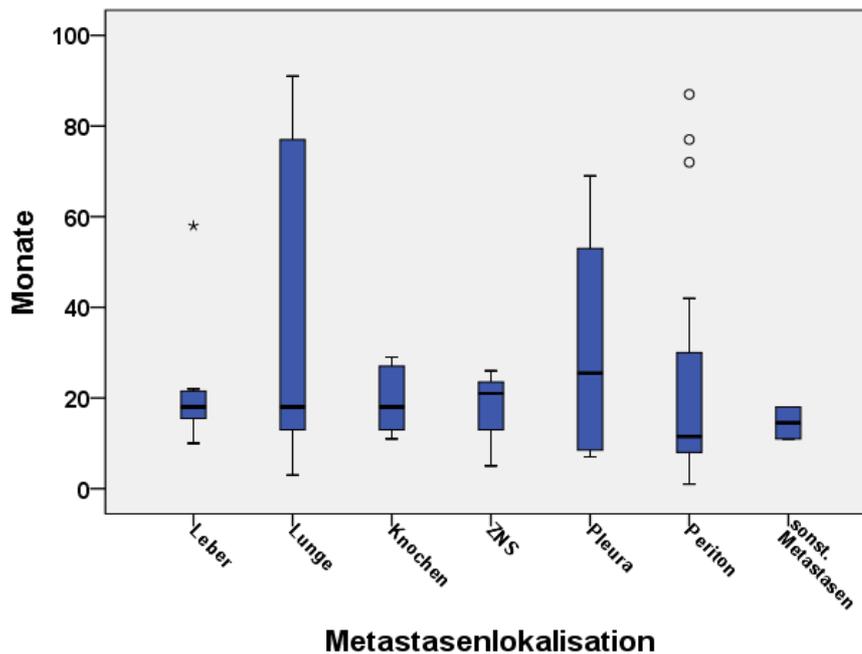


Abb.22: Boxplot-Whisker-Diagramm zur Darstellung der Zeiträume (in Monaten) der 44 Mammakarzinompatientinnen zwischen Diagnosedatum der ersten Metastase des Mammakarzinoms und der nächsten Metastase mit Angabe der Lokalisation. Die blaue Box entspricht dem Wertebereich, indem die mittleren 50% der Daten liegen (Interquartilsbereich). Der schwarze Querstrich entspricht dem Median. Der mit Stern (*) markierter Wert stellt einen Extremwert dar, die Kreise (°) so genannte Ausreißer. ZNS= Zentrales Nervensystem (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

In obiger Abbildung 22 sind auf der x-Achse die Organlokalisationen aufgeführt. Auf der y-Achse sind die Zeiträume, innerhalb derer nach der ersten Metastase noch eine zweite Metastase aufgetreten ist, dargestellt. Im Median traten in unserem Kollektiv als erstes peritoneale Metastasen auf. Sie erschienen elf Monate nach der ersten Metastase. Nach 18 Monaten waren Metastasen in

sonstigen Organlokalisationen vorhanden, gefolgt von Metastasen in Leber, Lunge und Knochen, die nach 20 Monaten auftraten. Pleurametastasen wurden im Mittel 25 Monate nach der ersten Metastase diagnostiziert. Die Zeiträume, in denen nach der ersten Metastase eine zweite Metastase auftrat, waren in absteigender Reihenfolge für Lunge, Pleura und Peritoneum am längsten.

3.3 Überlebenszeiten vom Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Art der Systemtherapie

Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Primärtherapie

Die Überlebenskurven für das Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Primärtherapie sind in Abbildung 23 dargestellt. Es gab keine signifikanten Unterschiede der Überlebenskurven zwischen den vier verschiedenen Arten von Primärtherapien (Log-Rank test, $p = 0.59$). Abbildung 23 zeigt die Variation der Gesamtüberlebenszeiten in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Die Kaplan-Meier-Schätzung für die medianen Gesamtüberlebenszeiten betrug für Patientinnen mit nur Strahlentherapie 27.1 Monate (95% Konfidenzintervall 0.0 – 74.0 Monate), für Patientinnen mit Chemotherapie plus Strahlentherapie 45.4 Monate (95% Konfidenzintervall 19.5 – 71.3 Monate), für Patientinnen mit endokriner Therapie plus Strahlentherapie 78.8 Monate (95% Konfidenzintervall 23.4 – 134.2 Monate), und für Patientinnen mit Chemotherapie, endokriner Therapie sowie Strahlentherapie 42.4 Monate (95% Konfidenzintervall 22.7 – 62.2 Monate).

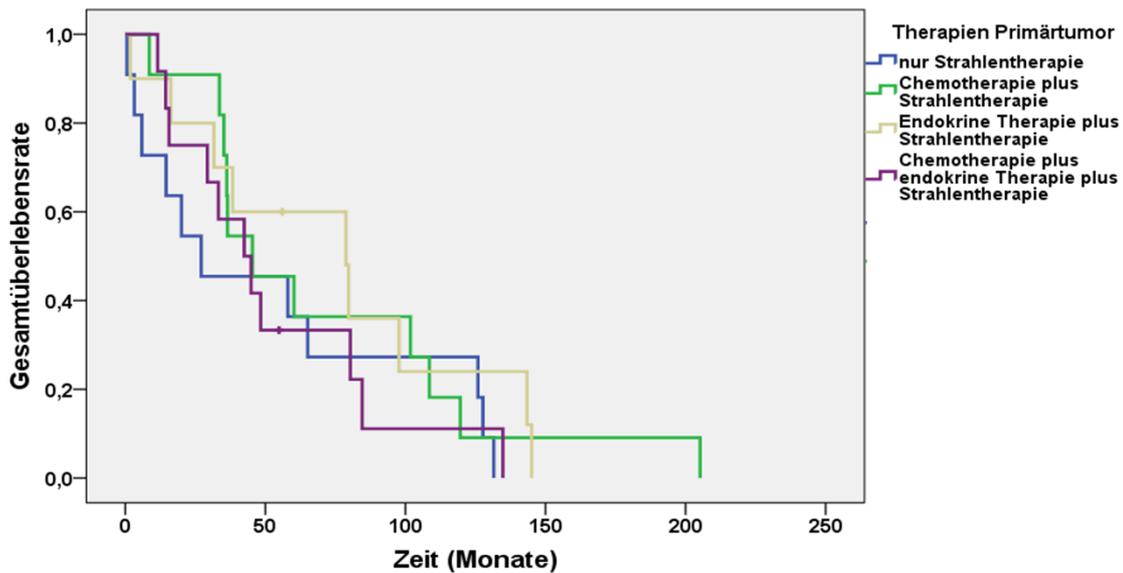


Abb.23: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebensraten bezüglich der Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms in Abhängigkeit von der Primärtherapie (n = 44) (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

In Abbildung 23 ist auf der Abszisse die Zeit in Monaten angegeben. Auf der Ordinate ist die Gesamtüberlebensrate der 44 Mammakarzinompatientinnen vom Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Therapie des Primärtumors angegeben. Die blaue Kurve stellt die Behandlung nur mit Strahlentherapie dar. Die grüne Kurve beschreibt die Überlebensrate für Patientinnen, die primär mit Chemo- und Strahlentherapie behandelt wurden. Die gelbe Kurve steht für die Überlebensrate mit endokriner Therapie und Strahlentherapie, die violette Kurve beschreibt die Überlebenskurve für eine 3er-Kombinationstherapie mit Chemo-, endokriner plus Strahlentherapie. Insgesamt ergaben sich für unser Patientenkollektiv keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtüberlebenszeit für die verschiedenen Therapiekombinationen der Primärtumore.

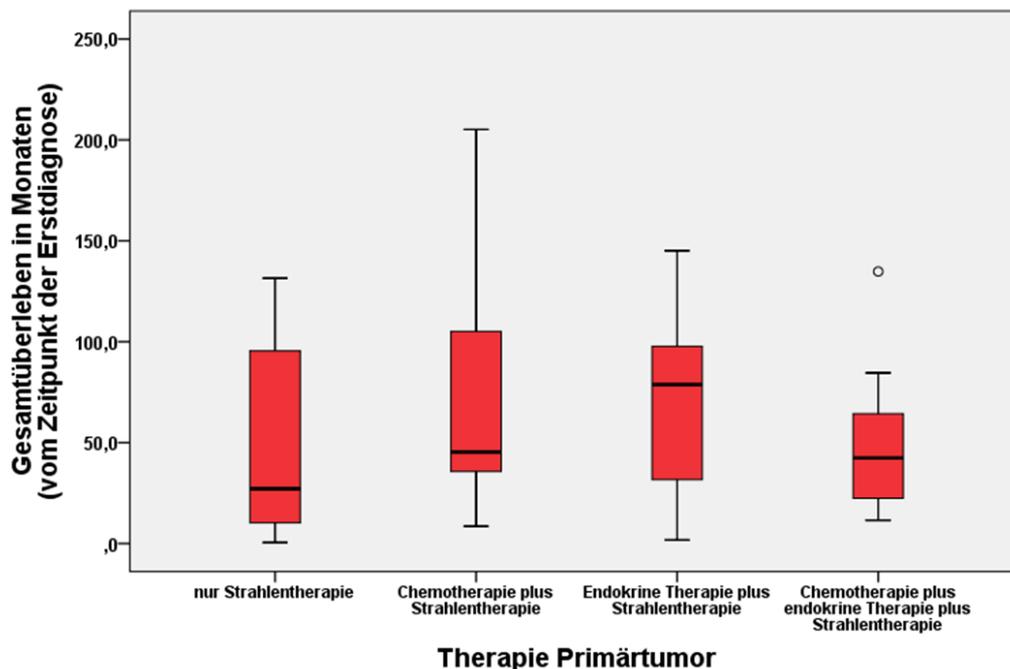


Abb.24: Box-Whisker-Plots der Gesamtüberlebenszeiten (in Monaten) der 44 Patientinnen vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis zum Tod in Abhängigkeit von der Primärtherapie (n = 44). 1.Box: nur Strahlentherapie. 2.Box: Chemo- plus Strahlentherapie. 3.Box: endokrine Therapie plus Strahlentherapie. 4.Box: Chemotherapie plus endokrine Therapie plus Strahlentherapie. Die rote Box entspricht dem Wertebereich, indem die mittleren 50% der Daten liegen (Interquartilsbereich). Der schwarze Querstrich entspricht dem Median. Der mit einem Kreis (°) markierte Wert stellt einen Extremwert dar (n= 44) (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Abbildung 24 zeigt die Gesamtüberlebenszeiten vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis zum Tod in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Auf der Ordinate ist die Überlebenszeit in Monaten angegeben. Die Abszisse zeigt die vier verschiedenen Therapien des Primärtumors: Nur Strahlentherapie (1. Boxplot), Chemotherapie plus Strahlentherapie (2. Boxplot), endokrine Therapie plus Strahlentherapie (3. Boxplot) und Chemotherapie plus endokrine Therapie plus Strahlentherapie (4. Boxplot). Hier gab es keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben hinsichtlich der Therapie des Primärtumors.

Metastasenfreies Überleben vom Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Primärtherapie

Die Variation der metastasenfreien Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Primärtherapie ist in Abb. 25 dargestellt (Log-Rank test, $p = 0.11$). Die Kaplan-Meier Schätzer für die medianen metastasenfreien Überlebenszeiten betragen für Patientinnen mit nur Strahlentherapie 17.9 Monate (95% Konfidenzintervall 0.0 – 48.0 Monate), für Patientinnen mit Chemotherapie plus Strahlentherapie 22.1 Monate (95% Konfidenzintervall 1.8 – 42.3 Monate), für Patientinnen mit endokriner Therapie plus Strahlentherapie 26.5 Monate (95% Konfidenzintervall 0.0 – 128.7 Monate) und für Patientinnen mit Chemotherapie, endokriner Therapie sowie Strahlentherapie 0.0 Monate (95% Konfidenzintervall nicht schätzbar). Auf der Ordinate sind die metastasenfreien Überlebenszeiten angegeben. Die Abszisse gibt die Zeit in Monaten an. Die blaue Kurve zeigt die metastasenfreie Überlebenszeit für die Strahlentherapie als Primärtherapie. Die grüne Kurve steht für Chemotherapie plus Strahlentherapie. Die gelbe Kurve gibt die Überlebenszeiten für endokrine Therapie plus Strahlentherapie an. Mit der violetten Kurve ist die Überlebenszeit für Chemotherapie plus endokrine Therapie plus Strahlentherapie dargestellt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Überlebenskurven zwischen den vier verschiedenen Arten von Primärtherapien.

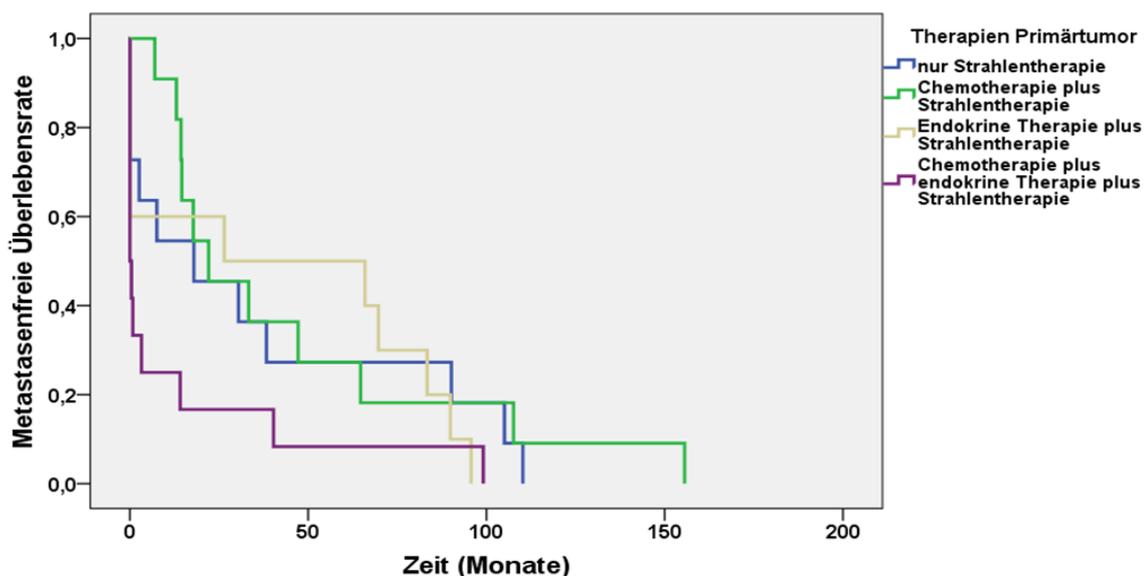


Abb.25: Kaplan-Meier-Kurven für die metastasenfreie Überlebenszeit der 44 Patientinnen vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms in Abhängigkeit von der Primärtherapie (n= 44) (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

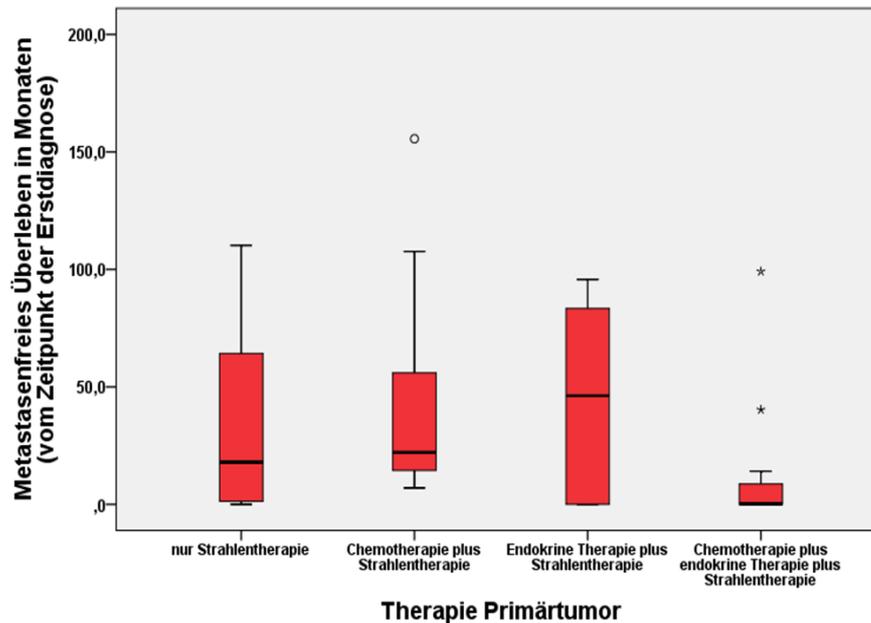


Abb.26: Box-Whisker-Plots der metastasenfrenen Überlebenszeiten (in Monaten) der 44 Patientinnen vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms in Abhängigkeit von der Primärtherapie. 1.Box: nur Strahlentherapie. 2.Box: Chemo- plus Strahlentherapie. 3.Box: endokrine Therapie plus Strahlentherapie. 4.Box: Chemotherapie plus endokrine Therapie plus Strahlentherapie. Die rote Box entspricht dem Wertebereich, in dem die mittleren 50% der Daten liegen (Interquartilsbereich). Der schwarze Querstrich entspricht dem Median. Die mit einem Kreis (°) markierten Werte stellen Extremwerte dar. Die Werte, die mit Stern (*) gekennzeichnet sind, stellen Ausreißer dar (n= 44) (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

In Abbildung 26 sind die metastasenfrenen Überlebenszeiten hinsichtlich der Therapie des Primärtumors beschrieben. Auf der Ordinate ist die Zeit in Monaten, auf der Abszisse sind die vier verschiedenen Therapien dargestellt: Nur Strahlentherapie (1. Boxplot), Chemotherapie plus Strahlentherapie (2. Boxplot), endokrine Therapie plus Strahlentherapie (3. Boxplot), Chemotherapie plus endokrine Therapie plus Strahlentherapie (4. Boxplot). Wobei sich zeigt, dass die metastasenfrenen Überlebenszeit für die Therapiekombination aus Chemotherapie, endokriner Therapie und Strahlentherapie signifikant kürzer ist. Für die Kombinationstherapie aus endokriner Therapie plus Strahlentherapie ergeben sich die längsten metastasenfrenen Überlebenszeiten, von durchschnittlich 50 Monaten, für die anderen Therapiekombinationen liegen sie unter 25 Monaten.

3.4 Überlebenszeiten vom Zeitpunkt der ersten Metastase

Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der ersten Metastase

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben vom Zeitpunkt an dem die erste Metastase dokumentiert wurde, ist in Abbildung 27 zu sehen. Die mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier Schätzung betrug 19.3 Monate (95% Konfidenzintervall 11.8 – 26.8 Monate). In Abbildung 27 ist auf der Ordinate die Gesamtüberlebensrate vom Zeitpunkt der ersten Metastase in Monaten, auf der Abszisse ist der Zeitverlauf in Monaten angegeben.

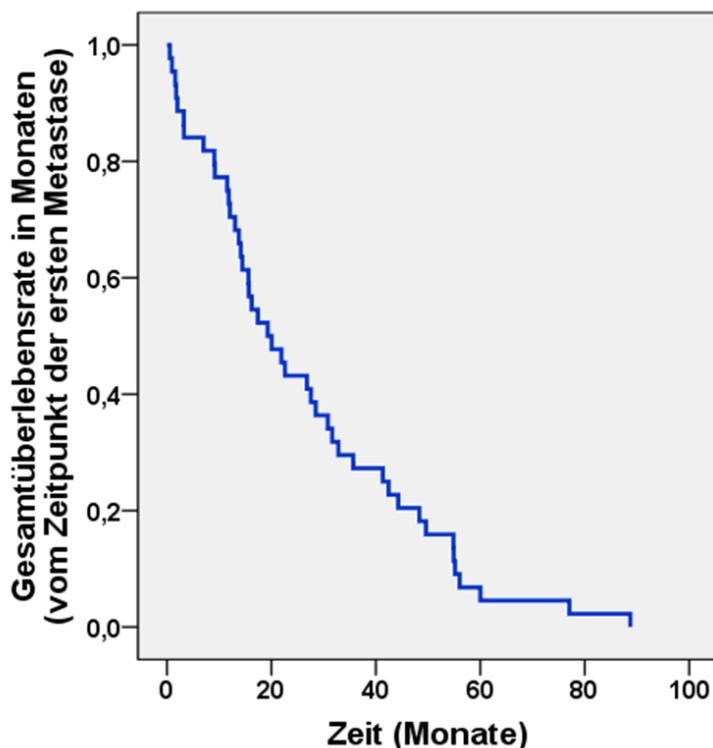


Abb.27: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebensraten der Mammakarzinompatientinnen (n=44) vom Zeitpunkt der Diagnose der ersten Metastase. Zeitangabe in Monaten.

Es gab keine signifikanten Unterschiede der Gesamtüberlebenszeiten vom Zeitpunkt der ersten Metastase zwischen Patientinnen, bei denen die erste Metastase eine Peritonealmetastase war und Patientinnen, bei denen die erste Metastase keine Peritonealmetastase war (Log-Rank test, $p = 0.36$; Abbildung 28). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug für Patientinnen, bei denen die erste Metastase eine Peritonealmetastase war, 15.6 Monate (95% Konfidenzintervall 8.2 – 23.0 Monate) und für Patientinnen, bei denen die erste Metastase keine

Peritonealmetastase war, 22.6 Monate (95% Konfidenzintervall 7.0 – 38.2 Monate). In Abbildung 28 ist auf der Ordinate die Gesamtüberlebensrate zu sehen, die Abszisse gibt die Gesamtüberlebenszeit in Monaten an. Die blaue Kurve zeigt die Gesamtüberlebensrate, bei der die erste Metastase keine Peritonealmetastase war. Die grüne Kurve stellt die Gesamtüberlebensrate dar, bei der die erste Metastase eine Peritonealmetastase war.

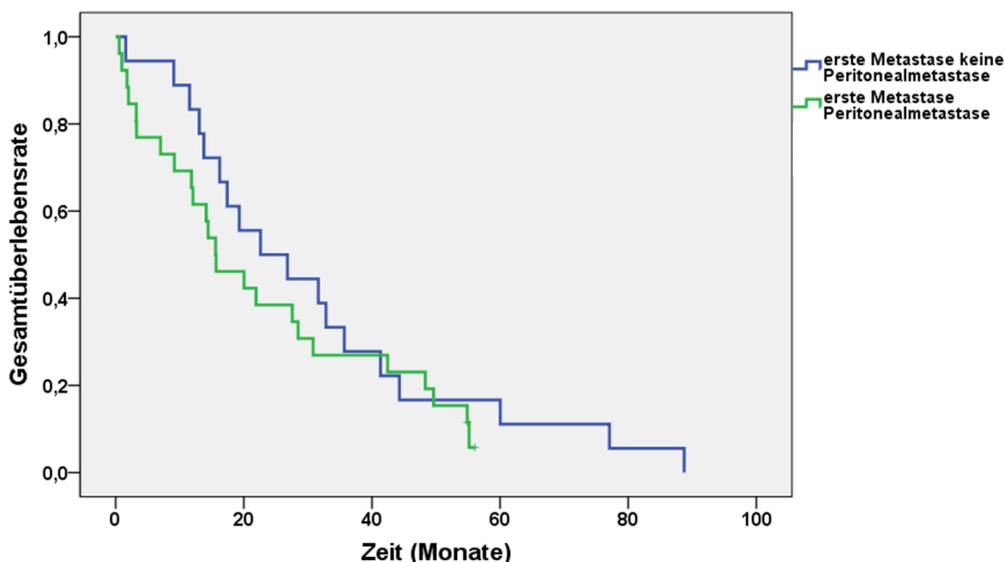


Abb.28: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebensrate der Mammakarzinompatientinnen vom Zeitpunkt der Diagnose der ersten Metastase in Abhängigkeit von der Lokalisation der ersten Metastase (blau: 1. Metastase ist keine Peritonealmetastase. Grün: 1. Metastase ist eine Peritonealmetastase). Zeitangabe in Monaten

3.5 Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der ersten Metastase in Abhängigkeit von der Metastasentherapie

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtüberlebensdauer vom Zeitpunkt der Diagnose der ersten Metastase zwischen Patientinnen mit verschiedenen Therapien (Log-Rank test, $p = 0.44$; Abbildung 29).

In Abbildung 29 ist die Variation der Gesamtüberlebensdauern vom Zeitpunkt der Diagnose der ersten Metastase in Abhängigkeit von deren Therapien dargestellt. Auf der Ordinate ist die Gesamtüberlebensrate dargestellt, auf der Abszisse die Zeit in Monaten. Die Kaplan-Meier-Kurven für die verschiedenen Metastasentherapien werden wie folgt dargestellt. Blau: nur Chemotherapie. Grün:

nur endokrine Therapie. Okker: nur Bisphosphonattherapie. Violett: nur Antikörpertherapie. Gelb: Chemotherapie plus endokrine Therapie. Rot: endokrine Therapie plus Bisphosphonattherapie. Türkis: Chemotherapie plus Bisphosphonattherapie. Grau: Chemotherapie plus Antikörpertherapie.

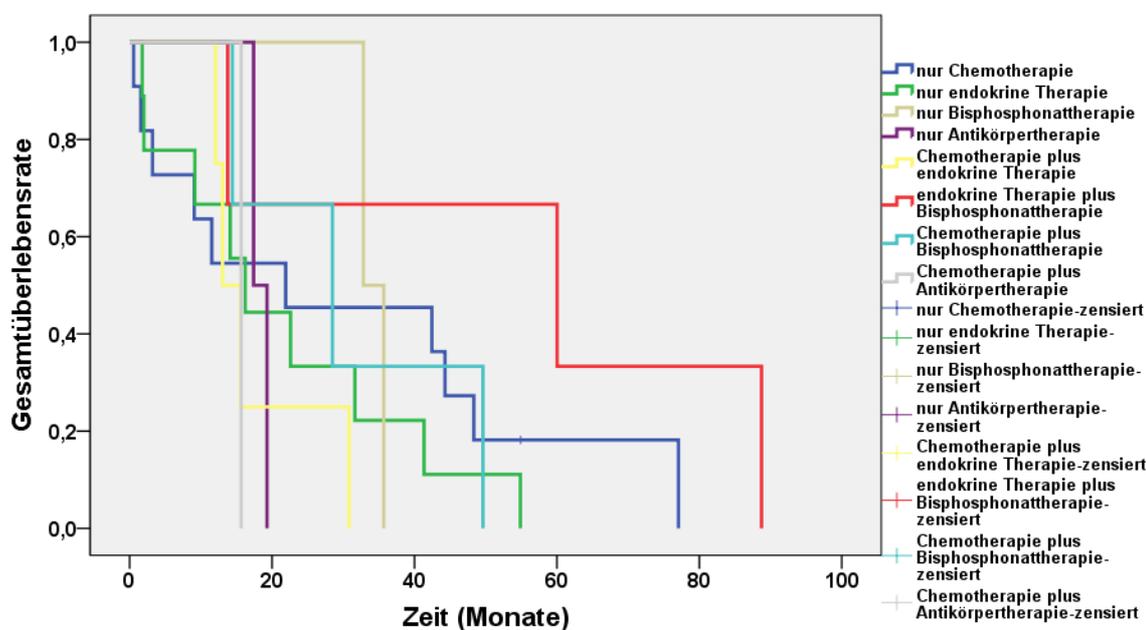


Abb.29: Kaplan-Meier Kurven für die metastasenfrenen Überlebenszeiten der 44 Mammakarzinompatientinnen vom Zeitpunkt der Diagnose der ersten Metastase in Abhängigkeit von der Metastasentherapie (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Die längste metastasenfrenen Überlebenszeit erreichten Patientinnen, die eine endokrine Therapie in Kombination mit einer Bisphosphonattherapie erhielten., sie lag bei 88 Monaten (10%). Mit einer alleinigen Chemotherapie war ein Überleben von bis zu 77 Monaten möglich (26,7%). 56 Monate metastasenfrenen waren Patientinnen mit Hormontherapie (30%). Für die Kombination einer Chemotherapie mit einer Bisphosphonattherapie lag die progressionsfreie Zeit bei 50 Monaten (10%). Eine Bisphosphonattherapie verschaffte den Patientinnen 36 Monate (3,3%), eine Chemotherapie plus endokrine Therapie 32 Monate (10%) metastasenfrenes Überleben. Am kürzesten war die metastasenfrenen Überlebenszeit bei einer Antikörpertherapie (6,7%) und bei einer Antikörpertherapie plus Chemotherapie (3,3%), sie lagen bei 20 und 18 Monaten.

In nachfolgender Abbildung 30 sind die Gesamtüberlebenszeiten vom Zeitpunkt der ersten Metastase in Abhängigkeit von der Metastasentherapie als Box-Whisker-Plots dargestellt. Auf der Ordinate ist das Gesamtüberleben in Monaten

angegeben. Die Abszisse zeigt die verschiedenen Therapien der ersten Metastase: Nur Chemotherapie (1. Boxplot), nur endokrine Therapie (2. Boxplot), nur Bisphosphonattherapie (3. Boxplot), nur Antikörpertherapie (4. Boxplot), Chemotherapie plus endokrine Therapie (5. Boxplot), endokrine Therapie plus Bisphosphonattherapie (6. Boxplot), Chemotherapie plus Bisphosphonattherapie (7. Boxplot) und Chemotherapie plus Antikörpertherapie (8. Boxplot).

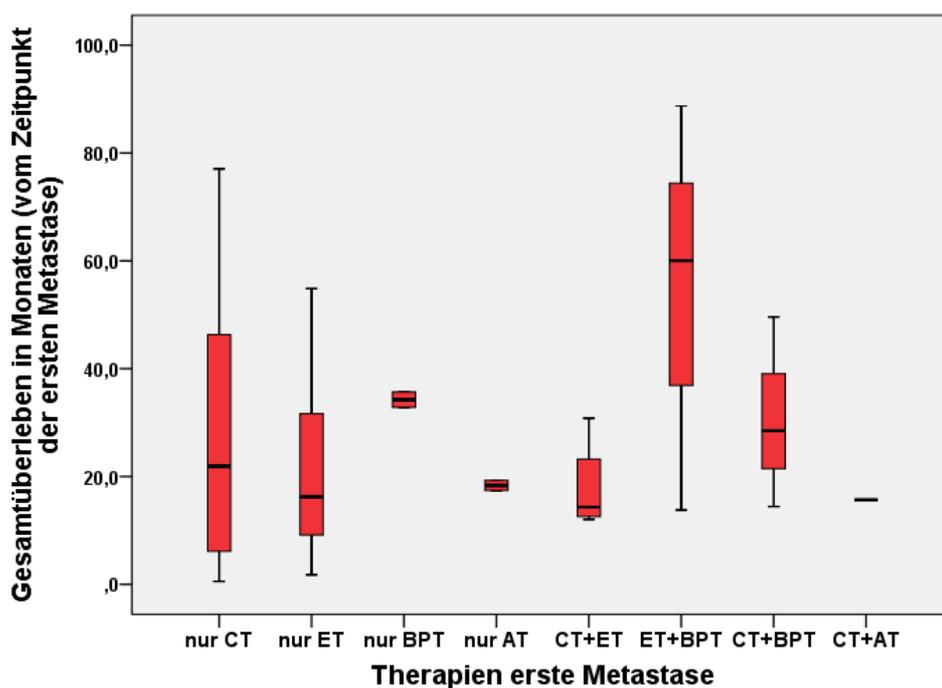


Abb.30: Box-Whisker-Plots der Gesamtüberlebenszeiten der 44 Mammakarzinompatientinnen vom Zeitpunkt der ersten Metastase in Abhängigkeit von der Metastasentherapie. CT = Chemotherapie, ET = endokrine Therapie, BPT = Bisphosphonattherapie, AT = Antikörpertherapie. Die rote Box entspricht dem Wertebereich, indem die mittleren 50% der Daten liegen (Interquartilsbereich). Der schwarze Querstrich entspricht dem Median (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Für die Behandlung der ersten Metastase mit einer Kombinationstherapie aus endokriner Therapie plus Bisphosphonattherapie ergab sich in unserem Patientenkollektiv die längste Gesamtüberlebenszeit. Der Durchschnitt liegt bei 60 Monaten, für die anderen Therapiekombinationen liegen die Werte unter 40 Monaten.

Die folgende Abbildung 31 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtüberlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnose der ersten Metastase in Abhängigkeit davon, ob nach Auftreten der ersten Metastase eine Chemotherapie gegeben

wurde. Auf der y-Achse ist die Gesamtüberlebensrate angegeben. Auf der x-Achse ist die Zeit in Monaten angegeben. Die blaue Kurve beschreibt die Gesamtüberlebenszeit, bei der keine Chemotherapie nach Auftreten der ersten Metastase gegeben wurde. Die grüne Kurve stellt die Gesamtüberlebenszeit bei Gabe einer Chemotherapie bei der ersten Metastase dar.

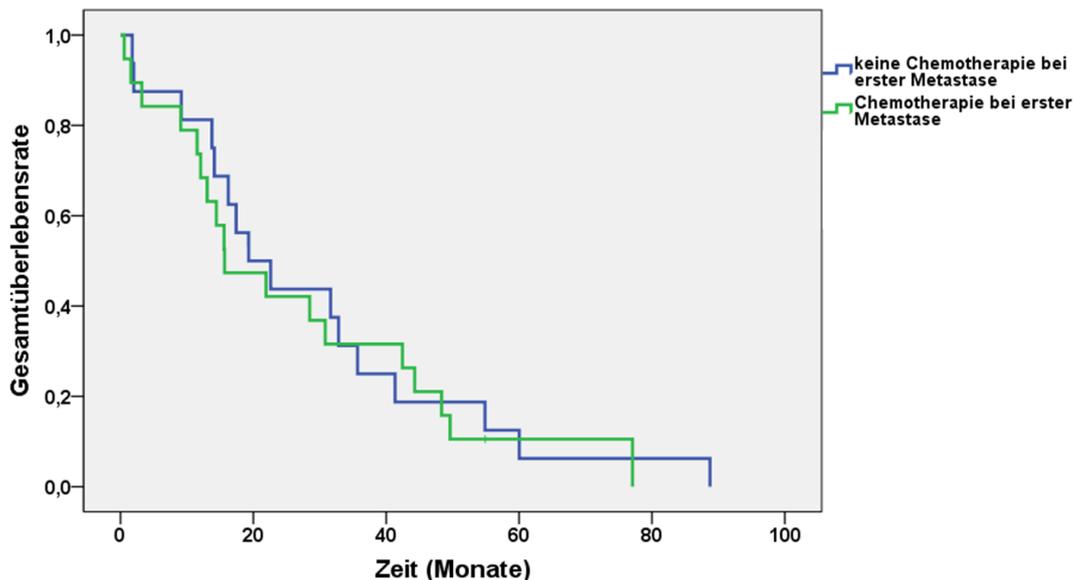


Abb.31: Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtüberlebenszeiten der 44 Mammakarzinompatientinnen vom Zeitpunkt der Diagnose der ersten Metastase in Abhängigkeit davon, ob nach Auftreten der ersten Metastase eine Chemotherapie gegeben wurde oder nicht (Datenherkunft: Tumordatenbank der Universitätsfrauenklinik Ulm und BRENDA-Datenbank)

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Gesamtüberlebenszeiten vom Zeitpunkt der ersten Metastase zwischen Patientinnen, die nach Auftreten der ersten Metastase eine Chemotherapie erhielten und Patientinnen, die nach Auftreten der ersten Metastase keine Chemotherapie erhielten (Log-Rank test, $p = 0.71$; Abb. 32). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug für Patientinnen mit Chemotherapie 15,7 Monate (95% Konfidenzintervall 5.0 – 26.3 Monate) und für Patientinnen ohne Chemotherapie 19.3 Monate (95% Konfidenzintervall 9.1 – 29.5 Monate).

Die in unserem Patientenkollektiv verwendeten Chemotherapeutika waren zum einen Anthrazykline, Taxane, Vinca-Alkaloide und liposomales Doxorubicin. Die anthrazyklinhaltigen Präparate waren Epirubicin und Doxorubicin (Caelyx, Myocet, Adriamycin), als taxanhaltige Präparate wurden Paclitaxel, Docetaxel, Taxol und

CAP verwendet. Capecitabin (Xeloda, Gemzar) und Mitomycin wurden ebenfalls angewandt. Teilweise kamen Polychemotherapien zum Einsatz, wie EC (Epirubicin + Cyclophosphamid), ET (Epirubicin + Paclitaxel), CAP (Cyclophosphamid + Adriamycin + Cisplatin), CMF (Cyclophosphamid + Methotrexat + 5-Fluorouracil), TAC (Doxorubicin + Cyclophosphamid + Docetaxel).

Die Anzahl der verschiedenen Chemotherapien, die nach Auftreten der ersten Metastase gegeben wurden, sowie die verwendeten Präparate, werden wie folgt tabellarisch dargestellt:

Tab.11: Einteilung der Chemotherapeutika in vier Gruppen, die nach Auftreten der ersten Metastase in unserem Patientenkollektiv verwendet wurden. Die Einteilung erfolgte in anthrazyklinhaltige und taxanhaltige Chemotherapien, sowie in gemischte Chemotherapien (Anthrazykline und Taxane) und sonstige Chemotherapien (Navelbine, CMF, Xeloda®, Mitomycin, Gemzar, Topotecan). Die Tabelle zeigt die Anzahl der verwendeten Chemotherapien und die Präparate

| Art der Chemotherapie | Anzahl | Präparat |
|-------------------------------------|--------|---|
| anthrazyklinhaltig | 14 | Epirubicin, Caelyx®, Adriamycin, Doxorubicin, Myocet®, EC |
| taxanhaltig | 10 | Taxol, Docetaxel |
| anthrazyklinhaltig + taxanhaltig | 6 | ET, CAP, TAC |
| Sonstige | 15 | Navelbine, CMF, Xeloda®, Mitomycin, Gemzar, Topotecan |

4. Diskussion

Brustkrebs, die häufigste Malignomerkrankung der Frau in westlichen Ländern, steht, aus gesundheitspolitischen und ökonomischen Gesichtspunkten, weiterhin im Fokus der Forschung. Obwohl nachweislich Überlebensvorteile für Mammakarzinompatienten im chronischen Erkrankungsstadium existieren, müssen metastasierte und rezidierte Mammakarzinome bis dato als inkurabel angesehen werden (Bosseti et al. 2013; Jackisch 2014). Brustkrebszentren deutschlandweit streben die Senkung der Mortalität und die Verbesserung der Versorgungsqualität dieser Patienten an.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Thema des peritoneal metastasierten Mammakarzinoms, da es eine sehr seltene Entität darstellt. In der Literatur findet sich relativ wenig zu diesem Thema. Es fehlen groß angelegte Studien, da es sehr wenige Brustkrebsfälle gibt, die dieses Metastasierungsmuster aufweisen. Auch deshalb gibt es momentan kaum Therapieempfehlungen für Patientinnen, die sich in diesem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden.

Für diese Studie wurde ein Kollektiv von 44 Mammakarzinompatientinnen mit Peritonealmetastasen aus insgesamt 5762 gescreenten Patientinnen ausgewählt. Die Patientinnen wurden alle an der Universitätsfrauenklinik Ulm über einen Zeitraum von 21 Jahren (01.01.1992 bis 31.07.2013) behandelt. Die Datenerfassung erfolgte zum einen über die BRENDA-Datenbank („Breast Cancer Care Under Evidence-based Guidelines“). BRENDA I und BRENDA II sind momentan die größten national angelegten Versorgungsforschungsprojekte für Leitlinienimplementation und –evaluation in der Senologie. Zum anderen wurden die Daten aus dem Dokumentationssystem der Universitätsfrauenklinik Ulm über SAP (Systemanalyse und Programmanalyse) und FRIDS (Frauenklinik Informations- und Dokumentationssystem) zur Auswertung herangezogen.

Bei den 44 peritoneal metastasierten Mammakarzinompatientinnen wurde die Verteilung der histologischen Varianten ausgewertet. Die drei histologischen Mammakarzinomformen waren das duktal-invasive, das lobulär-invasive und das gemischt duktal-lobulär-invasive. Die Analyse der Daten beinhaltete auch die

pTNM-Stadien sowie die Baselines unserer Kohorte. Die Gesamtüberlebenszeiten und das Überleben ab Metastasierung wurden berechnet sowie die Abhängigkeit der Überlebenszeiten von den verschiedenen Therapien.

4.1 Kohorte

Aufgrund der Seltenheit des peritonealen Metastasierungsmusters des Mammakarzinoms, war unser Kollektiv mit 44 aus insgesamt 5762 Patientinnen (0,76%) sehr klein. In einer englischen Studie von Tuthill et al. aus dem Jahre 2009, wurde eine Kohorte von 1628 Brustkrebspatientinnen auf Peritonealmetastasen gescreent. Hier konnte ebenfalls aufgrund der Rarität des Metastasierungsmusters nur ein sehr kleines Kollektiv von 44 Patientinnen in die Studie einbezogen werden (2,7%) (Tuthill et al. 2009).

Im Vergleich der Verteilung unserer Tumorhistologien mit der Studie von Tuthill et al. waren die Ergebnisse ähnlich. Unsere Kohorte wies duktal-invasive Karzinome zu 62% (n= 27) auf. Bei Tuthill et al. waren es mit 77% (n= 34) etwas mehr als in unserem Kollektiv. Lobulär-invasive Karzinome waren zu 27% (n= 12) vertreten, in der Studie von Tuthill et al. waren es 16% (n= 7). Der Anteil der gemischt duktal-lobulär-invasiven Karzinome in unserer Kohorte lag bei 11% (n= 5) gegenüber 7% (n= 3) bei Tuthill et al. In einer weiteren größeren Studie von Zhu et al. aus dem Jahre 2015, waren die Karzinomvarianten wie folgt verteilt: In dieser chinesischen retrospektiven Studie mit 4211 primären Brustkrebspatienten, und einem Beobachtungszeitraum von neun Jahren, gab es 82,4% (n= 3471) duktal-invasive Karzinome und 3,2% (n= 135) lobulär-invasive Tumore, 14,4 % (n= 605) fielen aufgrund sonstiger Histologien des Mammakarzinoms aus. In der Literatur wird die Verteilung mit 40-74% für die duktal-invasive Form und 5-15% für die lobulär-invasive Form angegeben (Nährig et al. 2007). Ob der in unserer Auswertung höhere Anteil der lobulär-invasiven Mammakarzinome in Zusammenhang mit einer Tendenz zur peritonealen Metastasierung steht, kann aufgrund des kleinen Kollektivs nur vermutet werden. Eine Studie von Arpino et al. zeigte, dass das lobulär-invasive Karzinom dreimal häufiger ins Peritoneum metastasiert als das duktal-invasive Mammakarzinom (Arpino et al. 2004).

Die Altersverteilung unserer Patientinnen bei Diagnosestellung mit einem medianen Alter von 56,6 Jahren, weicht in Bezug auf andere Studien mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren (29 – 88 Jahre), deutlich ab (Robert Koch-Institut 2013). In der Studie des Department of Medical Oncology in London berichteten Tuthill et al., dass die Mammakarzinompatientinnen in ihrem Kollektiv im Mittel mit 50 Jahren (23 Jahre – 65 Jahre) an Brustkrebs erkrankten. In dieser Untersuchung war das Patientenkollektiv mit 44 Frauen, wie in der hier vorliegenden Studie, sehr klein. Die Unterschiede des medianen Erkrankungsalters unserer Auswertung und der von Tuthill et al., dürften im Vergleich zu größeren Studien auf die geringe Anzahl der Patientinnen zurückzuführen sein (Tuthill et al. 2009). Das durchschnittliche Erkrankungsalter in der Studie von Arpino et al. wurde für beide Karzinomvarianten getrennt ermittelt. Für das lobulär-invasive Karzinom lag das Alter bei Erstdiagnose bei 64,6 Jahren und für das duktal-invasive Karzinom bei 60,6 Jahren. Als Gründe für die im Schnitt vier Jahre später entdeckten lobulären Karzinome wurden hier die schlechtere Detektion und eine niedrigere Proliferationsrate der lobulären Tumore genannt (Arpino et al. 2004). Auch hier dürften die abweichenden Ergebnisse unserer Auswertung auf das kleine Patientenkollektiv zurückzuführen sein.

Betrachtet man die Ergebnisse unserer Studie hinsichtlich des Tumorstadiums bei Erstdiagnose, wies die Mehrzahl der Patientinnen (n= 19; 43,2%) das Stadium IV auf. In der Studie von Tuthill et al. befanden sich bei der Erstdiagnose 23% (n= 10) im Stadium IV. Die Ergebnisse der Studie von Zhu et al. zeigten, dass die Mehrheit der Erkrankten im Stadium II (53%) war (Zhu et al. 2015), das Stadium IV war hier nur mit 3,5% vertreten. Die Studie von Tuthill et al. und unsere Studie untersuchten Mammakarzinompatientinnen, die im Krankheitsverlauf Peritonealmetastasen entwickelten und sich somit in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium befanden (Tuthill et al. 2009). Dies könnte erklären, warum hier das Stadium IV häufiger vorkam als in der Studie von Zhu et al.

In unserer Auswertung wurde ferner die Graduierung untersucht und es fanden sich mehrheitlich mittelgradig differenzierte G2-Tumore (= 61,4%). G3-Tumore wiesen 25% der Patientinnen auf. Eine Studie von Zhang et al. untersuchte Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinomen, in der jüngere Erkrankte gegenüber älteren Erkrankten verglichen wurden (Zhang et al. 2015). In diesem Kollektiv waren von den jüngeren Patientinnen 69,3% im G2-Stadium, bei den

älteren waren es 77,7%. Das G3-Stadium war mit 27,9% bei den jüngeren und mit 10,2% bei den älteren Patientinnen vertreten. Die Verteilung des G1-Stadiums, das in unserem Kollektiv gar nicht vorkam, lag in der Studie von Zhang et al. bei den jüngeren Brustkrebspatienten bei 2,9% sowie bei den Älteren bei 12,1%. Im Schnitt lagen die Ergebnisse von Zhang et al. nahe bei den Ergebnissen unserer Kohorte.

Die Studie von Savci-Heijink et al. verglich die Metastasierungsmuster verschiedener Karzinom-Subtypen. Hier war die Verteilung der TNM-Stadien wie folgt: Das T1-Stadium wiesen 28,5% der Studienteilnehmerinnen auf, in unserer Auswertung war dieses Stadium nicht vertreten. In T2 konnten bei Savci-Heijink et al. 59,3% der Patientinnen und in unserem Kollektiv dagegen nur 31,8% eingeteilt werden. Stadium T3 kam in unserer Studie in 2,3% der Fälle vor. In der Kohorte von Savci-Heijink et al. waren 12,2% in Stadium T3. Stadium T4 war hier nicht vertreten, in unserer Auswertung dagegen waren 15,9% der Patientinnen in T4. Diese doch weit voneinander abweichenden Ergebnisse dürften aus der unterschiedlichen Zusammensetzung der Kohorten herrühren. Die Studie von Savci-Heijink et al. beschäftigte sich mit dem Metastasierungsmuster der verschiedenen histologischen Subtypen (Savci-Heijink et al. 2015), Kernpunkt unserer Studie dagegen war die peritoneale Metastasierung beim Mammakarzinom. Dieses Metastasierungsmuster tritt erst in einem sehr späten Stadium der Erkrankung auf. Dies könnte erklären, warum in unserer Kohorte das Stadium T4, nach Stadium T2, relativ häufig vorkam.

Da 20-30% aller Mammakarzinome eine Her2-Amplifikation aufweisen und mit einem aggressiveren Wachstum und Metastasierung assoziiert sind (Advani et al., 2015), wurde der Her2-neu-Rezeptorstatus in unsere Auswertung miteinbezogen, um einen eventuellen Zusammenhang mit einem gehäuften Auftreten von Peritonealmetastasen ableiten zu können. Die HER2-Bestimmung gehört derzeit zur routinemäßigen Prognostik beim Mammakarzinom (Interdisziplinäre Leitlinien, Aktualisierung 2012), um das Ansprechen geeigneter Therapien vorauszusagen. Da die Bestimmung des Her2-neu-Rezeptors erst seit ca. 2005 durchgeführt wird, gab es in unserem Kollektiv Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung nicht getestet waren (n= 18). 50% (n= 13) der HER2-neu-negativen Karzinome waren in unserer Kohorte vom invasiv-duktalem Typ, 23,1% (n= 6) vom invasiv-lobulären Typ und bei 19,2% (n= 5) lag eine invasiv-duktalem/lobulär gemischte

Tumorvariante vor. In einer texanischen Studie von Arpino et al. dagegen waren 89,3% der invasiv-lobulären und 75,6% der invasiv-duktaalen Karzinome Her2-neu-negativ (Arpino et al. 2015). Die Auswertung des HER2-neu-Rezeptorstatus der getesteten Patientinnen ergab, dass 92,3% (n= 24) der Mammakarzinome HER2-neu-negativ waren. Lediglich 7,7% (n= 2) waren HER2-neu-positiv. Verglichen mit der aktuellen Literatur sind in unserer Kohorte mit 7,7% (duktal-invasive Mammakarzinome) versus 20-30%, deutlich weniger positiv Her2-neu-getestete Mammakarzinome zu finden (Advani et al. 2015). Die zu geringe Fallzahl unseres Kollektivs und die Tatsache, dass die Her2-neu-Bestimmung erst ab ca. 2005 eingeführt wurde, sind mögliche Erklärungsansätze für die Abweichung unserer Ergebnisse gegenüber anderer Studien (Advani et al. 2015; Arpino et al. 2015).

In unserem 21-jährigen Beobachtungszeitraum konnten lediglich 44 Mammakarzinompatientinnen ermittelt werden, die ein peritoneales Metastasierungsmuster aufwiesen. Dies zeigt, wie selten diese Entität ist. Die duktal-invasive Form des Brustkrebses war am häufigsten vertreten. Die Mehrzahl der Patientinnen waren bei Erstdiagnose bereits im Stadium IV. Dies spiegelt ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium wider. Im Vergleich mit anderen Studien erkrankten unsere Patientinnen im Durchschnitt mit 56,6 Jahren bei Erstdiagnose deutlich früher (Stebbing et al. 2010).

Die folgende Überlebenszeitanalyse wurde in zwei Abschnitte eingeteilt. Im ersten Teil werden die Ergebnisse unserer Auswertung des metastasenfremen Überlebens ab Erstdiagnose bis zum Auftreten der ersten Metastase der aktuellen Literatur gegenübergestellt. Im zweiten Teil wird die Überlebenszeit ab Metastasierung diskutiert. Die Resultate der Analyse der Systemtherapien sollen im Vergleich mit anderen Studien Aufschluss über mögliche Therapieansätze im palliativen Stadium aufzeigen, da es hierzu momentan nur spärliche Angaben in der Literatur gibt.

4.2 Überlebensdaten

4.2.1 Metastasenfreies Überleben von der Erstdiagnose bis zum Auftreten der ersten Metastase

Mammakarzinompatientinnen haben heutzutage dank moderner primärer Behandlungsmaßnahmen wie Chemo- und Hormontherapie, Bestrahlung sowie Operation eine gute Prognose. Etwa 80% aller Brustkrebspatientinnen können heute so geheilt werden (Possinger et al., 2006), dennoch entwickelt ein Teil der Patienten Rezidive und/oder Metastasen, welche die Überlebenszeit deutlich verkürzen können. Je mehr prognostisch schlechte Parameter vorliegen, desto größer ist das Risiko einen Rückfall der Brustkrebserkrankung zu erleiden (Quan et al. 2004; Wöckel et al. 2010).

In unserer Studie wurde unter anderem das mediane Überleben von der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis zur Diagnose der ersten Metastase ausgewertet. Unsere Kohorte wies ein progressionsfreies Überleben (PFS) von durchschnittlich 14,3 Monaten auf (95% Konfidenzintervall; 3,1 - 25,6 Monate). In einer ähnlichen Studie von Savci-Heijink et al. verstrichen im Median 30 Monate (0 – 15,3 Jahre) bis erste Metastasen auftraten (Savci-Heijink et al. 2015). Der Beobachtungszeitraum dieser Arbeit erstreckte sich über 26 Jahre und umfasste ein Patientenkollektiv von 263 Individuen. Eine Studie zum Her2-neu-Rezeptor beim Mammakarzinom von Zhang et al. aus dem Jahre 2014 berichtete von einem medianen PFS seiner Kohorte von 18,7 Monaten. Er untersuchte 2609 Mammakarzinompatientinnen während eines Beobachtungszeitraumes von neun Jahren. Die mediane PFS unserer Kohorte mit 14,3 Monaten (0-5 bis 205-210 Monate PFS) ist im Vergleich zu den Studien von Savci-Heijink et al. und Zhang et al. am kleinsten. Beide Arbeiten untersuchten ein größeres Kollektiv. Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass das geringere PFS unseres Kollektivs auf die kleinere Fallzahl zurückzuführen sein dürfte.

Hinsichtlich der Auswertung zum Verlauf des Metastasenbefalls und dessen Reihenfolge ergaben sich folgende Lokalisationen: In unserem Kollektiv kam es zum Auftreten von Metastasen in Leber, Lunge, Knochen, zentralem Nervensystem, Pleura und Peritoneum. Dies entspricht den in der Literatur angegebenen Organlokalisationen für Mammakarzinometastasen (Coleman et al

1997; Heinemann et al. 2007; Tetsuro et al. 2015). Im Durchschnitt kam es nach 35 Monaten zu Lebermetastasen (43,18%), nach 40 Monaten zu Knochenmetastasen (54,54%) und nach 45 Monaten zu Pleurametastasen (31,8%). Im Mittel wurden nach 50 Monaten peritoneale Metastasen (100%) und etwa zeitgleich Metastasen des ZNS (9,09%) diagnostiziert. Erst nach durchschnittlich 60 Monaten traten in unserem Kollektiv Lungenmetastasen (20,45%) auf. In einer vergleichbaren Studie von Savci-Heijink et al. traten im Median nach 30 Monaten Metastasen auf. Hier waren es am häufigsten Knochenmetastasen (70,6%), gefolgt von Lebermetastasen (54,5%) und Lungenmetastasen (31,4%) (Savci-Heijink et al 2015), wobei die Verteilung der Metastasenhäufigkeiten ähnlich wie in unserer Studie war. In der Arbeit von Savci-Heijink et al. entwickelten sich viszerale Metastasen bei ER-/Her2-negativen Tumoren in 81% und Knochenmetastasen in 55,2% der Fälle. Bei Her2-positiven Tumoren ergaben sich Viszeralmetastasen bei 77,4% und Knochenmetastasen bei 69,8% der Patientinnen (Savci-Heijink et al. 2015). Die Resultate unserer Arbeit sind bezüglich des Auftretens der ersten Metastase vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie von Savci-Heijink et al., lassen sich jedoch nicht verallgemeinern, da wiederum die Fallzahl unserer Studie sehr klein war. Eine Studie von Pestalozzi et al. aus dem Jahre 2007 untersuchte unter anderem das Metastasierungsverhalten des duktal-invasiven Mammakarzinoms (IDC) versus das Metastasierungsverhalten des lobulär-invasiven Mammakarzinoms (ILC). Hier stand das Auftreten von Metastasen in Knochen, Leber, Lymphknoten, Lunge, ZNS und Peritoneum in Abhängigkeit zur Tumorphistologie im Vordergrund (Pestalozzi et al. 2007). Das Metastasierungsverhalten des duktal-invasiven Mammakarzinoms ist im Vergleich zum lobulär-invasiven Mammakarzinom eher stereotyp und somit berechenbarer. In der Arbeit von Pestalozzi et al. metastasierte das lobulär-invasive Mammakarzinom mehrheitlich in die Knochen, wobei das duktal-invasive Karzinom vorwiegend im Gastrointestinaltrakt, der Lunge und der Leber Metastasen bildete (Pestalozzi et al. 2007). Für das ILC war das Ergebnis des Krankheitsverlaufes bezüglich Gesamtüberleben (OAS) und progressionsfreier Zeit (PFS) besser. Später, d.h. sechs Jahre nach Erstdiagnose, war es hinsichtlich OAS und PFS schlechter als bei der duktal-invasiven Variante (Pestalozzi et al. 2007). Eine Studie von Franceschini et al. dokumentiert für das ILC eine häufigere Metastasierung ins Peritoneum (Franceschini et al. 2006). In

unserer Studie zur peritonealen Metastasierung des MC hingegen traten mehrheitlich duktal-invasive Mammakarzinome auf (62%).

Im Vergleich mit der Literatur gab es in unserer Kohorte mehr lobulär-invasive Mammakarzinome als es der üblichen Verteilung entspricht (Braunstein et al. 2015). Dies stützt die Ergebnisse hinsichtlich Metastasierungsverhalten der verschiedenen Tumorphistologien der Studie von Franceschini et al., da hier vorwiegend das lobulär-invasive MC ins Peritoneum metastasiert. Allerdings kann man hier nur eine Vermutung anstellen, da die Anzahl unserer Kohorte sehr gering war.

Studien belegen für eine leitlinienkonforme Behandlung beim Mammakarzinom signifikante Vorteile in Bezug auf eine längere progressionsfreie Zeit und ein längeres Gesamtüberleben. Im Allgemeinen sind die modernen Therapien individuell auf den einzelnen Patienten zugeschnitten und zielgerichteter als früher (Schwentner et al. 2013, Wöckel et al. 2010) .

4.2.2 Metastasenfreies Überleben vom Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Primärtherapie

Ziel der Primärtherapie ist es das lokoregionäre Rezidivrisiko und das Fernmetastasierungsrisiko zu senken. Studien haben gezeigt, dass eine Lokalthherapie des Tumorbettes nach erfolgter Operation das progressionsfreie Überleben verlängern kann (Chapman et al. 2015). Mehrere Studien belegen, dass eine nach brusterhaltender Operation (BET) durchgeführte Bestrahlung des Tumorbettes die Lokalrezidivrate um den Faktor 3-4 und somit das Risiko Fernmetastasen zu entwickeln, deutlich senkt. Diese Daten zeigen nachdrücklich die Bedeutung der lokalen Tumorkontrolle für die Reduktion des Fernmetastasierungsrisikos (Darby et al. 2011; Jatoi et al. 2005). Die Erfolgsraten einer Mastektomie gegenüber einer BET mit anschließender Radiatio sind heute identisch und wurden durch zahlreiche Studien dokumentiert (Fisher et al. 2002; Röper et al. 2007). In einer chinesischen Studie untersuchten Zhang et al. 2015, in wieweit eine Bestrahlung der ganzen Brust oder eine intraoperative Bestrahlung des Tumorbettes (IORT) einen Überlebensvorteil bringt, konnten aber keine signifikanten Unterschiede statieren (Wöckel et al. 2014; Zhang L et al. 2015).

Allerdings sind die Nebenwirkungen, wie kardiale und dermatologische Belastung, wie sie bei Thorax-Bestrahlungen auftreten können, bei der IORT deutlich geringer (Zhang L et al. 2015). Die medianen metastasenfreien Überlebenszeiten betragen in unserem Kollektiv für Patientinnen mit alleiniger Strahlentherapie 17,9 Monate. Eine etwas längere progressionsfreie Überlebenszeit von 22,1 Monaten hatten in unserem Kollektiv Patientinnen, die zusätzlich zur Bestrahlung eine systemische Therapie in Form einer Chemotherapie erhielten. In einer Langzeitstudie der EBCTCG aus dem Jahre 2005 konnte die Sterberate durch eine anthrazyklinbasierte Chemotherapie über sechs Monate um 38% für unter 50-jährige Patientinnen und um 20% für Patientinnen zwischen 50 und 69 Jahren gesenkt werden (Bednarz-Knoll et al 2011; EBCTCG 2005). Mehrere Studien belegen signifikant bessere progressionsfreie Zeitspannen und Gesamtüberlebenszeiten bei Patienten, die nach lokaler Behandlung eine Chemotherapie oder Polychemotherapie erhielten (Greenber et al. 1996; Yee et al. 2012). Für Patientinnen mit endokriner Therapie plus Strahlentherapie lag das PFS bei durchschnittlich 26,5 Monaten. Dies war die längste progressionsfreie Überlebenszeit unserer Kohorte.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Ergebnisse unserer Studie hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit in Bezug zur Wahl der Primärtherapie keine signifikanten Unterschiede aufzeigen konnten. Gründe hierfür dürften vermutlich die zu geringe Patientenzahl unserer Kohorte kombiniert mit den heterogenen Therapievarianten sein.

4.2.3 Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der ED in Abhängigkeit von der systemischen Primärtherapie

Globale Outcomeanalysen zur Effektivität primärer Therapien beim metastasierenden Mammakarzinom sind in der Literatur rar. Eine Studie von Song et al., veröffentlicht 2015, belegte ein signifikant längeres OAS für Patientinnen, die eine First-line-Therapie in Form einer endokrinen Therapie erhielten. Gegenüber einer First-line-Chemotherapie lebten die postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor- und Her2-neu-Tumoren im Median 13,3 Monate länger wenn sie eine Hormontherapie erhielten. Dieses Ergebnis war, insbesondere bei Patientinnen mit viszeralem Metastasierungsmuster, statistisch

signifikant. Es muss aber bedacht werden, dass Patientinnen, die eine First-line-Chemotherapie erhielten, möglicherweise ein aggressiveres Tumorgeschehen aufwiesen (Song et al. 2015). Eine systemische adjuvante Chemotherapie kann, so ein Ergebnis der Arbeit von Clarke et al. aus dem Jahre 2005, die Sterberate halbieren. In dieser klinischen Studie wurden anthrazyklin-basierte Chemotherapeutika mit einer anschließenden 5-jährigen Tamoxifen-Einnahme untersucht (Clark et al. 2005).

Bei den Patientinnen unserer Kohorte wurden vier adjuvante Therapiemodalitäten zur Behandlung angewandt. Diese waren Operation, Chemotherapie, Radiatio und endokrine Therapie sowie Kombinationen der verschiedenen Behandlungen. Die Operation stellt bei der lokalen Tumorkontrolle die erste Option dar, danach wird bestrahlt und adjuvant behandelt. Eine postoperative Bestrahlung lässt den Tumor in Kombination mit Chemotherapie schrumpfen (Dhankhar et al. 2010). In unserer Kohorte überlebten die Patientinnen mit reiner Strahlentherapie 27,1 Monate, Patientinnen mit Chemotherapie plus Strahlentherapie wiesen ein OAS von durchschnittlich 45,4 Monaten auf. Der Benefit einer Chemotherapie ist bei ER-negativen Patientinnen am größten. Chemotherapieregime, die auf Anthrazyklinen und Taxanen basieren, reduzieren die Krebssterblichkeit um etwa ein Drittel (EBCTCG 2012; Nounou et al. 2015). Patientinnen mit endokriner Therapie plus Strahlentherapie wiesen das längste Gesamtüberleben mit 78,8 Monaten auf. In der Studie von Song et al. hatten Patientinnen mit einer Hormontherapie im Median ebenfalls ein verlängertes Gesamtüberleben. Ein Grund hierfür könnte sein, dass Patientinnen, die eine endokrine Therapie erhielten, möglicherweise Tumore hatten, die eine weniger aggressive Tumorphistologie aufwiesen. Auch waren seinen Angaben zur Folge die Patientinnen zufriedener mit dieser Therapiewahl, da sie eine höhere Lebensqualität aufwiesen und sich während der Behandlung, hinsichtlich Nebenwirkungen, besser fühlten, als die Patientinnen mit Chemotherapie (Song et al. 2015). Laut einer aktuellen Studie von Nounou et al. ist eine Kombination aus Ovarablation bzw. GnRH-Analoga und Tamoxifen bei ER-positiven prämenopausalen Patientinnen genauso effektiv wie eine Behandlung mit Cyclophosphamid/Methotrexat/Fluorouracil (CMF)-Chemotherapie und stellt hier eine alternative Therapiemodalität dar (Nounou et al. 2015). Erkrankte unserer Studie die mit Chemotherapie, endokriner Therapie und Strahlentherapie behandelt wurden, lebten im Median noch 42,4 Monate.

Vergleiche mit unseren Ergebnissen zur Therapiewahl und der Literatur lassen sich nur schwer finden, da es zum momentanen Zeitpunkt keine größeren Studien zur Effektivität der Primärtherapie im metastasierten Stadium des Mammakarzinoms gibt.

4.2.4 Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der ersten Metastase in Abhängigkeit von der Metastasentherapie

Trotz stetig verbesserter Behandlungsmethoden und neuer zielgerichteter Therapien bilden 20-30% aller Mammakarzinompatientinnen im Verlauf der Erkrankung Metastasen. Ab diesem Zeitpunkt wird das metastasierte Mammakarzinom als Systemerkrankung verstanden, dann ist eine Heilung nur in seltenen Ausnahmefällen möglich (Possinger et al. 2006; Stebbing et al. 2010). Im Median entstehen nach 30 Monaten Fernmetastasen, die mittlere Überlebenszeit liegt dann nur bei 18-24 Monaten, ohne Behandlung sind es nur 12 Monate (Stebbing et al. 2010). Ein Artikel aus dem Deutschen Ärzteblatt von 2005 statierte seit 1978 im M1-Stadium keine Verbesserung hinsichtlich der Heilungschancen. Es werden nach Angaben der Autoren lediglich die Primärtumore früher entdeckt, weshalb im Krankheitsverlauf mit Lokalrezidiven weniger Metastasen auftreten (Schlesinger-Raab et al. 2005). Zur Behandlung der Metastasen werden derzeit lokoregionär wirksame Verfahren wie die Bestrahlung, chirurgische Metastasenresektion oder die regionale Chemotherapie empfohlen. Sie stellen eine schnelle Kontrolle des Krankheitsgeschehens dar. Einige retrospektive Studien belegen einen Nutzen dieser Therapiestrategie bezüglich des Gesamtüberlebens, allerdings bei ausgewählten Patienten (Heinemann et al. 2010). Um die sich systemisch ausbreitende Erkrankung einzudämmen, muss zusätzlich systemisch behandelt werden (Cheng et al. 2012).

Unsere Auswertung ergab eine mediane Überlebenszeit nach Auftreten der ersten Metastase von 19,3 Monaten (95% Konfidenzintervall 11,8 – 26,8 Monate). Eine türkische Studie von Cabuk et al. aus dem Jahre 2014 untersuchte das metastasenfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OAS) metastasierter Mammakarzinompatientinnen. In dieser Studie wurden in einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren 160 Patientinnen untersucht. Cabuk et al. gaben die progressionsfreie Zeit mit durchschnittlich 10 Monaten an (Cabuk et al.

2014) das Gesamtüberleben (OAS) in der türkischen Studie lag bei 38 Monaten. Das im Vergleich zu unseren Ergebnissen um 28 Monaten verlängerte OAS kann vermutlich auf die sehr kleine Anzahl in unserem Kollektiv (n= 44) zurückgeführt werden. Eine andere Studie von Tuthill et al. gab ein Gesamtüberleben im metastasierten Stadium von 20,5 Monaten an. Nach Diagnose der peritonealen Metastasen lag die Überlebensdauer seiner Kohorte im Median bei nur 1,56 Monaten (Tuthill et al. 2009).

In unserer Kohorte gab es verschiedene Therapiemodalitäten im metastasierten Stadium wie Chemotherapie, Hormontherapie, Bisphosphonattherapie, Antikörpertherapie und Kombinationen der vier Gruppen. Für die verschiedenen Behandlungsgruppen (n= 8) konnten in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtüberlebensdauer vom Zeitpunkt der ersten Metastase in Abhängigkeit von der Metastasentherapie ermittelt werden. Eine Schwierigkeit der Auswertung lag darin, dass wir nur eine sehr kleine Kohorte von 44 Patientinnen untersuchen konnten, die acht verschiedenen Therapiegruppen zugeordnet wurden und somit eine sehr heterogene Gruppe von Behandlungsmodalitäten bildeten. Dies lässt somit kaum Schlüsse über die Effizienz einer Therapiestrategie für das metastasierte Mammakarzinom zu. In einer ähnlichen Studie von Tuthill et al. war die Kohorte identisch klein und die Therapiegruppen ähnlich gemischt. Er wertete dies ebenfalls als limitierenden Faktor für die Aussagekraft seiner Ergebnisse (Tuthill et al. 2009).

Die längste Gesamtüberlebenszeit von durchschnittlich 88 Monaten wiesen 10% unserer Patientinnen auf, die eine Hormontherapie in Kombination mit einer Bisphosphonattherapie bekamen. Dagegen erhielten 26,7% der Frauen eine reine Chemotherapie und überlebten damit 77 Monate. Sie wurde als zweithäufigste Therapiestrategie in unserer Kohorte verwandt. Pal et al. fanden heraus, dass Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom seit den letzten 20 Jahren Verbesserung hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeiten aufwiesen. Besonders Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Karzinomen, die eine endokrine Therapie erhielten, wiesen bezüglich des Gesamtüberlebens Vorteile gegenüber Patientinnen auf, die eine Chemotherapie erhielten (Pal et al. 2012).

In unsere Auswertung wurde auch der Einfluss auf das Gesamtüberleben ab dem M1-Stadium mit und ohne Chemotherapie miteinbezogen. Verwendete

Chemotherapeutika waren vorwiegend anthrazyklinhaltige (n= 14) und taxanhaltige (n= 10) Präparate. Es wurden auch Kombinationen dieser beiden Gruppen verwendet (n= 6). Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit betrug für Patientinnen mit Chemotherapie 15,7 Monate und für Patientinnen ohne Chemotherapie 19,3 Monate. Diese Ergebnisse waren nicht signifikant, was wiederum auf der sehr kleinen Kohorte unserer Arbeit begründet sein dürfte. Auch die Verwendung der zahlreichen unterschiedlichen Präparate macht es in Bezug zu der geringen Patientenanzahl schwierig auf einen Überlebensvorteil für eine spezielle Therapie zu schliessen.

Unser Studienkollektiv erhielt in der Mehrheit (30%) eine rein endokrine Therapie. Diese Patientinnen überlebten im Median 56 Monate. Das Studienkollektiv der Arbeit von Tuthill et al. wurde vorwiegend mit Chemotherapie (56%) behandelt und an zweiter Stelle mit Hormontherapie (18,2%), sowohl im metastasierten Stadium, als auch nach peritonealer Metastasierung. Unsere Auswertung ergab für eine Kombination aus Chemo- und Hormontherapie eine 32-monatige Überlebensdauer. Das war bei 10% der Frauen unseres Kollektivs der Fall. 6,7% erhielten eine reine Antikörpertherapie und lebten noch 20 Monate. Mit Chemo- und Antikörpertherapie lag für 3,3% der Frauen die Überlebenszeit bei 18 Monaten. Ein ähnliches Ergebnis stellten Savci-Heijink et al. In dieser Studie waren 57% der Patientinnen mit Chemotherapie, allerdings erhielten hier 40,9% der Patienten eine Hormontherapie. Wie oben erwähnt, lassen sich die Ergebnisse aufgrund der Variabilität der Therapien und der kleinen Anzahl der Studienteilnehmerinnen nur bedingt mit unserer Studie vergleichen. Es gibt auch für Patientinnen im peritoneal metastasierten Stadium keine fundierten Therapieempfehlungen (Tuthill et al. 2009). In der vorliegenden Arbeit erhielten 10% der Frauen eine Therapie mit Chemo und Bisphosphonaten und überlebten 50 Monate. Mit reiner Bisphosphonattherapie der Metastasen hatten 3,3% der Kohorte 36 Monate überlebt. In einem Review von Ross et al aus dem Jahr 2003 wurde die Wirkung oral und intravenös verabreichter Bisphosphonate bei Skelettmetastasen untersucht und bestätigt. Er konnte ein signifikant verringertes Knochenfrakturrisiko und eine verringerte Gefahr einer Hyperkalzämie beobachten. Auch wurde den Bisphosphonaten ein Metastasen-präventiver Effekt nachgewiesen (Ross et al. 2003). Winter et al. geben für Bisphosphonate eine Anti-Tumor-Aktivität an, die durch indirekte und direkte Effekte bei der

Osteoklasten-induzierten Knochenresorption hervorgerufen wird und so eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bewirkt (Winter et al. 2013).

Da der Kernpunkt unserer Studie das peritoneal metastasierte Mammakarzinom ist, wurde verglichen, ob es einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, wenn die erste Metastase eine oder keine peritoneale Metastase war. Es ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede der beiden untersuchten Gruppen. Die Patientengruppe mit peritonealer Metastasierung lebte im Median 15,6 Monate (95% Konfidenzintervall 8,2 – 23,0 Monate), die Gruppe mit anderen Metastasen überlebte 22,6 Monate nach Auftreten der ersten Metastase (95% Konfidenzintervall 7,0 – 38,2 Monate). In einer vergleichbaren Studie mit peritonealen Metastasen des Mammakarzinoms gaben Tuthill et al. ein medianes Überleben ab Metastasierung von 20,5 Monaten an, was ähnlich unserem Ergebnis ist. Das Überleben ab dem Zeitpunkt an dem der Brusttumor peritoneal metastasiert, ist mit nur 1,56 Monaten sehr kurz und ist mit den Überlebensaussichten von Patientinnen mit Gehirnetastasen vergleichbar (Mazhar et al. 2006; Tuthill et al. 2009).

4.3 Schlussfolgerung

Peritoneale Metastasen beim Mammakarzinom sind eine große Herausforderung für behandelnden Onkologen und verlangen nach größeren prospektiven und klinischen Studien was die therapeutischen Behandlungsmaßnahmen in diesem weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium anbelangt. Zum momentanen Zeitpunkt gibt es viel zu wenig Studien die sich mit diesem Thema befassen, da die Anzahl der Patienten mit diesem Metastasierungsmuster sehr gering ist. Allerdings müssen hierzu Untersuchungen angestrebt werden, die die Wege der peritonealen Metastasierung auf genetischer und zellulärer Ebene entschlüsseln. Zudem sind die klassischen adjuvanten Therapien, wie zum Beispiel die Chemotherapie, die zum derzeitigen Zeitpunkt im metastasierten Stadium noch zu den effektivsten Methoden gehört, relativ toxisch, was die Nebenwirkungen wie Haarverlust und gastro-intestinale Beschwerden, Neutropenie und die suppressive Wirkung auf das Immunsystem anbelangt. (Cheng et al. 2012; Nounou et al. 2015; Savci-Heijink et al. 2015). In der metastasierten Situation muss das Risiko und der Nutzen onkologischer Therapien kritisch mit dem Fokus auf der Lebensqualität evaluiert werden.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Studie befasste sich mit dem peritoneal metastasierten Mammakarzinom. Dieses Metastasierungsmuster stellt gegenüber konventionellen Metastasierungsmustern eine sehr seltene Entität dar.

In unserer Arbeit wurden 44 Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom und peritonealer Metastasierung untersucht. In die Untersuchung wurden die Tumorhistologien, die Häufigkeit und Art der Metastasenlokalisationen, die Therapien und Überlebenszeitanalyse miteinbezogen. Der 21-jährige Beobachtungszeitraum erstreckte sich von 1992 bis 2013. Zum Studienende lebten lediglich noch 4,5% (n= 2) der Patientinnen. Die Erstdiagnose einer peritonealen Metastasierung ist mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert. Ein Überleben ab peritonealer Metastasierung erstreckt sich derzeit im Allgemeinen auf wenige Monate. Aufgrund der geringen Inzidenz sind zum jetzigen Zeitpunkt keine standardisierten Therapieempfehlungen verfügbar. Diese Beobachtungen können anhand dieses Datensatzes nachvollzogen werden. Trotz des langen Beobachtungszeitraumes in dieser Studie, sind aufgrund der heterogenen Therapieschemata keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Outcomes nachweisbar. Es zeigt sich jedoch, dass die Entwicklung einer peritonealen Metastasierung üblicherweise in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auftritt.

Zusammenfassend sind aufgrund der geringen Inzidenz nur wenige Daten zur peritonealen Metastasierung beim Mammakarzinom vorhanden. In jedem Fall zeichnet sich durch das Auftreten peritonealer Metastasen eine signifikante Verschlechterung der Prognose ab, was zentral in die Therapiestrategie und –entscheidungen unter dem Fokus der Lebensqualität der Patientin einbezogen werden muss. Radikal operative Strategien sind deshalb beim Mammakarzinom nicht als Standard anzusehen und sollten nur als palliative Interventionen angewandt werden. Mittelfristig wären aufgrund der geringen Inzidenz Registerstudien zur Beantwortung der offenen Fragen wünschenswert. Auf Basis solcher Registerdaten wären möglicherweise differenzierte Therapieempfehlungen möglich.

6. Literaturverzeichnis

1. Aapro MS, Conte P, Esteban Gonzáles E et al. Oral vinorelbine: role in management of metastatic breast cancer. *Drugs* 67: 657-667 (2007)
2. Abdalla S, Macneal P, Borg CM: Metastases of lobular breast carcinoma in the terminal ileum and ileocaecal valve. *J Surg Case Rep* 3: 1093 (2015)
3. Abu-Rustum NR, Aghajanian CA, Venkatraman ES, Feroz F, Barakat RR: Metastatic breast carcinoma to the abdomen and pelvis. *Gynecol Oncol* 66: 41-44 (1997)
4. Advani P, Cornell L, Chumsri, Moreno-Aspitia: Dual HER2 blockade in the neoadjuvant and adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 7: 321-335 (2015)
5. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S et al: Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *JAMA* 276: 1494-1501 (1996)
6. Amin TT, Al-Hammam AM, Almulhim NA, Al-Hayan MI, Al-Mulhim MM, Al-Mosabeh MJ, Al-Subaie MA, Al-Hmmad QA, Al-Omran AA: Physical Activity and Cancer Prevention: Awareness and Meeting the Recommendations among Adult Saudis. *Asian Pac J Cancer* 15: 2597-2606 (2014)
7. Amir E, Miller N, Geddie W, Freedman O, Kassam F, Simmons C, Oldfield M, Dranitsaris G, Tomlinson G, Laupacis A, Tannock IF, Clemons M: Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 30: 587-592 (2012)
8. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al.: Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72: 1117-1130 (2003)
9. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jessup JM, Kemeny N, Locker GY, Mennel RG, Sommerfield MR: American Society of Clinical Oncology Expert Panel: 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal

- cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19: 1865-1878 (2001)
10. Becker N., Wahrendorf J. Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990. 1.Aufl., Springer, S.15 (2002)
 11. Bednarz-Knoll Natalia, Alix-Panabières Catherine and Pantel Klaus: Clinical Relevance and Biology of circulating tumor cells. *Breast Cancer Res.*13: 228 (2011)
 12. Bergstrom M, Ivarsson ML, and Holmdahl L: Pertioneal response to pneumoperitoneum and laparoscopic surgery. *British Journal of Surgery* 89: 1465-1469 (2002)
 13. Berutti A, Amoroso V, Gallo F, Bertaglia, Simoncinic E, Pedersini R, Ferrari L, Bottini A, Bruzzi P, Sorman MP: Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. *J Clin Oncol* 32: 3883-3891 (2014)
 14. Bharti JN, Rani P, Kamal V, Agarwal PN: Angiogenesis in Breast Cancer and its Correlation with Estrogen, Progesterone Receptors and other Prognostic Factors. *J Clin Diagn Res* 9: EC05-7 (2015)
 15. Black DM, Hunt KK, Mittendorf EA: Long term outcomes reporting the safety of breast conserving therapy compared to mastectomy: 20-year results of EORTC 10801. *Gland Surg.* 22: 120-123 (2013)
 16. Borch KB, Lund E, Braaten T, Weiderpass E: Physical activity and the risk of postmenopausal breast cancer – the Norwegian Women and Cancer Study. *J Negat Results Biomed* 13: 3 (2014)
 17. Bosseti C, Bertuccio P, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C: Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and overview of trends since 1980. *Ann Oncol* 24: 2657-2671 (2013)
 18. Botteri E, Disalvatore D, Curigliano G, Brollo J, Bagnardi V, Viale G, Orsi F, Goldhirsch A, Rotmensz N: Biopsy of liver metastasis for women with breast cancer: impact on survival. *Breast.* 21: 284-288 (2012)
 19. Braunstein LZ, Brock JE, Chen YH, Truong L, Russo AL, Arvold ND, Harris JR: Invasive lobular carcinoma of the breast: local recurrence after breast conserving therapy by subtype approximation and surgical margin. *Breast Cancer Res Treat;* 149: 555-564 (2015)

20. Borst MJ, Ingold JA: Metastatic patterns of invasive lobulär versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 114: 637- 641 (1993)
21. Cabuk D, Basaran G, Teomete M, Dane F, Korkmaz T, Seber S, Telli F, Yumuk PF, Turhal S: Clinical outcome of Turkish metastatic breast cancer patients with currently available treatment modalities – single center experience. *Asian Pac J Cancer Prey* 15: 117-122 (2014)
22. Carter C, Allen C, Henson D: Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63: 181-187 (1989)
23. Chapman CH, Jagsi R: Postmastectomy Radiotherapy After Neoadjuvant Chemotherapy: A Review of the Evidence. *Onconology (Williston Park)* 29: 657-666 (2015)
24. Chen W, Rosner B, Hankinson S, Colditz G, Willett W: Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns and breast cancer risk. *JAMA* 306: 1884-1890 (2011)
25. Cheng YC, Ueno NT: Improvement of survival and prospect of cure in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 19: 191-910 (2012)
26. Clark M, Collins R, Darby S, Davies C, Evans V, Godwin J, Gray R, McGale P, Peto R and Wang Y: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence an 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366: 2087-2106 (2005)
27. Coleman R: Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80: 1588-1594 (1997)
28. Dankhar R, Vyas SP, Jain AK, Arora S, Rath G, Goyal AK. Advances in novel drug delivery strategies for breast cancer therapy. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biothechnol.* 38: 230-249 (2010)
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: 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. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet* 378: 1707-1716 (2011)

30. Schlesinger-Raab A, Eckel R, Engel J, Sauer HJ, Löhrs U, Molls M, Hölzel D: Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren. *Deutsches Ärzteblatt* 102: A 2706-2714 (2005)
31. Diel IJ: Bisphosphonate beim Mammakarzinom. In *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the Art, 5. Aufl.*, Zuckerschwerdt Verlag München: S. 302-312 (2008)
32. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT: Carcinoma of the breast in males. A multiinstitutional survey. *Cancer* 83: 489-509 (1998)
33. Du F, Yuan P, Wang JY, Ma F, Fan Y, Luo Y, Xu BH: Effect of hormone Therapy on long term outcomes of patients with human epidermal growth factor receptor 2- and hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a real world experience in China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 16: 903-907 (2015)
34. Duchnowska R, Jassem J, Goswami CP, Dundar M, Gökmen-Polar Y, Li L, Woditschka S, Biernat W, Sosińska-Mielcarek K, Czartoryska, Artukowicz B, Radecka B, Tomasevic Z, Stępnia P, Wojdan K, Sledge GW Jr, Steeg PS, Badve S: Predicting early brain metastases based on clinicopathological factors and gene expression analysis in advanced HER2-positive breast cancer patients. *J Neurooncol* 122: 205-216 (2015)
35. Dunst J, Steil B, Furch S, Fach A, Lautenschlager C, Diestelhorst A, Lampe D, Kolbl H, Richter C: Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 177: 504-510 (2001)
36. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687-1717 (2005)
37. Easter DW, Jamshidipour R, McQuaid K: Laparoscopy to correctly diagnose and stage metastatic breast cancer mimicking Crohn's disease. *Surgical Endoscopy* 9: 820-823 (1995)
38. Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19: 403-410 (1991)

39. Engel J, Schubert-Fritschle G, Eckel R, Hölzel D: Epidemiologie des Mammakarzinoms. In: Untch M, Sitteck H (Hrsg), Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, 5. Aufl, Zuckerschwerdt, S. 19-25 (2007)
40. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 347: 1233-1241 (2002)
41. Fondrinier E, Guerin O, Delva R, Pabot du Chatelard P: Isolated peritoneal metastases from a lobular infiltrating breast carcinoma. Value of laparoscopy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 27: 87-89 (1998)
42. Fondrinier E, Guérin O, Lorimier G: A komparativem study of metastatic patterns of ductal and lobular carcinoma of the breast from two matched series (376 patients). *Bull Cancer* 84: 1101-1107(1997)
43. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, Tinazzi A, Liberati A: Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 16: 3439-3460 (1998)
44. Franceschini G, Manno A, Mulè A, Verbo A, Rizzo G, Sermoneta D, Petito L, D'alba P, Maggiore C, Terribile D, Masetti R an Coco C: Gastro-intestinal symptoms as clinical manifestation of peritoneal and retroperitoneal spread of an invasive lobular breast cancer: report of a case and review of the literature. *BMC Cancer* 6: 193 (2006)
45. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, Bonnefoi HR, Climent MA, Da Prada GA, Burstein JJ, Martino S, Davidson NE, Geyer CE Jr, Walley BA, Coleman R, Kerbrat P, Buchholz S, Ingle JN, Winer EP, Rabaglio-Poretti M, Maibach R, Ruepp B, Giobbie-Hurder A, Price KN, Colleoni M, Viale G, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD; SOFT investigators; International Breast Cancer Study Group: Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 372: 436-446 (2015)
46. Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, Maluta S, Dalla Palma P, Caffo O, Barbareschi M, Boracchi P, Marubini E, Pozza F: Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral

- lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 12: 454-466 (1994)
47. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St.Gallen conference. *Ann Oncol* 18: 1133-1144 (2005)
 48. Graeff H, Wilmanns W, Jänicke F, Sauer H, Classen S: Prognostische und therapierelevante Faktoren beim Mammakarzinom – Ergebnisse einer Konsensuskonferenz. In: Classen S, Graeff H, Jänicke F, Sauer H, Wilmanns W (eds) *Excerpta Oncologica. Prognostische und therapierelevante Faktoren beim Mammakarzinom. Ergebnisse einer Konsensuskonferenz.* Novartis Pharma, Nürnberg, S. 135-158 (1997)
 49. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, Buzdar Au, Smith IE, Symmans WF, Singh B, Winer EP: Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systematic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 26: 814-819 (2008)
 50. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14: 2197-2205 (1996)
 51. Guerra MR, Silva GA, Nogueira MC, Leite IC, Oliveira RV, Cintra JR, Bustamante-Teixeira MT. Breast cancer survival and health inequities. *Cad SaudePublica* 31: 1673-1684 (2015)
 52. Haffty BG, Fischer D, Beinfield M, McKhann C: Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 21: 293-298 (1992)
 53. Hamann U, Sinn HP: Survival and tumor characteristics of German hereditary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 59: 185-192 (2000)
 54. Hanf V, In: Kreienberg R, Möbus V, Alt D (Hrsg) *Management des Mammakarzinoms*, Springerverlag, S.13-15 (1998)
 55. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J, Basco VE, Wilson KS: Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 355-362 (2000)

56. Heinemann V, Abenhardt W, Bastert G, Beinert T, Dietzfelbinger H, Eiermann W, Harbeck N, Hölzel D, Kahlert S, Lorenz T, Pihusch R, Rauthe G, Salat C, Sattler D: systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. In: Mammakarzinome, Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München (Hrsg), 11. Aufl., Zuckerschwerdt, S. 243-247 (2007)
57. Heinemann V, Abenhardt W, Bastert T, Beinert H, Dietzfelbinger W, Eiermann N, Harbeck N, Hölzel D, Kahlert S, Lorenz T, Pihusch R, Rauthe G, Salat C, Sattler D: Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. In: Mammakarzinome, Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München (Hrsg), 11. Aufl., Zuckerschwerdt, S. 251-266 (2007)
58. Heinemann V, Kahlert S, Stemmler HJ: Multimodale Therapiekonzepte beim metastasierten Mammakarzinom. Der Internist Volume 51: 1358-1365 (2010)
59. Helmberger T, Hoffmann R-T, Jakobs T: Perkutane thermoinduzierte Tumortherapie bei Lebermetastasen. In Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the Art, 5. Aufl, Zuckerschwerdt, S. 326-329 (2008)
60. Hill TD, Khamis HJ, Tyczynski J, Jerzy E, Berkel HJ: Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics and survival. Cancer Prevention Institute, Dayton, OH 45439-2092, USA. Annals of Epidemiology 15: 773-780 (2005)
61. Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC, Feig BW, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, McNeese MD, Strom EA, Hunt KK: Classification local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. Cancer 95: 2059-2067(2002)
62. Interdisziplinäre S3-Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012
63. Jackisch C: Metastasiertes Mammakarzinom. Längeres und besseres Überleben. Dtsch Ärztebl 111: 18 (2014)

64. Janni W, Kühn T, Schwentner L, Kreienberg R, Fehm T, Wöckel A: Sentinel Node Biopsy and Axillary Dissection in Breast Cancer. The Evidence and Its Limits. *Dtsch Arztebl. Int.* 111: 244-249 (2014)
65. Jatoi I, Proschan M: Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: A pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol* 28: 289-294 (2005)
66. Jänicke F: Prognostische und prädiktive Faktoren bei Patientinnen mit Mammakarzinom. In: Kreienberg R, Möbus V, Alt D (Hrsg) *Management des Mammakarzinoms*, Springer-Verlag, S. 115-117 (1998)
67. Jobsen JJ, van der Palen J, Meerwaldt JH: The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer* 37: 1820-1827 (2001)
68. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB: Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 82: 385 (2007)
69. Kast K, Link T, Friedrich K, Petzold A, Niedostatek A, Schoffer O, Werner C, Klug SJ, Werner A, Gatzweiler A, Richter B, Baretton G, Wimberger P: Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome. *Breast Cancer Res Treat* 150: 621-629 (2015)
70. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 735-742 (2001)
71. Kaufmann M, Loibl S: Mammakarzinom 100 Fragen – 100 Antworten, Urban & Vogel, S. 59-60 (2005)
72. Kellner US: Seröse Häute. In: Krams M, Frahm SO, Kellner U, Mawrin C: *Kurzlehrbuch Pathologie*. Thieme, Stuttgart, S. 210-215 (2010)
73. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO and Gelmon K: Metastatic behavior of Breast Cancer Subtypes. In *J Clin Oncol* 28: 3271-3277 (2010)
74. Kommission Mamma der AGO Gravenbruch: Diagnostic and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer. Version 1.1. www.ago-online.de, S. 174-175 (2004)

75. Kreienberg R, Alt D: Brustkrebs – Krankheitsbild und Therapie. In: Kreienberg R, Möbus V, Alt D (Hrsg) Management des Mammakarzinoms, Springer, S. 1-2 (1998)
76. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch H.H, Beckmann M.W, Berg D, Bick U, du Bois A, Budach W, Dunst J, Engel J, Ernst B, Geraedts M, Henschler U, Hölzel D, Jackisch C, König K, Kreipe H, Kühn T, Lebeau A, Leinung S, Link H, Lück H.-J, Madjar H, Maiwald A, Maiwald G, Marschner N, Marx M, von Minckwitz G, Naß-Griegoleit I, Possinger K, Reiter A, Sauerbrei W, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz K.-D †, Souchon R, Thomsson C, Untch M, Wagner U, Weis J, Zemmler T: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 1. Aktualisierung, S. 106-108 (2008)
77. Krop IE, Suter TM, Dang CT, Dirix L, Romieu G, Zamagni C, Citron ML, Campone M, Xu N, Smitt M, Gianni L: Feasibility and Cardiac Safety of Trastuzumab Emtansine After Anthracycline-Based Chemotherapy As (neo)Adjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early-Stage Breast Cancer. *J Oncol* 33: 1136-1142 (2015)
78. Kusama M, Kimura K, Koyanagi Y, Shimizu T, Ebihara Y, Arima M, Murata A, Nakamura Y, Matsunaga T: A case of peritoneal metastasis of breast cancer successfully treated by multidisciplinary therapy with hyperthermia therapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 21: 1067-1070 (1994)
79. Kwast AB, Voogd AC, Menke-Pluijmers MB, Linn SC, Sonke GS, Kiemeneij LA, Siesling S: Prognostic factors for survival in metastatic breast cancer by hormone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 145: 503-511 (2014)
80. Le MG, Arriagada R, Spilemann M, Guinebretiere JM, Rochard F: Prognostic factors for death after an isolated local recurrence in patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 94: 2813-2820 (2002)
81. Leschber G. Thoraxchirurgische Therapieoptionen bei rezidivierendem Pleuraerguss und pulmonalen Metastasen. In *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the Art*, 5. Aufl, Zuckerschwerdt Verlag München, S. 334-341(2008)
82. Li Q, Wu S, Zhou J, Sun J, Li F, Lin Q, Guan X, Lin H, He Z: Risk factors for locoregional recurrence after postmastectomy radiotherapy

- in breast cancer patients with four or more positive axillary lymph nodes. *Curr Oncol.* 21: e685-690 (2014)
83. Lück H-J: Epidemiologie des Mammakarzinoms. In: Untch M, Sitteck H (Hrsg), *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*, 5. Aufl, Zuckerschwerdt, S. 281 (2007)
 84. Mahmood H, Faheem M, Mahmood S, Sadig M, Irfan J: Impact of age, tumor size, lymph node metastasis, stage, receptor status and menopausal status on overall survival of breast cancer patients in pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev* 16: 1019-1024 (2015)
 85. Mazhar D, Stebbing J, Bower M: Non-Hodgkin's lymphoma and the CNS: prophylaxis and therapy in immunocompetent and HIV-positive individuals. *Expert Rev Anticancer Ther* 6: 335-341 (2006)
 86. Mentlein R, Hattermann K, Held-Feindt J: Migration, metasis and more: The role of chemokines in the proliferation, spreading and metastasis of tumor. In: Resende R, Ulrich H (eds). *Trends in Stem Cells Proliferation and Cancer Research*, Springer-Verlag: Wien-New York, S. 339-358 (2013)
 87. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA: A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1. *Science* 266: 66-71 (1994)
 88. Mirtavoos Mahyari H, Khosravi A, Mirtavoos Mahyari Z, Esfahani Mofared Z, Khosravi N: Overexpression of HER2/neu as a Prognostic Value in Iranian Women With Early Stage Breast Cancer; A Single Institute Study. *Iran Red Crescent Med J* 16: e16005 (2014)
 89. Moliterni A, Menard S, Valagussa P, Biganzoli E, Borachcchi P, Balsari A, Casalini P, Tomasic G, Marubini E, Pilotti S, Bonadonna G: HER2 overexpression and doxorubicin in adjuvant chemotherapy for resectable breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 458-462 (2003)
 90. Moller P, Evans DG, Reis MM, Gregory H, Anderson E, Meahle L, Laloo F, Howell A, Apold J, Clark N, Lucassen A, Steel CM: Surveillance for familial breast cancer: Differences in outcome according to BRCA mutation status. *Int J Cancer* 121: 1017-1020 (2007)

91. National Institutes of Health Consensus Development Panel: National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, *J Natl Cancer Inst Monogr* 30: 5-15 (2001)
92. Noguchi M, Miura S, Morioka E, Ohno Y, Yokoi-Noguchi M, Nakano Y, Kosaka T: Is axillary reverse mapping feasible in breast cancer patients? *Eur J Surg Oncol* 41: 442-449 (2015)
93. Nounou MI, ElAmrawy F, Ahmed N, Abdelraouf K, Goda S, Syed-Sha-Qhattal H: Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. *Breast Cancer (Auckl)* 9: 17-34 (2015)
94. Osaki A, Saeki T: Future direction of adjuvant chemotherapy for breast cancer following new risk categories of St.Gallen Consensus. *Nihon Rinshu* 65 Suppl 6: 407-413 (2007)
95. Osterling SJ, van der Bij GJ, van Egmond M and van der Sijp JR: Surgical trauma and peritoneal recurrence of colorectal carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology* 31: 29-37 (2005)
96. Palomba G, Pisani N, Cossu A, Budroni M, Dedola MF, Farris A, Contu A, Baldinu P, Tanda F, Palmieri G: Spectrum and prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Sardinian patients with breast carcinoma through hospital-based screening. *Cancer* 104: 1172-1179 (2005)
97. Palumbo R, Sottotetti F, Riccardi A, Teragni Cristina, Pozzi E, Qua Quarini, Tagliaferri B, Bernardo A: Which Patients With Metastatic Breast Cancer Benefit From Subsequent Lines of Treatment? *Ther Adv Med Oncol* 5: 334-350 (2013)
98. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Globocan cancerstatistics 2002. *CA Cancer J Clin* 55: 74-108 (2005)
99. Penault-Llorca F, Bilous M, Dowsett M, Hanna W, Osamura RY, Rüschoff J, van de Vijver M: Emerging technologies for assessing HER2 amplification. *Am J Clin Pathol* 132: 539-548 (2009)
100. Petekkaya I, Ayyildiz V, Kizilarlanoglu MC, Sahin U, Gezgen G, Roach EC, Karcaaltincaba M, Altundag K: Prognosis of breast cancer in patients with peritoneal metastasis. *Breast* 21: 420-421 (2012)

101. Pernin V, Belin L, Cottu P, Bontemps P, Lemanski C, De La Lande B, Baumann P, Missohou F, Levy C, Peignaux K, Reynaud-Bougnoux A, Denis F, Gobillion A, Bollet M, Vago NA, Dendale R, Campana F, Fourguet A, Kirova YM: Late toxicities and outcomes of adjuvant radiotherapy combined with concurrent bevacizumab in patients with triple-negative non-metastatic breast cancer. *Br J Radiol* 88: 20140800 (2015)
102. Possinger K, Schmid P, Schmoll HJ, Höffken K, Kreienberg R, Dunst J: Tumoren der Mamma und gynäkologische Tumoren. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg) *Kompendium Internistischer Onkologie*, Bd 2, 4. Aufl, Springer, S. 4234 (2006)
103. Purushotham A, Shamil E, Cariati M, Agbaje O, Muhidin A, Gillett C, Mera A, Sivanadiyan K, Harries M, Sullivan R, Pinder SE, Garmo H, Holmber L: Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer - a surprising inverse relationship. *Eur J Cancer* 50: 1697-1705 (2014)
104. Quan ML, Fey J, Eitan R, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Borgen PI, Gemignani ML: Role of laparoscopy in the evaluation of the adnexa in patients with stage IV breast cancer. *Gynecologic Oncology* 92: 327-330 (2004)
105. Recht A, Hayes DF, Eberlein TJ, Sadowsky NL. Local-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy. In: *Diseases of the breast* by JR Harris, ME Lippmann, M Morrow, S Hellman. Lippincott Raven Publishers; Philadelphia: S.649 (1996)
106. Recine MA, Deavers MT, Middleton LP, Silva EG, Mapica A: Serous carcinoma of the ovarian and peritoneum with metastases to the breast and axillary lymph nodes: a potential pitfall. *AM J Surg Pathol* 28: 1646-1651(2004)
107. Regele S, Vogl FD, Kohler T, Kreienberg R, Runnebaum IB: p53 autoantibodies can be indicative of the development of breast cancer relapse. *Anticancer Res* 23: 761-764 (2003)
108. Robert Koch-Institut: Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie Dachdokumentation Krebs: Interaktive Datenbankabfrage. http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html (04.12.2015)

109. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2009/2010, Berlin, 9. Ausgabe, S. 68 (2013)
110. Röper B, Bauerfeind I, Baumeister R G H, Eiermann W, Engel J, Höß C, Lindner H, Schaffer P, Sommer H: Behandlung des lokalen und regionären Tumorrezidivs. In: Tumorzentrum München (Hrsg) Mammakarzinome, 11 Aufl., Zuckerschwerdt, S. 253 (2007)
111. Röper B, Bauerfeind I, Baumeister R.G.H, Eiermann W, Engel J, Höß C, Lindner H, Schaffer P, Sommer H: Behandlung des Lokalen und regionären Tumorrezidivs. In: Tumorzentrum München (Hrsg), Mammakarzinome 11. Aufl, Zuckerschwerdt, S. 230-231 (2007)
112. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR: Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 327: 469 (2003)
113. Russo A, Calo V, Bruno L, Rizz S, Bazzan V, Di Fedde G: Hereditary ovarian cancer. *Crit Rew Oncol Haematol* 69: 28-44 (2009)
114. Savci-Heijink Dilara C, Halfwerk Hans, Hooijer Gerrit KJ, Horlings Hugo M, Wesseling Jelle, van de Vijver Marc J: Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 150: 547-557 (2015)
115. Schlesinger-Raab A, Eckel R, Engel J, Sauer H, Löhns U, Molls M, Hölzel D: Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren. *Deutsches Ärzteblatt* 102: 2706-2714 (2005)
116. Schmitt M, Thomssen C, Ulm K, Seiderer A, Harbeck N, Hofler H, Janicke F, Graeff H: Time-varying prognostic impact of tumor biological factors urokinase (uPA), PAI-1 and steroid hormone receptor status in primary breast cancer, *Br J Cancer* 76: 306-311 (1997)
117. Schütte J: Beurteilung des Allgemeinzustandes. In: Seeber S, Schütte J (Hrsg.): *Therapiekonzepte Onkologie*. 4. Aufl, Springer, S. 356 (2003)
118. Schwentner L, Wolters R, Koretz K, Wischnewsky MB, Kreienberg R, Rottscholl R, Wöckel A. Triple-negative breast cancer: the impact of guideline-adherent adjuvant treatment on survival – a retrospective multi-center cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 132: 1073-1080 (2012)

119. Segatto I, Berton S, Sonogo M, Massarut S, Fabris L, Armenia J, Mileto M, Colombatti A, Vecchione A, Baldassarre G, Belletti B: p70S6 kinase mediates breast cancer cell survival in response to surgical wound fluid stimulation. *Mol Oncol* 8: 766-780 (2014)
120. Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG: True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1281-1289 (2000)
121. Sodek KL, Murphy KJ, Brown TJ, Ringuette MJ: Cell-cell and cell-matrix dynamics in intraperitoneal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 31: 397-414 (2012)
122. Song Y, Hao Y, Macalalad AR, Lin PL, Signorovitch JE, Wu EQ: Clinical Outcome with First-line Endocrine Therapy or Chemotherapy in Postmenopausal HR+/HER2-Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 9: 67-72 (2015)
123. Stebbing J, Ngan S: Breast cancer (metastatic). *BMJ Clin Evid* 8: 2010 (2010)
124. Tang J, Ahmad A, Sarkar FH: The role of MicroRNAs in Breast Cancer Migration, Invasion and Metasis. *Int J Mol Sci* 13: 13414-13437 (2012)
125. Tetsuro M, Motoyoshi E, Yutaka Y, Haruki O, Tsuyoshi K, Takayuki N, Hironori T, Hitoshi I, Masaki Y, Keishi M, Jun M, Haruki Horiguchi, Ikuyo M, Kazutoyo T, Masaki SM, Ichiro M, Hirotaka I, Hiroshi M, and Yuichi O: ANGPTL2 increases bone metastasis of breast cancer cells through enhancing CXCR4 signaling. *Sci Rep* 5: 9170 (2015)
126. Tuthill M, Pell R, Guiliani R, Lim A, Gudi M, Contractor K B, Lewis J S, Coombes R C, Stebbing J: Peritoneal disease in breast cancer: A specific entity with an extremely poor diagnosis. *European Journal of Cancer* 45: 2146-2149 (2009)
127. Udo Kellner: Seröse Häute. In: Krams M, Frahm SO, Kellner U, Mawrin C: *Kurzlehrbuch Pathologie*. Thieme, Stuttgart, S. 210-215 (2010)
128. Ulas A, Kos T, Avci N, Cubukcu E, Olmez OF, Bulut N, Degirmenci M: Patients with HER2-positive Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Trastuzumab: Clinicopathological Features, Efficacy and Factors Affecting Survival. *Asian Pac J Cancer Prev* 16: 1643-1649 (2015)

129. Winter MC, Coleman RE: Bisphosphonates in the adjuvant treatment of breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 25: 135-145 (2013)
130. Wittekind C, Meyer HJ: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, KGA, Weinheim S.169-179 (2010)
131. Wöckel A, Wolters R, Wiegel T, Novopashenny I, Janni W, Kreienberg R, Wischnewsky M, Schwentner L, BRENDA study group: The impact of adjuvant radiotherapy on the survival of primary breast cancer patients: a retrospektive multicenter cohort study of 8935 subjects. *Jann Oncol* 25: 628-632 (2014)
132. Wöckel A, Varga D, Atassi Z, Kurzeder C, Wolters R, Wischnewsky M, Wulff C, Kreienberg R: Impact of guideline conformity on breast cancer therapy: results of a 13-year retrospective cohort study. *Onkologie* 33: 21-28 (2010)
133. Wolf C, Artmann A, de Waal J.C, Paepke S: Mammakarzinom-Prävention, In: Tumorzentrum München (Hrsg), Mammakarzinome 11. Aufl, Zuckerschwerdt, S.13-14 (2007)
134. Yagi Y, Maeda T, Yoshimitsu Y, Sakuma H: A case of breast cancer treated with chemotherapy after resection of giant ovarian metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho* 41: 633-635 (2014)
135. Yonemura Y, Canbay E, Endou Y, Ishibashi H, Mizumoto A, Miura M, Li Y, Liu Y, Takeshita K, Ichinose M, Takao N, Hirano M, Sako S, Tsukiyama G: Peritoneal cancer treatment. *Expert Opin Pharmacother* 15: 623-636 (2014)
136. Zhang L, Zhou Z, Mei X, Yang Z, Ma J, Chen X, Liu G, Yu X, Guo X: Intraoperative Radiotherapy Versus Whole-Breast External Beam Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: A Systemic Review and Metaanalysis. *Medicine (Baltimore)* 94: e1143 (2015)
137. Zhang X, Zhang XJ, Zhang TY, Yu FF, Wei X, Li YS and He J: Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 14: 625 (2014)

Danksagung

Besonderer Dank gilt dem ärztlichen Direktor der Universitätsfrauenklinik Ulm Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Janni, sowie dem emeritierten Direktor Prof. Dr. Rolf Kreienberg für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Lukas Schwentner für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas. Durch seinen hervorragenden fachlichen Beistand und seine regelmäßige kritische Betrachtung hat er stets wegweisende Ideen miteingebracht. So konnte ich einen Einblick in das Fachgebiet der Senologie gewinnen. Ich möchte mich an dieser Stelle aufrichtig für die außergewöhnliche Betreuung dieser Arbeit bedanken.

Ich möchte mich für die Unterstützung im Rahmen der Dokumentation und Erstellung der Arbeit auch bei Herrn Prof. Dr. Achim Wöckel und Herrn Dr. Ziad Atassi bedanken.

Herrn PD Dr. Thomas Friedl danke ich für die freundliche Unterstützung bei den statistischen Auswertungen.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meiner Familie, allen voran meinen Eltern, die mir ermöglicht haben diesen Weg zu gehen und mich stets in allen Entscheidungen unterstützt haben. Danken möchte ich auch meinem Freund für die moralische Unterstützung während der Erstellung dieser Doktorarbeit.

Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes wurde der Lebenslauf entfernt.

Aus Gründen des Datenschutzes wurde der Lebenslauf entfernt.