

Technische Universität München
Frauenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
Direktorin: Prof. Dr. M. B. Kiechle

Prognostische Faktoren beim metastasierten Mammakarzinom

Analyse von Überlebensdaten des interdisziplinären Brustzentrums

Caroline Ines Preuß

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

Vorsitz: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. M. B. Kiechle
2. Priv-Doz. Dr. A. Chr. Schnelzer

Die Dissertation wurde am 15.04.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.02.2016 angenommen.

Meinen Eltern

Meiner Familie

Meinen Freunden

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	5
2. Theoretische Grundlagen.....	6
2.1 Das frühe Mammakarzinom.....	6
2.1.1 Pathomorphologie des Brustkrebs.....	6
2.1.2 Prognosefaktoren.....	10
2.2 Das fortgeschrittene Mammakarzinom.....	14
2.2.1 Das Rezidiv.....	14
2.2.2 Primär metastasiertes Mammakarzinom.....	15
2.3 Therapie des Mammakarzinoms.....	16
2.3.1 Operative Therapie.....	16
2.3.2 Adjuvante und neoadjuvante Therapie.....	16
2.3.3 Therapie beim metastasiertem Mammakarzinom.....	18
2.4 Nachsorge.....	20
3. Ziel der Arbeit.....	22
4. Krankengut und Methoden.....	23
4.1 Patientinnen.....	23
4.2 Einschlusskriterien.....	23
4.3 Methoden.....	24
4.3.1 Klinisches Vorgehen.....	24
4.3.2 Datenerfassung.....	24
4.3.3 Statistische Methoden.....	25
5. Ergebnisse.....	28
5.1 Epidemiologische Grunddaten des Kollektivs.....	28
5.1.1 Primäre oder sekundäre Metastasierung.....	28
5.1.2 Altersverteilung.....	29
5.1.3 Menopausenstatus.....	32
5.1.4 Studienteilnahme.....	32
5.1.5 Bilaterales Mammakarzinom.....	33
5.1.6 Familiäre Disposition.....	34
5.1.7 Auftreten in Verbindung mit anderen Malignomen.....	35
5.2 Tumorcharakteristika und -klassifikationen.....	36
5.2.1 Grading.....	36
5.2.2 Tumorausdehnung.....	37
5.2.3 Nodalstatus.....	38
5.2.4 UICC-Stadiengruppierung.....	42
5.2.5 Hormonrezeptorstatus.....	43
5.2.6 Her2-Status.....	44
5.2.7 Triple-negatives Mammakarzinom.....	44
5.2.8 Carcinoma in situ-Anteil.....	45
5.2.9 Fokalität.....	46
5.3 Therapieverfahren.....	46
5.3.1 Operative Verfahren.....	47
5.3.2 Chemotherapie bei Erstdiagnose.....	49
5.3.3 Endokrine Therapie bei Erstdiagnose.....	50
5.3.4 Radiatio bei Erstdiagnose.....	50

5.4 Rezidive und Metastasen.....	51
5.4.1 Lokalrezidive.....	51
5.4.2 Fernmetastasen.....	52
5.4.3 Zusammenfassung der Einflussfaktoren mit signifikanten Unterschieden in der Häufigkeitsverteilung bei primärer und sekundärer Fernmetastasierung.....	55
5.5 Überlebenszeiträume.....	57
5.5.1 Gesamtüberlebenszeit seit Erstdiagnose.....	57
5.5.2 Überlebenszeit von Erstdiagnose bis Fernmetastasierung.....	58
5.5.3 Überlebenszeit ab Fernmetastasierung.....	62
5.5.4 Einfluss der verschiedenen Parameter auf die Überlebenszeit ab Fernmetastasierung.....	63
5.6 Signifikante Prognosefaktoren für das Überleben ab Fernmetastasierung.....	142
5.7 Das Cox-Regressionsmodell.....	143
6. Diskussion.....	146
6.1 Gesamtüberlebenszeit des Kollektivs.....	147
6.2 Überlebenszeit von der Erstdiagnose bis zum Auftreten der Fernmetastasierung.....	150
6.3 Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung.....	151
6.4 Univariate Analyse des Gesamtkollektivs – Überleben ab Fernmetastasierung.....	155
6.4.1 Primäres und sekundäres Auftreten von Fernmetastasen.....	155
6.4.2 Alter bei Erstdiagnose.....	157
6.4.3 Alter bei Fernmetastasierung.....	158
6.4.4 Grading bei Erstdiagnose.....	158
6.4.5 Nodalstatus bei Erstdiagnose.....	158
6.4.6 UICC-Stadium.....	160
6.4.7 Hormonrezeptorstatus.....	160
6.4.8 Triple-negatives Mammakarzinom.....	161
6.4.9 Operative Therapie bei Erstdiagnose.....	161
6.4.10 Endokrine Therapie.....	166
6.4.11 Kombinierte Therapie aus brusterhaltender Operation und Radiatio.....	167
6.4.12 Metastasenlokalisationen.....	167
6.4.13 Zeitpunkt der Diagnose.....	170
6.5 Multivariate Analyse des Gesamtkollektivs – Überleben ab Fernmetastasierung.....	171
6.5.1 Primäres und sekundäres Auftreten von Fernmetastasen.....	171
6.5.2 Alter beim Auftreten der Fernmetastasierung.....	172
6.5.3 Nodalstatus.....	173
6.5.4 Östrogenrezeptorstatus bei Erstdiagnose.....	173
6.5.5 Triple-negatives Mammakarzinom.....	174
7. Zusammenfassung.....	176
8. Verzeichnisse.....	178
9. Anhang.....	196
9.1 Häufigkeitsverteilungen und Signifikanz zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen.....	196
9.2 Overall survival des Studienkollektivs ab Erstdiagnose.....	199
9.3 Overall survival des Studienkollektivs ab Fernmetastasierung.....	200
9.4 Overall survival und progressfreies Überleben der sekundär metastasierten Patientinnen ab Erstdiagnose.....	205
9.5 Übersicht signifikanter Einflussfaktoren auf das Überleben einzelner Untergruppen des Gesamtkollektivs.....	210

9.5.1 Primär metastasiertes Mammakarzinom.....	211
9.5.2 Sekundär metastasiertes Mammakarzinom.....	212
10. Danksagung.....	215

Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
BET	Brusterhaltende Therapie
CIS	Carcinoma in situ
CISH	Chromogen-in situ-Hybridisierung
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DFS	Disease-free survival
ED	Erstdiagnose
EIC	Extensive intraduktale Komponente
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
LCIS	Lobuäres Carcinoma in situ
LK	Lymphknoten
LN	Lobuläre Neoplasie
LR-Methode	Likelihoodquotienten-Methode
M1	Fernmetastasierung
NST	Neoadjuvante systemische Therapie
OAS	Overall survival
PAI-1	Plasminogenaktivatorinhibitor-1
PFS	Progression-free survival
PR	Progesteronrezeptor
RT	Radiotherapie
SNB	Sentinel node biopsy
TRM	Tumorregister München
TTR	Time to relapse
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
uPA	Plasminogenaktivatoren
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau weltweit. Im Jahre 2011 starben weltweit 508.000 Frauen an Brustkrebs. Obwohl der Brustkrebs als Erkrankung der Industrienationen und dem westlichen Lebensstils geschuldet gilt, wurden im Jahre 2011 50% der Brustkrebsfälle und 58% der Brustkrebstodesfälle in Entwicklungsländern verzeichnet [WHO 2014 [149]]. In Deutschland starben im Jahr 2012 17.748 Frauen an Brustkrebs. Dies waren 3,9 % der insgesamt verstorbenen Frauen und die vierthäufigste Todesursache der weiblichen Bevölkerung [Statistisches Bundesamt 2014 [133]]. Unter den Krebssterbefällen in Deutschland im Jahr 2010 war Brustkrebs bei Frauen mit 17,4% die häufigste Ursache, deutlich vor Lungen- (13,6%) und Darmkrebs (12,5%). Die Inzidenz der Brustkrebs-Neuerkrankungen lag 2010 bei Frauen bei 70.340, aber auch 610 Männer erkrankten [Robert-Koch Institut 2014 [112]]. Die Zahl der Patientinnen, die in den vorausgehenden fünf Jahren ihre Brustkrebsdiagnose bekamen (5-Jahres-Prävalenz), betrug 2010 307.800 [Robert-Koch Institut 2014 [111]]. Weltweit geht man von einer Million Neuerkrankungen pro Jahr aus mit einer Mortalität von 410.000 betroffenen Patientinnen pro Jahr [Coughlin et al. 2009 [24]].

Immer wieder stellte sich in den vergangenen Jahren die Frage nach Prognosefaktoren für den Verlauf der Brustkrebs-Erkrankungen. Verschiedene Einflussfaktoren wurden diskutiert – nicht selten kontrovers. Einige erwiesen sich als stichhaltig, während bei Anderen auch im Jahre 2014 noch Unklarheit und Diskussionsbedarf herrscht. Die Heterogenität der Mammakarzinomerkrankung zu erfassen, abzubilden und die entsprechenden Schlüsse aus Diskussionen und Studien zu ziehen bleibt die Herausforderung und der Antrieb für all jene, die Brustkrebsforschung betreiben.

Eine Vielzahl an Studien befasst sich mit Patientinnen mit frühen Mammakarzinom. Insbesondere für Patientinnen mit fortgeschrittenem, metastasiertem Mammakarzinom ist die aktuelle Datenlage dünn und über Prognosefaktoren wenig beschrieben.

In meiner Promotionsarbeit untersuche ich Prognosefaktoren an einem eigenen, 364 Patientinnen umfassenden Kollektiv metastasierter Brustkrebserkrankungen. In der abschließenden Diskussion der eigenen Zahlen im Vergleich mit Literaturdaten liegt der Fokus auf den Prognosefaktoren beim metastasierten Mammakarzinom. Hierzu gibt es eine Vielzahl kontroverser Angaben, die zudem häufig nicht an metastasierten Patientinnen überprüft, sondern aus der adjuvanten Therapiesituation übertragen wurden.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Das frühe Mammakarzinom

Unter dem Begriff des frühen Mammakarzinoms finden sich alle Brustkrebserkrankungen, die auf die Brust und die lokoregionären Lymphknoten beschränkt sind. Das Therapieziel ist die Heilung der Patientin [Bischoff et al. 2013 [15]].

2.1.1 Pathomorphologie des Brustkrebs

Die pathomorphologischen Untersuchungen finden durch den Pathologen am Biopsie- oder Operationspräparat statt.

2.1.1.1 Histologie

Bei der mikroskopischen Untersuchung des Präparates wird ein histologischer Subtyp festgelegt. Die häufigsten sind dabei das invasiv-duktales Mammakarzinom mit einem Anteil von 70-80% aller Mammakarzinome und das invasiv-lobuläre Karzinom mit einem Anteil von ca. 10% aller Mammakarzinome [Harbeck et al. 2007 [40]]. Die weiteren in der WHO-Klassifikation von 2003 gelisteten invasiven Mammakarzinome sind deutlich seltener [Kreienberg et al. 2012 [62]]. In den letzten Jahren wurden die Mammakarzinome zunehmend in weitere molekulare Subtypen eingeteilt, um die Entscheidungsgrundlage für Therapieempfehlungen zu vereinfachen [Regierer et al. 2012 [109]].

Davon unterschieden werden die nicht-invasiven In-situ-Mammakarzinome. Diese werden in das Duktale Carcinoma in situ (DCIS) sowie die lobuläre Neoplasie (LN) unterteilt [Harbeck et al. 2007 [39]]. Dabei ist das DCIS eine Präkanzerose während das LN als Ausdruck einer erhöhten proliferativen Aktivität gilt und mit einem erhöhten Risiko für ein beidseitiges Mammakarzinom vergesellschaftet ist [Harbeck et al. 2007 [38]]. Eine extensive intraduktale Komponente (EIC) findet sich bei 20% der invasiv-duktales Karzinome und erhöht bei BET das Lokalrezidivrisiko. Daher muss es weit im Gesunden exzidiert werden [Harbeck et al. 2007 [40]].

2.1.1.2 Grading

Das Grading wird bei allen invasiven Mammakarzinomen sowohl am Biopsie- als auch am Operationspräparat durchgeführt. Nach vorausgegangener neoadjuvanter Therapie besitzt das Grading am Operationspräparat jedoch nur noch eingeschränkte Aussagekraft. Die drei

Hauptmerkmale für die Einteilung des Gradings sind die Tubulusausbildung, die Kernpolymorphie sowie die Mitoserate. Die Einteilung erfolgt anhand des Summenscore in gut, mäßig und schlecht differenzierte Karzinome entsprechend der Einteilung G1, G2 und G3 [Kreienberg et al. 2012 [61]].

2.1.1.3 Stadieneinteilung: Die TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation wird weltweit von behandelnden Ärzten und Pathologen zur Einteilung von Mammakarzinomen verwendet. Sie besteht aus drei Teilen, die sich auf Tumorausdehnung und Invasion (T-Klassifikation), Lymphknotenstatus (N-Klassifikation) und das Vorhandensein von Fernmetastasen beziehen.

In der Einteilung wird vor die jeweilige Klassifikation ein kleines p (pathologisch) oder c (klinisch) gesetzt. Das p bedeutet, dass die Klassifikation auf dem histologischen Ergebnis des Pathologen beruht und nicht ausschließlich auf klinischen Kriterien. Die Kennzeichnung eines vorbehandelten Karzinoms erfolgt mit dem Zusatz y. Ein in Klammern gesetztes (m) steht für multiple Karzinomherde [Kreienberg et al. 2012 [60]].

Klassifikation	Tumorausdehnung
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ Tis (DCIS): Duktales Carcinoma in situ Tis (LCIS): Lobuläres Carcinoma in situ Tis (Paget): M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
pT1	Tumor maximal 2cm im größten Durchmesser T1 mic: Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger T1a: größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm T1b: größer 0,5 cm bis maximal 1 cm T1c: größer 1 cm bis maximal 2 cm
pT2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm
pT3	Tumor größer als 5 cm
pT4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut T4a: Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, nicht Pektoralismuskulatur) T4b: Ödem, Peau d'orange, Ulzeration der Haut oder Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust. T4c: Vorliegen von T4a und T4b T4d: Inflammatorisches Karzinom

Tabelle 1: pT-Klassifikation [Kreienberg et al. 2012 [60]]

Klassifikation	Lymphknoten
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1mi	Mikrometastasen (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm)
pN1	pN1a: 1-3 axilläre Lymphknotenmetastase(n), mindestens eine > 2 mm pN1b: Mikroskopische Metastasen in Sentinel Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar pN1c: pN1a und pN1b
pN2	N2a: Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, darunter mindestens eine > 2 mm N2b: Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	N3a: Metastasen in ≥ 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (wenigstens eine > 2 mm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten N3b: Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillärer Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 2 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinel-Lymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar N3c: Metastasen in ipsilateralen supraclavikulären Lymphknoten

Tabelle 2: pN-Klassifikation [Kreienberg et al. 2012 [58]]

Auch die Klassifikation des Lymphknotenstatus ist in der TNM-Klassifikation definiert. Sie ist oben stehender Tabelle zu entnehmen. Hierbei handelt es sich um die p-Klassifikation nach Lymphknotenresektion.

Die Fernmetastasen werden in drei Kategorien unterteilt.

Klassifikation	Metastasierung
MX	Fernmetastasierung nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: M-Klassifikation [Kreienberg et al. 2012 [59]]

2.1.1.4 Die UICC-Stadieneinteilung

Aus der TNM-Klassifikation ergibt sich die Stadieneinteilung der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC). Sie ist folgender Tabelle zu entnehmen.

Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I	A	T1mic, T1	N0	M0
	B	T0, T1mic, T1	N1mic	M0
Stadium II	A	T0, T1mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
	C	Alle T	N3	M0
Stadium IV		Alle T	Alle N	M1

Tabelle 4: UICC-Stadieneinteilung [Kreienberg et al. 2012 [58]

2.1.1.5 Hormonrezeptorstatus

Der Östrogen- und Progesteron-Hormonrezeptorstatus sollte bei jedem invasiven Mammakarzinom bereits an der Stanzbiopsie bestimmt werden. Dies geschieht mittels Immunhistochemie [Lebeau et al. 2012 [67]]. Der Status hat großen Einfluss auf die Therapieentscheidung [Stickeler et al. 2013 [136]] [siehe auch Kapitel 2.3 dieser Arbeit]. Bei einem Lokal- oder Fernrezidiv sollte erneut eine Biopsie mit anschließender immunhistochemischer Untersuchung erfolgen, um auf deren Grundlage eine fundierte Therapieentscheidung treffen zu können. Im Biopsat kann sich die Expression der Hormonrezeptoren im Vergleich zum Primarius durch weitere Mutation und Selektion erheblich unterscheiden [Loibl et al. 2013 [72]].

2.1.1.6 Her2-Status

Neben dem Hormonrezeptorstatus wird immer auch der Her2-Rezeptorstatus eines invasiven Karzinoms bestimmt. Dies geschieht mittels Immunhistochemie. Bei einer nicht sicheren

Expression wird zusätzlich eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder eine Chromogen-in-situ-Hybridisierung (CISH) durchgeführt. Liegt eine Rezeptorpositivität vor, ergeben sich daraus weitere Behandlungsoptionen mit verschiedenen Antikörpern wie zum Beispiel Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab-Emantasin [siehe auch Kapitel 2.3 dieser Arbeit] [Lebeau et al. 2012 [67]].

2.1.1.7. Triple-negatives Mammakarzinom

Der Begriff eines triple-negativen Mammakarzinoms beschreibt einen Tumor, der weder positiv auf Hormonrezeptoren noch auf eine Her2-Rezeptor-Überexpression getestet wird.

2.1.2 Prognosefaktoren

Allgemein werden prognostische und prädiktive Faktoren beschrieben. Unter der Prognose versteht man das Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung oder des Versterbens unabhängig von der adjuvanten Therapie. Die Prädiktion hingegen beschreibt die Vorhersage des Therapieansprechens oder die zu erwartende Effizienz einer bestimmten Therapie. In der heutigen Zeit, in der eine individuelle Therapie für jede Patientin angestrebt und geplant wird, sind die Prognose und die Prädiktion wichtige Entscheidungsparameter. Für die Planung der adjuvanten Therapie ist vor allem die Prognose interessant, da ein niedriges absolutes Risiko einen geringen absoluten Nutzen einer adjuvanten Therapie mit sich bringt [Nitz et al. 2013 [94]]. Im Folgenden werden die gängigsten Faktoren kurz erläutert, die Diskussion zusammen mit den Ergebnissen dieser Arbeit findet im Kapitel 6 statt.

Als wichtigster prognostischer Faktor gilt beim Mammakarzinom der **axilläre Lymphknotenbefall**. Als prädiktiver Faktor ist er hingegen nicht geeignet, da die Effizienz einer Therapie nicht anhand vom Nodalstatus vorhersagbar ist. Er ist vielmehr Marker einer ausgeprägten Erkrankung verbunden mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko. Eine Anzahl von mehr als drei primär befallenen Lymphknoten ist mit einer ungünstigeren Prognose vergesellschaftet, ebenso haben Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Lymphknotenbefall nach Auftreten von Fernmetastasen eine schlechtere Prognose. Eine Therapieentscheidung wird jedoch unter der Zusammenschau weiterer prognostischer und prädiktiver Faktoren sowie unter der Berücksichtigung des Patientinnenwunsches gefällt [Nitz et al. 2013 [93]].

Die **Tumorgröße** ist ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor. Ein großer Tumor bringt eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall sowie eine frühe systemische Streuung von Tumorzellen mit Metastasierung mit sich. Aus der Größe des Tumors allein

kann jedoch kein Rückschluss auf die Wachstumsdynamik und das Metastasierungspotenzial gezogen werden [Nitz et al. 2013 [93]].

Als prognostisch ungünstig gilt eine **Fernmetastasierung** bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms. Eine kurative Therapie kann nur in Einzelfällen bei solitären Metastasen erreicht werden. Wenn aufgrund weiterer guter prognostischer Faktoren ein langer Krankheitsverlauf zu erwarten ist, kann die Patientin von einer lokalen Therapie des Karzinoms profitieren [Nitz et al. 2013 [92]].

Ein **Alter der Patientin** jünger als 35 Jahren bei Erstdiagnose gilt als prognostisch schlecht. Hier wird ein früheres Auftreten von Rezidiven und Fernmetastasen als bei älteren Patientinnen beobachtet. Im Alter zwischen 40-60 Jahren hat das Alter und der Menopausenstatus keinen großen Einfluss auf die Prognose. Der Menopausenstatus ist hingegen ein entscheidender prädiktiver Faktor für die endokrine Therapie, so dass bei der prämenopausalen Patientin die beste Wirkung über die Suppression der Ovarien erreicht wird, während bei der postmenopausalen Frau Aromatasehemmer eingesetzt werden [Nitz et al. 2013 [91]].

Das histologische **Grading** hat auch eine wichtige prognostische Bedeutung, vor allem bei nodalnegativen Karzinomen stellt es einen starken und unabhängigen Faktor dar. In Zusammenschau mit weiteren Prognosefaktoren - wie beispielsweise dem Hormonrezeptorstatus - ist das Grading ein wichtiger Entscheidungsfaktor für die (neo-)adjuvante Therapie beim Mammakarzinom. Der klassische histologische Subtyp des Karzinoms ist hingegen kein eigenständiger Prognosefaktor. Ausnahmen sind seltene histologische Subtypen wie tubuläres oder medulläres Karzinom, die selten metastasieren [Nitz et al. 2013 [92]].

Der **Hormonrezeptorstatus** ist eine wichtige Grundlage für die individuelle Therapieentscheidung. Das Vorkommen von Östrogenrezeptoren (ER) deutet auf die Differenziertheit der Tumorzellen und damit auf eine günstigere Tumorbiologie hin. Im Vergleich von rezeptorpositiven und -negativen Karzinomen ist die kumulative 10-Jahres-Rezidivrate identisch. Sind jedoch keine ER vorhanden, kommt es meist zu einem früheren Rezidiv. Als prädiktiver Faktor ist das Vorhandensein des ER beim Mammakarzinom wichtig, denn rezeptorpositive Patientinnen profitieren von einer (neo-)adjuvanten Therapie unabhängig von der Stärke der Expression, dem Progesteronrezeptorstatus (PR), dem Alter

und dem Nodalstatus [Nitz et al. 2013 [90]]. Im Gegensatz zu dem ER wird dem PR sekundäre prognostische Bedeutung zugeschrieben, wobei der prädiktive Wert überwiegt. Vor allem Patientinnen mit positiven ER und PR profitieren von der Effizienz der endokrinen Therapie noch deutlicher als Patientinnen mit Karzinomen, die nur singular Östrogen- oder Progesteronrezeptoren exprimieren [Nitz et al. 2013 [89]].

Die **Expression des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors Her2** wird aktuell als prognostischer Faktor diskutiert. Bei nodal-positiven Karzinomen wurde eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens nachgewiesen. Bei nodal-negativen Patientinnen ohne adjuvante Systemtherapie wurde ein unabhängiger Einfluss auf die Langzeitprognose beschrieben. Her2-Positivität bei Karzinomen geht häufig einher mit aggressivem Wachstum und Therapieunempfindlichkeit oder -Resistenz. Die Her2-Expression gilt als schwach prädiktiver Faktor [Nitz et al. 2013 [88]].

Eine den Tumor umgebende Lymphangiosis carcinomatosa im Sinne einer **Lymphgefäßinvasion** sowie eine vaskuläre Tumorausbreitung durch **Gefäßinvasion** gilt als prognostisch ungünstig und bringt ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko sowie ein kürzeres Gesamtüberleben mit sich [Nitz et al. 2013 [90]].

Der **Resektionsstatus** ist zudem ein prognostischer Faktor für das Lokalrezidiv. Patientinnen, bei denen bei der operativen Primärtherapie eine vollständige Exzision des Tumors (R0-Resektion) erfolgte, haben eine bessere Prognose, als Patientinnen bei denen ein mikroskopischer (R1) oder makroskopischer (R2) Tumorrest in situ verblieben ist. Dies gilt auch im Falle einer Resektion beim Vorliegen eines Lokalrezidivs [Kreienberg et al. 2012 [57]].

Auch das Vorkommen mehrerer Karzinomherde im Sinne einer **Multifokalität** beziehungsweise **Multizentrität** gilt als prognostisch ungünstig für das Auftreten von lokoregionalen Rezidiven und beim Vorliegen solcher als prognostischer Faktor für den weiteren Krankheitsverlauf [Kreienberg et al. 2012 [57]]. Im Moment gibt es keine international einheitliche Definition für die Begriffe „Multifokalität“ und „Multizentrität“. Dem Begriff Multifokalität wird das Vorkommen von getrennten Karzinomherden in einem Quadranten oder in einem Abstand von weniger als vier Zentimetern zugeordnet. Als Multizentrität gilt das Auftreten getrennter Herde in mehreren Quadranten oder mit mehr als vier Zentimetern Abstand voneinander [Kreienberg et al. 2012 [58], Harbeck et al. 2007 [37]].

In dieser Arbeit wird im Folgenden stets von Multizentrität gesprochen, da bei einigen Patientinnen in verschiedenen Dokumenten und Datenbanken unterschiedliche Angaben zur Fokalität gemacht wurden.

Die Bestimmung der Invasionsfaktoren **Plasminogenaktivator (uPA)** und **Plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1)** wurde aufgrund ihrer prädiktiven und prognostischen Bedeutung 2007 in die ASCO-Empfehlungen aufgenommen [Nitz et al. 2013 [87]].

Die **Proliferation** wird anhand des mitotischen Aktivitätsindex bestimmt und gilt als wichtiger prognostischer Faktor [Nitz et al. 2013 [87]].

Das Vorkommen des **Proteins Ki-67** beim primären Mammakarzinom zeigt die Proliferationsaktivität und wurde häufig untersucht mit unterschiedlichen Ergebnissen. Es hat einen gewissen prädiktiven Faktor im Sinne eines verbesserten Ansprechens auf eine neoadjuvante Chemotherapie und die antihormonelle Therapie bei vermehrter Ki-67-Expression, gleichzeitig scheint die Expression aber auch mit einer schlechteren Prognose einherzugehen. Aktuell wird die Untersuchung auf Ki-67 vom St.Gallen-Konsensus empfohlen [Sinn et al. 2013 [123], Nitz et al. 2013 [86], Stathopoulos et al. 2014 [132], Nishimura et al. 2014 [83]]. Problematisch bei der Ki-67-Bestimmung ist jedoch die Objektivierbarkeit der Messmethode [Scholzen et al. 2000 [120], Varga et al. 2012 [146], Harvey et al. 2014 [41], Laurinavicius et al. 2014 [65]]

Die Relevanz von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark als Prognosefaktor wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Aus Mangel einer methodischen Standardisierung sowie einer bislang noch nicht prospektiv nachgewiesenen therapeutischen Konsequenz wird auf die Bestimmung im klinischen Alltag bislang verzichtet [Nitz et al. 2013 [85]].

Der Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen im Blut wird in neuesten Studien als prädiktiver Faktor gehandelt, der ein Therapieversagen auf eine systemische Therapie vorhersagen kann. Ob seine Vorhersagekraft im Vergleich zu etablierten Faktoren beziehungsweise zu Tumormarkern (CEA, CA 15-3) Verbesserung bringt, ist nicht abschließend geklärt. Ein prognostischer Einfluss wird aktuell in Studien untersucht [Nitz et al. 2013 [84]].

2.2 Das fortgeschrittene Mammakarzinom

Unter der fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung versteht man heute das metastasierte Karzinom mit all seinen Behandlungsmöglichkeiten [siehe auch Kapitel 2.3.3 dieser Arbeit], das Ziel einer langfristigen Krankheitskontrolle und den Erhalt der Lebensqualität. Andererseits umfasst es auch das fortgeschrittene Stadium der metastasierten Erkrankung mit dem Ziel der Palliation, der optimalen Schmerztherapie und der „End of life“-Care [Bischoff et al. 2013 [15]]. Je nach Ausmaß des lokoregionalen Rezidivs kann dies sowohl dem frühen Karzinom (50-70%) als auch dem fortgeschrittenen Karzinom zugeordnet werden [Kreienberg et al. 2012 [56]].

2.2.1 Das Rezidiv

Das Rezidiv ist das Wiederauftreten des Mammakarzinoms in der Zeitspanne nach der Primärbehandlung und kann in Form eines lokoregionalen Rezidivs und/oder einer Fernmetastasierung erfolgen.

2.2.1.1 Lokoregionales Rezidiv

Das lokoregionale Rezidiv ist gekennzeichnet durch das Wiederauftreten eines Mammakarzinoms in der ipsilateralen Brust, an der ipsilateralen Thoraxwand und der darüberliegenden Haut, der regionalen ipsilateralen Lymphknoten der Axilla, der Supra- und Infraklavikularregion und entlang der Mammaria-interna-Gefäße. Das Wiederauftreten an den zuvor genannten Lokalisationen kann gleich- oder mehrzeitig sein [Kreienberg et al. 2012 [79], Kreienberg et al. 2012 [57]]. Daneben können Fernmetastasen vorliegen, weshalb beim Auftreten eines Lokalrezidivs immer auch ein komplettes Staging durchgeführt werden sollte [Solomayer et al. 2013 [126]]. Vergleicht man Patientinnen, die primär eine Mastektomie bekamen mit Patientinnen, die eine BET mit Nachbestrahlung bekamen, so hatten erstere eine halb so hohe Lokalrezidivrate (ca. 10% vs. ca. 4%) [Solomayer et al. 2013 [125]]. Das Behandlungsziel ist dabei die kurative Therapie des Rezidivs, nur in ca. 30% der Fälle erfolgt die Therapie mit palliativer Zielsetzung [Kreienberg et al. 2012 [56]].

Als Prognose- und prädiktiven Faktoren beim Lokalrezidiv gelten die gleichen wie beim primären Karzinom [Kreienberg et al. 2012 [57]] [siehe auch Kapitel 2.1.2 sowie Kapitel 6 dieser Arbeit]. Dazu gehören das Vorliegen eines axillären Rezidivs [Solomayer et al. 2013 [125]], die Tumorgröße, das Grading, der Hormonrezeptorstatus, die Her2-Expression, der Resektionsstatus, die Fokalität, die Lokalisation (im Bereich der Narbe vs. Narben-fern) und

der primäre Lymphknotenstatus. Die Länge des krankheitsfreien Intervalls ist prognostisch besonders bedeutend, denn das Frührezidiv (< 2 Jahren) geht im Verhältnis zum Spätrezidiv (> 2 Jahren) mit einer höheren Zweitrezidiv- und Fernmetastasierungsrate einher und kann nur im geringeren Maße geheilt werden [Kreienberg et al. 2012 [57]].

2.2.1.2 Fernmetastasierung

Die Fernmetastasierung ist Kennzeichen der Absiedlung von Tumorzellen in anderen Organsystemen. Sie kann gleichzeitig mit dem Primärtumor vorliegen im Sinne eines primär metastasierten Mammakarzinoms [siehe auch Kapitel 2.2.2] oder zweizeitig nach einem krankheitsfreien Intervall auftreten, auch sekundär metastasiertes Mammakarzinom genannt.

Es stehen zahlreiche Therapiemöglichkeiten zur Verfügung [siehe auch 2.3.3], die eine langfristige Krankheitskontrolle, den Erhalt der Lebensqualität und zum Lebensende eine bestmögliche palliative Therapie zum Ziel haben [Bischoff et al. 2013 [15]]. Als Prognosefaktoren werden ein solitäres Auftreten von Metastasen in Knochen und/oder Haut, ein positiver Hormonrezeptorstatus, ein guter Differenzierungsgrad (G1 oder G2), ein negativer Her2-Status, sowie ein rezidivfreies Intervall von mehr als zwei Jahren angeführt. Auch das Ansprechen auf eine vorausgegangene Chemo- oder endokrine Therapie wird positiv gewertet [Marschner et al. 2012 [74]].

Die Patientinnen sollten ausführlich über ihre Erkrankung und die verschiedenen Therapieoptionen im schul- und komplementärmedizinischen Bereich aufgeklärt werden. Die Behandlung sollte der individuellen Krankheitssituation angepasst und in Übereinstimmung mit den Wünschen und Vorstellungen der Patientin erfolgen [Marschner et al. 2012 [74]].

2.2.2 Primär metastasiertes Mammakarzinom

Das primär metastasierte Mammakarzinom ist das gleichzeitige Auftreten von Primärtumor und Fernmetastasen. Eine Therapie im Sinne einer Kuration ist meist nicht mehr gegeben, nur in wenigen Ausnahmefällen kann durch eine lokale Sanierung des Primärtumors und einer solitären Metastase eine kurative Situation hergestellt werden [Bauerfeind et al. 2013 [10]]. Für die Therapie und Prognose treffen die im Kapitel 2.2.1 und 2.3.3 dieser Arbeit genannten Punkte zu.

2.3 Therapie des Mammakarzinoms

In der Therapie des Mammakarzinoms gibt es zwei verschiedenen Ansätze. Bei einer lokalen und auch lokal fortgeschrittenen Erkrankung, ohne dem Vorliegen von Fernmetastasen, wird unter kurativen Gesichtspunkten behandelt. Bei einem primär metastasierten Mammakarzinom wird die Therapie des Karzinoms von palliativen Aspekten geleitet.

Nachdem das Mammakarzinom schon im Frühstadium als möglicherweise systemische Erkrankung eingestuft wird, wird meist ein multimodaler Therapieansatz verfolgt [Harbeck et al. 2007 [36]].

2.3.1 Operative Therapie

In der operativen Therapie des Mammakarzinoms unterscheidet man die brusterhaltende Therapie (BET) von der modifiziert radikalen Mastektomie.

Unter onkologischen Gesichtspunkten muss bei der Operation das Karzinom mit gesundem Randsaum entfernt werden. Bei klinisch und sonographisch tumorfreier Axilla werden nur die Sentinel-Lymphknoten entfernt, bei klinisch manifesten axillären Lymphknotenmetastasen die Axilladissektion durchgeführt. Nachdem nachgewiesen werden konnte, dass eine Mastektomie keinen Überlebensvorteil gegenüber einer BET mit anschließender Bestrahlung brachte, setzte sich die BET durch. Dennoch gibt es Kontraindikationen für eine BET wie Multizentrität, eine große intraduktale Komponente, eine Nachresektion nicht im Gesunden, ein inflammatorisches Karzinom, wenn eine Nachbestrahlung nicht möglich ist, der Patientenwunsch oder ein ungünstiges Tumor-Brust-Volumenverhältnis. Ein ein- oder zweizeitiger Brustaufbau sollte vor jeder Mastektomie mit der Patientin thematisiert werden [Blohmer et al. 2013 [16]].

2.3.2 Adjuvante und neoadjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie umfasst sowohl die lokale, als auch die systemische Therapie nach dem operativen Eingriff.

Unter neoadjuvanter oder primär systemischer Therapie (NST) versteht man die Gabe einer endokrinen Therapie oder einer Chemotherapie als Ersttherapie nach Diagnosesicherung mit oder ohne anschließend geplanter, operativer Therapie.

Die **Radiotherapie** (RT) als lokale adjuvante Therapie wird nach BET standardmäßig durchgeführt. Auch nach Mastektomie kann eine Bestrahlung der Thoraxwand notwendig

werden, beispielsweise bei einem Tumor > 3cm, bei Lymphangiosis carcinomatosa oder wenn der Tumor nicht im Gesunden entfernt werden konnte. Bei Lymphknotenbefall kann eine Bestrahlung der Lymphabflusswege ebenso indiziert sein. Nachdem die RT durch biologische Wirkung freier Radikale unabhängig von allen systemischen Therapien wirkt und auf Komorbiditäten der Patienten wenig Rücksicht genommen werden muss, ist sie ein wichtiger Faktor in der lokalen und regionalen Tumorkontrolle. Die lokale Tumorkontrolle wiederum ist eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Therapie des Mammakarzinoms und bringt für Patientinnen mit invasivem Karzinom einen statistisch, nach fünf Jahren belegbaren, Überlebensvorteil. Patientinnen mit hohem individuellen Rückfallrisiko profitieren am meisten von einer RT, sowohl in protektiver Hinsicht auf ein lokales oder lokoregionales Rezidiv, als auch auf die Steigerung der Überlebenswahrscheinlichkeit [Souchon et al. 2013 [129]].

Zu den systemischen Therapien zählen die Chemotherapie, die Antikörpertherapie und die endokrine Therapie. Ziel bei allen systemischen Therapien ist, möglicherweise bereits im Körper zirkulierende Tumorzellen abzutöten.

Im Bereich der **Chemotherapien** wurden in den letzten Jahren sehr viele Studien durchgeführt, um neue Therapien zu erforschen und bestehende Therapieregime zu erweitern und zu verbessern. Dadurch konnten Mortalitäts- und Rezidivrisiko gesenkt werden und das Gesamtüberleben verbessert werden. Dennoch ist die Durchführung einer Chemotherapie eine individuell zu treffende Entscheidung. Sie ist abhängig vom individuellen Risikoprofil, dem Allgemeinzustand und dem möglichen Nutzen für die Patientin einerseits und den teilweise sehr belastenden Nebenwirkungen und Toxizitäten andererseits [Stickeler et al. 2013 [135]].

Hinter dem Begriff der **Antikörpertherapie** versteckt sich eine systemische Behandlungsmethode, welche voraussetzt, dass Tumorzellen Oberflächeneigenschaften vorweisen, gegen die dann ein Antikörper eingesetzt werden kann. Seit 2007 stellt einer von ihnen (Her2-Rezeptor) - neben dem Hormonrezeptorstatus - das wichtigste Entscheidungskriterium für eine (neo-)adjuvante Therapie beim Mammakarzinom dar. Behandelt wird mit dem Antikörper Trastuzumab bei Her2-positiven Mammakarzinomen. Hierfür konnte eine Halbierung des Rezidivrisikos sowie in zwei Studien eine signifikante Überlebensverlängerung nachgewiesen werden [Stickeler et al. 2013 [134]]. Mittlerweile haben weitere Antikörper in der adjuvanten und palliativen Therapie des Mammakarzinoms

Einzug gehalten oder werden aktuell erforscht. Durch Ihre spezifische Wirkung auf Antigene der Oberfläche von Tumorzellen sind die Antikörpertherapien deutlich nebenwirkungsärmer als Chemotherapien.

Bei der **endokrinen Therapie** macht man sich in den Tumorzellen befindliche Hormonrezeptoren zu nutze. Therapieansatz ist bei prämenopausalen Frauen die Ausschaltung des durch Östrogen bedingten Wachstumsstimulus, bei postmenopausalen Patientinnen wird die lokale Östrogenbiosynthese gehemmt. Voraussetzung für diese Behandlung ist das Vorhandensein entsprechender Hormonrezeptoren in der Tumorzelle [Untch et al. 2013 [145]]. Seit 2005 gilt der Hormonrezeptorstatus als primäres Entscheidungskriterium für die Wahl der adjuvanten Therapie [Stickeler et al. 2013 [136]].

Indikationen für eine **neoadjuvante systemische Therapie** sind inoperable und inflammatorische Mammakarzinome. Darüber hinaus wird die NST zunehmend bei ungünstigen Brust-Tumor-Größenverhältnissen eingesetzt um eine BET zu ermöglichen und das kosmetische Ergebnis für die Patientinnen zu verbessern. Für die individuelle Therapie ist nicht zuletzt der psychologische Nutzen für die Patientin bei gutem Ansprechen der Therapie zu erwähnen. Die neoadjuvante Chemotherapie gilt darüber hinaus immer als indiziert, wenn die Indikation für die gleiche Therapie auch postoperativ besteht. Als erste Wahl sollte die NST bei Triple-negativen und Her2-positiven Tumoren eingesetzt werden [Müller et al. 2013 [76]].

2.3.3 Therapie beim metastasiertem Mammakarzinom

Das metastasierte Mammakarzinom ist auch heute noch eine lebenslimitierende Erkrankung. Aufgrund vielseitiger therapeutischer Ansatzpunkte erfolgt die Behandlung heute aber nicht mehr ausschließlich im Sinne einer Palliation, sondern zielt vielmehr auf eine langfristige Krankheitskontrolle und die Sicherung der Lebensqualität über viele Jahre ab [Bischoff et al. 2013 [14]].

Wie beim nicht-metastasiertem Mammakarzinom stehen systemische und lokale Therapien zur Verfügung. Bei jedem Tumorprogress kann ein neues Therapieschema zur Anwendung kommen, so dass der Krankheitsszustand lange stabil gehalten werden kann [Bischoff et al. 2013 [14]].

Die **endokrine Therapie** ist beim hormonsensiblen, nicht akut lebensbedrohlichen, metastasierten Brustkrebs die wirkungsvollste Therapie. Die Applikation ist einfach, die

Effektivität hoch und die Nebenwirkungsrate gering, so dass es für Patientinnen kaum eine Einschränkung der Lebensqualität gibt. Die Behandlung beruht auf den hormonrezeptorpositiven Eigenschaften des Primärherdes. Im Idealfall werden Metastasen biopsiert und der Hormon- und der Her2-Rezeptorstatus erneut bestimmt. Dabei werden Wechsel in der Expression des Hormonrezeptorstatus häufiger beobachtet als Wechsel beim Her2-Rezeptor. Entscheidend für die Indikation und die Präparatewahl ist der Menopausenstatus der Patientin, die vorausgehende adjuvante Behandlung einschließlich einer eventuellen endokrinen Vorbehandlung, die Länge des progressfreien Intervalls sowie Begleiterkrankungen [Loibl et al. 2013 [72]].

Chemotherapien werden bei metastasierten Patientinnen bevorzugt als Monotherapien verabreicht. Ein Überlebensvorteil für kombinierte Polychemotherapien gegenüber den sequenziell verabreichten Monochemotherapien konnte bislang nicht sicher nachgewiesen werden, jedoch nehmen toxischen Nebenwirkungen deutlich zu. Eine Indikation für eine Polychemotherapie besteht bei lebensbedrohlichen Metastasen, drohendem Organausfall oder gravierender Symptomatik [Bischoff et al. 2013 [13]].

Die **Antikörpertherapie** wird auch beim metastasierten Mammakarzinom eingesetzt. Dabei handelt es sich vor allem um Antikörper gegen humane epitheliale und gegen vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptoren (Her2 und VEGFR) [Bischoff et al. 2013 [12]].

Bei Knochenmetastasen kommen zusätzlich auch **Bisphosphonate** zum Einsatz. Diese werden sowohl bei osteolytischen als auch osteoblastischen Metastasen verabreicht [Huober et al. 2013 [48]] und verbessern die Lebensqualität durch Reduktion der Knochenschmerzen und die Überlebenszeit [Huober et al. 2013 [47]].

Zur palliativen Schmerztherapie bei disseminierter ossärer osteoblastischer und gemischtförmiger Metastasierung steht darüber hinaus die Behandlung mit **Radionukleotiden** bereit [Huober et al. 2013 [46]].

Ein lokaler Therapieansatz ist die **Bestrahlung** von Metastasen vor allem im Knochen und im Zentralnervensystem (ZNS). Desweiteren wird die Radiotherapie bei ausgeprägten Weichteilmastasen eingesetzt. Indikation besteht im Knochen bei starken lokalisierten Knochenschmerzen, bei Bewegungseinschränkungen, bei Frakturgefahr oder nach operativ versorgten pathologischen Frakturen und bei Rückenmarkskompression durch Metastasen [Huober et al. 2013 [45]]. Im ZNS gilt die Bestrahlung als Standardtherapie bei multiplen

Hirismetastasen und wird als Nachbestrahlung nach chirurgischer Resektion bei solitären Metastasen angewandt [Schütz et al. 2013 [121]]. Darüber hinaus scheinen primär metastasierte Mammakarzinompatientinnen mit viszeralen Metastasen aus einer primären lokoregionären Bestrahlung einen Überlebensvorteil zu haben [Bauerfeind et al. 2013 [9]].

Der **chirurgische Eingriff** ist eine weitere Möglichkeit der Lokalthherapie. Auch hier ist das oberste Ziel der Erhalt der Lebensqualität für die Patientin. Die Resektion des Primärherdes kann den Verlauf der Gesamterkrankung positiv beeinflussen. Bei lokalen Komplikationen wie Exulzeration, Infektion, Geruchsbildung oder aufgrund des Patientenwunsches ist die lokale operative Therapie indiziert [Bauerfeind et al. 2013 [9]]. Bei Knochenmetastasen gelten als absolute Operationsindikationen die pathologische Fraktur im Achsenskelett und Röhrenknochen mit Funktionseinschränkung sowie pathologische Frakturen mit spinaler oder radikulärer Kompression und die Kompression peripherer Nerven [Huober et al. 2013 [44]]. In ausgewählten Einzelfällen mit solitärer Leber- oder Lungenmetastasierung ist eine operative Resektion als letzter kurativer Therapieversuch möglich [Bauerfeind et al. 2013 [10]]. Auch eine singuläre Hirnmetastase kann radiochirurgisch oder neurochirurgisch entfernt werden [Schütz et al. 2013 [121]].

Für die Behandlung von Lebermetastasen stehen auch die transarterielle Chemoperfusion, die Chemoembolisation, die 'Selective internal radiation therapy' oder thermoablative Verfahren zur Verfügung. Sie werden jedoch bei der Systemerkrankung Mammakarzinom im Vergleich zu anderen Malignomen wie Darmkrebs sehr selten eingesetzt [Bauerfeind et al. 2013 [10]].

2.4 Nachsorge

Mit Abschluss der lokoregionären Primärbehandlung beginnt die Nachsorge [Janni et al. 2012 [51]]. Sie sollte in den ersten drei Jahren alle drei Monate stattfinden, im vierten und fünften Jahr alle sechs Monate und anschließend einmal jährlich [Janni et al. 2012 [50]]. Die Nachsorge umfasst bei der asymptomatischen Patientin die monatliche Selbstuntersuchung beider Mammae durch die Patientin selbst, die Anamnese, die körperliche Untersuchung einschließlich gynäkologischer Untersuchung, das Ansprechen psychosozialer Aspekte, die Unterstützung, Beratung und die Weitergabe von Informationen an die Patientin [Mundhenke et al. 2013 [78]]. Eine Mammographie und Mammasonographie sollte an der ipsilateralen Brust mindestens einmal halbjährlich stattfinden, an der kontralateralen Brust einmal jährlich. Nach fünf Jahren kann die apparative Diagnostik bei allen Patientinnen zwischen dem 50. und

70. Lebensjahre mit niedrigem Risiko in zweijährigen Intervallen durchgeführt werden, alle anderen Patientinnen werden weiterhin jährlich untersucht. Laboruntersuchungen und weitere bildgebende Verfahren werden nur bei klinischem oder radiologischen Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen durchgeführt [Janni et al. 2012 [50]].

Das Ziel der Nachsorge ist die Frühentdeckung potenziell kurabler Stadien wie intramammäre und lokoregionäre Rezidive, das kontralaterale Mammakarzinom und Zweitkarzinome. Hinzu kommen die Unterstützung der physischen und psychischen Gesundheit sowie der psychosozialen Rehabilitation durch Schulung und Beratung der Patientinnen [Mundhenke et al. 2013 [77]]. Ziel der Nachsorge ist es nicht, Fernmetastasen frühzeitig zu erkennen, da sich dadurch nach aktuellem Wissensstand kein Überlebensvorteil für die Patientin ergibt [Solomayer et al. 2014 [127]].

3. Ziel der Arbeit

Zu den Prognosefaktoren des frühen Mammakarzinom gab es in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Studien, die sich mit den unterschiedlichsten Faktoren beschäftigten. Dies führte dazu, dass die Therapie des Mammakarzinoms immer weiter individualisiert werden konnte und eine Übertherapie von Patientinnen mit niedrigem Risiko vermieden werden kann.

Jedoch bezogen sich nahezu alle Studien auf Patientinnen mit primärer Erkrankung ohne Fernmetastasierung.

Wie aussagekräftig sind jedoch die bekannten Prognosefaktoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, metastasiertem Mammakarzinom? Gibt es Faktoren, die beim metastasierten Mammakarzinom an Aussagekraft gewinnen oder verlieren?

Selbst die klassischen Prognosefaktoren gelten weithin als Standard, ohne dass sie jemals als primäres Studienziel in prospektiven Studien untersucht wurden. Immer neue Forschungsergebnisse, wie die der molekularen Tumorbologie, verändern das Verständnis für die Mammakarzinomkrankung. „Alte“ und „neue“ Prognosefaktoren werden im Kontext in wissenschaftlichen Kreisen intensiv und teilweise kontrovers diskutiert [Nitz et al. 2013 [94]]. Darüber hinaus bleibt Ihre Anwendbarkeit auf das metastasierte Krankheitsstadium unklar.

Vor diesem Hintergrund wird in der folgenden retrospektiven, nicht-selektiven Studie untersucht, wie evident sich die gängigen Prognosefaktoren des Mammakarzinoms an einem eigenen Kollektiv aus metastasierten Brustkrebspatientinnen des interdisziplinären Brustzentrums des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München erweisen. Dabei soll der Bogen von der Tumorbologie bis zur Therapie und Studienteilnahme gespannt werden. Darüber hinaus wird an dem Studienkollektiv ein Vergleich der Einflussfaktoren zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen vorgenommen. Alle Patientinnen wurden langfristig ambulant oder stationär vom Interdisziplinären Brustzentrum betreut.

Der Schwerpunkt der Auswertung des metastasiertem Studienkollektivs liegt auf der Untersuchung von Prognosefaktoren, die die Überlebenszeit ab dem Auftreten der Fernmetastasierung beeinflussen. Zusätzlich wird die Gesamtüberlebenszeit und das progressfreie Überleben untersucht.

4. Krankengut und Methoden

4.1 Patientinnen

Das Kollektiv setzt sich zusammen aus 364 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, welche in den Jahren 1998-2009 in der Frauenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München betreut wurden. Die Therapie und Behandlung fand sowohl unter stationären als auch unter ambulanten Bedingungen statt.

Von den 364 Patientinnen hatten bereits 144 bei der Primärdiagnose Fernmetastasen, 220 Patientinnen entwickelten im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen.

Die Patientinnen erhielten im Krankheitsverlauf verschiedenste Therapien und Therapiekombinationen aus Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, endokriner Therapie und Antikörpertherapie.

4.2 Einschlusskriterien

Es handelt sich bei den Patientinnen um eine unselektionierte Kohorte, die sich zwischen 1998 und 2009 aufgrund ihres metastasierten Mammakarzinoms in der Frauenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München behandeln ließen. Sie wurden mit Hilfe des klinikinternen SAP-Programms unter dem Kriterium der Fernmetastasierung herausgefiltert und die Krankengeschichte anhand der Unterlagen weitestgehend zurückverfolgt [siehe auch Kapitel 4.3]. Dies waren in einigen Fällen Jahrzehnte. Endpunkt der Studie bezüglich der Überlebensdaten war der 31.08.2013. Alle bis zu diesem Zeitpunkt nicht verstorbenen Patientinnen waren entweder in den sechs Monaten davor in ärztlicher Behandlung und damit lebend oder wurden bei den Meldeämtern entsprechend als lebend geführt. In die folgenden Berechnungen fließen sie als zensierte Daten mit ein.

Eingeschlossen in die Studie wurden schlussendlich 364 Patientinnen, von denen zum Stichtag am 31.08.2013 noch 49 Patientinnen am Leben und 307 Patientinnen bereits verstorben waren. Von den acht Patientinnen mit einem „lost to follow-up“ wurde jeweils das letzte dokumentierte Beobachtungsdatum verwendet.

4.3 Methoden

4.3.1 Klinisches Vorgehen

Bei allen ausgewählten Patientinnen wurden aus den im Kapitel 4.3.2 angegebenen Quellen eine Vielzahl von Daten erfasst. Die verschiedenen Daten der einzelnen Patientinnen wurden zusammen getragen und anschließend ausgewertet.

4.3.2 Datenerfassung

Die Erfassung der Daten aller Patientinnen erfolgte in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

Die Daten wurden aus dem klinikinternen SAP-System und Krankenakten sowie aus Dokumenten, Arztbriefen etc. entnommen, die auf dem Gyn-Server der Frauenklinik abgelegt waren.

Vervollständigt wurden die Datensätze mit Daten aus dem ODSeasy®-Dokumentationssystem. Dies ist eine spezielle Software zur Dokumentation von Krankheits- und Therapieverläufen gynäkologischer Patientinnen mit Schwerpunkt der Onkologie und insbesondere des Mammakarzinoms [asthenis® GmbH 2013 [5]]. Es findet in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar breite Anwendung.

Weitere Daten wurden aus dem Tumorregister München (TRM) entnommen. Dieses ist eine Einrichtung des Tumorzentrums München der beiden medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität München. Das Tumorregister München ist eine Datenbank, in die alle Versorgungsträger (Kliniken und niedergelassene Ärzte) aus Oberbayern sowie aus Stadt und Landkreis Landshut, Daten von Tumorpatienten einspeisen. Es wird am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) im Klinikum Großhadern geführt [Tumorregister München 2013 [141]].

Bei Patientinnen, bei denen zu Studienende am 31.08.2013 kein gesichertes Todesdatum vorlag und die nicht in den letzten sechs Monaten eine dokumentierte ärztliche Behandlung erhielten, wurde eine Melderegisterauskunft über die jeweilige Heimatgemeinde eingeholt. Somit konnte die Anzahl der „lost to follow-up“- Patientinnen mit acht Patientinnen sehr gering gehalten werden [siehe auch Kapitel 4.2 dieser Arbeit].

Die Studienteilnahme wurde mit Daten aus dem Studienbüro der Frauenklinik des Klinikums

rechts der Isar abgeglichen.

Bei der Datenerfassung wurden viele Kriterien der Tumorerkrankung zusammengetragen. Dies waren das Alter bei Erstdiagnose, das Alter bei Eintreten des Rezidivs und der Fernmetastasierung, die familiäre Disposition, der Menopausenstatus, verschiedene Tumorcharakteristiken im Sinne von bilateralen Erkrankungen und Zweit-Malignomen. Selbstverständlich wurden auch der Todeszeitpunkt beziehungsweise das letzte Beobachtungsdatum notiert, ebenso die Therapie bei Erstdiagnose (ED). Als Therapieoptionen wurden dabei die operative Therapie (BET oder Mastektomie), die Chemotherapie, die endokrine Therapie und die Radiatio unterschieden. Es wurden das TNM-Stadium (klinisch oder pathologisch) sowohl bei Ersterkrankung als auch beim Rezidiv erfasst, zudem die Zahl der entnommenen und metastasierten Lymphknoten sowie tumorbiologische Faktoren wie den Hormonrezeptorstatus, der Her2-Status und das Grading. Darüber hinaus konnten Angaben zur Fokalität und zum Auftreten eines Carcinoma in situ im Sinne einer EIC bei Ersterkrankung gewonnen werden.

4.3.3 Statistische Methoden

Die Datenerfassung erfolgte mit dem Tabellenprogramm Microsoft Excel 2007 in einer entsprechend den Anforderungen angelegten Tabelle mit den unter 4.3.2 genannten Parametern. Die biometrisch-statistische Auswertung sowie die graphische Umsetzung erfolgte nach dem Datenimport mit dem Statistikprogramm SPSS Version 22.0.0.

Durch die Vielzahl der gesammelten Daten ergab sich die Möglichkeit, mit Hilfe des SPSS-Programms verschiedene Gruppenvariablen zu bilden und die unterschiedlichen Parameter nach Gruppen getrennt zu betrachten. Zudem konnten für jeden einzelnen Faktor des Mammakarzinoms der Einfluss auf das Gesamtüberleben sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für jeweiligen Gruppen des Kollektivs berechnet werden.

In der Studie war das angestrebte Zielereignis negativ, das heißt gesucht war der Eintritt des Todes der Patientin. Von den 364 Studienpatientinnen waren bei Studienende am 31.08.2013 bereits 307 Frauen (84,3%) verstorben, davon war bei fünf Patientinnen ein nicht tumorbedingter Tod dokumentiert (1,4%). 49 Patientinnen (13,5%) waren zum Studienende noch am Leben. Weitere acht Patientinnen (2,2%) gingen in der Beobachtungszeit verloren im Sinne eines „lost to follow-up“. Somit gingen insgesamt 57 Patientinnen (15,7%) als zensierte Daten in die Berechnungen ein [Ziegler et al. 2007a [152]].

Für die folgenden, statistischen Methoden wurde in dieser Studie stets ein Konfidenzintervall von $p=0,95$ (95%) angenommen, wenn die Nullhypothese zutrifft und abgelehnt, wenn $p<0,05$ (5%) ist. Als Nullhypothese wurde festgelegt, dass kein Einfluss auf die Überlebenszeit durch die zu untersuchende Variable vorlag. Bei Werten von $p<0,05$ konnte die Nullhypothese widerlegt werden und ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den Vergleichsgrößen bzw. -Gruppen nachgewiesen werden [Ziegler et al. 2007b [157]].

4.3.3.1 Der Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test ist ein statistischer Test zur Untersuchung von Häufigkeiten in zwei oder mehreren verschiedenen Gruppen, welche voneinander unabhängig sein müssen. Dies sind in unserer Studie primär und sekundäre Mammakarzinome. Darüber hinaus können mit dem Chi-Quadrat-Test mehr als zwei Zielgrößen miteinander verglichen werden. Er wird bei Stichproben mit einem Umfang von $n>60$ angewandt, dadurch ist er für das vorliegende Studienkollektiv sehr gut geeignet [Prel et al. 2010 [104], Gabler Wirtschaftslexikon Version10 [131]].

4.3.3.2 Die Kaplan-Meier-Methode

Die Berechnung der Überlebenszeit erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Methode. Diese Methode ist aufgrund ihrer Eigenschaft, dass jede Patientin mit ihrem individuellen Erkrankungsintervall in die Berechnung einfließt und es kein gemeinsames Anfangs- und Enddatum für die Berechnungen geben muss, für das unselektierte Kollektiv besonders geeignet. Die Kaplan-Meier-Methode geht von der Annahme aus, dass in der Studienkohorte die Prognose für alle Patientinnen unabhängig vom Rekrutierungszeitpunkt gleich ist [Ziegler et al. 2007a [152]] und dass die Ereignisse die Beobachtungsintervalle definieren [Ziegler et al. 2007a [151]]. Über die Berechnung von bedingten Wahrscheinlichkeiten für das Überleben wird eine Gesamtwahrscheinlichkeit berechnet [Ziegler et al. 2007a [151]].

4.3.3.3 Der Log-Rang-Test

Der Log-Rang-Test gehört zu den nicht parametrischen Tests, ist ein Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse und wird für Gruppenvergleiche verwendet. Es können zwei oder mehrere Gruppen verglichen werden. Er findet somit auch in dieser Studie Anwendung. Für die gleichzeitige Untersuchung unterschiedlicher Einflussvariablen eignet er sich nicht. Hierfür wird die Cox-Regression verwendet [siehe Kapitel 4.3.3.3 dieser Arbeit] [Ziegler et al. 2007b [156]].

Verwendet wird der Log-Rang-Test, um signifikante Unterschiede zwischen zwei oder mehreren Beobachtungsgruppen aufzuzeigen. Zwischen den zu vergleichenden Gruppen unterscheidet sich das Mortalitätsrisiko signifikant, wenn $p < 0,05$ ist [Ziegler et al. 2007b [157]] [siehe auch Kapitel 4.3.3 dieser Arbeit].

4.3.3.4 Das Regressionsmodell von Cox

Die Cox-Regression wird eingesetzt, um den gleichzeitigen Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable zu untersuchen. Es generiert eine Schätzung des Therapieeffekts auf die Überlebenszeit unter dem Einfluss weiterer Faktoren. Somit kann ein unmittelbares Risiko für jede Person hinsichtlich Tod oder einem anderen interessierendem Ereignis abgeschätzt werden, ohne dass feste Beobachtungszeiträume gegeben sein müssen. Damit ist sie für die statistische Auswertung der vorliegenden Studie eine gut geeignete statistische Methode [Ziegler et al. 2007b [155]].

Die Hazard-Funktion ist die Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit, dass einer Person innerhalb eines kleinen Zeitintervalls das Zielereignis - wie zum Beispiel der Tod - widerfährt, wenn sie bis zum Beginn des Zeitintervalls überlebt hat [Ziegler et al. 2007b [155]]. Im Cox-Modell wird die Hazard-Funktion in Abhängigkeit der Einflussvariablen betrachtet [Ziegler et al. 2007b [154]] und in der Einheit der beobachteten Variablen angegeben [Ziegler et al. 2007b [153]].

In dieser Studie wird für die Berechnung der Cox-Regression die Likelihoodquotienten-Methode (LR-Methode) angewendet, da sie am wenigsten auf einer Normalverteilungsannahme der Parameterschätzungen basiert. Die Modellselektion findet per schrittweisem Ausschluss (rückwärts) von Kovariablen im Modell statt. Zunächst sind demnach alle Einflussfaktoren im Modell enthalten, dann werden die Variablen mit dem größten p-Wert Schritt für Schritt aus dem Modell ausgeschlossen. Das wird so lange fortgeführt, bis kein Einflussfaktor mehr übrig ist, dessen p-Wert größer als ein spezifizierter Wert ist. Dieser spezifizierte Wert für die Aufnahme beziehungsweise den Ausschluss von Prognosefaktoren wird in dieser Studie zwischen 0,05 und 0,1 festgelegt [Mittlböck 2006 [75]].

5. Ergebnisse

5.1 Epidemiologische Grunddaten des Kollektivs

In diesem Kapitel folgt die Beschreibung der epidemiologischen Grunddaten des Studienkollektivs sowie die deskriptive tabellarische Darstellung einiger Eigenschaften des Kollektivs.

Für alle Parameter wird zunächst die Verteilung der jeweiligen Eigenschaft im Gesamtkollektiv beschrieben, anschließend die Verteilung in den beiden Gruppen von primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen getrennt betrachtet. Zudem wird für jeden Faktor mittels Chi-Quadrat-Test geprüft, ob sich in der Verteilung zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen signifikante Unterschiede ergeben. Die genauen Zahlen sind im Kapitel 9.1 im Anhang dieser Arbeit tabellarisch aufgelistet.

5.1.1 Primäre oder sekundäre Metastasierung

In dem Gesamtkollektiv von 364 fanden sich 144 Patientinnen mit primär und 220 Patientinnen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom. Von den Patientinnen mit primär metastasierten Brustkrebs waren bei Studienende 118 (81,9%) verstorben, während bei den sekundär metastasierten 189 verstorben waren (85,9%). Insgesamt waren 307 Frauen zum Studienende verstorben (84,3%), nur fünf davon (1,4%) starb nicht an direkten oder indirekten Folgen der Tumorerkrankung, bei 20,1% der Patientinnen fand sich keine Angabe zur Todesursache. Bei den primär metastasierten Mammakarzinomen starben 107 (74,3%) der Frauen tumorbedingt, eine Frau (0,7%) an einer anderen Ursache und bei 36 (25,0%) fand sich keine Angabe zur Todesursache. Von den Patientinnen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom verstarben 179 (81,4%) der Frauen tumorbedingt, bei 4 (1,8%) gab es eine andere Todesursache und bei 37 (16,8%) der Frauen konnte keine Todesursache gefunden werden. Zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen bestand bezüglich der Häufigkeit des tumorbedingten Todes kein signifikanter Unterschied ($p=0,424$).

Tod	Eingetreten		Tumorbedingt		Nicht tumorbedingt		Keine Angabe	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	84,3	307	78,6	286	1,4	5	20,1	73
Primär metastasiert	81,9	118	74,3	107	0,7	1	25,0	36
Sekundär metastasiert	85,9	189	81,4	179	1,8	4	16,8	37

Tabelle 5: Todeseintritt und Todesursache der Patientinnen

5.1.2 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms war 58,0 Jahre mit einem Median von 58,0 Jahren (n=364). Bei Erstdiagnose von Fernmetastasen war das Durchschnittsalter 60,1 Jahre, der Median 61,0 Jahre (n=340), wobei für 24 Patientinnen kein Datum für den Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung zu finden war. Insgesamt war im Studienkollektiv das Alter bei Fernmetastasierung im Median und Mittelwert annähernd gleich, sowohl im Gesamtkollektiv, als auch bei primär und sekundär metastasierten Frauen.

Altersverteilung		n	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum
Gesamtkollektiv	ED	364	58	58,0	23,0	88,0
	M1	340	61	60,1	25,0	94,0
	Tod	307	64	63,1	27,0	94,0
Primär metastasiert	ED	144	60	60,1	34,0	88,0
	Tod	118	63	63,0	34,0	91,0
Sekundär metastasiert	ED	220	56	56,6	23,0	88,0
	M1	196	61	60,2	25,0	94,0
	Tod	189	64	63,1	27,0	94,0

Tabelle 6: Altersverteilung des Studienkollektivs in Jahren

Die Altersverteilung des Studienkollektivs bei Erstdiagnose wird an dieser Stelle noch einmal en détail in den beiden großen Gruppen der Patientinnen mit primären oder sekundären Fernmetastasen begutachtet.

Bei den 144 primär metastasierten Erkrankten war das Durchschnittsalter bei ED 60,1 Jahre und der Altersmedian bei 60 Jahren, wobei diese beiden Werte definitionsgemäß auch den Werten bei Fernmetastasierung entsprechen. Die jüngste Patientin war zu Erkrankungsbeginn 34 Jahre alt, die Älteste 88 Jahre alt.

Unter den 220 sekundär Erkrankten war bei ED das Durchschnittsalter 56,6 Jahre und der Median bei 56,0 Jahren. Die jüngste Patientin erkrankte mit 23 Jahren, die Älteste mit 88 Jahren an Brustkrebs. Zum Alter beim Einsetzen der Fernmetastasierung lagen für 196 Patientinnen Daten vor, wobei die Patientinnen im Verlauf ihrer Erkrankung im Durchschnitt mit 60,2 Jahren an Fernmetastasen erkrankten bei einem Median von 61 Jahren. Somit erkrankten unsere sekundär metastasierten Studienpatientinnen im Durchschnitt nach 3,5 Jahren, bei einem Median von fünf Jahren, nach Erstdiagnose an Fernmetastasen. Die jüngste Frau bekam im Alter von 25 Jahren Fernmetastasen, die älteste Frau mit 94 Jahren.

Zur Vereinfachung des Faktors 'Alter' wird im Folgenden das Kollektiv in drei Altersklassen unterteilt. Die Altersklasse A umfasst Patientinnen jünger als 40 Jahre, Gruppe B die 40-60 Jährigen und Gruppe C die über 60 Jahre alten Patientinnen.

Gruppe	Alter in Jahren
A	< 40
B	40-60
C	>60

Tabelle 7: Alter der Patientinnen: Einteilung der Gruppen

Insgesamt waren bei der Erstdiagnose 10,2% der Patientinnen jünger als 40 Jahre, 45,1% zwischen 40 und 60 Jahren und 44,8% älter als 60 Jahre.

Von den 144 primär Metastasierten waren bei der Erstdiagnose 6,3% der Patientinnen unter 40 Jahren, 43,8% der Patientinnen zwischen 40 und 60 Jahren und 50,0% der Patientinnen über 60 Jahre alt. Dies entspricht definitionsgemäß auch den Zahlen beim Vorliegen der Fernmetastasierung. Bei den 220 sekundär Metastasierten waren bei ED 12,7% der Patientinnen jünger als 40 Jahre, 45,9% der Patientinnen waren zwischen 40 und 60 Jahren alt und 41,4% der Patientinnen waren älter als 60 Jahre. Die Altersverteilung bei Erstdiagnose zwischen primär und sekundär metastasierten war nicht signifikant ($p=0,077$) unterschiedlich.

Altersverteilung ED	n	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	10,2	37	45,1	164	44,8	163
Primär metastasiert	144	6,3	9	43,8	63	50,0	72
Sekundär metastasiert	220	12,7	28	45,9	101	41,4	91

Tabelle 8: Altersverteilung bei Erstdiagnose

Im Gesamtkollektiv waren 5,8% der Patientinnen beim Auftreten von Fernmetastasen jünger als 40 Jahre, 40,7% zwischen 40 und 60 Jahren alt und 49,5% älter als 60 Jahre.

Betrachtet man die Altersverteilung bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen beim Vorliegen von Fernmetastasen (M1), so gleicht sich die Verteilung der Gruppen A und C den primär metastasierten Mammakarzinomen an. 5,5% der Frauen sind bei M1 jünger als 40 Jahre, 38,6% der Frauen zwischen 40-60 Jahren und 49,1% der Frauen älter als 60 Jahre. Für 6,8% der Frauen findet sich keine Angabe zum Alter bei Fernmetastasierung. Die Altersverteilung bei Fernmetastasierung war zwischen primär und sekundär metastasierten Patientinnen nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,885$).

Altersverteilung M1	n	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	5,8	21	40,7	148	49,5	180	4,1	15
Primär metastasiert	144	6,3	9	43,8	63	50,0	72	0	0
Sekundär metastasiert	220	5,5	12	38,6	85	49,1	108	6,8	15

Tabelle 9: Altersverteilung bei Fernmetastasierung

Altersverteilung

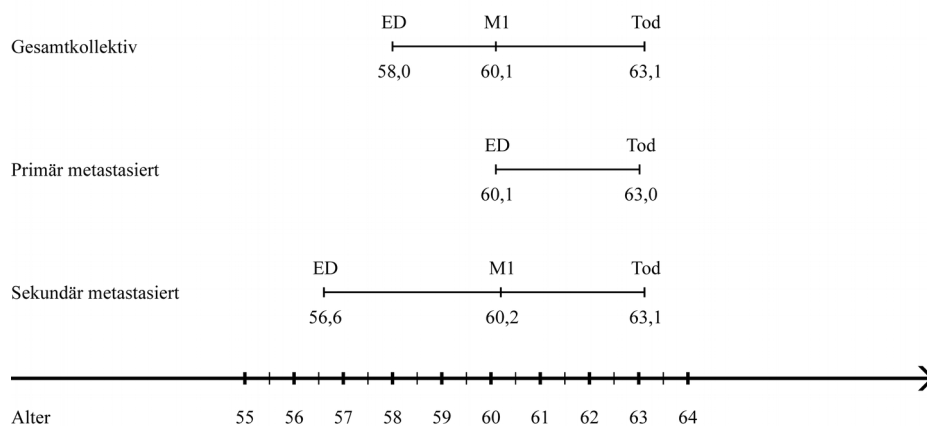


Abbildung 1: Übersicht über die Altersverteilung des Studienkollektivs (Mittelwerte in Jahren)

5.1.3 Menopausenstatus

Der in der Studie angegebene Menopausenstatus bezieht sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose. Im Studienkollektiv waren 26,6% der Patientinnen prämenopausal, 69,5% postmenopausal und 3,3% perimenopausal, bei 0,5% fand sich hierzu keine Angabe (n=364).

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome lagen bei 142 von 144 Patientinnen Daten zum Menopausenstatus bei ED vor. 22,2% der Patientinnen waren prämenopausal, 73,6% postmenopausal und 2,8% perimenopausal. Bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen lagen von allen 220 Patientinnen Daten zum Menopausenstatus bei ED vor. 29,5% der Frauen waren prämenopausal, 66,8% postmenopausal und 3,6% perimenopausal. Die Verteilung des Menopausenstatus bei primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen war nicht signifikant verschieden ($p=0,284$).

Menopausenstatus	n	Prä-menopausal		Peri-menopausal		Post-menopausal		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	26,6	97	3,3	12	69,5	253	0,5	2
Primär metastasiert	144	22,2	32	2,8	4	73,6	106	1,2	2
Sekundär metastasiert	220	29,5	65	3,6	8	66,8	147	0	0

Tabelle 10: Menopausenstatus der Patientinnen

5.1.4 Studienteilnahme

Die Studienteilnahme konnte anhand von Studienprotokollen für alle Patientinnen festgestellt werden. 17,6% der Patientinnen nahmen an Studien teil. Bei den primär metastasierten Patientinnen waren es 11,1%, während es bei den sekundär metastasierten Patientinnen mit 21,8% knapp doppelt so viele Studienteilnehmerinnen gab. Der Unterschied der Studienteilnahme zwischen primär und sekundär metastasierten Patientinnen war signifikant ($p=0,009$).

Studienteilnahme	n	Teilgenommen		Nicht teilgenommen	
		%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	17,7	64	82,4	300
Primär metastasiert	144	11,1	16	88,9	128
Sekundär metastasiert	220	21,8	48	78,2	172

Tabelle 11: Studienteilnahme der Patientinnen

5.1.5 Bilaterales Mammakarzinom

Im Gesamtkollektiv hatten 4,1% der Patientinnen ein bilaterales synchrones Mammakarzinom, 6,6% der Patientinnen entwickelten im Verlauf ein kontralaterales Mammakarzinom. 2,2% der Patientinnen flossen mit Ihrem aktuellen Mammakarzinom in die Studie ein, erkrankten aber bereits im Vorfeld an einem Mammakarzinom, wozu jedoch keine Daten vorlagen.

In der Gruppe der 144 primär metastasierten Mammakarzinome hatten 6,9% der Patientinnen ein bilaterales, synchrones Mammakarzinom und bei 3,5% der Patientinnen war ein kontralaterales Mammakarzinom in der Vorgeschichte bekannt, zu dem jedoch keine weiteren Daten vorlagen. Bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen hatten 2,3% der Patientinnen ein bilaterales synchrones Mammakarzinom und 1,4% ein Mammakarzinom in der Vorgeschichte (zudem wiederum keine Daten vorlagen). 10,9% der Patientinnen entwickelten im Verlauf ein kontralaterales Mammakarzinom. Die bilateralen, synchronen Mammakarzinome waren signifikant häufiger bei primär metastasierten Patientinnen ($p=0,028$), die kontralateralen Mammakarzinome im Verlauf waren signifikant häufiger bei sekundär metastasierten Mammakarzinomen ($p=0,000$). Für die kontralateralen Mammakarzinome in der Vorgeschichte gab es keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung auf beide Gruppen ($p=0,180$).

Bilaterales Mamma- karzinom	n	Synchron		Kontralateral in Vorgeschichte		Kontralateral im Verlauf	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	4,1	15	2,2	8	6,6	24
Primär metastasiert	144	6,9	10	3,5	5	0	0
Sekundär metastasiert	220	2,3	5	1,4	3	10,9	24

Tabelle 12: Patientinnen mit bilateralem Mammakarzinom

5.1.6 Familiäre Disposition

Das Kriterium der familiären Disposition wurde im Rahmen der Studie vereinfacht. Als mögliche familiäre Disposition für Brustkrebs wurde in dieser Studie die Brustkrebserkrankung von mindestens einer Person im maximal 2. Verwandtschaftsgrad definiert. Eine mögliche Disposition für andere Malignome wurde in der Studie als mindestens eine, an einem Malignom erkrankte Person im maximal 2. Verwandtschaftsgrad, definiert. Patientinnen, die die Einschlusskriterien für beide Dispositionen erfüllten, wurden nur unter der familiären Disposition für Brustkrebs aufgeführt. Insgesamt wiesen 11,3% der Patientinnen eine Disposition für ein Mammakarzinom auf, 9,1 % eine Disposition für andere Malignome. Bei 58,2% der Frauen war keine familiäre Disposition bekannt, bei 21,4% fand sich diesbezüglich keine Angabe.

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome war bei 69,4% der Patientinnen keine familiäre Disposition für Brustkrebs bekannt, bei 6,9% der Frauen lag eine familiäre Disposition für Brustkrebs vor und bei ebenso 6,9% fand sich eine Disposition für andere maligne Tumore. Bei 16,7% der Patientinnen fanden sich keine Daten zur Familienanamnese.

Bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen fanden sich bei 24,5 % der Patientinnen keine Daten zu einer möglichen familiären Disposition. 50,9% der Patientinnen wiesen keinen Anhalt für eine familiäre Disposition auf, 14,1% der Patientinnen hatten eine Disposition für Mammakarzinome und 10,5% der Frauen eine Disposition für andere Malignome. Sekundär metastasierte Mammakarzinome waren signifikant häufiger mit einer familiären Disposition vergesellschaftet ($p=0,009$).

Familiäre Disposition	n	Brustkrebs		Andere Malignome		Keine Disposition		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	11,3	41	9,1	33	58,2	212	21,4	78
Primär metastasiert	144	6,9	10	6,9	10	69,4	100	16,7	24
Sekundär metastasiert	220	14,1	31	10,5	23	50,9	112	24,5	54

Tabelle 13: Patientinnen mit genetischer Disposition

5.1.7 Auftreten in Verbindung mit anderen Malignomen

Im Studienkollektiv waren 4,1% der Patientinnen bereits vor ihrer Brustkrebsdiagnose an einem anderen Malignom erkrankt, 2,7% der Frauen erlitten ein weiteres Malignom im Verlauf ihrer Erkrankung.

2,1% der Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom erkrankten im Verlauf an einem zusätzlichem Malignom, 2,8% der Patientinnen dieser Gruppe litten vor Auftreten des Mammakarzinoms bereits einmal an einem anderen Malignom. Von den 220 Patientinnen mit sekundärem Mammakarzinom erkrankten im Verlauf sieben Patientinnen an einem anderen Malignom (3,2%), 11 Patientinnen erkrankten vor Ihrem Mammakarzinoms bereits an einem anderen Malignom (5,0%). Die Häufigkeiten von Malignomen im Verlauf und in der Vorgeschichte unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,531$ und $p=0,297$).

	n	Anderes Malignom im Verlauf		Zustand nach anderem Malignom	
		%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	2,7	10	4,1	15
Primär metastasiert	144	2,1	3	2,8	4
Sekundär metastasiert	220	3,2	7	5,0	11

Tabelle 14: Patientinnen im Zusammenhang mit anderen Malignomen

5.2 Tumorcharakteristika und -klassifikationen

Zu den Tumorcharakteristika wurden verschiedene Parameter gewonnen, deren Verteilung in den folgenden Punkten kurz erläutert werden soll. Die Beschreibung der gewonnenen Daten wird in der bisherigen Reihenfolge (Gesamtkollektiv, primär und abschließend sekundär metastasierte Mammakarzinome) fortgesetzt.

5.2.1 Grading

Insgesamt war das Grading der Studienpatientinnen zum Großteil mäßig differenziert (29,4%) und schlecht differenziert (61,8%). Bei wenigen Tumoren war kein Grading bekannt (6,0%), beim geringsten Teil der Patientinnen war das Grading der Tumorzellen bei Erstdiagnose gut differenziert (2,7%).

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome lagen bei 91,7% der Patientinnen Daten zum Grading des Tumors vor. Ein gut differenzierter G1-Tumor wurde in dieser Gruppe bei 3,5% der Patientinnen diagnostiziert, ein mäßig differenzierter G2-Tumor bei 28,5% der Frauen und ein schlecht differenzierter G3-Tumor bei 59,7% der Frauen. Bei den 220 Patientinnen mit sekundärem Mammakarzinom lagen bei 95,5% Angaben zum Grading vor. Hier hatten 2,3% der Frauen einen G1-Tumor, 30,0% der Frauen einen G2-Tumor und 63,2% der Frauen einen G3-Tumor. Die Verteilung des Gradings auf die Gruppen primär und sekundär metastasierter Mammakarzinome unterschied sich nicht signifikant ($p=0,754$).

Grading	n	G1		G2		G3		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	2,7	10	29,4	107	61,8	225	6,0	22
Primär metastasiert	144	3,5	5	28,5	41	59,7	86	8,3	12
Sekundär metastasiert	220	2,3	5	30,0	66	63,2	139	4,5	10

Tabelle 15: Verteilung des Grading der Mammakarzinome

Grading des Rezidivs

Nur bei 51 Patientinnen (14,0%) des Studienkollektivs fand sich eine Angabe des Grading eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase. Davon waren 66,7% schlecht differenzierte G3-Tumore, 31,4% G2-Tumore und 2,0% gut differenzierte G1-Tumore.

Bei 11,1% (n=16) der primär und bei 15,9% (n=35) der sekundär metastasierten

Mammakarzinome war das histologische Grading eines Rezidives dokumentiert. In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome fielen dabei 31,3% auf ein G2- und 68,8% auf ein G3-Grading. Ein G1-Grading eines Rezidivs kam hier nicht vor. Sekundär metastasierte Frauen wiesen in 31,4% der Fälle ein G2- und in 65,7% der Fälle ein G3-Grading auf. Gut differenziert war nur ein einziges Rezidiv (2,9%). Die Verteilung des Grading beim Rezidiv war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,790$).

Grading Rezidiv	n	G1		G2		G3	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	51	0,2	1	31,4	16	66,7	34
Primär metastasiert	16	0	0	31,3	5	68,8	11
Sekundär metastasiert	35	2,9	1	31,4	11	56,7	23

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung des Grading beim Rezidiv

5.2.2 Tumorausdehnung

Die Tumorausdehnung [siehe auch Kapitel 2.4.1.3] wurde der T-Klassifikation entnommen. Bei initial nicht operierten Patientinnen wurde die klinische Einstufung (cT), bei operierten Patientinnen die Daten des Operationspräparates angegeben (pT). Insgesamt litten initial 21,2% der Frauen unter einem fortgeschrittenem T4-Tumor, 10,2% unter einem T3-Tumor und 39,3% an einem T2-Tumor. Etwa ein Fünftel der Patientinnen (22,0%) hatten initial einen T1-Tumor und bei 6,6% der Frauen fehlte jegliche Angabe zum initialem T-Stadium. Bei 0,8% der Frauen war nach neoadjuvanter Therapie kein Nachweis eines Primärtumors mehr möglich (T0).

Von den 144 Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom lagen bei 123 Frauen Informationen zum T-Stadium vor. Bei einer Patientin konnte nach neoadjuvanter Therapie kein Tumor mehr festgestellt werden entsprechend 0,7%, bei 9,0% der Patientinnen wurde ein Tumor im T1-Stadium diagnostiziert, bei 27,1% der Patientinnen ein T2-Tumor, bei 9,7% ein T3-Tumor und bei weiteren 38,3% der Patientinnen ein T4-Tumor. Bei den 220 Patientinnen mit sekundärem Mammakarzinom lagen 217 Datensätze zum T-Stadium vor. Auch hier konnte bei zwei Patientinnen nach neoadjuvanter Therapie kein Primärtumor nachgewiesen werden, entsprechend 0,9%. Bei 30,5% der Frauen wurde ein T1-Tumor festgestellt, bei 47,3% der Frauen ein T2-Tumor, bei 10,5% ein T3-Tumor und bei weiteren 9,5% der Frauen ein T4-Tumor. Die Verteilung der Tumorausdehnung unterschied sich zwischen primär und sekundär metastasierten Patientinnen signifikant ($p=0,000$).

Tumor- ausdehnung	n	T0		T1		T2		T3		T4		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	0,8	3	22,0	80	39,3	143	10,2	37	21,2	77	6,6	24
Primär metastasiert	144	0,7	1	9,0	13	27,1	39	9,7	14	38,9	56	14,6	21
Sekundär metastasiert	220	0,9	2	30,5	67	47,3	104	10,5	23	9,5	21	1,4	3

Tabelle 17: Tumorausdehnung im Studienkollektiv

5.2.3 Nodalstatus

In unserer Studie wurde für die Zuordnung zu einem Nodalstatus im Falle einer operativ gewonnenen Histologie deren Ergebnis verwendet (pN), bei nicht operierten Patientinnen wurde die klinische Einordnung (cN) verwendet. Im Gesamtkollektiv wiesen 23,6% der Patientinnen initial ein N0-Stadium auf, 37,6% ein N1- Stadium, 14,3% ein N2-Stadium und 9,1% ein N3-Stadium. Bei 15,4% der Patientinnen fand sich keine Angabe zum initialen Lymphknotenstatus.

In der Gruppe der 144 primär metastasierten Mammakarzinome lagen bei 69,4% der Frauen Daten zur N-Klassifikation vor. Bei 11,1% der Frauen fand sich demnach kein Hinweis auf eine Lymphknotenmetastasierung im Operationspräparat oder klinisch, bei 33,3% der Frauen fand sich eine Metastasierung im Stadium N1, bei 16,0% der Frauen im Stadium N2 und bei weiteren 9,0% der Frauen eine Metastasierung im Stadium N3. Von den 220 Patientinnen mit sekundär metastasierten Mammakarzinom lagen bei 94,5% der Patientinnen Angaben zur N-Klassifikation vor. Bei 31,8% der Frauen gab es keinen Hinweis auf eine regionale lymphogene Metastasierung, bei 40,5% der Frauen fand sich das Stadium N1, bei 13,2% der Frauen das Stadium N2 und das Stadium N3 bei 9,1% der Frauen. Der initiale Nodalstatus unterschied sich zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen signifikant mit einem p-Wert von 0,008.

Nodalstatus	n	N0		N1		N2		N3		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	23,6	86	37,6	137	14,3	52	9,1	33	15,4	56
Primär metastasiert	144	11,1	16	33,3	48	16,0	23	9,0	13	30,6	44
Sekundär metastasiert	220	31,8	70	40,5	89	13,2	29	9,1	20	5,5	12

Tabelle 18: Nodalstatus im Studienkollektiv

Bei allen Patientinnen wurde im Falle einer operativen Entfernung von Lymphknoten auch die Anzahl der entfernten und der vom Karzinom befallenen Lymphknoten festgehalten. Für die Auswertung wurden die Patientinnen nicht nur wie gehabt in primär und sekundär metastasierte Mammakarzinome eingeteilt, sondern je nach Anzahl der entfernten und metastasierten Lymphknoten auch in verschiedene Gruppen. Gruppe 1 enthält dabei die Patientinnen mit 1-3 untersuchten Lymphknoten, Gruppe 2 mit 4-9 untersuchten Lymphknoten und Gruppe 3 mit 10-15 untersuchten Lymphknoten. In die Gruppe 4 wurden Patientinnen mit 16-22 untersuchten Lymphknoten zusammengefasst, in Gruppe 5 mit mindestens 23 und mehr Lymphknoten. Gruppe 6 umfasst all jene Patientinnen, bei denen sich in der histologischen Untersuchung keine Lymphknotenmetastasen fanden.

Gruppe	Anzahl untersuchter Lymphknoten
1	1-3
2	4-9
3	10-15
4	16-22
5	> 22
6	0 mit Metastasen
7	0 entfernt
8	Keine Angabe

Tabelle 19: Anzahl untersuchter Lymphknoten: Einteilung der Gruppen

5.2.3.1 Entfernte Lymphknoten

Zunächst wurde die Verteilung der Patientinnen unter dem Gesichtspunkt der entfernten Lymphknoten betrachtet. Insgesamt wurden bei einem Fünftel der Patientinnen keine Lymphknoten entfernt (19,8%), bei 10,2% fand sich keine Angabe. Bei weniger als 10% der Patientinnen wurden weniger als 10 Lymphknoten entfernt (Gruppe 1: 3,0%; Gruppe 2: 7,1%), bei 8,8% der Patientinnen wurden mehr als 22 Lymphknoten entfernt. Der Hälfte und damit dem Großteil der Patientinnen wurden zwischen 10 und 22 Lymphknoten entfernt (Gruppe 3: 28,6%; Gruppe 4: 22,5%).

Lymphknoten	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gruppe 4		Gruppe 5		Keiner entfernt		Keine Angabe	
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	3,0	11	7,1	26	28,6	104	22,5	82	8,8	32	19,8	72	10,2	37
Primär metastasiert	4,9	7	5,6	8	19,4	28	12,5	18	2,1	3	41,7	60	13,9	20
Sekundär metastasiert	1,8	4	8,2	18	34,5	76	29,1	64	13,2	29	5,5	12	7,7	17

Tabelle 20: Verteilung der Patientinnen mit entfernten Lymphknoten

Bei den primär metastasierten Mammakarzinomen wurden beim Großteil der Patientinnen mit 41,7% keine Lymphknoten entfernt und bei 13,9% fand sich hierzu keine Angabe. In Gruppe 3 mit 10-15 entfernten Lymphknoten fand sich rund ein Fünftel der Patientinnen (19,4%), in Gruppe 4 12,5% der Patientinnen. Die lokal weniger radikal operierten Patientinnen aus Gruppe 2 und Gruppe 1 waren mit 5,6% beziehungsweise 4,9% vertreten, am Seltensten fanden sich mit 2,1% Patientinnen, denen mindestens 23 Lymphknoten entfernt wurden.

Zu den sekundär metastasierten Mammakarzinomen waren bei 7,5% der Patientinnen keine Angaben zu einer möglichen Lymphknoten-Exstirpation vorhanden, bei 5,5% der Frauen wurden keine Lymphknoten entfernt. Bei rund einem Drittel der Frauen wurden 10-15 Lymphknoten entfernt (34,5%), bei 29,1% der Frauen 16-22 Lymphknoten und bei 13,2% der Frauen mehr als 22 Lymphknoten. 8,2% entfielen auf Gruppe 2, am kleinsten war Gruppe 1 mit 1,8% und 1-3 entfernten Lymphknoten. Die Unterschiede in der Anzahl entfernter Lymphknoten zwischen primär und sekundär metastasiertem Mammakarzinom war signifikant ($p=0,000$).

5.2.3.2 Metastasierte Lymphknoten

Es folgt die Verteilung der Patientinnen in die verschiedenen Gruppen vom Karzinom befallener Lymphknoten. Hier wurden die Patientinnen, die keine Lymphknotenexzision bekamen oder sich keine Angabe dazu fand, herausgenommen, so dass die folgenden Angaben auf die verbliebenen 255 Frauen bezogen sind. Insgesamt wiesen knapp ein Drittel der Patientinnen, denen Lymphknoten entfernt wurden, keine Lymphknotenmetastasen auf (28,6%), etwa die Hälfte hatte weniger als 10 befallene Lymphknoten (Gruppe 1: 25,5%; Gruppe 2: 22,7%). 12,5% der Frauen hatten 10-15 Lymphknotenmetastasen, gute 10% der Frauen wiesen mehr als 15 Lymphknotenmetastasen auf (Gruppe 4: 7,1%; Gruppe 5: 3,5%).

Lymphknoten metastasiert	n	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gruppe 4		Gruppe 5		Gruppe 6	
		%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	255	25,5	65	22,7	58	12,5	32	7,1	18	3,5	9	28,6	73
Primär metastasiert	64	21,9	14	28,1	18	18,8	12	9,4	6	1,6	1	20,3	13
Sekundär metastasiert	191	26,7	51	20,9	40	10,5	20	6,3	12	4,2	8	31,4	60

Tabelle 21: Verteilung der Patientinnen nach metastasierten Lymphknoten

Bei den primär metastasierten Patientinnen waren ein Fünftel der Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen, ein weiteres Fünftel entfielen auf Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten und auf Patientinnen mit 10-15 befallenen Lymphknoten. Ein Drittel der Patientinnen wies 4-9 metastasierte Lymphknoten auf. Genauso wie im Gesamtkollektiv hatten auch rund 10% der Patientinnen mehr als 15 befallene Lymphknoten (Gruppe 4: 9,4%; Gruppe 5: 1,6%).

In dem Anteil der sekundär metastasierten Mammakarzinome wies knapp ein Drittel der Patientinnen keine Lymphknotenmetastasen auf, ein Viertel der Patientinnen hatte 1-3 Lymphknotenmetastasen und 10,5% hatten 10-15 metastasierte Lymphknoten. Auch hier litten rund 10% der Frauen an mehr als 15 Lymphknotenmetastasen (Gruppe 4: 6,3%; Gruppe 5: 4,2%). Insgesamt zeigte sich bei der Anzahl metastasierter Lymphknoten eine signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen ($p=0,000$).

5.2.3.3 Mittelwerte und Mediane operierter Lymphknoten

Im Folgenden sollen kurz die Mittelwerte und Mediane der Anzahl entfernter und metastasierter Lymphknoten betrachtet werden. Insgesamt wurden bei 255 Patientinnen Lymphknoten entfernt, bei 250 Patientinnen war ein histologisches Ergebnis bekannt. Durchschnittlich wurden demnach im Studienkollektiv 15,2 Lymphknoten entfernt bei einem Median von 14 Lymphknoten. Hiervon waren im Durchschnitt 5,2 Lymphknoten metastasiert bei einem Median von zwei Lymphknoten.

Von den 144 Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom wurden bei 60 Patientinnen Lymphknoten entfernt. Dies waren im Durchschnitt 12,4 Lymphknoten bei einem Median von 12 Lymphknoten. Im Durchschnitt waren davon 6,0 metastasiert bei einem Median von 4 Lymphknoten.

Bei den 231 Patientinnen mit sekundärem Mammakarzinom wurden in 195 Fällen Lymphknoten entfernt. Dabei wurden im Durchschnitt 16,0 Lymphknoten exzidiert bei einem Median von 15 Lymphknoten. Durchschnittlich fanden sich 5,0 Lymphknoten mit Metastasen bei einem Median von zwei Lymphknoten.

Anzahl an Lymphknoten	n	Entfernt Mittelwert	Entfernt Median	Metastasiert Mittelwert	Metastasiert Median
Gesamtkollektiv	255	15,2	14	5,2	2
Primär metastasiert	60	12,4	12	6,0	4
Sekundär metastasiert	195	16,0	15	5,0	2

Tabelle 22: Verteilung entfernter und metastasierter Lymphknoten (n=255) in Anzahl der Lymphknoten

5.2.4 UICC-Stadiengruppierung

Die initiale UICC-Einteilung konnte für 348 Patientinnen vorgenommen werden. Die 144 primär metastasierten Mammakarzinompatientinnen (39,6%) wurden definitionsgemäß ins Stadium IV eingeteilt. Für 204 der 220 Patientinnen mit sekundär metastasierten Mammakarzinomen konnte eine Einordnung in die UICC-Stadienverteilung vorgenommen werden. 26 (7,1%) Patientinnen wurden dem Stadium IA zugewiesen, 15,7% der Patientinnen dem Stadium IIA (n=57) und 14,3% (n=52) der Patientinnen dem Stadium IIB. Im fortgeschrittenem Stadium III gehörten der Gruppe mit Klassifikation IIIA 9,1% (n=33) der Patientinnen an, der Gruppe IIIB 4,7% (n=17) der Patientinnen und der Gruppe IIIC 5,2% (n=19) der Patientinnen.

5.2.5 Hormonrezeptorstatus

In dieser Studie wurden alle Mammakarzinome, die einen Hormonrezeptornachweis in größer oder gleich 1% der Tumorzellen hatten, für den jeweiligen Rezeptor positiv zugeordnet [Untch et al. 2013 [145]]. Im Gesamtkollektiv war bei 64,0% der Frauen der Östrogenrezeptornachweis und bei 50,0% der Frauen der Progesteronrezeptornachweis positiv.

Zu der Ausprägung der Hormonrezeptoren gab es in der Gruppe der 144 primär metastasierten Patientinnen 107 Angaben, wovon 74,3% der Patientinnen östrogenrezeptor-positiv und 52,1% der Patientinnen progesteronrezeptor-positiv waren. Unter den 220 sekundär metastasierten Mammakarzinomen fanden sich zu 209 Frauen Daten bezüglich der Hormonrezeptoren. Das östrogenrezeptor-positive Karzinom betraf 57,3% der Frauen, progesteronrezeptor-positiv waren 48,6% der Karzinome. Die Häufigkeit der Expression eines Östrogenrezeptors war zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen signifikant unterschiedlich ($p=0,000$), bezüglich der Progesteronrezeptorexpression nicht ($p=0,311$).

Hormonrezeptor	n	ER positiv		PR positiv		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	64,0	233	50,0	182	6,3	23
Primär metastasiert	144	74,3	107	52,1	75	8,3	12
Sekundär metastasiert	220	57,3	126	48,6	107	5,0	11

Tabelle 23: Verteilung der Hormonrezeptoren

Hormonrezeptorstatus des Rezidivs

Insgesamt lagen bei 124 Patientinnen Angaben zum Hormonrezeptorstatus eines Rezidivs (Lokalrezidiv oder Fernmetastase) vor. Davon waren 62,1% östrogenrezeptor-positiv und 42,7% progesteronrezeptor-positiv. Die Verteilung zwischen den beiden Gruppen aus primär und sekundär metastasierten Patientinnen war nicht signifikant unterschiedlich (ER: $p=0,191$, PR: $p=0,865$).

Hormonrezeptor des Rezidivs	n	ER positiv		PR positiv		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	21,2	77	14,6	53	65,9	240
Primär metastasiert	144	14,6	21	8,3	12	79,9	115
Sekundär metastasiert	220	25,5	56	18,6	41	56,8	125

Tabelle 24: Verteilung der Hormonrezeptoren des Rezidivs

5.2.6 Her2-Status

Im Gesamtkollektiv exprimierten knapp ein Fünftel der Patientinnen den Her2-Rezeptor (dreifach positive Expression), 52,2% exprimierten keinen Her2-Rezeptor (negativ oder einfach positiv). Eine intermediäre Expression (zweifach positiv) wiesen 13,7% der Karzinome auf, wobei nicht bei jeder Patientin das Ergebnis eines CISH oder FISH zur eindeutigen Verifizierung der Her2-Expression vorlag. Bei 14,6% gab es zur Her2-Expression keine Angabe.

Das primär metastasierte Mammakarzinom zeigte bei 52,8% der Patientinnen keine Expression, und mit je 18,8% der Patientinnen eine intermediäre (2+) oder starke Rezeptordichte (3+). Unter den Patientinnen mit sekundärem Mammakarzinom waren 51,8% der Frauen Her2-negativ, 10,5% der Frauen zweifach positiv und 20,0% der Frauen dreifach positiv. Die Verteilung der Her2-Expression war nicht signifikant verschieden zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen ($p=0,155$).

Her2-Status	n	Negativ, 1+		2+		3+		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	52,2	190	13,7	50	19,5	71	14,6	53
Primär metastasiert	144	52,8	76	18,8	27	18,8	27	9,7	14
Sekundär metastasiert	220	51,8	114	10,5	23	20,0	44	17,7	39

Tabelle 25: Her2-Status der Mammakarzinome

5.2.7 Triple-negatives Mammakarzinom

Insgesamt wiesen im Studienkollektiv 61 Frauen (16,8%) ein triple-negatives Mammakarzinom auf, bei 30 Patientinnen fehlten Angaben zum Hormonrezeptor- und/oder der Her2-Rezeptorstatus (8,2%).

Im primär metastasierten Kollektiv waren 12 Frauen triple-negativ, was einem Anteil von 8,3% entsprach. Bei den sekundär metastasierten Patientinnen waren wiederum 49 Frauen

triple-negativ (22,3%). Sekundär metastasierte Frauen hatten signifikant häufiger ein triple-negatives Mammakarzinom ($p=0,000$).

Mammakarzinom	n	Triple-negativ		Nicht triple-negativ		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	16,8	61	75,0	273	8,2	30
Primär metastasiert	144	8,3	12	83,3	120	8,3	12
Sekundär metastasiert	220	22,3	49	69,5	153	8,2	18

Tabelle 26: Triple-negative Mammakarzinome

5.2.8 Carcinoma in situ-Anteil

Der Carcinoma in situ-Anteil (CIS-Anteil) wurde bei dieser Studie als extensive intraduktale Komponente (EIC) definiert. Dabei wiesen 31,0% der Patientinnen keine EIC auf, 23,1% hatten ein DCIS und nur 1,1% ein LCIS. Bei 44,8% fand sich hierzu jedoch keine Angabe.

Die Patientinnen mit primär metastasierten Mammakarzinom wiesen in 50 Fällen keine EIC auf (37,6%), in 19 Fällen wurde ein DCIS dokumentiert (14,3%) und in einem einzigen Fall (0,8%) ein Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS). Zu 63 der 133 Patientinnen dieser Gruppe lagen keine Angaben zu einer EIC vor. In der Gruppe der 231 sekundär metastasierten Mammakarzinome lagen 131 Werte vor. 63 Patientinnen hatten keine EIC (27,3%), 65 Patientinnen hatten ein DCIS (28,1%) und drei Patientinnen ein LCIS entsprechend 1,3%. Frauen mit sekundär metastasierten Mammakarzinom wiesen signifikant häufiger eine EIC auf ($p=0,001$).

EIC bei ED	n	Keine		DCIS		LCIS		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	31,0	113	23,1	84	1,1	4	44,8	163
Primär metastasiert	144	38,2	55	13,2	19	0,7	1	47,9	69
Sekundär metastasiert	220	26,4	58	29,5	65	1,4	3	42,7	94

Tabelle 27: Extensive Carcinoma in situ – Komponente

5.2.9 Fokalität

Von einer positiven Fokalität beziehungsweise Multizentrität wird in dieser Studie gesprochen, wenn mehrere invasive Karzinomherde in einer Brust bei Erstdiagnose vorgelegen haben. Die Unterscheidung in Multizentrität und Multifokalität entfällt in dieser Studie, da in den Quellen bei mehreren Studienpatientinnen die Begriffe synonym verwendet wurden [siehe auch Kapitel 2.1.2]. Im Studienkollektiv wiesen 33,2% der Patientinnen mehrere Karzinomherde auf, 28,3% nur einen Karzinomherd und bei 38,5% fand sich dazu keine Angabe.

Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom hatten in 42 Fällen (29,2%) mehrere invasive Karzinomherde, bei 35 Fällen ließ sich nur ein Herd nachweisen (24,3%) und bei 57 Patientinnen lag hierzu keine Angabe vor (46,5%). Bei 79 Frauen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom wurden bei ED mehrere Karzinomherde gefunden (35,9%), bei 68 Frauen fand sich nur ein Karzinom (30,9%). Zu 73 Fällen ließ sich keine Angabe zur Fokalität finden (33,2%). Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeiten multizentrischer Mammakarzinome zwischen primär und sekundär metastasierten Patientinnen ($p=0,909$).

Fokalität/Karzinomherd	n	Multipel		einfach		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	33,2	121	28,3	103	38,5	140
Primär metastasiert	144	29,2	42	24,3	35	46,5	67
Sekundär metastasiert	220	35,9	79	30,9	68	33,2	73

Tabelle 28: Anzahl der Karzinomherde

5.3 Therapieverfahren

In diesem Kapitel soll ein Überblick gegeben werden, welchen Therapien die Patientinnen beider Gruppen nach Erstdiagnose erhalten haben. Die umfangreichen weiteren Therapiemaßnahmen im langfristigen Verlauf und die verschiedenen Behandlungen der Metastasen im Verlauf wurden nicht erfasst.

Die Verteilung auf die verschiedenen Therapiearten lässt sich der folgenden Grafik gut entnehmen. Dabei sind Mehrfachnennungen möglich und teilweise zu erwarten, da die modernen Therapiekonzepte eine multimodale Therapie wie beispielsweise die BET in Kombination mit einer Bestrahlung vorsehen [siehe auch Kapitel 2.3].

Therapie	BET		Mastektomie		Axilla OP		OP bei ED		Chemo		Endokri n		Radiatio	
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	33,8	123	47,8	174	70,1	255	81,3	296	59,6	217	58,5	213	56,9	207
Primär metastasiert	18,8	27	39,6	57	44,4	64	58,3	84	51,4	74	69,4	100	41,7	60
Sekundär metastasiert	43,6	96	53,2	117	86,8	191	96,4	212	65,0	143	48,6	113	66,8	147

Tabelle 29: Übersicht erhaltener Therapiemaßnahmen im Studienkollektiv

5.3.1 Operative Verfahren

Im Zuge der Datensammlung wurden auch die verschiedenen Operationsverfahren getrennt voneinander dokumentiert.

5.3.1.1 Brusterhaltende Therapie

In der vorliegenden Studie wurden die unterschiedlichen, brusterhaltenden operativen Therapiemaßnahmen wie zum Beispiel die Segment- oder Quadrantenresektionen zusammen aufgeführt. 33,8% der Patientinnen erhielten eine BET und zu 9,9% fehlte die Angabe.

Von den 144 primär metastasierten Mammakarzinomen lagen bei 22,2% der Patientinnen keine Angaben vor, ob sie eine BET erhalten hatten. In 18,8% der Fälle wurde eine BET durchgeführt, in 59,0% der Fälle erfolgte keine brusterhaltende Therapie.

Die 220 sekundär metastasierten Mammakarzinome wurden bei 43,6% der Frauen brusterhaltend operiert, bei 54,5% Frauen erfolgte keine BET und bei 1,8% der Patientinnen fanden sich keine Angaben. Die Häufigkeit einer initialen BET war bei sekundär metastasierten Patientinnen signifikant höher als bei primär metastasierten Patientinnen ($p=0,000$).

BET bei ED	n	Erfolgt		Nicht erfolgt		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	33,8	123	56,3	205	9,9	36
Primär metastasiert	144	18,8	27	59,0	85	22,2	32
Sekundär metastasiert	220	43,6	96	54,5	120	1,8	4

Tabelle 30: Patientinnen mit brusterhaltender Therapie bei Erstdiagnose

5.3.1.2 Mastektomie

Im Rahmen dieser Studie werden die verschiedenen Arten der Mastektomie wie beispielsweise die radikal modifizierte Mastektomie, die subkutane Mastektomie und viele mehr zusammengefasst. Insgesamt wurde bei 47,7% der Patientinnen eine Mastektomie durchgeführt und bei 9,9% fand sich keine Angabe.

Patientinnen mit primär metastasierten Karzinom erhielten in 39,6% der Fälle eine Mastektomie, in 38,2% der Fälle keine und in 22,2% der Fälle gab es hierzu keine Angabe.

Von den Patientinnen mit sekundärem Mammakarzinom erhielten 53,2% der Frauen eine Mastektomie und 45,0% keine. Bei 1,8% der Frauen fehlte dazu eine Angabe. In der Verteilung der Mastektomien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen ($p=0,573$).

Mastektomie bei ED	n	Erfolgt		Nicht erfolgt		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	47,8	174	42,3	154	9,9	36
Primär metastasiert	144	39,6	57	38,2	55	22,2	32
Sekundär metastasiert	220	53,2	117	45,0	99	1,8	4

Tabelle 31: Patientinnen mit Mastektomie bei Erstdiagnose

5.3.1.3 Operation der axillären Lymphknoten

Unter die Axilla-Operationen fallen in dieser Studie alle offenen und minimal invasiven Operationsmethoden zur Entfernung axillärer Lymphknoten, einschließlich der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SNB). Bei 70,1% der Studienpatientinnen wurde ein Axilla-Operation durchgeführt, bei 10,2% fand sich dazu keine Angabe.

Bei Patientinnen mit primären Mammakarzinomen wurde in 44,4% der Fälle eine axilläre Operation durchgeführt, zu 13,9% Fälle gab es keine Angabe. Eine axilläre Operation war bei Frauen mit sekundärem Mammakarzinom in 86,8% der Fälle Teil der Diagnostik und Therapie, zu 7,7% der Frauen fand sich keine Angabe. Mit einem p-Wert von 0,000 war die Häufigkeit einer initialen Operation axillärer Lymphknoten bei sekundär metastasierten Frauen gegenüber primär metastasierten Frauen signifikant erhöht.

Lymphnotenentfernung	n	Erfolgt		Nicht erfolgt		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	70,1	255	19,8	72	10,2	37
Primär metastasiert	144	44,4	64	41,7	60	13,9	20
Sekundär metastasiert	220	86,8	191	5,5	12	7,7	17

Tabelle 32: Operative Entfernung axillärer Lymphknoten bei Erstdiagnose

5.3.1.4 Operation bei Erstdiagnose

Im Folgenden beziehen sich die Angaben auf die Operation der Brust sowohl im Sinne der verschiedenen Mastektomien als auch der brusterhaltenden Therapiemaßnahmen.

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome wurden 58,3 % der Patientinnen an der Brust operiert. 41,7% der Frauen erhielten keine Operation.

Frauen mit sekundär metastasierten Mammakarzinom wurden hingegen in 96,4% der Fälle an der Brust operiert, bei 2,3% der Patientinnen erfolgte keine Brustoperation. Sekundär metastasierte Patientinnen wurden initial signifikant häufiger operativ versorgt (p=0,000).

Operation bei ED	n	OP erfolgt		OP nicht erfolgt		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	81,3	296	16,5	60	0,8	3
Primär metastasiert	144	58,3	84	41,7	57	0	0
Sekundär metastasiert	220	96,4	212	1,4	3	1,4	3

Tabelle 33: Operative Versorgung der Patientinnen bei Erstdiagnose

5.3.2 Chemotherapie bei Erstdiagnose

Hierunter wurden die verschiedensten initialen Chemotherapieregime zusammengefasst, die die Patientinnen der Studie nach der Erstdiagnose (neo-)adjuvant/primär systemisch erhielten. Weitere Chemotherapien im langfristigen Verlauf der Erkrankung wurden nicht erfasst. Knapp zwei Drittel der Frauen (59,6%) des Studienkollektivs erhielten initial eine Chemotherapie, bei nur 0,5% der Frauen fand sich dazu keine Angabe.

In 51,4% der Fälle mit primär metastasiertem Mammakarzinom bekamen die Patientinnen eine Chemotherapie und in 47,2% keine, bei zwei Patientinnen gab es keine Angabe (1,5%).

In der Patientengruppe mit sekundärem Mammakarzinom erhielten 65,0% der Frauen eine Chemotherapie und 35,0% der Frauen keine. Sekundär metastasierte Patientinnen erhielten initial signifikant häufiger eine Chemotherapie (p=0,015).

Chemotherapie bei ED	n	Erfolgt		Nicht erfolgt		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	59,6	217	39,8	145	0,5	2
Primär metastasiert	144	51,4	74	47,2	68	1,4	2
Sekundär metastasiert	220	65,0	143	35,0	77	0	0

Tabelle 34: Patientinnen mit Chemotherapie bei Erstdiagnose

5.3.3 Endokrine Therapie bei Erstdiagnose

In dieser Gruppe befinden sich alle Patientinnen, die nach Erstdiagnose eine Behandlung mit einem Antihormonpräparat als (neo-)adjuvante/primär systemische Therapie bekamen. Knapp zwei Drittel (58,5%) der Studienpatientinnen erhielten eine endokrine Therapie.

Frauen mit primär metastasiertem Karzinom erhielten in 69,4% der Fälle eine endokrine Therapie, in 30,6% der Fälle keine. Sekundär metastasierte Patientinnen wurden in 51,4% der Fälle endokrin behandelt, in 48,6% der Fälle entfiel diese Art der Therapie. Primär metastasierte Patientinnen wurden initial signifikant häufiger endokrin behandelt ($p=0,001$).

Endokrine Therapie bei ED	n	Erfolgt		Nicht erfolgt	
		%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	58,5	213	41,5	151
Primär metastasiert	144	69,4	100	30,6	44
Sekundär metastasiert	220	51,4	113	48,6	107

Tabelle 35: Patientinnen mit endokriner Therapie bei Erstdiagnose

5.3.4 Radiatio bei Erstdiagnose

Der Therapieoption der Bestrahlung zugeordnet wurden alle Patientinnen, die im Rahmen ihrer Therapie nach Erstdiagnose eine Bestrahlung der Restbrust nach BET, der Brustwand nach Mastektomie, der ableitenden Lymphwege und/oder eine palliative Bestrahlung der nicht operierten Brust erhalten haben. Palliative Bestrahlungen einzelner Metastasen sind nicht mit aufgeführt. 56,9% der Studienpatientinnen erhielten initial eine Bestrahlung.

Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom erhielten in 41,7% der Fälle eine Radiatio, in 58,3% der Fälle keine. Sekundär metastasierte Mammakarzinome wurden mit 66,8% deutlich häufiger bestrahlt, in 33,2% erfolgte keine Strahlentherapie. Der Unterschied zu den primär metastasierten Karzinomen war signifikant ($p=0,000$).

Radiatio bei ED	n	Erfolgt		Nicht erfolgt	
		%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	56,9	207	43,1	157
Primär metastasiert	144	41,7	60	58,3	84
Sekundär metastasiert	220	66,8	147	33,2	73

Tabelle 36: Patientinnen mit Strahlentherapie bei Erstdiagnose

5.4 Rezidive und Metastasen

In der Studie wurde das Auftreten und der Zeitpunkt des Auftretens von lokalen Rezidiven und von Fernmetastasen unterschieden. Zur Definition von lokalen Rezidiven und Fernmetastasen siehe auch Kapitel 2.2.1 dieser Arbeit.

5.4.1 Lokalrezidive

In die Kategorie lokales Rezidiv werden an dieser Stelle intramammäre Rezidive, Brustwandrezidive an Narbe und/oder Haut und regionale Lymphknoten-Rezidive zusammen erfasst. Insgesamt entwickelten im Studienkollektiv 33,8% der Patientinnen ein Lokalrezidiv, zu 0,3% der Frauen fand sich keine Angabe. Auffällig war die höhere Quote an Lokalrezidiven bei sekundär metastasierten Frauen gegenüber primär metastasierten Frauen. Dies könnte dem kürzeren Gesamtüberleben der primär metastasierten Frauen geschuldet sein.

Von den Patientinnen mit primär metastasierten Mammakarzinomen entwickelten 16,0% der Frauen im Verlauf ihrer Erkrankung ein lokales Rezidiv, 83,3% keines und bei einer Patientin (0,7%) konnte dazu keine Angabe gefunden werden. Frauen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom erlitten in 45,5% der Fälle ein Lokalrezidiv, in 54,5% der Krankheitsfälle blieb ein lokales Rezidiv aus. Sekundär metastasierte Frauen erlitten signifikant häufiger ein Lokalrezidiv ($p=0,000$).

Lokalrezidiv	n	Aufgetreten		Nicht aufgetreten		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	33,8	123	65,9	240	0,3	1
Primär metastasiert	144	16,0	23	83,3	120	0,7	1
Sekundär metastasiert	220	45,5	100	54,5	120	0	0

Tabelle 37: Patientinnen mit Lokalrezidiv im Verlauf

Im Folgenden wird die Häufigkeit der verschiedenen Lokalisationen der Lokalrezidive einzeln betrachtet. Hier sind Mehrfachnennungen möglich, da jede einzelne Patientin an mehreren Lokalisationen und gegebenenfalls auch nacheinander ein lokales Rezidiv aufweisen konnte. Im Gesamtkollektiv traten 14,3% intramammäre Rezidive, 14,8% Brustwandrezidive und 12,1% regionale Lymphknotenrezidive auf. Dabei zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen primär und sekundär metastasierten Patientinnen - zugunsten der primär metastasierten Mammakarzinome.

Frauen mit primär metastasiertem Mammakarzinom entwickelten in 2,8% der Fälle ein intramammäres Rezidiv, in 6,9 % der Fälle ein Brustwandrezidiv und in 7,6% der Fälle ein Rezidiv der regionalen Lymphknoten. Patientinnen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom erlitten hingegen in 21,8% der Fälle ein intramammäres Rezidiv, in 20,0% der Fälle ein Brustwandrezidiv und in 15,0% der Fälle ein regionales Lymphknotenrezidiv. Bei sekundär metastasierten Mammakarzinomen waren alle drei Gruppen der Lokalrezidive signifikant häufiger vertreten als bei primär metastasierten Karzinomen ($p=0,000$; $p=0,001$; $p=0,037$).

Art des Lokalrezidivs	n	Intramammär		Brustwand an Narbe und/oder Haut		Regionale Lymphknoten	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	14,3	52	14,8	54	12,1	44
Primär metastasiert	144	2,8	4	6,9	10	7,6	11
Sekundär metastasiert	220	21,8	48	20,0	44	15,0	33

Tabelle 38: Aufteilung der Lokalrezidive nach Lokalisation

5.4.2 Fernmetastasen

Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wiesen bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen auf oder entwickelten diese im Laufe ihrer Erkrankung. Die Verteilung auf primär und sekundär metastasierte Mammakarzinome ist dem Kapitel 5.1.1 dieser Arbeit zu entnehmen. Der zeitliche Verlauf des Auftretens der Fernmetastasen an den unterschiedlichen Lokalisationen wurde dabei nicht dokumentiert.

5.4.2.1 Metastasenlokalisationen

Für die Studie wurde das Auftreten von Fernmetastasen in verschiedenen Lokalisationen unterteilt. Auch hier können Mehrfachnennungen, das heißt Metastasen an mehreren

Lokalisationen bei einer Frau, auftreten. Das Kollektiv gliederte sich in sechs Hauptgruppen bestehend aus Metastasen in Knochen, Lunge und Pleura, Leber, Gehirn und Meningen, Haut außerhalb des lokoregionären Bereichs [siehe auch Kapitel 2.2.1], und sonstiger Lokalisationen. Unter sonstige Lokalisationen fallen beispielsweise Metastasen am Ovar, am Magen, am Peritoneum, Aszites, sonstiges Abdomen ausschließlich Leber, Lymphknotenmetastasen außerhalb des lokoregionären Bereichs [siehe auch Kapitel 2.2.1], Weichteilmetastasen die nicht im lokoregionären Bereich und nicht der Haut zuzuordnen sind und viele mehr. Karzinome anderer histomorphologischer Gattungen finden sich hier explizit nicht wieder. Ein zeitlicher Verlauf des Auftretens der Metastasen wurde nicht erhoben.

Insgesamt traten im Studienkollektiv in knapp zwei Drittel der Fälle Knochenmetastasen auf (61,8%) und in der Hälfte der Fälle Lebermetastasen (49,2%), dicht gefolgt von Lungen-/Pleurametastasen in 45,3% der Fälle und sonstigen Metastasen in 40,9% der Fälle. In etwa einem Fünftel der Fälle erlitten die Patientinnen eine zentralnervöse Metastasierung in Meningen/Gehirn (22,5%) und in der Haut außerhalb des lokoregionären Gebiets (17,3%). Unterschiede im Auftreten von Fernmetastasen zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen traten vor allem bei der Knochenmetastasierung und der zentralnervösen Metastasierung auf.

Primär metastasierte Patientinnen litten mehrheitlich unter Knochenmetastasen (76,4%) und Lebermetastasen (51,4%). Bei 42,4% traten sonstige Metastasen auf, vergleichbar groß war die Gruppe mit Filiae in Lunge und/oder Pleura (43,8%). Metastasen in Gehirn und/oder Meningen waren gleich häufig vom Karzinom befallen wie die Haut (je 16,0% der Fälle).

Sekundär metastasierte Patientinnen hatten am häufigsten Knochenmetastasen (in 52,3% der Fälle), Metastasen in Lunge und/oder Pleura und in der Leber traten ähnlich oft auf (46,4% zu 47,7%). Sonstige Metastasen gab es bei 40,0% der Patientinnen, eine Metastasierung in Gehirn und Hirnhäute in 26,8% der Fälle und in die Haut in 18,2% der Fälle. Die Verteilung zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen war nur bei Knochen- und ZNS-Metastasen signifikant; Knochenmetastasen waren bei primär metastasierten Patientinnen signifikant häufiger ($p=0,000$), Metastasen an Gehirn/Meningen bei sekundär metastasierten Patientinnen ($p=0,015$). Für alle anderen Metastasenlokalisationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung zwischen beiden Gruppen (Pleura/Lunge $p=0,624$, Leber $p=0,494$, Haut $p=0,586$ und Sonstige $p=0,654$).

Lokalisation der Metastase	n	Knochen		Lunge Pleura		Leber		Gehirn Meningen		Haut		Sonstiges	
		%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Gesamt-kollektiv	364	61,8	225	45,3	165	49,2	179	22,5	82	17,3	63	40,9	149
Primär metastasiert	144	76,4	110	43,8	63	51,4	74	16,0	23	16,0	23	42,4	61
Sekundär metastasiert	220	52,3	115	46,4	102	47,7	105	26,8	59	18,2	40	40,0	88

Tabelle 39: Lokalisationen der Fernmetastasen

5.4.2.2 Anzahl der Metastasenlokalisationen

Als eigenständiger Einflussfaktor wurde die Anzahl der im Kapitel 5.4.2.1 genannten Lokalisationen der Fernmetastasen in sechs Kategorien untersucht. In der Rubrik „sonstige Metastasen-Lokalisationen“ fanden sich Patientinnen mit Fernmetastasen an einer oder mehreren Lokalisationen, die den anderen Kategorien nicht zuordenbar waren [siehe auch Kapitel 5.4.2.1 dieser Arbeit]. Insgesamt hatte rund ein Drittel der Patientinnen Metastasen an nur einer Lokalisation, je knapp ein Viertel hatte Metastasen an zwei oder drei verschiedenen Lokalisationen und 16,2 % hatten Metastasen an vier Lokalisationen. An fünf oder mehr verschiedenen Orten hatten nur 4,4% des Kollektivs Metastasen.

Primär metastasierte Patientinnen wiesen in 27,8% der Fälle nur eine einzige Kategorie der Fernmetastasierung auf, je ein Viertel der Patientinnen hatte Metastasen an zwei oder drei verschiedenen Orten und 18,1% der Frauen hatten an vier verschiedenen Lokalisationen Fernmetastasen. Nur 4,2% der Patientinnen hatte an fünf verschiedenen Lokalisationen Fernmetastasen.

Sekundär metastasierte Patientinnen hatten in 35,0% der Fälle nur an einem Ort Fernmetastasen, in jeweils knapp einem Viertel der Fälle zwei oder drei Metastasierungslokalisationen und in 15,0% der Fälle vier Metastasen-kategorien. Auch hier traten in nur 4,5% der Fälle Fernmetastasen an fünf verschiedenen Lokalisationen auf. Die Unterschiede in der Verteilung der Metastasenanzahl zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen waren nicht signifikant ($p=0,676$).

Anzahl der Metastasierungsorte	n	1		2		3		4		5	
		%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	32,1	117	24,2	88	23,1	84	16,2	59	4,4	16
Primär metastasiert	144	27,8	40	25,7	37	24,3	35	18,1	26	4,2	6
Sekundär metastasiert	220	35,0	77	23,2	51	22,3	49	15,0	33	4,5	10

Tabelle 40: Häufigkeiten der Anzahl der Metastasenlokalisationen

5.4.2.3 Zeitpunkt der Fernmetastasierung vor dem Jahr 2001

Bei diesem Parameter wurde der Einfluss des Diagnosezeitpunktes als möglicher, prognostischer Faktor überprüft. Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt, je nachdem ob die Fernmetastasierung der Patientinnen vor dem Jahr 2001 (≤ 2000) diagnostiziert wurde oder im Jahr 2001 und später. Im Gesamtkollektiv wurde die Diagnose der Fernmetastasierung bei 8,8% der Patientinnen vor dem Jahr 2001 gestellt und bei 84,6% 2001 und später. Bei den verbleibenden 6,6% fand sich hierzu keine Angabe. Knapp ein Sechstel der Mammakarzinome in der Gruppe der primär Metastasierten trat vor dem Jahr 2001 auf, 83,3% der Patientinnen erhielten ihre Diagnose im Jahr 2001 und später. Patientinnen mit sekundär metastasiertem Karzinom bekamen die Diagnose einer Fernmetastasierung in 3,6% der Fälle vor dem Jahr 2001, in 85,5% der Fälle im Jahr 2001 oder später. In 10,9% der Fälle gab es keine Angabe zum Datum der Fernmetastasierung. Im Studienkollektiv trat bei signifikant mehr Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom die Metastasierung im Jahr 2000 oder früher auf ($p=0,000$).

Fernmetastasierung	n	≤ 2000		≥ 2001		Keine Angabe	
		%	n	%	n	%	n
Gesamtkollektiv	364	8,8	32	84,6	308	6,6	24
Primär metastasiert	144	16,7	24	83,3	120	0	0
Sekundär metastasiert	220	3,6	8	85,5	188	10,9	24

Tabelle 41: Häufigkeit des Auftretens von Fernmetastasen

5.4.3 Zusammenfassung der Einflussfaktoren mit signifikanten Unterschieden in der Häufigkeitsverteilung bei primärer und sekundärer Fernmetastasierung

Im folgenden Abschnitt sind die im Chi-Quadrat-Test signifikant unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen zwischen Studienpatientinnen mit primärer und sekundärer Fernmetastasierung tabellarisch aufgelistet. Die Diskussion untenstehender Parameter

befindet sich im Kapitel 6.4.1 dieser Arbeit. Die vollständige, tabellarische Auflistung aller Parameter findet sich im Kapitel 9.1 dieser Arbeit.

Signifikant unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen	
Parameter	p-Wert
Studienteilnahme	0,009
Bilaterales Mammakarzinom	0,028
	0,000
Familiäre Disposition positiv	0,009
Tumorausdehnung	0,000
Nodalstatus bei Erstdiagnose	0,008
Lymphknoten entfernt	0,000
Lymphknoten metastasiert	0,000
Östrogenrezeptor bei ED	0,000
Triple-Negativität	0,000
Carcinoma in situ (EIC) bei ED	0,001
BET	0,000
OP Axilla	0,000
OP bei ED	0,000
<i>Mastektomie nicht signifikant</i>	
Chemotherapie bei ED	0,015
Endokrine Therapie bei ED	0,001
Radiatio bei ED	0,000
Lokalrezidiv*	0,000
• Intramammär	0,000
• Brustwandrezidiv	0,001
• Regionale LK	0,037
Metastasierung des Knochens*	0,000
Metastasierung von Gehirn/ Meningen*	0,015
Eintritt der Fernmetastasierung vor 2001	0,000

*Tabelle 42: Signifikant unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen, *ohne zeitliche Reihenfolge, Mehrfachnennungen möglich*

5.5 Überlebenszeiträume

Im folgenden Abschnitt wird eine Übersicht über die Überlebenszeiten und den Einfluss der verschiedenen Parameter anhand der Daten des Studienkollektivs gegeben.

Alle Überlebensdaten finden sich nochmals tabellarisch aufgelistet im Anhang dieser Arbeit [siehe Kapitel 9].

5.5.1 Gesamtüberlebenszeit seit Erstdiagnose

Für das Gesamtüberleben (Overall survival, OAS) werden als Zielereignis alle Sterbefälle gewertet, tumorunabhängige (n=5) und tumorabhängige (n=302) [Tumorregister München [142]]. In der folgenden Abbildung ist die Überlebenszeit von primär und sekundär metastasierten Mammakarzinompatientinnen dargestellt. Ausgangszeitpunkt für die Berechnung war der Zeitpunkt der Erstdiagnose. Insgesamt trat bei 307 von 364 Patientinnen bis zum Ende der Studie der Tod ein, 57 Patientinnen (15,7%) gingen als zensierte Daten ein. Die mittlere Überlebenszeit lag im ganzen Kollektiv bei 74,8 Monaten (6,2 Jahre) und die mediane Überlebenszeit bei 47 Monaten.

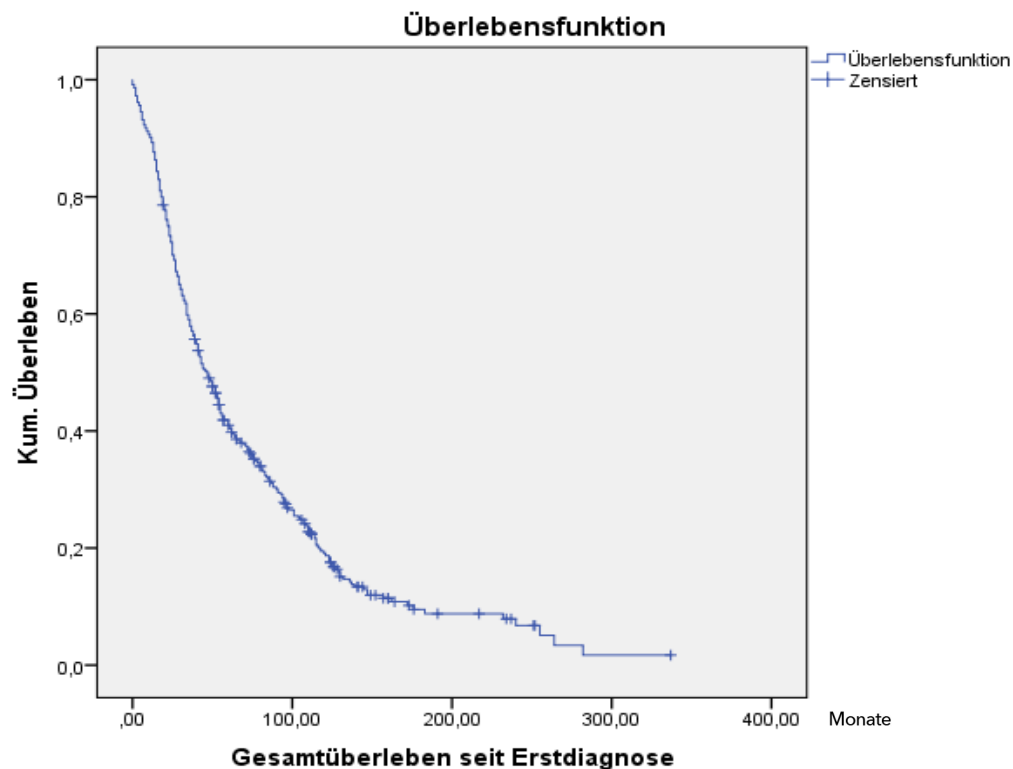


Abbildung 2: Gesamtüberleben des Studienkollektivs (n=364)

Bei den primär metastasierten Mammakarzinomen betrug der Mittelwert für das Überleben 50,4 Monate, das mediane Überleben 33 Monate. Die längste Überlebenszeit betrug hier 164 Monate, die kürzeste weniger als einen Monat.

In der Gruppe der sekundär metastasierten Mammakarzinome war das Overall survival ab Erstdiagnose durchschnittlich 86,0 Monate und der Median bei 61 Monaten. Die längste Überlebenszeit betrug 337 Monate, die kürzeste 5 Monate.

Aus den oben beschriebenen Zahlen ergab sich ein zu 100% statistisch signifikanter Gesamtüberlebensvorteil zugunsten sekundär metastasierter Mammakarzinome ($p=0,000$).

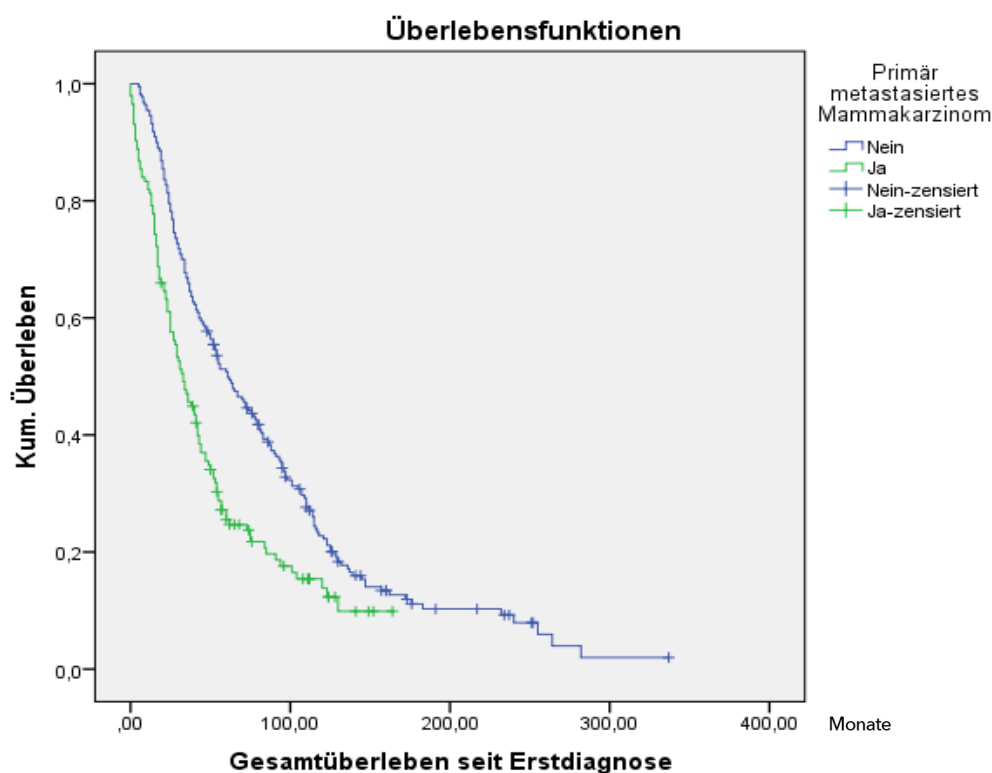


Abbildung 3: Gesamtüberleben seit Erstdiagnose (OAS) ($n=364$)

5.5.2 Überlebenszeit von Erstdiagnose bis Fernmetastasierung

Im Folgenden wird das progression-free survival (PFS) der sekundär metastasierten Mammakarzinome dargestellt. Darunter versteht man die Länge des Zeitintervalls von der Erstdiagnose und/oder -behandlung eines Patienten bis zum Fortschreiten der Erkrankung [National Cancer Institute 2013 [80]]. Dies betrifft in dieser Studie sowohl den Eintritt eines Lokalrezidives synchron mit einer Fernmetastasierung als auch Patientinnen, die zunächst ein

Lokalrezidiv erlitten und die Fernmetastasen erst später im Verlauf auftraten. Definitionsgemäß gibt es bei Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom kein Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Fernmetastasierung.

5.5.2.1 Erstdiagnose bis Lokal-Rezidiv

Zunächst wird das PFS für die sekundär metastasierten Patientinnen der Studie mit dem Endpunkt des Auftretens eines Lokalrezidives betrachtet.

Im Durchschnitt dauerte es 38,0 Monate (3,2 Jahre) bis zum Auftreten eines Lokalrezidives, der Median lag bei 25 Monaten. Am längsten war das Intervall bei einer Patientin mit 241 Monaten, während zwei Patientinnen in die Statistik mit dem Auftreten des Rezidivs als Erstdiagnose (da zur eigentlichen Erstdiagnose keine Daten verfügbar waren) eingingen und somit das kürzeste Intervall null Monate betrug.

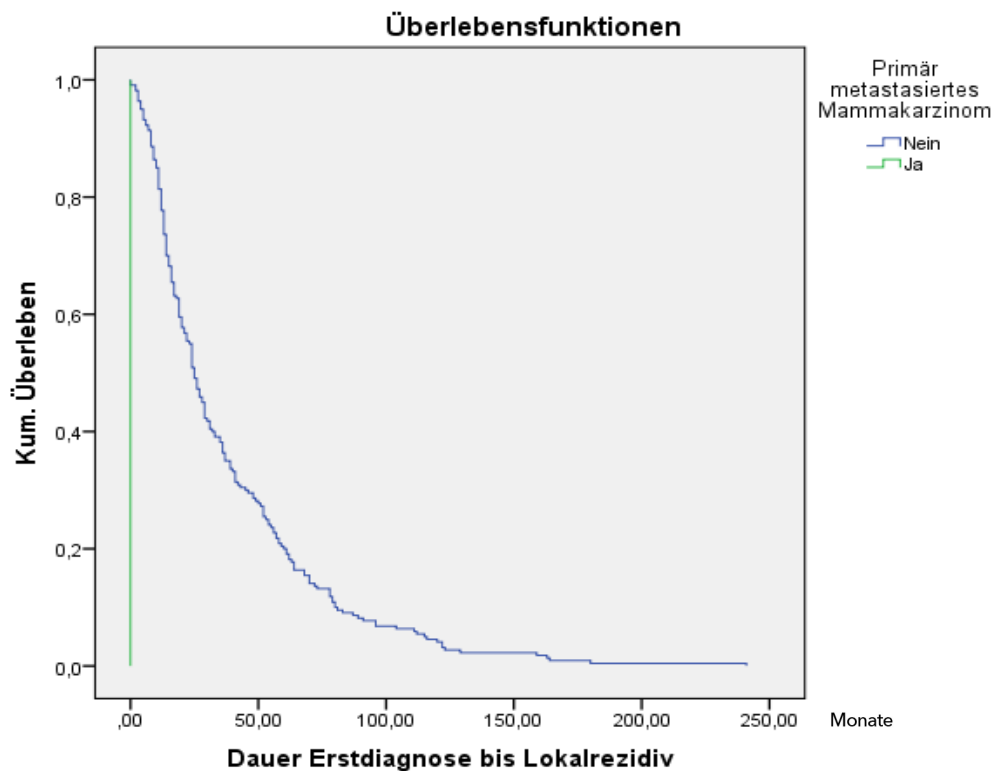


Abbildung 4: Intervall von Erstdiagnose bis zum Lokalrezidiv (n=220)

5.5.2.2 Erstdiagnose bis Fernmetastasierung

In der folgenden Grafik und Berechnung wird das PFS im Sinne der Dauer von Erstdiagnose bis zur Fernmetastasierung dargestellt. Die Patientinnen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom erlitten im Durchschnitt nach 45,4 Monaten eine Fernmetastasierung bei einem Median von 29 Monaten. Die kürzeste Differenz zwischen Erstdiagnose und Fernmetastasierung lag bei zwei Monaten, die längste bei 268 Monaten.

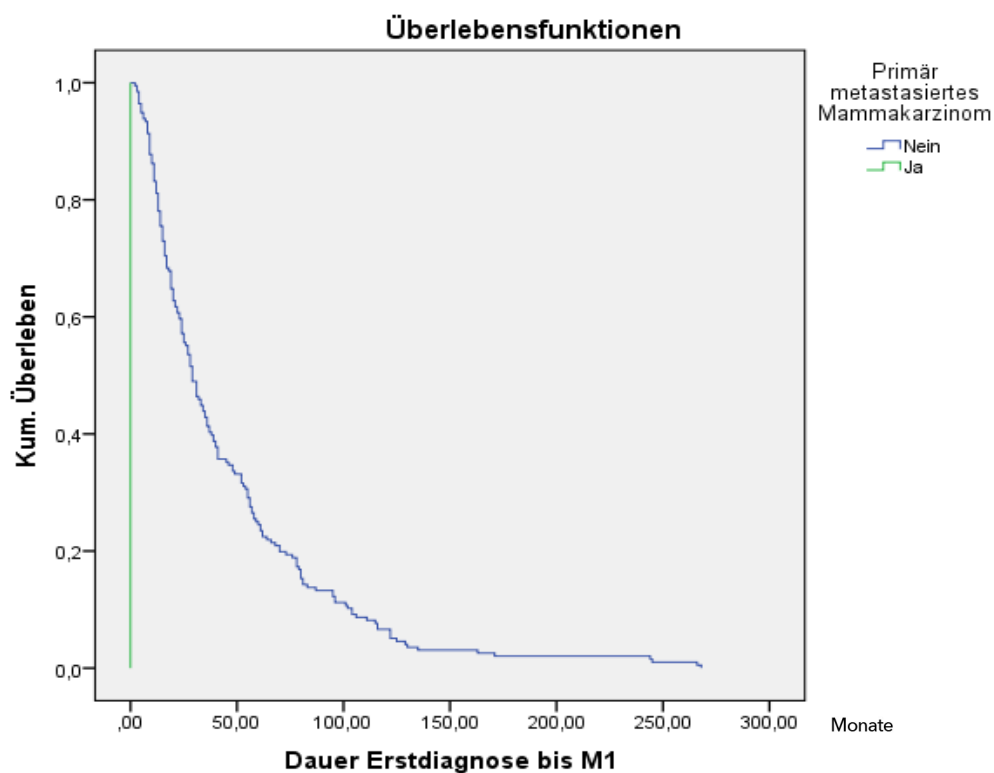


Abbildung 5: Intervall von Erstdiagnose bis zur Fernmetastasierung (n=196)

5.5.2.3 Lokalrezidiv bis Fernmetastasierung

Bei sekundär metastasierten Patientinnen konnte bei 196 von 220 Frauen auch eine Auswertung nach dem Zeitintervall zwischen Lokalrezidiv und Fernmetastasierung erfolgen.

Häufig kam es zu einem gleichzeitigen Auftreten von einem Lokalrezidiv und der Erstdiagnose von Fernmetastasen durch ein erneutes Staging. Im Durchschnitt lagen 7,6 Monate dazwischen, bei einem Median von null Monaten. Das kürzeste Intervall war somit das gleichzeitige Auftreten von Lokalrezidiv und Fernmetastasen, das längste Intervall betrug 146 Monate.

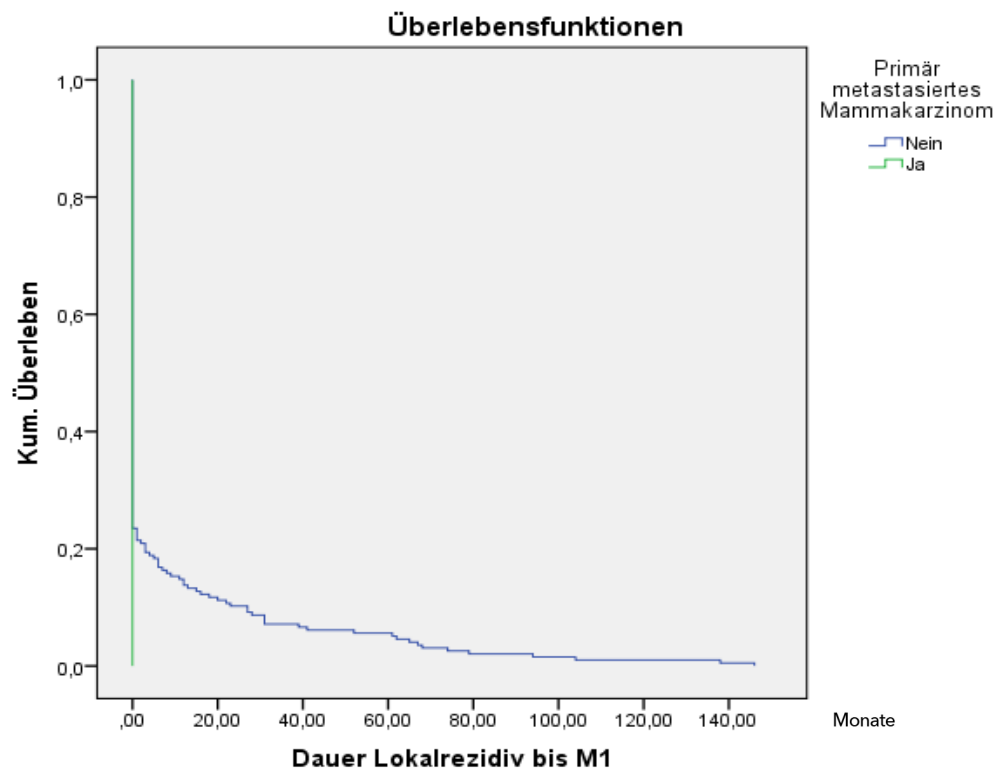


Abbildung 6: Intervall zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidives bis zur Fernmetastasierung (n=196)

5.5.3 Überlebenszeit ab Fernmetastasierung

Für die folgende Berechnung und Grafik sind die Daten von 340 der 364 Patientinnen die Grundlage. Für die verbleibenden 24 Patientinnen ließ sich kein Datum für die Erstdiagnose der Fernmetastasierung finden. Die Patientinnen unserer Studie überlebten ab Fernmetastasierung durchschnittlich 41,2 Monate (3,4 Jahre) bei einem Median von 23 Monaten.

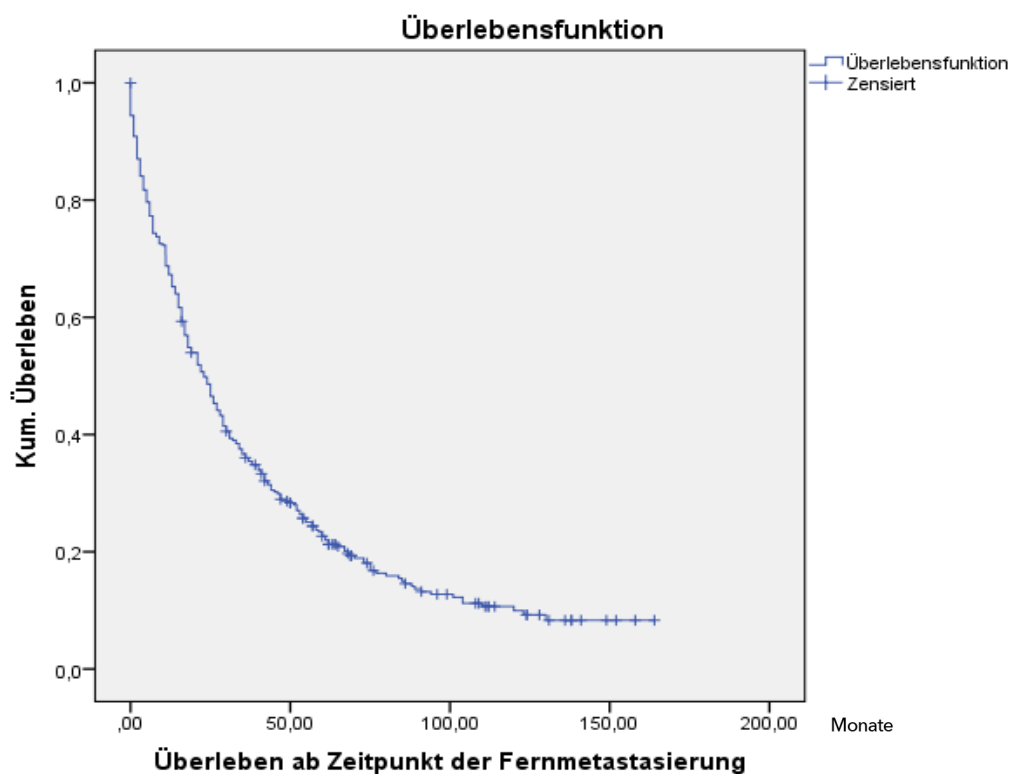


Abbildung 7: Überleben des Studienkollektivs ab Fernmetastasierung (n=340)

Im Durchschnitt überlebten Frauen mit primär metastasiertem Mammakarzinom 50,5 Monate mit einem Median von 33 Monaten. Die kürzeste Überlebenszeit betrug weniger als einen Monat, die längste 164 Monate.

Frauen mit sekundärem Mammakarzinom überlebten hingegen durchschnittlich 33,9 Monate mit einem Median von 16 Monaten. Die kürzeste Überlebensdauer betrug auch hier weniger als einen Monat, die längste 158 Monate.

Überlebenszeit ab M1	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Primär metastasiert	50,5	33	<1	164
Sekundär metastasiert	33,9	16	<1	158

Tabelle 43: Überleben in Monaten ab Zeitpunkt der Fernmetastasierung (n=340)

Der Log-Rang-Test ergab hier ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,001. Demnach überlebten Frauen im Studienkollektiv mit primär metastasiertem Mammakarzinom ab Fernmetastasierung signifikant länger als Frauen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom.

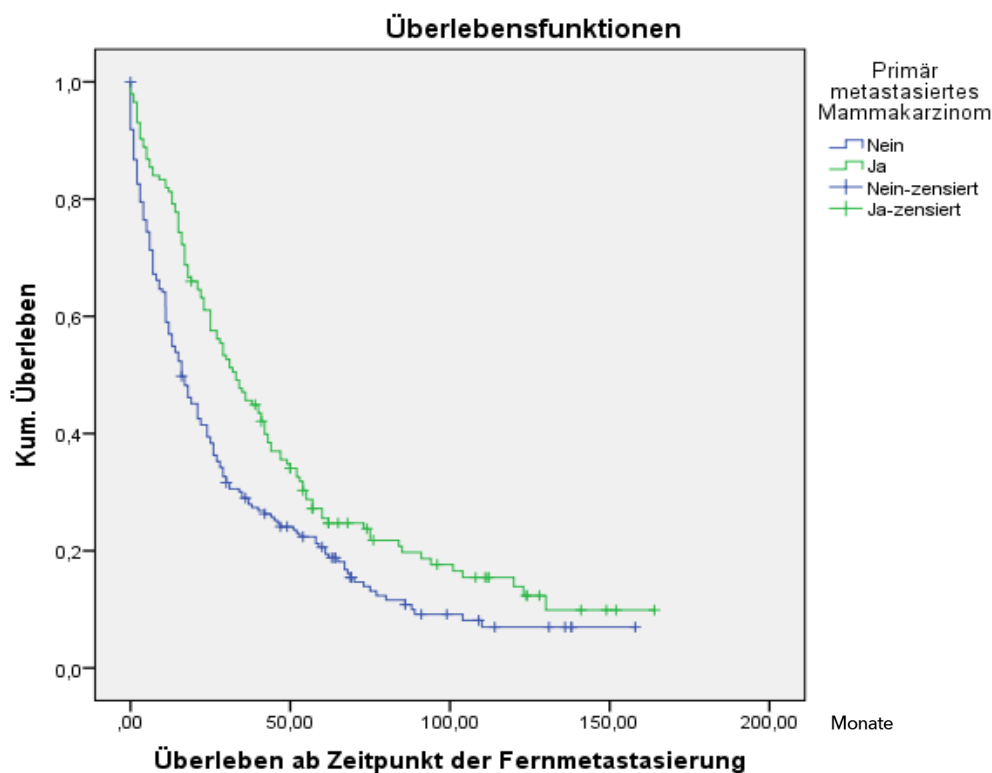


Abbildung 8: Überleben ab Zeitpunkt der Fernmetastasierung (n=340)

5.5.4 Einfluss der verschiedenen Parameter auf die Überlebenszeit ab Fernmetastasierung

Im folgenden Kapitel werden die Einflüsse der verschiedenen Parameter auf das Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung berechnet und dargestellt. Anschließend wird die Überlebenszeit für jeden einzelnen Parameter noch in Abhängigkeit von primärer und sekundärer Metastasierung untersucht. Für die Gruppe der sekundär metastasierten Mammakarzinome wird zudem jeweils der Einfluss auf das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose und auf das progressfreie Intervall (Endpunkt Lokalrezidiv und/oder Fernmetastasierung, je nachdem welches Ereignis früher Eintritt) aufgezeigt [siehe auch Kapitel 5.5.2].

5.5.4.1 Das Alter

Alter bei Erstdiagnose

Im Studienkollektiv hatte das Alter bei der Erstdiagnose einen zu 100% signifikanten Einfluss auf das Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung ($p=0,000$).

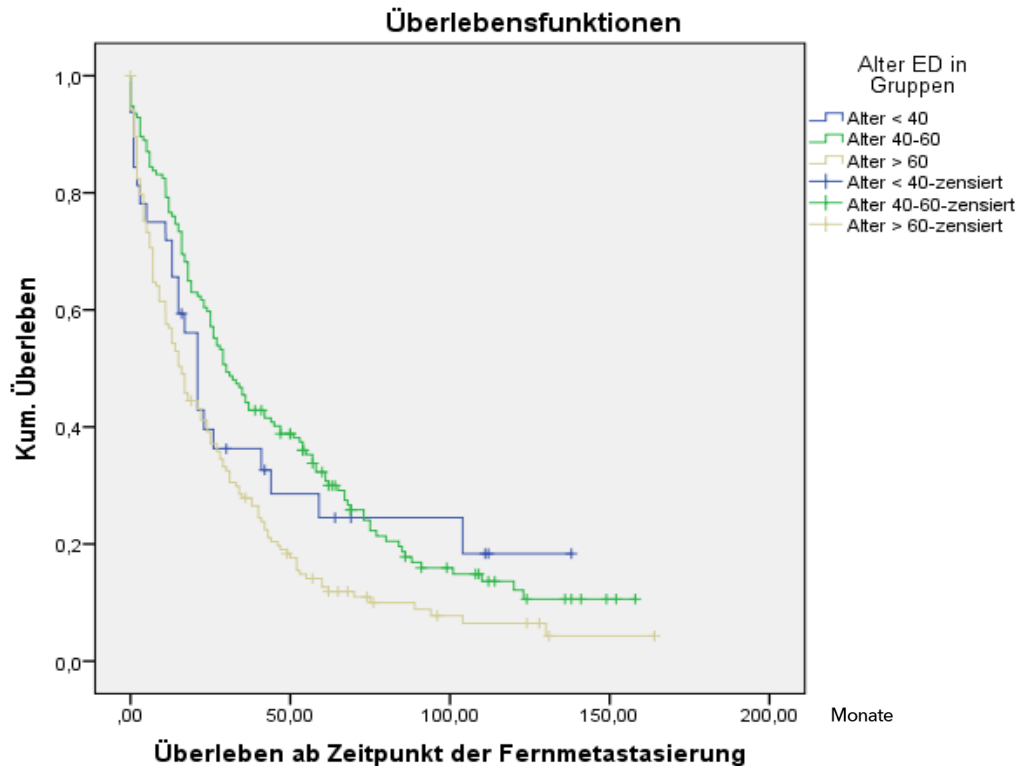


Abbildung 9: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose ($n=340$)

Vergleicht man die drei Gruppen der Frauen mit einem Erkrankungsalter unter 40 Jahren, zwischen 40-60 Jahren und über 60 Jahren, so zeigte sich ein signifikant längeres Überleben von Frauen mit einem Erkrankungsalter von 40-60 Jahren (49,8 Monate; $p=0,000$) gegenüber Frauen, die ihre Erstdiagnose im Alter von über 60 Jahren bekamen (41,2 Monate). Frauen, die bei Erstdiagnose unter 40 Jahre als waren, überlebten durchschnittlich 44,9 Monate.

Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom überlebten bei einem Erkrankungsalter von 40-60 Jahren durchschnittlich 55,9 Monate, über 60 Jahren 44,8 Monate und unter 40 Jahren 36,7 Monate. Zwischen den einzelnen Gruppen bestand hier kein signifikanter Unterschied.

Frauen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom überlebten ab dem Eintreten der Fernmetastasierung bei einem Erkrankungsalter zwischen 40-60 Jahren ebenfalls am Längsten

(45,5 Monate). Unter 40 Jahren überlebten sie durchschnittlich 44,2 Monate und über 60 Jahren nur 17,5 Monate. Hieraus ergab sich ein signifikanter Überlebensnachteil für Frauen, die bei der Erstdiagnose über 60 Jahre alt waren gegenüber den Frauen unter 40 Jahren ($p=0,007$) und den Frauen von 40-60 Jahren ($p=0,000$).

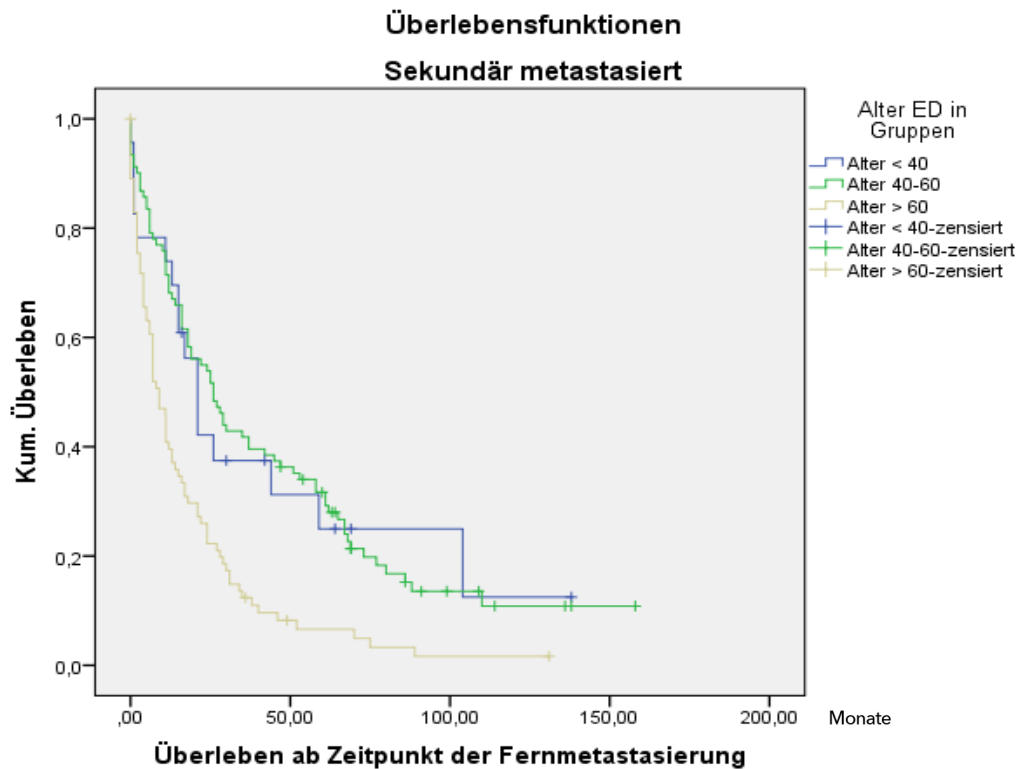


Abbildung 10: Überlebenszeit sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose ($n=220$)

Auf das Gesamtüberleben der Frauen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom hatte das Erkrankungsalter ebenso einen signifikanten Einfluss. Hier überlebten Frauen mit einem Erstdiagnosesalter zwischen 40 und 60 Jahren durchschnittlich 108,2 Monate, unter 40 Jahren 96,1 Monate und über 60 Jahren 56,7 Monate. Frauen mit einem Erkrankungsalter von über 60 Jahren lebten hier signifikant kürzer als Frauen mit Erstdiagnose vor dem 40. Lebensjahr ($p=0,002$) und Frauen zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr ($p=0,000$). Das PFS betrug bei den Frauen jünger als 40 Jahre durchschnittlich 46,4 Monate, zwischen 40 und 60 Jahren 54,8 Monate und bei älter als 60-Jährigen 34,7 Monate. Das Alter bei Erstdiagnose war somit ein signifikanter Einflussparameter auf das PFS ($p=0,022$).

Alter bei Fernmetastasierung

Das gesamte Studienkollektiv betrachtet, ergab sich ein signifikanter Einfluss des Alters bei Fernmetastasierung auf die Überlebenszeit ab Fernmetastasierung ($p=0,003$). Ein signifikanter Überlebensvorteil zeigte sich für Frauen mit einem Alter von 40-60 Jahren gegenüber Frauen, die 60 Jahre und älter beim Eintreten der Fernmetastasierung waren ($p=0,001$).

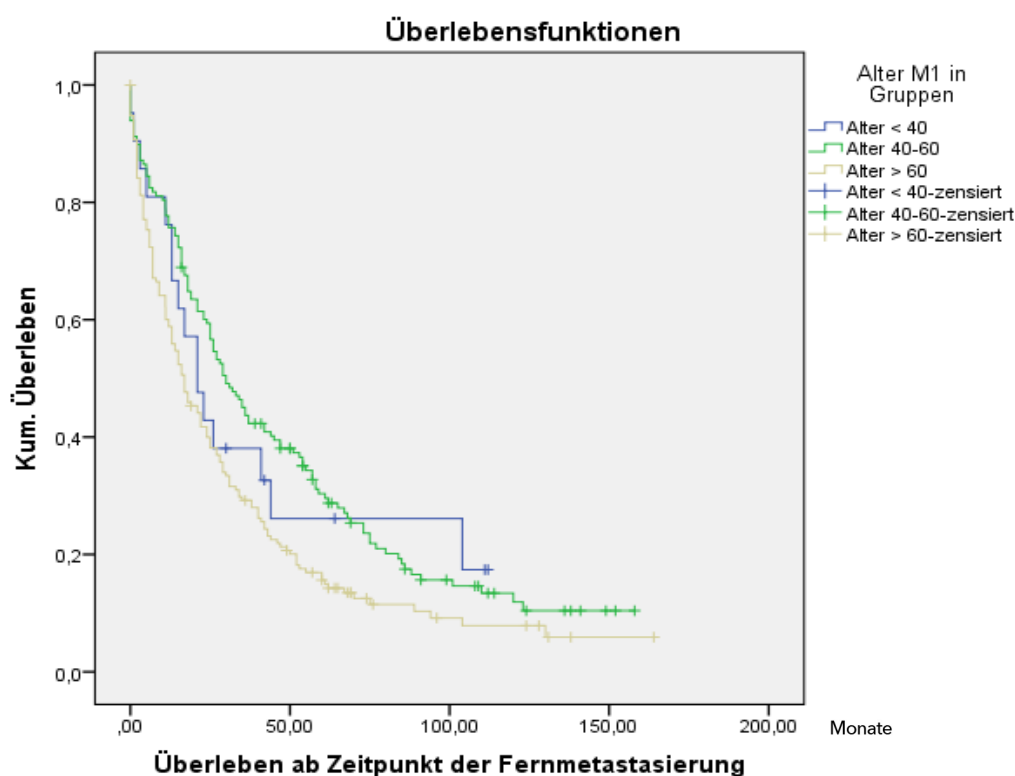


Abbildung 11: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Alter bei Fernmetastasierung ($n=340$)

Bei allen 144 Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom war ein Datum für die Erstdiagnose und damit das Erkrankungsalter bei Fernmetastasierung bekannt, wobei dieses keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab Fernmetastasierung hatte ($p=0,314$). Im Durchschnitt überlebten Patientinnen, die unter 40 Jahren ihre Erstdiagnose erhielten, 36,7 Monate. Frauen zwischen 40-60 Jahren überlebten 55,9 Monate und Frauen die über 60 Jahren erkrankten durchschnittlich 44,8 Monate. Für keine der drei Altersgruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied im Überleben gegenüber einer anderen.

Alter bei M1		< 40	40-60	> 60	Gesamt
Primär metastasiert	Mittelwert	36,7	55,9	44,8	50,5
	Median	21	36	29	33

Tabelle 44: Überlebenszeit ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Alter bei M1 in Monaten ($n=144$)

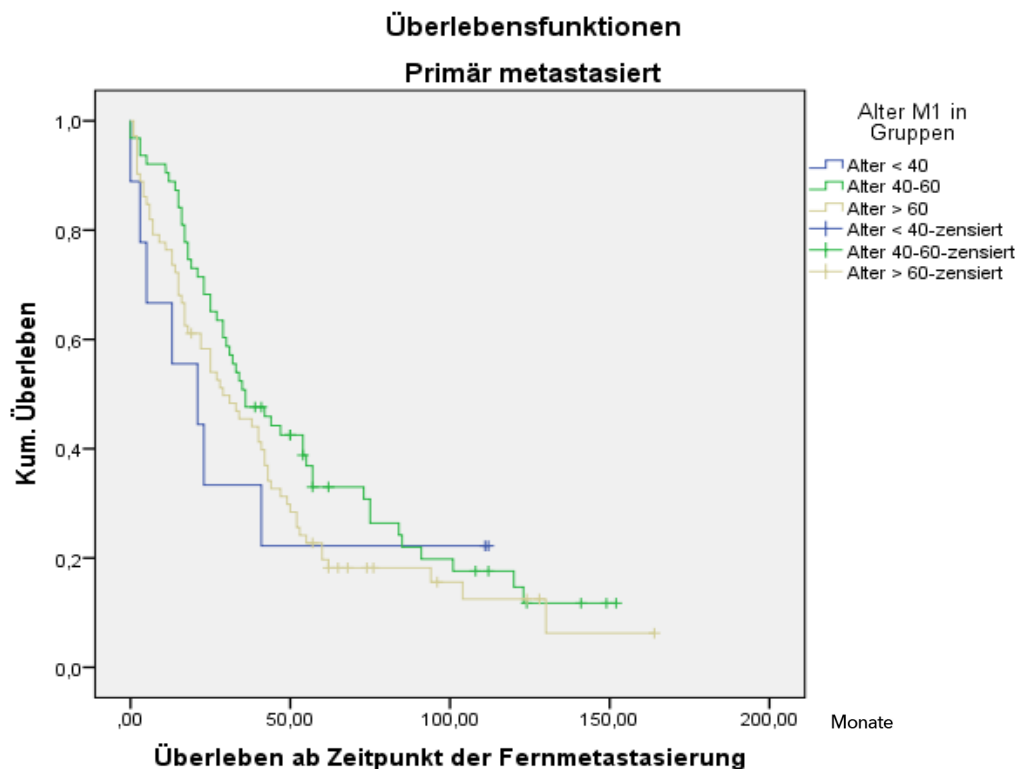


Abbildung 12: Überlebenszeit primär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Alter bei Fernmetastasierung (n=144)

Bei 196 der 220 Frauen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom war das Alter bei Fernmetastasierung bekannt. Das Überleben ab Fernmetastasierung war bei sekundär metastasierten Frauen signifikant vom Alter bei Fernmetastasierung abhängig ($p=0,003$). Die Frauen in der Gruppe der unter 40-Jährigen zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung überlebten durchschnittlich 43,7 Monate, die 40-60-jährigen 43,8 Monate und die über 60-Jährigen 23,0 Monate. Frauen mit dem Auftreten einer Fernmetastasierung zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr lebten signifikant länger als Frauen mit dem Auftreten der Metastasierung nach dem 60. Lebensjahr ($p=0,001$).

Auf das Gesamtüberleben ($p=0,472$) und das progressfreie Überleben ($p=0,408$) der sekundär metastasierten Mammakarzinompatientinnen hatte das Alter bei Fernmetastasierung keinen signifikanten Einfluss.

Alter bei M1		< 40	40-60	> 60	Gesamt
Sekundär metastasiert	Mittelwert	43,7	43,8	23,0	33,9
	Median	21	26	11	16

Tabelle 45: Überlebenszeit ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Alter bei M1 in Monaten (n=196)

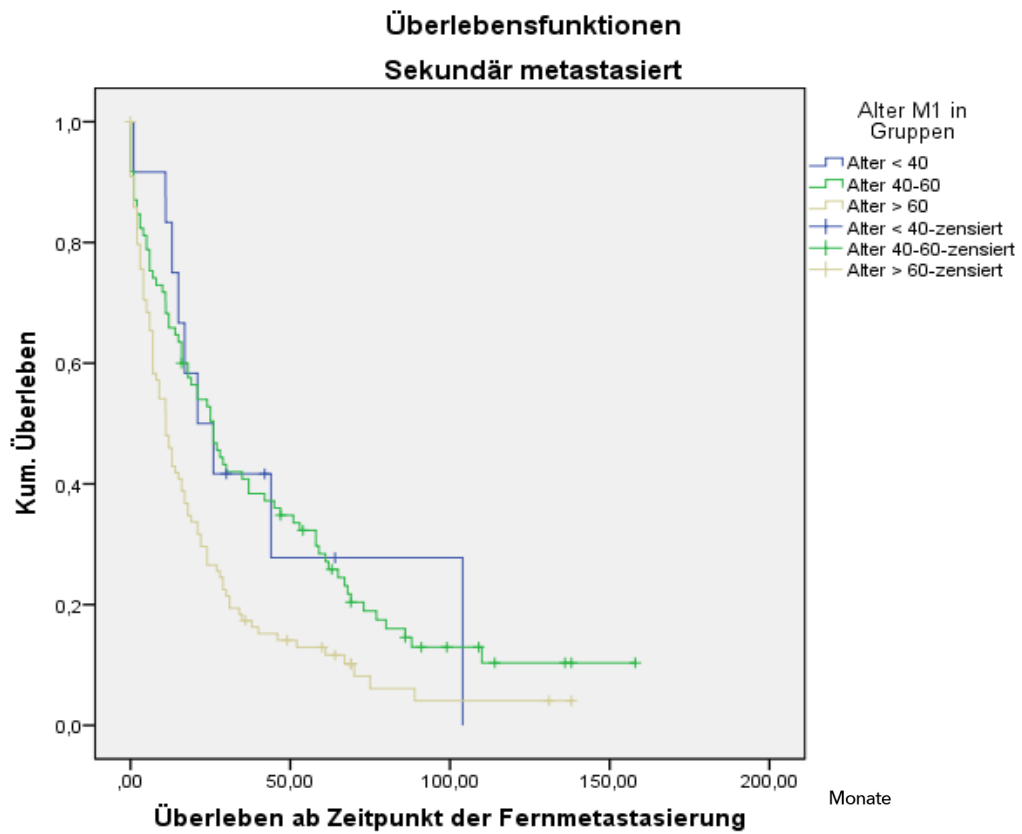


Abbildung 13: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Alter bei Fernmetastasierung (n=196)

5.5.4.2 Menopausenstatus

Die Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung in Abhängigkeit von dem Menopausenstatus bei Erstdiagnose unterschied sich über das gesamte Studienkollektiv gesehen nicht signifikant ($p=0,066$). Verglich man jedoch die einzelnen Untergruppen, so war das durchschnittliche Überleben prämenopausaler Frauen signifikant länger (49,1 Monate) als bei postmenopausalen Frauen (37,1 Monate; $p=0,026$).

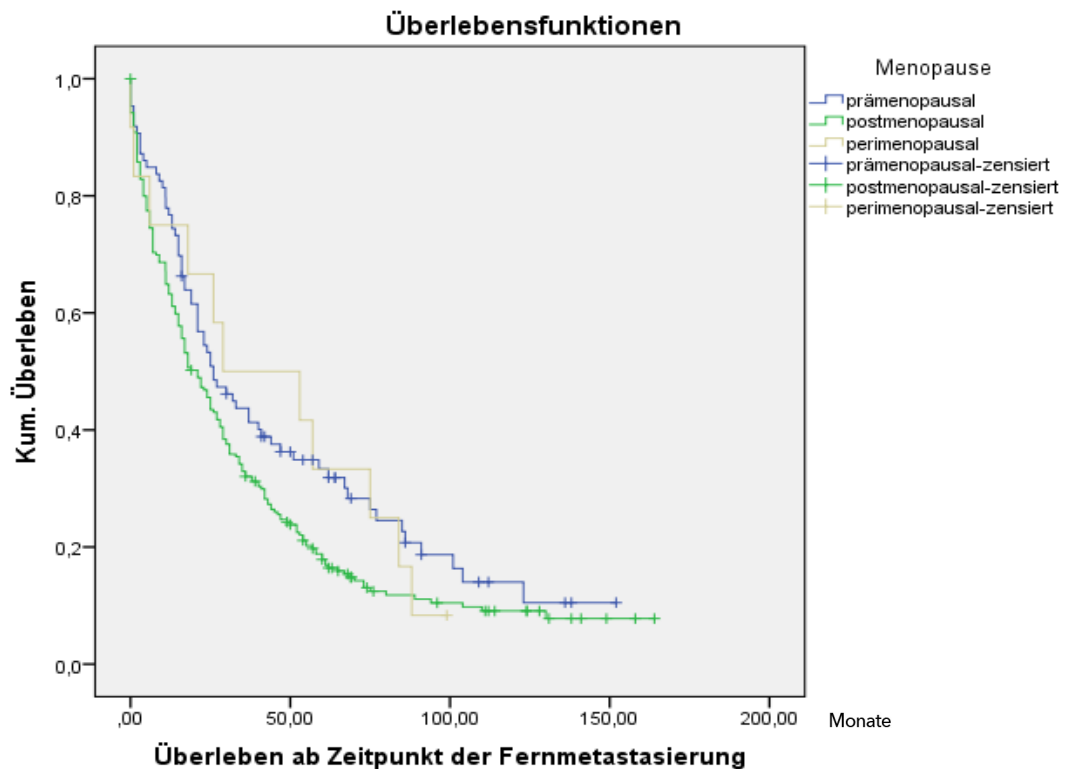


Abbildung 14: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Menopausenstatus ($n=338$)

Patientinnen mit primären Mammakarzinom und prämenopausalem Hormonstatus überlebten im Durchschnitt 53,0 Monate, perimenopausale 61,3 Monate und postmenopausale Frauen 48,1 Monate. Das Überleben unterschied sich in keiner der drei Untergruppen gegenüber einer anderen statistisch signifikant.

Menopausenstatus		Prämenopausal	Perimenopausal	Postmenopausal	Gesamt
		Primär metastasiert	Mittelwert	53,0	61,3
	Median	32	57	31	32

Tabelle 46: Überlebenszeit ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Menopausenstatus bei ED in Monaten ($n=142$)

Bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen war der Menopausenstatus eine signifikanter Einflussparameter für das Überleben ab Fernmetastasierung ($p=0,020$). Prämenopausalen Patientinnen überlebten ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung durchschnittlich 45,7 Monate, perimenopausale 36,4 Monate und postmenopausale 27,8 Monate. Ein signifikant längeres Überleben zeigte sich für prämenopausale Patientinnen gegenüber postmenopausalen Patientinnen ($p=0,006$).

Menopausenstatus		Prämenopausal	Perimenopausal	Postmenopausal	Gesamt
Sekundär metastasiert	Mittelwert	45,7	36,4	27,8	33,9
	Median	32	57	31	32

Tabelle 47: Überlebenszeit ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Menopausenstatus bei ED in Monaten ($n=220$)

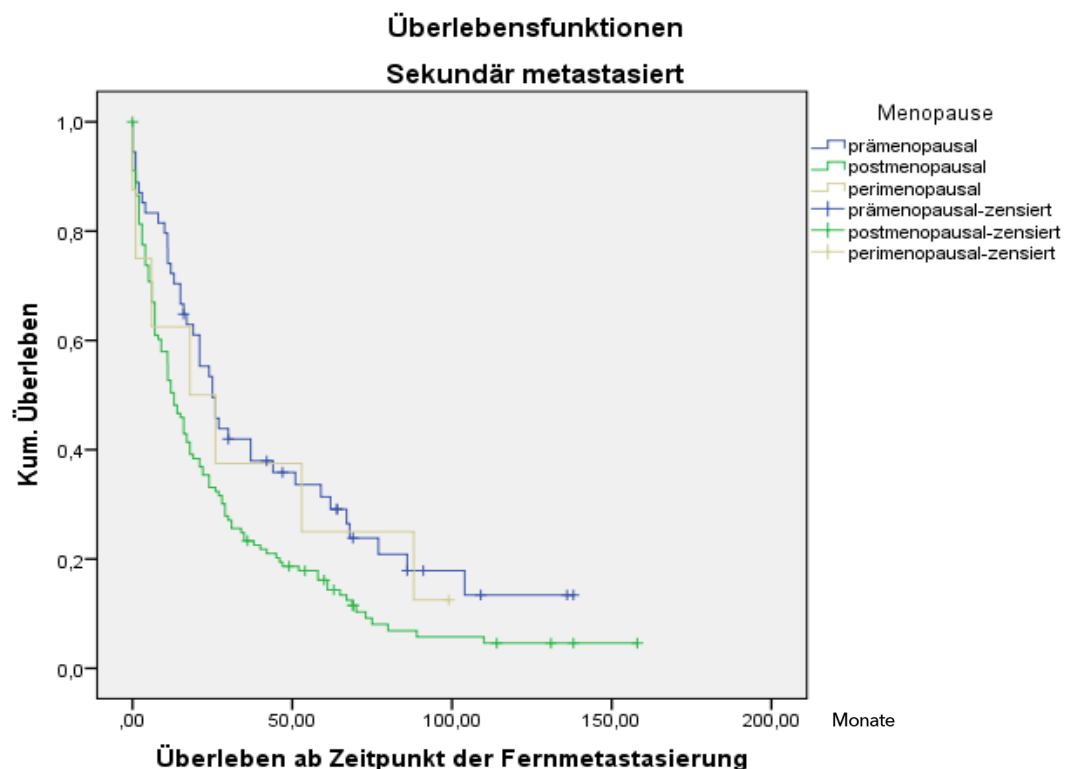


Abbildung 15: Überlebenszeit sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom Menopausenstatus bei Erstdiagnose ($n=196$)

Im Gesamtüberleben hatten sekundär metastasierte Frauen mit prämenopausalem Hormonstatus ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil. Sie überlebten durchschnittlich 110,1 Monate und damit signifikant länger als postmenopausale Frauen (75,0 Monate) bei einem p-Wert von 0,002. Auf das progressfreie Intervall hatte der Menopausenstatus keinen signifikanten Einfluss ($p=0,117$).

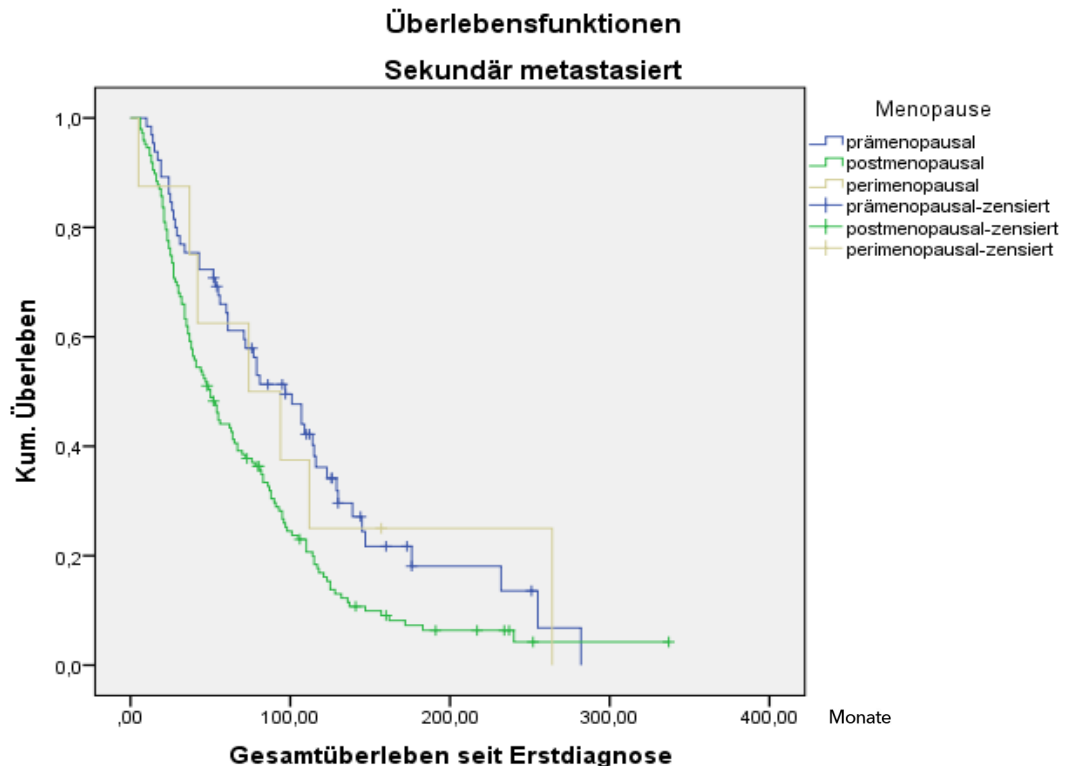


Abbildung 16: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom Menopausenstatus bei Erstdiagnose ($n=196$)

5.5.4.3 Studienteilnahme

Für das Gesamtkollektiv ergibt sich für den Faktor Studienteilnahme kein signifikanter Überlebensvorteil oder -nachteil ($p=0,351$) ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung.

Zudem ergab sich weder in der Gruppe der primär metastasierten Patientinnen ($p=0,358$) noch in der Gruppe der sekundär metastasierten Patientinnen ($p=0,191$) ein signifikanter Unterschied im Überleben ab Fernmetastasierung zwischen Studienteilnehmerinnen und -nichtteilnehmerinnen.

Bezogen auf das Gesamtüberleben seit Erstdiagnose gab es für Frauen mit sekundär metastasiertem Brustkrebs keinen signifikanten Überlebensvorteil oder -nachteil durch

Studienteilnahme ($p=0,673$). Auch auf das progressfreie Überleben hatte eine Studienteilnahme keinen signifikanten Einfluss ($p=0,270$), wobei Studienteilnehmerinnen durchschnittlich nach 37,0 Monaten ein Lokal- und/oder Fernrezidiv bekamen und Nicht-Studienteilnehmerinnen erst nach durchschnittlich 46,3 Monaten.

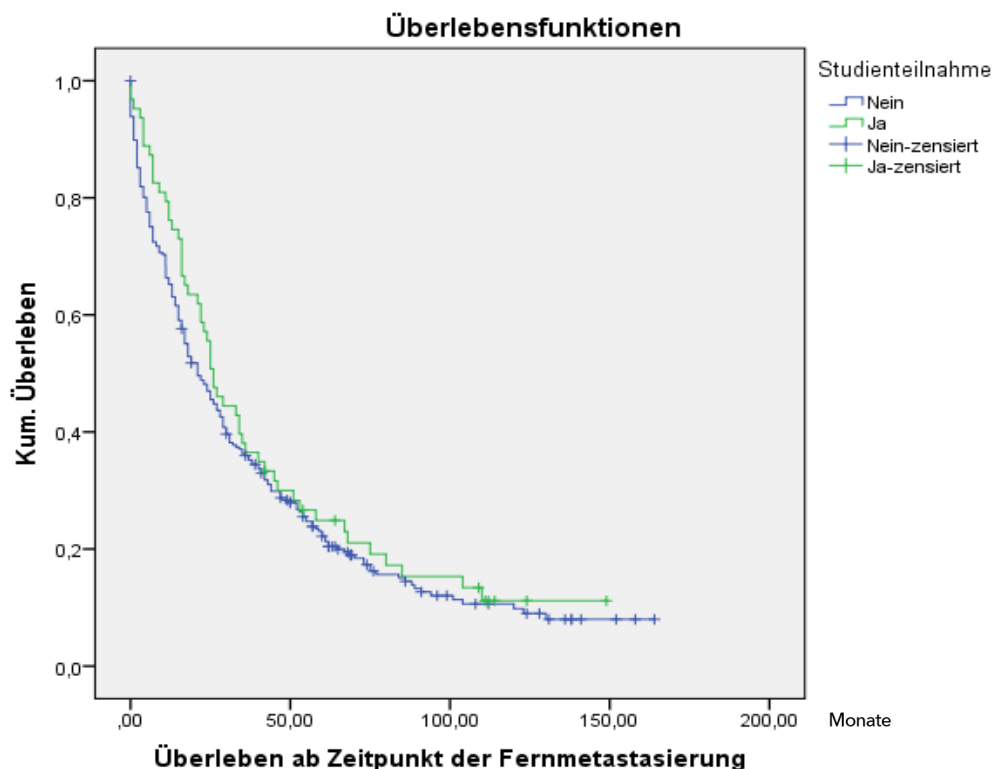


Abbildung 17: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Studienteilnahme ($n=340$)

5.5.4.4 Bilaterales Auftreten des Mammakarzinoms

In unserer Studie lebten Patientinnen mit einem bilateralem, synchronen Mammakarzinom ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung kürzer als Mitpatientinnen, die diese Eigenschaft nicht mitbrachten. Der Unterschied in der Überlebenszeit war jedoch nicht signifikant ($p=0,548$). Die Überlebenszeit betrug bei Patientinnen mit primär metastasiertem, bilateralem synchronem Mammakarzinom durchschnittlich 42,3 Monate gegenüber 50,6 Monate ohne einem bilateralem, synchronen Karzinom. Bei den sekundär metastasierten, bilateralen und synchronen Mammakarzinomen betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 10,4 Monate versus 34,5 Monaten ohne vorgenannte Eigenschaften. Der Einfluss des Parameters auf das Gesamtüberleben und auf das progressfreie Überleben der sekundär metastasierten Mammakarzinome war nicht signifikant ($p=0,219$ und $p=0,964$).

Es befanden sich 20 Frauen mit einem metachronem, bilateralem Mammakarzinom im Verlauf im Studienkollektiv, welches jedoch keinen signifikanten Einflussfaktor darstellte ($p=0,937$). Die Frauen befanden sich alle in der Gruppe der sekundär metastasierten Mammakarzinome und überlebten ab der Fernmetastasierung durchschnittlich etwas länger als die Mitpatientinnen ohne das bilaterale, metachrone Karzinom (36,0 versus 33,4 Monate), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,412$). Im Gegensatz zum Überleben ab Fernmetastasierung war der Einfluss auf das Gesamtüberleben signifikant. Frauen mit einem metachronen Mammakarzinom im Verlauf lebten signifikant länger (136,7 Monate) im Vergleich zu Frauen ohne ein Karzinom mit vorgenannter Eigenschaft (80,6 Monate; $p=0,004$). Auf das progressfreie Überleben hatte ein bilaterales, metachrones Mammakarzinom im Verlauf keinen signifikanten Einfluss ($p=0,105$).

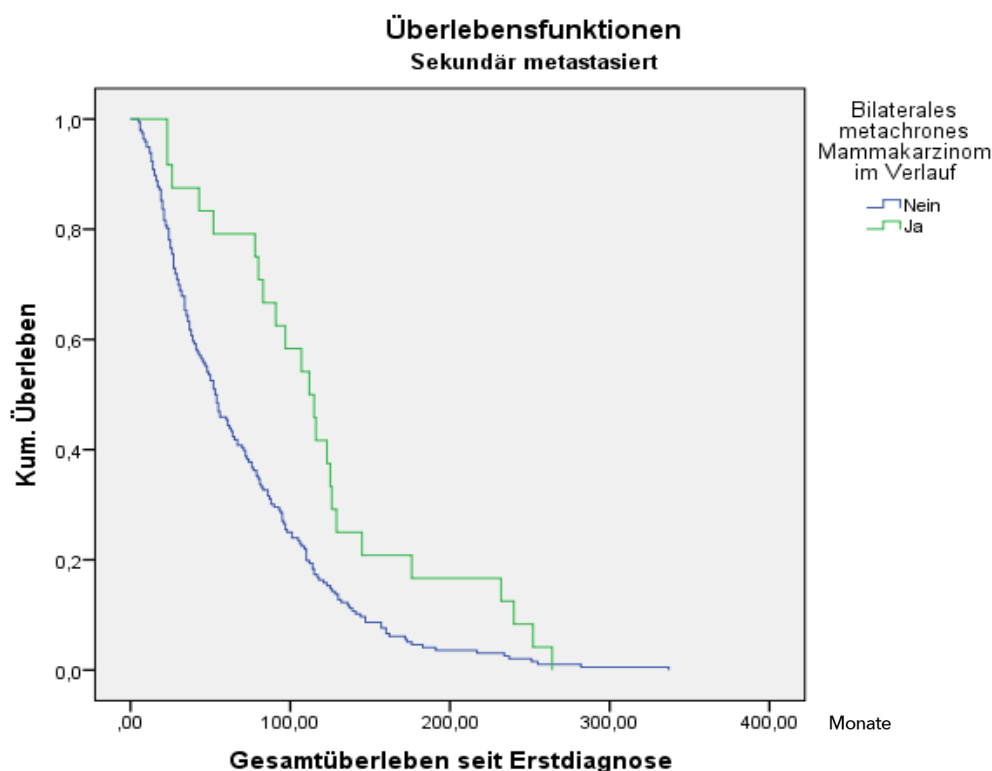


Abbildung 18: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom Auftreten eines bilateralem, metachronem Mammakarzinoms im Verlauf ($n=220$)

Nur acht Patientinnen wiesen in der Studie ein metachrones Mammakarzinom nach vorausgegangenem Mammakarzinom auf. Sie überlebten nicht signifikant kürzer oder länger als ihre Mitpatientinnen, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit zu primär oder sekundär metastasierten Karzinomen ($p=0,694$). Bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen

hatte ein Mammakarzinom in der Vorgeschichte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,603$). Das progresssfreie Überleben war für Frauen mit bilateralem metachronem Mammakarzinom nach vorausgehendem Mammakarzinom kürzer (15,7 Monate vs. 38,3 Monate), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,380$).

5.5.4.5 Familiäre Disposition

In unserem Studienkollektiv war die familiäre Disposition kein signifikanter Einflussfaktor auf die Überlebenszeit ($p=0,406$) ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung. Zudem zeigte sich für keine der drei Untergruppen gegenüber einer anderen (keine familiäre Disposition, Disposition für Mammakarzinome, Disposition für andere Malignome) ein signifikanter Überlebensvorteil oder -nachteil.

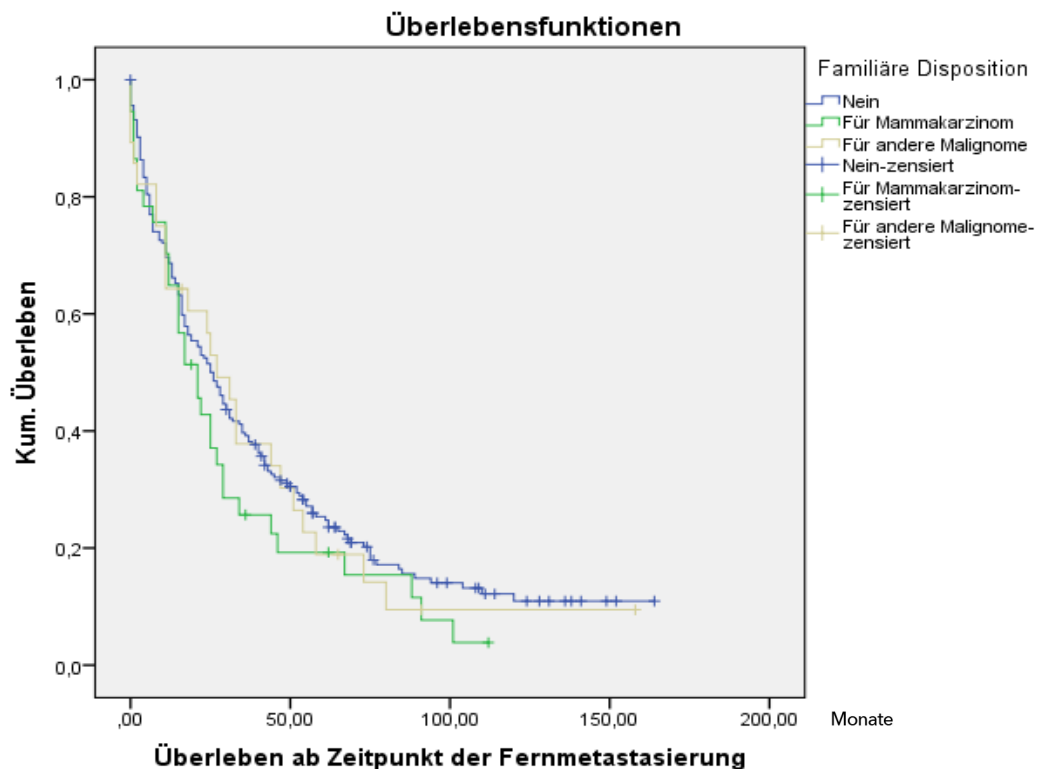


Abbildung 19: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer familiären Disposition ($n=270$)

Sowohl in der Gruppe der primär metastasierten als auch in der Gruppe der sekundär metastasierten Mammakarzinome war keine signifikante Veränderung der Überlebenszeit ab der Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer Disposition für Mammakarzinome oder andere Malignome ersichtlich.

Auf das Gesamtüberleben bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen hatte die familiäre Disposition weder für die Mammakarzinome ($p=0,443$) noch für sonstige Malignome ($p=0,804$) einen signifikanten Einfluss. Eine Disposition für Mammakarzinome oder sonstige Malignome hatte auch keinen signifikanten Einfluss auf das progressfreie Überleben ($p=0,828$).

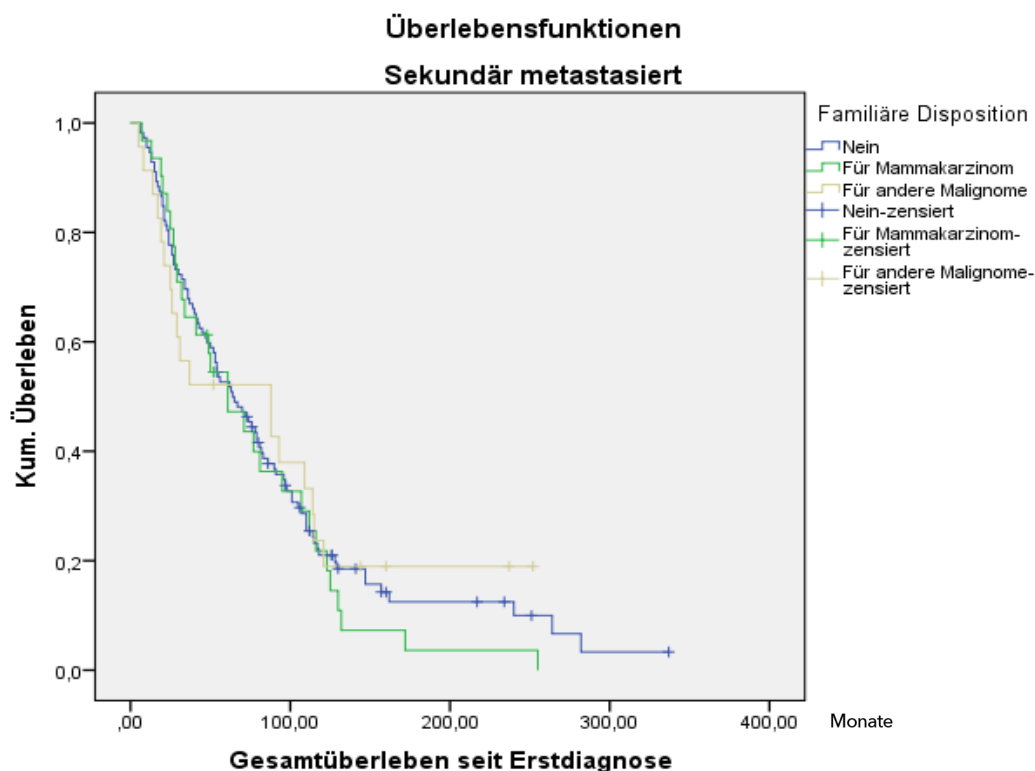


Abbildung 20: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit von einer familiären Disposition ($n=166$)

5.5.4.6 Auftreten des Mammakarzinoms in Verbindung mit anderen Malignomen

Ein anderes Malignom im Verlauf war kein signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben des Kollektivs ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung ($p=0,069$). Weder für primär ($p=0,097$) noch für sekundär metastasierte Patientinnen ($p=0,185$) gab es einen signifikanten Überlebensvorteil oder -nachteil. Auf das Gesamtüberleben und das progressfreie Überleben sekundär Metastasierter ergab sich kein signifikanter Einfluss ($p=0,097$ und $p=0,356$).

Insgesamt gab es 15 Patientinnen in der Studie, die vor ihrer Brustkrebserkrankung bereits an einem anderen Malignom erkrankten, was jedoch keinen signifikanten Einfluss auf ihr Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung hatte ($p=0,140$). Ausschließlich für

Patientinnen mit sekundärer Metastasierung zeigte sich ein signifikant kürzeres Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung ($p=0,033$).

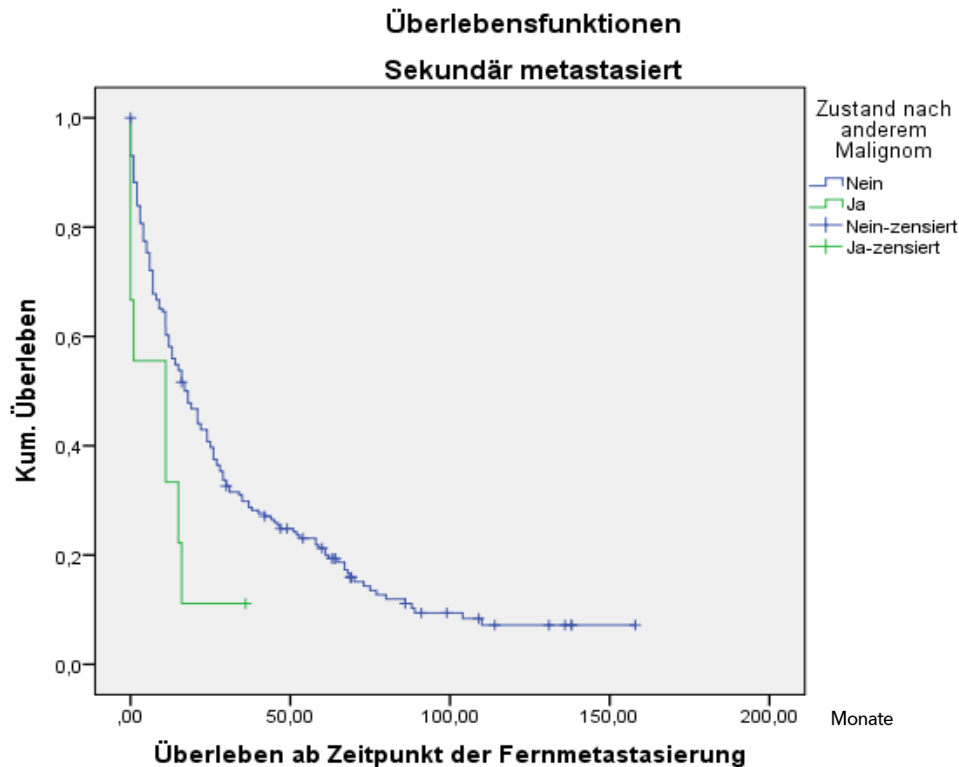


Abbildung 21: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von vorausgehenden Malignomen ($n=220$)

Auf das Gesamtüberleben bei sekundärer Metastasierung hatte ein vorausgehendes Malignom einen lebensverkürzenden Einfluss (87,8 Monate vs. 53,8 Monate), dieser war bei geringer Patientenzahl mit einem $p=0,060$ jedoch nicht signifikant. Patientinnen mit einem vorhergehenden, anderen Malignom hatten ein kürzeres progressfreies Überleben (35,7 Monate; $n=11$) als Patientinnen ohne Malignom in der Vorgeschichte (45,0 Monate; $n=211$), der Unterschied war hier jedoch am ehesten aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht signifikant ($p=0,338$).

5.5.4.7 Grading

Im Gesamtkollektiv gab es hinsichtlich des Grading signifikante Unterschiede im Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung ($p=0,010$). Frauen mit einem schlecht differenzierten G3-Tumor lebten dabei signifikant kürzer als Frauen mit einem G1- ($p=0,017$) oder G2-Tumor ($p=0,038$).

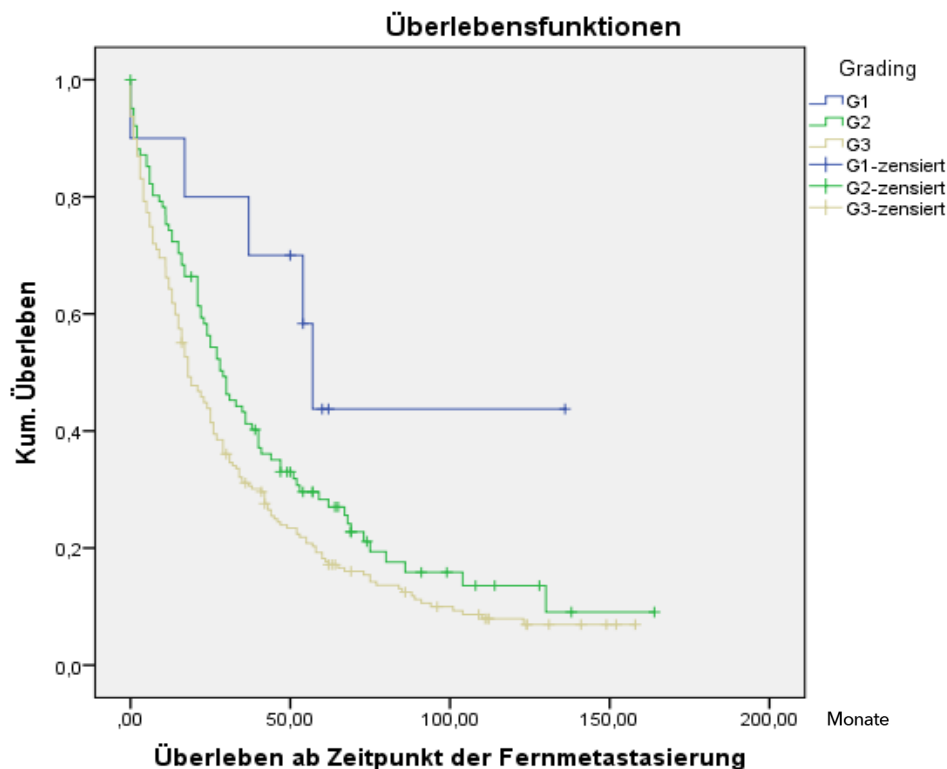


Abbildung 22: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Grading bei Erstdiagnose ($n=319$)

Bei den primär metastasierten Mammakarzinomen zeigte sich eine längere Überlebenszeit für gut differenzierte G1-Karzinome (58,1 Monate) im Vergleich zu mäßig G2 (53,4 Monate) und schlecht differenzierten G3-Karzinomen (46,8 Monate). Der Unterschied in der Überlebenszeit, selbst zwischen G1 und G3 Tumoren, war jedoch bei geringer Patientenzahl mit G1-Tumoren ($n=5$) nicht signifikant ($p=0,203$).

In der Gruppe der sekundär metastasierten Mammakarzinome überlebten Frauen ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung mit einem G1-Tumor bei Erstdiagnose durchschnittlich 65,2 Monate, mit G2-Tumor 41,6 Monate und mit einem G3-Tumor 27,1 Monate. Hier ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der G2- und G3-Gruppe von $p=0,017$.

Die G1-Gruppe umfasste auch hier nur eine geringe Anzahl Patientinnen (n=5), was auch hier Grund für den nicht signifikanten Unterschied zwischen G1- und G3-Tumoren sein könnte (p=0,108).

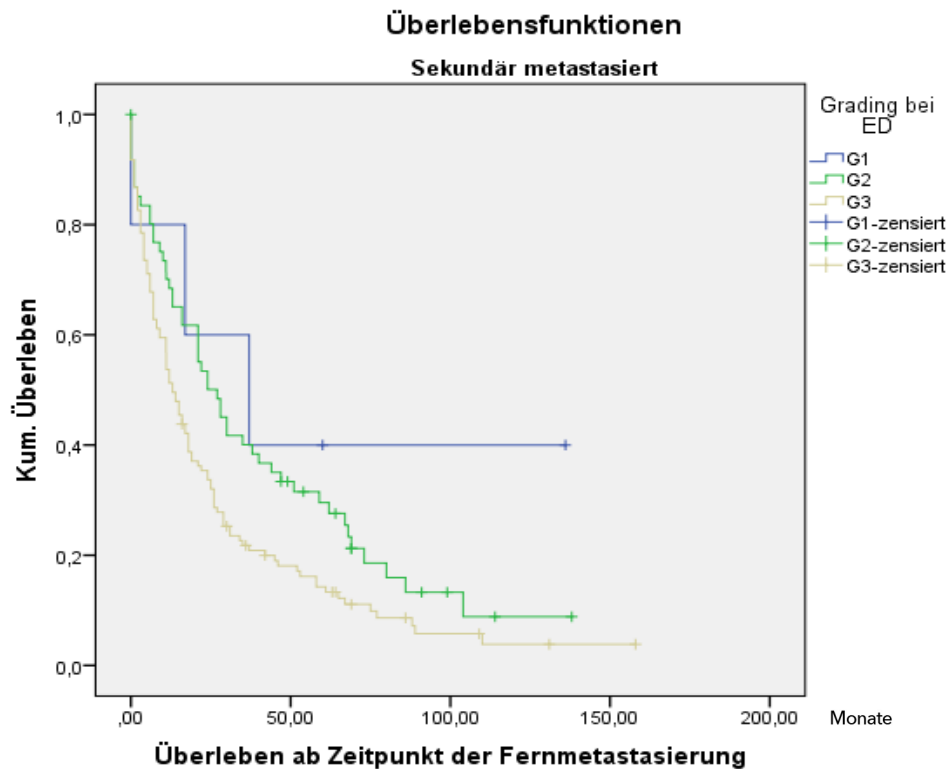


Abbildung 23: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Grading bei Erstdiagnose (n=187)

Auch beim Gesamtüberleben zeigte sich bei den sekundär metastasierten Patientinnen nur ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit G2- und G3-Tumor (112,6 Monate vs. 66,9 Monate) bei einem p-Wert von 0,000. Wiederum ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen G1- und G3-Tumoren wegen geringer Patientenzahl mit G1-Tumoren (n=5). Auf das progressfreie Überleben hatte das Grading ebenso einen signifikanten Einfluss mit einem p=0,000. Betrachtet man hierzu noch die einzelnen Untergruppen des Gradings, so war das PFS bei Frauen mit einem schlecht differenzierten G3-Karzinom signifikant kürzer als bei einem mäßig differenzierten G2-Karzinom (32,4 Monate vs. 60,6 Monate; p=0,000).

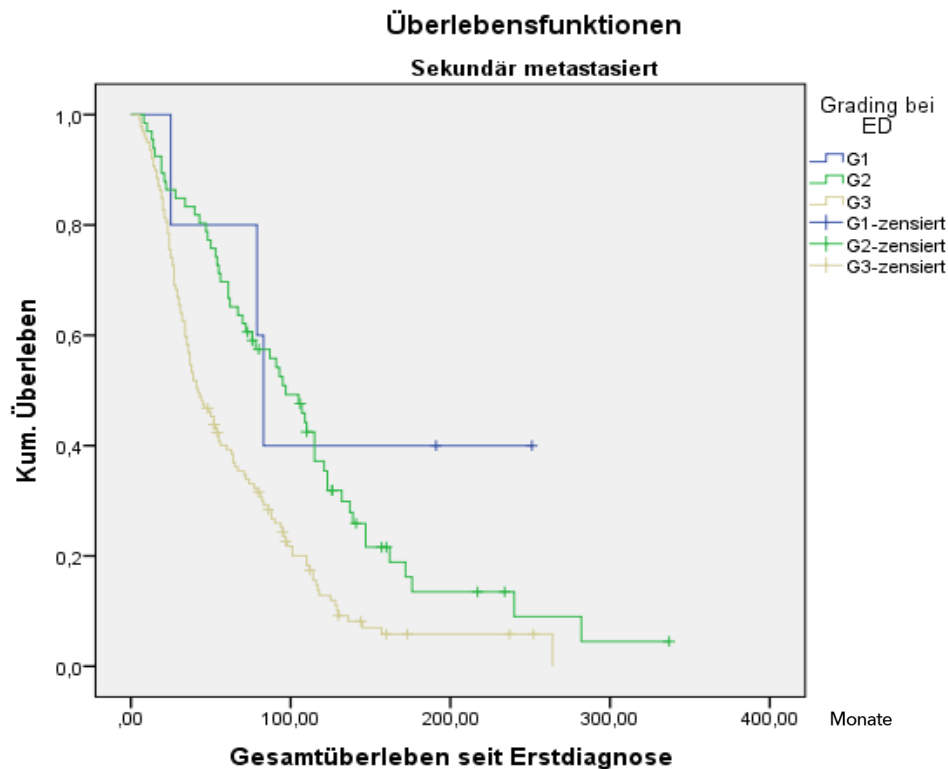


Abbildung 24: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom Grading bei Erstdiagnose (n=210)

Grading des Rezidivs

Für einige Patientinnen der Studie konnte für ein Lokalrezidiv und/oder eine Fernmetastase eine Angabe für das Grading gefunden werden. Bei 31 der 220 sekundär metastasierten Patientinnen war das der Fall, bei 47 von den 144 primär metastasierten Frauen wurde im Krankheitsverlauf eine weitere Fernmetastase oder ein Lokalrezidiv biopsiert. Insgesamt stellte das Grading des Rezidivs keinen signifikanten Einflussfaktor auf das Überleben ab dem Zeitpunkt des Rezidivs dar ($p=0,409$).

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome wurden beim Fortschreiten der Erkrankung nur Biopsien mit G2-oder G3-Differenzierung gefunden. Der Unterschied im Überleben war mit 74,2 Monaten vs. 73,4 Monaten und einem $p=0,076$ nicht signifikant.

In der Gruppe der sekundär metastasierten Mammakarzinome befand sich nur eine Patientin mit einem G1-Rezidiv. Bei den G2-und G3-Rezidiven zeigte sich ein Unterschied im Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung von 52,0 Monaten (G2) und 23,8 Monaten (G3), der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant mit einem $p=0,075$.

Auf das Gesamtüberleben sekundär Metastasierter hatte das Grading des Rezidivs einen signifikanten Einfluss ($p=0,040$). Frauen mit einem G3-Karzinom-Rezidiv überlebten signifikant kürzer als mit einem G2-Rezidiv (66,0 Monate vs. 141,4 Monate; $p=0,020$). Auch auf das progressfreie Überleben hatte das Grading des Rezidivs einen signifikanten Einfluss ($p=0,018$). So war das rezidivfreie Intervall bei Frauen mit einem schlecht differenzierten Mammakarzinom signifikant kürzer (30,5 Monate) als bei einem mäßig differenzierten Karzinom (92,8 Monate; $p=0,017$).

5.5.4.8 Tumorausdehnung

Im Folgenden wird der Einfluss der Tumorausdehnung (entsprechend T-Klassifikation) auf das Überleben der Studienpatientinnen erläutert. Im Gesamtkollektiv gibt es keine signifikanten Unterschiede im Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung bezüglich der T-Stadien bei Erstdiagnose ($p=0,110$). Betrachtet man die einzelnen T-Stadien, so ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Patientinnen mit einem T1-Tumor gegenüber Patientinnen mit einem T3-Tumor ($p=0,016$). Im Vergleich der weiteren Untergruppen ergaben sich keine signifikanten Überlebensvorteile oder -nachteile für eine der Gruppen.

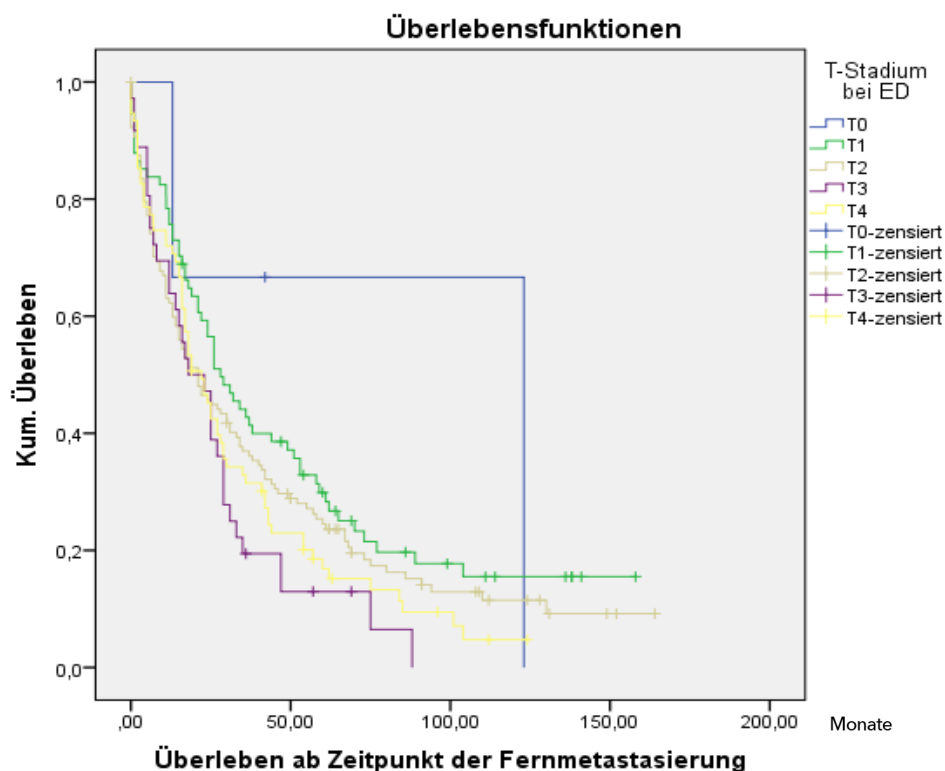


Abbildung 25: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initialem T-Stadium ($n=316$)

In der Gruppe der primär metastasierten Patientinnen hatte, im Gegensatz zum Gesamtkollektiv, die Tumorausdehnung ein signifikanter Einfluss auf das Überleben ($p=0,016$). In den weiteren Untergruppen überlebten Frauen mit einem T2-Tumor signifikant länger als Frauen mit einem T3-Tumor ($p=0,013$) und als Frauen mit einem T4-Tumor ($p=0,003$). Für alle anderen T-Stadien ergab sich im Vergleich kein signifikanter Überlebensvorteil.

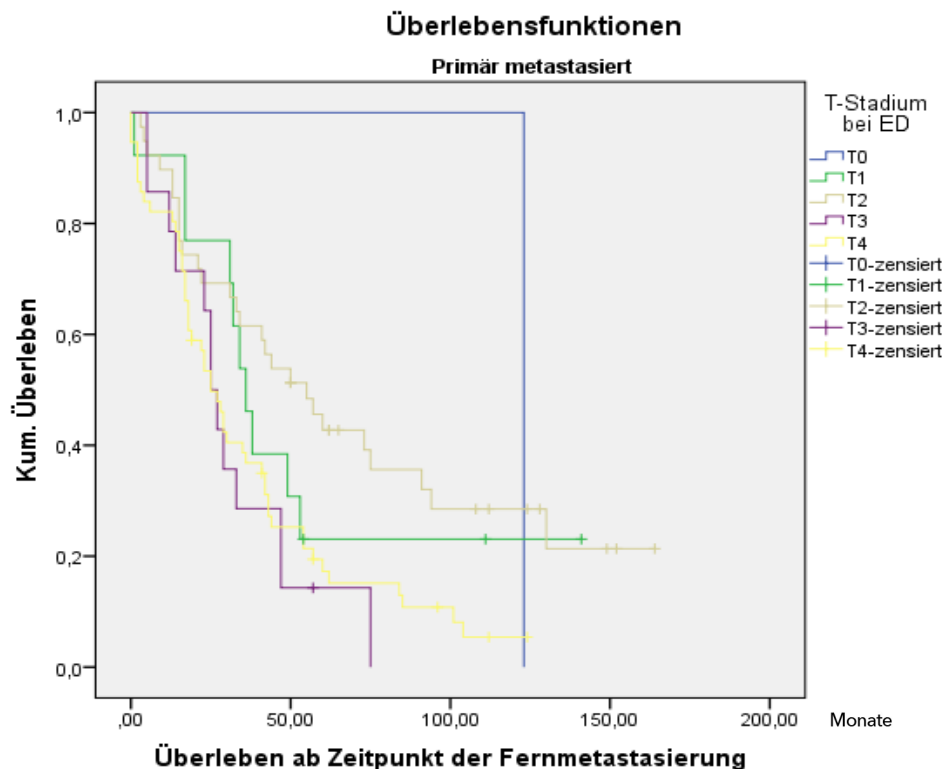


Abbildung 26: Überlebenszeit primär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialen T-Stadium ($n=123$)

Auch in der Gruppe den sekundär metastasierten Mammakarzinome hatte das initiale Tumorstadium einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab Fernmetastasierung ($p=0,029$). In den weiteren Untergruppen ergab sich zudem ein signifikanter Überlebensvorteil ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung für Patientinnen mit einem T1-Tumor. Sie überlebten signifikant länger als Frauen mit einem T2- ($p=0,006$), T3- ($p=0,033$) und T4-Tumor ($p=0,016$). Für alle weiteren T-Stadien ergab sich im Vergleich untereinander keine statistisch signifikante, längere Überlebenszeit.

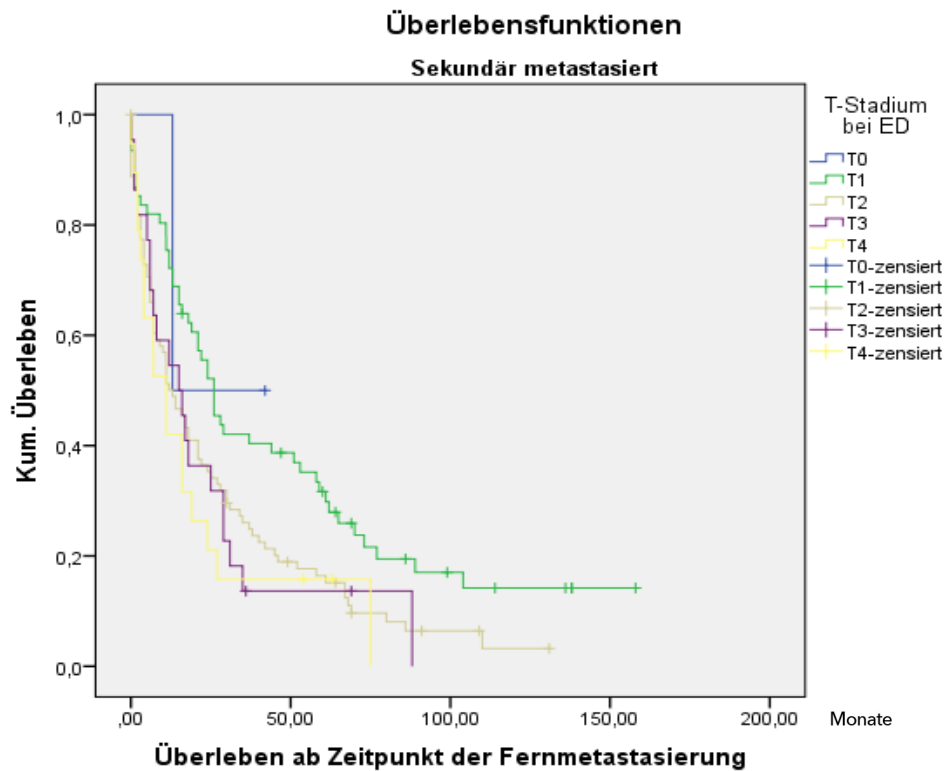


Abbildung 27: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initialen T-Stadium (n=193)

Betrachtet man hier noch die Zeitspanne des Gesamtüberlebens der sekundär metastasierten Mammakarzinome, so hatte das T-Stadium einen signifikanten Einfluss. In den einzelnen Subgruppen lebten Frauen mit einem T1-Karzinom signifikant länger als Frauen mit einem T2- ($p=0,006$) oder T3-Karzinom ($p=0,042$). Auf das progressfreie Überleben hatte das T-Stadium keinen signifikanten Einfluss ($p=0,409$).

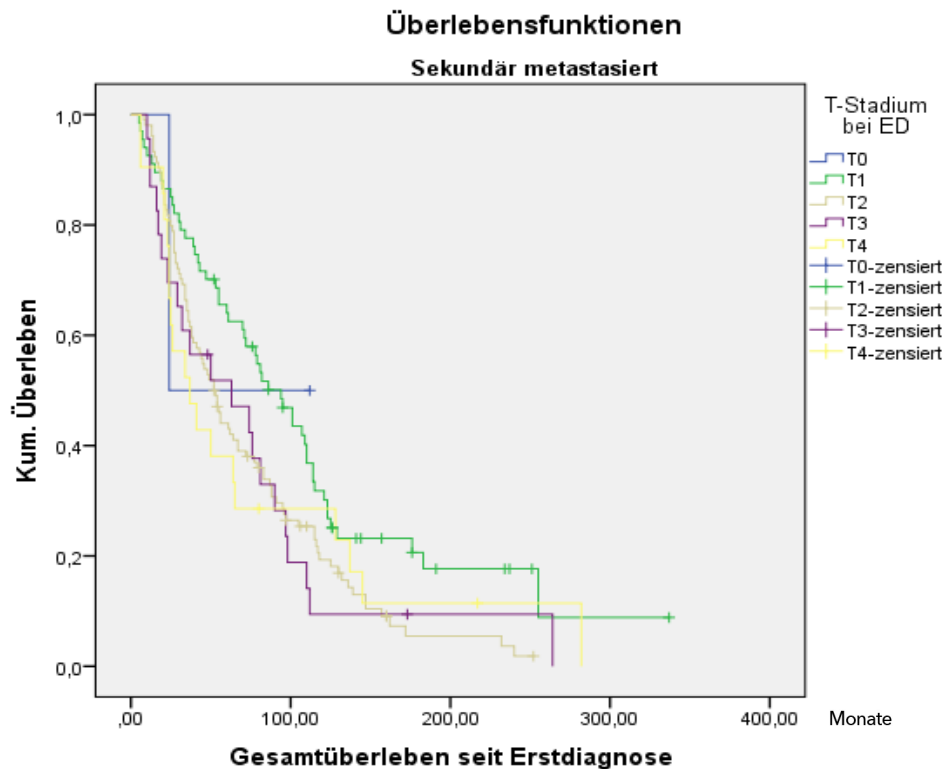


Abbildung 28: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialen T-Stadium (n=217)

Tumorausdehnung des Rezidivs

Die Angabe der Tumorausdehnung des Lokalrezidives fand sich insgesamt nur bei 24 Patientinnen. Es ergab sich für diese Patientinnen kein signifikanter Überlebensunterschied ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom T-Stadium des Lokalrezidivs ($p=0,069$).

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome fand sich kein signifikanter Unterschied im Überleben für die einzelnen T-Stadien.

Unter den sekundär metastasierten Mammakarzinomen war das T-Stadium beim Rezidiv ein signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben bei Fernmetastasierung ($p=0,023$), zudem zeigten die T1-Karzinom-Rezidive einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den T4-Karzinom-Rezidiven ($p=0,001$). Für alle weiteren Kombinationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben. Das Gesamtüberleben der sekundär Metastasierten wurde durch das T-Stadium des Rezidivs nicht signifikant beeinflusst ($p=0,051$). Auch auf das PFS hatte das T-Stadiums des Rezidivs keinen signifikanten Einfluss ($p=0,451$). Bei Frauen der Untergruppe mit einem T2-Karzinom-Rezidiv war das Intervall jedoch am Längsten

(106,3 Monate) und bei Frauen mit einem T4-Karzinom-Rezidiv am Kürzesten (29,0 Monate).

5.5.4.9 Nodalstatus bei Erstdiagnose

Für das Überleben ab Fernmetastasierung gab es im gesamten Studienkollektiv signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit ($p=0,040$) in Abhängigkeit vom Nodalstatus bei Erstdiagnose. Patientinnen mit einem initialen N1-Stadium lebten signifikant länger als Frauen mit einem N2- ($p=0,034$) oder N3-Stadium ($p=0,021$). Für alle anderen Kombinationen ergaben sich keine signifikanten Überlebenszeitverlängerungen.

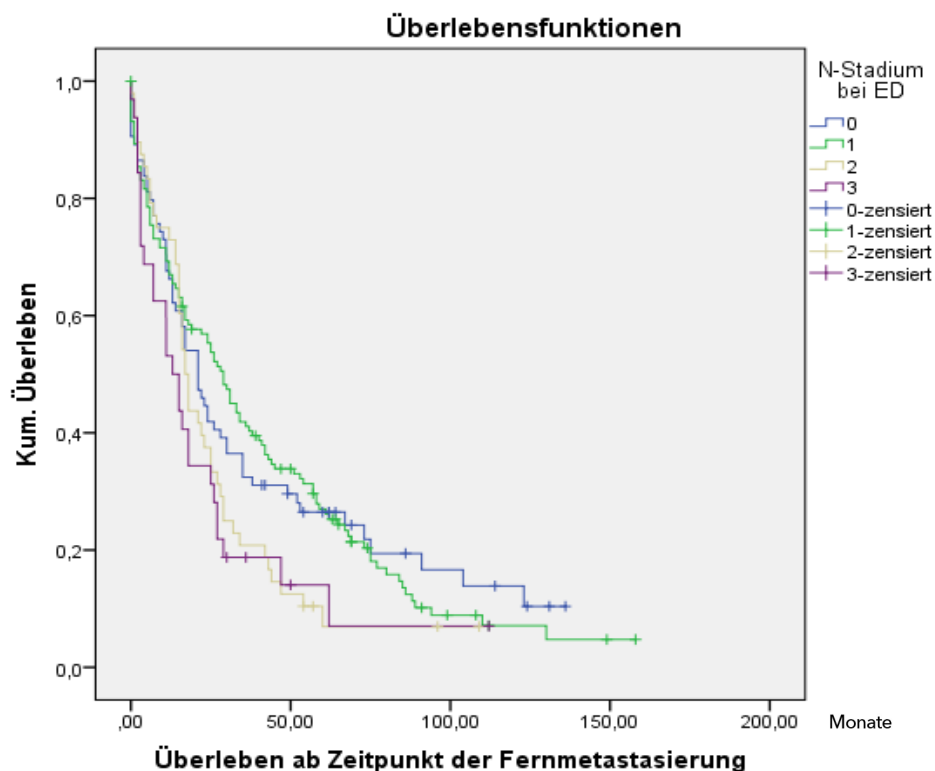


Abbildung 30: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initialen N-Stadium ($n=285$)

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome war der initiale Nodalstatus kein prognostisch signifikanter Einflussfaktor ($p=0,077$). Es zeigte sich nur für Patientinnen mit einem initialen N0-Stadium ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber dem N2-Stadium bei einem p-Wert von 0,002 (63,0 Monate vs. 29,4 Monate).

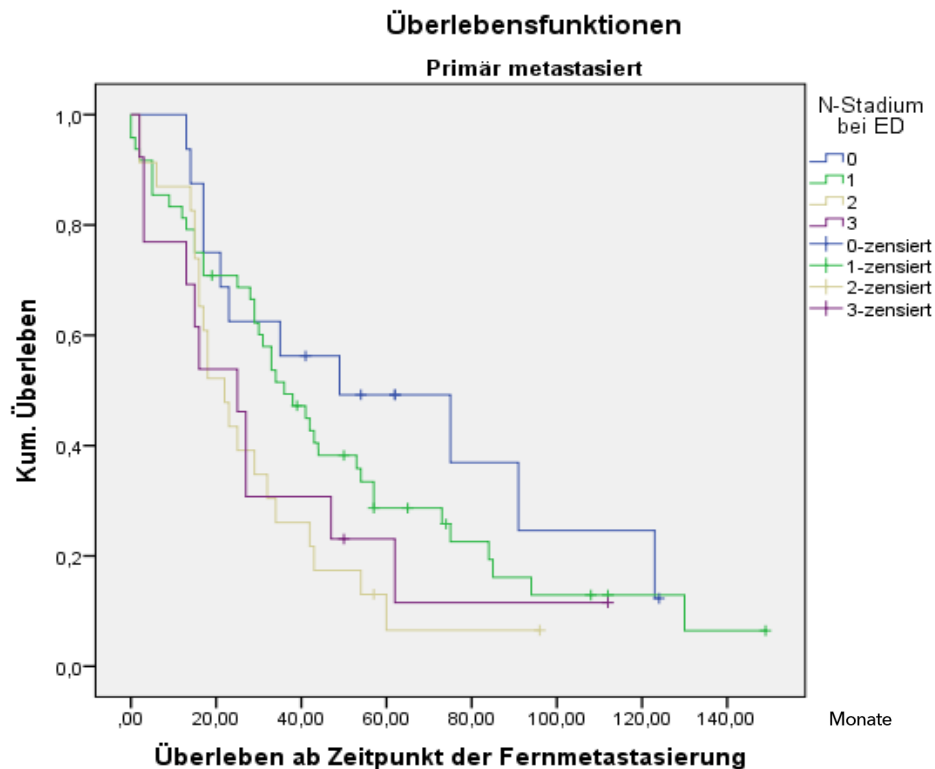


Abbildung 31: Überlebenszeit primär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialen N-Stadium ($n=100$)

Bei den sekundär Metastasierten war der initiale Nodalstatus kein signifikanter, prognostischer Parameter (0,094). Nur die Untergruppe der Patientinnen mit einem initialen N1-Stadium hatte eine signifikant längere Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung im Vergleich zu Patientinnen mit initialem N3-Stadium ($p=0,020$).

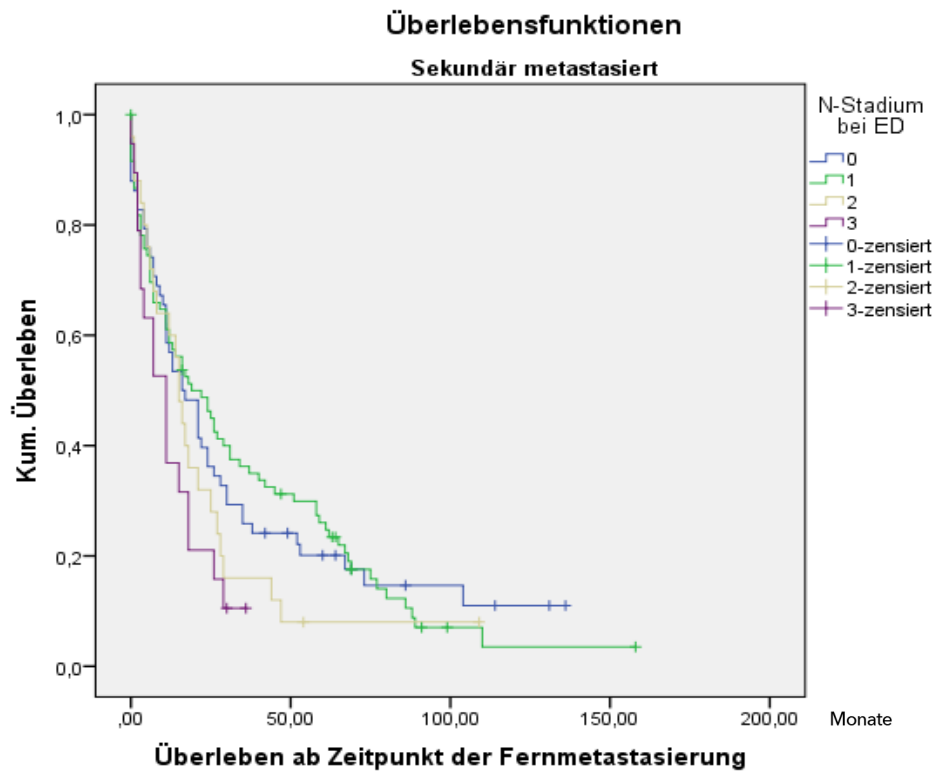


Abbildung 32: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initialen N-Stadium (n=185)

Das initiale N-Stadium hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der sekundär metastasierten Patientinnen ($p=0,000$). In den weiteren Untergruppen ergibt sich für ein anfängliches N3-Stadium (36,6 Monate mittleres Überleben) ein signifikanter Überlebensnachteil gegenüber einem N0- (96,4 Monate; $p=0,001$) oder einem N1-Stadium (91,4 Monate; $p=0,000$). Auch ein initiales N2-Stadium bringt gegenüber einem N1-Stadium eine signifikant kürzere Überlebenszeit mit sich bei einem $p=0,038$. Das N-Stadium ist ebenso ein signifikanter Einflussfaktor für das progressfreie Überleben mit einem $p=0,003$. Dabei tritt der Krankheitsprogress bei Frauen mit einem N3-Stadium signifikant schneller ein (20,1 Monate) als bei Frauen mit initialem N0- (49,8 Monate; $p=0,014$) oder N1-Stadium (48,3 Monate; $p=0,000$).

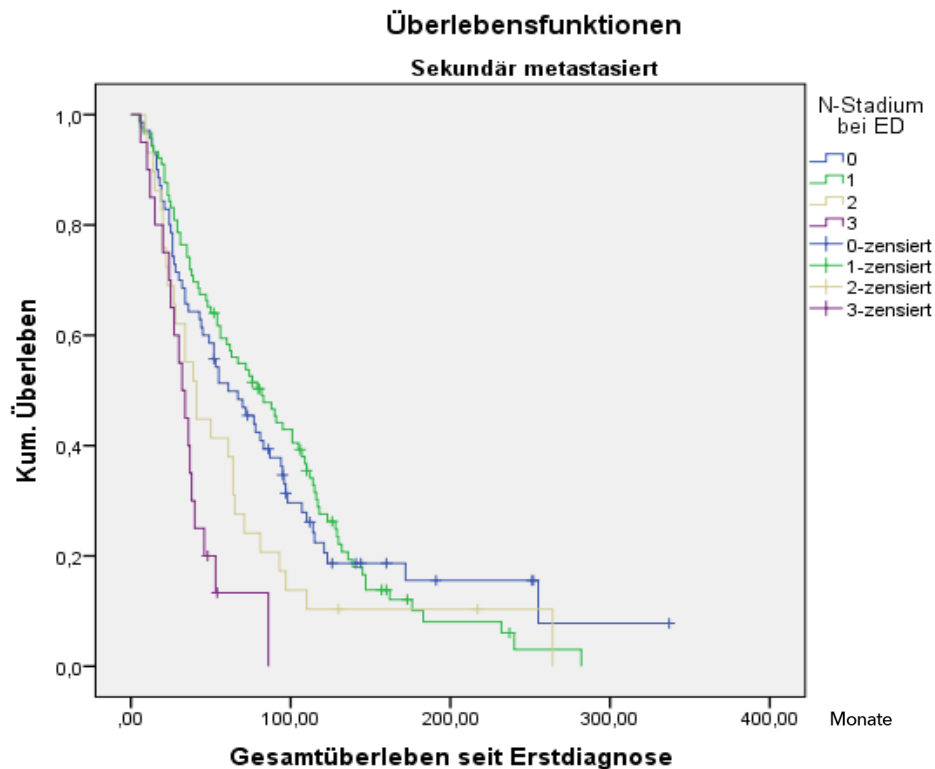


Abbildung 33: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialem N-Stadium (n=208)

Weitere Einteilung des Nodalstatus als Prognoseparameter

Im folgenden Abschnitt werden zwei weitere prognostische Parameter überprüft. Zum einen erfolgt die Einteilung des Nodalstatus (I) in nodalnegativ vs. nodalpositiv [cN0/pN0 vs. cN+/pN1-pN3], als zweiter Parameter erfolgt die Einteilung des Nodalstatus (II) in nodalnegativ/max. drei metastasierte Lymphknoten vs. klinisch nodal-positiv oder mehr als drei gesicherte Lymphknotenmetastasen [cN0/pN0/pN1 (1-3) und cN+/pN (4-n)].

Nodalstatus I: nodalnegativ vs. nodalpositiv

In unserem Studienkollektiv hatten Patientinnen ab Fernmetastasierung mit klinisch oder pathologisch gesichertem negativen Nodalstatus (n=77) verglichen mit klinisch oder pathologisch gesichertem positiven Nodalstatus (n=210) einen geringen Überlebensvorteil (40,0 Monate vs. 37,0 Monate), dieser war jedoch nicht signifikant (p=0,514).

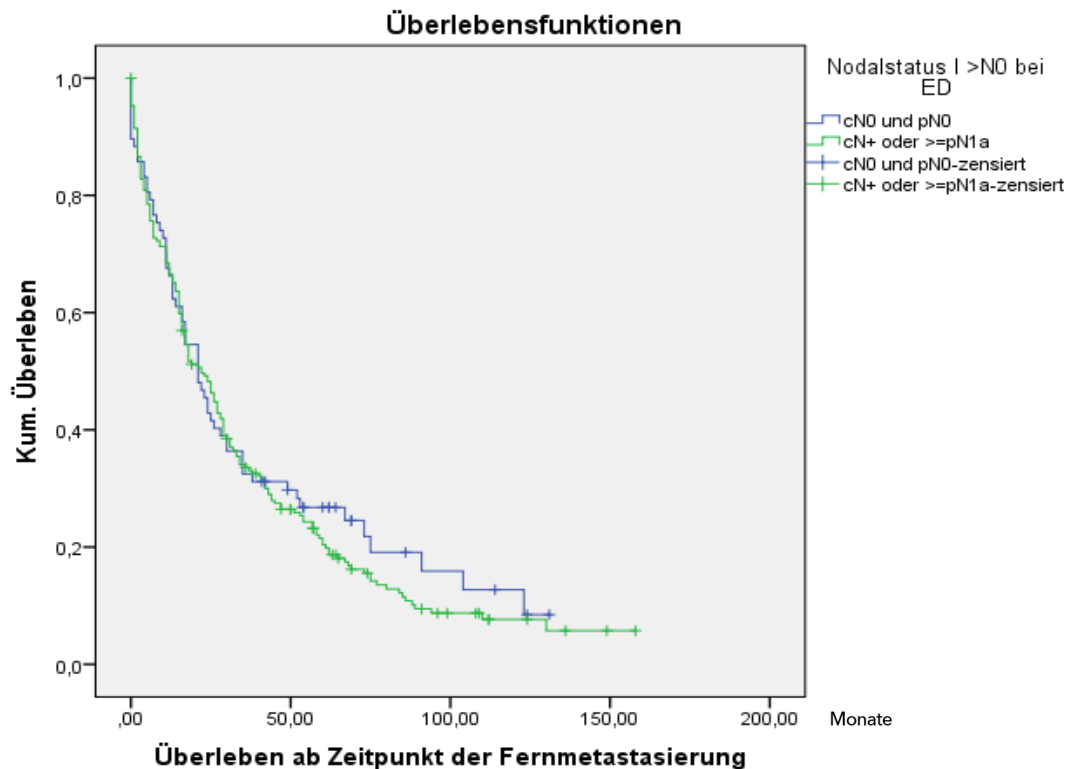


Abbildung 34: Überlebenszeit des Gesamtkollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initial negativem Nodalstatus (n=287)

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome überlebten Frauen mit initial nodalnegativem Karzinom länger, der Unterschied war jedoch nicht signifikant bei geringer Anzahl (n=11) nodalnegativer Patientinnen (63,0 Monate vs. 44,5 Monate, p=0,147).

Bei den sekundär metastasierten Patientinnen hatte der initial negative Nodalstatus ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab Fernmetastasierung (34,0 Monate vs. 31,0 Monate; p=0,581). Auch auf das Overall survival ab ED zeigte sich in dieser Gruppe kein signifikanter Einfluss durch einen initial nodalnegativen Befund (96,2 Monate vs. 79,2 Monate; p=0,400), wobei das Ergebnis hier auch unter Berücksichtigung der sehr unterschiedlichen Patientenzahlen zu sehen ist (n=73 vs. n=135). Auf das progressfreie Überleben zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss (p=0,654).

Nodalstatus II: nodalnegativ/nodalpositiv(1-3 LK) vs. nodalpositiv (>3 LK)

In unserem Studienkollektiv hatten Patientinnen mit klinisch diagnostizierten oder pathologisch mehr als drei gesicherten Lymphknotenmetastasen ein signifikant schlechteres Überleben ab Fernmetastasierung (31,8 Monate vs. 44,8 Monate; p=0,025).

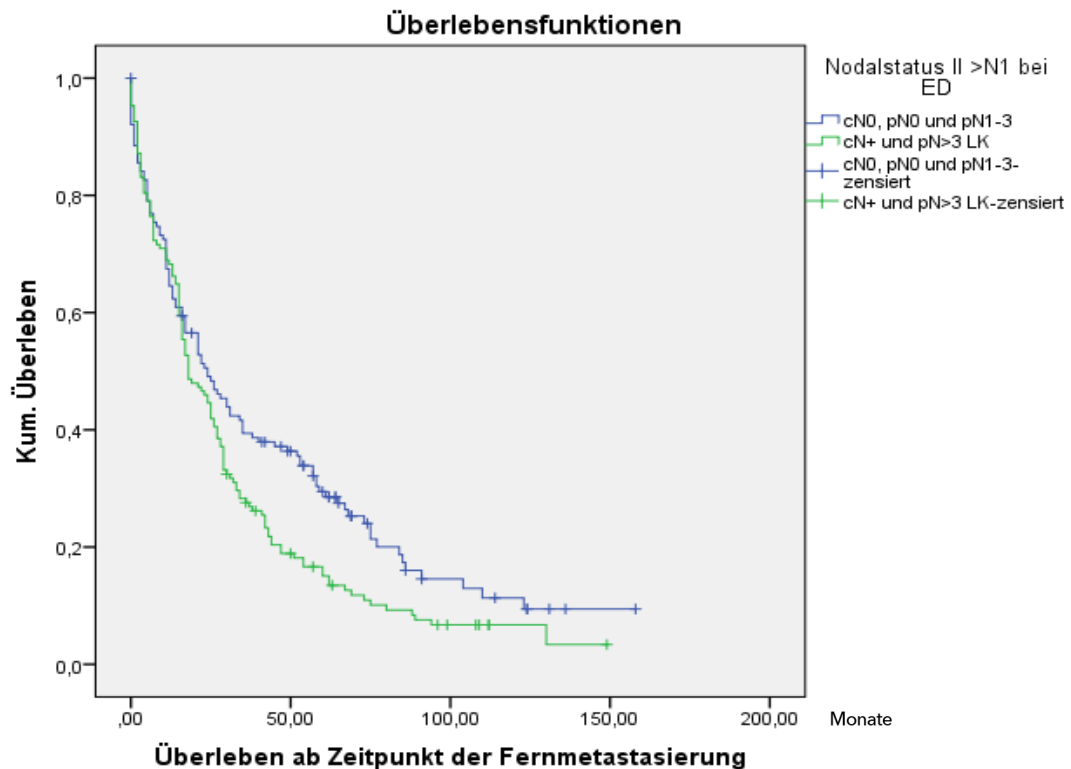


Abbildung 35: Überlebenszeit des Gesamtkollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initialem Nodalstatus (n=287)

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome lebten Frauen mit drei oder weniger Lymphknotenmetasten bzw. cN0 signifikant länger als Frauen mit cN+ oder mehr als drei pathologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen (62,8 Monate vs. 39,9 Monate; $p=0,011$).

Auch auf das Überleben sekundär metastasierter Patientinnen ab Fernmetastasierung hatten der Faktor mehr als drei Lymphknotenmetastasen bzw. cN+ einen signifikanten Einfluss. Frauen mit mehr als drei Lymphknotenmetastasen bzw. cN+ überlebten signifikant kürzer (23,3 Monate vs. 38,6 Monate; $p=0,030$).

Für das Overall survival sekundär Metastasierter ab Erstdiagnose war der Einflussfaktor initial nodalnegativer bzw. in maximal drei Lymphknoten metastasierter Mammakarzinome signifikant (96,8 Monate vs. 66,4 Monate; $p=0,004$). Der Faktor der klinischen Nodalnegativität bzw. drei oder weniger pathologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen hatte zudem einen signifikanten Einfluss auf das PFS ab Erstdiagnose (52,6 Monate vs. 32,5 Monate; $p=0,003$).

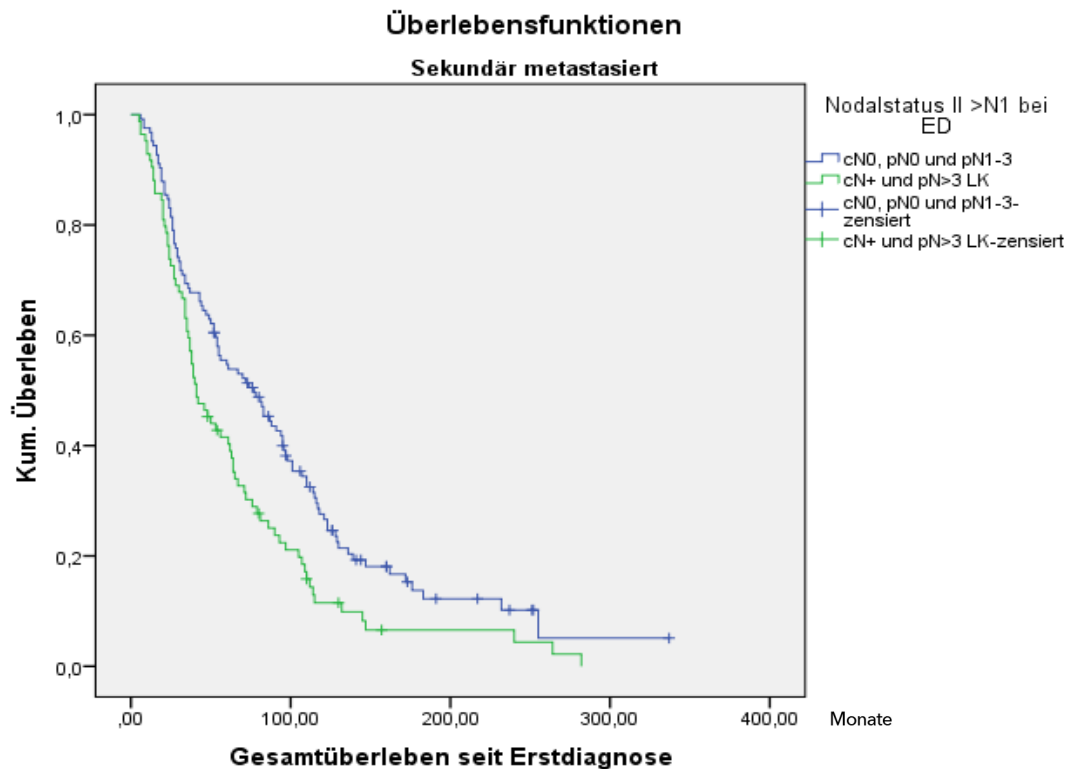


Abbildung 36: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialem N-Stadium (n=208)

Einfluss der einzelnen Gruppen entfernter und metastasierter Lymphknoten

Im folgenden Abschnitt wird der Einfluss der einzelnen Gruppen von entfernten und metastasierter Lymphknoten auf die Überlebenszeiten des Kollektivs beschrieben. Zur Einteilung der Gruppen siehe auch Kapitel 5.2.3 dieser Arbeit.

Entfernte Lymphknoten

In unserem Studienkollektiv hatte die Anzahl der operativ entfernten Lymphknoten bei Erstdiagnose keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab Fernmetastasierung ($p=0,062$). Dabei lebten Frauen mit 23 oder mehr entfernten Lymphknoten signifikant kürzer als Frauen mit 1-3 entfernten Lymphknoten, 16-22 entfernten Lymphknoten und ohne entfernte Lymphknoten. Frauen ohne Lymphknotenentfernung lebten ebenso signifikant länger als Patientinnen, bei denen sich keine Angaben zu einer Lymphknotenentfernung fanden.

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome war die Anzahl entfernter Lymphknoten kein signifikanter Einflussparameter auf das Überleben ($p=0,209$). Nur Frauen der Gruppe 3 mit 10-15 entfernten Lymphknoten hatten einen signifikanten Überlebensvorteil

im Vergleich zu Ihren Mitpatientinnen, bei denen es keine Angabe zu einer Entfernung von Lymphknoten gab ($p=0,047$). Alle anderen Untergruppen mit ihrer unterschiedlichen Anzahl entfernter Lymphknoten hatten kein signifikant längeres Überleben im Vergleich zu anderen Untergruppen.

Bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen war die Anzahl bei Erstdiagnose entfernter Lymphknoten ein signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben ab Fernmetastasierung ($p=0,025$). Es zeigte sich beim Vergleich der Untergruppen für die Überlebenszeit ab Fernmetastasierung folgendes Bild: Patientinnen der Gruppe 4 mit 16-22 entfernten Lymphknoten lebten signifikant länger als die der Gruppe 5 mit mehr als 22 entfernten Lymphknoten ($p=0,014$) und die der Gruppe 8, bei denen sich zur Entfernung der Lymphknoten keine Angabe fand ($p=0,012$). Patientinnen der Gruppe 7 ohne Lymphknotenentfernung überlebten statistisch signifikant länger als Patientinnen mit mehr als 22 entfernten Lymphknoten (57,5 Monate vs. 20,2 Monate; $p=0,019$) und ebenfalls signifikant länger als Patientinnen, wo sich zu einer Lymphknotenentfernung keine Angabe fand (57,5 Monate vs. 15,3 Monate; $p=0,004$).

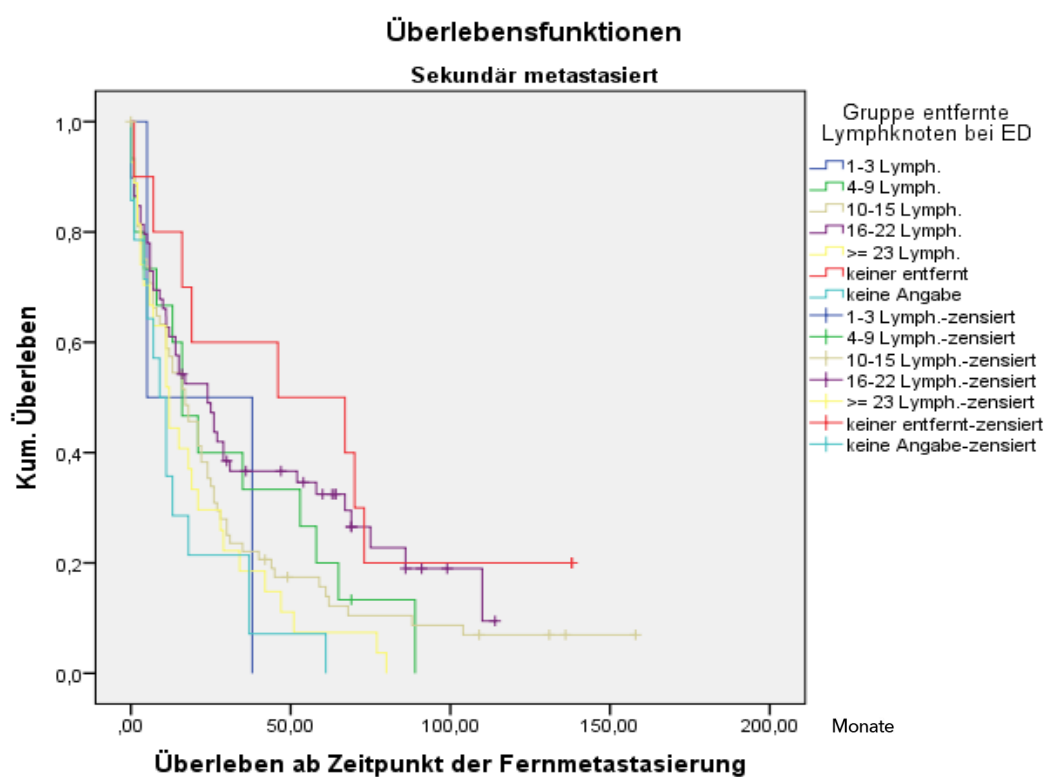


Abbildung 37: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Anzahl entfernter Lymphknoten ($n=196$)

Die Anzahl bei Erstdiagnose entfernter Lymphknoten hatte auf das Overall survival ab Erstdiagnose der sekundär metastasierten Patientinnen in unserem Studienkollektiv keinen signifikanten Einfluss ($p=0,070$). Für die einzelnen Untergruppen ergaben sich nach Anzahl entfernter Lymphknoten folgende signifikante Unterschiede im Überleben: Patientinnen mit 4-9 entfernten Lymphknoten lebten 59,6 Monate und damit signifikant kürzer als Patientinnen mit 16-22 entfernten Lymphknoten (105,9 Monate) bei einem $p=0,048$ und als Patientinnen ohne Entfernung von Lymphknoten (107,2 Monate) bei einem $p=0,022$. Patientinnen mit 16-22 entfernten Lymphknoten überlebten wiederum mit 105,9 Monaten signifikant länger als Frauen mit 23 oder mehr entfernten Lymphknoten (58,4 Monate, $p=0,011$). Frauen ohne Lymphknotenentfernung lebten durchschnittlich 107,2 Monate und damit signifikant länger als Frauen mit 23 oder mehr entfernten Lymphknoten (58,4 Monate, $p=0,022$). Auf das PFS der sekundär metastasierten Frauen hatte die Anzahl der entfernten Lymphknoten keinen signifikanten Einfluss ($p=0,165$). Jedoch war das progressfreie Intervall bei Patientinnen mit 10-15 entfernten Lymphknoten signifikant länger als bei Frauen mit 4-9 entfernten Lymphknoten (44,2 Monate vs. 25,8 Monate; $p=0,030$). Frauen ohne eine Angabe zur Anzahl entfernter Lymphknoten hatten mit 57,6 Monaten das längste Intervall bis zum Auftreten eines Rezidivs und auch signifikant länger als das der Frauen mit 4-9 entfernten Lymphknoten ($p=0,016$).

Metastasierte Lymphknoten

Die Anzahl metastasierter Lymphknoten hatte im Studienkollektiv keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ab Fernmetastasierung ($p=0,143$). Betrachtet man jedoch die einzelnen Untergruppen, überlebten Frauen ohne eine Angabe zur Anzahl metastasierter Lymphknoten signifikant kürzer als Frauen, bei denen keine Lymphknoten operativ entfernt wurden und Frauen mit 1-3 befallenen Lymphknoten.

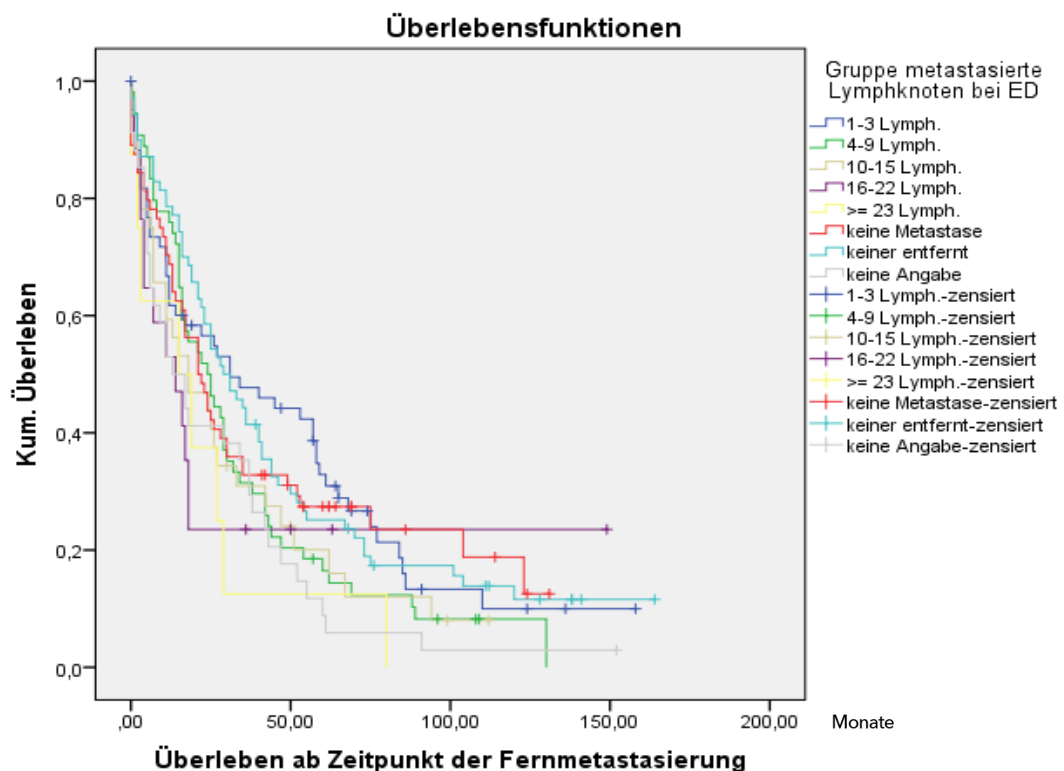


Abbildung 38: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Anzahl metastasierter Lymphknoten (n=340)

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome hatte die Anzahl metastasierter Lymphknoten keinen prognostischen Einfluss auf das Überleben ($p=0,438$). Nur eine Untergruppe überlebte signifikant länger als eine andere. Dies war Gruppe 1 mit 1-3 metastasierten Lymphknoten, die durchschnittlich 61,4 Monate überlebte im Gegensatz zu der Gruppe 8 ohne Angabe zu befallenen Lymphknoten mit 35,2 Monaten ($p=0,041$).

In der Gruppe der sekundär metastasierten Mammakarzinome war die Anzahl metastasierter Lymphknoten bei Erstdiagnose kein signifikanter Prognosefaktor für das Überleben ab Fernmetastasierung ($p=0,062$). Ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung überlebten einige Untergruppen signifikant länger als andere. Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten überlebten signifikant länger als Patientinnen zu denen es keine Angabe zu metastasierten Lymphknoten gab ($p=0,012$). Patientinnen ohne Lymphknotenentfernung überlebten signifikant länger als Frauen mit 4-9 befallenen Lymphknoten ($p=0,044$), mit 16-22 befallenen Lymphknoten ($p=0,040$) und ohne Angabe zu metastasierten Lymphknoten ($p=0,004$).

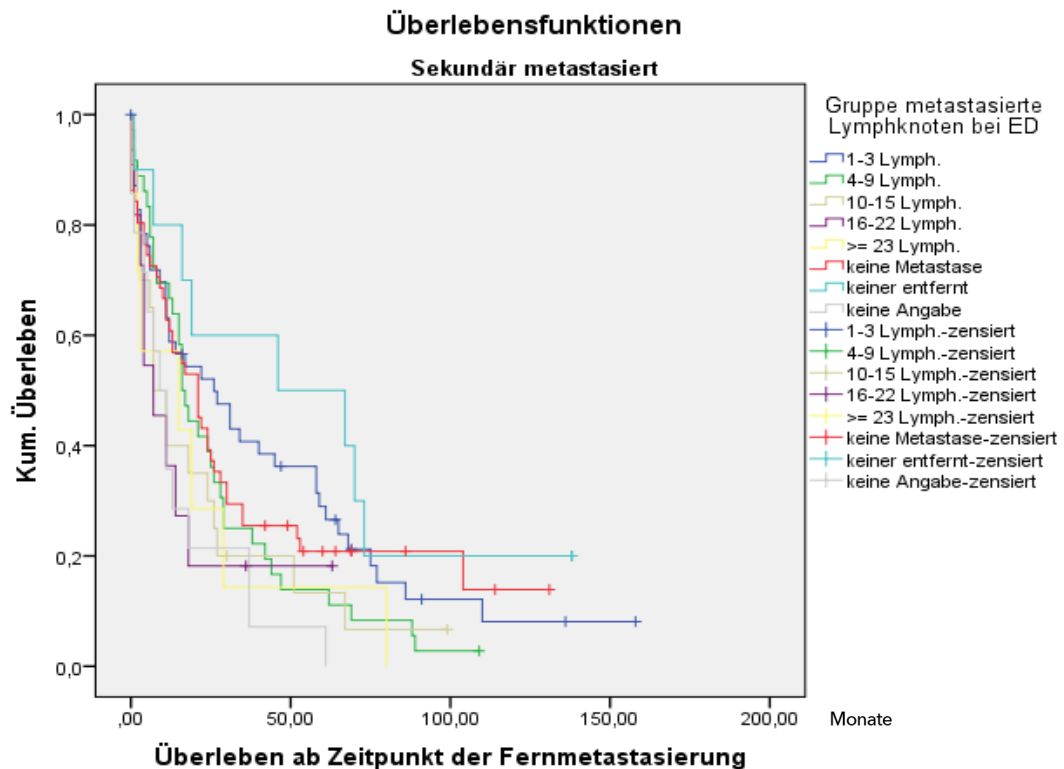


Abbildung 39: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Anzahl metastasierter Lymphknoten (n=196)

Auf das Overall survival ab Erstdiagnose der sekundär metastasierten Mammakarzinome war die Anzahl metastasierter Lymphknoten ein signifikanter, prognostischer Einflussfaktor ($p=0,010$). Für die verschiedenen Untergruppen der Anzahl metastasierter Lymphknoten ergaben sich zum Teil signifikante Überlebensunterschiede. Patientinnen mit metastasenfremen Lymphknoten hatten nur gegenüber der Gruppe mit 16-22 befallenen Lymphknoten einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,012$). Frauen mit 1-3 metastasierten Lymphknoten überlebten signifikant länger als Frauen mit 4-9, 10-15 oder 16-22 befallenen Lymphknoten ($p=0,012$, $p=0,018$ und $p=0,001$). Patientinnen ohne Entfernung von Lymphknoten überlebten signifikant länger als Frauen mit 4-9 und 16-22 befallenen Lymphknoten ($p=0,045$ und $p=0,018$). Frauen mit 4-9 befallenen Lymphknoten überlebten wiederum signifikant länger als Frauen mit 16-22 Lymphknotenmetastasen mit einem p-Wert von 0,040. Frauen mit 23 oder mehr Lymphknotenmetastasen überlebten in unserer Studie mit durchschnittlich 66,0 Monaten deutlich kürzer im Vergleich zu Patientinnen ohne lymphogene Metastasierung mit durchschnittlich 102,2 Monaten, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,440$). Der Einfluss auf die Zeit bis zum Krankheitsprogress war mit $p=0,006$ signifikant. Sekundär

metastasierte Patientinnen hatten bei 1-3 metastasierten Lymphknoten ein signifikant längeres progressfreies Intervall (54,8 Monate) als Frauen mit 4-9 metastasierten Lymphknoten (29,2 Monate; $p=0,000$). Patientinnen mit 16-22 metastasierten Lymphknoten hatten das kürzeste PFS (19,4 Monate). Dies war signifikant kürzer als bei Frauen mit 1-3 Lymphknotenmetastasen ($p=0,000$) und als das PFS von Frauen ohne Lymphknotenmetastasen (52,7 Monate; $p=0,048$).

Nodalstatus des Rezidivs

Für nur 15 Patientinnen gab es eine Angabe zum Nodalstatus beim Lokalrezidiv. Dieses hatte auf das Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung keinen signifikanten Einfluss ($p=0,266$). Auch beim Vergleich der einzelnen N-Stadien von N1-N3 konnte kein signifikanter Überlebensvorteil oder -nachteil nachgewiesen werden.

5.5.4.10 UICC-Stadien

Für das Gesamtkollektiv und den Faktor des UICC-Stadiums ergab sich ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung ein signifikanter Einfluss auf das Überleben ($p=0,000$). Patientinnen mit einem initialen IIC-Stadium überlebten durchschnittlich nur 13,2 Monate und damit signifikant kürzer als Frauen mit einem initialen IA- ($p=0,042$), IIA- ($p=0,012$) und IV-Stadium ($p=0,000$). Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom (Stadium IV) überlebten ab Erstdiagnose (Fernmetastasierung) signifikant länger als sekundär metastasierte Patientinnen ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung, welche als initiales Krankheitsstadium IIB ($p=0,001$), IIIA ($p=0,000$), IIIB ($p=0,041$) oder IIC ($p=0,000$) hatten. Damit zeigte sich beim Überleben ab Fernmetastasierung, in Abhängigkeit vom UICC-Stadium bei Erstdiagnose, ein Überlebensvorteil für primär metastasierte Mammakarzinome im Vergleich zu initial lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Mammakarzinomen.

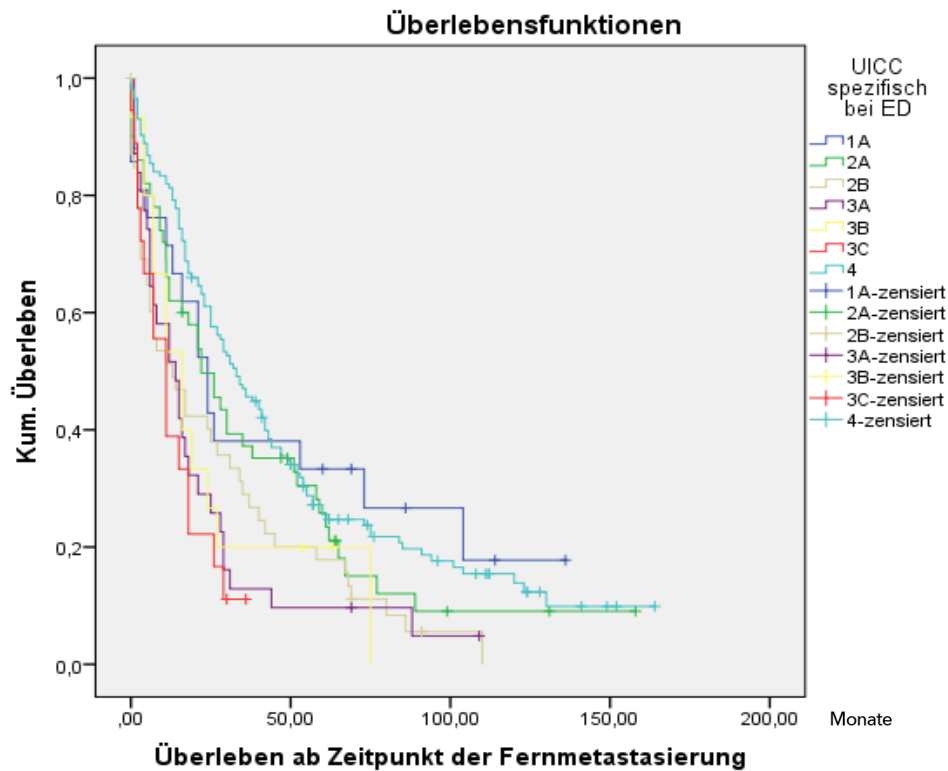


Abbildung 40: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von initialem UICC-Stadium (n=325)

Betrachtet man die das UICC-Stadium bei Erstdiagnose im Kontext des Gesamtüberlebens seit Erstdiagnose, so überlebten Patientinnen im initialen Stadium IA im Durchschnitt mit 139,1 Monaten am Längsten und Frauen mit initialem Stadium IIC mit 36,9 Monaten am Kürzesten. Im Vergleich der einzelnen Stadien überlebten Frauen mit Stadium IA signifikant länger als Patientinnen im Stadium IIB ($p=0,030$), IIIA ($p=0,007$), IIC ($p=0,000$) und IV ($p=0,001$). Frauen mit initial primär metastasiertem Mammakarzinom und damit Stadium IV überlebten im Bezug auf das Gesamtüberleben des Kollektivs signifikant kürzer als IA ($p=0,001$), IIA ($p=0,002$) und IIB ($p=0,007$). Das Gesamtüberleben im Stadium IIC war ebenso signifikant kürzer als im Stadium IA ($p=0,000$), IIA ($p=0,000$), IIB ($p=0,001$) und IIIA ($p=0,045$). Auf das progressfreie Intervall hatte das initiale UICC-Stadium einen signifikanten Einfluss ($p=0,006$). Das Intervall von ED bis zum Progress des Mammakarzinoms war hier beim initialen Stadium IA am Längsten (76,5 Monate) und beim initialen Stadium IIC am Kürzesten (19,8 Monate).

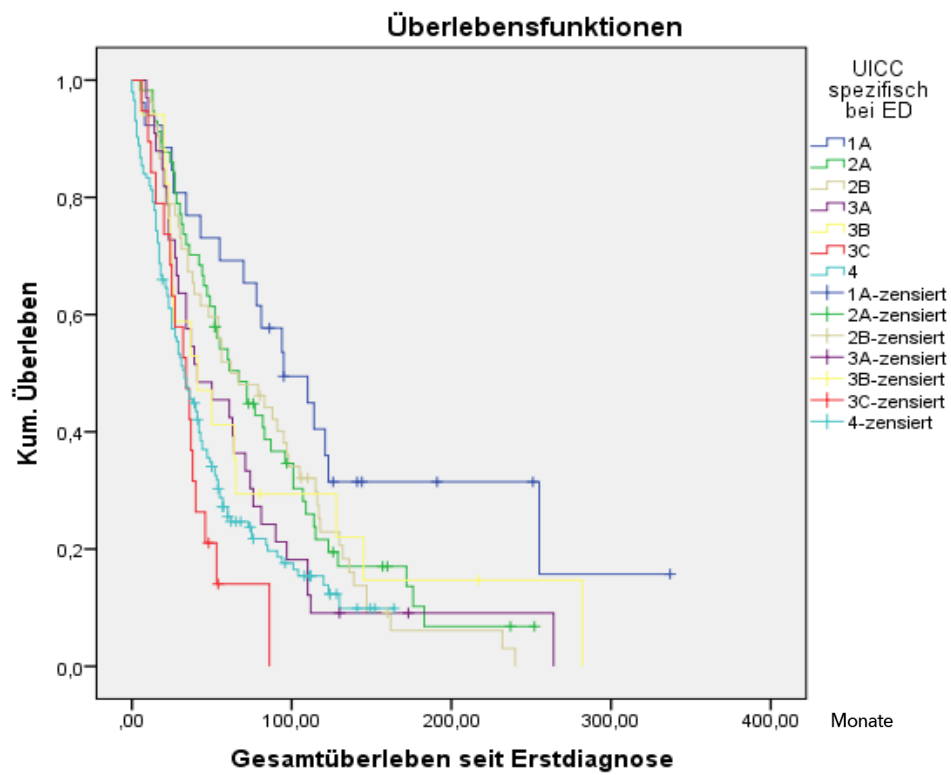


Abbildung 41: Gesamtüberleben des Kollektivs ab Erstdiagnose in Abhängigkeit vom initialem UICC-Stadium (n=325)

5.5.4.11 Hormonrezeptor-Status

Östrogenrezeptorstatus

Im gesamten Studienkollektiv gab es einen signifikanten Unterschied im Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus. Frauen mit östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom lebten signifikant länger ($p=0,000$).

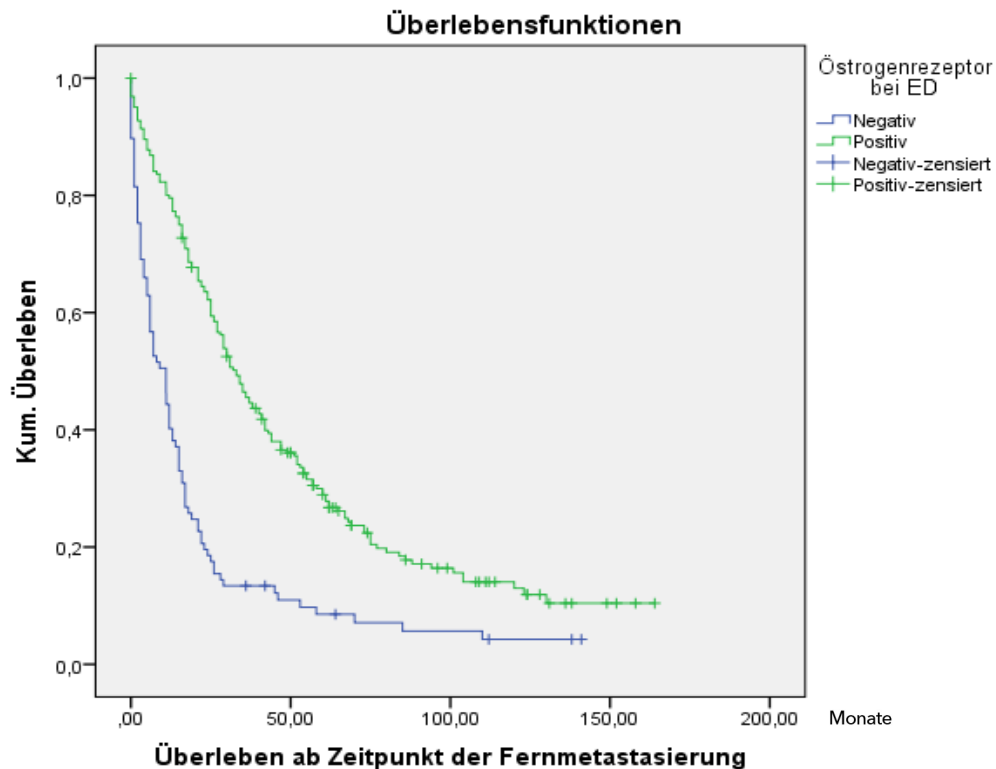


Abbildung 42: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus ($n=318$)

Frauen mit primärer Fernmetastasierung und positivem Östrogenrezeptorstatus überlebten ab dem Zeitpunkt der Diagnose durchschnittlich 56,2 Monate gegenüber 25,6 Monaten bei negativem Rezeptorstatus. Bei einem p -Wert von 0,000 war der Unterschied zu 100% signifikant.

Bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen war der Unterschied im Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung bei Expressierung eines Östrogenrezeptors ebenso signifikant länger als ohne (44,3 Monate vs. 17,7 Monate; $p=0,000$).

Betrachtet man bei den sekundär metastasierten Patientinnen noch das Intervall das Overall survival ab Erstdiagnose in Abhängigkeit von dem Östrogenrezeptorstatus bei Erstdiagnose, so zeigte sich auch hier ein 100% signifikanter ($p=0,000$) Überlebensvorteil für Karzinome mit Östrogenrezeptoren (102,5 Monate vs. 42,7 Monate). Für das progressfreie Intervall zeigte sich ebenfalls ein signifikant längeres Überleben für Mammakarzinome mit Expression eines Östrogenrezeptors (51,3 Monate vs. 22,1 Monate; $p=0,000$).

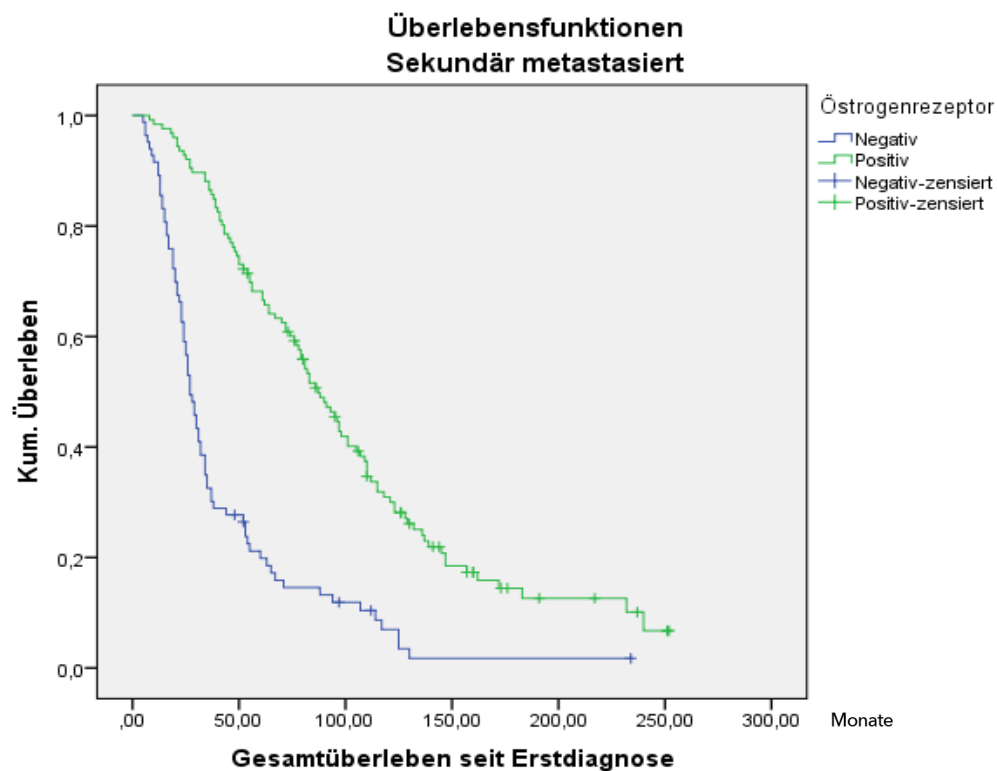


Abbildung 43: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus bei Erstdiagnose ($n=209$)

Östrogenrezeptorstatus des Rezidivs

Die Angabe des Östrogenrezeptorstatus eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase im Verlauf der Erkrankung lag bei 116 Patientinnen vor. Der Einfluss eines positiven Rezeptorstatus des Rezidivs auf das Überleben ab Fernmetastasierung war signifikant ($p=0,001$). Für die primär metastasierten Mammakarzinome mit Rezidiv ergab sich aus einem positiven Rezeptorstatus kein Überlebensvorteil ($p=0,129$), für die sekundär metastasierten ergab sich ein Überlebensvorteil ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung bei einem $p=0,007$ (49,6 Monate vs. 26,5 Monate). Die Expression von Östrogenrezeptoren beim Rezidiv hatte einen signifikanten, lebensverlängernden Einfluss auf das Gesamtüberleben bei sekundär metastasierten Mammakarzinomen (130,4 Monate vs. 64,7 Monate; $p=0,000$). Auch das PFS wurde durch das Vorhandensein des Östrogenrezeptors beim Rezidiv signifikant verlängert (69,2 Monate vs. 27,4 Monate; $p=0,000$).

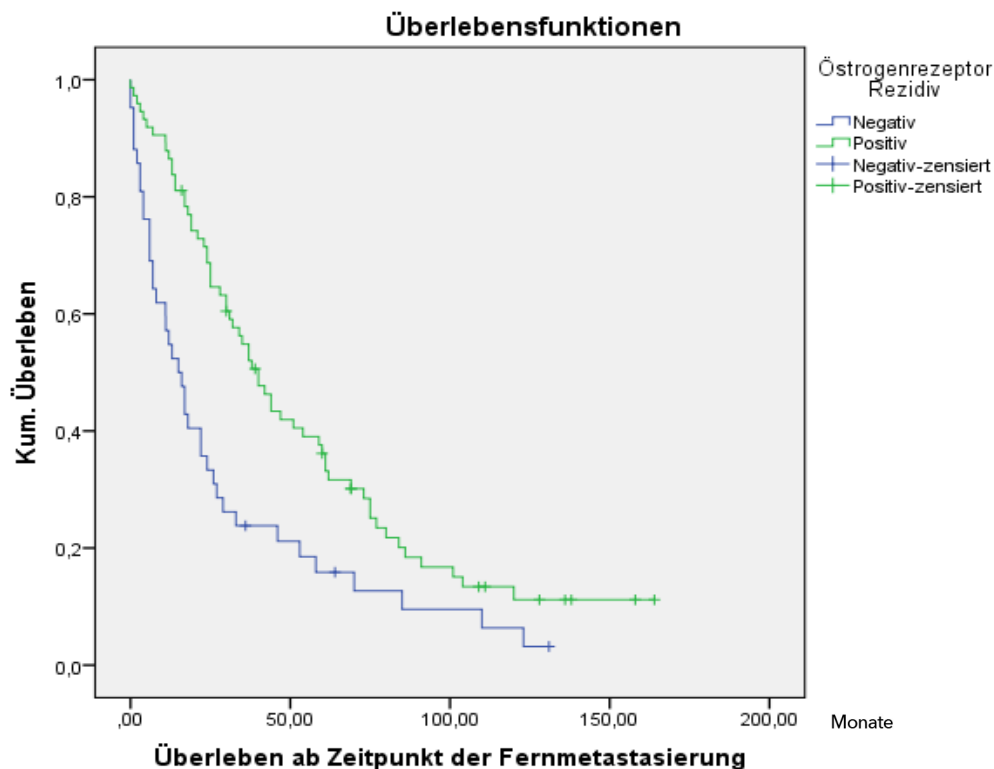


Abbildung 44: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit des Östrogenrezeptorstatus des Rezidivs ($n=116$)

Progesteronrezeptorstatus

Der Progesteronrezeptorstatus hatte einen zu 100% signifikanten Einfluss auf das Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung im Sinne einer Überlebenszeitverlängerung bei positivem Rezeptorstatus ($p=0,000$).

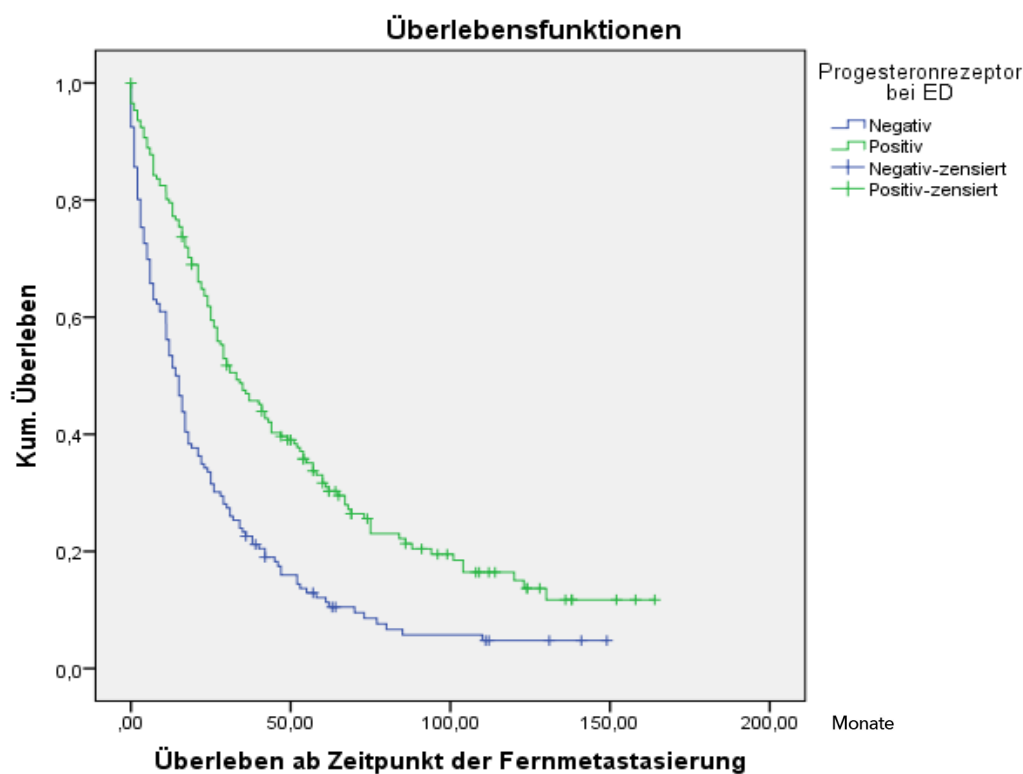


Abbildung 45: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initialen Progesteronrezeptorstatus ($n=318$)

Frauen mit primärer Metastasierung überlebten in dieser Studie bei Progesteronrezeptor-Expression durchschnittlich 63,3 Monate gegenüber 33,2 Monaten ohne Rezeptor-Expression und damit signifikant länger ($p=0,000$).

Frauen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom und positivem Progesteronrezeptor überlebten ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung ebenfalls signifikant länger als Frauen ohne Rezeptorexpression (45,4 Monate vs. 21,6 Monate; $p=0,000$).

Der Einfluss eines positiven Progesteronrezeptors auf das Gesamtüberleben der Patientinnen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom ist zu 100% signifikant (102,7 Monate vs. 54,7 Monate), ebenso der verlängernde Einfluss auf das progressfreie Intervall (51,8 Monate vs. 27,5 Monate; $p=0,000$).

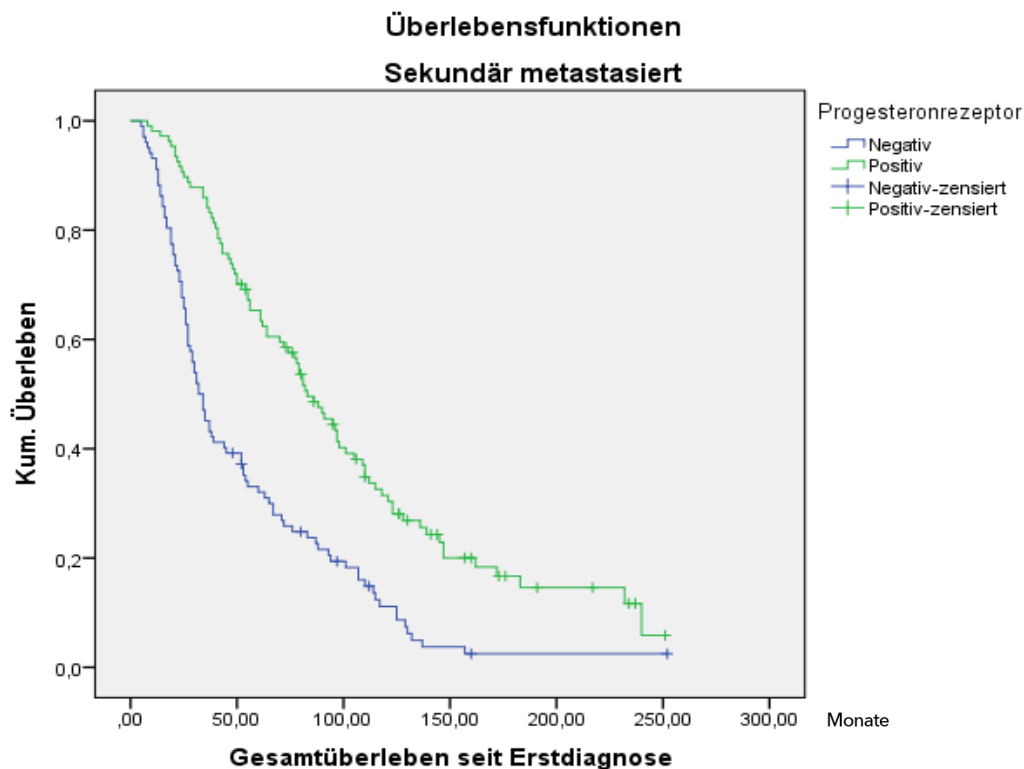


Abbildung 46: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialen Progesteronrezeptorstatus (n=209)

Progesteronrezeptorstatus des Rezidivs

Bei 116 Studienteilnehmerinnen war der Progesteronrezeptorstatus eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase bekannt. Er hatte einen statistisch signifikanten, lebensverlängernden Einfluss auf das Überleben ab dem Eintreten der Fernmetastasierung (59,7 Monate vs. 34,4 Monate; $p=0,007$). Sowohl bei primär ($p=0,033$) als auch bei sekundär metastasierten ($p=0,046$) Patientinnen war das Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung signifikant länger als bei Frauen ohne Expression des Progesteronrezeptors.

Durch die Expression von Progesteronrezeptoren beim Rezidiv wurde das Gesamtüberleben signifikant verlängert (132,5 Monate vs. 82,0 Monate; $p=0,005$) und auch das progressfreie Intervall vergrößert (71,4 Monate vs. 39,2 Monate; $p=0,007$).

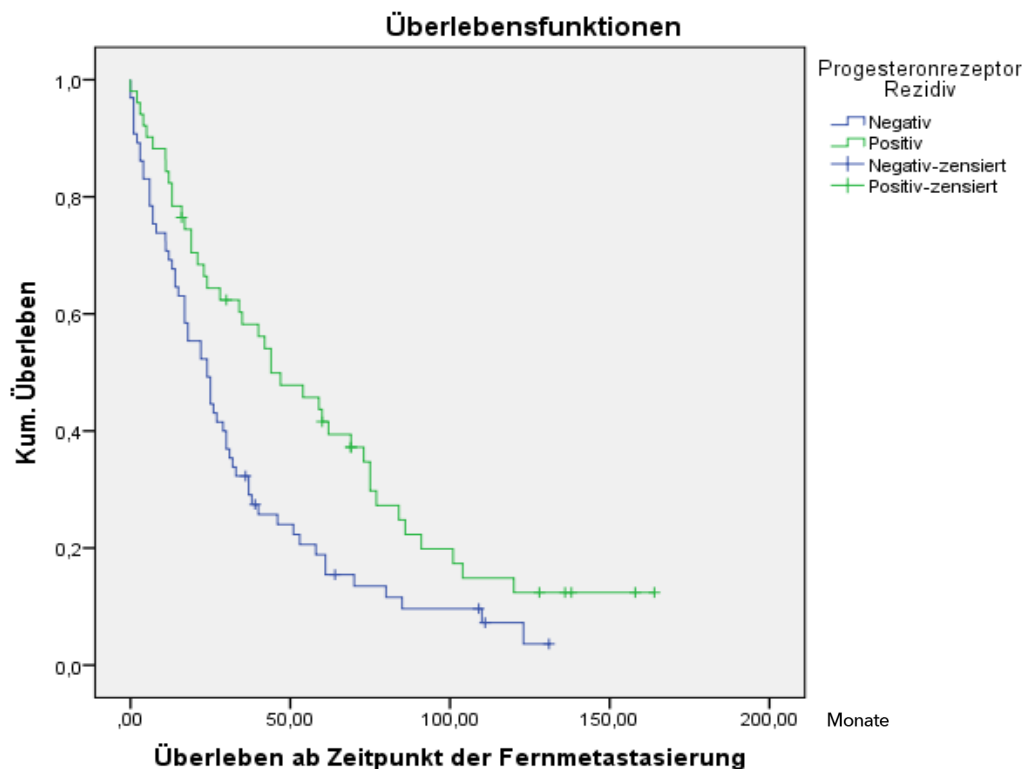


Abbildung 47: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Progesteronrezeptorstatus des Rezidivs (n=316)

5.5.4.12 Her2-Rezeptorstatus

Über das gesamte Studienkollektiv gesehen hatte die Expression des Her2-Rezeptors auf die Länge des Überlebens ab dem Auftreten von Fernmetastasen einen signifikanten Einfluss ($p=0,033$). Frauen mit zweifach positivem Her2-Rezeptorstatus überlebten dabei mit 47,0 Monaten am Längsten, Frauen ohne Her2-Expression/einfach positiver am Kürzesten (31,7 Monate). Der Unterschied war dabei signifikant ($p=0,021$), im Vergleich aller weiteren Untergruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied im Überleben. Wie bereits im Kapitel 5.2.6 beschrieben, lag nicht für jede Patientin mit intermediärer Her2-Rezeptorexpression ein CISH oder FISH vor.

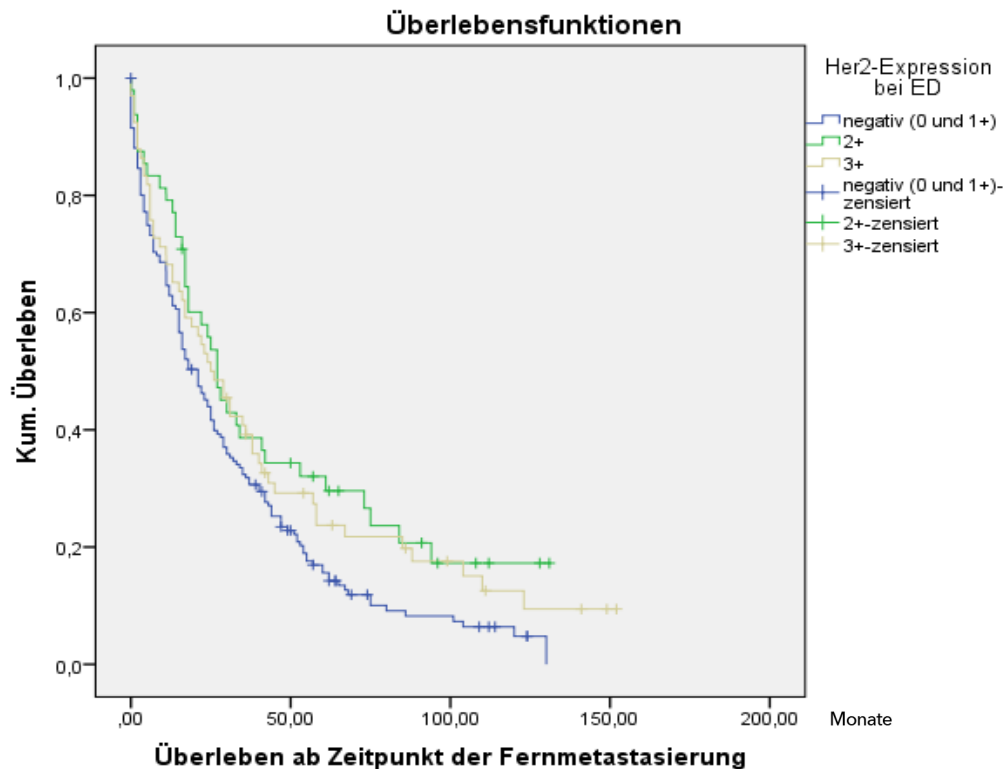


Abbildung 48: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initialem Her2-Rezeptorstatus (n=290)

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome hatte die Her2-Expression keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,272$). Es gab für keine Gruppe einen signifikanten Überlebensvorteil. Am Längsten lebten durchschnittlich Frauen mit einem zweifach positiven Her2-Status (58,1 Monate), am Kürzesten Frauen ohne Her2-Expression/einfach positiver Expression (42,2 Monate).

Bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen war die Her2-Expression ebenfalls kein signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben ab Fernmetastasierung. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied im Überleben der einzelnen Untergruppen. Frauen mit dreifach positivem Her2-Status überlebten im Durchschnitt am Längsten (35,9 Monate), Frauen mit negativem/einfach positiven Her2-Status am Kürzesten (22,8 Monate).

Auch für das Gesamtüberleben der Frauen mit sekundären Fernmetastasen ab Erstdiagnose hatte die Expression eines Her2-Rezeptors, egal welcher Stärke, keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,060$). Es fand sich zudem kein signifikanter Einfluss auf das progressfreie Intervall zwischen ED und Lokal- und/oder Fernrezidiv ($p=0,086$).

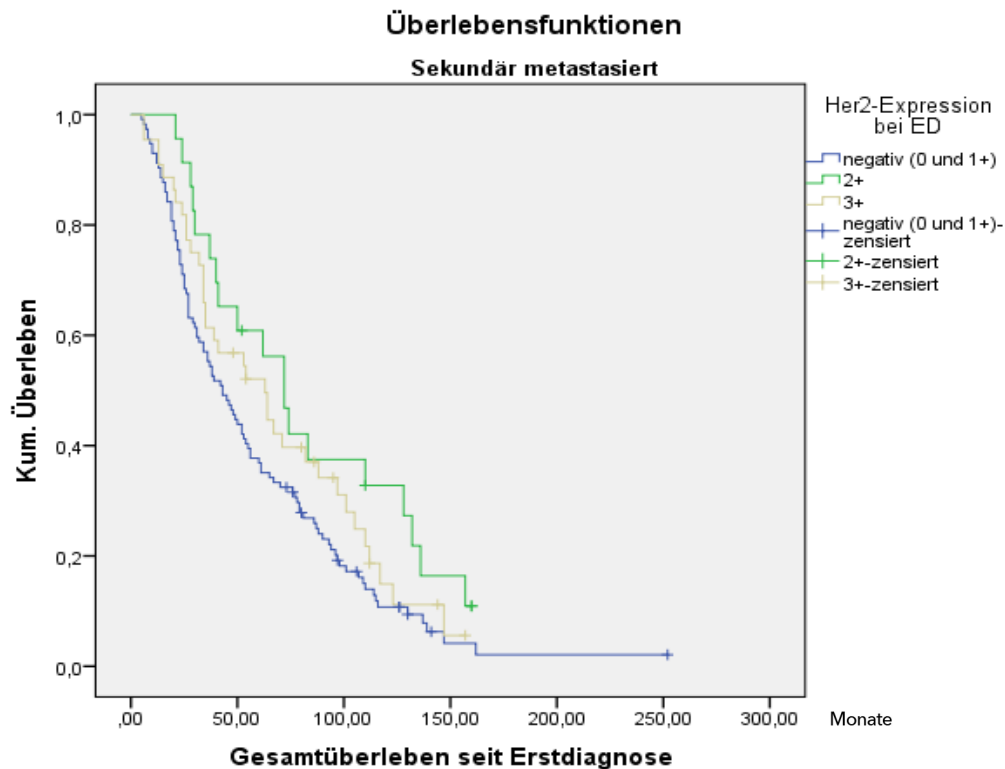


Abbildung 49: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialem Her2-Rezeptorstatus (n=181)

Her2-Rezeptorstatus des Rezidivs

Der Einfluss des Her2-Rezeptorstatus eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase war in dieser Studie kein statistisch signifikanter Einflussfaktor auf die Überlebenszeit nach Fernmetastasierung ($p=0,128$), wobei nur für 109 der 364 Patientinnen Daten hierzu vorlagen. Dabei überlebten dreifach-positive Frauen durchschnittlich am Längsten (59,9 Monate), zweifach-positive Frauen am Kürzesten (34,2 Monate). Einfach-positive bzw Frauen ohne Her2-Expression kamen auf durchschnittlich 46,4 Monate Überlebenszeit ab Fernmetastasierung, in den Untergruppen gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede im Überleben.

Bei den primär metastasierten Patientinnen war der Her2-Status des Rezidivs kein signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben (0,066). Frauen mit einfach positivem oder negativem Rezeptorstatus überlebten signifikant länger als Frauen mit zweifach positivem Rezeptorstatus (75,4 Monate vs. 23,0 Monate; $p=0,010$). Sonst ergab sich zwischen den Untergruppen kein weiterer signifikanter Überlebensvorteil. In der Gruppe der sekundär metastasierten Frauen hatte die Her2-Expression des Rezidivs keinen signifikanten Einfluss

auf das Überleben ab Fernmetastasierung ($p=0,335$). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den verschiedenen Stufen der Her2-Expression. Auch das Gesamtüberleben sekundär Metastasierter wurde durch die Her2-Expression des Rezidivs nicht signifikant beeinflusst ($p=0,749$), ebenso wie das progressfreie Krankheitsintervall ($p=0,218$).

5.5.4.13 Triple-negatives Mammakarzinom

Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom hatten ein mit 100% Signifikanz schlechteres Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung ($p=0,000$). Durchschnittlich überlebten Sie nur 8,9 Monate ab Fernmetastasierung ($n=61$) mit einem Median von 5 Monaten, Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus und/oder Her2-Rezeptorstatus 46,7 Monate (Median 29 Monate).

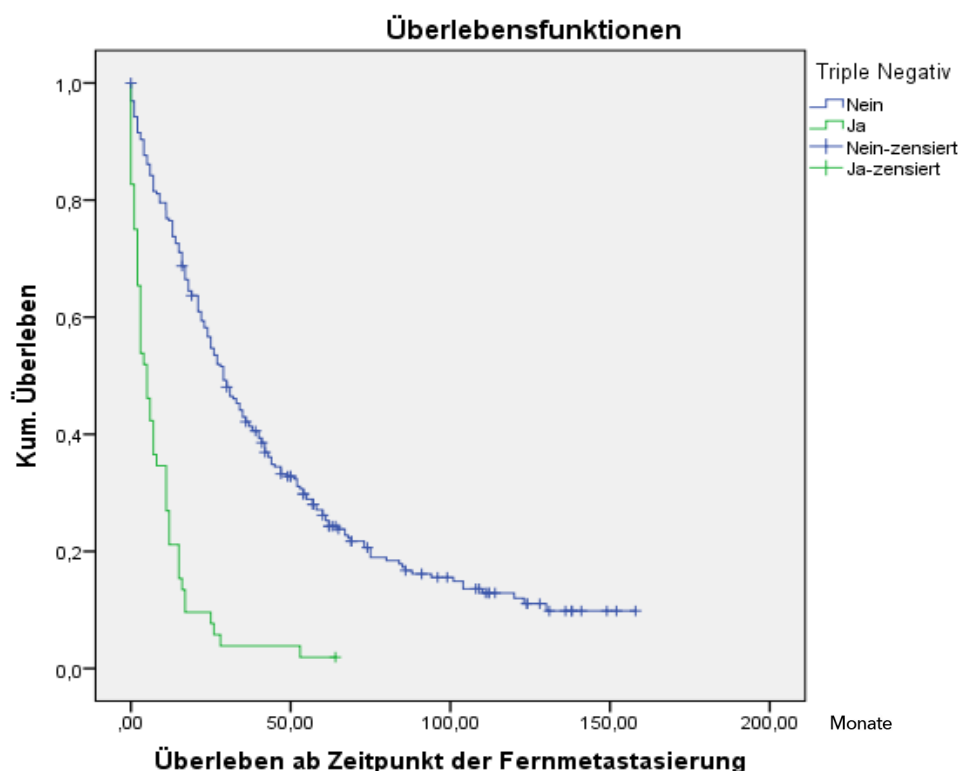


Abbildung 50: Überleben ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Triple-Negativität ($n=312$)

Unter den primär metastasierten Mammakarzinomen war das Überleben bei Triple-Negativität ebenfalls signifikant schlechter ($p=0,0000$) bei einem mittleren Überleben von 9,4 Monaten zu 52,5 Monaten bei nicht triple-negativen Karzinomen.

Bei den sekundär metastasierten Karzinomen war das Überleben ab Fernmetastasierung auch signifikant abhängig von der Triple-Negativität ($p=0,0000$), das mittlere Überleben lag hier bei 8,8 Monaten im Vergleich zu 41,1 Monaten bei nicht triple-negativen Karzinomen.

Der Einfluss der Triple-Negativität auf das Gesamtüberleben sekundär metastasierter Mammakarzinome war in dieser Studie zu 100% signifikant ($p=0,0000$). Im Durchschnitt überlebten Frauen mit triple-negativen Karzinom 32,6 Monate gegenüber 92,7 Monaten bei Karzinomen mit positivem Hormon- und/oder Her2-Rezeptorstatus. Das PFS ab ED der sekundär metastasierten Patientinnen war ebenfalls signifikant durch das Vorliegen eines triple-negativem Mammakarzinoms beeinflusst ($p=0,000$). Frauen ohne Hormonrezeptor/Her2-Expression überlebten im Median 14 Monate (Durchschnitt 19,9 Monate) und Frauen ohne triple-negatives Mammakarzinom 36 Monate (Durchschnitt 46,1 Monate).

5.5.4.14 Carcinoma in situ-Anteil bei Erstdiagnose

Ein beim initialen Mammakarzinom vorliegendes EIC hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,559$) ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung. Patientinnen mit DCIS-Komponente überlebten dabei durchschnittlich 45,8 Monate, ohne EIC 37,0 Monate und 35,0 Monate mit LCIS-Komponente. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

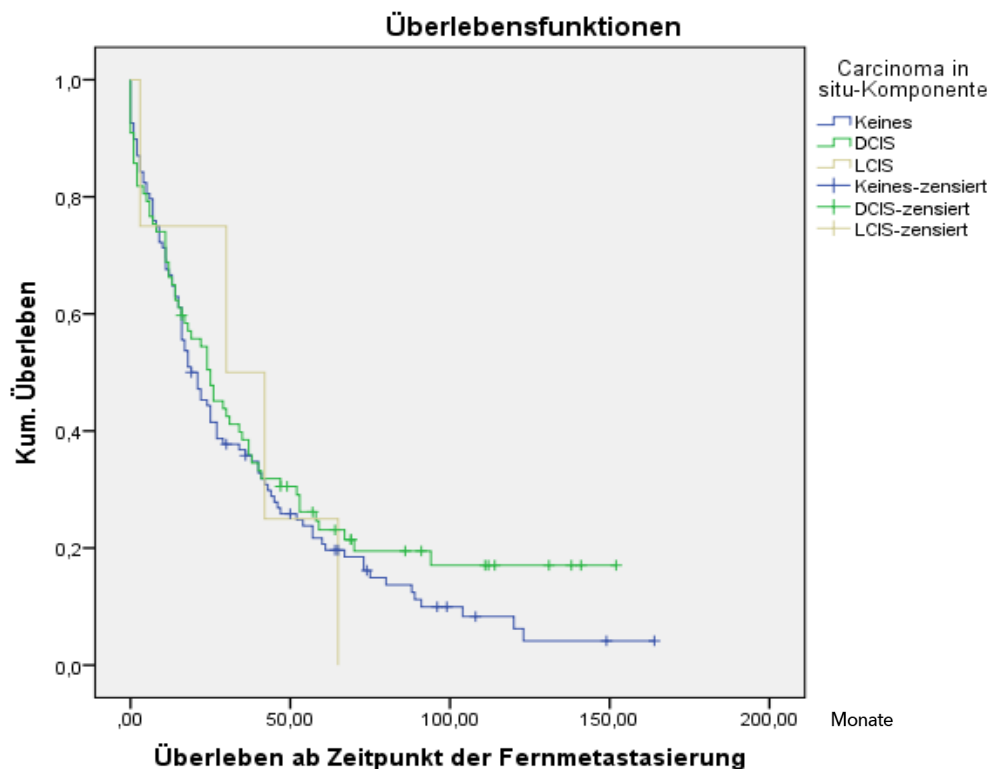


Abbildung 51: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen extensiven Carcinoma in situ-Komponente (n=189)

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome hatte eine EIC-Komponente bei Erstdiagnose keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,532$). Auch zwischen den drei Gruppen ohne CIS-Anteil, mit DCIS- und mit LCIS-Anteil zeigt sich kein Überlebensvorteil für eine der Gruppen. Frauen mit einem DCIS-Anteil überlebten durchschnittlich am Längsten (63,3 Monate), mit einer LCIS-Komponente am Kürzesten (42,0 Monate).

Bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung für eine EIC-Komponente bei Erstdiagnose ($p=0,371$). Auch hier überlebten Frauen mit DCIS-Komponente am Längsten (38,3 Monate), Frauen ohne CIS-Anteil am Kürzesten (24,9 Monate).

Weder für das Gesamtüberleben ($p=0,860$) noch für das progressfreie Überleben ($p=0,537$) ab Erstdiagnose stellte der EIC-Anteil bei den sekundär metastasierten Patientinnen einen signifikanten Einflussfaktor dar.

5.5.4.15 Fokalität bei Erstdiagnose

Über das gesamte Studienkollektiv gesehen ergab sich für den Faktor der Fokalität kein signifikanter Einfluss auf das Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung ($p=0,999$). Frauen mit initial mehreren Karzinomherden lebten dabei minimal kürzer (41,0 Monate) als Frauen mit nur einem Karzinomherd (41,8 Monate).

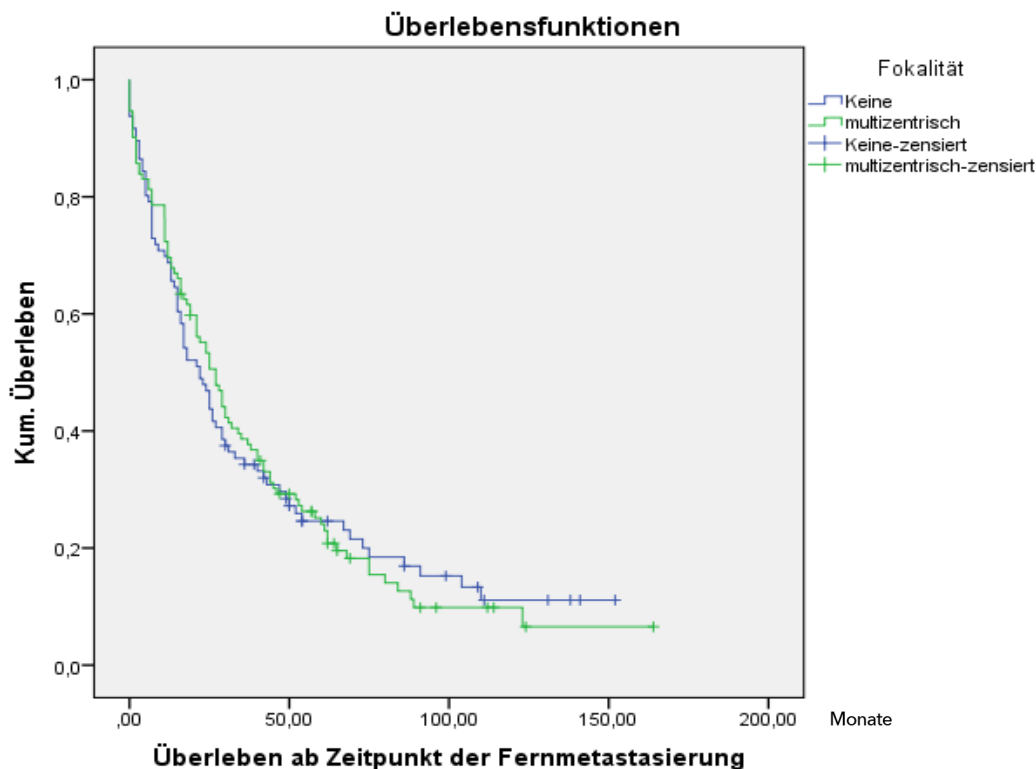


Abbildung 52: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der initialen Fokalität ($n=208$)

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome überlebten hatte die Fokalität bei Erstdiagnose keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,518$). Frauen mit mehreren Karzinomherden lebten durchschnittlich länger (57,2 Monate) als Frauen mit nur einem Herdbefund (49,1 Monate), der Unterschied war jedoch nicht signifikant bei einem p-Wert von 0,522.

Bei den sekundär metastasierten Patientinnen war das Überleben ab Fernmetastasierung ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich in Bezug auf initial multiple Karzinomherde ($p=0,600$). Frauen mit mehreren Karzinomherden überlebten weniger lang (30,4 Monate), Frauen mit nur einem Herd im Durchschnitt 36,7 Monate.

Das Gesamtüberleben sekundär metastasierte Patientinnen war bei mehreren ursprünglichen Karzinomherden kürzer (71,2 Monate) als mit nur einem initialen Herd (83,7 Monate), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,564$). Auch auf das progressfreie Überleben hatte die initiale Multizentrität (36,1 Monate) versus 46,0 Monate bei nur einer Tumorerläsion keinen signifikanten Einfluss ($p=0,857$).

5.5.4.16 Operative Primärtherapie bei Erstdiagnose

Im folgenden Kapitel erfolgt die Analyse der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der operativen Primärtherapie.

Brusterhaltende Therapie bei Erstdiagnose

Der Faktor der brusterhaltenden Therapie war für das Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung eine signifikante Einflussgröße ($p=0,017$). Frauen mit BET überlebten im Durchschnitt 50,1 Monate und Frauen ohne nur 35,4 Monate.

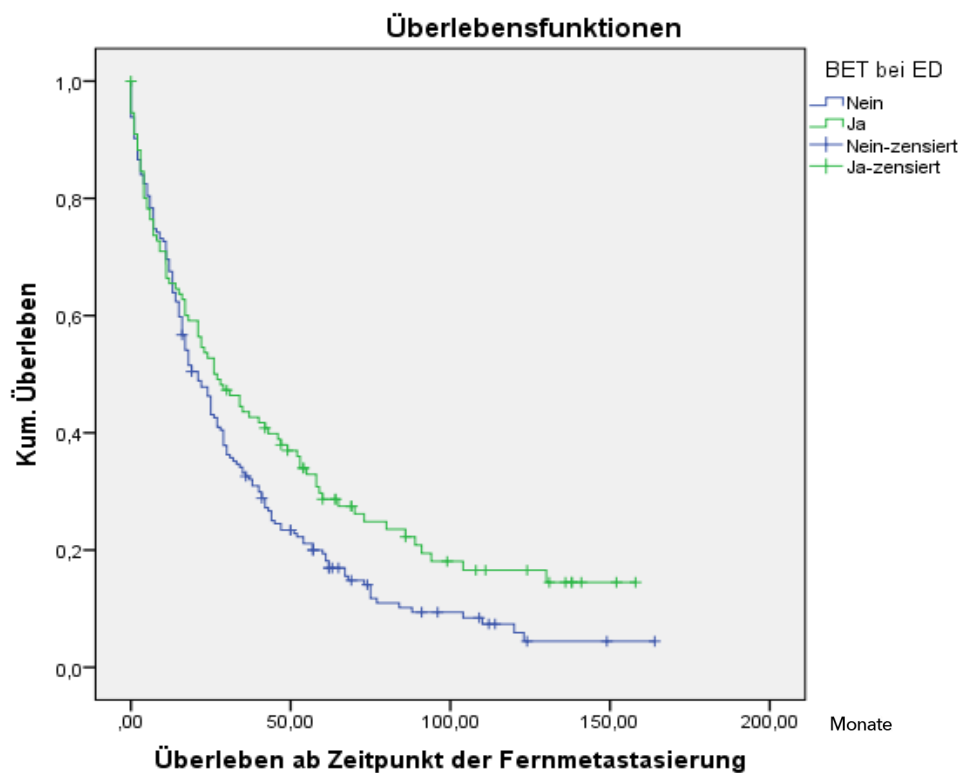


Abbildung 53: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen brusterhaltenden Therapie ($n=305$)

Die BET bei Erstdiagnose hatte auf das Überleben der primär metastasierten Patientinnen keinen signifikanten Einfluss ($p=0,130$). Frauen die eine bei BET bei Erstdiagnose erhielten, lebten durchschnittlich 63,5 Monate, während Frauen ohne BET nur 48,1 Monate überlebten.

In der Gruppe der sekundär metastasierten Mammakarzinome hatten Frauen mit einer BET bei Erstdiagnose ein signifikant längeres Überleben ab Fernmetastasierung ($p=0,008$). Frauen mit BET bei Erstdiagnose lebten durchschnittlich 44,8 Monate gegenüber 24,9 Monaten ohne BET bei Erstdiagnose.

Auch beim Gesamtüberleben hatten sekundär metastasierte Patientinnen einen eindeutigen Überlebensvorteil bei der Behandlung mit brusterhaltender Operation (108,2 Monate vs. 69,5 Monate; $p=0,001$). Auf das progressfreie Überleben hatte eine brusterhaltende Therapie einen leicht verlängernden Einfluss (58,9 Monate vs. 36,8 Monate), der Unterschied war signifikant ($p=0,006$).

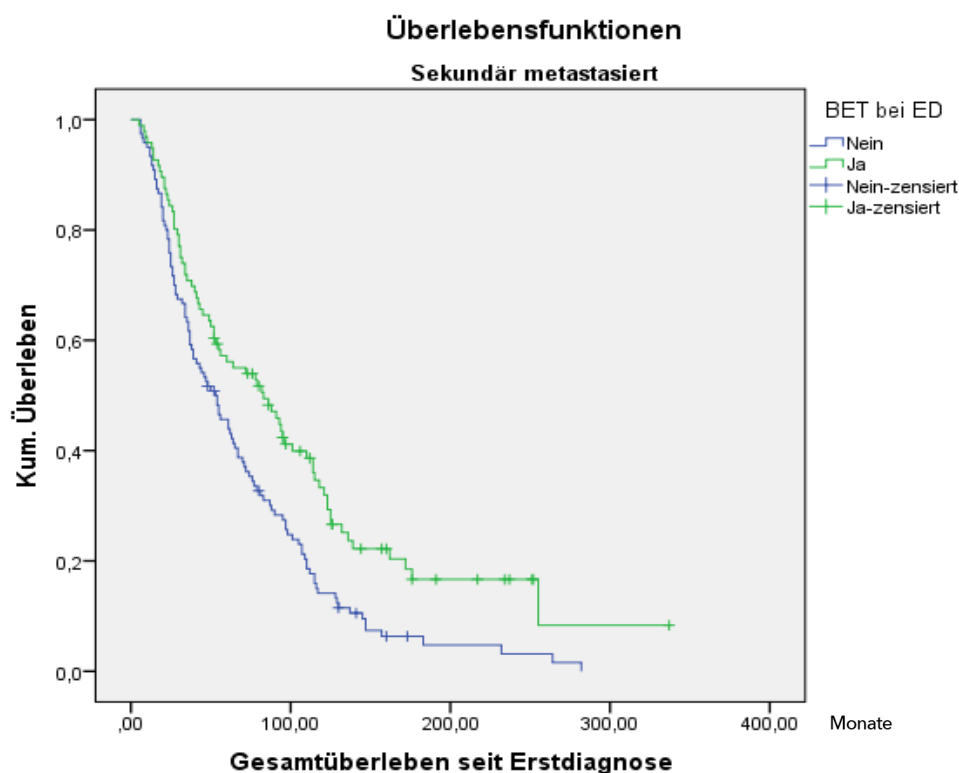


Abbildung 54: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit von einer brusterhaltenden Therapie (n=216)

Mastektomie bei Erstdiagnose

Das Überleben ab dem Eintreten der Fernmetastasierung war im Studienkollektiv nicht signifikant von einer Mastektomie beeinflusst ($p=0,081$). Es war lediglich zu beobachten, dass Frauen mit Mastektomie geringfügig kürzer lebten (36,5 Monate) als Frauen ohne Mastektomie (46,1 Monate).

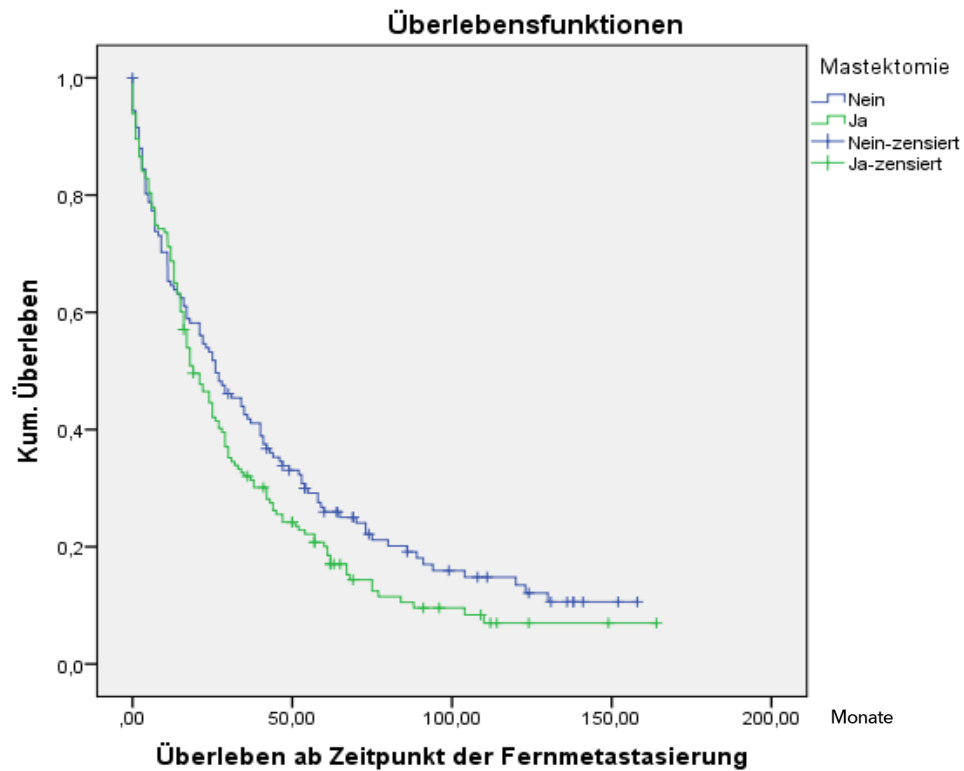


Abbildung 55: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen Mastektomie ($n=305$)

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome ergab sich nur eine geringe Differenz im Überleben (55,8 Monate vs. 49,4 Monate) ohne Signifikanz ($p=0,589$).

Bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen ergab sich jedoch für den Zeitraum ab Fernmetastasierung ein signifikanter Überlebensvorteil für Frauen, bei denen bei Erstdiagnose keine Mastektomie vorgenommen wurde (43,5 Monate vs. 25,4 Monate; $p= 0,018$).

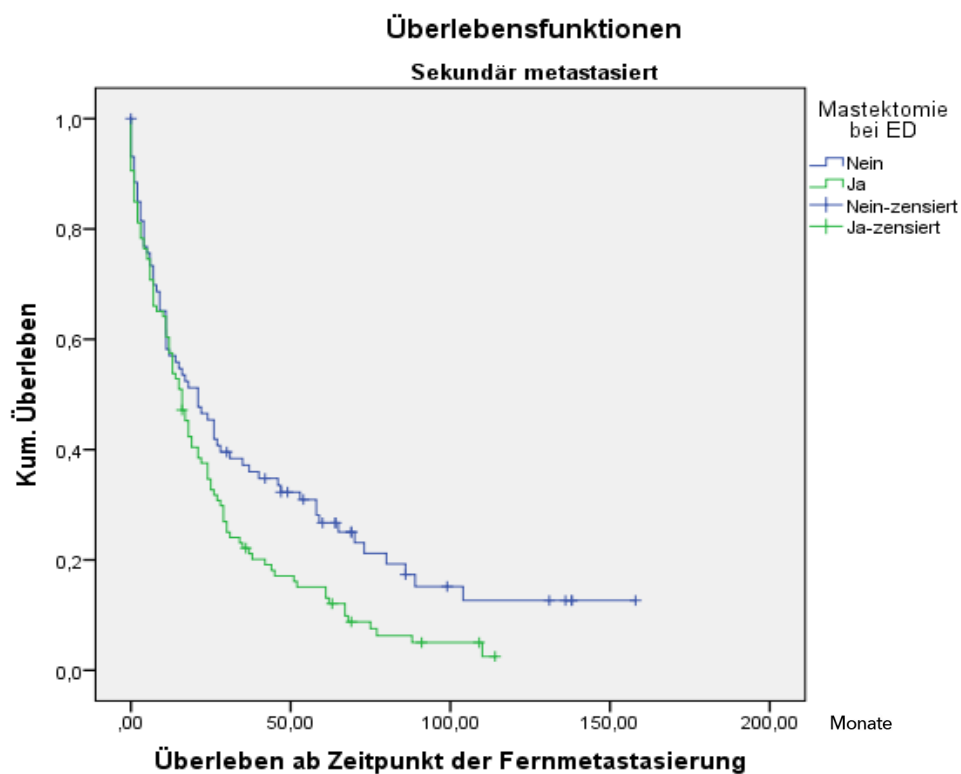


Abbildung 56: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen Mastektomie ($n=193$)

Auch auf das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose hatte eine anfängliche Mastektomie bei sekundär metastasierten Patientinnen einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Frauen ohne Mastektomie überlebten deutlich länger (104,2 Monate) als Frauen mit Mastektomie (71,5 Monate) bei einem $p=0,007$. Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf das progressfreie Überleben von 37,8 Monaten mit Mastektomie zu 56,8 Monaten ohne initiale Mastektomie ($p=0,024$).

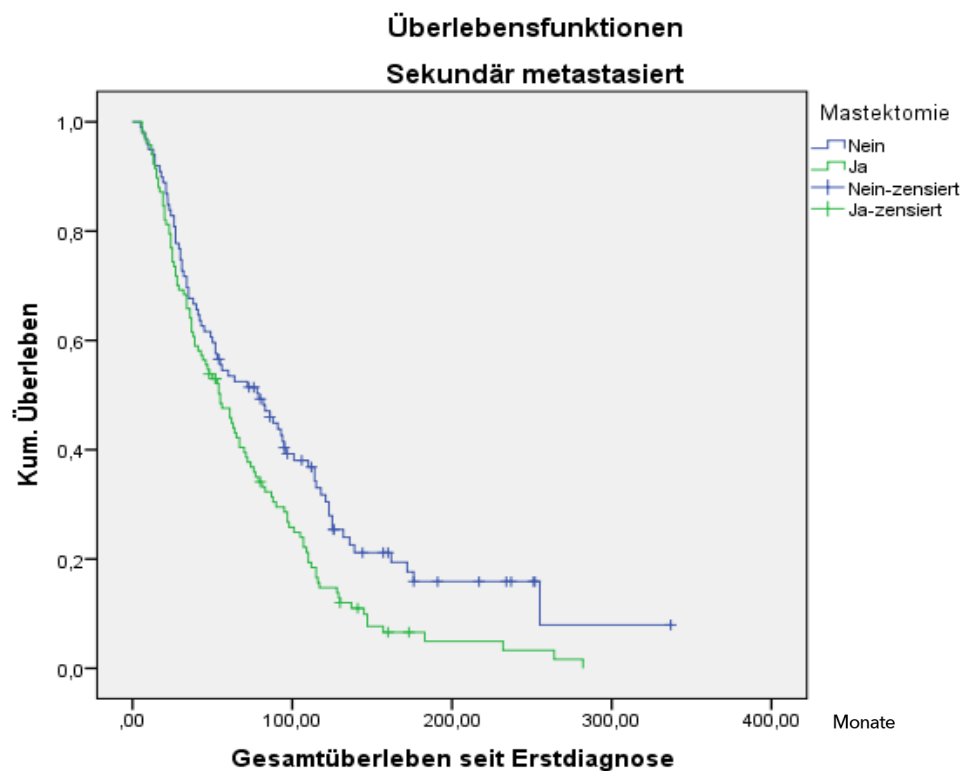


Abbildung 57: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit von einer initialen Mastektomie (n=216)

Operative Entfernung axillärer Lymphknoten bei Erstdiagnose

Die Patientinnen der Studie wiesen ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung keinen signifikanten Unterschied beim Überleben in Abhängigkeit von der initialen Entfernung axillärer Lymphknoten ($p=0,247$) auf. Dabei überlebten Frauen mit einer axillären Operation im Durchschnitt 40,5 Monate und ohne 48,2 Monate.

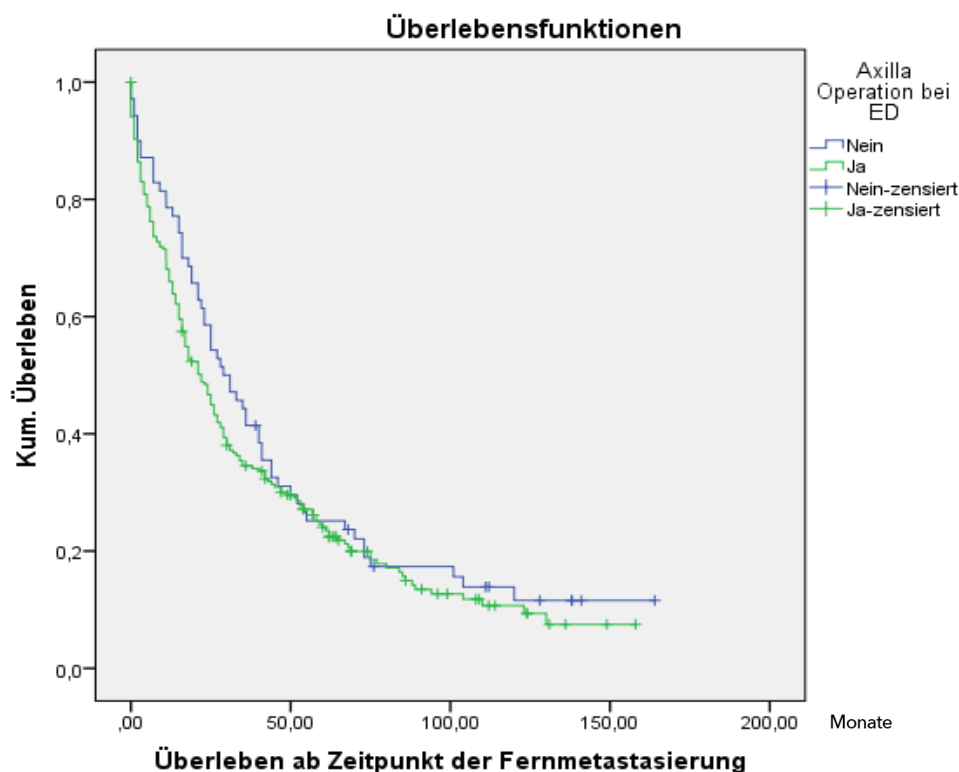


Abbildung 58: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen Operation der Axilla ($n=306$)

Primär metastasierte Patientinnen lebten mit einer initialen Axilla-Operation länger (57,6 Monate; $n=64$) als ohne Axilla-Operation (45,5 Monate; $n=60$), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,094$). Bei den sekundär metastasierten Patientinnen überlebten Frauen mit Axilla-Operation bei Erstdiagnose ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung kürzer (83,1 Monate; $n=191$) als ohne initiale Axilla-Operation (107,2 Monate; $n=12$), der Unterschied war jedoch auch hier nicht signifikant ($p=0,187$).

Das Overall survival ab Erstdiagnose der sekundär metastasierten Patientinnen war nicht signifikant von einer Lymphknotenexzision bei Erstdiagnose abhängig ($p=0,187$). Für das progressfreie Überleben ab Erstdiagnose war eine axilläre Lymphknotenexzision kein signifikanter Einflussfaktor (43,4 Monate vs. 45,0 Monate; $p=0,533$).

Operative Therapie des Mammakarzinoms bei Erstdiagnose

Im Studienkollektiv spielte der Faktor einer operativen Therapie der Brust bei Erstdiagnose (BET/Axilla, Mastektomie/Axilla, nur Axilla) ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung eine untergeordnete Rolle. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen den Patientinnen ($p=0,246$) in Abhängigkeit von der Art der operativen Therapie bei Erstdiagnose. Frauen ohne jegliche Operation überlebten durchschnittlich 32,7 Monate, mit Operation 42,4 Monate und mit ausschließlich axillärer Lymphknotenexstirpation 78,5 Monate ($n=4$). Keine der Untergruppen hatte einen signifikanten Überlebensvorteil.

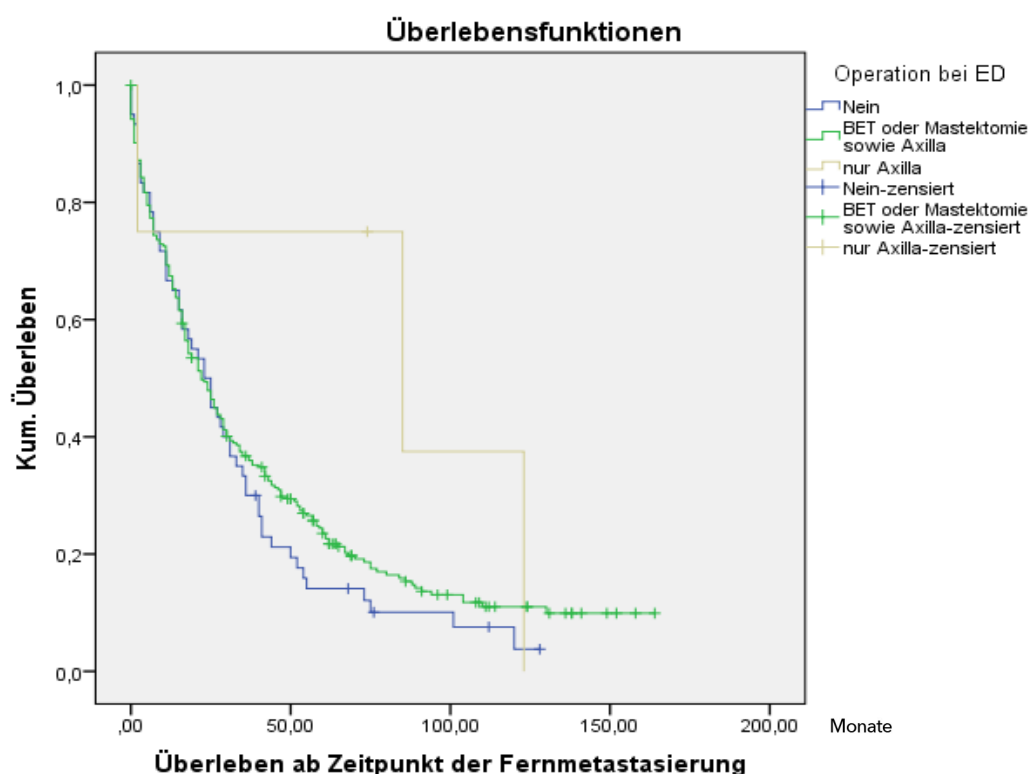


Abbildung 60: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer operativen Therapie ($n=338$)

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome hatten Frauen mit einer Operation (BET/Axilla, Mastektomie/Axilla, nur Axilla) bei Erstdiagnose einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Frauen ohne eine Operation bei Erstdiagnose (59,1 Monate vs. 34,2 Monate) bei einem p -Wert von 0,003. Die Untergruppe der drei Patientinnen, bei denen nur eine Lymphknotenexzision stattfand, überlebten zudem signifikant länger als Frauen ohne eine Operation ($p=0,042$).

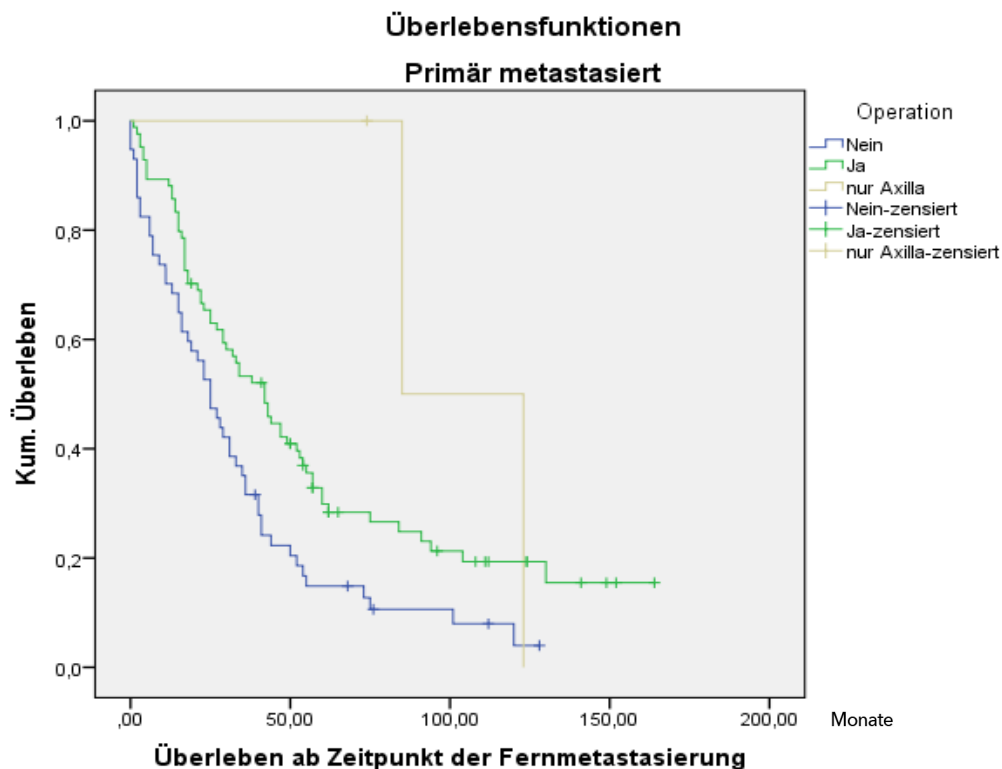


Abbildung 61: Überlebenszeit primär Metastasierter in Abhängigkeit von einer operativen Therapie (n=144)

Bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen gab es für den Zeitraum nach Fernmetastasierung keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen Frauen ohne Operation (n=3), mit Operation (BET/Axilla, Mastektomie/Axilla; n=190) oder mit reiner axillärer Lymphknotenexzision (n=1). Hier muss jedoch die stark unterschiedliche Patientenzahl berücksichtigt werden.

Auf das Gesamtüberleben ab ED bezogen lebten Frauen mit sekundärem Mammakarzinom und initialer Operation signifikant länger als ohne ($p=0,000$), wobei hier die Fallzahl ohne Operation sehr gering war (n=3). Auf das progressfreie Überleben ab ED hatte der Faktor einer stattgefundenen Operation einen signifikanten Einfluss ($p=0,003$). So war das Intervall bis zum Rezidiv des Mammakarzinoms bei nicht-operativ versorgten Frauen signifikant kürzer (9,7 Monate, n=3) als bei operierten Frauen (45,1 Monate).

5.5.4.17 Chemotherapie bei Erstdiagnose

Im Studienkollektiv zeigte sich für den Faktor einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie bei Erstdiagnose kein signifikanter Einfluss auf das Überleben ab der Fernmetastasierung ($p=0,129$). Frauen mit Chemotherapie bei ED überlebten mit 36,8 Monaten im Durchschnitt kürzer als Frauen ohne Chemotherapie (46,4 Monate).

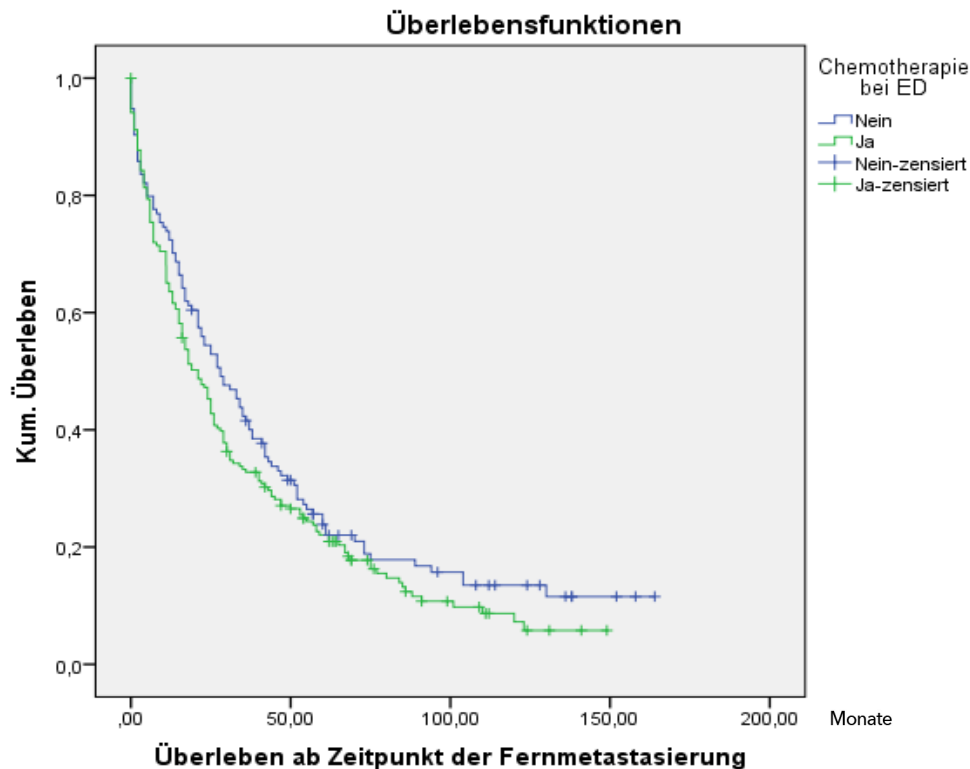


Abbildung 62: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen Chemotherapie (n=338)

Frauen mit primär metastasiertem Mammakarzinom, die eine Chemotherapie erhielten, lebten durchschnittlich etwas kürzer (46,3 Monate) als Frauen, die keine Chemotherapie bekamen (54,3 Monate). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,364$).

Sekundär metastasierte Frauen des Studienkollektiv lebten nach Erhalt einer initialen Chemotherapie ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung ebenso kürzer (30,4 Monate) als Frauen ohne Chemotherapie (37,1 Monate). Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,551$).

Beim Gesamtüberleben sekundär metastasierter Mammakarzinome ab Erstdiagnose spielte der Erhalt einer Chemotherapie nach Erstdiagnose eine signifikante Rolle für das Überleben. Frauen ohne Chemotherapie lebten deutlich länger (107,4 Monate) als Frauen mit Chemotherapie (73,7 Monate; $p=0,007$). Auch auf das progressfreie Überleben hatte der Faktor einer Chemotherapie einen signifikanten Einfluss ($p=0,019$). So war das Intervall zwischen Erstdiagnose und Rezidiv bei Frauen die keine Chemotherapie erhielten signifikant länger (38,7 Monate vs. 56,0 Monate).

5.5.4.18 Endokrine Therapie bei Erstdiagnose

Für das gesamte Studienkollektiv war der Faktor der endokrinen Therapie bei Erstdiagnose für das Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung zu 100% signifikant ($p=0,000$). Frauen mit einer endokrinen Therapie überlebten im Durchschnitt 45,8 Monate gegenüber Frauen ohne endokrine Therapie (32,8 Monate).

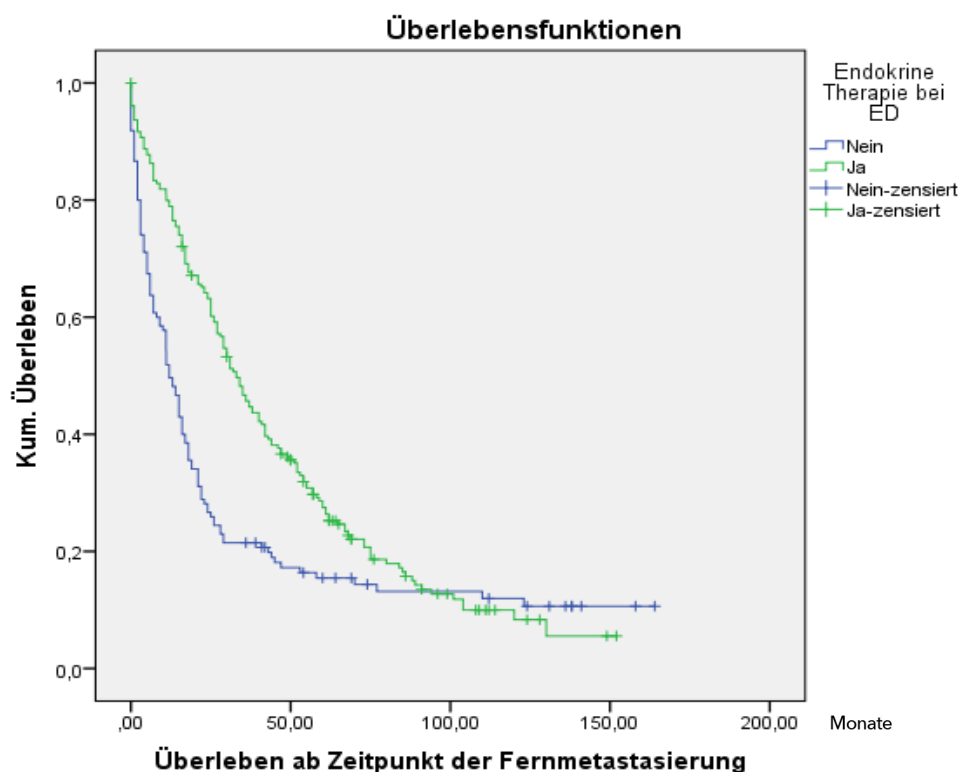


Abbildung 63: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen endokrinen Therapie ($n=340$)

In der Gruppe der primär metastasierten Frauen überlebten Frauen, die eine endokrine Therapie erhielten, durchschnittlich 54,9 Monate im Vergleich zu 37,9 Monaten ohne endokriner Therapie. Der Unterschied war signifikant bei einem p-Wert von 0,003.

Bei den sekundär Metastasierten überlebten die Frauen, ab der Fernmetastasierung betrachtet, ebenso signifikant länger nach Erhalt einer endokrinen Therapie (35,8 Monate) als Frauen ohne endokriner Therapie (29,4 Monate; $p=0,024$).

Das Gesamtüberleben sekundär metastasierter Frauen ab Erstdiagnose war mit einer endokrinen Therapie gegenüber Frauen ohne endokrine Therapie ebenfalls signifikant verlängert ($p=0,033$). Das progressfreie Intervall wurde im Studienkollektiv durch eine endokrine Therapie signifikant prolongiert (47,3 Monate vs. 41,3 Monate; $p=0,026$).

5.5.4.19 Radiatio bei Erstdiagnose

Im vorliegenden Studienkollektiv war der Erhalt einer Strahlentherapie kein signifikanter Einflussfaktor für das Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung ($p=0,180$). Dabei lebten Frauen mit initialer Bestrahlung länger (43,4 Monate) als Frauen ohne Bestrahlung (37,7 Monate).

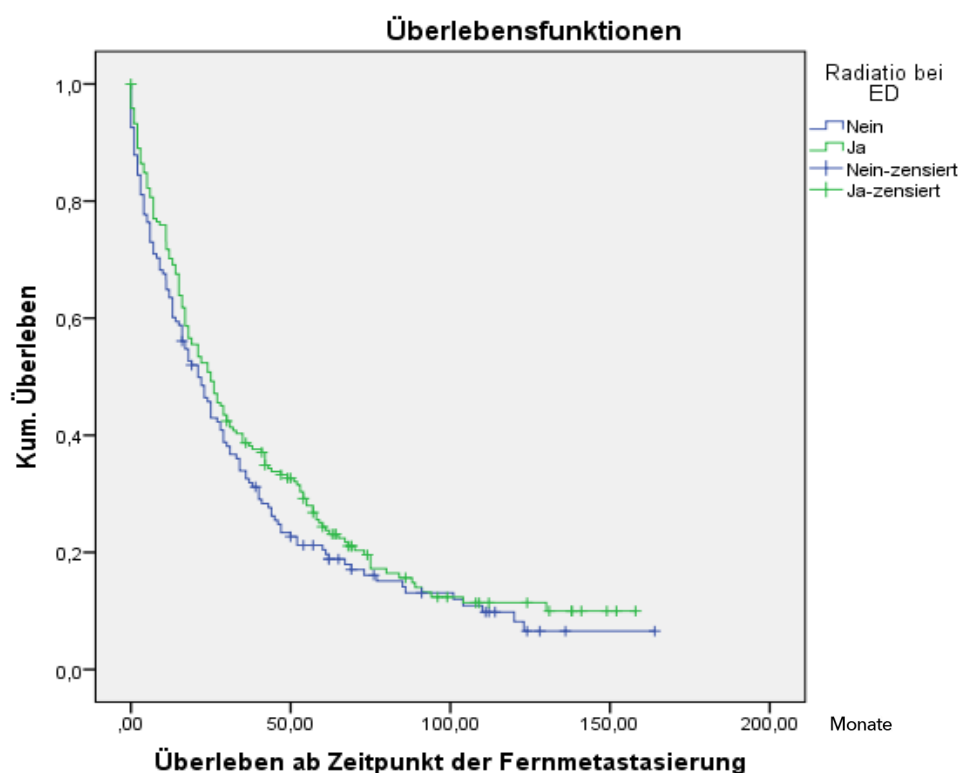


Abbildung 65: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen Strahlentherapie ($n=340$)

Primär metastasierte Frauen, die eine lokale Bestrahlung der Brust, Brustwand oder Lymphabflussgebiete erhielten [siehe auch Kapitel 5.3.4], überlebten signifikant länger (57,7 Monate) als Frauen ohne diese Art von Therapie (44,6 Monate; $p=0,049$).

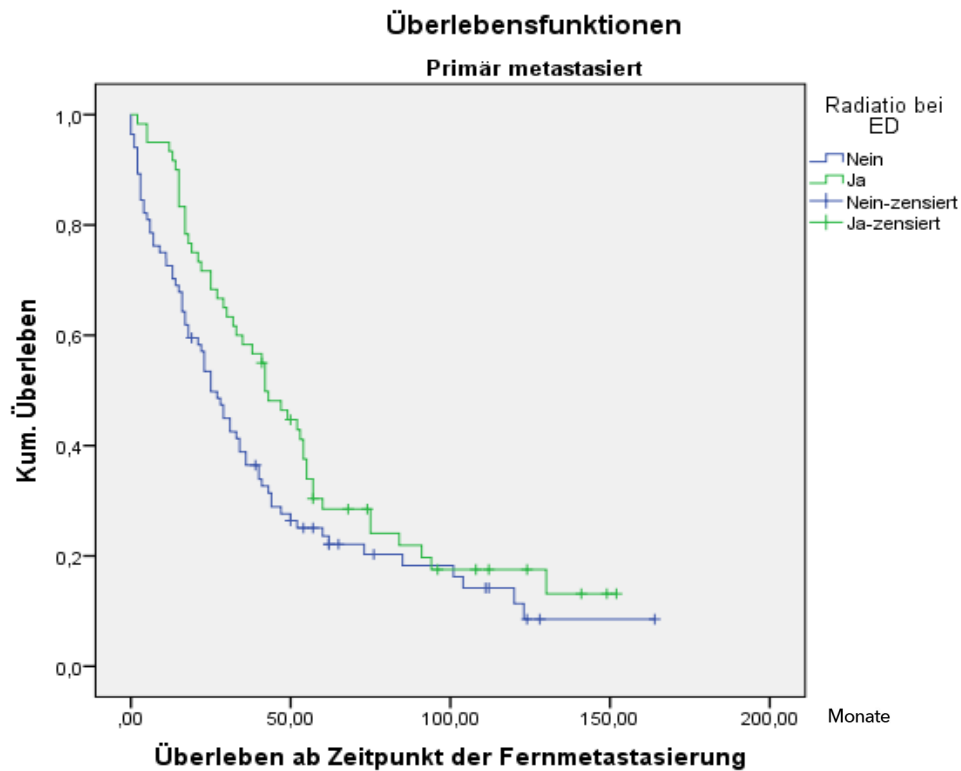


Abbildung 66: Überlebenszeit primär Metastasierter in Abhängigkeit von einer initialen Radiatio (n=144)

Bei den sekundär metastasierten Frauen lebten Patientinnen mit einer initialen Strahlentherapie ab Fernmetastasierung ebenso länger (36,2 Monate vs. 28,2 Monate), der Unterschied war jedoch nicht signifikant länger (p=0,244).

Die Strahlentherapie beeinflusste das Gesamtüberleben sekundär Metastasierter nur marginal. Der Überlebensvorteil betrug 1,7 Monate für Frauen mit Radiatio (p=0,925). Für das progressfreie Überleben war ebenfalls ein minimaler Unterschied zugunsten der Frauen, die eine Bestrahlung erhielten, festzustellen (p=0,545).

5.5.4.20 Rezidive und Metastasen

Lokalrezidive

Auf das gesamte Studienkollektiv bezogen war das Auftreten eines Lokalrezidivs kein signifikanter Einflussfaktor ($p=0,387$) auf das Überleben ab dem Eintreten der Fernmetastasierung, wobei Frauen mit Lokalrezidiv mit 44,7 Monaten länger lebten als Frauen ohne Lokalrezidiv (38,8 Monate).

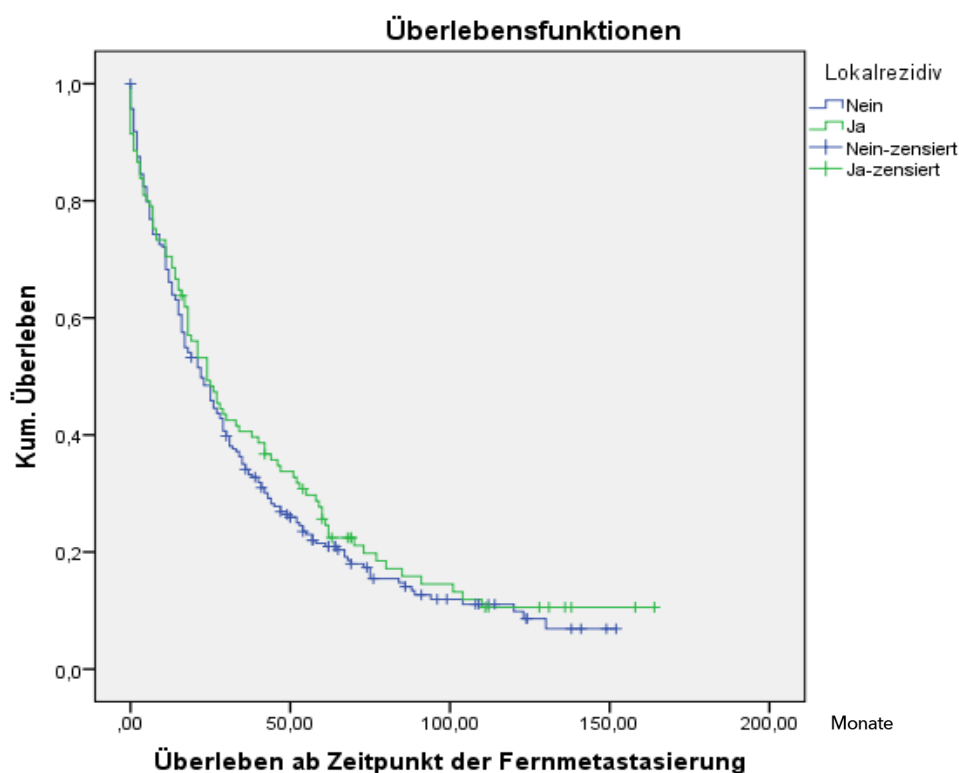


Abbildung 67: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten eines Lokalrezidivs ($n=339$)

Frauen mit primär metastasiertem Mammakarzinom und dem Auftreten eines Lokalrezidivs überlebten länger (68,8 Monate) als Mitpatientinnen ohne Lokalrezidiv (46,7 Monate), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,092$).

Sekundär metastasierte Frauen mit Lokalrezidiv überlebten ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung ebenso länger (37,1 Monate vs. 30,4 Monate), hier war der Unterschied jedoch nicht signifikant ($p=0,350$). Auf das Gesamtüberleben sekundär Metastasierter ab Erstdiagnose bezogen, lebten die Patientinnen mit Lokalrezidiv länger, hier sogar signifikant (101,9 Monate vs. 70,4 Monate; $p=0,006$). Das Auftreten eines Lokalrezidivs als Einflussfaktor hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer des progressfreien Überlebens ($p=0,075$). Frauen ohne Lokalrezidiv hatten dabei ein kürzeres PFS (37,7 Monate bis zur Fernmetastasierung) als Frauen mit einem Lokalrezidiv (52,4 Monate).

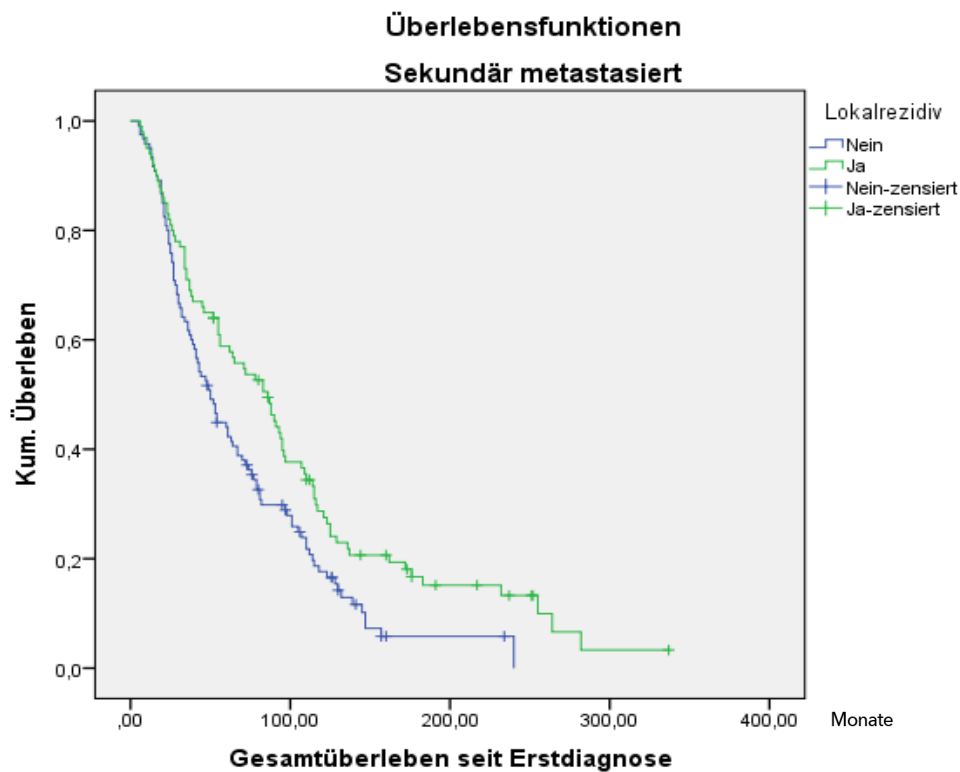


Abbildung 68: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter ab Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Auftreten eines Lokalrezidivs ($n=220$)

Intramammäres Rezidiv

Bezogen auf das Gesamtkollektiv war das Vorliegen eines intramammären Rezidivs kein signifikanter Einflussfaktor ($p=0,725$) auf das Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung. Der Unterschied im Überleben lag bei 40,7 Monaten ohne und 42,4 Monaten mit intramammärem Rezidiv.

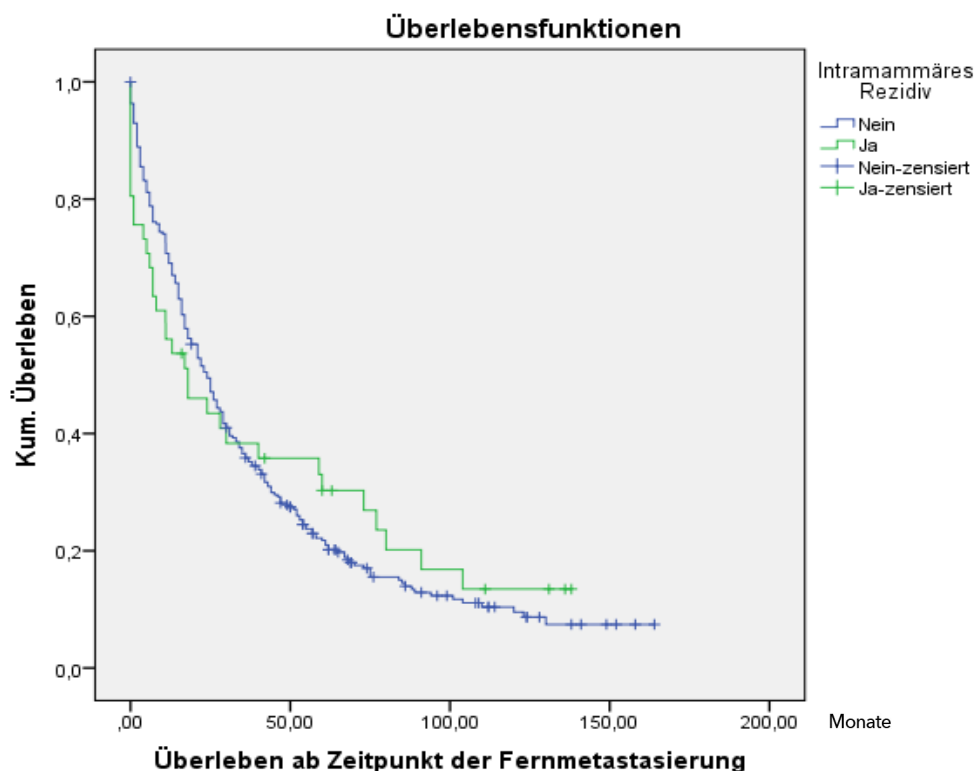


Abbildung 69: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten eines intramammären Rezidivs ($n=339$)

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome überlebten Frauen mit einem intramammären Rezidiv länger (65,5 Monate vs. 50,2 Monate). Auch in der Gruppe der sekundär metastasierten Frauen überlebten diejenigen mit einem intramammären Rezidiv ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung länger (39,0 Monate vs. 32,2 Monate), bei beiden war der Unterschied jedoch nicht signifikant ($p=0,391$ und $p=0,423$). Betrachtet man das Gesamtüberleben der sekundär Metastasierten ab Erstdiagnose, so überlebten Frauen mit einem intramammären Rezidiv sogar signifikant länger (114,1 Monate vs. 78,1 Monate; $p=0,007$). Auch das progresssfreie Intervall war bei Frauen mit einem intramammären Rezidiv signifikant verlängert (63,1 Monate vs. 30,0 Monate; $p=0,015$).

Brustwandrezidiv nach Mastektomie

Im Studienkollektiv hatte das Auftreten eines Brustwandrezidivs keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab der Fernmetastasierung ($p=0,953$), wobei Frauen mit einem Brustwandrezidiv geringfügig länger überlebten (42,2 Monate vs. 40,7 Monate).

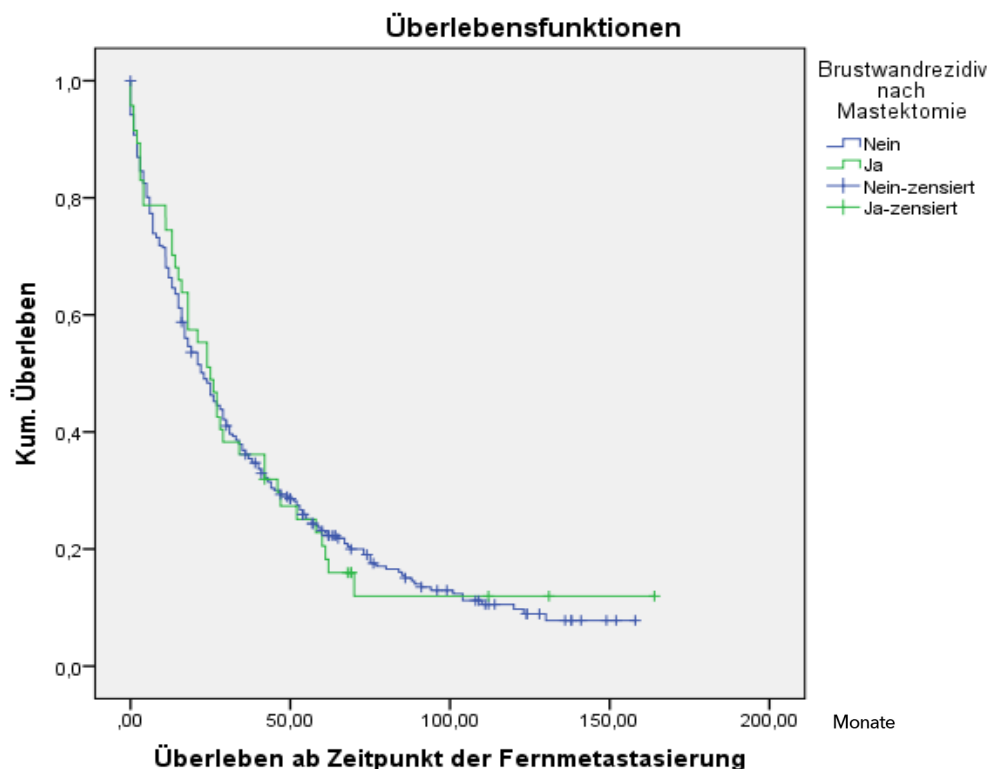


Abbildung 70: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten eines Brustwandrezidivs nach Mastektomie ($n=339$)

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome überlebten Frauen mit einem Brustwandrezidiv durchschnittlich länger als Frauen ohne (74,0 Monate vs. 48,1 Monate), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,224$). Bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen überlebten Frauen ab der Fernmetastasierung länger, wenn sie kein Brustwandrezidiv bekamen. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant (34,1 Monate vs. 30,6 Monate; $p=0,977$). Für das Gesamtüberleben der Patientinnen ab Erstdiagnose mit Mastektomie, sekundärer Metastasierung und anschließendem Brustwandrezidiv zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,397$). Die progressfreie Überlebenszeit war bei Patientinnen mit einem Brustwandrezidiv geringfügig kürzer als ohne (41,3 vs. 45,2 Monate; $p=0,652$).

Regionales Lymphknotenrezidiv

Das Auftreten eines regionalen Lymphknotenrezidivs war für das Überleben ab der Fernmetastasierung kein signifikanter Einflussfaktor ($p=0,387$), jedoch lebten Frauen ohne ein solches Rezidiv etwas kürzer (39,7 Monate) als mit (47,8 Monate).

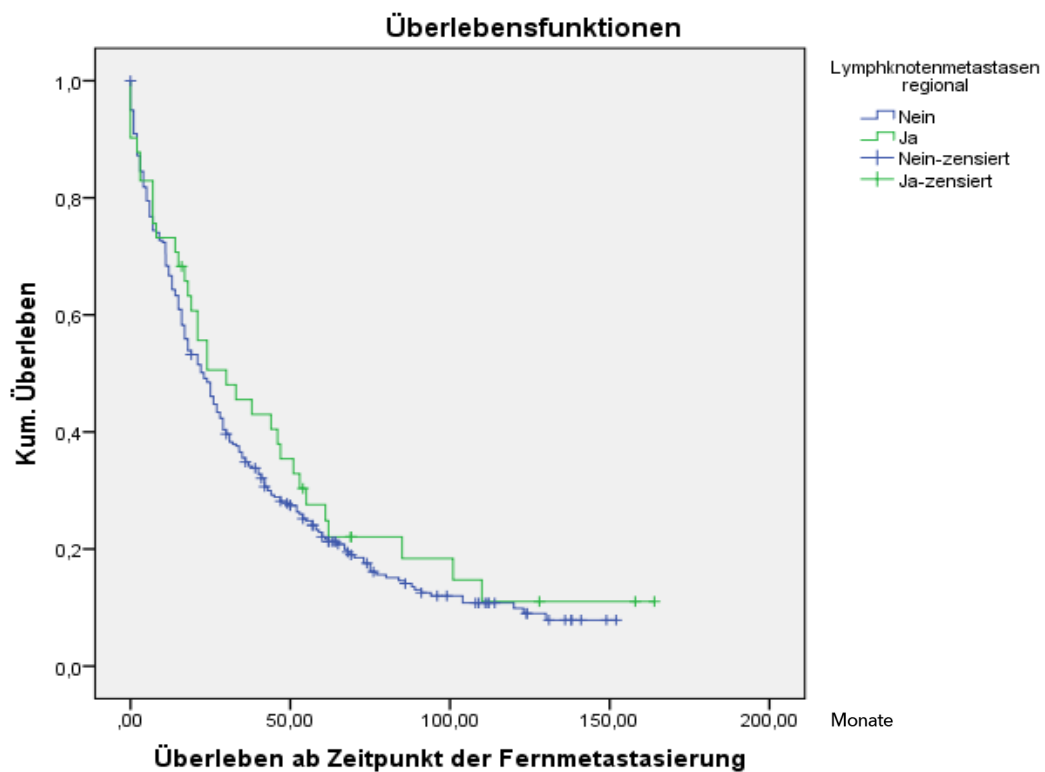


Abbildung 71: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten regionaler Lymphknotenmetastasen ($n=339$)

Bei den primär metastasierten Mammakarzinomen überlebten Frauen mit einem Lymphknotenrezidiv durchschnittlich länger als Frauen ohne (65,6 Monate vs. 48,3 Monate; $p=0,342$). Auch bei den Frauen mit sekundär metastasierten Mammakarzinomen lebten Frauen mit einem Lymphknotenrezidiv länger als ohne (41,1 Monate vs. 31,5 Monate; $p=0,425$). Auf das Gesamtüberleben der sekundär Metastasierten ab Erstdiagnose sowie auf das progressfreie Überleben ab Erstdiagnose hatte ein regionales Lymphknotenrezidiv ebenfalls keinen signifikanten Einfluss ($p=0,307$ und $p=0,232$).

Fernmetastasen

Wie in den vorhergehenden Kapiteln wird im folgendem Abschnitt für jede einzelne Metastasenlokalisation der Einfluss auf das Überleben ab Fernmetastasierung berechnet. Die Ergebnisse sind unter anderem auch unter dem Aspekt einzuordnen, dass die zeitliche Abfolge des Auftretens der unterschiedlichen Metastasenlokalisationen nicht dokumentiert wurde.

Metastasierung des Knochens

Das Vorhandensein von Knochenmetastasen brachte einen signifikanten Überlebensvorteil mit sich von 43,7 Monaten verglichen zu 36,0 Monaten ohne Knochenmetastasen ($p=0,041$). Frauen mit primär metastasiertem Mammakarzinom lebten beim Auftreten von Knochenfiliae durchschnittlich 50,9 Monate im Vergleich zu 48,4 Monaten ohne ($p=0,671$). Frauen mit sekundärer Metastasierung und Knochenmetastasen überlebten im Durchschnitt 36,4 Monate gegenüber 30,0 Monaten ohne Knochenfiliae, auch hier war der Unterschied nicht signifikant bei $p=0,153$. Das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose der sekundär Metastasierten wurde durch das Auftreten von Knochenmetastasen nicht signifikant beeinflusst ($p=0,204$). Das progressfreie Überleben ab ED war bei Frauen, die Knochenmetastasen entwickelten, länger als bei Frauen die keine Knochenmetastasen aufwiesen (49,4 Monate vs. 37,7 Monate), der Unterschied jedoch nicht signifikant ($p=0,081$).

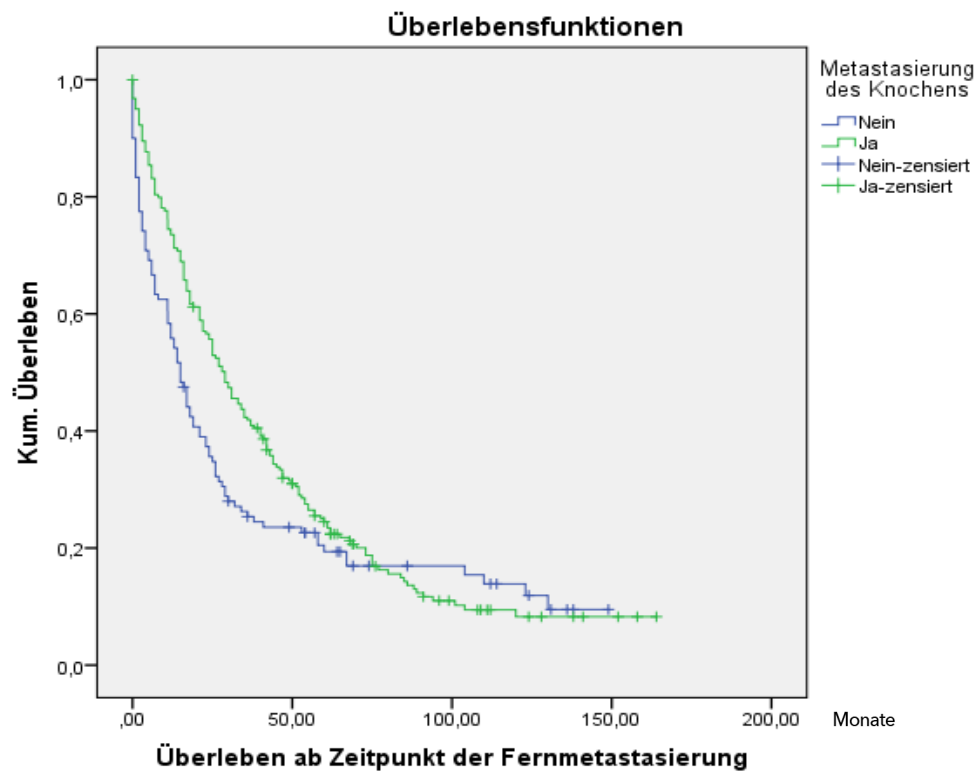


Abbildung 72: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten von Knochenmetastasen (n=340)

Metastasierung von Lunge und Pleura

Die Metastasierung von Lunge und Pleura hatte im gesamten Kollektiv einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab Fernmetastasierung ($p=0,003$). Frauen ohne Metastasen in diesem Bereich lebten mit 48,5 Monaten deutlich länger als diejenigen mit (32,0 Monate).

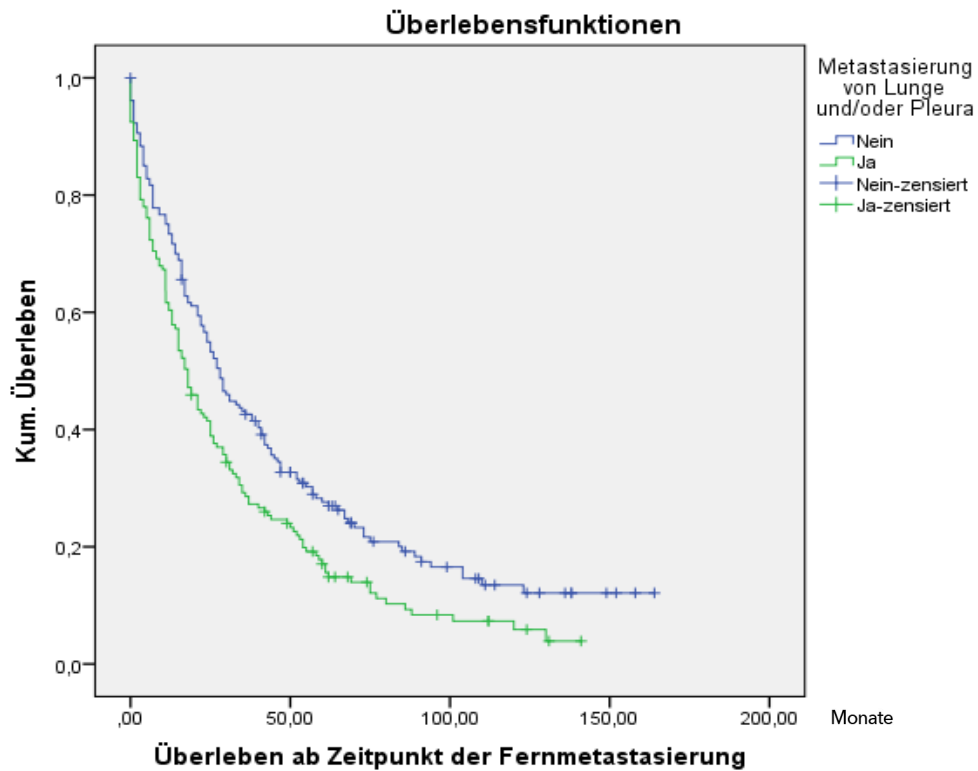


Abbildung 73: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten von Metastasen in Lunge und/oder Pleura ($n=340$)

Primär metastasierte Frauen ohne Lungen- oder/und Pleurametastasierung überlebten durchschnittlich länger (54,3 Monate vs. 43,7 Monate), es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied ($p=0,246$). Bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen bestand ein signifikanter Unterschied im Überleben ab Fernmetastasierung zwischen Frauen ohne Lungen-/Pleurametastasen (43,7 Monate) und Frauen mit Metastasen in diesem Bereich (23,0 Monate; $p=0,004$). Das Gesamtüberleben sekundär metastasierter Patientinnen ab ED wurde durch Lungen- und/oder Pleurametastasen signifikant verkürzt (63,2 vs. 86,4 Monate; $p=0,003$). Auch das progressfreie Intervall ab ED bei Frauen, die Lungen- und/oder Pleurametastasen entwickelten, war verkürzt (36,7 Monate vs. 52,9 Monate), der Unterschied auch hier signifikant ($p=0,024$).

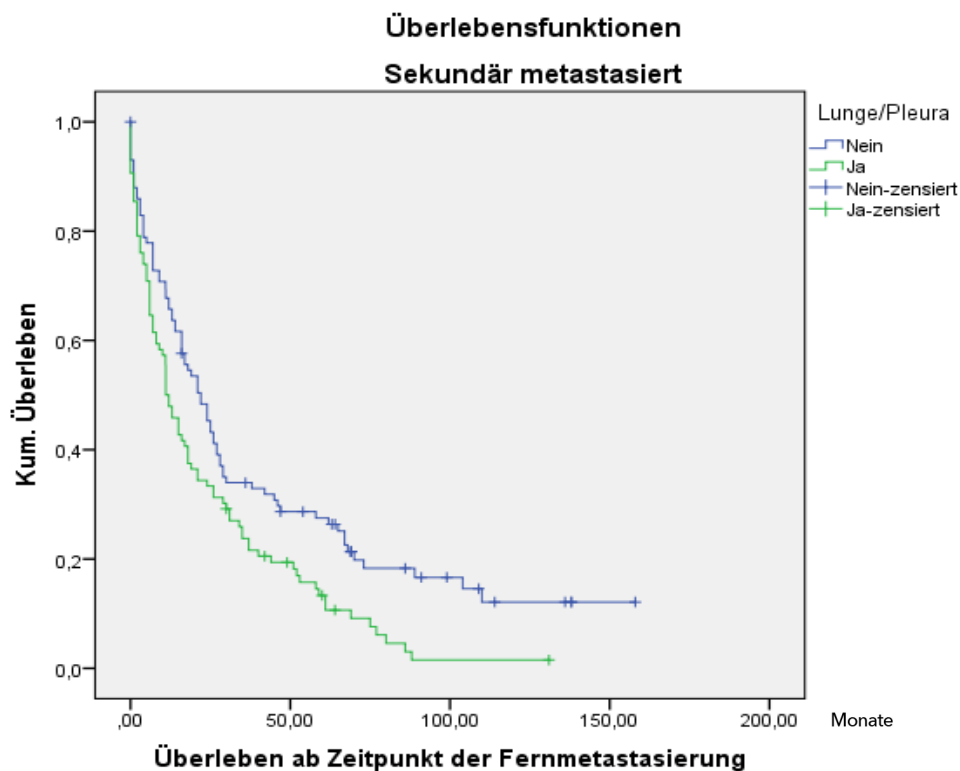


Abbildung 74: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten von Metastasen in Lunge und/oder Pleura ($n=196$)

Metastasierung der Leber

Der Faktor einer Lebermetastasierung hat auf das Überleben ab Fernmetastasierung im Studienkollektiv keinen signifikanten Einfluss ($p=0,607$). Frauen mit Lebermetastasen lebten durchschnittlich minimal länger als ohne (41,2 Monate vs. 40,7 Monate).

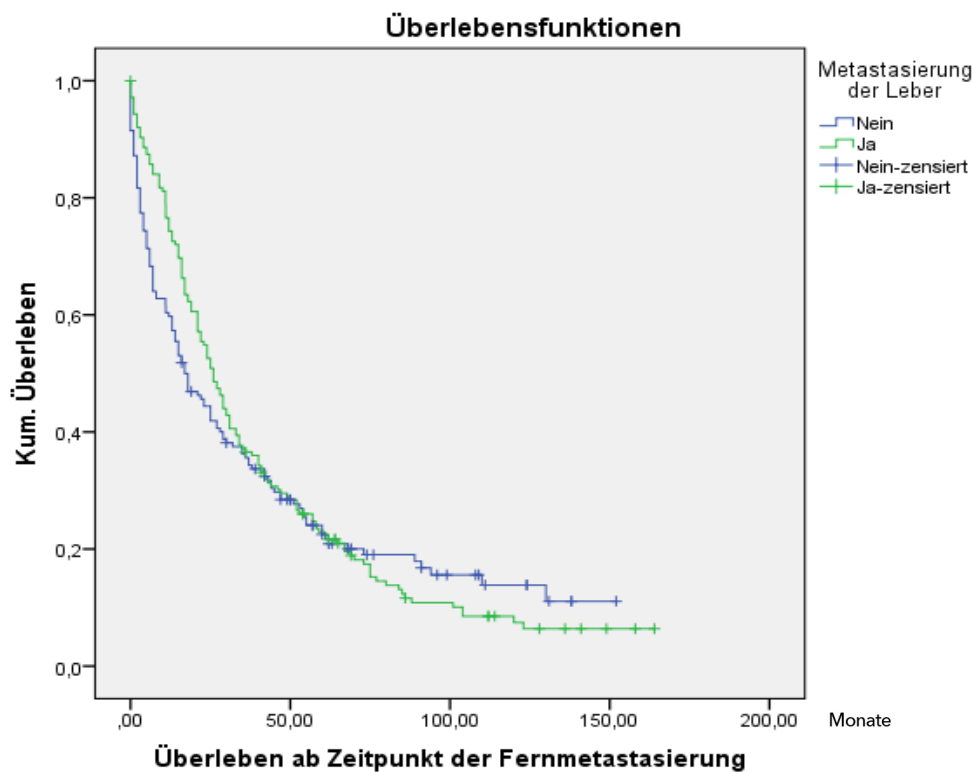


Abbildung 75: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten von Lebermetastasen ($n=340$)

Primär metastasierte Patientinnen überlebten ohne Lebermetastasen knapp einen Monat länger, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,686$). Bei den sekundär metastasierten Patientinnen überlebten Frauen ohne Lebermetastasen etwas kürzer als mit Lebermetastasen, aber auch hier war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,213$). Der Einfluss auf das Gesamtüberleben und das progressfreie Überleben bei sekundär metastasiertem Mammakarzinom ab ED durch Leberfiliae war nicht signifikant ($p=0,791$ und $p=0,274$).

Metastasierung von Gehirn und Meningen

Der Einfluss einer Metastasierung von Gehirn und/oder Meningen auf das Überleben der Studienpatientinnen ab Fernmetastasierung war mit einem $p=0,028$ statistisch signifikant. So überlebten Frauen ohne Metastasen im Zentralnervensystem deutlich länger (44,0 Monate) als Frauen mit Metastasen in diesem Bereich (30,5 Monate).

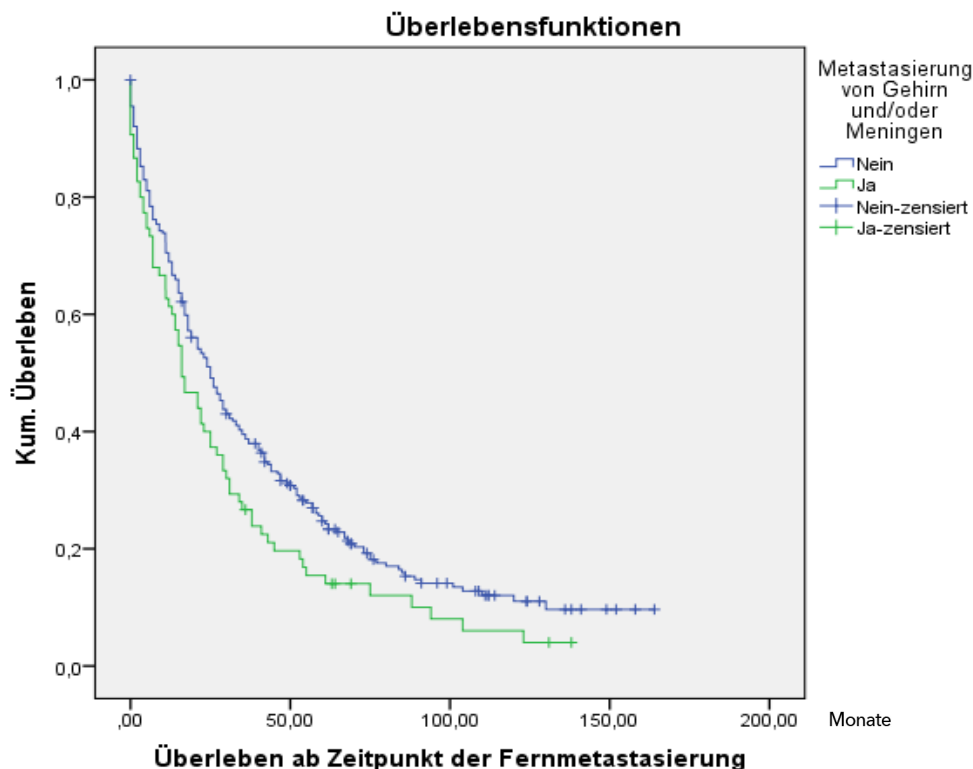


Abbildung 76: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Metastasierung des Gehirns und/oder Meningen ($n=340$)

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome überlebten Frauen mit einer zentralnervösen Metastasierung kürzer (35,5 Monate) als ohne (53,9 Monate), der Unterschied war mit $p=0,076$ jedoch nicht signifikant. Auch bei den sekundär Metastasierten überlebten Frauen ohne ZNS-Metastasierung länger (35,4 Monate) als Frauen mit Metastasen im Gehirn/Meningen (29,0 Monate). Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,287$). Das Gesamtüberleben sekundär Metastasierter nach ED wurde vom Auftreten einer ZNS-Metastasierung signifikant beeinflusst ($p=0,009$). Frauen, die keine zentralnervöse Metastasierung erlitten, lebten signifikant länger (93,0 vs. 65,6 Monate). Frauen mit zentralnervöser Metastasierung hatten nach ED ein signifikant kürzeres progresssfreies Überleben (27,2 Monate vs. 50,5 Monate; $p=0,000$).

Metastasierung der Haut außerhalb des lokoregionären Bereichs

Für das Überleben des Kollektivs ab Fernmetastasierung waren Hautfiliae außerhalb des lokoregionären Bereichs kein signifikanter Einflussfaktor ($p=0,762$). Frauen ohne kutane Metastasierung lebten dabei etwas länger (41,7 Monate vs. 36,0 Monate).

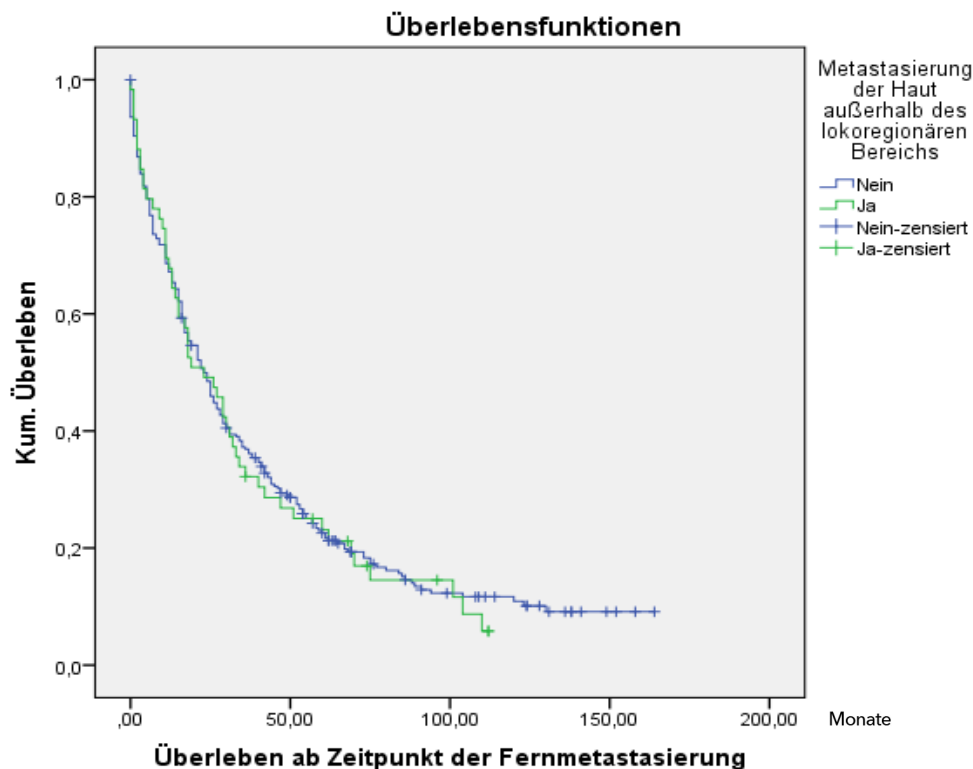


Abbildung 77: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Metastasierung der Haut außerhalb des lokoregionären Bereichs ($n=340$)

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome überlebten Frauen ohne Hautmetastasen länger (56,7 Monate vs. 47,7 Monate), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,170$). Auch bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen lebten Frauen ohne kutane Metastasen länger (36,8 Monate) als Frauen mit (22,9 Monate), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,088$). Das Auftreten einer nicht lokoregionären Hautmetastasierung war kein signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben ab ED ($p=0,169$), jedoch auf das progressfreie Überleben ab ED ($p=0,029$). Dabei überlebten sekundär metastasierter Mammakarzinompatientinnen mit Hautmetastasen außerhalb des lokoregionären Bereichs durchschnittlich 32,0 Monate bis zum Rezidiv während Frauen ohne Metastasen in diesem Bereich 47,8 Monate rezidivfreies Überleben aufwiesen.

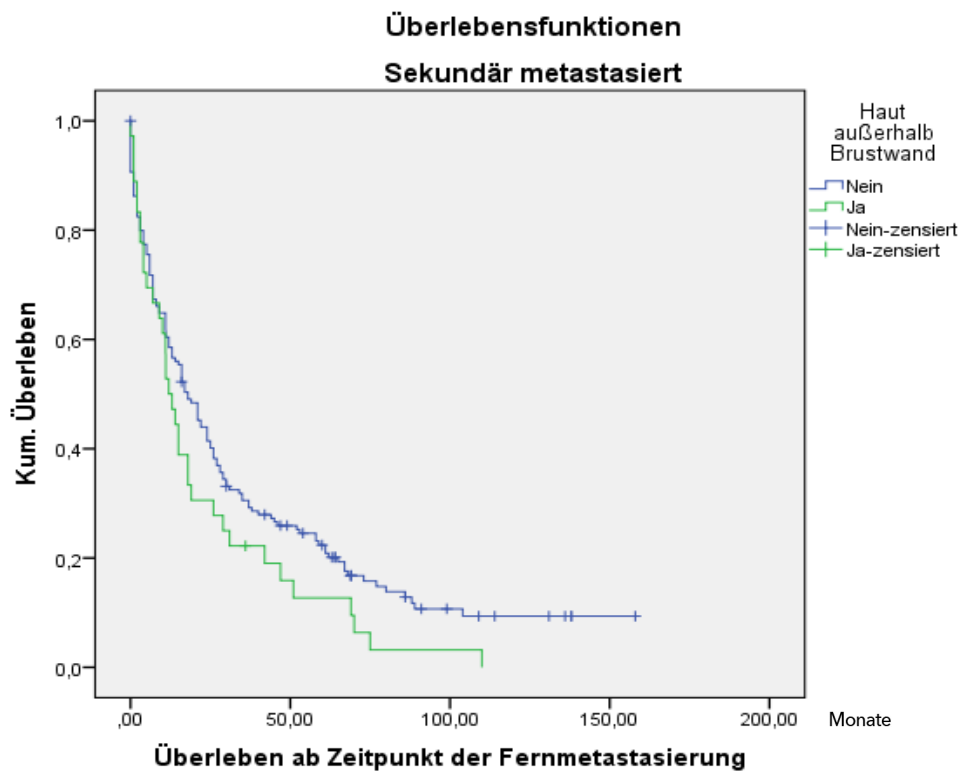


Abbildung 78: Überlebenszeit sekundär Metastasierter in Abhängigkeit einer Hautmetastasierung außerhalb des lokoregionären Bereichs (n=196)

Metastasierung sonstiger Lokalisationen

Das Auftreten von Metastasen an allen anderen, zuvor nicht genannten Lokalisationen [siehe auch Kapitel 5.4.2.1] stellte keinen signifikanten Einflussfaktor für das Überleben der Studienpatientinnen dar ($p=0,138$). Frauen ohne Fernmetastasen an weiteren Lokalisationen lebten länger (46,1 Monate) als Frauen, die weitere, verschiedenartige und den vorherigen Lokalisationen nicht zuordenbare Metastasen aufwiesen (34,7 Monate).

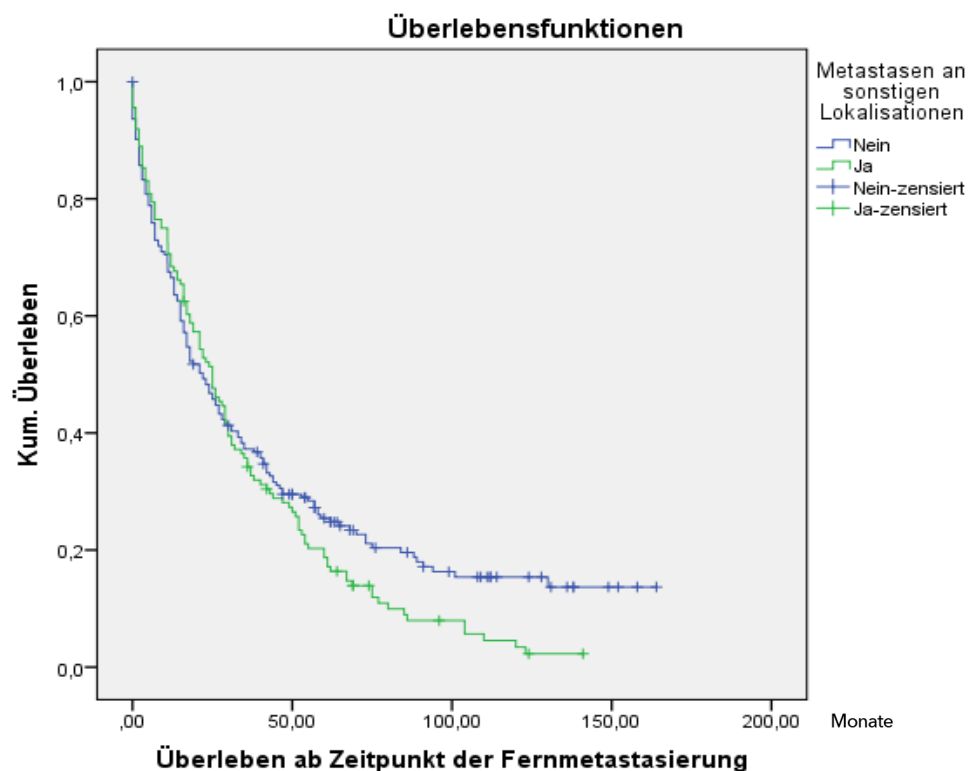


Abbildung 79: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von Metastasen an sonstigen Lokalisationen ($n=340$)

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome überlebten Frauen ohne sonstige Metastasen durchschnittlich 59,4 Monate und damit signifikant länger als mit anderweitigen Metastasen (39,1 Monate; $p=0,028$). Bei den Frauen mit sekundärer Metastasierung überlebten Frauen ohne sonstige Metastasen ebenso länger, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (36,2 Monate vs. 30,6 Monate; $p=0,947$). Das Gesamtüberleben und das progressfreie Überleben sekundär Metastasierter bei Erstdiagnose wurde nicht signifikant vom Auftreten sonstiger Metastasen beeinflusst ($p=0,626$ und $p=0,851$).

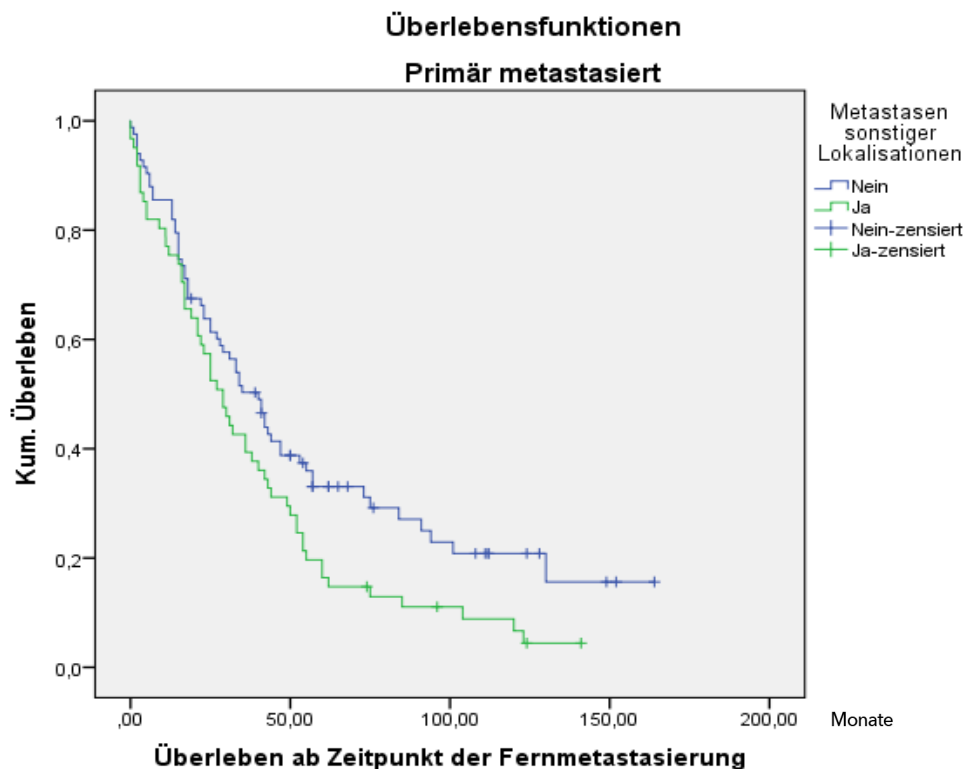


Abbildung 80: Überlebenszeit primär Metastasierter in Abhängigkeit von Metastasen an sonstigen Lokalisationen (n=144)

Anzahl der Lokalisationen mit Fernmetastasen I

Die Anzahl der verschiedenen Lokalisationen der Metastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben des Studienkollektivs ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung ($p=0,318$). Frauen mit nur einem Ort der Fernmetastasierung lebten mit durchschnittlich 49,3 Monaten am Längsten, Frauen mit mehr als fünf verschiedenen lokalisierten Fernmetastasen am Kürzesten (28,2 Monate). Dabei lebte jedoch keine der Gruppen mit einer, zwei, drei, vier oder fünf Metastasierungslokalisationen signifikant länger als eine andere.

In der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome hatte keine der Patientinnengruppen mit 1-5 Metastasierungslokalisationen einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer anderen ($p=0,181$). Am Längsten überlebten Frauen mit nur einem Metastasenort (60,0 Monate), am Kürzesten Frauen mit fünf verschiedenen Lokalisationen (27,2 Monate). Bei den Frauen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom überlebten ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung diejenigen mit nur einer Metastasenlokalisierung am Längsten (39,8 Monate) und mit Metastasen an drei Lokalisationen am Kürzesten (26,7 Monate), der Unterschied war hier jedoch nicht signifikant ($p=0,473$).

Betrachtet man das Gesamtüberleben der sekundär Metastasierten ab ED, so zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil zwischen Frauen mit Fernmetastasen an nur einem Ort (106,4 Monate) und Frauen mit Metastasen an drei Lokalisationen (70,4 Monate; $p=0,043$). Beim Vergleich aller anderen Gruppen mit verschiedenen Anzahlen an Metastasen ergab sich wiederum kein signifikanter Unterschied. Auf das progressfreie Überleben ab ED hatte die Anzahl der Lokalisationen der Metastasen keinen signifikanten Einfluss ($p=0,053$). Das progressfreie Intervall war bei Frauen mit Fernmetastasen an einer Lokalisation am Längsten (60,3 Monate) und mit Metastasen an drei verschiedenen Lokalisationen am Kürzesten (34,3 Monate).

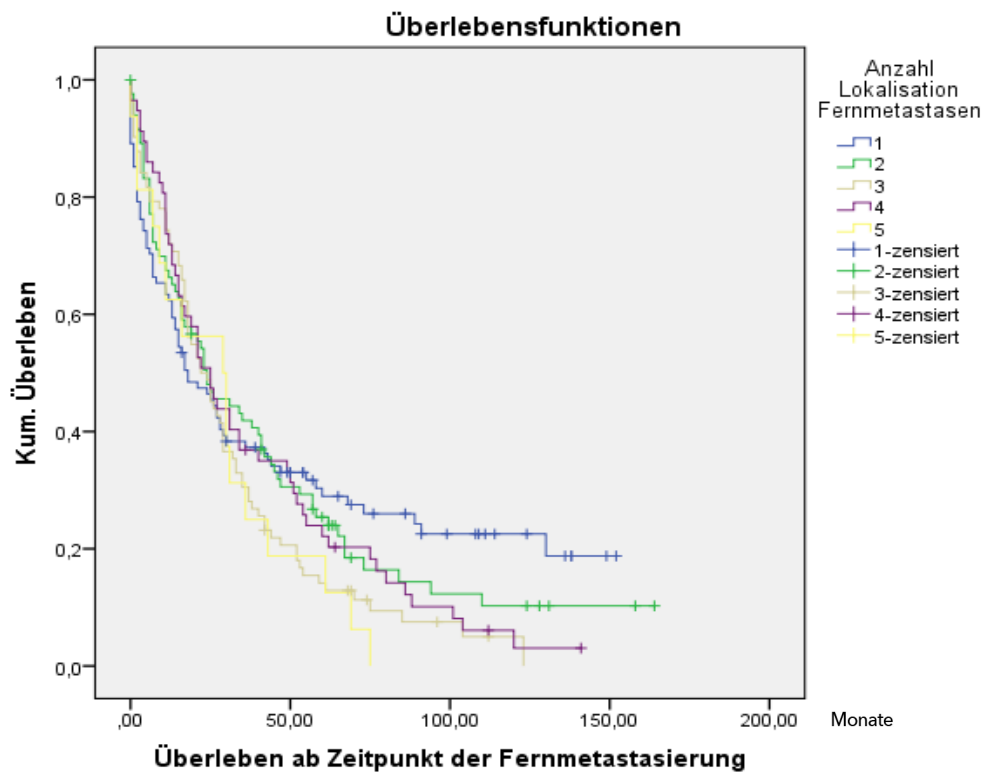


Abbildung 81: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Anzahl der Lokalisationen der Metastasen ($n=340$)

Anzahl der Lokalisationen mit Fernmetastasen II (eine Metastase vs. >1 Metastase)

Im folgenden Abschnitt wird der Faktor der Metastasen an nur einer Lokalisation versus an mehreren Lokalisationen betrachtet. Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein Überlebensvorteil für Frauen, die ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung nur an einer einzigen Lokalisation Metastasen entwickelten (49,3 Monate; n=101) gegenüber Frauen, die an mehr als einer Lokalisation Metastasen hatten (37,6 Monate; n=239). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,147$).

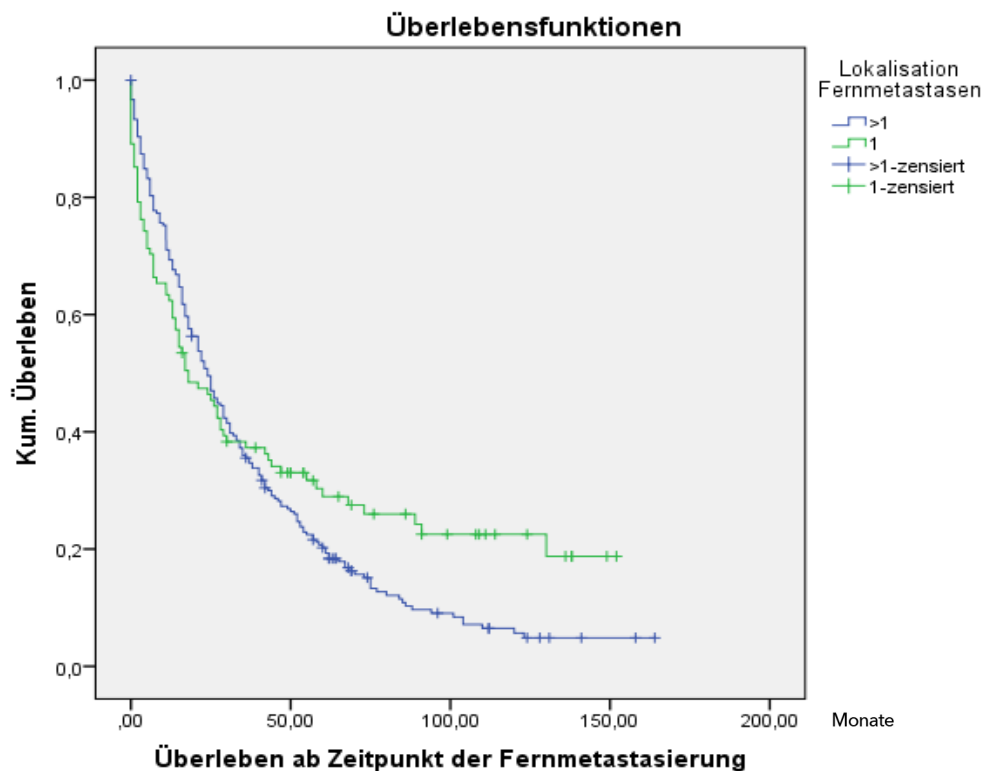


Abbildung 82: Überlebenszeit des Gesamtkollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Anzahl an Metastasenlokalisationen (n=340)

Frauen mit primär metastasierten Mammakarzinomen überlebten mit Metastasen an nur einer Lokalisation länger (60,0 Monate) als Frauen mit Metastasen an mehreren Lokalisationen (46,7 Monate), der Unterschied war jedoch nicht signifikant bei einem p-Wert von 0,180.

In der Gruppe der sekundär metastasierten Mammakarzinome überlebten Frauen ab Fernmetastasierung mit nur einer Metastasenlokalisation länger als mit verschiedenen (39,8 Monate vs. 30,1 Monate), der Unterschied war jedoch auch hier nicht signifikant ($p=0,180$).

Auf das Overall survival sekundär metastasierter Patientinnen ab Erstdiagnose hatte die Anzahl der Metastasenlokalisationen einen signifikanten Einfluss. Frauen mit Metastasen an nur einer Lokalisation im Verlauf überlebten signifikant länger als Frauen, die Metastasen an mehreren Stellen entwickelten (106,4 Monate vs. 75,9 Monate; $p=0,029$). Auch das PFS ab ED war durch den Einflussfaktor einer oder mehrerer Metastasenlokalisationen signifikant beeinflusst ($p=0,004$). So lebten Frauen mit nur einer Metastasenlokalisation signifikant länger (60,3 Monate vs. 37,1 Monate).

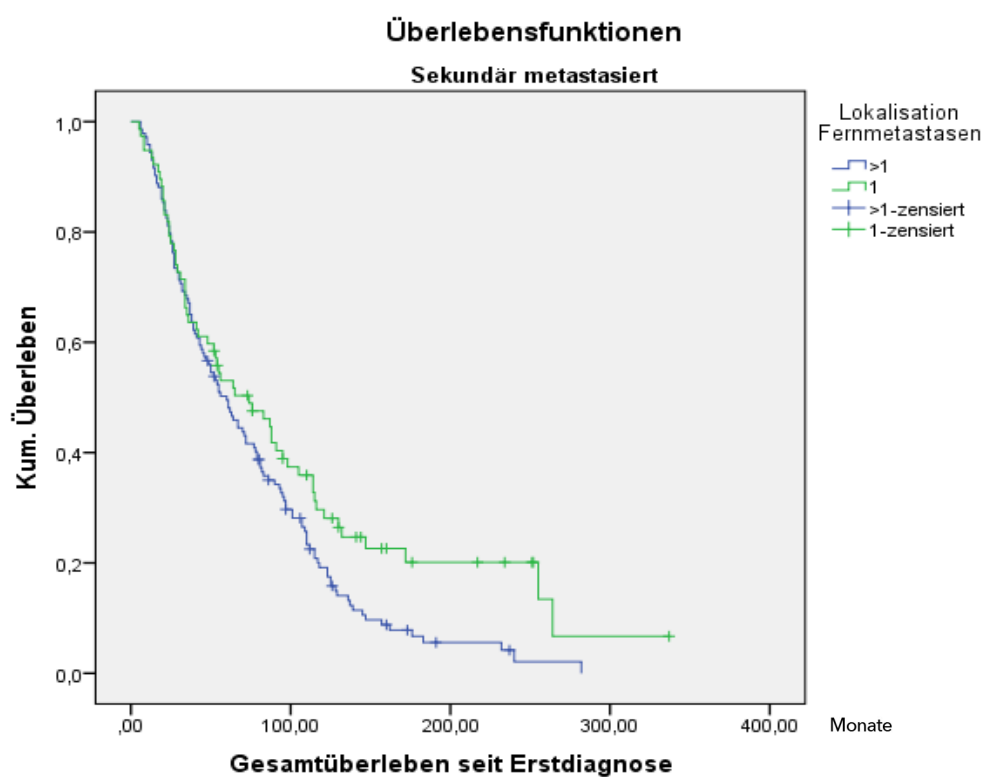


Abbildung 83: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter ab ED in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasenlokalisationen ($n=220$)

5.5.4.21 Zeitpunkt der Fernmetastasierung vor dem Jahr 2001

Das Auftreten der Fernmetastasierung vor dem Jahr 2001 war kein signifikanter Einflussfaktor für das Überleben ab Fernmetastasierung ($p=0,231$), wobei Frauen mit Erstdiagnose der Fernmetastasierung vor dem Jahr 2001 länger überlebten (50,6 Monate) als mit Diagnose der Fernmetastasen im Jahr 2001 und später (39,0 Monate).

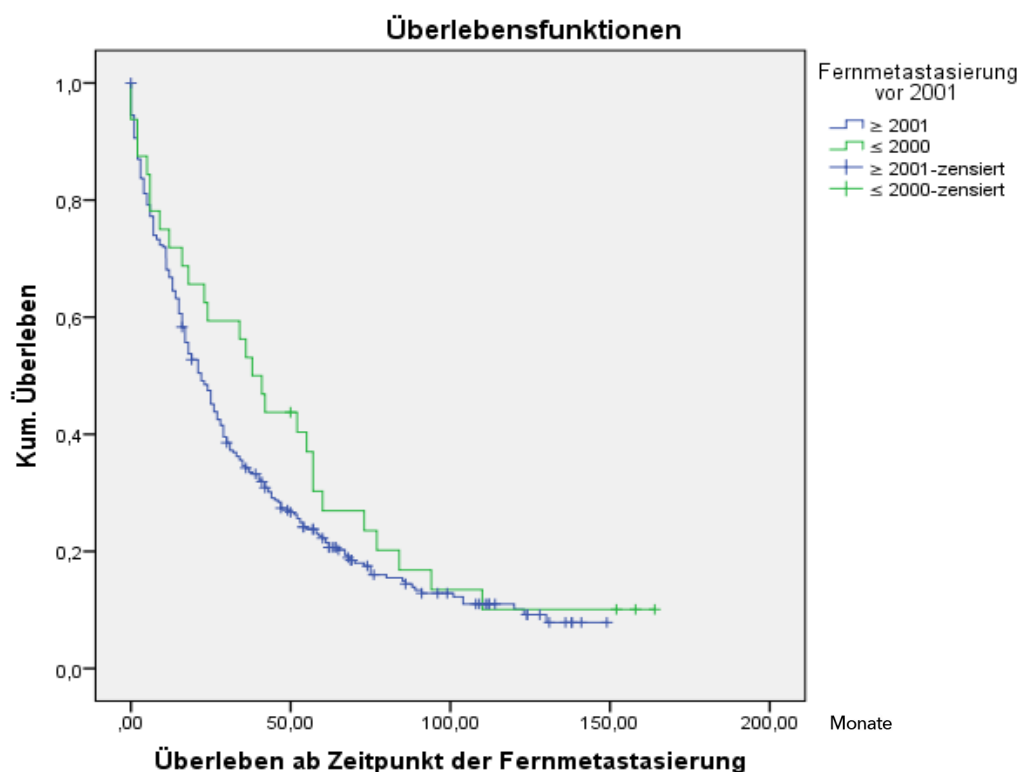


Abbildung 84: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten der Fernmetastasierung vor dem Jahr 2001 ($n=340$)

Primär metastasierte Patientinnen überlebten bei Diagnose vor dem Jahr 2001 mit durchschnittlich 47,6 Monate etwas kürzer als Frauen, die im Jahr 2001 und später erkrankten (49,4 Monaten), der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,930$). Im Gegensatz dazu war das Überleben ab Fernmetastasierung der sekundär metastasierter Patientinnen mit Diagnose der Metastasen vor dem Jahr 2001 länger (58,4 Monaten) als mit Diagnose ab dem Jahr 2001 (31,5 Monate; $p=0,170$). Der Unterschied war somit in keiner der beiden Gruppen signifikant. Das Gesamtüberleben sekundär metastasierter Mammakarzinompatientinnen ab ED wurde nicht signifikant vom Auftreten der Metastasierung im Jahr 2000/früher oder ab dem Jahr

2001 beeinflusst. Frauen mit Auftreten der Fernmetastasierung vor dem Jahr 2001 lebten länger als Frauen mit einer Metastasierung im Jahr 2001 und später (98,5 Monate vs. 82,8 Monate), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,485$). Ein mögliche Erklärung hierfür könnte die niedrige Patientenzahl mit Fernmetastasierung vor 2001 sein ($n=8$) versus 2001 und später ($n=188$). Auf das progressfreie Überleben hatte der Zeitpunkt des Auftretens vor dem Jahr 2001 keinen signifikanten Einfluss ($p=0,953$). Frauen mit Auftreten vor dem Jahr 2001 erlitten früher ein Karzinomrezidiv (38,3 Monate vs. 43,6 Monate).

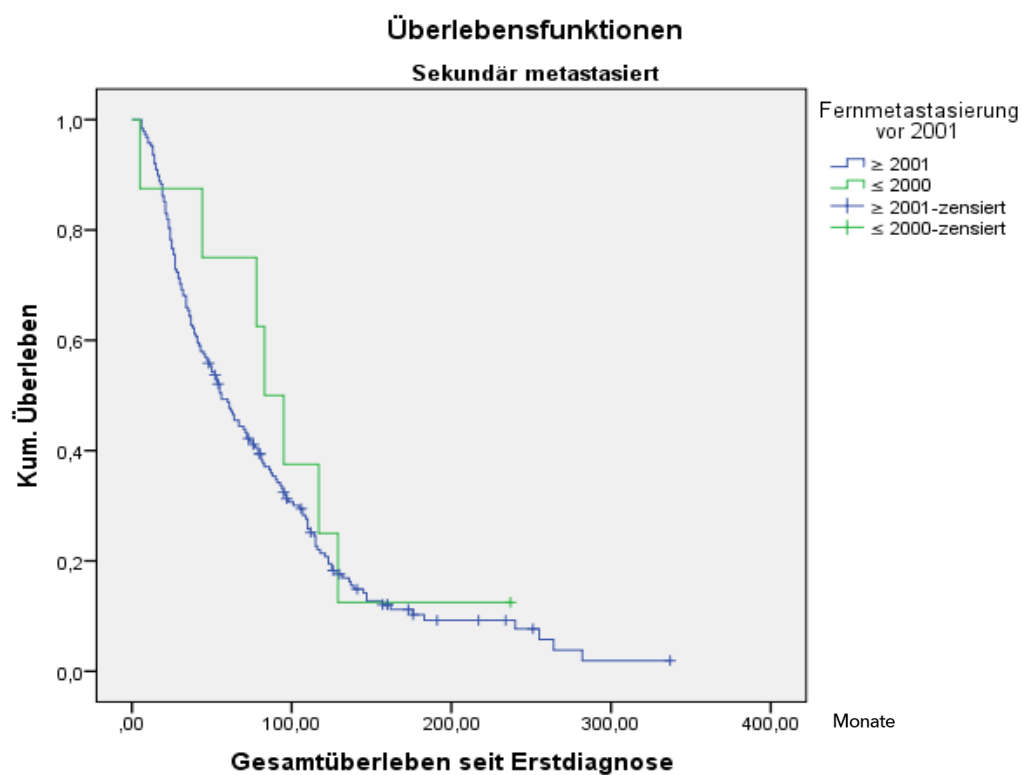


Abbildung 85: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter ab ED in Abhängigkeit vom Auftreten der Fernmetastasierung vor dem Jahr 2001 ($n=220$)

5.6 Signifikante Prognosefaktoren für das Überleben ab Fernmetastasierung

Für folgende Parameter ergab sich im Studienkollektiv im univariaten Log-Rang-Test ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit ab dem Auftreten von Fernmetastasen:

Signifikante Prognosefaktoren für das Überleben ab Fernmetastasierung
Primäres und sekundäres Auftreten von Fernmetastasen
Alter bei Erstdiagnose
Alter bei Fernmetastasierung
Grading bei Erstdiagnose
Nodalstatus bei Erstdiagnose
UICC-Stadium bei Erstdiagnose
Östrogenrezeptorstatus bei Erstdiagnose
Östrogenrezeptorstatus des Rezidivs
Progesteronrezeptorstatus bei Erstdiagnose
Progesteronrezeptorstatus des Rezidivs
Triple-Negativität
Brusterhaltende Therapie bei Erstdiagnose
Endokrine Therapie bei Erstdiagnose
Kombinierte Therapie mit brusterhaltender Operation und Radiatio bei Erstdiagnose
Metastasierung des Knochens
Metastasierung von Lunge und/oder Pleura
Metastasierung vom Gehirn/Meningen

Tabelle 48: Signifikante Prognosefaktoren für das Overall survival ab Fernmetastasierung (n=364)

Die tabellarische Übersicht über das Overall survival des Studienkollektivs mit allen Einflussfaktoren sowie die signifikanten Prognosefaktoren für einzelne Untergruppen des Studienkollektivs finden sich tabellarisch im Anhang dieser Arbeit.

5.7 Das Cox-Regressionsmodell

Mit Hilfe des Log-Rank-Testes konnten in den vorherigen Kapiteln [5.5 und 5.6] einzelne Prognosefaktoren mit statistisch signifikantem Einfluss auf das Überleben des Studienkollektivs ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung gefunden werden. Im Folgenden Kapitel wird mit Hilfe des multivariaten Cox-Regressionsmodells geprüft, welche dieser Einflussfaktoren am Besten die abhängige Variable, in diesem Fall die Überlebensdauer ab Fernmetastasierung, beschreiben. Hier kommt die Likelihoodquotienten-Methode [siehe auch Kapitel 4.3.3.3 dieser Arbeit] mit schrittweisem Ausschluss (Rückwärts) der einzelnen Prognosefaktoren zum Einsatz.

Grundlage für die erste Berechnung der Cox-Regression waren 15 der 17 signifikanten Testergebnisse von signifikanten Einflussfaktoren im Log-Rank-Test. Herausgenommen wurden nur die beiden Testvariablen „Östrogenrezeptorstatus des Rezidivs“ und „Progesteronrezeptorstatus des Rezidivs“, weil dafür nur 116 Datensätze vorhanden waren und damit der Gesamtdatensatz deutlich geschmälert würde. Die Berechnung dafür erfolgt getrennt im Anschluss. Zu den anderen 15 Parametern, die im Kapitel 5.6 dieser Arbeit einzeln aufgelistet wurden, lagen 239 vollständige Datensätze vor, die in die Berechnung eingingen. Nachdem der Omnibustest der Modellkoeffizienten im ersten Schritt bei 15 Freiheitsgraden und im 10. Schritt mit sechs Freiheitsgraden jeweils signifikant war ($p=0,000$), konnte das Ergebnis auch als aussagekräftig interpretiert werden.

Nach dem schrittweise durchgeführten Abbau blieben beim 10. Schritt fünf Einflussfaktoren mit einem $p<0,05$ übrig. Dies waren die Faktoren **primäre Metastasierung**, das **Alter bei Fernmetastasierung**, initialer **Nodalstatus** sowie **Östrogenrezeptorstatus** und **Triple-Negativität** bei Erstdiagnose. Diese fünf Faktoren übten demnach im Studienkollektiv einen unabhängigen, signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ab Fernmetastasierung aus. Für die weiteren, im univariaten Log-Rank-Test gefundenen statistisch signifikanten Parameter konnte keine Unabhängigkeit von den anderen Einflussparametern gefunden werden, so dass sich aus ihnen keine zusätzliche „signifikante“ Information zu den Einflussfaktoren ergab und sie keinen zusätzlichen Beitrag zur Erklärung der Überlebenszeiten liefern konnten.

Schritt	Faktor	B	SE	Wald	df	Signifi- kanz	Exp(B)
10	Primäre Metastasierung	-0,521	0,165	9,993	1	0,002	0,594
	Alter bei Fernmetastasierung	0,579	0,130	19,733	1	0,000	1,784
	Östrogenrezeptor- status bei ED	-1,092	0,316	11,946	1	0,001	0,336
	Triple-Negativität bei ED	0,975	0,257	14,354	1	0,000	2,651
	N-Stadium bei ED	0,188	0,079	5,573	1	0,018	1,206

Tabelle 49: Signifikante Einflussfaktoren in der Cox-Regression nach der Likelihoodquotienten-Methode (n=239) in der multivariaten Analyse

B	Regressionskoeffizient der Cox-Regression
SE	Zugehöriger Standardfehler
Wald	Prüfgröße
df	Freiheitsgrade
Signifikanz	p-Wert des zugehörigen Tests
Exp(B)	Relatives Risiko

Für die zwei im Log-Rank-Test signifikanten Prognosefaktoren des Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptorstatus des Rezidivs lagen nur bei 116 Patientinnen Datensätze vor, die Cox-Regression wurde hier deshalb mit allen in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren separat berechnet um die Anzahl n in der multivariaten Analyse nicht zu schmälern. Mit den beiden vorgenannten Hormonrezeptorstadien des Rezidivs ergaben sich nur noch 79 vollständige Datensätze die mittels Cox-Regression berechnet werden konnten. Im Omnibustest der Modellkoeffizienten zeigte sich im 1. und im 14. Schritt ein signifikantes Ergebnis (p=0,002 und p=0,000). Nach dem schrittweisen Abbau blieben im 11. Schritt drei signifikante Faktoren übrig, welches der initiale Östrogenrezeptorstatus, die endokrine Therapie und das Alter bei Fernmetastasierung waren. Somit waren vorgenannte drei Faktoren unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung.

Schritt	Faktor	B	SE	Wald	df	Signifi- kanz	Exp(B)
14	Östrogenrezeptor- status bei ED	-1,037	0,427	5,904	1	0,015	0,354
	Endokrine Therapie	0,852	0,334	6,515	1	0,011	2,345
	Alter bei Fernmetastasierung	0,826	0,229	12,966	1	0,000	2,284

Tabelle 50: Signifikante Einflussfaktor in der Cox-Regression nach der Likelihoodquotienten-Methode (n=79) bei der multivariaten Analyse mit Hormonrezeptorstatus des Rezidivs

6. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Überlebenszeit eines eigenen Studienkollektivs aus primär und sekundär metastasierten Mammakarzinompatientinnen, welche über zehn Jahre in dem zertifizierten Brustzentrum der Universitätsfrauenklinik der Technischen Universität München behandelt wurden, retrospektiv zu analysieren und zu evaluieren. Die berechneten Überlebenswahrscheinlichkeiten (Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung, Gesamtüberleben, progressfreies Überleben) sollen in den Kontext mit Daten aus nationalen und internationalen Studien sowie aus der aktuellen Literatur gesetzt und anschließend beurteilt werden. Diese Studie beschäftigt sich vorrangig mit dem Einfluss verschiedenster Faktoren auf die Überlebenszeit der metastasierten Mammakarzinompatientinnen ab dem Zeitpunkt des Auftretens einer Fernmetastasierung. Dazu wurden unterschiedliche allgemeine, histopathologische, tumorspezifische und biologische Parameter herangezogen sowie die angewandten Therapieverfahren betrachtet. Grundlage für diese retrospektive Studie bildeten die Daten von 364 Patientinnen, die mit einem metastasierten Mammakarzinom in der Frauenklinik der Technischen Universität München zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2009 behandelt wurden. Die Nachbeobachtung des Kollektivs wurde am 31.08.2013 abgeschlossen.

Alle Patientinnen hatten ein histologisch gesichertes Mammakarzinom mit radiologisch, histologisch, zytologisch oder operativ gesicherten Fernmetastasen. Die Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom wurden aus der SAP-Datenbank des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München gefiltert, so dass keine Garantie auf Vollständigkeit aller im besagten Zeitraum behandelten Fälle von metastasierten Mammakarzinomen gegeben werden kann. Es wurde einerseits der Einfluss der einzelnen Prognosefaktoren für das Gesamtkollektiv betrachtet, zusätzlich jedoch auch die beiden Gruppen der primären und sekundären Metastasierung getrennt voneinander untersucht. Zudem wurde das progressfreie Überleben und das Gesamtüberleben der sekundär metastasierten Mammakarzinompatientinnen unter Berücksichtigung der verschiedenen Einflussfaktoren beobachtet. Im Verlauf aufgetretene lokoregionäre Rezidive wurden als eigenständiger Prognosefaktor untersucht, ebenso Zweitmalignome sowie metachrone und synchrone bilaterale Mammakarzinome. Sofern nicht explizit anders angegeben, beziehen sich die Parameter auf die Erstdiagnose des Mammakarzinoms.

Es handelte sich demnach um ein sehr inhomogenes Studienkollektiv, was die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse mit denen nationaler und internationaler Studien schwieriger machte. Diese Studien schlossen meist gezielt Patientinnen mit bestimmten Kriterien der Brustkrebserkrankung ein. Das unselektierte Kollektiv dieser Studie, das nur nach Auftreten einer Fernmetastasierung ausgewählt wurde, bot daher die Möglichkeit, zahlreiche Prognosefaktoren retrospektiv außerhalb einer streng festgelegten und begrenzenden klinischen Studie zu untersuchen und auszuwerten.

6.1 Gesamtüberlebenszeit des Kollektivs

Unabhängig von den einzelnen Einflussfaktoren überlebten die 364 Studienpatientinnen durchschnittlich 74,8 Monate bei einer medianen Überlebenszeit von 47 Monaten. 57 Patientinnen (15,7%) gingen in diese Berechnung als zensierte Daten ein, alle weiteren 307 Patientinnen waren zum Studienende verstorben.

Aus dem Datenmaterial der Studienpatientinnen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für das Kollektiv von 39,0% geschätzt, eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 14,3% und eine 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 3,6%. Nach 20 Jahren waren nur noch 2,0% der Patientinnen am Leben.

Überlebenswahrscheinlichkeit für das Overall survival ab ED			
	Gesamtkollektiv	Primär M1	Sekundär M1
1 Jahr	90,1%	81,9%	95,5%
2 Jahre	73,0%	60,4%	81,4%
3 Jahre	58,8%	46,5%	66,8%
5 Jahre	39,0%	22,9%	49,5%
10 Jahre	14,3%	6,9%	19,1%
15 Jahre	3,6%	0%	5,9%
20 Jahre	2,0%	0%	3,2%

Tabelle 51: Überlebenswahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben des Studienkollektivs (n=364)

Da bei den primär metastasierten Brustkrebspatientinnen definitionsgemäß das Gesamtüberleben gleich dem Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung ist, wird das Gesamtüberleben der primär Metastasierten im folgenden Kapitel dieser Arbeit [siehe

Kapitel 6.3] diskutiert. Der Mittelwert für das Überleben lag bei 50,4 Monaten und das mediane Überleben bei 33 Monaten.

Ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose betrachtet (Overall survival), ergab sich für sekundär metastasierte Mammakarzinome eine mittlere Überlebenszeit von 86,0 Monaten und ein medianes Überleben von 61 Monaten. Die längste Überlebenszeit betrug 337 Monate, die kürzeste 5 Monate. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 49,5%, die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 19,1%. Bei diesem Ergebnis muss bedacht werden, dass nur Patientinnen mit Fernmetastasen in das Studienkollektiv aufgenommen wurden.

Wirft man einen Blick in die Literatur, so finden sich für das Gesamtüberleben sehr unterschiedliche Werte. So wird das mediane Überleben mit Brustkrebs mit 16 bis 66 Monaten angegeben [Debonis et al. 1991 [29], Dawood et al. 2008 [27], Takahashi et al. 2013 [139]]. Für die 5-Jahres-Überlebensrate finden sich Werte zwischen 24,1% und 91% [Schlesinger-Raab et al. 2005 [118], Hu et al. 2011[43], Takahashi et al. 2013 [139]] sowie für die 10-Jahres-Überlebensrate von 4,6% bis 60% [Schlesinger-Raab et al. 2005 [118], Tai et al. 2004 [138]]. Unsere Studienergebnisse liegen demnach vollkommen in dem Ergebnisbereich, der sich auch bei anderen Studien herauskristallisierte. Bei den hohen Spannbreiten der verschiedenen Studienergebnisse lohnt sich dennoch eine genauere Analyse der jeweiligen Vergleichsstudie.

Das Kollektiv von Debonis et al. 1991 [29] bestand nur aus sekundär metastasierten Patientinnen. Es ergab sich medianes Überleben ab Erstdiagnose zwischen 36,0 und 52,1 Monaten abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens des Brustkrebs. Die 47 Monate medianes Überleben all unserer Studienpatientinnen lag im gleichen Intervall, betrachtet man jedoch hier nur unsere sekundär metastasierten Patientinnen, so zeigt sich mit einem medianen Überleben von 56 Monaten ein Überlebensvorteil für unsere Patientinnen. Hier ist zu diskutieren, ob es Fortschritte in der Therapie von metastasierten Mammakarzinomen in den letzten Jahren und Jahrzehnten gab. Die Diskussion zu diesem Punkt findet sich im Kapitel 6.4.11 dieser Arbeit. Die Studie von Dawood et al. 2008 [27] umfasste ein rein primär metastasiertes Studienkollektiv und fand ein medianes Überleben von 16-20 Monaten, abhängig vom Diagnosezeitpunkt. Ein weiterführender Vergleich findet sich im folgenden Kapitel 6.2, das sich mit der Überlebenszeit ab dem Auftreten von Fernmetastasen beschäftigt. Eine sehr aktuellen Studie von Takahashi et al. 2013 [139] ergab ein medianes Überleben von

66 Monaten bei Patientinnen mit Brustkrebs im initialen UICC-Stadium III sowie einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 41% bis 67%, jedoch entwickelten hier nur wenige Patientinnen Fernmetastasen, was in unserem Studienkollektiv das Einschlusskriterium darstellte. Die Studie von Schlesinger-Raab et al. 2005 [118] ergab für Frauen mit Fernmetastasierung eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 24,1% bei primärer Metastasierung [siehe auch Kapitel 6.2 dieser Arbeit] und 56,7% bei sekundärer Metastasierung. Einschränkend für den Vergleich ist zu beachten, dass bei Schlesinger-Raab et al. Datensätze mit fehlenden Werten aus den Berechnungen entfernt und damit die Zahlen um einen unbekanntem Faktor erhöht wurden. Unsere Studie weist zudem 25% mehr initiale G3-Tumore auf, sowie knapp dreimal so viele initiale T3- und T4-Karzinome, 15% mehr nodal-positive Karzinome sowie doppelt so viele hormonrezeptor-negative Karzinome als bei Schlesinger-Raab et al. auf. Die deutlich schlechtere 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in der vorliegenden Studie lässt sich mit den genannten Faktoren erklären. Bei den sekundär metastasierten Karzinomen lässt sich konstatieren, dass in unserer Studie bei hohem Risikoprofil mit erheblich mehr G3-Tumoren und deutlich mehr hormonrezeptor-negativen Tumoren eine nur geringfügig, wenn nicht sogar eine gleiche 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit besteht. Hu et al. 2011 [43] bekamen für das Overall survival eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 86% ohne und 91% mit Androgenrezeptor heraus, sowie eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 76% ohne und 80% mit Androgenrezeptor. Ihr Kollektiv war prospektiv postmenopausal gewählt, jedoch wurden nur bei einigen Patientinnen Fernmetastasen diagnostiziert. Frauen mit primär metastasierten und fortgeschrittenen Stadium III Mammakarzinomen wurden ausgeschlossen, so dass sich hier die eindeutig besseren Überlebenswahrscheinlichkeiten gegenüber unserem Studienkollektiv durch das geringere Risikoprofil der Patientinnen von Hu et al. erklären lässt. Tai et al. 2004 [138] untersuchte das Gesamtüberleben metastasierter Patientinnen, wobei sich eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 4,6-6,4% und eine 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 2,4-3,3%, abhängig vom Behandlungszeitraum und dem behandelnden Krankenhaus, ergab. Es wurden keine weiteren Angaben zu den Tumoreigenschaften und der Verteilung von primär/sekundär metastasierten Mammakarzinomen gemacht. Ein Vergleich mit unserer Studie bezüglich weiterer Eigenschaften war somit nicht möglich. Das Kollektiv von Tai et al. war deutlich größer. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit war in unserem Kollektiv mit bis zu 7,9%

bemerkenswert größer, die 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit jedoch nahezu gleich. Aufgrund der schlecht vergleichbaren Daten kann hieraus jedoch keine Schlussfolgerung gezogen werden [Tai et al. 2004 [138]].

Schlussendlich ist im Kontext der gegenwärtigen Literatur festzustellen, dass die Gesamtüberlebenszeit unseres Studienkollektivs dem Vergleich mit bisher publizierten Daten stand hält, trotz des ausgeprägten Risikoprofils.

6.2 Überlebenszeit von der Erstdiagnose bis zum Auftreten der Fernmetastasierung

Die Subgruppe unseres Studienkollektivs umfasste 220 Patientinnen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom, wobei bei 24 Patientinnen kein Zeitpunkt des Erstauftritts von Fernmetastasen dokumentiert wurde. Bei den verbliebenen 196 Patientinnen wurde im Durchschnitt nach 45,4 Monaten eine Fernmetastasierung diagnostiziert. Der Median hingegen lag bei 29 Monaten fernmetastasenfreiem Überleben.

Damit liegt das DFS unseres Studienkollektivs geringfügig unter den Ergebnissen aktueller Studien [Largillier et al. 2008 [64], Pogoda et al. 2013 [102], Song et al. 2012 [128]], trotz der Betreuung der Patientinnen in einem universitären und interdisziplinären Brustzentrum. Dies ist wahrscheinlich nicht nur dem insgesamt hohen Risikoprofil eines solchen Zentrums geschuldet, sondern auch den vielen initial fortgeschrittenen Tumorerkrankungen unseres Studienkollektivs. Liedtke et al. beschrieb das PFS als signifikant abhängig vom negativen Hormon- und Her2-Rezeptorstatus, wobei der Endpunkt nicht nach Lokalrezidiv/Fernmetastasierung unterschieden wurde [Liedtke et al. 2008 [69]]. Das Studienkollektiv von Rahman et al. hatte ein kürzeres DFS von 19 Monate, hier ist jedoch zu beachten, dass es sich um ein historisches Kollektiv handelte (1973-1984) und es damals viele heutige Standardtherapien wie beispielsweise die endokrine Therapie noch nicht gab [Rahman et al. 1999 [105]].

Häufige Diskussionen in den vergangenen Jahren waren dem Einfluss der Länge des progressfreien Überlebens auf das Gesamtüberleben beziehungsweise des Überlebens ab Fernmetastasierung. In Studien kam man immer wieder zu konträren Ergebnissen. In einigen Studien ließ sich das PFS als signifikanter prognostischen Einflussfaktor nachweisen [Largillier et al. 2008 [64], Shigematsu et al. 2011 [122], Schlesinger-Raab et al. 2005 [118]],

in anderen war kein signifikanter Einfluss zu erkennen [Burzykowski et al. 2008 [17]] oder wurde ein möglicher Einfluss kritisch betrachtet [Hölzel et al. 2001 [42]]. Zudem muss diskutiert werden, ob das TTR/PFS bei vielen nacheinander applizierten Chemotherapielinien noch den gleichen prognostischen und prädiktiven Wert behält wie bei Erst- und Zweitlinientherapien [Palumbo et al. 2013 [97]].

In den letzten 20 Jahren wurden Dank einer Vielzahl klinischer Studien erhebliche Fortschritte im DFS/ in TTR in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation erreicht. Hier sei nicht zuletzt die Etablierung neuer Chemotherapeutika (z.B. Paclitaxel) und neuer Antikörpertherapien (z.B. Trastuzumab) erwähnt. Die Fortschritte auf das DFS/TTR sind bei Studien mit älteren Kollektiven noch nicht (ausreichend) berücksichtigt. So sind auch in unserer Studie zahlreiche Patientinnen mit weit zurückliegender Erstdiagnose eingeschlossen, so dass die Auswirkung moderner Therapien auf das DFS/TTR noch unberücksichtigt bleibt. Weitere Studien für neue Therapeutika (Buparlisib) und neue Behandlungsoptionen (z.B. Impfungen 'NeuVax™') werden die Therapie des Mammakarzinoms und damit das DFS/TTR in Zukunft beeinflussen.

6.3 Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung

Insgesamt ergab sich im Studienkollektiv ein medianes Überleben ab Fernmetastasierung von 23 Monaten bei einem Mittelwert von 41,1 Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug ab dem Auftreten der Fernmetastasierung 68,5% für das erste Jahr, 35,9% für drei Jahre, 20,0% für fünf Jahre und 4,4% für zehn Jahre. Die 15- und 20-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag in unserer Studie bei 0,0%. Bei Differenzierung in primär und sekundär metastasierte Mammakarzinome fiel die signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit sekundär metastasierter Mammakarzinome auf (exemplarisch 1-Jahres- und 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten) [siehe auch Diskussion Kapitel 6.4.1 dieser Arbeit]. Die Werte für die Untergruppen der primär und sekundär metastasierten Mammakarzinome sind folgender Tabelle zu entnehmen.

Überlebenswahrscheinlichkeit Overall survival ab M1			
	Gesamtkollektiv	Primär M1	Sekundär M1
1 Jahr	68,5%	81,9%	58,7%
2 Jahre	49,1%	60,4%	40,8%
3 Jahre	35,9%	46,5%	28,1%
5 Jahre	20,0%	22,9%	17,9%
10 Jahre	4,4%	6,9%	2,6%
15 Jahre	0,0%	0%	0%
20 Jahre	0,0%	0%	0%

Tabelle 52: Überlebenswahrscheinlichkeit für das Überleben ab dem Auftreten von Fernmetastasen (n=340)

Bei den primär metastasierten Mammakarzinomen betrug der Mittelwert für das Überleben 50,5 Monate, das mediane Überleben 33 Monate. Die längste Überlebenszeit betrug hier 164 Monate, die kürzeste weniger als einen Monat. Bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen war das mittlere Überleben ab dem Auftreten der Fernmetastasierung bei 33,9 Monaten mit einem medianen Überleben von 16 Monaten. Die längste Überlebenszeit mit Fernmetastasen betrug bei den sekundär metastasierten Karzinomen 158 Monate. In der gegenwärtigen Literatur wird das mediane Überleben ab Fernmetastasierung mit 16,0 bis 39,2 Monaten angegeben [Debonis et al. 1991 [29], Rahman et al. 1999 [105], Beutel et al. 2006 [11], Gennari et al. 2005 [31], Weide et al. 2009 [148], Jessem et al. 2009 [52]; Gerber et al. 2010 [33], Uhm et al. 2008 [144]].

Das mediane Überleben unseres Studienkollektivs ab Fernmetastasierung lag demnach mit 23 Monaten in dem Bereich, in dem auch andere Studienkollektive rangierten, trotz ausgeprägtem Risikoprofil. Auch bei der geschätzten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 20% im Gesamtkollektiv lagen wir im Ergebnisbereich anderer Studien [Rapiti et al. 2006 [108]], wenngleich der Vergleich teilweise schwierig war, da die genaue Aufteilung zwischen primärer/sekundärer Metastasierung der Kollektive oft unklar blieb. In zwei verschiedenen Studien mit unselektionierten Kollektiven aus einer onkologischen Schwerpunktpraxis [Weide et al. 2004 [147], Weide et al. 2009 [148]] zeigte sich ein medianes Überleben bei metastasiertem Mammakarzinom von 28/30 Monaten ab dem Beginn der palliativen Therapie. Somit war das mediane Überleben einige Monate länger als in

unserem Kollektiv, wobei das Kollektiv einer onkologischen Praxis möglicherweise nicht das gleiche Risikoprofil aufweist wie das Kollektiv eines interdisziplinären, universitären Brustzentrums. Das Overall survival [Weide et al. 2004 [147]] wurde mit 83%, 56%, 33% und 18% nach 1, 2, 3 und 5 Jahren angegeben und war damit nur bei der 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit abweichend von unseren Daten.

Bei primär metastasierten Mammakarzinomen wird ein medianes Überleben zwischen 13,9 und 40 Monaten beschrieben [Beutel et al. 2006 [11], Andre et al. 2004 [3], Dawood et al. 2010 [26], Le Scodan et al. 2009 [66], Samiee et al. 2012 [116]]. Als 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für primär Metastasierte finden sich Angaben zwischen 11 und 28% [Schlesinger-Raab et al. 2005 [118], Andre et al. 2004 [3], Dawood et al. 2008 [27], Dawood et al. 2010 [26], Le Scodan et al. 2009 [66]].

Die mediane Überlebenszeit primär metastasierter Mammakarzinom-Patientinnen unserer Studie lag somit mit 33 Monaten ebenfalls im Ergebnisbereich anderer Studien. Auch bei der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 23,6% konnte unsere Studie dem Literaturvergleich stand halten. So kamen Schlesinger-Raab et al. 2005 [118] zwar auf eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 24,1% bei einer sehr hohen Anzahl von Patientinnen (n=2141), nahmen jedoch fehlende Werte aus der Berechnung heraus und erhielten damit höhere Wahrscheinlichkeiten. Dawood et al. 2008 [27] untersuchte die Fortschritte in der Therapie von primär metastasierten Mammakarzinomen und fand ein medianes Überleben von 16-20 Monaten, abhängig vom Diagnosezeitpunkt. Der markante Unterschied ist nicht direkt ersichtlich. Dawood et al. hatte ein um vielfaches größeres Kollektiv, jedoch fehlten hier prozentual auch erheblich mehr essentielle Daten beispielsweise zum Grading, zum T-Stadium und zur Hormonrezeptorstatus. Obwohl unser primär metastasiertes Kollektiv ein erhebliches Risikoprofil aufwies, welches bei Dawood et al. nicht direkt ersichtlich war, lebten unsere Patientinnen deutlich länger. Dies könnte jedoch der Behandlung in einem Zentrum und dem durchschnittlich etwas späteren Diagnosezeitpunkt in unserer Studie geschuldet sein. Pentheroudakis et al. 2006 [99] untersuchten in einer retrospektiven Studie das Überleben von Brustkrebspatientinnen mit Lebermetastasen, wobei sich hier ein medianes Überleben ab Metastasierung von 16,3 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 8,5% zeigte. Dies ist deutlich unter den Werten unserer Studie, allerdings war das Vorliegen der Lebermetastasierung bei Pentheroudakis et al. das Einschlusskriterium.

Largillier et al. 2008 [64] ermittelten für sekundär metastasierte Mammakarzinome ab Auftreten der Fernmetastasierung ein medianes Überleben von 23,1 Monate gegenüber 16 Monaten in unserer Studie. Auch bei Largillier et al. handelte es sich um ein unselektioniertes Kollektiv, jedoch wurden hier nur 16% der Patientinnen mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt und weitere 16% mit Chemotherapie und Hormontherapie. In dem sekundär metastasierten Anteil unseres Studienkollektives erhielten 65% der Frauen eine adjuvante Chemotherapie. Dies könnte ein Hinweis auf das deutlich ausgeprägtere Risikoprofil unseres Studienkollektivs sein. Jung et al. 2012 [53] untersuchten ebenfalls Prognosefaktoren in einem unselektioniertem Kollektiv aus sekundär metastasierten Mammakarzinomen. Es zeigte sich ein medianes Überleben von 39 Monaten ab Fernmetastasierung, was mehr als doppelt so lang wie in unserer Studie (16 Monate) war. Dabei umfasste ihr Studienkollektiv weniger prämenopausale und mehr hormonrezeptorpositive Patientinnen. Zudem wiesen in ihrer Studie nur 6,1% der Patientinnen Hirnmetastasen gegenüber 26,8% der sekundär metastasierten Patientinnen unserer Studie auf und auch nur 20,8% der Patientinnen hatten Lebermetastasen im Vergleich zu 47,7% der sekundär metastasierten Patientinnen unserer Studie. Auch die Anzahl der Metastasenlokalisierung unterschied sich in beiden Kollektiven drastisch. So wiesen im Studienkollektiv von Jung et al. 69,8% der Patientinnen Metastasen an nur einer Lokalisation auf im Vergleich zu 35,0% der sekundär metastasierten Patientinnen unserer Studie, vergleichbar vielen hatten Metastasen an zwei Lokalisationen und nur 5,6% der Frauen hatten bei Jung et al. Metastasen an drei oder mehr verschiedenen Lokalisationen gegenüber 42,2% der sekundär metastasierten Frauen unseres Studienkollektivs. Durch diese heterogene Verteilung lässt sich der Unterschied im medianen Überleben der sekundär metastasierten Mammakarzinome ab Fernmetastasierung erklären. Auch Debonis et al. 1991 [29] untersuchten das Überleben sekundär Metastasierter ab Einsetzen der Fernmetastasierung. Es wurde eine mediane Überlebenszeit ab Metastasierung zwischen 18,7 Monaten und 31,9 Monaten beobachtet, in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose. Das Kollektiv war mehr als doppelt so groß, es wurden jedoch nur wenige Einflussgrößen dokumentiert und untersucht. Ein genauere Vergleich der Kollektive zur Klärung des vergleichsweise schlechten Abschneidens unseres Studienkollektivs ist jedoch aufgrund der spärlichen Angaben zum Kollektiv bei Debonis et al. kaum möglich. Festzuhalten ist an dieser Stelle, dass sich in unserem Kollektiv viele Patientinnen mit ausgeprägtem Risikoprofil (T3-/T4-Tumor, schlecht differenzierte Tumore, Hormonrezeptor-Negativität) [siehe auch

Kapitel 2.1.2 dieser Arbeit] befanden.

Insgesamt bestätigten die in unserem Studienkollektiv beobachteten medianen Überlebenszeiten ab dem Auftreten von Fernmetastasen die aus der gegenwärtigen Literatur bekannten Angaben zum Überleben metastasierter Mammakarzinompatientinnen.

6.4 Univariate Analyse des Gesamtkollektivs – Überleben ab Fernmetastasierung

Im folgenden Kapitel werden die einzelnen Faktoren, die sich in unserem Kollektiv in der univariaten Analyse als signifikante Einflussgrößen auf das Überleben ab Fernmetastasierung herausstellten [siehe Kapitel 5.5 und 5.6], mit dem Kenntnisstand der Literatur verglichen.

6.4.1 Primäres und sekundäres Auftreten von Fernmetastasen

Für 340 Patientinnen unserer Studie (n=364) war ein Zeitpunkt für das Auftreten von Fernmetastasen bekannt. Im Median überlebten primär metastasierte Frauen ab Erstdiagnose signifikant länger als Frauen mit sekundärer Fernmetastasierung ab dem Zeitpunkt des Auftretens von Fernmetastasen bei einem p-Wert von 0,001 [siehe auch Kapitel 6.3 dieser Arbeit]. Das Ergebnis ist auch im Kontext der im Kapitel 5.4.3 tabellarisch zusammengefassten, signifikant unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen zwischen primär und sekundär metastasierten Patientinnen im Studienkollektiv zu sehen [siehe auch ausführliche Tabelle Kapitel 9.1]. So waren sekundär metastasierte Mammakarzinome signifikant häufiger triple-negativ, exprimierten signifikant seltener einen Östrogenrezeptor und wurden folglich auch seltener endokrin behandelt. Obwohl die sekundär metastasierten Mammakarzinome initial bei Erstdiagnose eine signifikant kleinere Tumorausdehnung hatten, wurden mehr axilläre Lymphknoten exzidiert und signifikant weniger metastasierte Lymphknoten gefunden als bei primär metastasierten Patientinnen. Hingegen wiesen sekundär metastasierte Mammakarzinome initial signifikant häufiger eine EIC-Komponente auf, hatten signifikant öfter eine familiäre Disposition und erlitten im Verlauf signifikant häufiger ein Lokalrezidiv oder ein kontralaterales Mammakarzinom. Sie bekamen zudem initial öfter eine Chemotherapie was nicht zuletzt mit dem Risikoprofil (Triple-Negativität etc.) zusammenhängen könnte. Zudem traten bei sekundär metastasierten Mammakarzinomen signifikant häufiger Metastasen im Gehirn und/oder Meningen auf und signifikant seltener in den Knochen als bei primär metastasierten Mammakarzinomen. Zusammenfassend sprechen in unserem Studienkollektiv die vorgenannten Faktoren für eine unterschiedliche

Tumorbiologie von primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen mit einem Überlebensvorteil ab Fernmetastasierung zu Gunsten primär metastasierter Mammakarzinome.

Bereits 2005 beschrieben Schlesinger et al. das primär metastasierte Mammakarzinom als prognostisch günstiger im Vergleich zu der Prognose ab dem Zeitpunkt der Auftretens sekundärer Fernmetastasen [Schlesinger-Raab et al. 2005 [118]]. Dies ist in sofern ein interessantes und erstaunliches Ergebnis, als dass bislang eine primäre Metastasierung als Extremform einer früh festgestellten, sekundären Metastasierung galt und man in der Literatur davon ausgeht, dass ein kürzeres metastasenfreies Intervall mit einer schlechteren Prognose einhergeht [siehe auch Kapitel 6.3 dieser Arbeit]. Gerber et al. beispielsweise stufen die Prognose des primär metastasierten Mammakarzinomen in Ihrer Studie allgemein als schlechter gegenüber sekundär metastasierten Tumoren ein. Sie sahen die Prognose hauptsächlich als abhängig von der Lokalisation der Metastasen [Gerber et al. 2010 [32]].

Als Ursache sind verschiedene Gründe denkbar. Schlesinger-Raab et al. 2005 [118] sahen den lead time-Effekt als eine mögliche Ursache, entsprechend der Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes von Fernmetastasen durch verbesserte Diagnostik und die dadurch bedingte, scheinbar bessere Prognose von primär metastasierten Mammakarzinomen gegenüber sekundär metastasierten Mammakarzinomen. Ein weiterer möglicher Grund ist die bei primär metastasierten Patientinnen häufiger initial begonnene, primär systemische Therapie und deren systemische Wirkung auch auf weitere, möglicherweise vorhandene Mikrometastasen. Frauen ohne klinischen Anhalt für Metastasen (cM0) bei Erstdiagnose bekommen bei Abwesenheit von bestimmten Risikofaktoren selten eine Systemtherapie, so dass hier gegebenenfalls vorhandene Mikrometastasen durch die ausschließlich lokale Therapie nicht mit behandelt werden. Eine weitere zu diskutierende mögliche Ursache könnte auch die höhere Compliance metastasierter Patientinnen sein, die durch die permanente Präsenz der Erkrankung, den damit verbundenen Leidensdruck und die engmaschigere ärztliche Betreuung mehr Therapiebelastungen auf sich nehmen und dadurch vielleicht ein Progress/Therapieversagen früher entdeckt und schneller gegengesteuert werden kann. Ein weiterer Grund für die schlechtere Prognose sekundär metastasierter Mammakarzinome könnte jedoch auch die schmalere Palette an Therapiemöglichkeiten bei Diagnosestellung der Fernmetastasen sein. Oftmals wurden bei der Primärtherapie möglicherweise suffiziente Behandlungsoptionen schon ausgeschöpft, so dass diese nicht oder nur mit viel zeitlichem

Abstand (z.B. Anthrazykline, Radiatio etc.) wiederholt angewandt werden dürfen.

Um den überaus interessanten Aspekt der prognostischen Relevanz von primärem und sekundärem Auftreten von Fernmetastasen näher zu beleuchten, die Ursachen zu erkennen und möglicherweise für die Behandlung metastasierter Brustkrebspatientinnen neue Strategien zu entwickeln, sollten zukünftig multifaktorielle, randomisierte Studien mit metastasierten Patientinnen geplant und durchgeführt werden.

6.4.2 Alter bei Erstdiagnose

In unserem Studienkollektiv war das Alter bei Erstdiagnose mit einem p-Wert von 0,000 ein signifikanter Einflussfaktor für das Überleben ab Fernmetastasierung. Frauen die bei der Erstdiagnose älter als 60 Jahre waren, überlebten signifikant kürzer als jüngere Patientinnen. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen von Largillier et al., die in Ihrer Studie das Erstdiagnosealter ebenfalls als einen signifikanten Einflussfaktor ($p=0,0047$) sahen, wobei Frauen unter 50 Jahren ein medianes Überleben von 30,9 Monaten aufwiesen und Frauen älter oder gleich 50 Jahren nur ein medianes Überleben von 21,1 Monate hatten [Largillier et al. 2008 [64]]. Auch Chapman et al. sahen das Alter bei Erstdiagnose als signifikanten Prognosefaktor [Chapman, et al. 1999 [21]]. Demgegenüber steht die Meinung, dass das Alter keinen entscheidenden Einfluss auf die Prognose nimmt, vertreten zum Beispiel von Pagoda et al., die beim triple-negativen Mammakarzinom keinen signifikanten Einfluss auf das DFS/OS beobachten konnten [Pagoda et al. 2013 [102]]. Die aktuelle Lehrmeinung entspricht dem Standpunkt, dass jüngere Frauen häufiger an aggressiven Tumoren mit hohen Proliferationsraten und damit verbundenen schlechterem Überleben erkranken.

Eine Erklärung für den Trend zur schlechteren Prognose bei Frauen älter als 60 Jahre in unserer Studie könnte die steigende Komorbidität und die nicht-tumorbedingte Mortalität sein, daneben kommen jedoch weitere Gründe in Betracht. Hierzu zählen die möglicherweise schlechtere Ansprechrate auf die Chemotherapie bei postmenopausalen Patientinnen, die [iatrogene] therapeutische Unterversorgung der älteren Frauen - sowohl die Art der Therapie als auch die Dosierung betreffend – sowie auf den ersten Blick banale Gründe durch erschwerte organisatorische Faktoren (Transport zum Behandlungsort etc.) und schlechtere Compliance im Alter.

Die ausführliche Tabelle mit der Altersverteilung des Studienkollektivs befindet sich in Kapitel 5.1.2 dieser Arbeit.

6.4.3 Alter bei Fernmetastasierung

Als prognostisch relevante und signifikante Einflussgröße zeigte sich in unserer Studie das Alter der Patientinnen bei Fernmetastasierung mit einem $p=0,003$. Analog zum Faktor 'Alter bei Erstdiagnose' [siehe Kapitel 6.4.2. dieser Arbeit] hatten auch hier Frauen mit einem Alter größer als 60 Jahre einen Überlebensnachteil. Zum gleichen Schluss des höheren Sterberisikos bei älteren Patientinnen kommt auch Rapiti et al. 2006 [108] und Jung et al. 2012 [53]. Im Gegensatz dazu sahen Dawood et al. in Ihrer Studie das Alter bei Fernmetastasierung nicht als prognostisch signifikanten Einflussfaktor, wobei Sie Ihr Kollektiv in die Altersgruppen jünger als 50 Jahre und älter/gleich 50 Jahre unterteilten [Dawood et al. 2010 [26]]. Für den negativen Einfluss auf das Überleben kommen beim Faktor 'Alter bei Fernmetastasierung' gleiche Gründe in Frage wie beim 'Alter bei Erstdiagnose' [siehe diesbezüglich Diskussion im Kapitel 6.4.2 dieser Arbeit]. Als wichtigster und auch von jedem in der Onkologie arbeitendem Arzt verbesserbarer Diskussionspunkt sei hier noch einmal die [iatrogene] therapeutische Unterversorgung der älteren Patientinnen genannt. Patientinnen mit fortgeschrittenem Alter und möglicherweise Komorbiditäten sollten - wie jeder anderen Patientin auch - eine individuelle und leitliniengerechte Therapie angeboten werden.

6.4.4 Grading bei Erstdiagnose

Auch in unserem Kollektiv kristallisierte sich das Grading als wichtiger prognostischer Faktor heraus mit einem p-Wert von 0,010. Ab dem Auftreten von Fernmetastasen überlebten Frauen mit einem schlecht differenzierten Tumor (G3) signifikant kürzer als mit einem mäßig (G2) oder gut differenzierten Tumor (G1). Damit sind die Ergebnisse unserer Studie kongruent zu den Angaben in der gegenwärtigen Literatur und Leitlinien, wo das Grading ein weithin gut untersuchter und etablierter Prognoseparameter ist, bei dem die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad abnimmt. Sowohl jüngere Studien [Pentheroudakis et al. 2006 [99], Largillier et al. 2008 [64], Song et al. 2012 [128], Dawood et al. 2010 [26]], als auch ältere Studien [Pater et al. 1981 [98]] belegen dies immer wieder.

6.4.5 Nodalstatus bei Erstdiagnose

Der klinische, beziehungsweise pathologisch gesicherte Nodalstatus ist seit vielen Jahren ein etablierter Prognoseparameter. Für das Überleben ab Fernmetastasierung konnte seine prognostische, signifikante Bedeutung ($p=0,040$) für alle Nodalstadien auch in unserer Studie

nachgewiesen werden. Im weiteren Gruppenvergleich zeigte sich zwischen den Nodalstadien cN0/pN0 versus cN+/pN+ kein signifikanter Unterschied im Überleben ($p=0,514$). Die Aufteilung in die beiden Gruppen klinisch nodalnegative bzw. drei oder weniger pathologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen versus klinisch nodalpositive oder mehr als drei pathologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen ergab jedoch einen signifikanten Überlebensvorteil für erstgenannte Gruppe ($p=0,025$).

Sowohl der Blick in die gegenwärtige Literatur [Pogoda et al. 2013 [102], Largillier et al. 2008 [64], Rakha et al. 2007 [107]] als auch zurückliegende Publikationen [Chapman et al. 1999 [21], Pater et al. 1981 [98]] unterstreichen das Studienergebnis hinsichtlich der prognostischen Relevanz im klinischen Alltag. Für die **Anzahl metastasierter Lymphknoten** konnte im eigenen Studienkollektiv kein signifikanter Einfluss für das Überleben ab Fernmetastasierung nachgewiesen werden ($p=0,143$), wobei das möglicherweise auch der Aufteilung in eine Vielzahl an Untergruppen geschuldet sein könnte. Takahashi et al. konnten für die Anzahl metastasierter Lymphknoten und den Einfluss auf das DFS sowie OS eine signifikante Korrelation nachweisen [Takahashi et al. 2013 [139]], Giordano et al. sahen ebenfalls den prognostischen Wert des Parameters [Giordano et al. 2004 [34], Rapiti et al. 2006 [108]]. Shigematsu et al. errechneten, dass Patientinnen mit mehr als drei metastasierten Lymphknoten ab dem Auftreten eines Rezidivs (Lokal- und/oder Fernmetastasen) signifikant kürzer überlebten [Shigematsu et al. 2011 [122]], was das Ergebnis unserer Studie untermauert. Die **Anzahl entfernter Lymphknoten** übte im Studienkollektiv ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab Fernmetastasierung aus ($p=0,062$). Auch hier erfolgte die Unterteilung in mehrere Untergruppen. Konträr hierzu war das Studienergebnis von Dawood et al, die in ihrem metastasierten Studienkollektiv einen signifikanten Überlebensvorteil für Frauen mit mehr als 10 entfernten Lymphknoten sahen [Dawood et al. 2010 [26]].

Zusammenfassend besitzt der Nodalstatus über alle Nodalstadien hinweg unbestrittenerweise eine sehr wichtige prognostische Bedeutung für das Überleben ab dem Auftreten von Fernmetastasen, was sich auch in unserer Studie bestätigte. Zukünftige Studien sollten sich bezüglich des Nodalstatus mit der Fragestellung des Rezidivrisikos, vor allem des pathologischen Nodalstatus (≤ 3 Lymphknotenmetastasen vs. >3 Lymphknotenmetastasen) intensiv beschäftigen. Eine mögliche Konsequenz könnte die Vermeidung einer therapeutischen Überversorgung und der damit verbundene Morbidität bei niedrigem Risiko

sein (Chemotherapie, Radiatio der Lymphabflussgebiete etc.).

6.4.6 UICC-Stadium

Das UICC-Stadium, das die Kombination aus Tumorausdehnung/-invasion und dem Nodalstatus darstellt [siehe auch Kapitel 2.4.1.4 dieser Arbeit], war in unserem Studienkollektiv ein hochsignifikanter Prognosefaktor für das Überleben ab Fernmetastasierung ($p=0,000$). Singulär betrachtet war das T-Stadium im Gegensatz zum Nodalstatus [siehe auch Kapitel 6.4.5 dieser Arbeit] in dieser Studie kein signifikanter Prognosefaktor mit einem p-Wert von 0,110. Nur im Vergleich der einzelnen Stadien ergab sich ein Überlebensvorteil für Patientinnen mit einem T1-Tumor gegenüber Patientinnen mit einem T3-Tumor ($p=0,016$).

Auch Chapman et al. und Dawood et al. konnten den signifikanten prognostischen Wert des UICC-Stadiums nachweisen [Chapman et al. 1999 [21], Dawood et al. 2010 [26]]. Anderen Autoren in der Vergangenheit gelang es [Pater et al. 1981 [98], Rudan et al. 1994 [114], Giordano et al. 2004 [34]] - im Gegensatz zu unserer Studie - die Tumorgröße als signifikanten Prognosefaktor nachzuweisen. Auch einige aktuelle Studien präsentierten die Tumorgröße als einzelnen, signifikanten Einflussfaktor für das OS [Takahashi et al. 2013 [139]], das OS und DFS [Pogoda et al. 2013 [102]] und das Überleben ab Auftreten eines Rezidivs [Shigematsu et al. 2011 [122]]. Largillier et al. gruppierten Ihr Kollektiv in initiale T1-Tumore und T2- bis T4-Tumoren, wobei letztere Gruppe einen signifikanten Überlebensnachteil hatte [Largillier et al. 2008 [64]].

Das initiale UICC-Stadium als Zusammenschau von Tumorausdehnung und Nodalstatus ist ein wichtiger prognostischer Parameter für das Überleben ab Fernmetastasierung. Die Tumorgröße als singulärer Prognosefaktor ließ sich in unserer Studie nicht bestätigen und wird in der Literatur immer wieder konträr diskutiert.

6.4.7 Hormonrezeptorstatus

Beim Hormonrezeptorstatus handelt es sich um einen etablierten Prognoseparameter beim frühen und fortgeschrittenen Mammakarzinom. Im eigenen Studienkollektiv war der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus jeweils ein zu 100% signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben ab Fernmetastasierung ($p=0,000$). Trat bei den Studienpatientinnen ein Rezidiv auf und wurde der Hormonrezeptorstatus erneut getestet, so hatten auch hier der Östrogen-

und Progesteronrezeptor jeweils einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab dem Auftreten der Fernmetastasen. Zahlreiche Studien zeigten den prognostischen Wert des Hormonrezeptorstatus in den vergangenen Jahren [Pentheroudakis et al. 2006 [99]], Andre et al. 2004 [3], Largillier et al. 2008 [64], Dawood et al. 2008 [27], Giordano et al. 2004 [34], Shigematsu et al. 2011 [122], Pérez-Fidalgo et al. 2011 [101], Dawood et al. 2010 [26], Jung et al. 2012 [53]], und das Ergebnis unserer Studie untermauert die Ergebnisse dieser Studien erneut.

6.4.8 Triple-negatives Mammakarzinom

In unserem Studienkollektiv wiesen Patientinnen mit triple-negativen Mammakarzinomen ein hoch-signifikant schlechteres Überleben auf als alle anderen Karzinome ($p=0,000$). Ihr medianes Überleben ab Auftreten einer Fernmetastasierung betrug nur 5 Monate, welches die allgemeine Lehrmeinung eines aggressiveren Tumors unterstreicht. Im Vergleich zu nicht triple-negativen Mammakarzinomen wird dem triple-negativen ein schlechteres Überleben zugeordnet [Ismail-Khan et al. 2010 [49], Uhm et al. 2008 [144]]. Ab dem Auftreten von Fernmetastasen finden sich Angaben zum medianem Überleben von 4-13 Monaten [André et al. 2012 [4], Robert et al. 2011 [110], Perez et al. 2010 [100]]. Lediglich O'Shaughnessy et al. beobachteten in Ihrer Metaanalyse ein deutlich längeres Überleben bei metastasierten, triple-negativem Brustkrebs von 17,5-18,9 Monaten [O'Shaughnessy et al. 2010 [95]]. Mit 621 Patientinnen war Ihr Kollektiv deutlich größer als der Anteil triple-negativer Patientinnen in unserer Studie ($n=61$), wobei mangels Beschreibung des Kollektivs und seiner Eigenschaften kein genauere Vergleich vorgenommen werden kann.

Insgesamt bestätigen unsere Studienergebnisse die Hypothese der deutlich schlechteren Überlebenschancen bei triple-negativem Mammakarzinom. Hier sollte die Forschung intensiviert werden, um die Prognose dieser Patientinnen zu verbessern, ähnlich der Einführung von Trastuzumab bei Her2-positiven Mammakarzinomen. Ein erster Schritt in diese Richtung dürfte die Hinzunahme von Platinderivaten als Chemotherapeutika bei triple-negativen Mammakarzinomen sein.

6.4.9 Operative Therapie bei Erstdiagnose

In unserem Studienkollektiv ergab sich ein signifikant besseres Überleben ab Fernmetastasierung, wenn Frauen bei Erstdiagnose brusterhaltend operiert wurden ($p=0,017$). Hier ist zu diskutieren, ob Frauen (sowohl primär als auch sekundär metastasiert), die initial

einer brusterhaltenden Therapie zugeführt werden, nicht generell weitere prognostisch günstigere Faktoren aufweisen. So werden Frauen mit großen und/oder lokal fortgeschrittenen, mit multizentrischen, mit inflammatorischen Tumoren etc. initial nur in Ausnahmefällen brusterhaltend operiert. Die Mastektomie hatte in unserer Studie hingegen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab Fernmetastasierung ($p=0,081$).

Dawood et al. sahen in ihrem metastasierten Studienkollektiv keinen signifikanten Überlebensvorteil für Frauen mit BET im Vergleich zur Mastektomie, wobei Frauen mit Mastektomie minimal länger überlebten ($p=0,183$) [Dawood et al. 2010 [26]].

Die operative, lokale Tumorchirurgie der Mamma sowie zugehöriger (Sentinel-) Lymphknoten ist bei Patientinnen in der kurativen Behandlungssituation ein zentraler Therapiebaustein im multimodalen Therapiekonzept. Die brusterhaltende Therapie wird hier auch in Zukunft breite Anwendung finden. Die operative, brusterhaltende Therapie bleibt meist Frauen mit kleineren Tumoren, gutem Ansprechen auf neoadjuvante/primär systemische Therapien, gutem Verhältnis zwischen Tumorgröße/Brustgröße etc. vorbehalten. Das ist ein möglicher Erklärungsansatz für den prognostischen Wert der BET als Einflussfaktor auf das Überleben ab Fernmetastasierung, aber auch für das OS und PFS der sekundär metastasierten Frauen ab Erstdiagnose.

6.4.9.1 Lokaltherapeutische Maßnahmen bei primär metastasiertem Mammakarzinom

Aufgrund der kontroversen Diskussionen und der uneinheitlichen Datenlage, aber hohen klinischen Relevanz der lokalen Therapie beim primär metastasierten Mammakarzinom, ist das folgende Kapitel der diesbezügliche Auswertung unseres Studienkollektivs und Diskussion der Ergebnisse im Kontext der aktuellen Literatur gewidmet. In unserem Studienkollektiv ergaben sich für den Einfluss lokaltherapeutischer Maßnahmen auf das Gesamtüberleben primär metastasierter Patientinnen (BET, Mastektomie, Axilla-Operation sowie Radiatio) teils interessante Ergebnisse.

Im Folgenden kommt zunächst die Betrachtung der drei operativen Optionen (BET, Mastektomie, Axilla-Operation). Für den Faktor der brusterhaltenden Therapie (Axilla nicht mit betrachtet) zeigte sich ein geringer Überlebensvorteil zu Gunsten der Frauen mit BET im Vergleich zu Frauen ohne BET, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,130$). Primär metastasierte Frauen ohne Mastektomie hatten gegenüber primär metastasierten

Frauen mit Mastektomie (Axilla nicht mit betrachtet) einen geringen Überlebensvorteil ($p=0,589$). Zudem lebten primär metastasierte Patientinnen mit einer initialen Axilla-Operation länger (Brustoperation nicht mit betrachtet) als ohne Axilla-Operation, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,094$).

Vergleicht man jedoch alle primär metastasierten Studienpatientinnen, die in der first line Situation eine operative Maßnahme erhielten (BET/Axilla, Mastektomie/Axilla, nur Axilla) gegenüber Frauen ohne eine Operation bei Erstdiagnose, so hatten Frauen mit operativer Maßnahme einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen ohne Operation (59,1 Monate vs. 34,2 Monate mittleres Überleben) bei einem p-Wert von 0,003. Der Faktor der Axilla-Operation separat betrachtet ergab bei den primär metastasierten Mammakarzinomen ein längeres Overall survival (57,7 Monate, $n=64$ vs. 45,5 Monate, $n=60$), der Unterschied war jedoch bei niedriger Patientenzahl nicht signifikant ($p=0,093$).

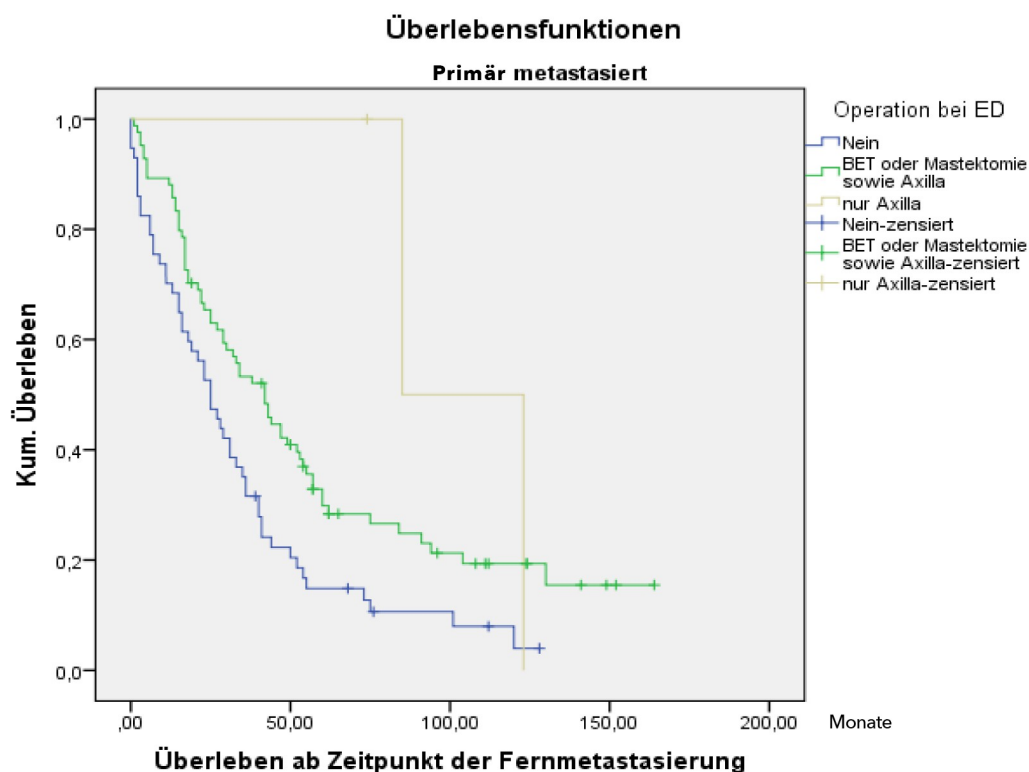


Abbildung 86: Überlebenszeit primär Metastasierter in Abhängigkeit von einer operativen Therapie ($n=144$)

Überlebenswahrscheinlichkeit Overall survival primär M1					
	Keine OP	BET/Mastektomie und Axilla	Nur Axilla-OP	Radiatio	Keine Radiatio
	n=57	n=84	n=3	n=60	n=84
1 Jahr	70,1%	89,3%	100%	95,0%	72,6%
2 Jahre	52,6%	64,3%	100%	71,7%	52,4%
3 Jahre	35,1%	52,4%	100%	58,3%	38,1%
5 Jahre	14,0%	26,2%	100%	26,7%	20,2%
10 Jahre	3,5%	8,3%	33,3%	8,3%	6,0%

Tabelle 53: Overall survival primär Metastasierter in Abhängigkeit der Lokalthherapie (n=144)

Die Ergebnisse von Studien anderer Autoren fallen bezüglich des Einflusses der operativen Therapie auf das Überleben primär metastasierter Mammakarzinompatientinnen sehr unterschiedlich aus. Rudan et al. kamen zu dem Schluss, dass die chirurgische Primärtherapie keinen Einfluss auf das Überleben primär metastasierter Mammakarzinompatientinnen hat [Rudan et al. 1994 [114]]. Die Studie von Ruiterkamp et al. kam zu dem Ergebnis, dass primär metastasierte Patientinnen mit einer Mastektomie eine längere durchschnittliche Überlebenszeit von 31 Monate vs. 14 Monate ohne Mastektomie aufwiesen, bei einem 5-Jahres-Überleben von 24,5% vs. 13,1% [Ruiterkamp et al. 2009 [115]]. Dawood et al. sahen in ihrem metastasierten Studienkollektiv keinen signifikanten Überlebensvorteil für Frauen mit BET im Vergleich zur Mastektomie, wobei Frauen mit Mastektomie minimal länger überlebten ($p=0,183$) [Dawood et al. 2010 [26]]. Gerber et al. kamen im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Studie zu dem Schluss, dass die Tumoresektion im Gesunden (Tumorektomie, Mastektomie) bei primär metastasierten Mammakarzinomen das 5-Jahres-Gesamtüberleben um 40 bis 50 Prozent verbessert. Der Stellenwert der Axilla-Operation blieb dabei unklar [Gerber et al. 2010 [32]]. Aus dem Jahr 2010 stammt ein Kommentar von Pagani et al. in Bezug auf metastasierten Brustkrebs, in dem die Autoren zu dem Schluss kommen, dass die chirurgische Therapie des Primarius und singulärer Metastasen eine gute Möglichkeit ist, schnell eine Krankheitskontrolle zu erreichen und Potenzial birgt für einen positiven Einfluss auf das Überleben [Pagani et al. 2010 [96]]. Lang et al. sowie Samiee et al. sahen einen signifikanten Überlebensvorteil für primär metastasierte Frauen durch eine operative Lokalthherapie [Lang et al. 2013 [63], Samiee et al. 2012 [116]]. Le Scodan et al. und Nguyen

et al. sahen in ihren Kollektiven primär metastasierter Mammakarzinome einen signifikanten Überlebensvorteil für Frauen, die eine Lokaltherapie (Operation, Radiatio oder Operation und Radiatio), erhielten [Le Scodan et al. 2009 [66], Nguyen et al. 2012 [81]].

Auch die Radiatio als lokaltherapeutische Option bei primär metastasierten Mammakarzinom ist viel diskutiert. Primär metastasierte Patientinnen, die initial eine lokale Bestrahlung der Brust, Brustwand oder Lymphabflussgebiete erhielten (gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Lokaltherapien), überlebten in unserem Studienkollektiv signifikant länger als Frauen ohne Radiatio (57,7 Monate vs. 44,6 Monate mittleres Überleben; $p=0,049$).

In der adjuvanten Therapiesituation ist die BET in Kombination mit einer Radiatio nach aktuellen Leitlinien eine Standardtherapie [Souchon et al. 2012 [130]], doch die Studienlage in der primär metastasierten Situation ist weiterhin dünn was die Radiatio und ihre Kombination mit weiteren operativen Lokaltherapien (siehe oben) betrifft. In der Studie von Scodan et al. 2009 [66] wurde der signifikante Einfluss einer Lokaltherapie (Operation, Radiatio oder Operation und Radiatio) auf das OS beim primär metastasierten Mammakarzinom, gegenüber keiner Lokaltherapie, nachgewiesen. Die Gruppe der lokaltherapierten Patientinnen verteilte sich auf drei Untergruppen: Radiatio (78%), Operation und Radiatio (13%), sowie nur Operation (9%). Für keine der Untergruppen zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber einer anderen, obwohl 78% dieser Patientinnen nur eine lokale Radiatio bekamen. Ein vergleichbares Studiendesign zu vorgenannter Studie mit gleichem Ergebnis wies die Studie von Nguyen et al. 2012 [81] auf, hier wurden jedoch lediglich 22% der primär metastasierten Patientinnen nur mit einer Radiatio lokaltherapiert. Die Studie von Lang et al. 2013 [63] zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für primär metastasierte Frauen mit initialer Radiatio. In einem historischen Kollektiv beobachteten Pater et al. bereits Anfang der achtziger Jahre einen Überlebensvorteil ab Fernmetastasierung rein durch Radiotherapie, was sich in unserem Kollektiv in der univariaten Analyse wie oben beschrieben nicht beweisen lässt [Pater et al. 1981 [98]].

Für eine erste, prospektiv randomisierte Studie mit dem Thema der operativen Therapie bei primär metastasierten Mammakarzinom wurden Zwischenergebnisse veröffentlicht. Zunächst wurden die Patientinnen mit einer primär systemischen Chemotherapie behandelt und anschließend in zwei Studienarme randomisiert, einer mit operativer Therapie des Lokalbefundes (Axilladisektion und Radiatio), der andere Arm ohne operative Therapie

beobachtet. Der Verzicht auf eine operative Therapie und Bestrahlung ergaben hier einen knappen, nicht signifikanten Überlebensvorteil für den Beobachtungsarm von durchschnittlich 20,5 Monate zu 18,8 Monaten bei bisher nur 17 Monaten durchschnittlicher Nachbeobachtungszeit [Badwe et al. 2013 [7]].

Das Thema der Lokalthherapie bei Frauen mit primär metastasiertem Mammakarzinom und dessen prognostische Bedeutung wird in den kommenden Jahren ein heiß diskutiertes Thema bleiben. Um einen Schlusstrich unter die kontroversen Diskussionen und Studienergebnisse ziehen zu können, sind prospektive, randomisierte Studien notwendig, die eine Verschiebung der Studienergebnisse durch Selektion (selection bias) ausschließen. Die abschließenden Ergebnisse der ersten prospektiven Studien bezüglich dieser Fragestellung werden weiterhin mit Spannung erwartet.

6.4.10 Endokrine Therapie

Unsere Studienpatientinnen erhielten in Abhängigkeit von ihrem Hormonrezeptorstatus in 58,5% der Fälle eine endokrine (Antihormon-)Therapie, die einen hochsignifikanten Einfluss auf das Überleben der Patientinnen ab Fernmetastasierung hatte ($p=0,000$). Frauen mit endokriner Therapie lebten demnach signifikant länger, wobei der Faktor der endokrinen Therapie eng mit dem Hormonrezeptorstatus gekoppelt ist [siehe auch Kapitel 6.4.7 dieser Arbeit]. In unserer Studie zeigten beide Faktoren in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss. Dies ist widersprüchlich zu den Studienergebnissen von Largillier et al., die für die endokrine Therapie allein keinen signifikanten Überlebensvorteil nachweisen konnten ($p=0,13$), sondern diesen nur in Kombination mit dem Hormonrezeptorstatus sahen ($p=0,02$) [Largillier et al. 2008 [64]]. Gerber et al. beschrieben die endokrine Therapie als ersten Therapieschritt bei metastasiertem Mammakarzinom mit positivem oder unbekanntem Hormonrezeptorstatus und nicht lebensbedrohlicher Erkrankungssituation. Sie beobachteten bei Frauen mit endokriner Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf die Chemotherapie eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens [Gerber et al. 2010 [32]]. Shigematsu et al. beschrieben eine Verlängerung des Überlebens ab dem Zeitpunkt des Rezidivs durch eine adjuvante endokrine Therapie [Shigematsu et al. 2011 [122]]. Die Ergebnisse dieser und weiterer Studien wurden bereits in den aktuellen Leitlinien umgesetzt. Sie empfehlen für jede Frau mit positivem Hormonrezeptorstatus in der adjuvanten oder metastasierten Situation eine endokrine Therapie [Possinger et al. 2012 [103], Marschner et

al. 2012 [73]].

6.4.11 Kombinierte Therapie aus brusterhaltender Operation und Radiatio

Die univariate Analyse unseres Studienkollektivs ergab einen signifikanten Überlebensvorteil für Patientinnen, die initial eine BET mit Bestrahlung - ohne Chemotherapie - erhielten ($p=0,003$) gegenüber Patientinnen, die diese Therapie nicht erhielten. Frauen, die nur eine Radiatio erhielten, lebten hingegen nur geringfügig (nicht signifikant) länger ab dem Auftreten von Fernmetastasen ($p=0,180$). Die Kombination aus BET und anschließender Bestrahlung bei invasivem Karzinom unabhängig von einer Chemotherapie ist in der adjuvanten Situation mittlerweile gut belegt und nach aktuellen Leitlinien eine Standardtherapie [Souchon et al. 2012 [130]]. Doch nicht nur aktuell, sondern auch in der Vergangenheit beschrieben Autoren wie Pater et al. bereits einen Überlebensvorteil ab Fernmetastasierung rein durch Radiotherapie, was sich in unserem Kollektiv in der univariaten Analyse wie oben beschrieben nicht beweisen lies [Pater et al. 1981 [98]].

Die Diskussion um die Sinnhaftigkeit der operativen Therapie beim primär metastasierten Mammakarzinom findet sich im Kapitel 6.4.9.1 dieser Arbeit, ein Ausblick im Kapitel 7 dieser Arbeit.

6.4.12 Metastasenlokalisationen

Wie in Kapitel 5.4.2.1 beschrieben, wurde die Einteilung der Fernmetastasen in sechs verschiedene Kategorien vorgenommen. Das gleichzeitige Auftreten von Metastasen an verschiedenen Lokalisationen und damit Mehrfachnennungen waren möglich, die zeitliche Abfolge der Metastasierung war anhand des Zahlenmaterials nicht ersichtlich. Die **Anzahl der Metastasenlokalisationen** war in unserem Studienkollektiv kein signifikanter Einflussfaktor für das Überleben ab Fernmetastasierung ($p=0,318$), wobei Frauen mit Metastasen an nur einer Lokalisation länger lebten als Frauen mit multiplen Metastasen. Lang et al. hingegen konnten in der multivariaten Analyse ihres primär metastasierten Kollektivs einen signifikanten Überlebensvorteil für Frauen mit Metastasen an nur einer Lokalisation nachweisen [Lang et al. 2013 [63]]. Weitere Studien mit ebenfalls metastasiertem Kollektiv einen signifikanten Einfluss der Anzahl und der Lokalisation der Fernmetastasen auf das Overall survival [Jung et al. 2012 [53], Pérez-Fidalgo et al. 2011 [101], Dawood et al. 2010 [26], Rapiti et al. 2006 [108], Le Scodan et al. 2009 [66], Dunphy et al. 1994 [30]]. Pogoda et

al. sahen in ihrem Kollektiv aus triple-negativen Mammakarzinomen einen signifikanten Einfluss auf das Overall survival verbunden mit einem höheren Sterberisiko für Frauen mit Metastasen an mehreren Lokalisationen [Pogoda et al. 2013 [102]]. Andere Studien sahen einen signifikanten Überlebensvorteil für Patientinnen, die nur singuläre Lebermetastasen oder Metastasen an nur einem weiteren Organ aufwiesen [Pentheroudakis et al. 2006 [99], Atalay et al. 2003 [6]]. Bereits Pater et al. untersuchte zu Beginn der 80er Jahre den Einfluss der Metastasenanzahl. Er fand ein signifikant längeres DFS bei Frauen mit Metastasen an nur einem Ort gegenüber Frauen mit multipel verteilten Metastasen [Pater et al. 1981 [98]]. Die Studie von Nguyen et al. zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für Frauen mit weniger als fünf Metastasen an einer Metastasenlokalisierung zum Erstdiagnosezeitpunkt der Metastasierung im Vergleich zu Frauen, mit mehreren Metastasenlokalisierungen oder fünf und mehr Metastasen an einer Lokalisation. Es handelte sich dabei um eine multivariate Analyse und somit um einen unabhängigen Prognosefaktor [Nguyen et al. 2012 [82]].

Die **Lokalisation der Metastasen** hatte in unserem Studienkollektiv einen signifikanten Einfluss auf die Prognose für das Überleben ab Fernmetastasierung und soll im Folgenden erläutert werden. Die zeitliche Abfolge des Auftretens der Metastasen konnte anhand unseres Zahlenmaterial nicht nachvollzogen werden.

6.4.12.1 Metastasierung des Knochens

Im Studienkollektiv brachte die ossäre Metastasierung einen prognostisch signifikanten Überlebensvorteil ab Fernmetastasierung mit sich von 43,7 Monaten zu 36,0 Monaten ohne Knochenmetastasen ($p=0,041$). Die gilt schon lange als prognostisch günstig [Swenerton et al. 1979 [137]]. Auch aktuelle Studien zeigen immer wieder, dass Metastasen am Knochen ohne andere metastastatische Läsionen einen positiven Einfluss auf das Überleben ab Fernmetastasierung haben [Dawood et al. 2010 [26], Solomeyer et al. 2000 [124]]. In unserer Studie hatten die Patientinnen teilweise weitere, multiple Metastasen an anderen Lokalisationen, da kein zeitlicher Kontext für das Auftreten der Metastasen an den verschiedenen Lokalisation erhoben werden konnte. Dennoch bestätigte sich in der univariaten Analyse die gute Überlebensprognose von Patientinnen mit Knochenfiliae.

6.4.12.2 Metastasierung von Lunge und/oder Pleura

Ein sehr eindeutiges Ergebnis brachte unsere Studie bezüglich der pleuralen und/oder pulmonalen Metastasierung mit sich. Sie erwies sich als prognostisch signifikanter, schlechter

Einflussfaktor auf das Überleben bei Fernmetastasierung. Frauen mit Metastasen an dieser Lokalisation überlebten im Gesamtkollektiv deutlich kürzer ($p=0,003$; 32,0 Monate vs. 48,5 Monate).

6.4.12.3 Metastasierung von Gehirn und/oder Meningen

In der univariaten Analyse unseres Studienkollektivs stellte sich - parallel zu den Ergebnissen gegenwärtiger Studien und Literaturangaben - die cerebrale und/oder meningeale Metastasierung als prognostisch signifikanter, ungünstiger Faktor dar mit einem p-Wert von $p=0,028$. Betrachtete man das Überleben ab Fernmetastasierung, so überlebten Frauen ohne Metastasen im Zentralnervensystem deutlich länger (44,0 Monate vs. 30,5 Monate). In der Studie von Shigematsu et al. wurde ebenfalls ein signifikant kürzeres Überleben ab Auftreten des Rezidivs beobachtet, wenn zu dem Zeitpunkt Hirnfiliae vorlagen oder das Rezidiv viszeral auftrat [Shigematsu et al. 2011 [122]], wobei sich die schlechte Prognose bei viszerale Metastasen in unserer Studie in der univariaten Analyse nicht bestätigte. Weitere Studien sahen ebenfalls ein signifikant kürzeres Überleben bei Metastasen im Zentralnervensystem [Rapiti et al. 2006 [108], Jung et al. 2012 [53], Pogoda et al. 2013 [102]]. Auch Largillier et al. kamen zu dem Schluss, dass die Hirnmetastasierung mit einer signifikant schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden ist ($<0,0001$). In ihrer Studie war das mediane Überleben bei Frauen mit einer Gehirnmetastasierung am Kürzesten (3,0 Monate), bei Frauen mit Lymphknoten- und Hautmetastasierung am Längsten (43,0 Monate). Aus der Studie ging jedoch nicht eindeutig hervor, ob die Zahlen nur auf Patientinnen mit solitärer Metastasenlokalisierung zuträfen und in welchem zeitlichen Zusammenhang sie auftraten (Erstlokalisierung der Fernmetastasen, weitere Metastasen im Krankheitsverlauf an anderen Orten) [Largillier et al. 2008 [64]].

In unserem Studienkollektiv übten somit nur der Nachweis von ossären, pulmonalen/pleuralen oder meningealen/cerebralen Filiae einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ab Fernmetastasierung aus. In anderen Studien war die **Metastasenlokalisierung** grundsätzlich ein signifikanter Einflussfaktor für das Überleben der Patientinnen [Gerber et al. 2010 [32], Rudan et al. 1994 [114]]. Darüber hinaus gilt die viszerale Metastasierung als ein die Lebenserwartung signifikant einschränkender Faktor [Shigematsu et al. 2011 [122], Dunphy et al. 1994 [30], Andre et al. 2004 [3], Pogoda et al. 2013 [102], Giordano et al. 2004 [34]], was sich in unserer Studie für pulmonale und/oder pleurale Metastasen belegen ließ.

Die **zeitliche Abfolge** des Auftretens der Fernmetastasen war aus dem Zahlenmaterial unserer Studienpatientinnen nicht ersichtlich. Die zeitliche Reihenfolge der Fernmetastasierung sollte in zukünftigen Studien beobachtet und ausgewertet werden, da sich daraus spezifischere prognostische Aussagen bezüglich des Überlebens ab Fernmetastasierung ergeben könnten. Einige Studien beschäftigten sich bereits mit dieser Fragestellung [Pentheroudakis et al. 2006 [99], Song et al. 2012 [128], Kamby et al. 1988 [54]].

6.4.13 Zeitpunkt der Diagnose

Ein über die Jahre häufig diskutiertes Thema ist die Abhängigkeit des Überlebens metastasierter Mammakarzinompatientinnen vom Zeitpunkt der Diagnose. Die sehr konträre Literatur reicht von 'Überleben ist gleich geblieben' [Schlesinger-Raab et al. 2005 [118]] bis zu 'hat sich signifikant verbessert' [Largillier et al. 2008 [64]]. In unserer Studie wurde das Überleben ab Eintreten der Fernmetastasierung in zwei Gruppen geteilt, zum einem in Patientinnen die vor dem Jahr 2001 an Fernmetastasen erkrankten und Patientinnen, die im Jahr 2001 und später Fernmetastasen bei Brustkrebs entwickelten. Das Ergebnis war überraschend. In unserem gesamten Studienkollektiv war das Überleben ab Fernmetastasierung nicht signifikant vom Diagnosezeitpunkt beeinflusst. In der Gruppe der sekundär metastasierten Patientinnen sah man jedoch eine Tendenz (wenn auch nicht signifikant) in eine anderen Richtung, als man dies erwartet hätte. Patientinnen, die vor dem Jahr 2001 Fernmetastasen erlitten, hatten sowohl ein längeres Overall survival ab Erstdiagnose (98,5 Monate vs. 82,8 Monate; $p=0,485$) als auch ein längeres Overall survival ab Fernmetastasierung (58,4 Monate vs. 31,5 Monate; $p=0,170$) als Frauen, bei denen Fernmetastasen 2001 und später diagnostiziert wurden. Auch Giordano et al. beobachteten ein signifikant längeres Überleben für Frauen, deren Diagnose des Rezidivs länger zurück lag [Giordano et al. 2004 [34]].

Einige Forschungsgruppen beobachteten eine signifikante Verlängerung des Überlebens, je jünger das Ereignis des Rezidivs [Shigematsu et al. 2011 [122]] oder der Fernmetastasierung war [Largillier et al. 2008 [64], Beutel et al. 2006 [11], Chia et al. 2007 [22], Rapiti et al. 2006 [108], Dawood et al. 2010 [26]]. Die Untersuchungen von Andre et al. an einem primär metastasierten Kollektiv ergaben nur in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss des Behandlungszeitraums auf die Überlebenschance [Andre et al. 2004 [3]]. Eine ältere Studie aus dem Jahr 1991 untersuchte die Therapiefortschritte beim sekundär

metastasierten Mammakarzinom mit Erstdiagnose zwischen den Jahren 1955 und 1980. Trotz des Therapiefortschritts in diesem Zeitraum konnte keine signifikante Verlängerung des Overall survival nachgewiesen werden [Debonis et al. 1991 [29]].

Es bleibt weiterhin strittig, ob in den letzten Jahren und Jahrzehnten das Überleben metastasierter Patientinnen durch Neuerungen in der Therapie signifikant verlängert werden konnte. In den Medien wurden sogar hitzige Debatten über verschwendete Forschungsgelder geführt. Nicht außer Acht bleiben sollte der Aspekt, dass in den letzten Jahren durch neue und multimodale Therapiekonzepte die Lebensqualität der metastasierten Patientin durch gut verträgliche Therapien verbessert wurde, auch wenn möglicherweise der große Durchbruch bezüglich der Überlebenszeitverlängerung ausblieb.

6.5 Multivariate Analyse des Gesamtkollektivs – Überleben ab Fernmetastasierung

In der multivariaten Analyse unserer Studie wiesen fünf Faktoren einen unabhängigen, prognostischen Einfluss auf das Überleben ab Fernmetastasierung auf: primäre Metastasierung, das Alter bei Fernmetastasierung, der initiale Nodalstatus, der Östrogenrezeptorstatus und die Triple-Negativität.

6.5.1 Primäres und sekundäres Auftreten von Fernmetastasen

Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom überlebten in unserem Studienkollektiv länger als Frauen ab dem Diagnosezeitpunkt sekundärer Fernmetastasen. Auch in der multivariaten Analyse erwies sich dieser Faktor als signifikanter und unabhängiger Prognoseparameter. Ähnliche Beobachtungen machten zuvor schon Schlesinger-Raab et al. und sahen bei primärer Metastasierung ein im Vergleich zur sekundären Metastasierung um 40 Prozent geringeres relatives Risiko. Einen Grund sahen sie unter anderem in der Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts von Fernmetastasen durch verbesserte apparative Diagnostik und dem daraus resultierenden längeren Overall survival („lead time“-Effekt“) [Schlesinger-Raab et al. 2005 [118]]. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass bei primär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen noch nahezu alle systemischen und lokalen Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Bei sekundärem Auftreten von Fernmetastasen wurden initial oder beim Lokalrezidiv möglicherweise etablierte Therapien schon ausgeschöpft (Selektion der Tumorzellen) oder stehen aufgrund kumulativer Nebenwirkungen nicht mehr zur Verfügung (Radiatio, Anthracycline etc.). Denkbar wäre aber

auch die schlechtere Compliance sekundär metastasierter Patientinnen, die teilweise mit multiplen und nicht selten auch frustranen Vortherapien bereits komplexe psychische und physische Belastungen verkraften mussten und beim Auftreten der Fernmetastasen nicht mehr über die erforderlichen Ressourcen verfügen, eine erneute Therapie durchzuziehen.

Es bleibt spannend, ob man in Zukunft mit möglichst prospektiv-randomisierten Studien zeigen können wird, warum Patientinnen mit einem an sich als prognostisch schlecht einzustufenden, extrem kurzen metastasenfremden Intervall (entsprechend keinem Intervall bei primär Metastasierten) dennoch das längere Überleben im metastasierten Zustand haben.

6.5.2 Alter beim Auftreten der Fernmetastasierung

Als unabhängiger prognostischer Faktor kristallisierte sich in der multivariaten Analyse zudem das Alter bei Fernmetastasierung heraus. Demnach überlebten jüngere Frauen mit Fernmetastasen länger als ältere Frauen. In früheren Studien wurden ähnliche Beobachtungen gemacht, unter anderem in ausschließlich primär metastasierten Kollektiven [Dawood et al. 2008 [27], Le Scodan et al. 2009 [66]] und auch in einem gemischten Kollektiv [Rapiti et al. 2006 [108], Largillier et al. 2008 [64]], wobei sich das Alter bei Largillier et al. auf die Erstdiagnose bezog. Dawood et al. hingegen sahen in ihrem metastasierten Studienkollektiv in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss des Alters bei Fernmetastasierung ($p=0,052$) auf das Überleben ab Fernmetastasierung [Dawood et al. 2010 [26]]. Jung et al. konnten nur in der univariaten, nicht aber in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss des Alters bei Fernmetastasierung in ihrem sekundär metastasierten Kollektiv feststellen [Jung et al. 2012 [53]].

Das Alter ist ein immer wieder viel diskutierter und immer wieder in Frage gestellter prognostischer Faktor. Einerseits geht man bei sehr jungen Patientinnen (<35 Jahren bzw. <40 Jahren) von einem hohen Risikopotential mit ungünstiger Prognose aus [Nitz et al. 2013 [91], Anders et al. 2009 [2], Aebi et al. 2000 [1], Canello et al. 2010 [18], Chung et al. 1996 [23]], andererseits wurde immer wieder ein schlechteres Überleben für ältere Frauen mit (metastasiertem) Brustkrebs (>50 Jahre bzw. >60 Jahren) gezeigt. Auch unsere Studie hat Letzteres belegen können, wobei man hier einen möglicherweise multifaktoriellen Kausalzusammenhang in Betracht ziehen muss. Verschiedene Ursachen scheinen möglich: Ältere Patientinnen sind tendenziell häufiger multimorbide, nehmen mehr Medikamente, bemerken Tumore später, werden häufiger aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters

untertherapiert (Art der Therapie, Dosierung), haben weniger Ressourcen, um belastende und vielleicht aufwendige Therapien durchzuziehen und stehen im fortgeschrittenen Alter und bösartiger Grunderkrankung womöglich einer Therapie skeptisch gegenüber. Es bleibt interessant, in Zukunft sowohl prospektive als auch retrospektive Studien unter diesem Aspekt auszuwerten, da sich bezüglich der Behandlungsparadigmen älterer Patientinnen in den letzten Jahren einiges getan hat. Im klinischen Alltag sollte die sehr große Gruppe älterer Patientinnen zwar individuell - jedoch leitlinienbasiert und nicht nur subjektiv geleitet - behandelt werden, um der zuweilen iatrogenen Unterversorgung ein Ende zu setzen.

6.5.3 Nodalstatus

In der multivariaten Analyse unserer Studienpatientinnen bestätigte sich der initiale Nodalstatus als unabhängiger prognostischer Einflussfaktor für das Überleben ab Fernmetastasierung im Gesamtkollektiv. Als etablierter Prognoseparameter erwies sich der Nodalstatus auch in vorausgegangenen Studien mit multivariater Cox-Analyse als signifikant [Takahashi et al. 2013 [139], Shigematsu et al. 2011 [122], Lehtimäki et al. 2011 [68], Le Scodan et al. 2009 [66], Rapiti et al. 2006 [108]]. Pogoda et al. wiesen diesen Effekt auch in einem triple-negativen Kollektiv nach [Pogoda et al. 2013 [102]]. Analog zu unseren Studienergebnissen wird der initiale Nodalstatus auch in den aktuellen AGO-Empfehlungen [Nitz et al. 2013 [93]] als prognostisch relevant für das Überleben ab Fernmetastasierung beschrieben. Gegensätzlich dazu sahen Schlesinger-Raab et al. nur eine geringe prognostische Bedeutung der pT- und pN-Kategorie für das Überleben ab Fernmetastasierung [Schlesinger-Raab et al. 2005 [118]]. Der klinische und pathologische Lymphknotenstatus wird auch zukünftig ein unverzichtbares Kriterium für die Therapieplanung in der metastasierten Situation bleiben.

6.5.4 Östrogenrezeptorstatus bei Erstdiagnose

Als einer der am Besten untersuchten Prognoseparameter bei (metastasiertem) Brustkrebs erwies sich der Östrogenrezeptorstatus auch in der multivariaten Analyse unseres Studienkollektivs als signifikanter, von anderen Einflussfaktoren unabhängiger Prognoseparameter. Lang et al. kamen in ihrer Studie zu dem gleichen Schluss [Lang et al. 2013 [63]]. Die Besonderheit unseres Kollektivs im Vergleich zu anderen Studien war, dass der prognostische Wert nicht generell für den Hormonrezeptor berechnet wurde, sondern der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus und seine jeweilige prognostische Bedeutung

getrennt voneinander untersucht werden konnte. So fand die aktuelle Diskussion um den prognostischen Wert des isolierten Progesteronrezeptors in unserem unselektionierten Kollektiv keinen Nährboden, da sich nur der Östrogenrezeptor als unabhängiger Einflussfaktor auf das Überleben ab Fernmetastasierung herauskristallisierte. Die immer wieder diskutierte, unabhängige prognostische Bedeutung des Progesteronrezeptor konnte in unserem Studienkollektiv nicht nachgewiesen werden. Bardou et al. konnten nur bei adjuvant endokrin behandelten Patientinnen einen unabhängigen, prognostischen Einfluss auf das DFS und Overall survival beobachten [Bardou et al. 2003 [8], Nitz et al. 2013 [89]]. Hingegen kam die multivariate Analyse eines Kollektivs von primär metastasierten, hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientinnen zu dem Schluss, dass der Progesteronrezeptorstatus ein unabhängiger und signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben ist [Kawano et al. 2013 [55]]. In der Studie von Pérez-Fidalgo et al. war der Östrogenrezeptorstatus - analog zu unseren Studienergebnissen - auch ein statistisch signifikanter, unabhängiger prognostischer Einflussfaktor auf das Overall survival in einem metastasierten Mammakarzinomkollektiv [Pérez-Fidalgo et al. 2011 [101]]. Andere Forschergruppen wiesen zumeist den Hormonrezeptorstatus per se als einen (kombinierten) unabhängigen Einflussfaktor nach, der bei Positivität das Überleben signifikant verlängert. So bestätigen Studien immer wieder - egal ob es sich um primär oder sekundär metastasierte, selektionierte oder unselektionierte Kollektive handelte - dass dieser längst etablierte Prognosefaktor nichts an seiner Wichtigkeit, Aussagekraft und unabhängiger Einflussnahme eingebüßt hat [Shigematsu et al. 2011 [122], Dawood et al. 2008 [27], Schlesinger-Raab et al. 2005 [118], Largillier et al. 2008 [64], Andre et al. 2004 [3], Dawood et al. 2010 [26], Jung et al. 2012 [53]].

6.5.5 Triple-negatives Mammakarzinom

Die immer wieder im Bezug auf das Mammakarzinom genannte Dreifachkombination aus negativem Östrogen-, Progesteronstatus und mangelnder Her2-Expression übte in unserem Kollektiv einen unabhängigen, auf die Prognose signifikanten Einfluss aus. Dabei überlebten triple-negative Frauen deutlich kürzer als Frauen, die dieser Gruppe nicht angehörten. Dieses Ergebnis deckt sich mit der allgemeinen Lehrmeinung, dass das Vorliegen von triple-negativen Tumoreigenschaften mit einem aggressiveren Tumor und daraus resultierender schlechterer Prognose einhergeht [Zhang et al. 2013 [150], de Ruijter et al. 2011 [28], Liedtke et al. 2008 [69], Gluz et al. 2009 [35], Rubovsky et al. 2010 [113], Lin et al. 2009 [70], Lin et al. 2012 [71]].

Bezüglich des Therapieansprechens dieser speziellen Subgruppe der Mammakarzinome sind die Ergebnisse der aktuellen Literatur sehr gegensätzlich. Einerseits wurde immer wieder ein schlechtes Therapieansprechen auf konventionelle Chemotherapien beobachtet [Carey et al. 2010 [19], Schneider et al. 2008 [119]], andererseits wurden gerade bei triple-negativen Mammakarzinomen hohe Ansprechraten auf Chemotherapien dokumentiert [Rais et al. 2012 [106], Chacón et al. 2010 [20]]. Verschiedenste Erklärungsansätze kommen hier ins Spiel. So gibt es möglicherweise Subgruppen innerhalb der triple-negativen Mammakarzinome, die besonders gut auf Chemotherapien ansprechen oder aufgrund ihrer sehr hohen Proliferationsrate (Ki-67) ein gutes Ansprechen zeigen. Neue Therapieansätze wie der Einsatz von Platinen bringen Hoffnung auf ein deutlich längeres Überleben dieser Patientengruppe [Tan et al. 2008 [140], André et al. 2012 [4]].

Die Erforschung des triple-negativen Mammakarzinoms wird eines der zentralen Themen der Brustkrebsforschung der nächsten Jahre sein. Ein 'Durchbruch' mit deutlicher Verlängerung des Überlebens betroffener Patientinnen ähnlich dem Trastuzumab bei Mammakarzinomen mit Her2-Überexpression sollte das große Ziel der Forschungsgruppen aus aller Welt sein.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Überlebenszeitanalyse von 364 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs durchgeführt. Alle befanden sich in der Betreuung oder Mitbetreuung des interdisziplinären Brustzentrums der Frauenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München und wurden zwischen 1998 und 2009 behandelt. Dabei wurden die Krankengeschichten der Patientinnen soweit zurück recherchiert, wie dies anhand der vorliegenden Unterlagen möglich war und als Beobachtungsende der Studie der 31.08.2013 festgesetzt. Zu diesem Endpunkt wurde das Überleben mittels Melderegisterauskunft überprüft. Es zeigte sich schlussendlich, dass 57 Frauen zu diesem Zeitpunkt lebten und als zensierte Daten ins Kollektiv eingingen. Ziel der Studie war die Erfassung signifikanter Prognoseparameter für das Überleben ab Fernmetastasierung des eigenen, unselektionierten Kollektivs. Das mediane Überleben des Studienkollektivs betrug 23 Monate, die nach Kaplan-Meier geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten bei 68,5% für das erste, 20,0% für das fünfte und 4,4% für das zehnte Jahr. Damit lagen wir als universitäres Behandlungszentrum und einem Kollektiv mit hohem Risikoprofil im Ergebnisbereich von Überlebensdaten anderer Publikationen. Im univariaten Log-Rank-Verfahren bestätigten sich einige etablierte Prognoseparameter als günstige Einflussfaktoren: hoher Differenzierungsgrad, unauffälliger Lymphknotenstatus und niedriges UICC-Stadium bei Erstdiagnose, jeweils Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowohl bei Erstdiagnose als auch beim Rezidiv, Erhalt einer endokrinen oder brusterhaltenden Therapie ebenso wie die BET mit Radiatio und Frauen mit Knochenmetastasen. Als prognostisch ungünstig bekannte Faktoren zeigten sich auch in unserem Kollektiv die Metastasierung von Lunge und/oder Pleura sowie des Gehirns/der Meningen sowie triple-negative Mammakarzinome. In der Literatur kontrovers diskutiert - in unserem Studienkollektiv jedoch mit signifikant besserer Prognose vergesellschaftet - war der Einfluss des jüngeren Erkrankungsalters (bei Erstdiagnose und Fernmetastasierung) und das primäre Auftreten von Fernmetastasen. In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse erwiesen sich die primäre Metastasierung, das Alter bei Fernmetastasierung, der initiale Nodalstatus und der positive Östrogenrezeptorstatus (bei Erstdiagnose) als günstige, unabhängige Prognoseparameter. Initial als triple-negativ klassifizierte Mammakarzinome hatten eine unabhängige, signifikant schlechtere Prognose.

Prognosefaktoren wie die Tumorgröße, die Her2-Expression, der Menopausenstatus, familiäre Disposition, Studienteilnahme, Fokalität, bilaterales Mammakarzinom und Mammakarzinome im Kontext anderer Malignome erwiesen sich in unserem Studienkollektiv weder im univariaten Log-Rank-Test noch in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse als signifikant.

Zusätzlich zu den etablierten Prognoseparametern und den je nach Kollektiv kontrovers diskutierten Prognoseparametern wird man in Zukunft um drei entscheidende Punkte nicht umhinkommen. Der erste Punkt ist die **Erforschung neuer Prognosefaktoren**, der zweite Punkt ist die **Optimierung** bestehender sowie **Anpassung** und **Konzeption neuer Therapiekonzepte** an neue molekulargenetische Erkenntnisse der Forschung und der dritte Punkt ist die **Überprüfung** fraglicher und umstrittener prognostischer Faktoren anhand von **prospektiv randomisierten Studien**. Zu erstem Punkt sei die Forschung an zirkulierenden Tumorzellen als prognostischer Parameter und relevanter biologischer Marker genannt [Cristofanilli et al. 2004 [25], Turner et al. 2014 [143], Sarangi et al. 2014 [117]], oder auch als Grundlage für neue Therapieoptionen, wie sie aktuell in der Detect III-Studie getestet wird (Her2-negative Tumore aber Her2-positive zirkulierende Tumorzellen). Zum zweiten Punkt ist als Beispiel die Erweiterung des Einsatzgebietes bewährter Therapeutika zu nennen (Platinderivate bei triple-negativem Brustkrebs mit BRCA-Mutationen) sowie die Erforschung neuer Wirkstoffgruppen (PARP-Inhibitoren bei BRCA-Mutation). Als dritter Punkt ist hier als Beispiel die lokale chirurgische Therapie primär metastasierter Mammakarzinome zu nennen. In unserer retrospektiven, unselektionierten Studienkohorte überlebten primär metastasierte Patientinnen, die eine operative Therapie erhielten, signifikant länger. Immer wieder wird dieser Faktor kontrovers diskutiert. Aktuell laufen diesbezüglich erstmalig zwei prospektiv-randomisierte Studien (Tata Memorial Center in Mumbai, Indien; Ankara Numune Teaching & Research Hospital, Türkei). In der ersten Zwischenauswertung (San Antonio Breast Cancer Symposium 11/2013) zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss auf das Overall survival.

Das Kollektiv metastasierter Mammakarzinompatientinnen wird voraussichtlich in den nächsten Jahren aufgrund der Demographie, der Behandlungserfolge in der adjuvanten Erkrankungssituation und der immer präziseren radiologischen Diagnostik zunehmen. Diesen Patientinnen eine gute, suffiziente Therapie mit guter Lebensqualität und langem Überleben zu bieten, sollte Ansporn zu weiterer, intensiver Forschung in diesem Bereich sein.

8. Verzeichnisse

Literaturverzeichnis

- 1: Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thürlimann B, Rudenstam CM, Lindtner J, Crivellari D, Cortes-Funes H, Simoncini E, Werner ID, Coates AS, Goldhirsch A, 2000, Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer?, *Lancet*. 2000 May 27;355(9218):1869-74., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10866443>, 11.05.2014
- 2: Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A, 2009, Breast Cancer Before Age 40 Years, *Semin Oncol*. Jun 2009; 36(3): 237–249., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2894028/#!po=62.5000>, 11.05.2014
- 3: Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, Kabbaj O, Spano JP, Marsiglia H, Rouzier R, Delaloge S, Spielmann M, 2004, Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period, *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3302-8, <http://jco.ascopubs.org/content/22/16/3302.full.pdf>, 02.12.2013
- 4: André F, Zielinski CC, 2012, Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents, *Ann Oncol* (2012) 23 (suppl 6): vi46-vi51., http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_6/vi46.full, 24.05.2014
- 5: asthenis GmbH, 2013, ODSeasy - Überblick, , http://www.asthenis.de/astjoomla/index.php?option=com_content&view=article&id=19&Itemid=27, 04.09.2013
- 6: Ataly G, Biganzoli L, Paridaens R, Cufer T, Coleman R, Calvert AH, Gamucci T, Minisini A, Therasse P, Piccart MJ, 2003, Clinical outcome of breast cancer patients with liver metastases alone in the anthracycline-taxane era: a retrospective analysis of two prospective, randomised metastatic breast cancer trials, *European Journal of Cancer* , Volume 39 , Issue 17 , 2439 - 2449 , <http://www.ejccancer.com/article/S0959-8049%2803%2900601-4/fulltext>, 25.05.2014
- 7: Badwe R, Parmar V, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Siddique S, Navale A, Budrukkar A, Mitra I, Gupta S, 2013, [S2-02] Surgical removal of primary tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation: A randomized controlled trial, *SABCS General Session 2* (3:15 PM-5.00 PM), December 11, 2013 3.30 PM, http://www.abstracts2view.com/sabcs13/view.php?nu=SABCS13L_693&terms=, 20.04.2014
- 8: Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM., 2003, Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases., *J Clin Oncol*. 2003 May 15;21(10):1973-9., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743151>, 14.05.2014
- 9: Bauerfeind I, Rezaei M, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, *Metastasiertes Mammakarzinom - Besondere Situation, Lokalisationen und Interventionen*, S. 315, ISBN 978-3-86371-083-5
- 10: Bauerfeind I, Rezaei M, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, *Metastasiertes Mammakarzinom - Besondere Situation, Lokalisationen und Interventionen*, S. 316-317, ISBN 978-3-86371-083-5
- 11: Beutel B, Lück HJ, Schwab R, Traut A, duBois A, 2006, Gibt es eine Verbesserung der Überlebensrate (ÜR) beim metastasierten Mammakarzinom? Ein Beitrag zur aktuellen Kontroverse, *Geburtsh Frauenheilk* 2006; 67 - FV_O_02_16, <https://www.thieme->

connect.de/ejournals/abstract/10.1055/s-2006-952274, 20.11.2013

- 12: Bischoff J, Thomssen C, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Chemotherapie und zielgerichtete Therapie beim metastasierten Mammakarzinom, S. 285, ISBN 978-3-86371-083-5
- 13: Bischoff J, Thomssen C, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Chemotherapie und zielgerichtete Therapie beim metastasierten Mammakarzinom, S. 280, ISBN 978-3-86371-083-5
- 14: Bischoff J, Thomssen C, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Chemotherapie und zielgerichtete Therapie beim metastasierten Mammakarzinom, S. 278-279, ISBN 978-3-86371-083-5
- 15: Bischoff J, Thomssen C, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Chemotherapie und zielgerichtete Therapie beim metastasierten Mammakarzinom, S. 278, ISBN 978-3-86371-083-5
- 16: Blohmer JU, Gerber B, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Operatives Vorgehen unter onkologischen Aspekten, S. 91-94, ISBN 978-3-86371-083-5
- 17: Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, Mackey JR, Nabholz JM, Paridaens R, Biganzoli L, Jassem J, Bontenbal M, Bonnetterre J, Chan S, Basaran GA, Therasse P, 2008, Evaluation of Tumor Response, Disease Control, Progression-Free Survival, and Time to Progression As Potential Surrogate End Points in Metastatic Breast Cancer, *J Clin Oncol* 26:1987-1992., <http://jco.ascopubs.org/content/26/12/1987.full.pdf>, 02.06.2014
- 18: Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, Veronesi P, Torrisi R, Montagna E, Luini A, Intra M, Gentilini O, Ghisini R, Goldhirsch A, Colleoni M., 2010, Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer., *Ann Oncol.* 2010 Oct;21(10):1974-81, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332136>, 11.05.2014
- 19: Carey L, Winer E, Viale G, Cameron D, Gianni L., 2010, Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience?, *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Dec;7(12):683-92, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20877296>, 07.05.2014
- 20: Chacón RD, Costanzo MV, 2010, Triple-negative breast cancer, *Breast Cancer Res.* 2010; 12(Suppl 2): S3., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2972557/>, 07.05.2014
- 21: Chapman JW, Fish EB, Link MA, 1999, Competing risks analyses for recurrence from primary breast cancer, *Br J Cancer.* 1999 March; 79(9-10): 1508–1513, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2362724/>, 10.01.2014
- 22: Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, Coldman A, Gelmon KA, O'reilly SE, Olivotto IA., 2007, The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer., *Cancer.* 2007 Sep 1;110(5):973-9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17647245>, 11.05.2014
- 23: Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ, 1996, Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women., *Cancer.* 1996 Jan 1;77(1):97-103., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8630946>, 11.05.2014
- 24: Coughlin SS, Ekwueme DU, 2009, Breast cancer as a global health concern, *Cancer Epidemiology* 33 (2009) 315–318 *Cancer Epidemiology* 33 (2009) 315–318, http://0-cdn.elsevier.com.br/brum.beds.ac.uk/assets/pdf_file/0014/115700/cancer-epidemiology-article-2.pdf, 24.05.2014
- 25: Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, Reuben JM, Doyle

- GV, Allard WJ, Terstappen LWMM, Hayes DF, 2004, Circulating Tumor Cells, Disease Progression, and Survival in Metastatic Breast Cancer, *N Engl J Med* 2004; 351:781-791, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040766>, 25.05.2014
- 26: Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH, 2010, Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review, *J Clin Oncol.* Jan 1, 2010; 28(1): 92–98. , <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799236/>, 20.05.2014
- 27: Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH, 2008, Trends in Survival Over the Past Two Decades Among White and Black Patients With Newly Diagnosed Stage IV Breast Cancer, *J Clin Oncol.* 2008 October 20; 26(30): 4891–4898, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2736998/>, 03.12.2013
- 28: de Ruijter TC, Veeck J, de Hoon JPJ, van Engeland M, Tjan-Heijnen VC, 2011, Characteristics of triple-negative breast cancer, *J Cancer Res Clin Oncol.* Feb 2011; 137(2): 183–192., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3018596/>, 20.05.2014
- 29: Debonis D, Terz JJ, Eldar S, Hill LR, 1991, Survival of patients with metastatic breast cancer diagnosed between 1955 and 1980, *J Surg Oncol.* 1991 Nov;48(3):158-63., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1943110>, 21.11.2013
- 30: Dunphy, F. R., Spitzer, G., Fornoff, J. E. R., Yau, J. C., Huan, S. D., Dicke, K. A., Buzdar, A. U. and Hortobagyi, G. N., 1994, Factors predicting long-term survival for metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow support., *Cancer*, 73: 2157–2167. , <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142%2819940415%2973:8%3C2157::AID-CNCR2820730821%3E3.0.CO;2-1/abstract>, 25.05.2014
- 31: Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P, 2005, Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies., *Cancer.* 2005 Oct 15;104(8):1742-50., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16149088/>, 02.12.2013
- 32: Gerber B, Freund M, Reimer T, 2010, Rezidiertes Mammakarzinom: Therapiekonzepte zum Erhalt der Lebensqualität, *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(6): 85–91, <http://www.aerzteblatt.de/archiv/67631/Rezidiertes-Mammakarzinom-Therapiekonzepte-zum-Erhalt-der-Lebensqualitaet?src=search>, 29.11.2013
- 33: Gerber B, Freund M, Reimer T, 2010, Rezidiertes Mammakarzinom: Therapiekonzepte zum Erhalt der Lebensqualität, *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(6): 85-91, <http://www.aerzteblatt.de/archiv/67631/Rezidiertes-Mammakarzinom-Therapiekonzepte-zum-Erhalt-der-Lebensqualitaet?src=search>, 12.01.2014
- 34: Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN, 2004, Is breast cancer survival improving?, *Cancer.* 2004 Jan 1;100(1):44-52., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692023>, 16.03.2014
- 35: Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, Pusztai L, Nitz U, Harbeck N, 2009, Triple-negative breast cancer--current status and future directions., *Ann Oncol.* 2009 Dec;20(12):1913-27, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901010>, 07.05.2014
- 36: Harbeck N, Heywang-Köbrunner S, 2007, *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 30.8 Veränderungen und Tumoren der Mamma, S. 564, ISBN 978-3-437-42406-9
- 37: Harbeck N, Heywang-Köbrunner S, 2007, *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 30.8 Veränderungen und Tumoren der Mamma, S. 558, ISBN 978-3-437-42406-9
- 38: Harbeck N, Heywang-Köbrunner S, 2007, *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 30.8 Veränderungen und Tumoren der Mamma, S. 553-555, ISBN 978-3-437-42406-9
- 39: Harbeck N, Heywang-Köbrunner S, 2007, *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 30.8

- Veränderungen und Tumoren der Mamma, S. 553-554, ISBN 978-3-437-42406-9
- 40: Harbeck N, Heywang-Köbrunner S, 2007, Gynäkologie und Geburtshilfe, 30.8
Veränderungen und Tumoren der Mamma, S. 558, ISBN 978-3-437-42406-9
- 41: Harvey J, Thomas C, Wood B, Hardie M, Dessauvage B, Combrinck M, Frost FA, Sterrett G., 2014, Practical issues concerning the implementation of Ki-67 proliferative index measurement in breast cancer reporting, Pathology. 2014 Dec 3. [Epub ahead of print], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25474507>, 08.12.2014
- 42: Hölzel D, Engel J, Schmidt M, Sauer H, 2001, Modell zur primären und sekundären Metastasierung beim Mammakarzinom und dessen klinische Bedeutung, Strahlentherapie und Onkologie January 2001, Volume 177, Issue 1, pp 10-24 , <http://link.springer.com/article/10.1007%2FPL00002353>, 02.06.2014
- 43: Hu R, Dawood S, Holmes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Cole K, Marotti JD, Hankinson SE, Colditz GA, Tamimi RM, 2011, Androgen Receptor Expression and Breast Cancer Survival in Postmenopausal Women, Clin Cancer Res. 2011 April 1; 17(7): 1867–1874., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3076683/?report=classic>, 21.11.2013
- 44: Huober J, Janni W, Scharl A, Diel IJ, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Osteonkologie und Knochengesundheit, S. 302, ISBN 978-3-86371-083-5
- 45: Huober J, Janni W, Scharl A, Diel IJ, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Osteonkologie und Knochengesundheit, S. 300, ISBN 978-3-86371-083-5
- 46: Huober J, Janni W, Scharl A, Diel IJ, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Osteonkologie und Knochengesundheit, S. 303, ISBN 978-3-86371-083-5
- 47: Huober J, Janni W, Scharl A, Diel IJ, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Osteonkologie und Knochengesundheit, S. 298, ISBN 978-3-86371-083-5
- 48: Huober J, Janni W, Scharl A, Diel IJ, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Osteonkologie und Knochengesundheit, S. 296, 299, ISBN 978-3-86371-083-5
- 49: Ismail-Khan R, Bui MM, 2010, A Review of Triple-Negative Breast Cancer, Cancer control: July 2010, Vol. 17, No 3:173-176., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664514>, 10.10.2014
- 50: Janni, Beckmann, Hölzel, König, Naß-Griegoleit, Paradies, Schulte, Souchon, Thomssen, Weis, 2012, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 6.5. Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung, S. 278-279, ISBN 978-3-86371-073-6
- 51: Janni, Beckmann, Hölzel, König, Naß-Griegoleit, Paradies, Schulte, Souchon, Thomssen, Weis, 2012, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 6.5. Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung, S. 271, ISBN 978-3-86371-073-6
- 52: Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D, 2009, The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: A systematic review, European Journal of Cancer Volume 45, Issue 16, Pages 2749–2758, November 2009 , <http://www.ejccancer.com/article/S0959-8049%2809%2900408-0/abstract>, 24.05.2014
- 53: Jung SY, Rosenzweig M, Sereika SM, Linkov F, Brufsky A, Weissfeld JL, 2012, Factors associated with mortality after breast cancer metastasis., Cancer Causes Control. 2012

- Jan;23(1):103-12., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22037907>, 04.01.2015
- 54: Kamby C, Vejborg I, Kristensen B, Olsen LO, Mouridsen HT, 1988, Metastatic pattern in recurrent breast cancer. Special reference to intrathoracic recurrences, *Cancer*. 1988 Nov 15;62(10):2226-33, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395746/>, 05.01.2014
- 55: Kawano A, Shimizu C, Hashimoto K, Kinoshita T, Tsuda H, Fujii H, Fujiwara Y, 2013, Prognostic factors for stage IV hormone receptor-positive primary metastatic breast cancer., *Breast Cancer*. 2013 Apr;20(2):145-51., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22139727>, 14.05.2014
- 56: Kreienberg R, Albert US, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A, Zemmler T, 2012, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 5.1 Definition und Prognose beim rezidivierten oder metastasierten Mammakarzinom, S. 196, ISBN 978-3-86371-073-6
- 57: Kreienberg R, Albert US, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A, Zemmler T, 2012, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 5.1 Definition und Prognose beim rezidivierten oder metastasierten Mammakarzinom, S. 196-197, ISBN 978-3-86371-073-6
- 58: Kreienberg R, Albert US, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A, Zemmler T, 2012, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 8.7 TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung, S. 370, ISBN 978-3-86371-073-6
- 59: Kreienberg, Albert, Follmann, Kopp, Kühn, Wöckel, Zemmler, 2012, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 8.7 TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung, S. 368-369, ISBN 978-3-86371-073-6
- 60: Kreienberg, Albert, Follmann, Kopp, Kühn, Wöckel, Zemmler, 2012, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 8.7 TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung, S. 365, ISBN 978-3-86371-073-6
- 61: Kreienberg, Albert, Follmann, Kopp, Kühn, Wöckel, Zemmler, 2012, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 8.3 Pathomorphologische Untersuchung, S. 340, ISBN 978-3-86371-073-6
- 62: Kreienberg, Albert, Follmann, Kopp, Kühn, Wöckel, Zemmler, 2012, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 8.3 Pathomorphologische Untersuchung, S. 336-339, ISBN 978-3-86371-073-6
- 63: Lang JE, Tereffe W, Mitchell MP, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Bedrosian I, Kuerer HM, Hunt KK, Hortobagyi GN, Babiera GV, 2013, Primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease is associated with improved survival., *Ann Surg Oncol*. 2013 Jun;20(6):1893-9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306905>, 04.01.2015
- 64: Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Namer M, Mari V, Courdi A, Hannoun-Levi JM, Ettore F, Birtwisle-Peyrottes I, Balu-Maestro C, Marcy PY, Raoust I, Lallement M, Chamorey E, 2008, Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer, *Ann Oncol*. 2008 December; 19(12): 2012–2019, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2733115/>, 02.12.2013
- 65: Laurinavicius A, Plancoulaine B, Laurinaviciene A, Herlin P, Meskauskas R, Baltrusaityte I, Besusparis J, Dasevicius D, Elie N, Iqbal Y, Bor C, 2014, A methodology to ensure and improve accuracy of Ki67 labelling index estimation by automated digital image analysis in breast cancer tissue., *Breast Cancer Res*. 2014; 16(2): R35., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4053156/>, 08.12.2014
- 66: Le Scodan R, Stevens D, Brain E, Floiras JL, Cohen-Solal C, De La Lande B, Tubiana-Hulin M, Yacoub S, Gutierrez M, Ali D, Gardner M, Moisson P, Villette S, Lerebours F,

- Munck JN, Labib A, 2009, Breast Cancer With Synchronous Metastases: Survival Impact of Exclusive Locoregional Radiotherapy, JCO March 20, 2009 vol. 27 no. 9 1375-1381, <http://jco.ascopubs.org/content/27/9/1375.long>, 04.01.2015
- 67: Lebeau, Kreipe, Dietel, Harbeck, Janni, Schlake, Thomssen, 2012, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 4.5 Pathomorphologische Untersuchung, S. 94-95, ISBN 978-3-86371-073-6
- 68: Lehtimäki T, Lundin M, Linder N, Sihto H, Holli K, Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V, Isola J, Joensuu H, Lundin J, 2011, Long-term prognosis of breast cancer detected by mammography screening or other methods, Breast Cancer Res. 2011; 13(6): R134. , http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3326576/#__ffn_sectitle, 11.05.2014
- 69: Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L, 2008, Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer, JCO March 10, 2008 vol. 26 no. 8 1275-1281., <http://jco.ascopubs.org/content/26/8/1275.full>, 24.05.2014
- 70: Lin C, Chien SY, Chen LS, Kuo SJ, Chang TW, Chen DR, 2009, Triple negative breast carcinoma is a prognostic factor in Taiwanese women, BMC Cancer. 2009; 9: 192., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2706258/>, 07.05.2014
- 71: Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, Blayney DW, Niland JC, Winer EP, Weeks JC, 2012, Clinicopathological Features, Patterns of Recurrence, and Survival Among Women With Triple-Negative Breast Cancer in the National Comprehensive Cancer Network, Cancer. Nov 15, 2012; 118(22): 5463–5472. , <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3611659/>, 07.05.2014
- 72: Loibl S, Dall P, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Endokrine und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms, S. 267, ISBN 978-3-86371-083-5
- 73: Marschner, Angele, Dunst, Harbeck, Possinger, Thomssen, 2012, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 5.4.3 Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms, S. 211-214, ISBN 978-3-86371-073-6
- 74: Marschner, Emons, Angele, Dunst, Harbeck, Possinger, Thomssen, 2012, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 5.4 Fernmetastasen, S. 209-210, ISBN 978-3-86371-073-6
- 75: Mittlböck M, 2006, Analyse von medizinischen Lebensdauerdaten, , http://www.meduniwien.ac.at/imc/biometrie/Lehre/Medizin/Skripten/biometrische%20software%20III/SPSS_Skriptum_Lebensdaueranalyse.pdf, 12.11.2013
- 76: Müller V, Harbeck N, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Neoadjuvante systemische Therapie des Mammakarzinoms, S. 151, 153, 160-162, ISBN 978-3-86371-083-5
- 77: Mundhenke C, Möbus V, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Nachsorge Mammakarzinom, S. 240, ISBN 978-3-86371-083-5
- 78: Mundhenke C, Möbus V, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Nachsorge Mammakarzinom, S. 240, 245, ISBN 978-3-86371-083-5
- 79: Mundhenke C, Möbus V, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Nachsorge Mammakarzinom, S. 247, ISBN 978-3-86371-083-5

- 80: National Cancer Institute, 2013, NCI Dictionary of Cancer Terms, ,
<http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=44782>, 13.10.2013
- 81: Nguyen DH, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, Lesperance M.,
 2012, Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with
 stage IV breast cancer at diagnosis?, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Sep 1;84(1):39-45.,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330986>, 04.01.2015
- 82: Nguyen DHA, Truong PT, Walter CV, Hayashi E, Christie JL, Alexander C, 2012, Limited
 M1 Disease: A Significant Prognostic Factor for Stage IV Breast Cancer, *Annals of Surgical
 Oncology* September 2012, Volume 19, Issue 9, pp 3028-3034 ,
<http://link.springer.com/article/10.1245%2Fs10434-012-2333-3>, 25.05.2014
- 83: Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Tashima R, Nakano M, Fujisue M, Toyozumi Y,
 Arima N, 2014, Prognostic significance of Ki-67 index value at the primary breast tumor in
 recurrent breast cancer., *Mol Clin Oncol.* Nov 2014; 2(6): 1062–1068. ,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4179800/>, 08.12.2014
- 84: Nitz U, Schmidt M, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und
 Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Prognoseparameter und prädiktive
 Faktoren, S. 54-55, ISBN 978-3-86371-083-5
- 85: Nitz U, Schmidt M, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und
 Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Prognoseparameter und prädiktive
 Faktoren, S. 54, ISBN 978-3-86371-083-5
- 86: Nitz U, Schmidt M, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und
 Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Prognoseparameter und prädiktive
 Faktoren, S. 52-53, ISBN 978-3-86371-083-5
- 87: Nitz U, Schmidt M, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und
 Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Prognoseparameter und prädiktive
 Faktoren, S. 52, ISBN 978-3-86371-083-5
- 88: Nitz U, Schmidt M, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und
 Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Prognoseparameter und prädiktive
 Faktoren, S. 51-52, ISBN 978-3-86371-083-5
- 89: Nitz U, Schmidt M, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und
 Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Prognoseparameter und prädiktive
 Faktoren, S. 51, ISBN 978-3-86371-083-5
- 90: Nitz U, Schmidt M, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und
 Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Prognoseparameter und prädiktive
 Faktoren, S. 50, ISBN 978-3-86371-083-5
- 91: Nitz U, Schmidt M, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und
 Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Prognoseparameter und prädiktive
 Faktoren, S. 49-50, ISBN 978-3-86371-083-5
- 92: Nitz U, Schmidt M, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und
 Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Prognoseparameter und prädiktive
 Faktoren, S. 48, ISBN 978-3-86371-083-5
- 93: Nitz U, Schmidt M, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und
 Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Prognoseparameter und prädiktive
 Faktoren, S. 47, ISBN 978-3-86371-083-5
- 94: Nitz U, Schmidt M, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und
 Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Prognoseparameter und prädiktive
 Faktoren, S. 44, ISBN 978-3-86371-083-5
- 95: O'Shaughnessy J, Romieu G, Diéras V, Byrtek M, Duenne AA, Miles D, 2010, Meta-

- Analysis of Patients with Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) from Three Randomized Trials of First-Line Bevacizumab (BV) and Chemotherapy Treatment for Metastatic Breast Cancer (MBC)., Proceedings of the 33rd Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. December 8–12, 2010, San Antonio, TX; AACR Philadelphia, PA: Abstr P6-12-03., <http://www.oncoview.tv/portals/0/linkedfiles/J.%20O%27Shaughnessy%20-%20Selected%20Abstracts.pdf>, 24.05.2014
- 96: Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, Costa A, Cardoso F; ESO-MBC Task Force, 2010, International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured?, *J Natl Cancer Inst.* 2010 Apr 7;102(7):456-63, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20220104>, 12.01.2014
- 97: Palumbo R, Sottotetti F, Riccardi A, Teragni C, Pozzi E, Quaquerini E, Tagliaferri B, Bernardo A, 2013, Which patients with metastatic breast cancer benefit from subsequent lines of treatment? An update for clinicians, *Ther Adv Med Oncol.* Nov 2013; 5(6): 334–350. , http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3799296/#__ffn_sectitle, 12.05.2014
- 98: Pater JL, Mores D, Loeb M, 1981, Survival after recurrence of breast cancer., *Can Med Assoc J.* Jun 15, 1981; 124(12): 1591–1595, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1862526/?page=3>, 15.03.2014
- 99: Pentheroudakis G, Fountzilas G, Bafaloukos D, Koutsoukou V, Pectasides D, Skarlos D, Samantas E, Kalofonos HP, Gogas H, Pavlidis N, 2006, Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women, *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Jun;97(3):237-44, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16322882>, 23.01.2014
- 100: Perez EA, Patel T, Moreno-Aspitia A, 2010, Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-negative) breast cancer., *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:261-271., <http://link.springer.com/article/10.1007/s10549-010-0824-0#page-1>, 24.05.2014
- 101: Pérez-Fidalgo JA, Pimentel P, Caballero A, Bermejo B, Barrera JA, Burgues O, Martínez-Ruiz F, Chirivella I, Bosch A, Martínez-Agulló A, Lluch A., 2011, Removal of primary tumor improves survival in metastatic breast cancer. Does timing of surgery influence outcomes?, *Breast.* 2011 Dec;20(6):548-54., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21816613>, 14.05.2014
- 102: Pogoda K, Niwinska A, Murawska M, Pienkowski T, 2013, Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients, *Med Oncol.* Mar 2013; 30(1): 388, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586394/>, 15.03.2014
- 103: Possinger, Emons, Scharl, 2012, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 4.7.2 Endokrine Therapie, S. 169-171, ISBN 978-3-86371-073-6
- 104: Prel, JB du; Röhrig B, Hommel G, Blettner M , 2010, Auswahl statistischer Testverfahren: Teil 12 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen, *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(19): 343-8; DOI: 10.3238/arztebl.2010.034, <http://www.aerzteblatt.de/archiv/74880/Auswahl-statistischer-Testverfahren-Teil-12-der-Serie-zur-Bewertung-wissenschaftlicher-Publikationen>, 11.12.2014
- 105: Rahman ZU, Frye DK, Smith TL, Asmar L, Theriault RL, Buzdar AU, Hortobagyi GN, 1999, Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy., *Cancer*, 85: 104–111., <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819990101%2985:1%3C104::AID-CNCR15%3E3.0.CO;2-R/full>, 25.05.2014
- 106: Rais G, Raissouni S, Aitelhaj M, Rais F, Naciri S, Khoyaali S, Abahssain H, Bensouda Y, Khannoussi B, Mrabti H, Errihani H, 2012, Triple negative breast cancer in Moroccan

- women: clinicopathological and therapeutic study at the National Institute of Oncology, BMC Womens Health 2012;12: 35., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3492031/>, 07.05.2014
- 107: Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO, 2007, Prognostic markers in triple-negative breast cancer, Cancer. 2007 Jan 1;109(1):25-32, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17146782>, 10.01.2014
- 108: Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, Chappuis PO, Bouchardy C, 2006, Complete Excision of Primary Breast Tumor Improves Survival of Patients With Metastatic Breast Cancer at Diagnosis, JCO June 20, 2006 vol. 24 no. 18 2743-2749., <http://jco.ascopubs.org/content/24/18/2743.full>, 25.05.2014
- 109: Regierer AC, Possinger K, 2012, B13 Mammakarzinom, Leitlinien-basierte Empfehlungen für die Praxis, http://www1.us.elsevierhealth.com/BDI/chapter_B013.php, 19.07.2014
- 110: Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, Perez EA, Yardley DA, Chan SYT, Zhou X, Phan SC, O'Shaughnessy J, 2011, RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer., J Clin Oncol 2011;29:1252-1260, http://jco.ascopubs.org/content/29/10/1252.abstract?ijkey=8fcd7a7be206e28b5746bea7c1466abbf1e67669&keytype2=tf_ipsecsha, 24.05.2014
- 111: Robert-Koch-Institut, 2012, Krebs in Deutschland: Brustdrüse, , http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile, 08.10.2014
- 112: Robert-Koch-Institut, 2014, Krebs in Deutschland, , http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c00-97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile, 08.10.2014
- 113: Rubovszky G, Udvarhelyi N, Horváth Z, Láng I, Kásler M, 2010, Triple-negative breast carcinoma--review of current literature, Magy Onkol. 2010 Dec;54(4):325-35, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21163763>, 07.05.2014
- 114: Rudan I, Skorić T, Rudan N, 1994, Breast cancer prognosis. III. Prognostic factors in patients with distant metastases (M1) at the time of diagnosis, Acta Med Croatica. 1994;48(4-5):171-4, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7534519>, 20.11.2013
- 115: Ruitkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC, 2009, Surgical resection of the primary tumor is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis., European Journal of Cancer Supplements, September 2009, Vol 7 No 2, Page 261, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19398188/>, 10.10.2014
- 116: Samiee S, Berardi P, Bouganim N, Vandermeer L, Arnaout A, Dent S, Mirsky D, Chasen M, Caudrelier JM, Clemons M., 2012, Excision of the primary tumour in patients with metastatic breast cancer: a clinical dilemma., Curr Oncol. 2012 Aug;19(4):e270-9., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410839/>, 04.01.2015
- 117: Sarangi S, Mosalpuria K, Higgins MJ, Bardia A, 2014, The Evolving Role of Circulating Tumor Cells in the Personalized Management of Breast Cancer: From Enumeration to Molecular Characterization, Current Breast Cancer Reports May 2014 , <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12609-014-0149-9>, 25.05.2014
- 118: Schlesinger-Raab A, Eckel R, Engel J, Sauer H, Löhns U, Molls M, Hölzel D, 2005, Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren, Dtsch Arztebl 2005; 102: A 2706–2714 [Heft 40], <http://www.aerzteblatt.de/archiv/48590/Metastasiertes->

- Mammakarzinom-Keine-Lebensverlaengerung-seit-20-Jahren?src=search, 29.11.2013
- 119: Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, Garber J, Perou CM, Richardson A, Sledge GW, Carey LA, 2008, Triple-negative breast cancer: risk factors to potential targets, *Clin Cancer Res.* 2008 Dec 15;14(24):8010-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088017>, 07.05.2014
- 120: Scholzen T, Gerdes J, 2000, The Ki-67 protein: From the known and the unknown, *Journal of Cellular Physiology* Volume 182, Issue 3, pages 311–322, March 2000, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/%28SICI%291097-4652%28200003%29182:3%3C311::AID-JCP1%3E3.0.CO;2-9/abstract;jsessionid=EAE92EA3EE03C95FFBEF6E59DAC398C1.f01t03>, 08.12.2014
- 121: Schütz F, Jackisch C, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, ZNS-Metastasierung, S. 325, ISBN 978-3-86371-083-5
- 122: Shigematsu H, Kawaguchi H, Nakamura Y, Tanaka K, Shiotani S, Koga C, Nishimura S, Taguchi K, Nishiyama K, Ohno S, 2011, Significant survival improvement of patients with recurrent breast cancer in the periods 2001-2008 vs. 1992-2000, *BMC Cancer.* 2011; 11: 118, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3080832/>, 12.01.2014
- 123: Sinn HP, Lück HJ, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Pathologie, S. 36, ISBN 978-3-86371-083-5
- 124: Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, Gollan CH, Bastert G, 2000, Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis, *Breast Cancer Research and Treatment* 59: 271-278, 2000., <http://link.springer.com/article/10.1023/A:1006308619659#page-1>, 25.05.2014
- 125: Solomayer EF, Fehm T, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Lokoregionäres Rezidiv, S. 258, ISBN 978-3-86371-083-5
- 126: Solomayer EF, Fehm T, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Lokoregionäres Rezidiv, S. 259, ISBN 978-3-86371-083-5
- 127: Solomayer, Thomssen, 2014, Brustkrebs Nachsorge, AGO Guidelines Breast Version 2014.1D, Seite 5, http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_17_Brustkrebs_Nachsorge.pdf, 08.12.2014
- 128: Song WJ, Kim KI, Park SH, Kwon MS, Lee Th, Park HK, An JS, 2012, The Risk Factors Influencing between the Early and Late Recurrence in Systemic Recurrent Breast Cancer., *J Breast Cancer.* 2012 Jun;15(2):218-23, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395746/>, 05.01.2014
- 129: Souchon R, Friedrichs K, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Adjuvante Strahlentherapie, S. 166-168, ISBN 978-3-86371-083-5
- 130: Souchon/Dunst, Blohmer, Budach, Hölzel, Kühn, Untch, 2012, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 4.6 Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms, S. 126-128, ISBN 978-3-86371-073-6
- 131: Springer Gabler Verlag, 2014, Stichwort: Chi-Quadrat-Test, Gabler Wirtschaftslexikon, <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Archiv/3769/chi-quadrat-test-v10.html>, 11.12.2014
- 132: Stathopoulos GP, Malamos NA, Markopoulos C, Polychronis A, Armakolas A, Rigatos S, Yannopoulou A, Kaparelou M, Antoniou P, 2014, The role of Ki-67 in the proliferation and

- prognosis of breast cancer molecular classification subtypes, *Anticancer Drugs*. Sep 2014; 25(8): 950–957., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4162382/>, 08.12.2014
- 133: Statistisches Bundesamt, 2014, Sterbefälle weiblich 2010, , <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleWeiblich.html>, 08.10.2014
- 134: Stickeler E, Schneeweiss A, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Adjuvante Chemotherapie und Antikörpertherapie, S. 143-146, ISBN 978-3-86371-083-5
- 135: Stickeler E, Schneeweiss A, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Adjuvante Chemotherapie und Antikörpertherapie, S. 134-143, ISBN 978-3-86371-083-5
- 136: Stickeler E, Schneeweiss A, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Adjuvante Chemotherapie und Antikörpertherapie, S. 134, ISBN 978-3-86371-083-5
- 137: Swenerton KD, Legha SS, Smith T, Hortobagyi GN, Gehan EA, Yap HY, Gutterman JU, Blumenschein GR, 1979, Prognostic Factors in Metastatic Breast Cancer Treated with Combination Chemotherapy, *Cancer Res* May 1979 39; 1552, <http://cancerres.aacrjournals.org/content/39/5/1552.short>, 25.05.2014
- 138: Tai P, Yu E, Vinh-Hung V, Cserni G, Vlastos G, 2004, Survival of patients with metastatic breast cancer: twenty-year data from two SEER registries, *BMC Cancer*. 2004; 4: 60, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC516777/>, 20.11.2013
- 139: Takahashi R, Toh U, Iwakuma M, Fujii T, Takenaka M, Koura K, Seki N, Kawahara A, Kage M, Ogo E, Shirouzu K, 2013, Treatment outcome in patients with stage III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, *Exp Ther Med*. 2013 Nov;6(5):1089-1095, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3820806/>, 21.11.2013
- 140: Tan AR, Swain SM, 2008, Therapeutic strategies for triple-negative breast cancer, *Cancer J*. 2008 Nov-Dec;14(6):343-51, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19060597>, 07.05.2014
- 141: Tumorregister München, 2013, Tumorzentrum München, , <http://www.tumorregister-muenchen.de/tasks.php>, 09.04.2013
- 142: Tumorregister München (TRM), 2013, Überleben (survival), , <http://www.tumorregister-muenchen.de/glossary.php>, 10.10.2013
- 143: Turner N, Pestrin M, Galardi F, De Luca F, Malorni L, Di Leo A, 2014, CanBiomarker AssessmentonCirculatingTumorCells HelpDirect TherapyinMetastatic Breast Cancer?, *Cancers* 2014, 6(2), 684-707;, <http://www.mdpi.com/2072-6694/6/2/684>, 25.05.2014
- 144: Uhm JE, Park YE, Yi SY, Cho EY, Choi YL, Lee SJ, Park MJ, Lee SH, Jun HJ, Ahn JS, Kang WK, Park K, Im YH, 2009, Treatment outcomes and clinicopathologic characteristics of triple-negative breast cancer patients who received platinum-containing chemotherapy, *International Journal of Cancer* Volume 124, Issue 6, pages 1457–1462, 15 March 2009, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.24090/full>, 24.05.2014
- 145: Untch M, von Minckwitz G, 2013, Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen, S. 119-120, ISBN 978-3-86371-083-5
- 146: Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, Noske A, Obermann E, Ohlschlegel C, Padberg B, Rakozy C, Sancho Oliver S, Schobinger-Clement S, Schreiber-Facklam H, Singer G, Tapia C, Wagner U, Mastropasqua MG, Viale G, Lehr HA, 2012, How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists., *PLoS One*. 2012; 7(5): e37379.,

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3360682/>, 08.12.2014
- 147: Weide R, Grass J, Heymann J, Pandorf A, Kleboth K, Köppler H, 2004, Outpatient Therapy in Metastatic Breast Cancer. A Retrospective Study of 90 Patients Treated in an Oncology Group Practice, *Onkologie* 2004;27:380–384 ,
<http://www.karger.com/Article/Abstract/79092>, 20.11.2013
- 148: Weide R, Mergenthaler U, Pandorf A, Arndt H, Heymann J, Thomalla J, Köppler H, 2004, Improved Survival of Patients with Metastatic Breast Cancer in Routine Care: Results of a Retrospective Study in a Community-Based Oncology Group Practice 1995–2005, *Onkologie* 2009;32:107–113, <http://www.karger.com/Article/Abstract/197360>, 20.11.2013
- 149: WHO, 2014, Breast Cancer: Prevention and Control, ,
<http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>, 08.10.2014
- 150: Zhang J, Wang Y, Yin Q, Zhang W, Zhang T, Niu Y, 2013, An associated classification of triple negative breast cancer: the risk of relapse and the response to chemotherapy, *Int J Clin Exp Pathol.* 2013; 6(7): 1380-1391.,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3693204/>, 07.05.2014
- 151: Ziegler A, Lange S, Bender R, 2007a, *Dtsch Med Wochenschr, Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode*, S. e37, ISBN ISSN 0012-0472
- 152: Ziegler A, Lange S, Bender R, 2007a, *Dtsch Med Wochenschr, Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode*, S. e36, ISBN ISSN 0012-0472
- 153: Ziegler A, Lange S, Bender R, 2007b, *Dtsch Med Wochenschr, Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test*, S. e44, ISBN ISSN: 0012-0472
- 154: Ziegler A, Lange S, Bender R, 2007b, *Dtsch Med Wochenschr, Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test*, S. e43, ISBN ISSN: 0012-0472
- 155: Ziegler A, Lange S, Bender R, 2007b, *Dtsch Med Wochenschr, Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test*, S. e42, ISBN ISSN: 0012-0472
- 156: Ziegler A, Lange S, Bender R, 2007b, *Dtsch Med Wochenschr, Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test*, S. e39, ISBN ISSN: 0012-0472
- 157: Ziegler A, Lange S, Bender R, 2007b, *Dtsch Med Wochenschr, Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test*, S. e40, ISBN ISSN: 0012-0472

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die Altersverteilung des Studienkollektivs (Mittelwerte in Jahren).....	31
Abbildung 2: Gesamtüberleben des Studienkollektivs (n=364).....	57
Abbildung 3: Gesamtüberleben seit Erstdiagnose (OAS) (n=364).....	58
Abbildung 4: Intervall von Erstdiagnose bis zum Lokalrezidiv (n=220).....	59
Abbildung 5: Intervall von Erstdiagnose bis zur Fernmetastasierung (n=196).....	60
Abbildung 6: Intervall zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidives bis zur Fernmetastasierung (n=196).....	61
Abbildung 7: Überleben des Studienkollektivs ab Fernmetastasierung (n=340).....	62
Abbildung 8: Überleben ab Zeitpunkt der Fernmetastasierung (n=340).....	63
Abbildung 9: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose (n=340).....	64
Abbildung 10: Überlebenszeit sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose (n=220).....	65
Abbildung 11: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Alter bei Fernmetastasierung (n=340).....	66
Abbildung 12: Überlebenszeit primär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Alter bei Fernmetastasierung (n=144).....	67
Abbildung 13: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Alter bei Fernmetastasierung (n=196).....	68
Abbildung 14: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Menopausenstatus (n=338).....	69
Abbildung 15: Überlebenszeit sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom Menopausenstatus bei Erstdiagnose (n=196).....	70
Abbildung 16: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom Menopausenstatus bei Erstdiagnose (n=196).....	71
Abbildung 17: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Studienteilnahme (n=340).....	72
Abbildung 18: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom Auftreten eines bilateralem, metachronem Mammakarzinoms im Verlauf (n=220).....	73
Abbildung 19: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer familiären Disposition (n=270).....	74
Abbildung 20: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit von einer familiären Disposition (n=166).....	75
Abbildung 21: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von vorausgehenden Malignomen (n=220).....	76
Abbildung 22: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Grading bei Erstdiagnose (n=319).....	77
Abbildung 23: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Grading bei Erstdiagnose (n=187).....	78
Abbildung 24: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom Grading bei Erstdiagnose (n=210).....	79
Abbildung 25: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initialem T-Stadium (n=316).....	80
Abbildung 26: Überlebenszeit primär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialen T-Stadium	

(n=123).....	81
Abbildung 27: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initialen T-Stadium (n=193).....	82
Abbildung 28: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialen T-Stadium (n=217).....	83
Abbildung 29: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialen T-Stadium (n=217).....	83
Abbildung 30: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initialen N-Stadium (n=285).....	84
Abbildung 31: Überlebenszeit primär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialen N-Stadium (n=100).....	85
Abbildung 32: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initialen N-Stadium (n=185).....	86
Abbildung 33: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialem N-Stadium (n=208).....	87
Abbildung 34: Überlebenszeit des Gesamtkollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initial negativem Nodalstatus (n=287).....	88
Abbildung 35: Überlebenszeit des Gesamtkollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initialem Nodalstatus (n=287).....	89
Abbildung 36: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialem N-Stadium (n=208).....	90
Abbildung 37: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Anzahl entfernter Lymphknoten (n=196).....	91
Abbildung 38: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Anzahl metastasierter Lymphknoten (n=340).....	93
Abbildung 39: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Anzahl metastasierter Lymphknoten (n=196).....	94
Abbildung 40: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von initialem UICC-Stadium (n=325).....	96
Abbildung 41: Gesamtüberleben des Kollektivs ab Erstdiagnose in Abhängigkeit vom initialem UICC-Stadium (n=325).....	97
Abbildung 42: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus (n=318).....	98
Abbildung 43: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus bei Erstdiagnose (n=209).....	99
Abbildung 44: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit des Östrogenrezeptorstatus des Rezidivs (n=116).....	100
Abbildung 45: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initialen Progesteronrezeptorstatus(n=318).....	101
Abbildung 46: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialen Progesteronrezeptorstatus (n=209).....	102
Abbildung 47: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Progesteronrezeptorstatus des Rezidivs (n=316).....	103
Abbildung 48: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom initialem Her2-Rezeptorstatus (n=290).....	104
Abbildung 49: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit vom initialem Her2-Rezeptorstatus (n=181).....	105
Abbildung 50: Überleben ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Triple-Negativität	

(n=312).....	106
Abbildung 51: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen extensiven Carcinoma in situ-Komponente (n=189).....	108
Abbildung 52: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der initialen Fokalität (n=208).....	109
Abbildung 53: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen brusterhaltenden Therapie (n=305).....	110
Abbildung 54: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit von einer brusterhaltenden Therapie (n=216).....	111
Abbildung 55: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen Mastektomie (n=305).....	112
Abbildung 56: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen Mastektomie (n=193).....	113
Abbildung 57: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter in Abhängigkeit von einer initialen Mastektomie (n=216).....	114
Abbildung 58: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen Operation der Axilla (n=306).....	115
Abbildung 59: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen Operation der Axilla (n=306).....	115
Abbildung 60: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer operativen Therapie (n=338).....	116
Abbildung 61: Überlebenszeit primär Metastasierter in Abhängigkeit von einer operativen Therapie (n=144).....	117
Abbildung 62: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen Chemotherapie (n=338).....	118
Abbildung 63: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen endokrinen Therapie (n=340).....	119
Abbildung 64: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen endokrinen Therapie (n=340).....	119
Abbildung 65: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von einer initialen Strahlentherapie (n=340).....	120
Abbildung 66: Überlebenszeit primär Metastasierter in Abhängigkeit von einer initialen Radiatio (n=144).....	121
Abbildung 67: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten eines Lokalrezidivs (n=339).....	122
Abbildung 68: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter ab Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Auftreten eines Lokalrezidivs (n=220).....	123
Abbildung 69: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten eines intramammären Rezidivs (n=339).....	124
Abbildung 70: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten eines Brustwandrezidivs nach Mastektomie (n=339).....	125
Abbildung 71: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten regionaler Lymphknotenmetastasen (n=339).....	126
Abbildung 72: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten von Knochenmetastasen (n=340).....	128
Abbildung 73: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten von Metastasen in Lunge und/oder Pleura (n=340).....	129
Abbildung 74: Überlebenszeit sekundär Metastasierter ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit	

vom Auftreten von Metastasen in Lunge und/oder Pleura (n=196).....	130
Abbildung 75: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten von Lebermetastasen (n=340).....	131
Abbildung 76: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Metastasierung des Gehirns und/oder Meningen (n=340).....	132
Abbildung 77: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Metastasierung der Haut außerhalb des lokoregionären Bereichs (n=340).....	133
Abbildung 78: Überlebenszeit sekundär Metastasierter in Abhängigkeit einer Hautmetastasierung außerhalb des lokoregionären Bereichs (n=196).....	134
Abbildung 79: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von Metastasen an sonstigen Lokalisationen (n=340).....	135
Abbildung 80: Überlebenszeit primär Metastasierter in Abhängigkeit von Metastasen an sonstigen Lokalisationen (n=144).....	136
Abbildung 81: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Anzahl der Lokalisationen der Metastasen (n=340).....	137
Abbildung 82: Überlebenszeit des Gesamtkollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Anzahl an Metastasenlokalisationen (n=340).....	138
Abbildung 83: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter ab ED in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasenlokalisationen (n=220).....	139
Abbildung 84: Überlebenszeit des Kollektivs ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Auftreten der Fernmetastasierung vor dem Jahr 2001 (n=340).....	140
Abbildung 85: Gesamtüberleben sekundär Metastasierter ab ED in Abhängigkeit vom Auftreten der Fernmetastasierung vor dem Jahr 2001 (n=220).....	141
Abbildung 86: Überlebenszeit primär Metastasierter in Abhängigkeit von einer operativen Therapie (n=144).....	163

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: pT-Klassifikation [Kreienberg et al. 2012 [60].....	7
Tabelle 2: pN-Klassifikation [Kreienberg et al. 2012 [58].....	8
Tabelle 3: M-Klassifikation [Kreienberg et al. 2012 [59].....	8
Tabelle 4: UICC-Stadieneinteilung [Kreienberg et al. 2012 [58].....	9
Tabelle 5: Todeseintritt und Todesursache der Patientinnen.....	29
Tabelle 6: Altersverteilung des Studienkollektivs in Jahren.....	29
Tabelle 7: Alter der Patientinnen: Einteilung der Gruppen.....	30
Tabelle 8: Altersverteilung bei Erstdiagnose.....	31
Tabelle 9: Altersverteilung bei Fernmetastasierung.....	31
Tabelle 10: Menopausenstatus der Patientinnen.....	32
Tabelle 11: Studienteilnahme der Patientinnen.....	32
Tabelle 12: Patientinnen mit bilateralem Mammakarzinom.....	33
Tabelle 13: Patientinnen mit genetischer Disposition.....	34
Tabelle 14: Patientinnen im Zusammenhang mit anderen Malignomen.....	35
Tabelle 15: Verteilung des Grading der Mammakarzinome.....	36
Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung des Grading beim Rezidiv.....	37
Tabelle 17: Tumorausdehnung im Studienkollektiv.....	38
Tabelle 18: Nodalstatus im Studienkollektiv.....	39
Tabelle 19: Anzahl untersuchter Lymphknoten: Einteilung der Gruppen.....	39
Tabelle 20: Verteilung der Patientinnen mit entfernten Lymphknoten.....	40
Tabelle 21: Verteilung der Patientinnen nach metastasierten Lymphknoten.....	41
Tabelle 22: Verteilung entfernter und metastasierter Lymphknoten (n=255) in Anzahl der Lymphknoten.....	42
Tabelle 23: Verteilung der Hormonrezeptoren.....	43
Tabelle 24: Verteilung der Hormonrezeptoren des Rezidivs.....	44
Tabelle 25: Her2-Status der Mammakarzinome.....	44
Tabelle 26: Triple-negative Mammakarzinome.....	45
Tabelle 27: Extensive Carcinoma in situ – Komponente.....	45
Tabelle 28: Anzahl der Karzinomherde.....	46
Tabelle 29: Übersicht erhaltener Therapiemaßnahmen im Studienkollektiv.....	47
Tabelle 30: Patientinnen mit brusterhaltender Therapie bei Erstdiagnose.....	47
Tabelle 31: Patientinnen mit Mastektomie bei Erstdiagnose.....	48
Tabelle 32: Operative Entfernung axillärer Lymphknoten bei Erstdiagnose.....	49
Tabelle 33: Operative Versorgung der Patientinnen bei Erstdiagnose.....	49
Tabelle 34: Patientinnen mit Chemotherapie bei Erstdiagnose.....	50
Tabelle 35: Patientinnen mit endokriner Therapie bei Erstdiagnose.....	50
Tabelle 36: Patientinnen mit Strahlentherapie bei Erstdiagnose.....	51
Tabelle 37: Patientinnen mit Lokalrezidiv im Verlauf.....	51
Tabelle 38: Aufteilung der Lokalrezidive nach Lokalisation.....	52
Tabelle 39: Lokalisationen der Fernmetastasen.....	54
Tabelle 40: Häufigkeiten der Anzahl der Metastasenlokalisationen.....	55
Tabelle 41: Häufigkeit des Auftretens von Fernmetastasen.....	55
Tabelle 42: Signifikant unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen, *ohne zeitliche Reihenfolge,	

Mehrfachnennungen möglich.....	56
Tabelle 43: Überleben in Monaten ab Zeitpunkt der Fernmetastasierung (n=340).....	63
Tabelle 44: Überlebenszeit ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Alter bei M1 in Monaten (n=144).....	66
Tabelle 45: Überlebenszeit ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Alter bei M1 in Monaten (n=196).....	67
Tabelle 46: Überlebenszeit ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Menopausenstatus bei ED in Monaten (n=142).....	69
Tabelle 47: Überlebenszeit ab Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Menopausenstatus bei ED in Monaten (n=220).....	70
Tabelle 48: Signifikante Prognosefaktoren für das Overall survival ab Fernmetastasierung (n=364).....	142
Tabelle 49: Signifikante Einflussfaktoren in der Cox-Regression nach der Likelihoodquotienten-Methode (n=239) in der multivariaten Analyse.....	144
Tabelle 50: Signifikante Einflussfaktor in der Cox-Regression nach der Likelihoodquotienten-Methode (n=79) bei der multivariaten Analyse mit Hormonrezeptorstatus des Rezidivs.....	145
Tabelle 51: Überlebenswahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben des Studienkollektivs (n=364).....	147
Tabelle 52: Überlebenswahrscheinlichkeit für das Überleben ab dem Auftreten von Fernmetastasen (n=340).....	152
Tabelle 53: Overall survival primär Metastasierter in Abhängigkeit der Lokaltherapie (n=144).....	164
Tabelle 54: Häufigkeitsverteilungen und Signifikanz zwischen primär und sekundär metastasierten nach Chi-Quadrat-Test, 1n=78, 2n=255, *ohne zeitliche Reihenfolge, Mehrfachnennungen möglich.....	199
Tabelle 55: Overall survival des Studienkollektivs ab Fernmetastasierung in Monaten (n=364).....	199
Tabelle 56: Overall survival des Studienkollektivs ab Fernmetastasierung (in Monaten) 1n=78, 2n=24, 3n=15,4n=116,5n=109, *ohne zeitliche Reihenfolge, Mehrfachnennungen möglich.....	205
Tabelle 57: Overall survival und progressfreies Überleben sekundär metastasierter Mammakarzinome ab Erstdiagnose (n=220), 1n=78, 2n=24, 3n=15,4n=116,5n=109, *ohne zeitliche Reihenfolge, Mehrfachnennungen möglich.....	209
Tabelle 58: Übersicht über einzelne Untergruppen des Gesamtkollektiv mit signifikantem Überlebensvorteil.....	210
Tabelle 59: Übersicht über Untergruppen einiger Hauptfaktoren mit signifikantem Überlebensvorteil für Frauen mit primär metastasiertem Mammakarzinom.....	211
Tabelle 60: Übersicht über Untergruppen einiger Hauptfaktoren mit signifikantem Überlebensvorteil für Frauen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom.....	212

9. Anhang

9.1 Häufigkeitsverteilungen und Signifikanz zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinomen

In folgender Tabelle sind die Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen Einflussfaktoren des Studienkollektivs dargestellt.

Faktoren		Primär M1		Sekundär M1		Chi-Quadrat Verteilungen		Gesamtkollektiv	
		%	n	%	n	p-Wert	Signifikant	%	n
Tumorbedingter Tod	eingetreten	74,3	107	81,4	179	0,424	-	78,6	286
Alter bei ED	<40 Jahre	6,3	9	12,7	28	0,077	-	10,2	37
	40-60 Jahre	43,8	63	45,9	101			45,1	164
	>60 Jahre	50,0	72	41,4	91			44,8	163
Alter bei Fernmetastasierung	<40 Jahre	6,3	9	5,5	12	0,885	-	5,8	21
	40-60 Jahre	43,8	63	38,6	85			40,7	148
	>60 Jahre	50,0	72	49,1	108			49,5	180
	Keine Angabe	-	-	6,8	15			4,1	15
Menopausenstatus	prämenopausal	22,2	32	29,5	65	0,284	-	26,6	97
	Perinmenopausal	2,8	4	3,6	8			3,3	12
	postmenopausal	73,6	106	66,8	147			69,5	253
Studienteilnahme	positiv	11,1	16	21,8	48	0,009	X	17,7	64
Bilaterales Mammakarzinom	Synchron	6,9	10	2,3	5	0,028	X	4,1	15
	Kontralateral vorher	2,2	8	1,4	3	0,180	-	2,2	8
	Kontralateral im Verlauf	0	0	10,9	24	0,000	X	6,6	24
Familiäre Disposition positiv	Brustkrebs	6,9	10	14,1	31	0,009	X	11,3	41
	Andere Malignome	6,9	10	10,5	23			9,1	33
Mammakarzinom in Verbindung mit anderen Malignomen	Malignom vorher	2,8	4	5,0	11	0,531	-	4,1	15
	Malignom im Verlauf	2,1	3	3,2	7	0,297	-	2,7	10
Grading bei ED	G1	3,5	5	2,3	5	0,754	-	2,7	10
	G2	28,5	41	30,0	66			29,4	107
	G3	59,7	86	63,2	139			61,8	225
Grading des	G1	0	0	2,9	1	0,790	-	0,2	1

Faktoren		Primär M1		Sekundär M1		Chi-Quadrat Verteilungen		Gesamtkollektiv	
		%	n	%	n	p-Wert	Signifikant	%	n
Rezidivs ¹	G2	31,3	5	31,4	11			31,4	16
	G3	68,8	11	56,7	23			66,7	34
Tumorausdehnung	T0	0,7	1	0,9	2	0,000	X	0,8	3
	T1	9,0	13	30,5	67			22,0	80
	T2	27,1	39	47,3	104			39,3	143
	T3	9,7	14	10,5	23			10,2	37
	T4	38,9	56	9,5	21			21,2	77
Nodalstatus bei Erstdiagnose	N0	11,1	16	31,8	70	0,008	X	23,6	86
	N1	33,3	48	40,5	89			37,6	137
	N2	14,3	52	13,2	29			14,3	52
	N3	9,0	13	9,1	20			9,1	33
Lymphknoten entfernt	1-3	4,9	7	1,8	4	0,000	X	3,0	11
	4-9	5,6	8	8,2	18			7,1	26
	10-15	19,4	28	34,5	76			28,6	104
	16-22	12,5	18	29,1	64			22,5	82
	>22	2,1	3	13,2	29			8,8	32
	Keiner entfernt	41,7	60	5,5	12			19,8	72
	Keine Angabe	13,9	20	7,7	17			10,2	37
Lymphknoten metastasiert ²	1-3	21,9	14	26,7	51	0,000	X	25,5	65
	4-9	28,1	18	20,9	40			22,7	58
	10-15	18,8	12	10,5	20			12,5	32
	16-22	9,4	6	6,3	12			7,1	18
	>22	1,6	1	4,2	8			3,5	9
	keine	20,3	13	31,4	60			28,6	73
UICC-Stadium bei ED	IA			7,1	26	-	-	-	
	IIA			15,7	57				
	IIB			14,3	52				
	IIIA			9,1	33				
	IIIB			4,7	17				
	IIIC			5,2	19				
	IV	39,6	144	-	-				
Östrogenrezeptor bei ED	positiv	74,3	107	57,3	126	0,000	X	64,0	233

Faktoren		Primär M1		Sekundär M1		Chi-Quadrat Verteilungen		Gesamtkollektiv	
		%	n	%	n	p-Wert	Signifikant	%	n
Östrogen-rezeptor beim Rezidiv ⁴	positiv	14,6	21	25,5	56	0,191	-	21,2	77
Progesteron-rezeptor bei ED	positiv	52,1	75	48,6	107	0,311	-	50,0	182
Progesteron-rezeptor beim Rezidiv ⁴	positiv	8,3	12	18,6	41	0,865	-	14,6	53
Her2-Status (CISH/FISH bei 2+ teilweise vorhanden)	Negativ, 1+	52,8	76	51,8	114	0,155	-	52,2	190
	2+	18,8	27	10,5	23			13,7	50
	3+	18,8	27	20,0	44			19,5	71
Triple-Negativität	positiv	8,3	12	22,3	49	0,000	X	16,8	61
Carcinoma in situ (EIC) bei ED	DCIS	13,2	19	29,5	65	0,001	X	23,1	84
	LCIS	0,7	1	1,4	3			1,1	4
Fokalität bei ED	positiv	29,2	42	35,9	79	0,909	-	33,2	121
Operation	BET	18,8	27	43,6	96	0,000	X	33,8	123
	Mastektomie	39,6	57	53,2	117	0,573	-	47,8	174
	OP Axilla	44,4	64	86,8	191	0,000	X	70,1	255
	OP bei ED	58,3	84	96,4	212	0,000	X	81,3	296
Chemotherapie bei ED	erhalten	51,4	74	65,0	143	0,015	X	59,6	217
Endokrine Therapie bei ED	erhalten	69,4	100	51,4	113	0,001	X	58,5	213
Radiatio bei ED		41,7	60	66,8	147	0,000	X	56,9	207
Lokalrezidiv*	ja	16,0	23	45,5	100	0,000	X	33,8	123
	Intramammär	2,8	4	21,8	48	0,000	X	14,3	52
	Brustwand-rezidiv	6,9	10	20,0	44	0,001	X	14,8	54
	Regionale LK	7,6	11	15,0	33	0,037	X	12,1	44
Metastasierung des Knochens*	positiv	76,4	110	52,3	115	0,000	X	61,8	225
Metastasierung von Lunge/Pleura*	positiv	43,8	63	46,4	102	0,624	-	45,3	165
Metastasierung der Leber*	positiv	51,4	74	47,7	105	0,494	-	49,2	179
Metastasierung von Gehirn/ Meningen*	positiv	16,0	23	26,8	59	0,015	X	22,5	82
Metastasierung von	positiv	16,0	23	18,2	40	0,586	-	17,3	63

Faktoren		Primär M1		Sekundär M1		Chi-Quadrat Verteilungen		Gesamtkollektiv	
		%	n	%	n	p-Wert	Signifikant	%	n
Haut außerhalb lokoregionärem Bereich*									
Metastasierung sonstiger Lokalisationen*	positiv	42,4	61	40,0	88	0,654	-	40,9	149
Anzahl der Metastasierungslokalisationen	1	27,8	40	35,0	77	0,676	-	32,1	117
	2	25,7	37	23,2	51			24,2	88
	3	24,3	35	22,3	49			23,1	84
	4	18,1	26	15,0	33			16,2	59
	5	4,2	6	4,5	10			4,4	16
Eintritt der Fernmetastasierung vor 2001	≤ 2000	16,7	24	3,6	8	0,000	X	8,8	32
	≥ 2001	83,3	120	85,5	188			84,6	308

Tabelle 54: Häufigkeitsverteilungen und Signifikanz zwischen primär und sekundär metastasierten nach Chi-Quadrat-Test, ¹n=78, ²n=255, *ohne zeitliche Reihenfolge, Mehrfachnennungen möglich

9.2 Overall survival des Studienkollektivs ab Erstdiagnose

In folgender Tabelle findet sich das Overall survival des Studienkollektivs ab Erstdiagnose.

Faktoren	Primär M1		Sekundär M1		Gesamt		
	OS n=144		OS n=220		OS n=364		
	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	p-Wert
Ab Erstdiagnose	33	50,4	61	86,0	47	74,8	-
Primäre vs. sekundäre Fernmetastasen	33	50,4	61	86,0	47	74,8	0,000

Tabelle 55: Overall survival des Studienkollektivs ab Fernmetastasierung in Monaten (n=364)

9.3 Overall survival des Studienkollektivs ab Fernmetastasierung

In folgender Tabelle finden sich das Overall survival des Studienkollektivs mit dem jeweiligen Einflussfaktor und dem Ergebnis der univariaten Analyse tabellarisch aufgelistet. Die Tabelle zeigt jeweils die Daten für das Gesamtkollektiv sowie für primäre und sekundäre Fernmetastasierung.

Faktoren	Ab Fernmetastasierung	Primär M1			Sekundär M1			Gesamt				
		OS n=144			OS n=196			OS n=340				
		Median	Mittelwert	p-Wert	Median	Mittelwert	p-Wert	Median	Mittelwert	p-Wert		
Überleben ab Fernmetastasierung		33	50,5	-	16	33,9	-	23	41,2	-		
Primäre vs. sekundäre Fernmetastasen		33	50,5	-	16	33,9	-	23	41,2	0,001		
Alter bei ED	<40 Jahre	21	36,7	0,314	21	44,2	0,000	21	44,9	0,000		
	40-60 Jahre	36	55,9		26	45,5		30	49,8			
	>60 Jahre	29	44,8		9	17,5		23	41,2			
Alter bei Fernmetastasierung	<40 Jahre	21	36,7	0,314	21	43,7	0,003	21	41,7	0,003		
	40-60 Jahre	36	55,9		26	43,8		30	48,9			
	>60 Jahre	29	44,8		11	23,0		17	33,3			
Menopausenstatus	Prämenopausal	32	53,0	0,751	32	45,7	0,020	26	49,1	0,066		
	Perimenopausal	57	61,3		57	36,4		29	44,7			
	Postmenopausal	31	48,1		31	27,8		21	37,1			
Studienteilnahme	positiv	24	64,7	0,191	24	35,2	0,358	26	44,7	0,351		
Bilaterales Mammakarzinom	Synchron	23	42,3	0,814	13	10,4	0,890	18	31,6	0,548		
	Kontralateral vorher	17	26,8	0,502	21	57,7	0,298	17	47,5	0,694		
	Kontralateral im Verlauf	-	-	-	19	36,0	0,412	19	36,0	0,937		
Familiäre Disposition	Brustkrebs	29	57,189	0,531	0,609	15	21,9	0,292	21	31,1	0,181	0,406

Faktoren		Primär M1			Sekundär M1			Gesamt		
Ab Fernmetastasierung		OS n=144			OS n=196			OS n=340		
		Median	Mittelwert	p-Wert	Median	Mittelwert	p-Wert	Median	Mittelwert	p-Wert
positiv	Andere Malignome	31	34,1	0,459	11	42,8		27	40,9	0,783
Mammakarzinom in Verbindung mit anderen Malignomen	Malignom vorher	4	67,0	0,726	11	10,0	0,033	11	34,8	0,140
	Malignom im Verlauf	18	19,7	0,970	7	10,3	0,185	13	15,0	0,069
Grading bei ED	G1	57	58,1	0,203	37	65,2	0,017	57	79,5	0,010
	G2	33	53,4		27	41,6		29	47,4	
	G3	31	46,8		13	27,1		18	35,8	
Grading des Rezidivs ¹	G1	-	-	0,876	40	40,0	0,187	40	40,0	0,409
	G2	75	74,2		21	52,0		54	60,1	
	G3	60	73,4		11	23,8		18	41,9	
Tumor- ausdehnung	T0	123	123,0	0,016	13	27,5	0,029	123	86,3	0,110
	T1	36	56,2		26	48,8		28	50,5	
	T2	55	72,0		13	27,9		21	41,7	
	T3	25	31,6		15	24,0		18	26,4	
	T4	25	36,9		11	19,9		22	33,2	
Tumor- ausdehnung des Rezidivs ²	T0	-	-	0,684	-	-	0,023	-	-	0,069
	T1	91	101,0		40	68,5		80	80,1	
	T2	35	99,5		11	56,0		35	74,8	
	T3	75	75,0		11	57,5		75	63,3	
	T4	22	61,5		4	7,2		12	22,7	
Nodalstatus bei Erstdiagnose	N0	49	63,0	0,077	16	34,7	0,094	21	40,9	0,040
	N1	36	49,9		19	35,5		29	41,0	
	N2	22	29,4		15	23,2		17	26,4	
	N3	25	33,8		11	12,6		13	23,8	
Nodalstatus I	cN0/pN0	49	63,0	0,147	17	34,0	0,581	21	40,0	0,514
	cN+/ pN1- pN3	30	44,5		16	31,0		22	37,0	
Nodalstatus II	cN0/pN0/p N1 (1-3)	57	62,8	0,011	21	38,6	0,030	24	44,8	0,025

Faktoren		Primär M1			Sekundär M1			Gesamt		
Ab Fernmetastasierung		OS n=144			OS n=196			OS n=340		
		Median	Mittelwert	p-Wert	Median	Mittelwert	p-Wert	Median	Mittelwert	p-Wert
	cN+/pN (4-n)	29	39,9		15	23,3		18	31,8	
Gruppe entfernter LK bei ED	1-3 LK	84	60,9	0,209	5	21,5	0,025	84	51,1	0,062
	4-9 LK	42	70,2		16	31,3		30	43,8	
	10-15 LK	47	58,5		17	30,6		22	39,6	
	16-22 LK	17	40,3		24	41,0		24	44,2	
	>22 LK	75	59,0		12	20,2		12	24,2	
	keiner	28	45,5		46	57,5		29	48,2,2	
	Keine Angabe	29	35,3		9	15,3		13	27,0	
Gruppe metastasierte LK bei ED	1-3 LK	61,4	57	0,438	26	42,3	0,062	31	47,8	0,143
	4-9 LK	51,1	32		16	26,5		24	34,8	
	10-15 LK	46,1	33		7	22,2		18	31,3	
	16-22 LK	58,7	17		7	17,1		14	41,9	
	>22 LK	27	27		15	21,1		15	21,9	
	Keine Metastase	67,4	75		21	37,8		21	44,0	
	keiner	45,5	28		46	57,5		29	48,2	
	Keine Angabe	35,2	29		9	15,3		13	27,0	
Nodalstatus des Rezidivs ³	N0	91,0	91	0,918	17	54,7	0,759	17	63,8	0,266
	N1	-	-		2	24,0		2	24,0	
	N2	87,0	75		16	16,0		22	69,3	
	N3	-	-		12	15,0		12	15,0	
UICC-Stadien Erstdiagnose	IA	-	-	0,000	48,6	24	0,060	24	48,6	0,000
	IB	-	-		-	-		-	-	
	IIA	-	-		40,4	22		22	40,4	
	IIB	-	-		27,2	13		13	27,2	
	IIIA	-	-		21,7	14		14	21,7	
	IIIB	-	-		24,7	16		16	24,7	
	IIIC	-	-		13,2	11		11	13,2	

Faktoren		Primär M1			Sekundär M1			Gesamt			
Ab Fernmetastasierung		OS n=144			OS n=196			OS n=340			
		Median	Mittelwert	p-Wert	Median	Mittelwert	p-Wert	Median	Mittelwert	p-Wert	
	IV	50,5	33		-	-		-	-		
Östrogenrezeptor bei ED	positiv	41	56,2	0,000	26	44,3	0,000	33	50,3	0,000	
Östrogenrezeptor beim Rezidiv ⁴	positiv	54	68,7	0,129	37	49,6	0,007	40	55,6	0,001	
Progesteronrezeptor bei ED	positiv	47	63,3	0,000	24	45,4	0,000	33	53,5	0,000	
Progesteronrezeptor beim Rezidiv ⁴	positiv	75	84,6	0,033	40	51,1	0,046	44	59,7	0,007	
Her2-Status (CISH/FISH bei 2+ teilweise vorhanden)	Negativ, 1+	32	42,2	0,272	12	22,8	0,126	21	31,7	0,033	
	2++	41	58,1		18	31,9		27	47,0		
	3++	35	51,9		21	35,9		25	43,9		
Her2-Status Rezidiv ⁵ (CISH/FISH bei 2+ teilweise vorhanden)	Negativ, 1+	60	75,4	0,066	25	37,9	0,335	30	46,4	0,128	
	2++	17	23,0		21	35,2		21	34,2		
	3++	35	70,2		29	55,2		35	59,9		
Triple-Negativität	positiv	5	9,4	0,000	4	8,8	0,000	5	8,9	0,000	
Carcinoma in situ (EIC) bei ED	DCIS	34	63,3	0,532	18	38,3	0,371	25	45,8	0,559	
	LCIS	40	42,0		30	32,7		30	35,0		
Fokalität bei ED	positiv	32	57,2	0,518	21	30,4	0,600	27	41,0	0,999	
Operation	BET	49	63,5	0,130	21	44,8	0,008	27	50,1	0,017	
	Mastektomie	38	49,4	0,589	16	25,4	0,018	19	36,5	0,081	
	OP Axilla	42	57,7	0,094	17	33,7	0,187	22	40,5	0,247	
	Operative Therapie	Keine	25	34,2	0,003	9	8,0	0,035	23	32,9	0,246
		BET/Mastektomie und Axilla	42	59,1		17	34,5		22	42,4	
	Nur axilla	85	104,0		2	2,0		85	78,5		

Faktoren		Primär M1			Sekundär M1			Gesamt		
Ab Fernmetastasierung		OS n=144			OS n=196			OS n=340		
		Median	Mittelwert	p-Wert	Median	Mittelwert	p-Wert	Median	Mittelwert	p-Wert
Chemotherapie bei ED	erhalten	30	46,3	0,364	16	30,4	0,551	21	36,8	0,129
Endokrine Therapie bei ED	erhalten	42	54,9	0,003	25	35,8	0,024	33	45,8	0,000
Radiatio bei ED	erhalten	42	57,7	0,049	17	36,2	0,244	25	43,4	0,180
Lokalrezidiv*	ja	55	68,8	0,092	18	37,1	0,350	24	44,7	0,387
	Intramammär	60	65,5	0,391	17	39,0	0,423	18	42,4	0,725
	Brustwandrezidiv	42	74,0	0,224	21	30,6	0,977	25	42,2	0,953
	Regionale LK	44	65,6	0,342	21	41,1	0,425	30	47,8	0,387
Metastasierung des Knochens*	positiv	36	50,9	0,671	21	36,4	0,153	29	43,7	0,041
Metastasierung von Lunge/Pleura*	positiv	25	43,7	0,246	11	23,9	0,004	18	32,0	0,003
Metastasierung der Leber	positiv	33	49,1	0,686	24	35,2	0,213	26	41,2	0,607
Metastasierung von Gehirn/Meningen*	positiv	29	35,5	0,076	13	29,0	0,287	16	30,5	0,028
Metastasierung von Haut außerhalb lokoregionärem Bereich*	positiv	31	47,7	0,170	12	22,9	0,088	23	36,0	0,762
Metastasierung sonstiger Lokalisationen*	positiv	29	39,1	0,028	21	30,6	0,947	25	34,7	0,138
Anzahl Lokalisation Fernmetastasen I	1	36	60,0	0,283	13	39,8	0,875	18	49,3	0,318
	2	41	53,4		13	35,8		24	43,6	
	3	25	38,9		22	26,7		22	32,1	
	4	34	48,9		15	29,1		25	38,6	
	5	29	27,2		11	28,8		29	28,2	
Anzahl Lokalisation	1	36	60,0	0,180	13	39,8	0,347	28	49,3	0,147
	>1	32	46,7		18	30,1		24	37,6	

Faktoren		Primär M1			Sekundär M1			Gesamt		
Ab Fernmetastasierung		OS n=144			OS n=196			OS n=340		
		Median	Mittelwert	p-Wert	Median	Mittelwert	p-Wert	Median	Mittelwert	p-Wert
Fernmetastasen II										
Eintritt der Fernmetastasierung vor 2001	≤ 2000	38	47,6	0,930	34	58,4	0,170	38	50,6	0,231
	≥ 2001	31	49,4		16	31,5		22	39,0	

Tabelle 56: Overall survival des Studienkollektivs ab Fernmetastasierung (in Monaten) ¹n=78, ²n=24, ³n=15, ⁴n=116, ⁵n=109, *ohne zeitliche Reihenfolge, Mehrfachnennungen möglich

9.4 Overall survival und progressfreies Überleben der sekundär metastasierten Patientinnen ab Erstdiagnose

Im folgenden Kapitel wird tabellarisch das Overall survival und das progressfreie Überleben bis zum Lokal- und/oder Fernrezidiv (je nachdem was früher eintrat) der sekundär metastasierten Mammakarzinome ab Erstdiagnose, in Abhängigkeit von den einzelnen Einflussfaktoren in der univariaten Analyse, dargestellt.

Faktor		Sekundär M1					
		OS n=220			PFS (ED->Lokalrezidiv) n=220		
		Mittelwert	Median	p-Wert	Mittelwert	Median	p-Wert
Overall survival		61	86,0		-	-	-
ED bis Lokalrezidiv		-	-		38,0	25	-
ED bis Fernmetastasierung		-	-		45,4	29	-
Lokalrezidiv bis Fernmetastasierung		-	-		7,6	0	-
Alter bei ED	<40 Jahre	71	96,1	0,000	46,4	27	0,022
	40-60 Jahre	81	108,2		54,8	36	
	>60 Jahre	40	56,7		34,7	24	
Alter bei Fernmetastasierung	<40 Jahre	55	64,4	0,472	27,1	19	0,408
	40-60 Jahre	74	87,9		39,2	29	
	>60 Jahre	49	77,2		46,8	27	

Faktor		Sekundär M1					
		OS n=220			PFS (ED->Lokalrezidiv) n=220		
		Mittelwert	Median	p-Wert	Mittelwert	Median	p-Wert
Menopausenstatus	prämenopausal	97	110,1	0,006	54,3	41	0,117
	perimenopausal	74	111,5		61,8	31	
	postmenopausal	50	75,0		39,0	25	
Studienteilnahme	positiv	54	80,6	0,673	37,0	24	0,270
Bilaterales Mamma-karzinom	Synchron	63	53,2	0,219	42,6	54	0,964
	Kontralateral vorher	17	26,8	0,603	15,7	15	0,380
	Kontralateral im Verlauf	123	136,7	0,004	63,6	53	0,105
Familiäre Disposition positiv	Brustkrebs	61	75,4	0,443	48,4	19	0,828
	Andere Malignome	88	92,4	0,804	36,0	31	
Mammakarzinom in Verbindung mit anderen Malignomen	Malignom vorher	20	53,8	0,060	35,7	13	0,338
	Malignom im Verlauf	48	78,7	0,097	28,9	24	0,356
Grading bei ED	G1	83	137,8	0,000	63,8	41	0,000
	G2	97	112,6		60,6	46	
	G3	42	66,9		32,4	20	
Grading des Rezidivs ¹	G1	162	162,0	0,040	122,0	122	0,018
	G2	115	141,4		92,8	48	
	G3	34	66,0		30,5	19	
Tumorausdehnung	T0	24	68,0	0,082	40,5	11	0,409
	T1	94	113,6		57,6	39	
	T2	52	73,4		38,8	26	
	T3	63	74,0		44,2	48	
	T4	37	77,8		39,8	16	
Tumorausdehnung des Rezidivs ²	T0	-	-	0,051	-	-	0,451
	T1	115	145,7		71,8	56	
	T2	232	174,5		106,3	96	
	T3	91	107,0		41,0	19	
	T4	32	43,8		29,0	15	
Nodalstatus bei Erstdiagnose	N0	61	96,4	0,000	49,8	25	0,003
	N1	82	91,4		48,3	39	

Faktor	Ab Erstdiagnose	Sekundär M1					
		OS n=220			PFS (ED->Lokalrezidiv) n=220		
		Mittelwert	Median	p-Wert	Mittelwert	Median	p-Wert
	N2	41	67,0		33,2	16	
	N3	32	36,6		20,1	19	
Nodalstatus I	cN0/pN0	61	96,2	0,400	50,1	25	0,654
	cN+/ pN1-pN3	56	79,2		41,4	27	
Nodalstatus II	cN0/pN0/pN1 (1-3)	77	96,8	0,004	52,6	31	0,003
	cN+/pN (4-n)	41	66,4		32,5	24	
Gruppe entfernter LK bei ED	1-3 LK	61,4	67	0,070	23,8	29	0,165
	4-9 LK	59,6	52		25,8	22	
	10-15 LK	81,1	56		44,2	29	
	16-22 LK	105,9	71		55,1	29	
	>22 LK	58,4	40		33,1	25	
	keiner	107,2	88		45,0	36	
	Keine Angabe	95,2	79		57,6	41	
Gruppe metastasierte LK bei ED	1-3 LK	99,2	91	0,010	54,8	49	0,006
	4-9 LK	70,0	56		29,2	24	
	10-15 LK	56,3	35		34,8	14	
	16-22 LK	36,7	30		19,4	16	
	>22 LK	66,0	34		35,5	25	
	Keine LK-Metastase	102,2	55		52,7	25	
	Kein LK entfernt	107,2	88		45	36	
	Keine Angabe	95,2	79		57,6	41	
Nodalstatus des Rezidivs ³	N0	20,6,3	232	0,051	150,5	96	0,084
	N1	63,3	21		37,5	18	
	N2	32,0	32		15,0	15	
	N3	81,3	87		55,7	56	
UICC-Stadium bei ED	IA	139,1	95	0,000	76,5	48	0,006
	IIA	84,7	67		44,6	27	
	IIB	80,8	62		44,5	31	
	IIIA	68,9	41		34,2	20	
	IIIB	85,2	41		41,2	16	

Faktor		Sekundär M1						
		OS n=220			PFS (ED->Lokalrezidiv) n=220			
		Mittelwert	Median	p-Wert	Mittelwert	Median	p-Wert	
	IIC	36,9	34		19,8	19		
Östrogenrezeptor bei ED	positiv	102,5	87	0,000	51,3	41	0,000	
Östrogenrezeptor beim Rezidiv ⁴	positiv	130,4	115	0,000	69,2	52	0,000	
Progesteronrezeptor bei ED	positiv	102,7	83	0,000	51,8	41	0,000	
Progesteronrezeptor beim Rezidiv ⁴	positiv	132,5	115	0,005	71,4	52	0,007	
Her2-Status (CISH/FISH bei 2+ teilweise vorhanden)	Negativ, 1+	59,3	43	0,060	33,0	22	0,086	
	2++	82,9	72		47,6	37		
	3++	68,6	63		29,7	19		
Her2-Status Rezidiv ⁵ (CISH/FISH bei 2+ teilweise vorhanden)	Negativ, 1+	108,2	94	0,749	59,2	40	0,218	
	2++	91,9	88		45,6	41		
	3++	87,3	67		31,8	26		
Triple-Negativität	positiv	32,6	24	0,000	19,9	14	0,000	
Carcinoma in situ (EIC) bei ED	DCIS	69,9	55	0,860	33,8	24	0,537	
	LCIS	97,7	101		57	56		
Fokalität bei ED	positiv	71,2	67	0,564	36,1	29	0,857	
Operation	BET	108,2	83	0,001	58,9	29	0,006	
	Mastektomie	71,5	44	0,007	37,8	24	0,024	
	OP Axilla	83,1	56	0,187	43,4	26	0,533	
	Operative Therapie	Keine	18,0	22	0,000	9,7	12	0,003
		BET/Mastektomie und Axilla	86,5	62		45,1	28	
	Nur Axilla	28,0	21		16,0	14		
Chemotherapie bei ED	erhalten	73,6	53	0,007	38,7	25	0,019	
Endokrine Therapie bei ED	erhalten	89,3	83	0,033	47,3	41	0,026	
Radiatio bei ED	erhalten	86,9	61	0,925	46,7	27	0,545	
Lokalrezidiv*	ja	101,9	86	0,006	52,4	35	0,075	

Faktor	Ab Erstdiagnose	Sekundär M1					
		OS n=220			PFS (ED->Lokalrezidiv) n=220		
		Mittelwert	Median	p-Wert	Mittelwert	Median	p-Wert
	Intramammär	114,1	97	0,007	63,1	48	0,015
	Brustwandrezidiv	96,5	56	0,397	41,3	24	0,652
	Regionale LK	102,9	86	0,307	50,7	40	0,232
Metastasierung des Knochens*	positiv	91,2	74	0,204	49,4	37	0,081
Metastasierung von Lunge/Pleura*	positiv	66,9	52	0,001	36,7	24	0,024
Metastasierung der Leber	positiv	82,9	62	0,791	39,7	27	0,274
Metastasierung von Gehirn/ Meningen*	positiv	65,6	39	0,009	27,2	19	0,000
Metastasierung von Haut außerhalb lokoregionärem Bereich*	positiv	70,2	45	0,169	32,0	20	0,029
Metastasierung sonstiger Lokalisationen*	positiv	87,3	79	0,626	42,1	33	0,851
Anzahl Lokalisation Fernmetastasen I	1	106,4	74	0,240	60,3	32	0,053
	2	81,1	64		39,2	26	
	3	70,4	50		34,3	20	
	4	72,9	81		37,8	25	
	5	81,3	39		37,5	33	
Anzahl Lokalisation Fernmetastasen II	1	106,4	74	0,029	60,3	32	0,004
	>1	75,9	60		37,1	26	
Eintritt der Fernmetastase vor 2001	≤ 2000	98,5	83	0,485	38,3	31	0,953
	≥ 2001	82,8	56		43,6	27	

Tabelle 57: Overall survival und progressfreies Überleben sekundär metastasierter Mammakarzinome ab Erstdiagnose (n=220), ¹n=78, ²n=24, ³n=15, ⁴n=116, ⁵n=109, *ohne zeitliche Reihenfolge, Mehrfachnennungen möglich

9.5 Übersicht signifikanter Einflussfaktoren auf das Überleben einzelner Untergruppen des Gesamtkollektivs

Im Folgenden sind diejenigen Einflussfaktoren aufgelistet, die zwar als Gesamtfaktor nicht zwingend einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Studienpatientinnen ab dem Eintreten der Fernmetastasierung hatten, jedoch einzelne Untergruppen aufwiesen, für die ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben berechnet werden konnte. Eine Übersicht dieser Untergruppen ist nachfolgender Tabelle zu entnehmen.

Hauptfaktor		Untergruppe mit signifikantem Überlebensvorteil	Untergruppe mit signifikantem Überlebensnachteil
Alter bei Erstdiagnose		40-60 Jahre	> 60 Jahre
Alter bei Fernmetastasierung		40-60 Jahre	> 60 Jahre
Menopausenstatus		Prämenopausal	Postmenopausal
Grading bei Erstdiagnose		Gut differenziert (G1) Mäßig differenziert (G2)	Schlecht differenziert (G3)
T-Klassifikation Erstdiagnose	bei	T1-Tumor	T3-Tumor
N-Klassifikation Erstdiagnose	bei	N1-Status	N2-Status N3-Status
Entfernte Lymphknoten		1-3 Lymphknoten 16-22 Lymphknoten Keine Lymphknoten entfernt	≥ 23 Lymphknoten
		Keiner entfernt	Ohne Angabe
Metastasierte Lymphknoten		Keiner entfernt 1-3 Lymphknoten	Ohne Angabe
UICC		IA IIA	IIIC
		IV	IIB IIIA IIIB IIIC
Her2-Rezeptorstatus Erstdiagnose	bei	Zweifach positiv (2+)	Keine Her2-Expression/1+

Tabelle 58: Übersicht über einzelne Untergruppen des Gesamtkollektiv mit signifikantem Überlebensvorteil

9.5.1 Primär metastasiertes Mammakarzinom

In diesem Kapitel soll ein tabellarischer Überblick über einzelne Untergruppen der Hauptfaktoren und mit ihnen gekoppelte, statistisch signifikante Überlebensvorteile für die Frauen des Kollektivs mit primär metastasiertem Mammakarzinom gegeben werden. Auch hier muss kein signifikanter Einfluss des Hauptfaktors auf das Gesamtkollektiv vorliegen.

Hauptfaktor		Untergruppe mit signifikantem Überlebensvorteil	Untergruppe mit signifikantem Überlebensnachteil
T-Klassifikation Erstdiagnose	bei	T2-Tumor	T3-Tumor T4-Tumor
N-Klassifikation Erstdiagnose	bei	N0-Status	N2-Status
Entfernte Lymphknoten		10-15 Lymphknoten	Keine Angabe zu entfernten Lymphknoten
Metastasierte Lymphknoten		1-3 Lymphknoten	Keine Angabe zu metastasierten Lymphknoten
Her2-Rezeptorstatus Rezidivs	des	Einfach positiv (1+)	Zweifach positiv (2+)
Operative Therapie		Mit Operation	Ohne Operation
		Mit Lymphknotenexzision	Ohne Operation
Radiatio		Mit Radiatio	Ohne Radiatio
Fernmetastasen		Keine Metastasen außerhalb von Knochen, Lunge/Pleura, Leber, Gehirn/Meningen, Haut	Mit Metastasen an weiteren Lokalisationen

Tabelle 59: Übersicht über Untergruppen einiger Hauptfaktoren mit signifikantem Überlebensvorteil für Frauen mit primär metastasiertem Mammakarzinom

9.5.2 Sekundär metastasiertes Mammakarzinom

In diesem weiteren Kapitel geht es nun um Untergruppen der Hauptfaktoren, die das Überleben ab Fernmetastasierung der Frauen mit sekundär metastasierten Mammakarzinome maßgeblich beeinflussten. Auch hier soll eine Tabelle einen Überblick über die einzelnen Untergruppen mit statistisch signifikantem Einfluss geben, unabhängig davon, ob die jeweiligen Hauptfaktoren einen signifikanten Einfluss auf das Überleben des Gesamtkollektivs ab Fernmetastasierung hatten.

Hauptfaktor	Untergruppe mit signifikantem Überlebensvorteil	Untergruppe mit signifikantem Überlebensnachteil
Alter bei Erstdiagnose	< 40 Jahre 40-60 Jahre	> 60 Jahre
Alter bei Fernmetastasierung	40-60 Jahre	> 60 Jahre
Menopausenstatus	Prämenopausal	Postmenopausal
Zustand nach anderem Malignom	Ohne anderes Malignom	Mit anderem Malignom
Grading bei Erstdiagnose	Mäßig differenziert (G2)	Schlecht differenziert (G3)
T-Klassifikation bei Erstdiagnose	T1-Tumor	T2-Tumor T3-Tumor T4-Tumor
T-Klassifikation des Rezidivs	T1-Tumor	T4-Tumor
N-Klassifikation bei Erstdiagnose	N1-Status	N3-Status
Entfernte Lymphknoten	16-22 Lymphknoten	≥ 23 Lymphknoten Ohne Angabe
	Keine entfernt	≥ 23 Lymphknoten Ohne Angabe
Metastasierte Lymphknoten	1-3 Lymphknoten	Ohne Angabe
	Keine entfernt	4-9 Lymphknoten 16-22 Lymphknoten Ohne Angabe
Nodalstatus II	cN0/pN0/pN1 (1-3)	cN+/pN (4-n)
Östrogenrezeptorstatus des Rezidivs	Positiv	Negativ
Mastektomie	Ohne Mastektomie	Mit Mastektomie

Tabelle 60: Übersicht über Untergruppen einiger Hauptfaktoren mit signifikantem Überlebensvorteil für Frauen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom

10. Danksagung

Ein großes Dankeschön gilt meiner Doktormutter Frau Univ.-Prof. Dr. med. M. Kiechle für die Überlassung des Dissertationsthemas, die kritischen Fragen, das wertvolle Feedback und das entgegengebrachte Vertrauen. Besonderer Dank gebührt Ihrer Chefsekretärin Frau A. Maier, die mich immer kurzfristig unterstützt hat und bei wichtigen organisatorischen Dingen mit Rat und Tat zur Seite stand. Für Ihre Unterstützung bei der Datensammlung als Grundlage dieser Dissertation danke ich Frau Dr. med. U. Schwarz-Boeger. Frau L. Wolff danke ich für Ihre Unterstützung bei dem Einholen der Melderegisterauskünfte.

Ohne die umfassende Unterstützung meiner Familie, insbesondere meiner Eltern, Geschwister und Großeltern, wäre mein Studium der Humanmedizin und diese Dissertation nicht möglich gewesen. Mein großer und unendlicher Dank gilt Euch.

Meinem Partner danke ich für die unentwegte Unterstützung und Geduld, die mitgetragenen Entbehrungen, die gekonnten Ablenkungen und die schönen Stunden der letzten Jahre.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem tollen Freundeskreis, bei jedem Einzelnen, für die vielen lieben Worte, eurem Verständnis und die Motivation für das Studium und die Dissertation, bedanken.

Danke sagen möchte ich auch Herrn C. Kuntscher für seine Beratung bei statistischen Fragen und allen, noch nicht genannten Unterstützern.