

Aus der Klinik für Gynäkologie und Brustzentrum am Campus Charité Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Das invasiv lobuläre Mammakarzinom und der Einfluss
pathologischer Parameter des Primärtumors auf die Risikoerhöhung
von Metastasierung**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marta Irena Cimachowicz
aus Wałbrzych

Datum der Promotion: 4. März 2022

Vorwort

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in folgenden Kongressbeiträgen:

1. Karsten MM, Jank P, Cimachowicz M, Ingold-Heppner B, Oesterreich S, Sander S, Machleidt A, von Waldenfels G, Denkert C, Blohmer JU. Clinical and Histological Characteristics of Peritoneal Metastases of ILC. Vortrag 05.-09.12.2017 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)
2. Jank P, Cimachowicz M, Krajewska M, Sander S, Taube E, Denkert C, Blohmer JU, Karsten MM. Clinical and histological characteristics of invasive lobular breast cancer and their metastases. Poster 28.06.2019 Senologiekongress

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Zusammenfassung.....	VII
Abstract.....	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Die weibliche Brust.....	1
1.2 Das invasiv lobuläre Mammakarzinom	2
1.2.1 Epidemiologie	2
1.2.1.1 Ätiologie	4
1.2.1.2 Lebensalter.....	4
1.2.1.3 Hormonelle und reproduktive Faktoren	4
1.2.1.4 Genetische Faktoren und familiäre Prädisposition	5
1.2.1.5 Vorbelastung der Brust	6
1.2.1.6 Lebensstil	8
1.2.1.7 Umweltfaktoren.....	10
1.2.2 Pathologie und Charakteristika	10
1.2.3 Klassifikation.....	11
1.2.3.1 Anatomische Klassifikation	11
1.2.3.2 Histologischer Grad.....	14
1.2.3.3 Molekulare Subtypen	16
1.2.4 Therapie des invasiv lobulären Mammakarzinoms	17
1.2.4.1 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten	18
1.2.4.1.1 Chemotherapie	18
1.2.4.1.2 Endokrine Therapie.....	19
1.2.4.1.3 Antikörpertherapie.....	21
1.2.4.2 operative Therapiemöglichkeiten	22
1.2.4.3 Radiatio	23
1.2.4.4 Komplementärmedizinische Verfahren	23
1.2.5 Prognose.....	23
1.3 Sexualhormone und Rezeptoren.....	26
1.3.1 Estrogene.....	26
1.3.2 Estrogenrezeptoren.....	28
1.3.3 Progesteron	28
1.3.4 Progesteronrezeptoren	29
1.4 HER2/neu	29
1.5 Ki-67.....	30
2 Fragestellung	31
3 Material und Methoden	32
3.1 Studiendesign.....	32
3.2 Datenerhebung und Kriterien	32
3.2.1 Patientenrekrutierung.....	32
3.2.2 Charakteristika.....	35
3.3 Statistische Auswertung	37

4	Ergebnisse	39
4.1	Das gesamte Patientinnenkollektiv	39
4.2	Verteilung und Vergleich von metastasierten und nicht metastasierten Patientinnen	41
4.2.1	Alter bei Erstdiagnose	41
4.2.2	Verteilung nach dem ER-Status	45
4.2.3	Verteilung nach dem PR-Status	47
4.2.4	Verteilung nach dem HER2-Status	48
4.2.5	Verteilung nach Ki-67	50
4.2.6	Verteilung nach Subtypen	51
4.2.7	Verteilung nach dem Grading	53
4.2.8	Verteilung nach der T-Klassifizierung	54
4.2.9	Verteilung nach der N-Klassifizierung	56
4.2.10	Verteilung nach dem V-Status	58
4.2.11	Verteilung nach dem R-Status	60
4.3	Metastasierte Patientinnen	62
4.3.1	Lokalisation der Metastasen	62
4.3.2	Unterschied im ER-Status/PR-Status/Ki-67-Status zwischen Primarius und Metastase	63
5	Diskussion	67
5.1	Verteilung nach Alter bei Erstdiagnose	67
5.2	Verteilung nach dem Hormonrezeptor-Status	67
5.3	Verteilung nach dem HER2-Status	68
5.4	Verteilung nach dem Proliferationsmarker Ki-67	69
5.5	Verteilung nach den molekularen Subtypen	70
5.6	Verteilung nach dem Grading	70
5.7	Verteilung nach dem Tumorstadium	71
5.8	Metastasierungsorte	72
5.9	Unterschied des Rezeptorstatus	73
5.10	Limitationen	74
5.11	Fazit und Schlussfolgerung	74
6	Quellenverzeichnis	76
7	Eidesstattliche Versicherung	97
8	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	98
9	Lebenslauf	99
10	Publikationsliste	101
10.1	Kongressvorträge	101
10.2	Kongressposter	101
11	Danksagung	102

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Makroskopische Anatomie der Mamma im Sagittalschnitt [3].....</i>	<i>1</i>
<i>Abbildung 2: Absolute Zahlen (Y-Achse) der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, Deutschland 1999-2016/17 (X-Achse), Prognose (Inzidenz) bis 2020 [6]... 2</i>	<i>2</i>
<i>Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, Deutschland 2015-2016 je 100.000 [6].....</i>	<i>3</i>
<i>Abbildung 4: Klassischer Typ und Varianten des invasiv lobulären Karzinoms [13] S. 50</i>	<i>3</i>
<i>Abbildung 5: Syndrome und Gene mit hohem Risiko der Entwicklung eines Mammakarzinoms [30]</i>	<i>6</i>
<i>Abbildung 6: Brustkrebsrisiko bei Frauen vor und nach der Menopause, in Abhängigkeit vom BMI [18]</i>	<i>9</i>
<i>Abbildung 7: TNM-Klassifikation (7. Auflage nach WHO) [7]</i>	<i>13</i>
<i>Abbildung 8: Stadieneinteilung nach UICC [7]</i>	<i>14</i>
<i>Abbildung 9: Nottingham-Grading / Elston-Ellis-Modifikation [16].....</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 10: Aromataseinhibitoren nach Klasse und Typ [105].....</i>	<i>20</i>
<i>Abbildung 11: Sterblichkeitsrate von NST (schwarz) und ILC (rot) nach Differenzierungsgrad nach fünf Jahren [125]</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 12: Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren [89].....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 13: Flussdiagramm zur Patientinnenrekrutierung.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 14: Alter der Gesamtpopulation bei Erstdiagnose</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 15: Verteilung der molekularen Subtypen der Gesamtpopulation in %.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 16: Grading der Gesamtpopulation</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 17: Alter der Gesamtpopulation bei Erstdiagnose</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 18: Alter der beiden Kohorten bei Erstdiagnose.....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 19: Alter der Gesamtpopulation bei Erstdiagnose in Jahren</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 20: Alter der beiden Kohorten bei Erstdiagnose in Jahren – metastasierten Patientinnen (rot) und der nichtmetastasierten Patientinnen (gelb)</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 21: ER-Status beider Kohorten bei Erstdiagnose.....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 22: PR-Status beider Kohorten bei Erstdiagnose.....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 23: HER2-Status beider Kohorten bei Erstdiagnose</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 24: Ki-67 beider Kohorten bei Erstdiagnose.....</i>	<i>51</i>

<i>Abbildung 25: Verteilung der molekularen Subtypen der beider Kohorten.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 26: Grading beider Kohorten bei Erstdiagnose</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 27: T-Klassifizierung beider Kohorten bei Erstdiagnose.....</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 28: N-Klassifizierung beider Kohorten bei Erstdiagnose</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 29: V-Klassifizierung beider Kohorten bei Erstdiagnose</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 30: R-Klassifizierung beider Kohorten bei Erstdiagnose</i>	<i>61</i>
<i>Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung der Metastasierungsorte</i>	<i>63</i>
<i>Abbildung 32: Unterschied im ER-Status zwischen Primarius und Metastase in Zunahme und Abnahme in %</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung 33: Unterschied im PR-Status zwischen Primarius und Metastase in Zunahme und Abnahme in %</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung 34: Unterschied im Vorliegen des Proliferationsindex Ki-67 zwischen Primarius und Metastase in Zunahme und Abnahme in %</i>	<i>66</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms [90].....</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 2: Verarbeitete Fälle</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 3: ER-Status Häufigkeitsverteilung der Gesamtpopulation.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 4: PR-Status Häufigkeitsverteilung der Gesamtpopulation.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 5: HER2-Status Häufigkeitsverteilung der Gesamtpopulation.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 6: Ki-67 Häufigkeitsverteilung der Gesamtpopulation.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der T-Klassifizierung der Gesamtpopulation</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der N-Klassifizierung beider Kohorten.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der N-Klassifizierung der Gesamtpopulation.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der N-Klassifizierung beider Kohorten.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der V-Klassifizierung der Gesamtpopulation</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der V-Klassifizierung beider Kohorten.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der R-Klassifizierung der Gesamtpopulation.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der R-Klassifizierung beider Kohorten.....</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Metastasierungsorte.....</i>	<i>62</i>

Abkürzungsverzeichnis

AF	Aktivierungsfunktion
Als	Aromataseinhibitoren
ALH	atypische lobuläre Neoplasie
BEO	brusterhaltende Operation
BMI	Body-Mass-Index
CBG	Cortisol bindendes Globulin
CI	Konfidenzintervall
CISH	Chromogene-in-situ-Hybridisierung
ED	Einzeldosis
ER	Estrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GD	Gesamtdosis
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HRT	Hormonersatztherapie
HVL	Hypophysenvorderlappen
ICH	Immunhistochemie
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IgG	Immunglobulin G
ILC	invasiv lobuläres Karzinom
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LN	lobuläre intraepitheliale Neoplasie
NST	invasiv duktales Karzinom
PgR/PR	Progesteronrezeptor
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SERD	selektive Estrogenrezeptor-Down-Regulator
SERM	selektiven Estrogenrezeptor-Modulatoren
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
TDLU	terminale dukto-lobuläre Einheit
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF-A	Vascular Endothelial Growth Factor A

Zusammenfassung

Fragestellung: Das invasiv lobuläre Mammakarzinom (ILC) ist eine Subgruppe des Mammakarzinoms und gehört somit zur häufigsten malignen Tumorerkrankung und der häufigsten Krebstodesursache der Frau. Etwa eine von vier am Mammakarzinom erkrankten Frauen entwickelt im Laufe ihres Lebens Metastasen. Ob und welche Faktoren das Risiko der Metastasierung steigern, ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Diese Arbeit untersucht die Rolle der pathologischen Parameter des ILC hinsichtlich einer möglichen Risikoerhöhung zur Entwicklung von Fernmetastasen.

Methodik: Es wurden retrospektiv Daten von 834 Frauen untersucht, die zwischen 2007 und 2017 an einem ILC erkrankt waren und deren Daten in der Datenbank der Pathologie der Charité Berlin gespeichert wurden. Es ergab sich eine Fallgruppe aus 190 Patientinnen mit Fernmetastasen und eine Kontrollgruppe mit 644 Patientinnen ohne Fernmetastasen. Das Alter bei Erstdiagnose sowie pathologische Parameter, wie Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, der Proliferationsfaktor Ki-67, Grading und Staging wurden erhoben und verglichen.

Ergebnisse: Im untersuchten Patientinnenkollektiv hatten 22,5 % (n = 190) der Patientinnen zum Zeitpunkt der Datenauswertung Fernmetastasen und 77,5 % (n = 644) der Patientinnen hatten keine. Das mediane Alter von Patientinnen mit Fernmetastasen war bei Erstdiagnose signifikant niedriger als von Patientinnen ohne Fernmetastasen (58 vs. 63 Jahre, $p < 0,001$). Patientinnen ohne Fernmetastasen zeigten im Vergleich zu metastasierten Patientinnen signifikant häufiger einen positiven Estrogenrezeptorstatus (98,0 % vs. 93,3 %, $p = 0,011$). Zwischen den beiden Kohorten gab es signifikante Unterschiede im Grading ($p = 0,006$) und im Vorkommen der molekularen Subtypen ($p < 0,001$). Sowohl hinsichtlich der Tumorausdehnung ($p < 0,001$) als auch in Bezug auf den Nodalstatus ($p < 0,001$) zeigte sich bei den metastasierten Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine höhere Tumormast. Bei metastasierten Patientinnen war eine Blutgefäßinvasion 5,3-fach ($p = 0,001$) und ein Resektionsrand mit malignen Tumorzellen 2,9-fach ($p = 0,007$) häufiger als bei Patientinnen ohne Fernmetastasen. Es konnte kein signifikanter Unterschied im positiven Progesteronrezeptorstatus (77,3 % vs. 71,9 %, $p =$

0,266), in Bezug auf HER2-Negativität (90,0 % vs. 92,3 %, $p = 0,47$) sowie auf die Expression des Proliferationsmarkers Ki-67 ($p = 0,37$) nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: In dieser Studie wurde die Rolle der pathologischen Parameter des Primärtumors für die Risikoerhöhung einer Metastasierung untersucht. Es wurden signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne Fernmetastasierung nachgewiesen. Anhand der Erkenntnis darüber welche der Parameter die Risikoerhöhung einer Metastasierung signifikant steigern, kann beim Vorliegen entsprechender Parameter eine individuelle Nachsorge geplant werden, um die Entstehung von Fernmetastasen frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können.

Abstract

Introduction: The invasive lobular breast cancer (ILC) is a breast cancer subtype found in 10-15 % of all breast cancer cases. One of four women with ILC will develop metastasis over the course of her life. This thesis examines the role of the pathological parameters of the ILC with regard to a possible increase in the risk of developing distant metastases.

Methods: Data from 834 women who were treated for ILC and were registered at the database of pathology at the Charité Berlin between 2007 and 2017 were examined retrospectively. The total population was divided into the case group included patients with metastasis and the control group included patients without metastasis. The age at diagnosis and pathologic parameters like hormone receptors, HER2, the proliferation marker Ki-67, tumor grading and staging were examined and compared.

Results: The study included 77,5 % (n = 644) patients without metastasis and 22,5 % (n = 190) with metastasis. The median age at initial diagnosis of the patients with metastasis was significantly lower than the median age of the patients without metastasis (58 vs. 63 years, $p < 0,001$). Patients without metastasis showed significantly more often a positive estrogen receptor status than metastatic patients (98,0 % vs. 93,3 %, $p = 0,011$). There are significant differences between the Grading ($p = 0,006$) and the molecular subtypes ($p < 0,001$). With regard to the extent of the tumor ($p < 0,001$) and the nodal status ($p < 0,001$), metastatic patients had a higher tumor burden. The invasion of blood vessels in metastatic patients was 5.3 times ($p = 0,001$) and a resection margin with malignant tumor cells 2.9 times more frequent ($p = 0,007$) than in patients without metastasis. There was no significant difference in the positive progesterone receptor status (77,3 % vs. 71,9 %, $p = 0,266$), with regard to HER2 negativity (90,0 % vs. 92,3 %, $p = 0,47$) as well as the expression of the proliferation marker Ki-67 ($p = 0,37$).

Conclusion: The study shows the role of the pathological parameters of the ILC for an increasing risk of developing distant metastasis. There are significant differences between patients with and without metastasis. Based on the knowledge about which of the examined parameters significantly increase the risk of metastasis, individual follow-

up care can be planned if the relevant parameters are present, to identify and treat the development of distant metastasis at an early stage.

1 Einleitung

1.1 Die weibliche Brust

Die Mamma einer erwachsenen Frau setzt sich aus Drüsenepithel (etwa 15 % vor der Menopause, danach etwa 5 %), sowie Stroma, welches aus Bindegewebe und einem individuell unterschiedlichen Anteil an Fettgewebe besteht, zusammen [1][2][3]. Die Größe der Mamma ist von der Genetik abhängig, aber auch vom Körperbau und dem Ernährungszustand der Frau [4]. Durch den Einfluss der Sexualhormone Progesteron und Estrogen, die mit Einsetzen der Pubertät gebildet werden, kommt es zur Proliferation von Endstücken und Gängen [1][5]. Mehrere Endstücke, die sog. Acini bilden ein Drüsenläppchen, den sog. Lobulus. Ein Drüsenlappen, der sog. Lobi, bildet sich wiederum aus mehreren Lobuli. In ihrer Gesamtzahl von 15-20 Lobi münden diese über den Milchgang, den Ductus lactiferus, auf der Mamillenoberfläche [1][5]. Die Mamma liegt größtenteils dem Musculus pectoralis major auf und ist im Gesunden gegenüber der Fascia pectoralis superficialis leicht verschieblich [1][3].

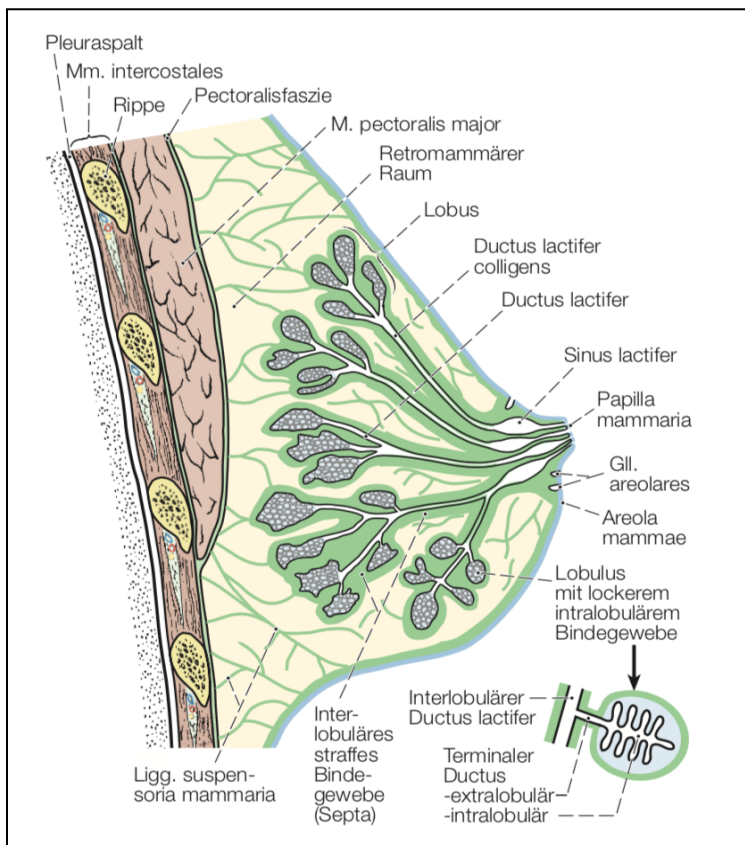


Abbildung 1: Makroskopische Anatomie der Mamma im Sagittalschnitt [3]

Nur während der Schwangerschaft und Stillzeit erreicht die Mamma ihre volle strukturelle Reife und Funktionalität. Dann besteht sie fast vollständig aus Drüsengewebe. Nach der Laktation bilden sich Acini und Drüsen zurück. Mit Einsetzen der Menopause und dem damit verbundenen Abfall der Hormonspiegel schreitet die Rückbildung voran, das Gangsystem und einzelne Lobuli bleiben jedoch erhalten [2][5].

1.2 Das invasiv lobuläre Mammakarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Laut dem Krebsregister des Robert-Koch-Instituts (RKI) sind 2016 in Deutschland 68.950 Frauen und 710 Männern neu an Brustkrebs erkrankt (Abbildung 2). 18.570 Frauen, sowie 166 Männer starben 2016 infolge dieser Krebserkrankung. Mit knapp 69.000 Neuerkrankungen jährlich ist das Mammakarzinom gemäß dem Krebsregister, die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland. Das Lebenszeitrisiko belief sich 2016 auf 12,2 %, dies entsprach einer von acht Frauen. Das Sterberisiko betrug 3,6 %, was einer von 28 Frauen entsprach [6].

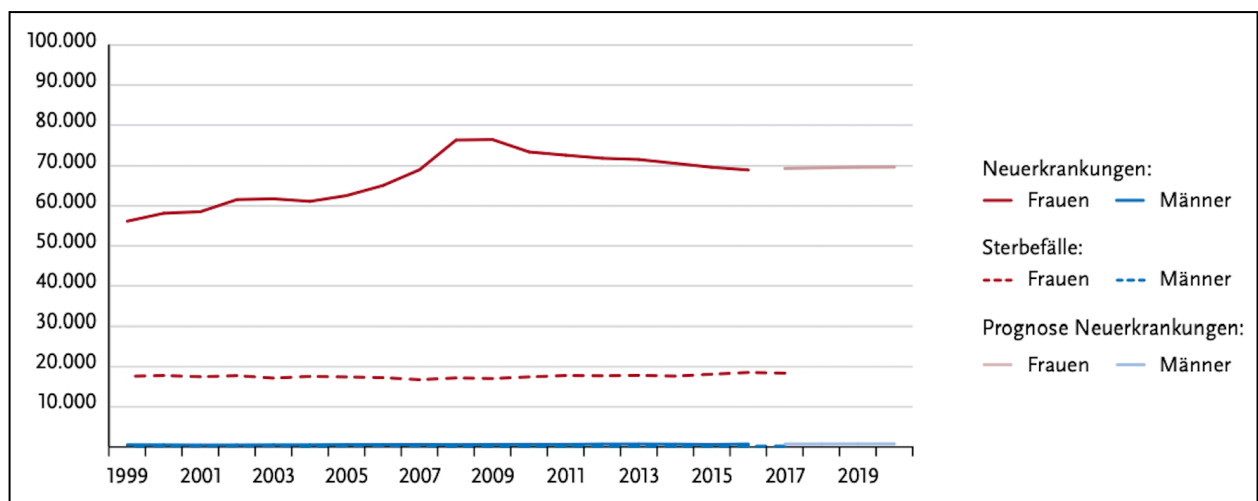


Abbildung 2: Absolute Zahlen (Y-Achse) der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, Deutschland 1999-2016/17 (X-Achse), Prognose (Inzidenz) bis 2020 [6]

Das mittlere Erkrankungsalter in der westlichen Welt beträgt 65 Jahre. Ab dem 42. Lebensjahr steigt die Erkrankungswahrscheinlichkeit deutlich an [7]. 80 % der Patientinnen sind bei Erstdiagnose zwischen 45 und 83 Jahre alt (Abbildung 3) [8].

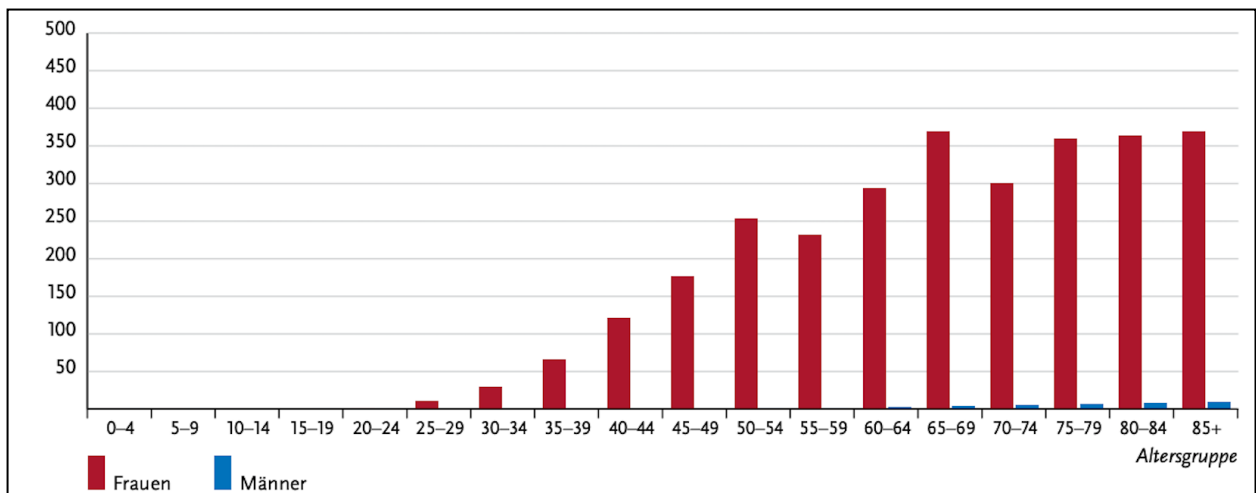


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, Deutschland 2015-2016 je 100.000 [6]

Das invasiv lobuläre Mammakarzinom (ILC) ist nach dem invasiv duktalem Mammakarzinom (no special type, NST) mit 10-15 % der gesamten Mammakarzinome, der zweithäufigste Typ der invasiven Mammakarzinome [9]. Das ILC umfasst die klassische Form sowie Varianten mit solider, pleomorpher, alveolärer, sehr selten auch tubulolobulärer und siegelringzelliger Differenzierung (Abbildung 4) [10][11][12][13][14]. In vielen Fällen handelt es sich um Mischformen zwischen der klassischen Form und einer weiteren Variante [15].

Subtypen	Histopathologie	Zelltyp	Häufigkeit
Klassischer Typ	Diffuses infiltratives Wachstum Einzelzellreihen („indian file pattern“) Ringförmige Umlagerung vorbestehender Strukturen (targetoides Wachstumsmuster)	Kleine, zumeist nicht kohäsive Zellen mit runden, hyperchromatischen und relativ monomorphen Kernen Häufig intrazytoplasmatische Vakuolen	60–85%
Solide (konfluierende) Variante	Größere konfluierende Zellkomplexe mit spärlichem fibrösem Stroma	(Siehe klassischer Typ)	6–15%
Alveoläre Variante	Nestartig angeordnete Zellgruppen (>20 Zellen)	(Siehe klassischer Typ)	1–4%
Tubulolobuläre Variante	Tubuläre/azinäre Elemente und klassisches lobuläres Wachstum	Kleine, locker zusammenliegende Zellen mit tubulärer bzw. azinärer Architektur Häufig E-Cadherin-positiv	Selten
Siegelringzellvariante	Zu 50% oder mehr reine Siegelringzellen	Große intrazytoplasmatische Lumina oder intrazytoplasmatische Schleimbildung	Selten
Pleomorphe Variante	Meist solides oder diffus infiltrierendes Wachstumsmuster	Pleomorphe atypische Tumorzellen mit hyperchromatischen, unregelmäßig großen Kernen und prominenten Nukleoli	5%
Apokrine/histiozytoide Variante	Klassisches oder solides Wachstumsmuster	Tumorzellen mit apokrinem Zytoplasma GCDFP-15+, AR+, ER–	Selten

Abbildung 4: Klassischer Typ und Varianten des invasiv lobulären Karzinoms [13] S. 50

1.2.1.1 Ätiologie

Die Ätiologie des ILC ist weitestgehend unbekannt [6][8]. Es gibt jedoch eine Reihe bekannter endogener und exogener Risikofaktoren, die die Entstehung des ILCs begünstigen [16]. Hierzu zählen das Lebensalter, hormonelle und reproduktive Faktoren, genetische Faktoren und familiäre Prädisposition, ein dichtes Brustgewebe und Vorbelastungen der Brust sowie der Lebensstil und weitere Umweltfaktoren.

1.2.1.2 Lebensalter

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Vor dem 25. Lebensjahr treten Brustkrebserkrankungen sehr selten auf. Ab der Altersgruppe von 25 bis 29 Jahren steigt die Inzidenzrate kontinuierlich an und erreicht in der Altersgruppe von 65 bis 69 ihren Höhepunkt, bevor sie in den nachfolgenden Altersgruppen wieder leicht abnimmt (Abbildung 3) [6].

1.2.1.3 Hormonelle und reproduktive Faktoren

Hormonelle Schwankungen haben einen Einfluss auf das Lebenszeitrisiko einer Frau, Brusterkrankungen zu entwickeln. Eine längere Zeitspanne, in der eine Frau Hormonschwankungen ausgesetzt ist, beeinflusst das Risiko negativ. Diese Zeitspanne ist durch die erste und letzte Regelblutung definiert. Eine frühe Menarche und der späte Eintritt in die Menopause steigern das Risiko, ein Mammakarzinom zu entwickeln [17]. Dabei hat eine ein Jahr frühere Menarche einen signifikant größeren Einfluss als eine ein Jahr spätere Menopause. Frauen nach der Menopause erkrankten mit zunehmendem Alter zudem signifikant häufiger an Estrogenrezeptor-positiven Tumoren, als Frauen, die sich noch in der Menopause befinden [18]. Kinderlosigkeit und ein hohes Alter bei der ersten Geburt erhöhen ebenfalls das Risiko [19]. Aus einer kollaborativen Reanalyse von Daten aus 47 epidemiologischen Studien in 30 Ländern mit insgesamt 50.302 Frauen mit Brustkrebs und 96.973 Frauen ohne Brustkrebs geht hervor, dass jede Geburt das Brustkrebsrisiko signifikant um 7,0 % senkt. Zudem konnte gezeigt werden, dass auch Stillen einen signifikanten Einfluss auf das Brustkrebsrisiko nimmt und dieses bei einer Stillzeit von zwölf Monaten um 4,3 % verringert [20]. Zusätzlich gibt es einen deutlichen Zusammenhang zwischen erhöhtem Brustkrebsrisiko und einer Hormonersatztherapie

(HRT) nach der Menopause [21][22][23][24]. Das Risiko steigt mit der Dauer der Anwendung [21][23][24]. Ebenfalls wurde beobachtet, dass das Risiko nach Beendigung der HRT wieder sank und nach etwa fünf Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen mit und ohne vorausgegangener HRT zu verzeichnen war [21][22]. Auch die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva steigert das Brustkrebsrisiko. Einige Analysen konnten zeigen, dass mit Dauer der Anwendung das Brustkrebsrisiko im Vergleich zu keiner Einnahme hormoneller Kontrazeptiva zwar gering, jedoch signifikant stieg [25][26][27]. Nach zehn oder mehr Jahren nach Absetzen kombinierter oraler Kontrazeptiva, war das Risiko, gegenüber Nichtanwendern, nicht mehr signifikant erhöht [27].

1.2.1.4 Genetische Faktoren und familiäre Prädisposition

Spezifische Mutationen von Genen können bei etwa 5 % aller Brustkrebserkrankungen detektiert werden [16]. Die positive Familienanamnese lässt auf eine erbliche Form mit autosomal-dominantem Erbgang schließen [28]. Es sind unterschiedliche Keimbahnmutationen bekannt, die mit einem hohen Brustkrebsrisiko verbunden sind [29]. Zu diesen zählen Mutationen in den Genen BRCA1 (breast cancer gen 1), BRCA2 (breast cancer gen 2) und im Tumorsuppressorgen TP53, aber auch im BRCA2-Partner PALB2-Gen oder im Tumorsuppressorgen RAD51C [29][28][30]. Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 machen 30-50 % der familiären Fälle aus [28]. Zu Mutationen mit einem mittlerem Brustkrebsrisiko zählen u.a. Keimbahnmutationen in den STK11- (Peutz-Jeghers-Syndrom), ATM- (Ataxia teleangiectasia) und PTEN- (Cowden-Syndrom) Genen [29][30] sowie Mutationen im Tumorsuppressorgen CHEK2 (Check-point kinase 2) [28]. Das Risiko für MutationsträgerInnen ein Mammakarzinom zu entwickeln steigt bei bereits bestehendem Mammakarzinom in der Familienanamnese mit jedem weiteren Fall an [28][31]. Häufig ist das Risiko vor allem in jüngeren Jahren deutlich höher im Vergleich zu nicht MutationsträgerInnen [31]. Bei den Mutationen in den bereits genannten Genen handelt es sich meist um monoallele pathogene Mutationen [28][32].

Syndrom	Gen	Häufigkeit	Risiko eines Mammakarzinoms mit 70 Jahren
BRCA1	BRCA1	1 in 860	65 %
BRCA2	BRCA2	1 zu 740	45 %
Li-Fraumeni-Syndrom	TP53	1 zu 5 000	60–80 %
Cowden-Syndrom	PTEN	1 zu 25 0000	25–50 %
Peutz-Jeghers-Syndrom	STK11	1 zu 25 000 bis 1 zu 300 000	32–54 %
Ataxia Telangiectasia	ATM	1 zu 600 bis 1 zu 1 000	23 %

Abbildung 5: Syndrome und Gene mit hohem Risiko der Entwicklung eines Mammakarzinoms [30]

Frauen mit einer positiven Familienanamnese, ohne bekannte Genmutationen haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko Brustkrebs zu entwickeln [19]. Dabei wird ein vermehrtes Auftreten von Brustkrebs beobachtet, wenn bereits eine familiäre Belastung mit Brust- oder Eierstockkrebs vorliegt [33]

1.2.1.5 Vorbelastung der Brust

Die lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LN) ähnelt in ihrer molekularen Eigenschaft der des invasiv lobulären Karzinoms. Zu ihr werden das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS)

und die atypische lobuläre Neoplasie (ALH) gezählt. Sie ist nicht nur eine Indikatorläsion für ein erhöhtes Karzinomrisiko, sondern eine direkte, jedoch nicht zwingende Vorläuferläsion des ILCs, sowohl in der ipsilateralen als auch in der kontralateralen Mamma [34][35][36][37][38]. Bei Vorhandensein einer LN ist das relative Risiko ein Mammakarzinom zu entwickeln um das 6,9- bis 12-Fache erhöht [39]. Nach 35 Jahren nach Auftreten einer LN entwickeln 30 % der Frauen ein invasives Karzinom [39]. Auch einige gutartige Veränderungen der Mamma sind mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert [36][40][41][42]. Zu diesen Veränderungen gehört u.a. die Mastopathie, die sich nach der Einteilung nach Prechtel in drei Grade einteilen lässt. Mastopathien Grad II und III machen zusammen etwa 30 % der Mastopathien aus. Diese beiden Formen sind mit einem erhöhten Karzinomrisiko vergesellschaftet [40]. Auch andere Studien konnten zeigen, dass atypische lobuläre Hyperplasien in gutartigen Veränderungen der Mamma mit einem wesentlich erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms einhergehen [36][43]. Das Risiko beläuft sich auf das 3,7- bis 7,3-Fache des Risikos von Frauen ohne proliferative Brustkrankheiten [36][41][42][43]. Die Entwicklung aus einer atypischen Hyperplasie zu den in-situ-Karzinomen ist fließend [40]. Auch eine bereits vorausgegangene Mammakarzinomdiagnose erhöht das Risiko des Auftretens von kontralateralem Mammakarzinom [29]. 2-11 % der Frauen entwickeln im Laufe ihres Lebens kontralateralen Brustkrebs [44]. Die anatomischen Eigenschaften der Brust selbst, können ebenfalls Risikofaktoren darstellen. Insbesondere eine hohe mammographische Brustdichte geht mit einem erhöhten Risiko einher [45][46][47][48]. Wodurch eine erhöhte Brustdichte verursacht wird, ist noch nicht abschließend geklärt. Es konnte jedoch beobachtet werden, dass Faktoren wie Nulliparität und ein spätes Alter bei der ersten Geburt, nicht nur selbstständig Einfluss auf das Brustkrebsrisiko nehmen, sondern auch prozentual die Brustdichte erhöhen und somit ebenfalls das Brustkrebsrisiko beeinflusst [49]. Durch diese Beobachtung lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die Brustdichte hormonell reguliert wird [46]. Teilweise wird auch ein genetisch vererbbarer Aspekt vermutet [46]. Plausible Erklärungen für den Zusammenhang der Brustdichte mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko könnten die Entwicklung prämaligener Läsionen, erhöhte Wachstumsfaktoren oder eine erhöhte Estrogenproduktion in der Brust aufgrund einer überaktiven Aromatase sein [46]. Eine hohe mammographische Brustdichte erschwert die Diagnosestellung von Karzinomen und ihren Vorstufen, wodurch die Diagnose häufig erst in einem fortgeschrittenem Stadium gestellt werden kann [47].

1.2.1.6 Lebensstil

Das Körpergewicht und der Menopausenstatus beeinflussen ebenfalls das Brustkrebsrisiko [18][50][51][52]. Bei normalgewichtigen Frauen (Body-Mass-Index (BMI) $< 25,0$ kg/m²) sinkt das Risiko ein Mammakarzinom zu entwickeln nach der Menopause deutlich ab [18]. Adipöse Frauen (BMI > 30 kg/m²) haben, laut Beobachtung, vor der Menopause ein deutlich geringeres Risiko ein Mammakarzinom zu entwickeln als normalgewichtige Frauen [18][51]. Das Risiko senkt sich nach der Menopause bei übergewichtigen Frauen (BMI 25,0-29,9 kg/m²) allerdings nicht so rapide ab wie bei Normalgewichtigen [18] wodurch übergewichtige und adipöse Frauen nach der Menopause im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen ein deutlich höheres Risiko haben ein Mammakarzinom zu entwickeln [51]. Zudem ist ein BMI von 35,0 kg/m² und höher stark mit dem Risiko für Estrogenrezeptor-positive und Progesteronrezeptor-positive Mammakarzinome (RR = 1,86; 95 % CI 1,60 – 2,17), nicht jedoch mit Estrogenrezeptor-negativen Mammakarzinomen assoziiert [52]. Dies lässt sich mit der zirkulierenden Estrogenkonzentration erklären [18][53], da Estrogene ebenfalls von Fettzellen durch fettgewebseigene P450-Aromatase gebildet und freigesetzt werden [54]. Die Estrogenkonzentration von übergewichtigen Frauen nach der Menopause ist nachweislich höher, als bei Normalgewichtigen [18]. Adipositas zum Zeitpunkt der Menopause führt demnach zu einem zunehmenden Risiko [8].

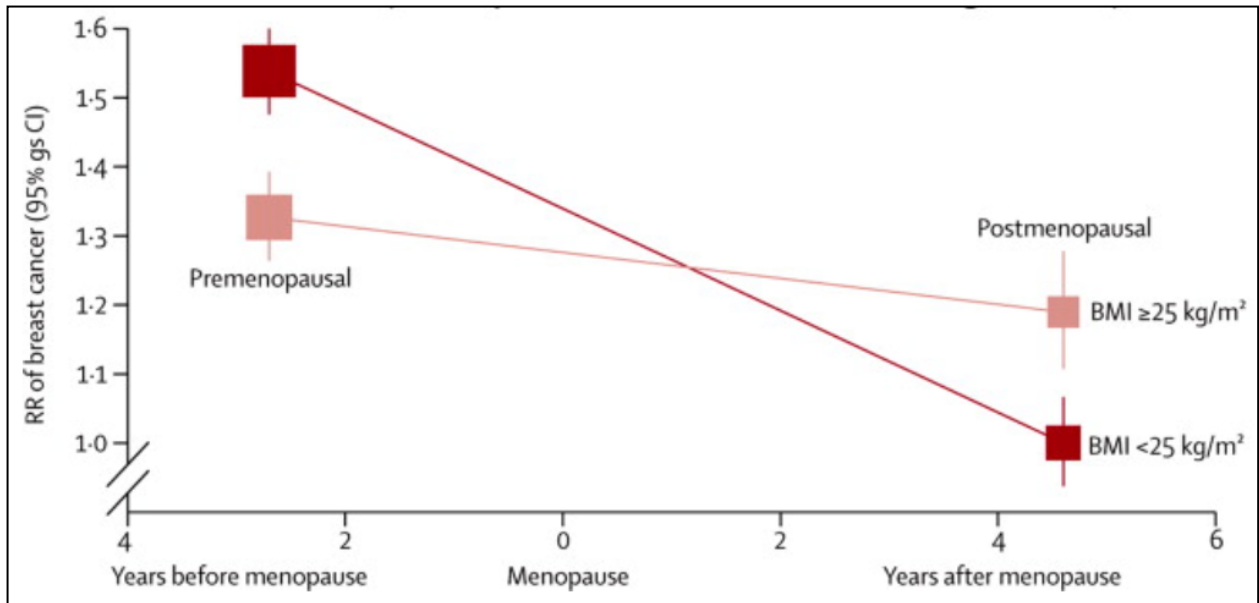


Abbildung 6: Brustkrebsrisiko bei Frauen vor und nach der Menopause, in Abhängigkeit vom BMI [18]

Vermeehrt wird auch der Diabetes mellitus Typ 2 mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko in Verbindung gebracht [8][55][56]. Anhand einer Metaanalyse von 20 Studien konnte gezeigt werden, dass das Brustkrebsrisiko bei Frauen mit Typ-2 Diabetes erhöht ist (RR = 1,20; 95 % CI 1,12-1,28). In acht Studien war der Zusammenhang statistisch signifikant [55]. Bestimmte Ernährungsgewohnheiten, die größtenteils Kohlenhydrate und einen hohen Anteil gesättigter Fette enthalten, sind ebenfalls positiv mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert [8][57][58], wohingegen eine gesunde/ mediterrane Ernährung mit viel Gemüse zu einer Risikoreduktion führt [58][59]. Neben Diabetes mellitus Typ 2 sowie den beschriebenen Ernährungsgewohnheiten ist auch ein erhöhter Insulinspiegel, unabhängig von allgemeiner Adipositas, der Körperfettverteilung und der Ernährungsweise, prämenopausal signifikant mit dem Auftreten eines Mammakarzinoms assoziiert [60][61][62]. Alkohol und Nikotin nehmen ebenfalls Einfluss auf das Erkrankungsrisiko [29][63][64][65][66][67]. Obwohl der Alkoholkonsum das Brustkrebsrisiko, verglichen mit den Hauptrisikofaktoren, lediglich relativ gering steigert [64], ist im Vergleich zu Nichttrinkern dennoch ein nennenswerter Anstieg zu verzeichnen [6][8][63][65][68]. Je 10 g Alkohol pro Tag steigt das Risiko um 7 bis 10 %. Ein Konsum von über 30 g Alkohol pro Tag ist im Vergleich zu Nichttrinkern mit einem erhöhten Risiko von 31 bis 46 % assoziiert [63][65]. Die Ergebnisse älterer Studien legen nahe, dass Nikotin keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko hat [65], wohingegen in neueren Studien gezeigt werden konnte, dass

sowohl aktives Rauchen als auch das Rauchen in der Vergangenheit das Risiko erhöht. Das größte Risiko besteht bei Frauen, die früh mit dem Rauchen begannen und die vor der ersten Geburt stark rauchten (mehr als zehn Packungsjahre) [66][67].

Auch die körperliche Aktivität hat einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko [69][70][71][72]. In der systemischen Übersichtsarbeit von Friedenreich und Cust konnte mittels 62 eingeschlossener Studien gezeigt werden, dass das Brustkrebsrisiko durch körperliche Aktivität um 25 % gesenkt werden kann. Diese Risikoreduktion ergab sich aus dem Vergleich der körperlich aktivsten mit den am wenigsten aktiven Frauen [71]. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Risikoreduktion für Aktivitäten in allen Lebens- und Altersperioden beobachtet wurde. Den größten Einfluss auf die Risikoreduktion hatten Aktivitäten, die während des gesamten Lebens durchgeführt wurden, sowie jene nach den Wechseljahren [69][71].

1.2.1.7 Umweltfaktoren

Eine Thoraxbestrahlung bei Malignomen im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter (z.B. bei Morbus Hodgkin) stellt einen weiteren Risikofaktor dar, im Laufe des Lebens ein Mammakarzinom zu entwickeln [8][29][73][74]. Das Risiko steigt hierbei linear mit der Strahlendosis an [73][74]. Auch das Volumen von bestrahltem Brustgewebe spielt bei der Risikoerhöhung eine Rolle. Im Vergleich zum Risiko einer Mantelfeldbestrahlung, ist das Risiko nach einer auf das Mediastinalfeld begrenzten Bestrahlung geringer, in Bezug auf die Allgemeinbevölkerung jedoch weiterhin signifikant erhöht [74].

1.2.2 Pathologie und Charakteristika

Das ILC ist im Vergleich zum NST durch die E-Cadherin-Inaktivierung charakterisiert, wodurch es durch Zerstörung der E-Cadherin-Catenin-Komplexe zur Diskohäsivität der Zellen kommt [13][75][76]. Zur E-Cadherin-Inaktivierung kommt es aufgrund des Verlustes von Genmaterial des Chromosoms 16q22, welches das Gen enthält, das E-Cadherine CDH1 kodiert [13][76][77]. Es kommt zum Verlust der Heterozygotie am langen Arm von Chromosom 16, was eines der häufigsten genetischen Ereignisse beim ILC darstellt [76][77]. Ebenfalls charakterisiert sich das ILC im Vergleich zum NST durch eine langsamere Tumorphiliferation, eine geringere HER-Expression [78], häufigere Multifokalität (9-31 %) und Bilateralität (6-47 %) [14] sowie eine häufigere lymphogene Metastasierung [78] und

ein grundsätzlich anderes Metastasierungsmuster, vor allem in Knochen, Meningen, Gastrointestinaltrakt und Peritoneum, dafür seltener in die Lunge [14][79][80][81]. Die mit Abstand häufigste, auch „klassische“ Form [10][15] charakterisiert sich durch eine uniforme, kleinzellige Tumordifferenzierung mit runden Tumorzellen, ein dissoziiertes infiltratives Wachstum sowie begleitende Desmoplasie [14][75]. Die atypische Epithelproliferation geht aus Zellen der terminalen duktolebulären Einheit (terminal ductal lobular unit, TDLU) hervor [14]. Es kommt zur Einzelzellinvasion und Ausbildung kettenartiger Zellverbänden [15], die oft auch als einreihige Gänsemarschformation bezeichnet werden. Häufig ordnen sich die Zellen dicht um die Milchgänge an und lassen sich in der Bildgebung schießscheibenförmig darstellen [10]. Üblicherweise exprimiert das ILC Steroidhormonrezeptoren, wie Rezeptoren für Estrogen und Progesteron [10][14]. Bei einigen Varianten, vor allem bei der pleomorphen Form kommt es bei etwa 35 % der Fälle zu einer Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) [10], der zur Stimulation der Zellproliferation und zur Hemmung des programmierten Zelltods führt [82]. Bei der klassischen Form des ILC ist eine Überexpression von HER2 lediglich in weniger als 3 % der Fälle nachzuweisen [10]. Ki-67 spiegelt als Proliferationsmarker die Proliferationsaktivität wider und ist beim ILC deutlich niedriger als beim NST [13].

1.2.3 Klassifikation

1.2.3.1 Anatomische Klassifikation

Die TNM-Klassifikation ist ein international gültiges Klassifikationssystem von soliden Tumoren (Abbildung 7) [83][84]. Dabei steht „T“ für „Tumor“ und beschreibt die Tumorgöße und -ausbreitung. Das „N“ steht für „Nodus = Lymphknoten“ und beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein von örtlichen oder benachbarten (regionären) Lymphknotenmetastasen. Beim Mammakarzinom handelt es sich dabei um die ipsilateralen axillären und die retrosternalen Lymphknoten. Die Anzahl der Befallenen Lymphknoten wird in Relation zu den untersuchten Lymphknoten in Klammern angegeben [83][84]. Von großer Bedeutung bei der Bestimmung des Nodalstatus ist die Untersuchung des Wächterlymphknotens, des sog. Sentinel-Lymphknoten. Wird die N-Klassifikation durch das Suffix „(sn)“ ergänzt, bspw. pN0(sn), spricht dies für die pathologische Zuteilung nach der Untersuchung des Sentinel-Lymphknoten [14]. „M“ steht für „Metastasen“ und beschreibt

das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen in anderen Organen sowie Lymphknotenmetastasen, die nicht in die N-Gruppe fallen [83][84].

pT	Primärtumor
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pTo	kein Anhalt für Primärtumor
pTis	nichtinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)
pT1	größte Ausdehnung des Tumors maximal 2cm
pT1mi	Mikroinvasion: <1mm im größten Durchmesser
pT2	größte Ausdehnung des Tumors mehr als 2cm, aber nicht mehr als 5cm
pT3	größte Ausdehnung des Tumors mehr als 5cm
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand (nicht Pektoralismuskel) und/oder Haut oder inflammatorisches Karzinom (T4d)
pN	Regionäre Lymphknoten
pNX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pNo	keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in 1–3 axillären Lymphknoten (pN1a) <i>oder</i> in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna (nicht klinisch erkennbar) <i>oder</i> beides
pN1mi	Mikrometastasen >0,2mm und/oder mehr als 200Zellen in einem Schnittpräparat, aber nicht >2mm)
pN2	Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten (pN2a) <i>oder</i> in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna (klinisch erkennbar) (pN2b)
pN3	Metastasen in 10 und mehr axillären Lymphknoten <i>oder</i> in infraklavikulären Lymphknoten (pN3a); Metastasen in >3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna durch Wächterlymphknotenbiopsie nachgewiesen (pN3b); Metastasen in gleichseitigen supraklavikulären Lymphknoten (pN3c)
M	Fernmetastasen
Mo	keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen vorhanden

Abbildung 7: TNM-Klassifikation (7. Auflage nach WHO) [7]

Die Stadien der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) werden anhand der Kriterien der TNM-Klassifikation gebildet (Abbildung 8) [29] und sind für die Therapieplanung von Bedeutung [7].

Stadium 0	Tis	No	Mo
Stadium IA	T1/T1mi	No	Mo
Stadium IB	T0, T1mi, T1	N1mi	Mo
Stadium IIA	T0, T1/T1mi	N1	Mo
	T2	No	Mo
Stadium IIB	T2	N1	Mo
	T3	No	Mo
Stadium IIIA	T0, T1/T1mi, T2	N2	Mo
	T3	N1, N2	Mo
Stadium IIIB	T4	No, N1, N2	Mo
Stadium IIIC	jedes T	N3	Mo
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Abbildung 8: Stadieneinteilung nach UICC [7]

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation wird häufig auch die lymphatische Infiltration mit malignen Zellen mit L0 (= keine Infiltration) und L1 (= Infiltration) sowie die vaskuläre Infiltration mit malignen Zellen mit V0 (= keine Infiltration), V1 (= mikroskopische Infiltration) und V2 (= makroskopische erkennbare Infiltration) angegeben [85]. Zudem wird nach operativer Tumorentfernung der Resektionsrand nach R0 (= tumorfreier Resektionsrand) und R1 (= tumortragender Resektionsrand) beurteilt [84].

1.2.3.2 Histologischer Grad

Ein üblicher Klassifikations-Score zur Bestimmung des Malignitätsgrades des Tumors ist der *Nottingham-Grading-Score*, auch als *Elston-Ellis-Klassifikations-Score* bekannt

(Abbildung 9) [16]. In das Nottingham-Grading fließen die Parameter der glandulären und tubulären Tumordifferenzierung, der Mitoseaktivität sowie der Grad der Kernpleomorphien ein [13]. Für jedes dieser Merkmale werden 1-3 Punkte vergeben und der Tumor anhand der Gesamtpunktzahl in einen von drei Graden eingeteilt [16]. Bei 3-5 Punkten handelt es sich um einen Grad I und somit um einen gut differenzierten Tumor. Dabei sind die Tumorzellen den Zellen des umliegenden gesunden Gewebes ähnlich. Grad II Tumore sind moderat differenziert und liegen bei 6-7 Punkten vor. Bei einer Gesamtpunktzahl von 8-9 Punkten liegt ein schlecht differenzierter Tumor vor. Die Tumorzellen sind völlig entartet und haben kaum bis keine Ähnlichkeit zur Ursprungszelle [13][16]. Je schlechter die Tumorzellen ausdifferenziert sind, umso maligner ist der Tumor [84]. Obwohl die Anwendung des Nottingham-Grading beim ILC oftmals problematisch ist, da die Tubulusbildung häufig fehlt und die Mitoseaktivität gering ist, wird er dennoch zur Prognosebestimmung des ILC angewandt [86]. Je höher der Malignitätsgrad, umso wahrscheinlicher ist das Auftreten von Rezidiven und/ oder Metastasen, was mit einer schlechteren Prognose einhergeht [30].

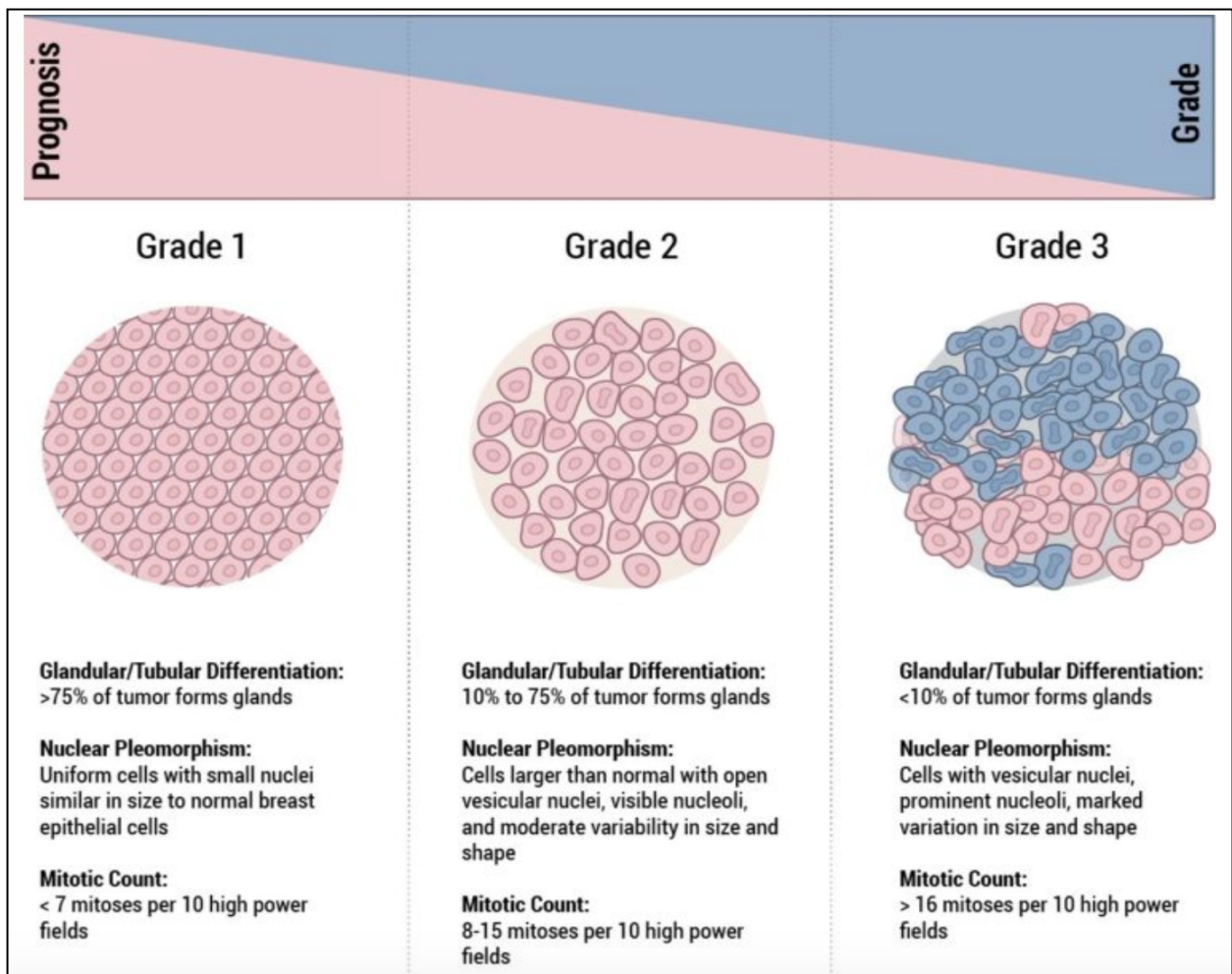


Abbildung 9: Nottingham-Grading / Elston-Ellis-Modifikation [16]

1.2.3.3 Molekulare Subtypen

Basierend auf Genexpressionsprofilen lässt sich anhand des Hormonrezeptorstatus, der HER2 Expression sowie der Proliferationsaktivität Ki-67 das ILC in fünf biologisch unterschiedliche Typen einteilen. Dabei lässt sich zwischen Luminal A, Luminal B HER2 negativ oder positiv, HER-2 positiv sowie Basal like/ Triple-negativ unterscheiden (Tabelle 1) [13][87]. Die Unterteilung ist für den Verlauf und das Therapieansprechen, v.a. der medikamentösen Therapie in der adjuvanten und in der palliativen Situation, von großer Bedeutung [29][87].

Als Luminal A werden Tumore bezeichnet, die sowohl Estrogenrezeptor (ER)- als auch Progesteronrezeptor (PR)-positiv sind, jedoch negativ für den humanen epidermalen Wachstumsfaktors Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2) und einen niedrigen Proliferationsfaktor Ki67 aufweisen. Luminal B unterscheidet zwei Typen,

zum einen die HER2-negativen Tumore mit positivem ER- und/ oder PR-Status und hohem Ki-67, und zum anderen HER2-positive Tumore mit positiven ER- und/ oder PR-Status unabhängig von Ki67. Bei HER2-positiven Tumoren ist lediglich HER2 positiv, ER und PR sind negativ und bei Basal like/ Triple-negativen Tumoren ist der Rezeptorstatus für ER, PR als auch für HER2 negativ [14][29][87][88].

Molekularer Subtyp	Klinisch-pathologische Definition
Luminal A	<ul style="list-style-type: none"> - ER und / oder PR positiv - HER2 negativ - Ki-67 niedrig (<14 %)
Luminal B	Luminal B (HER2 negativ) <ul style="list-style-type: none"> - ER und / oder PR positiv - HER2 negativ - Ki-67 hoch
	Luminal B (HER2 positiv) <ul style="list-style-type: none"> - ER und / oder PR positiv - Jedes Ki-67 - HER2 positiv
HER2-positiv	<ul style="list-style-type: none"> - HER2 positiv - ER und PR negativ
Basal like / Triple-negativ	<ul style="list-style-type: none"> - HER2 negativ - ER und PR negativ

Tabelle 1: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms [90]

1.2.4 Therapie des invasiv lobulären Mammakarzinoms

Die Therapie des invasiv lobulären Mammakarzinoms erfolgt in Deutschland individuell angepasst. In einer interdisziplinären Tumorkonferenz wird anhand des vorliegenden Tumorbefundes, seines Stadiums und des molekularen Subtyps, des Alters des/ der Erkrankten, seines/ ihres körperlichen Zustandes und seiner/ ihrer Begleiterkrankungen, sowie des PatientInnenwunsches ein individuelles Therapiekonzept entwickelt. Dieses kann sich aus einer möglichen Operation, der medikamentösen Behandlung, der Strahlentherapie sowie komplementärmedizinischen Verfahren zusammensetzen. Die

systemische Therapie beinhaltet heutzutage viele verschiedene Arzneimittel und Kombinationen der einzelnen Therapeutika. Zudem wird zwischen einer neoadjuvanten (= vor der Operation) und einer adjuvanten (= nach der Operation) systemischen Therapie unterschieden. Bei primär inoperablen PatientInnen oder bei PatientInnen mit lokal fortgeschrittenen oder inflammatorischen Mammakarzinomen wird zur Reduktion der Tumormasse eine neoadjuvante Therapie angewandt. Auch bei PatientInnen, bei denen postoperativ die gleiche adjuvante Chemotherapie indiziert ist, wird eine neoadjuvante Therapie durchgeführt. Oft ist nach einer neoadjuvanten Therapie eine höhere Rate an brusterhaltenden Operationen möglich [14]. Im Folgenden wird nicht auf das gesamte Spektrum, sondern auf eine Auswahl von häufigen Therapieoptionen eingegangen.

1.2.4.1 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Die (neo-) adjuvante Systemtherapie orientiert sich am Tumorstadium und vor allem an den tumorbiologischen Eigenschaften. Die Komorbiditäten der PatientInnen, sowie der Menopausenstatus der weiblichen Patientinnen werden ebenfalls berücksichtigt [8]. Bei allen PatientInnen sollte vor Therapiebeginn eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden [89].

1.2.4.1.1 Chemotherapie

Eine Chemotherapie kann in Verbindung mit einer operativen Behandlung, sowohl vor als auch nach einer Operation durchgeführt werden. Sie kann kurativ oder palliativ auch unabhängig von einer Operation stattfinden [90]. Die Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom ist vielseitig. Sie sollte v.a. bei HER2-positiven Tumoren ab pT1 und G3 und/ oder ER/ PR negativ und/ oder hohem Ki67, bei Triple-negativen Tumoren sowie bei Luminal B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko gestellt werden [91][92]. Sollte postoperativ die gleiche Chemotherapie indiziert sein, ist es von Vorteil diese bereits neoadjuvant durchzuführen [90]. Die Standardtherapie der 1990er Jahre nach dem CMF-Schema mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil zählt gegenwärtig nicht mehr zur Therapie der ersten Wahl, bietet PatientInnen mit sehr niedrigem Risikoprofil allerdings eine gute Alternative [89]. Laut aktuellen Leitlinien sollte die adjuvante Chemotherapie ein Taxan und/ oder ein Anthrazyklin beinhalten [91][92]. Dabei wirken Anthrazykline durch Hemmung der Topoisomerase II antineoplastisch [93],

Taxane hingegen wirken über die Bindung an die Mikrotubuli der Mitosespindel proliferationshemmend [94]. Zu den gebräuchlichsten Anthrazyklinen in der Therapie des Mammakarzinoms zählen Epirubicin und Doxorubicin, zu den Taxanen Paclitaxel und Docetaxel [95]. Die Zytostatika können dabei zeitgleich oder nacheinander verabreicht werden, wobei die Therapie standardmäßig 18-24 Wochen dauert [92]. Abhängig vom tumorbedingtem Mortalitätsrisiko kann die Dosisdichte erhöht werden. Dabei werden die zeitlichen Abstände zwischen den Zyklen von drei auf zwei Wochen verkürzt [89][92][95], was bei lokal fortgeschrittener Erkrankung oder Triple-negativen Tumoren zu einer höheren Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit, im Vergleich zur Standardtherapie, führt [95] [96]. Da Anthrazykline verhältnismäßig starke kardiotoxische Nebenwirkungen aufweisen, werden, wenn möglich, anthrazyklinfreie Schemata genutzt [95]. Bei anthrazyklin- bzw. taxanrefraktären und bei Tripel-negativen Tumoren sowie bei BRCA-assoziierten Mammakarzinomen wird eine platinbasierte Therapie vorgezogen [97][98]. Ebenso in der Palliativtherapie, wobei die häufigsten Vertreter Cisplatin und Carboplatin sind [98]. Bei Platinderivaten handelt es sich um Alkylanzien, die das Abschreiben der Erbsubstanz blockieren und zu Doppelstrangbrüchen führen [97]. Da Cisplatin über starke nephro-, neuro- und ototoxische Nebenwirkungen verfügt, sind beispielsweise regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion von Bedeutung [98].

Eine Chemotherapie zeigt sowohl bei prä- als auch postmenopausalen Frauen eine positive Wirkung, jedoch profitieren jüngeren Patientinnen, bezogen auf das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko, deutlich mehr [99].

1.2.4.1.2 Endokrine Therapie

Von einer endokrinen Therapie profitieren PatientInnen mit Estrogen- und/ oder Progesteronrezeptor-positiven invasiven Tumoren [89][100]. Vor allem bei älteren und multimorbiden PatientInnen bietet die primäre endokrine Therapie eine verhältnismäßig nebenwirkungsarme Behandlung [89]. Eine Chemotherapie sollte vor Beginn einer endokrinen Therapie bereits abgeschlossen sein. Bei Bedarf einer zusätzlichen Strahlentherapie ist ein paralleler Beginn möglich [100].

Zu den gebräuchlichsten Mitteln der endokrinen Therapie zählen die kompetitiv hemmenden Estrogenrezeptormodulatoren wie Tamoxifen [101][102], die selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs) wie Toremifen und Raloxifen [101], der selektive Estrogenrezeptor-Down-Regulator (SERD) und kompetitive Antagonist Fulvestrant [101].

Aromataseinhibitoren (Als) wie Anastrozol, Letrozol, Exemestane, Fadrozol, Formestane [103] und Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga) wie Goserelin und Leuprorelin sind ebenfalls wichtige Mittel der endokrinen Therapie [89]. Bei weiblichen Patientinnen erfolgt die Anwendung der unterschiedlichen Medikamentengruppen abhängig vom Menopausenstatus [89][100]. GnRH-Analoga werden zur Suppression der Estrogenproduktion durch eine GnRH-vermittelte LH- und FSH-Sekretion angewendet [100][102] und für die Therapie von prämenopausalen Frauen mit Mammakarzinom empfohlen [89][100][102]. Alternativ ist prämenopausal eine bilaterale Ovariectomie zur Ovarsuppression möglich [100][104]. Die Anwendung von Tamoxifen senkt nachweislich die Rezidivrate sowie die Brustkrebssterblichkeitsrate von Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen [104]. Tamoxifen kann sowohl prä- als auch postmenopausal eingesetzt werden [89] und stellt den Standard für Hormontherapien dar [103]. Auch Als zeigen in Studien eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens [89] und sind in ihrer Wirksamkeit mit Tamoxifen vergleichbar [103]. Abhängig von ihrem Wirkmechanismus werden sie in steroidale und nichtsteroidale Als unterteilt [101][103].

Klasse	Typ 1 (steroidal)	Typ 2 (nichtsteroidal)
Erste Generation	-	Aminoglutethimid
Zweite Generation	Formestane	Fadrozol
Dritte Generation	Exemestane	Anastrozol Letrozol Vorzole

Abbildung 10: Aromataseinhibitoren nach Klasse und Typ [105]

Aufgrund ihrer geringeren Toxizität und der einfacheren Verabreichung werden in der Mammakarzinombehandlung Als der dritten Generation, denen der ersten und zweiten Generation, bevorzugt [103]. Durch Hemmung der Aromatisierung senken Als den zirkulierenden Estrogenspiegel und blockieren die lokale Estrogenproduktion im Brusttumor selbst [103]. Grundsätzlich sollten Als nur bei Frauen nach der Menopause angewandt werden [89][103][105], da sie eine Zunahme der Gonadotropinsekretion bewirken und somit die negative Rückkopplung von Estrogen an der Hypophyse verringern, was eine

Stimulation der Ovarien bewirkt [103]. Als können als initiale „*Up-front*“-Therapie bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Tamoxifen eingesetzt werden. Alternativ ist eine Therapie mit einem AI als „*Switch*“-Therapie bei Fortsetzen der endokrinen Therapie nach vorausgegangener zwei- bis dreijähriger Tamoxifen-Anwendung bis zu einer Gesamtdauer von fünf Jahren möglich. Weiterhin ist eine „*Extended*“ adjuvante Therapie bei Fortsetzen der endokrinen Therapie mit einem AI für weitere fünf Jahre, nach bereits vorausgegangener fünf-jähriger Tamoxifen-Therapie, denkbar [89][103]. In der palliativen Situation des metastasierten Mammakarzinoms stellen AIs die erste Wahl der endokrinen Therapie dar [101]. Die wichtigsten Nebenwirkungen der AIs sind eine reduzierte Knochendichte bis hin zur Entstehung einer Osteoporose [89][105], die wiederum zu einer erhöhten Frakturrate führt [103]. Ebenfalls häufig kommt es zu Muskel- und Gelenksbeschwerden [89]. Vor Therapiebeginn sollte eine Knochendichtemessung stattfinden, die in regelmäßigen Abständen wiederholt werden sollte. Zudem sollte eine knochenprotektive Therapie mit beispielsweise Bisphosphonaten oder Denosumab, einem humanen monoklonalen Antikörper, erwogen werden. Da es durch die Bisphosphonat-Therapie zu Kiefernekrosen kommen kann, sollte vor Therapiebeginn eine Vorstellung beim Zahnarzt erfolgen [106].

1.2.4.1.3 Antikörpertherapie

Die Antikörpertherapie wird v.a. PatientInnen mit einem HER2-überexprimierenden Tumor empfohlen [107]. Sie wird mit einer Chemotherapie oder einer endokrinen Therapie kombiniert [107][108]. Dabei ist der humanisierte monoklonale Immunglobulin G (IgG) Antikörper Trastuzumab das Antikörpertherapeutikum der Wahl bei HER2-positiven Tumoren. Die Therapie kann sowohl neoadjuvant als auch adjuvant ablaufen [109]. Trastuzumab bindet an HER2, induziert die Entfernung des Rezeptors und hemmt dadurch das Zellwachstum und die Tumorausbreitung [110][109]. Es kommt bei Tumoren ≥ 1 cm häufig in Kombinationen mit Anthrazyklinen und Taxanen und bei Tumoren ≤ 5 mm mit Docetaxel und Carboplatin zur Anwendung [107]. Bei postmenopausalen Frauen und einem positiven Hormonrezeptorstatus wird Trastuzumab häufig mit einem AI kombiniert [108]. Eine einjährige Therapie mit Trastuzumab verbessert signifikant sowohl das krankheitsfreie als auch das Gesamtüberleben bei PatientInnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom [111]. Neben diesen positiven Eigenschaften der Therapie mit Trastuzumab birgt der Antikörper auch Nebenwirkungen, u.a. eine Kardiotoxizität mit

erhöhtem Risiko für Herzfunktionsstörungen. Dieses Risiko wird durch eine zeitgleiche Chemotherapie mit Anthrazyklinen potenziert [111][112]. Aufgrund dessen sollten PatientInnen, die für eine Therapie mit Trastuzumab infrage kommen, eine entsprechende kardiologische Untersuchung erhalten und auch während der Therapie kardiologisch betreut werden. Es konnte allerdings ebenfalls gezeigt werden, dass die kardiotoxischen Effekte nach Absetzen von Trastuzumab größtenteils reversibel zu sein scheinen [112]. Neben Trastuzumab werden auch Pertuzumab bei HER2-positiven und der rekombinante humanisierte monoklonale IgG-Antikörper Bevacizumab gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren Alpha (Vascular Endothelial Growth Factor A/VEGF-A) bei HER2-negativen Tumoren in der Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt [108][113]. Pertuzumab, der die Dimerisierung von HER2 hemmt, wird beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel eine signifikante Verbesserung, sowohl des krankheitsfreien Überlebens, als auch des Gesamtüberlebens zugesprochen [113][114].

1.2.4.2 operative Therapiemöglichkeiten

Ziel einer operativen Therapie ist die komplette Tumorresektion im Gesunden. Dabei ist der vorliegende Befund sowie der Wunsch der Patientin dafür ausschlaggebend, ob eine brusterhaltende Operation (BEO) mit nachfolgender Radiotherapie der gesamten Brust oder eine alleinige Mastektomie mit der Möglichkeit einer Brustrekonstruktion erfolgt [8][89][115]. Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, sollte eine BEO präferiert werden [8][29]. Zusätzlich sollte bereits intraoperativ der Resektionsrand auf R0 (= tumorfreier Resektionsrand) oder R1 (= tumortragender Resektionsrand) beurteilt werden, um ggf. direkt eine Nachresektion durchzuführen [116]. Die Indikation zur Mastektomie besteht bei vorausgegangener inkompletter Tumorresektion trotz mehrfacher Nachresektion sowie bei Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach BEO [89][115]. Zusätzlich wird beim sonographisch unauffälligem Lymphknotenstatus zum Staging des Lymphknotenstatus der Sentinellymphknoten entfernt. Klinisch auffällige Lymphknoten werden bei der Sentinellymphknotenentfernung mit entnommen, ggf. erfolgt eine komplette axilläre Dissektion [8][89][115]. Beim Vorliegen von Fernmetastasen wird grundsätzlich von einer Axilladissektion abgesehen [8][115].

1.2.4.3 Radiatio

Die adjuvante Radiatio führt, durch Reduktion der Rezidivrate sowohl nach BEO als auch nach Mastektomie, zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens [8][117][118]. Meist erfolgt die Radiatio nach einer Chemotherapie, alternativ vor oder während der endokrinen Therapie. Derzeitige Bestrahlungsoptionen sind die perkutan normofraktionierte Bestrahlung mit 50 Gy Gesamtdosis (GD)/ 2 Gy Einzeldosis (ED) oder die perkutan hypofraktionierte Bestrahlung mit 40,05 Gy GD/2,67 Gy ED [8][118]. Auch bei primärer Inoperabilität oder palliativ beim metastasierten Mammakarzinom verbessert eine lokoregionäre Radiatio das Überleben [118][119].

Da zur Brustrekonstruktion körpereigenes Gewebe verwendet wird, sollte zum Schutz dieses Gewebes die Brustrekonstruktion erst nach der Bestrahlung durchgeführt werden [29].

1.2.4.4 Komplementärmedizinische Verfahren

In der Mammakarzinombehandlung finden immer häufiger komplementärmedizinische und alternativmedizinische Verfahren Anwendung, um schulmedizinische Maßnahmen zu ergänzen [8][120]. In Studien aus 18 Ländern mit über 65.000 KrebspatientInnen geht hervor, dass 2009 etwa 40 % der PatientInnen komplementärmedizinische und alternativmedizinische Verfahren nutzten, Tendenz steigend [120]. Häufig verwendete Therapeutika sind Nahrungsergänzungsmittel, Vitamine und Mineralien, Heilkräuter, Massagen und Akupunktur [121][122][123]. Ziel der Verfahren ist die Symptomkontrolle, Reduktion von Nebenwirkungen der Karzinombehandlung, wie Übelkeit, Erbrechen und Fatigue, eine Stressreduktion, die Immunmodulation sowie eine allgemeine Verbesserung der Lebensqualität und des Überlebens [121][122][123]. Eine ebenfalls sehr wichtige Rolle nimmt die körperliche Aktivität ein, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst und zu einer Verringerung des Rezidivrisikos führt [8][124].

1.2.5 Prognose

Die Prognose des Mammakarzinoms ist von vielen Faktoren abhängig. Allgemein hängt sie u.a. entscheidend vom Grad der Differenzierung des Tumors ab. Je schlechter die Tumorzellen ausdifferenziert sind, umso aggressiver verhält sich der Tumor. Aggressive

Tumore können schneller wachsen, bilden schneller Metastasen und Rezidive und sind daher mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet [84]. Laut Wachtel et al. verhält sich die Prognose des ILC bezogen auf die Differenzierung des Tumors anders als die des NST. (siehe Abbildung 11) [125]. Stadienbezogen weisen beide Formen (ILC und NST) jedoch eine ähnliche Langzeitprognose auf [14][15].

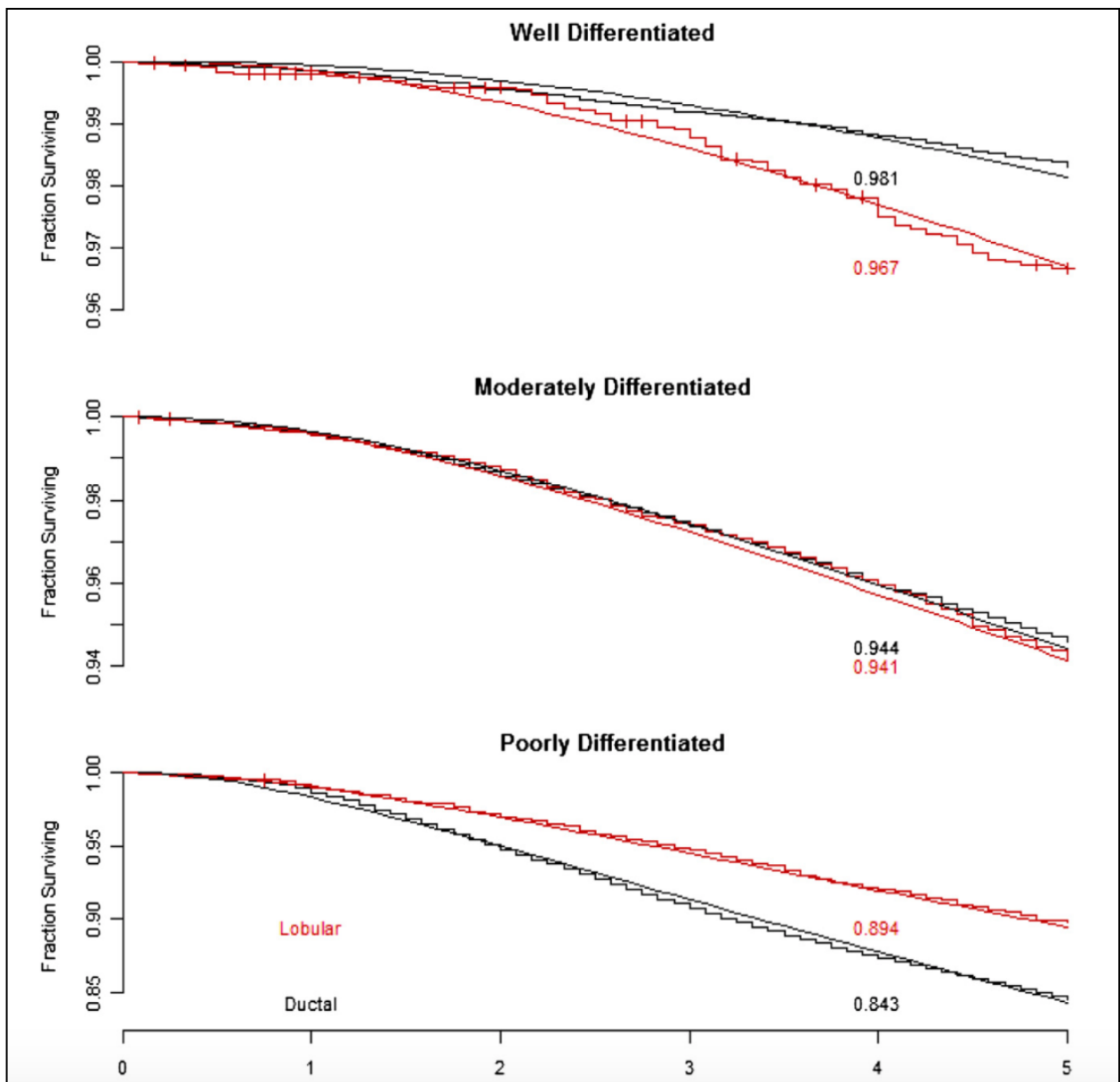


Abbildung 11: Sterblichkeitsrate von NST (schwarz) und ILC (rot) nach Differenzierungsgrad nach fünf Jahren [125]

Ein weiterer prognosebestimmender Faktor ist der molekulare Subtyp. Dabei haben die Luminal A-Tumore eine bessere Prognose als Luminal B-Tumore [88][126][127]. Dies

hängt auch mit einem geringeren Risiko der Luminal A-Tumore für Rezidive und regionale Lymphknotenmetastasen zusammen [127]. Luminal B und HER2-positive Tumore waren statistisch signifikant mit einem schlechten rezidivfreien und krankheitsspezifischen Überleben assoziiert [126].

Auch die unterschiedlichen ILC-Varianten haben unterschiedliche Prognosen. Die klassische und die tubulolobuläre Variante haben dabei die günstigste Prognose [128] und zeigen ein längeres krankheitsfreies Überleben [10]. Dahingegen zeige der solide/ feste Subtyp eine schlechtere Prognose [10].

Unabhängig von der Histologie ist auch der klinische Fortschritt des Mammakarzinoms entscheidend. Weit fortgeschrittene Karzinome zeichnen sich u.a. durch Hautinfiltrationen ggf. mit Ulzerationen, durch Haut- und Mamillenretraktionen, durch Fixierung des Tumors an der Pectoralis-Faszie sowie durch das klinische Bild eines inflammatorischen Karzinoms aus und gehen ebenfalls mit einer schlechteren Prognose einher [30]. Die Höhe des Proliferationsmarkers Ki-67 nimmt ebenfalls prognostischen Einfluss [75]. Auch der Lymphknotenstatus und die Tumorausbreitung sind prognosebestimmend [30]. Von großer Bedeutung ist ebenfalls das Therapieverfahren. Das krankheitsfreie Überleben von Patienten mit einem endokrin ansprechenden Tumor, die allerdings keine adjuvante Hormontherapie erhielten, war signifikant geringer als das jener unter Hormontherapie [10].

Die folgende Abbildung 12 zeigt einen Überblick der wichtigsten tumor- und patientenspezifischen Prognosefaktoren bzw. prädiktiven Faktoren des Mammakarzinoms.

Prognosefaktoren	Prädiktive Faktoren
Etablierte (Bestimmung obligat): Alter (<35 Jahre, ungünstige Prognose) Tumorgröße Nodalstatus Hormonrezeptorstatus Histologischer Tumortyp Grading	Hormonrezeptorstatus für Ansprechen einer endokrinen Therapie HER2 für das Ansprechen einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab (Herceptin) Menopausenstatus: Hormonentzug bei hormonsensitiven Mammakarzinomen
Neuere (Bestimmung nicht obligat): Mitose-Index, S-Phase, Ki-67 Adhäsionsmoleküle Chemokine, E-Cadherin, Lamininrezeptor Angiogenese VEGF Apoptose Onkogene/ Tumorsuppressorgene p53, c-myc, BRCA 1, BRCA2 Immunhistologischer Tumornachweis in Knochenmark u.a.	

Abbildung 12: Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren [89]

1.3 Sexualhormone und Rezeptoren

1.3.1 Estrogene

Bei Estrogenen handelt es sich um Steroidhormone, deren unmittelbare Vorstufe Cholesterol ist [101][129]. Neben dem biologisch aktivsten Estrogen 17 β -Estradiol (E2) gehören auch Estron (E1) und Estriol (E3) zu den natürlichen Estrogenen. Zur Hormonaus-

schüttung kommt es über eine Signalkaskade beginnend in der neural-hormonalen Schaltstelle, dem Hypothalamus. Durch das Gonadotropin-Releasing-Hormon (Gn-RH) wird im Hypophysenvorderlappen (HVL) die Freisetzung vom Follikel stimulierenden Hormon (FSH) und vom luteinisierenden Hormon (LH) provoziert [102][129]. Diese führen bei der Frau wiederum zur Freisetzung von Estrogenen im Ovar, der Plazenta und der Nebennierenrinde [101][102]. Ebenfalls können Estrogene durch Aromatisierung von Androgenen im Fettgewebe entstehen [101][129]. Durch positive und negative Rückkopplung haben Estrogene einen Einfluss auf die Gonadotropinsekretion [101]. Im Blut werden Estrogene, an Proteine gebunden, transportiert. Etwa 69 % des Estradiols ist an das Sexualhormon bindende Globulin (SHBG) gebunden, ca. 30 % an Albumin und nur etwa 1 % liegt frei vor und kann damit eine biologische Wirkung an der Zelle entfalten [101][102][129]. Durch Erniedrigung des peripheren SHBG-Spiegels erhöhen Corticosteroide, Androgene, Progesteron sowie Insulin und Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) den freien Anteil von Sexualsteroiden [101][129]. Estrogene sind zusammen mit Progesteron für viele biologische Prozesse im weiblichen Organismus essentiell [101]. Sie wirken nach Bindung an intrazelluläre Hormonrezeptoren und sind für die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsmerkmale von Bedeutung. Beispielsweise stimulieren sie durch Förderung der Zellteilung und die Zunahme des Zellvolumens unter anderem die Proliferation der Acini und der Milchgänge der Brustdrüsen und damit das Brustwachstum [101][102][129].

Die Produktion von Estrogenen und Progesteron beginnt im Gesunden mit Beginn der Menarche [16]. Dabei variiert die tägliche Sekretionsrate je nach Zyklusphase zwischen 25 und 100 µg/ Tag. Während der Schwangerschaft kommt es zu einem Anstieg der Produktion mit Werten von bis zu 30 mg/ Tag. Frauen in der Postmenopause produzieren 5-10 µg/ Tag. In der Leber werden Estrogene metabolisch inaktiviert und die Abbauprodukte über die Galle und den Harn ausgeschieden [101]. Geringe Mengen des Estradiols werden unter anderem zu 2-Hydroxykatecholestrogenen oxidiert. Diese werden teilweise zu reaktiven Chinonen und Semichinonen umgewandelt, die in der Lage sind sogenannte DNA-Addukte und reaktive Sauerstoffspezies zur DNA-Oxidierung zu bilden [129]. Es wird postuliert, dass die oxidativen Metabolite des Estrogens neben der allgemeinen Proliferationsförderung estrogenabhängiger Gewebe ein genotoxisches, transformierendes, mutagenes und karzinogenes Potential haben und somit zur Brustkrebsentwicklung beitragen [129][130].

1.3.2 Estrogenrezeptoren

Bei Estrogenrezeptoren (ER) handelt es sich um intrazelluläre Hormonrezeptoren. Es sind zwei Arten von ER bekannt, über die die klassischen Estrogenwirkungen vermittelt werden, ER α und ER β [101][129]. Beide ER sind sich auf Aminosäureebene und in der Domänenstruktur sehr ähnlich [101][131], besitzen jedoch zwei unterschiedliche Aktivierungsfunktionen. Zum einen die konstitutiv aktive Aktivierungsfunktion 1 (AF-1) und die ligandenabhängige Aktivierungsfunktion 2 (AF-2) [131]. Da die Rezeptoren als Dimere wirken, ist für die Transkriptionskontrolle die Interaktion mit Koregulatorkomplexen erforderlich. Hierzu zählen Coaktivatoren zur Stimulation oder Corepressoren zur Hemmung [131].

1.3.3 Progesteron

Progesteron ist wie Estrogen ein Steroidhormon, welches ebenfalls aus der Vorstufe Cholesterol synthetisiert wird [101][129]. Die Hormonausschüttung wird vor allem durch LH beeinflusst, wobei Progesteron ebenfalls von Plazenta und Nebennierenrinde, aber auch vom Follikel und Corpus luteum sezerniert wird [102][129]. Zum Transport im Blut wird Progesteron zum größten Teil (80 %) an Albumin und zu 18 % an das Cortisol bindende Globulin (CBG) gebunden [102][129]. Etwa 2 % sind ungebunden [129]. Die Hauptaufgabe des Progesterons ist es, neben Estrogen den Genitaltrakt der Frau für die Aufnahme und Reifung des befruchteten Eies vorzubereiten und die Schwangerschaft zu erhalten [101][102]. Für die sexualspezifische Wirkung der Estrogene ist ein gleichzeitiger Einfluss von Progesteron notwendig, wie beispielsweise bei der Proliferation und Differenzierung der Alveoli der Brustdrüsen [101]. Neben der den Estrogenen komplementären Wirkung, besitzt Progesteron auch einen antiestrogenen Effekt. Dazu zählen unter anderem die Hemmung der Synthese neuer Estrogenrezeptoren sowie die Aktivierung des Enzyms 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, welches Estradiol zu Estron metabolisiert [129].

Die Produktionsrate von Progesteron ist zyklusabhängig. In der Follikelreifungsphase beträgt sie etwa 2-3 mg/ Tag, in der Lutealphase etwa 20-30 mg/ Tag [129] und kann in der Schwangerschaft auf Werte von bis zu 130 mg/ Tag ansteigen [102]. Progesteron wird vor Allem in der Leber metabolisiert und über den Harn ausgeschieden [129].

1.3.4 Progesteronrezeptoren

Über zwei Estrogen-induzierbare Promotoren am Progesteronrezeptor-Gen können zwei verschiedene Formen des Progesteronrezeptors transkribiert werden [129][132]. Somit wird die Bildung von Progesteronrezeptoren (PR) von Estrogen induziert [102]. Die beiden Isoformen, PR-A und PR-B, unterscheiden sich lediglich im aminoterminalen Ende. Dabei ist PR-A um 164 Aminosäuren verkürzt [129][132]. Im Gegensatz zum PR-A, der überwiegend als ligandenabhängiger Transkriptionsrepressor fungiert, wirkt PR-B hauptsächlich als Transkriptionsaktivator [132].

Beim Mammakarzinom besteht ein positiver ER- und PR-Status ab mindestens 1 % positiver Tumorzellkerne, die mittels einer immunhistochemischen Reaktion ermittelt werden [14].

1.4 HER2/neu

Der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) ist ein transmembranöser Rezeptor [133], der über Signaltransduktionswege das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung reguliert [109][134] und im Fall eines Mammakarzinoms die Krebszellen zur Vermehrung anregt [17]. Neben den Hormonrezeptoren stellt auch HER2 einen prädiktiven Marker dar, mit dem sich das Ansprechen des Tumors auf die Therapie vorhersagen lässt [75]. HER2 wird mittels Immunhistochemie (IHC) bestimmt und in drei IHC-Scores unterteilt. Dabei ist die zirkuläre Membranreaktion in den invasiven Tumorzellen entscheidend. Ein IHC-Score 3+ spricht für einen eindeutig positiven HER2-Status und für eine Membranreaktion in >30 % der Tumorzellen. Ein IHC-Score 2+ spiegelt eine ungleichmäßige Membranreaktion in 10-30 % der Tumorzellen wider und spricht für einen fraglichen HER2-Status. Beim IHC-Score 0/ 1+ liegt keine oder nur eine sehr schwache Membranreaktion vor und der HER2-Status ist negativ. Der HER2-Status kann ebenfalls mittels einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) sowie durch Chromogenen-in-situ-Hybridisierung (CISH) ermittelt und nachgewiesen werden, wobei FISH vorwiegend zur Überprüfung aller IHC-Score 2+ angewandt wird und Tumore mit einem IHC-Score 2+ nach nachgewiesener HER2-Genamplifikation als HER2 positive Tumore gelten [10] [14][87][135][136]. Eine Überexpression von HER2 wird beim ILC überwiegend beim pleomorphen und beim pleomorph-apokrinen Typ beobachtet [137] und ist beim klassischen ILC sehr selten [10]. Sie führt zu einer verbesserten Reaktion auf Wachstums-

hormone und dadurch ebenfalls zu vermehrten malignen Wachstum [109]. Bei deutlicher Überexpression ist eine medikamentöse Blockade wirksam [7], jedoch ist das Vorliegen einer Überexpression allgemein mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet [109][134].

1.5 Ki-67

Ki-67 ist ein nukleäres Protein, dessen Expression eng mit der Zellproliferation verbunden ist, da es nur in aktiven Phasen des Zellzyklus vorkommt, nicht aber in ruhenden Zellen [29][138][139][140]. Durch diese Eigenschaft ist das Protein ein hervorragender Marker für die Bestimmung der Zellproliferation [138]. Die Expression im Tumorgewebe kann immunhistochemisch nachgewiesen werden [29]. Das Vorhandensein von Ki-67-positiven Tumorzellen beeinflusst häufig den klinischen Krankheitsverlauf [138].

Aktuell gibt es zur Bestimmung von Ki-67 keine internationale Standardisierung. Obwohl die Grenzwerte zwischen hoher und niedriger Proliferation international nicht einheitlich sind, ist die Anwendung von Ki-67 dennoch weit verbreitet [29][87]. Häufig wird zur Unterscheidung zwischen hoher vs. niedriger Proliferation ein Grenzwert von 14 % verwendet [14][126][127][140]. Der internationale Expertenkonsens von St. Gallen bezeichnet Werte von ≤ 10 % als eindeutig niedrig und Werte von ≥ 30 % als eindeutig hoch [124]. Hohe Expressionswerte korrelieren oft mit Hormonrezeptor-Negativität, HER2-Expression und ungünstiger Prognose [29][139][141]. Ki-67 gilt als prognostischer Wert für das Überleben und Wiederauftreten von Tumoren [138][141] und beeinflusst die Therapieentscheidung [29][75][139][141].

2 Fragestellung

Das invasiv lobuläre Mammakarzinom gehört gemeinsam mit anderen Mammakarzinomen zur häufigsten malignen Tumorerkrankung und der häufigsten Krebstodesursache der Frau. Etwa eine von vier am Mammakarzinom erkrankten Frauen entwickelt im Laufe ihres Lebens Metastasen [142]. Bei etwa 3 % der Frauen hat eine Metastasierung bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose stattgefunden [142]. Ob und welche Faktoren das Risiko der Metastasierung steigern, ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Es gibt bereits sämtliche Studien, die sich im Rahmen ihrer Forschung zur Risikoerhöhung einzelner pathologischer Parameter für das Ausbilden von Fernmetastasen aussprechen [10][11][97][137][141][142][143][144][147][151][152][153].

Eine Studie, die sich mit der Gegenüberstellung pathologischer Parameter bei Patientinnen mit invasiv lobulären Mammakarzinom mit und ohne Fernmetastasen befasst, gibt es in diesem Umfang derzeit noch nicht. Diese Arbeit befasst sich mit der Beantwortung folgender Fragestellungen:

- Welche Rolle spielen die pathologischen Parameter des Primärtumors für die Risikoerhöhung einer Metastasierung?
- Hat das Alter bei Erstdiagnose einen Einfluss auf die spätere Metastasierung?
- Welchen Unterschied in Bezug auf die Hormonrezeptorexpression und den Proliferationsmarkers Ki-67 gibt es zwischen dem Primärtumor und der Metastase?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Arbeit ist eine explorative, retrospektive, eingebettete Fall-Kontroll-Studie. Bei der untersuchten Kohorte handelt es sich um Patientinnen, die an einem invasiv lobulären Mammakarzinom erkrankt waren. Zu der Fallgruppe zählen alle Patientinnen, die neben dem Primärtumor im Laufe der Zeit Metastasen entwickelt haben. Bei der Kontrollgruppe liegen keine Metastasen vor.

Die Studie schloss alle Patientinnen ein, die zwischen Januar 2007 und November 2017 in der Charité mit der Diagnose ILC behandelt wurden oder deren Tumorschnitte in der Charité untersucht worden sind und deren Daten somit in der Nexus Pathologiedatenbank der Charité gespeichert waren. Zu der Fallgruppe zählen alle Patientinnen, die neben dem Primärtumor im Laufe der Zeit Metastasen entwickelt haben. Bei der Kontrollgruppe liegen keine Metastasen vor. In die Fallgruppe wurden nachträglich die Patientinnen aus der Kontrollgruppe eingeschlossen, die bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung im Oktober 2018 Metastasen entwickelt hatten. Im gesamten Patientinnenkollektiv betrug der mediane Beobachtungszeitraum 6 Jahre, 9 Monate und 21 Tage. Inbegriffen wurden hier auch Patientinnen, die bereits vor 2007 die Diagnose ILC bekamen und im Verlauf an der Charité behandelt wurden. Bei Patientinnen mit der Erstdiagnose ab dem Jahr 2007 betrug der mediane Beobachtungszeitraum 6 Jahre, 5 Monate und 11 Tage. Bei Patientinnen der Fallgruppe und der Erstdiagnose ab dem Jahr 2007 betrug der mediane Beobachtungszeitraum 7 Jahre, 0 Monate und 11 Tage. Bei der Kontrollgruppe 6 Jahre, 3 Monate und 10 Tage.

3.2 Datenerhebung und Kriterien

3.2.1 Patientenrekrutierung

Die Studienteilnehmerinnen wurden in der Nexus Pathologiedatenbank der Charité anhand der Suchbegriffe „invasiv lobuläres Mammakarzinom“ und kurz „ILC“ identifiziert. Anschließend wurde die Anzahl von 922 Ergebnissen auf die Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft. Zu den Ausschlusskriterien zählte das männliche Geschlecht (n =

3) sowie andere, nicht invasiv lobuläres Mammakarzinome (n = 42). 43 der zu Beginn herausgefilterten Ergebnisse fielen aufgrund von Mehrfachnennungen einiger Patientinnen weg. Somit ergab sich eine Kohorte von 834 Patientinnen, die an einem invasiv lobulären Mammakarzinom erkrankt waren. Von den 834 Patientinnen der Gesamtkohorte hatten bereits 163 Patientinnen bis November 2017 Metastasen entwickelt und wurden daher in die Fallgruppe eingeschlossen. 27 Patientinnen entwickelten in der Zeit von November 2017 bis Oktober 2018 Metastasen und wurden nachträglich in die Fallgruppe eingeschlossen, wodurch sich eine Fallgruppe mit n = 190 und eine Kontrollgruppe mit n = 644 ergab. Bei allen Patientinnen mit bekannten E-Cadherin-Status, war dieser negativ.

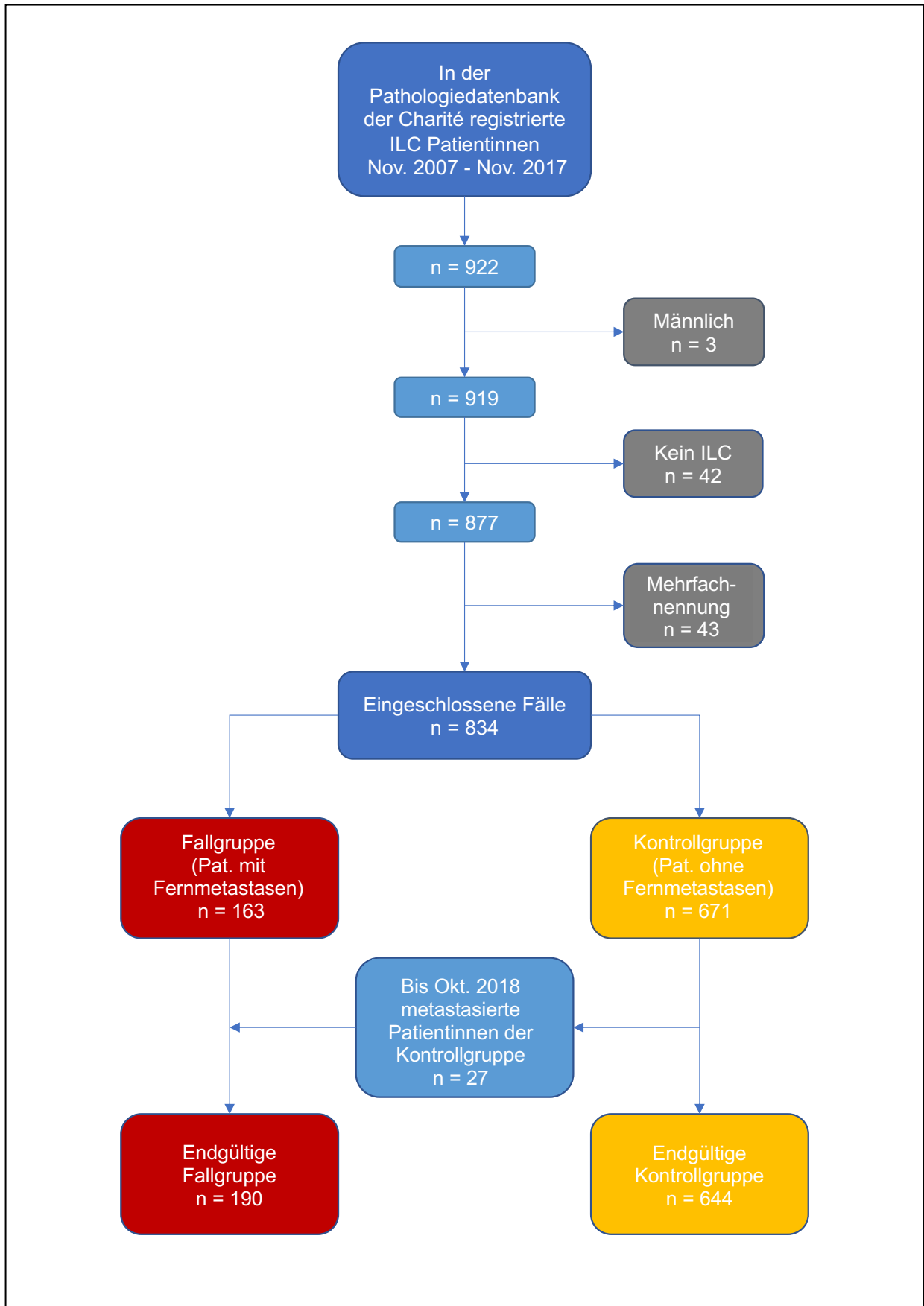


Abbildung 13: Flussdiagramm zur Patientinnenrekrutierung

3.2.2 Charakteristika

Für die gesamte Kohorte wurden aus den in der Nexus Pathologiedatenbank der Charité hinterlegten Unterlagen, verschiedene Variablen zu den Tumorcharakteristika erfasst und in eine Excel-Tabelle eingetragen. Zu diesen Charakteristika zählten unter anderem:

- Alter bei Erstdiagnose in Jahren
- Expression des Estrogenrezeptors (ER) in Prozent im Gewebe des Primärtumors und der Metastase
- Expression des Progesteronrezeptors (PR) in Prozent im Gewebe des Primärtumors und der Metastase
- Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) im Gewebe des Primärtumors
- Proliferationsfaktor Ki-67 im Gewebe des Primärtumors und der Metastase
- Molekulare luminale Subtypen bei Erstdiagnose
- Tumor Grading (G1-3) bei Erstdiagnose
- Tumor Staging (T1-4) bei Erstdiagnose
- Lymphknotenstatus (N0-4) bei Erstdiagnose
- Resttumor (R0-1) nach erfolgter Operation
- Gefäßinvasion (V0-1) bei Erstdiagnose
- Metastasierungsort (Abdomen, Thorax, Knochen, Haut, Lymphknoten, Kopf/Hals, Unbekannt)

	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Alter bei Erstdiagnose	719	86,2 %	115	13,8 %	834	100,0 %
Estrogenrezeptorstatus ER	600	71,9 %	234	28,1 %	834	100,0 %
Progesteronrezeptorstatus PR	592	71,0 %	242	29,0 %	834	100,0 %
HER2	587	70,4 %	247	29,6 %	834	100,0 %
Proliferationsmarker Ki-67	555	66,5 %	279	33,5 %	834	100,0 %
Subtypen	557	66,8 %	277	33,2 %	834	100,0 %
Grading	620	74,3 %	214	25,7 %	834	100,0 %
Tumorgröße T	523	62,7 %	311	37,3 %	834	100,0 %
Nodalstatus N	519	62,2 %	315	37,8 %	834	100,0 %
Gefäßinvasion V	472	56,6 %	362	43,4 %	834	100,0 %
Resektionsrand R	491	58,9 %	343	41,1 %	834	100,0 %
Metastasierung	190	22,8 %	644	77,2 %	834	100,0 %

Tabelle 2: Verarbeitete Fälle

Die Tabelle der verarbeiteten Fälle zeigt die Daten aller 834 Patientinnen. Dabei zeigt die erste Spalte die einzelnen untersuchten Variablen. Die zweite und dritte Spalte steht für die gültigen Ergebnisse, die als absolute und relative Häufigkeit angegeben werden. Die vierte und fünfte Spalte spiegelt die absolute und relative Häufigkeit der fehlenden Ergebnisse wider. Spalten sechs und sieben spiegeln die Gesamtzahl der verarbeiteten Fälle wider und ergeben daher immer 100 %. Untersucht wurden alle oben genannten Charakteristika.

Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse bereits erhobener Daten handelt, die nicht nach demselben Prinzip erhoben wurden, ist der Datensatz lückenhaft. Einige in der Nexus Pathologiedatenbank der Charité nicht vorliegenden Daten konnten anhand der im Klinikprozesssteuerungssystem SAP dokumentierten Informationen in Form von histologischen Befunden der Patientinnen ergänzt werden. Das Alter bei Erstdiagnose wurde mit Hilfe des Geburts- und Diagnosedatums ermittelt. Mittels der pathologischen Befunde konnten fehlende Daten zur TNM Klassifikation und zum Grading teilweise ermittelt werden. In vielen Fällen konnten die molekularen luminalen Subtypen anhand des Estrogen- und Progesteronrezeptorstatus, des HER2-Status und Ki-67 ermittelt werden. Die Metastasierungsorte wurden in Gruppen wie Abdomen, Thorax, Knochen,

Haut, Lymphknoten, Kopf/ Hals und unbekannt eingeteilt. Dabei wurde nicht zwischen metachronen und synchronen Metastasen unterschieden. Zum Abschluss wurden alle in der Excel-Tabelle erfassten Daten verschlüsselt und in das Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for Social Science, Version 26, IBM, Deutschland) übertragen.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse des erstellten Datensatzes erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurde eine Charakterisierung der Studienpopulation vorgenommen und diese in zwei Gruppen unterteilt. Hierzu gehören Patientinnen mit nicht metastasiertem ILC vs. Patientinnen mit metastasiertem ILC. Diese beiden Gruppen wurden auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede ihrer pathologischen Charakteristika untersucht. Ebenfalls wurde bei beiden Gruppen die Verteilung der Subtypen (Luminal A; Luminal B HER2 negativ; Luminal B HER2 positiv; HER2-positiv; Triple-negativ) und das Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose gegenübergestellt. Bei der Einteilung der Subtypen wurde für die HER2-Positivität ein Cut-off von 10% gewählt, um falsch-negative Fälle auszuschließen. Somit wurden Patientinnen mit einem zweideutigen/ intermediären HER2-Status als HER2-positiv angesehen. Anhand der vorliegenden Daten wurden die Veränderungen in den Expressionen des ER-/ PR-/ Ki-67-Status zwischen dem Primärtumor und der Metastase bei den metastasierten Patientinnen manuell ermittelt. Bei den metastasierten Patientinnen wurde zusätzlich die Lokalisation der Metastase erfasst und in Metastasierung in Knochen, intraabdominal/ intraperitoneal, Metastasierung der Haut, der Leber, der Pleura, des Gehirns, des Abdomen und der Ovarien, sowie Bildung von malignem Aszites, unterteilt. Metrische Variablen wurden in Form von Mittelwerten mit Standardabweichung (*SD = Standard deviation*) angegeben. Kategoriale Variablen wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt.

Die graphische Darstellung erfolgte mithilfe von Histogrammen, Kreisdiagrammen und Balkendiagrammen sowie Boxplots, die ebenfalls mit dem Programm SPSS Statistics erstellt wurden und 100% der bekannten Daten darstellen. Die Beschriftung der Graphen bezieht sich ebenfalls auf 100% der bekannten Daten der Gesamtpopulation bzw. der beiden Kohorten. Fehlende Daten wurden in der ersten Excel-Tabelle miterfasst und im Fließtext berücksichtigt. Hypothesengenerierend wurde der p-Wert ermittelt. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als signifikant gewertet. Ob signifikante Unterschiede der charakteri-

sierenden Merkmale zwischen den beiden Gruppen vorlagen, wurde für die metrischen Variablen mittels unabhängigen 2 Stichproben T-Test und für die kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test sowie bei einer Stichprobe $n < 20$ bzw. weniger als fünf Beobachtungen pro Zelle mittels exaktem Fischer-Test zweiseitig berechnet. Eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen fand nicht statt. Die Ergebnisse haben demnach explorativen und beschreibenden Charakter. Tabellen wurden mit Hilfe von Microsoft Word (Version 2016, Microsoft Corporation, WA, USA) erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Das gesamte Patientinnenkollektiv

Das gesamte Patientinnenkollektiv setzt sich aus 834 Patientinnen zusammen, die an einem invasiv lobulären Mammakarzinom erkrankt sind. Darunter sind 644 Patientinnen ohne Fernmetastasen und 190 mit Fernmetastasen. Bei 719/ 834 (86,2 %) der Patientinnen war das Alter bei Erstdiagnose bekannt. Das Durchschnittsalter der Patientinnen bei Erstdiagnose lag bei etwa 61,5 Jahren. Die jüngste Patientin unseres Kollektivs war bei Erstdiagnose 31 Jahre alt, die Älteste 93. Die meisten Patientinnen waren bei der Erstdiagnose zwischen 43 (5. Perzentile) und 80 (95. Perzentile) Jahre alt.

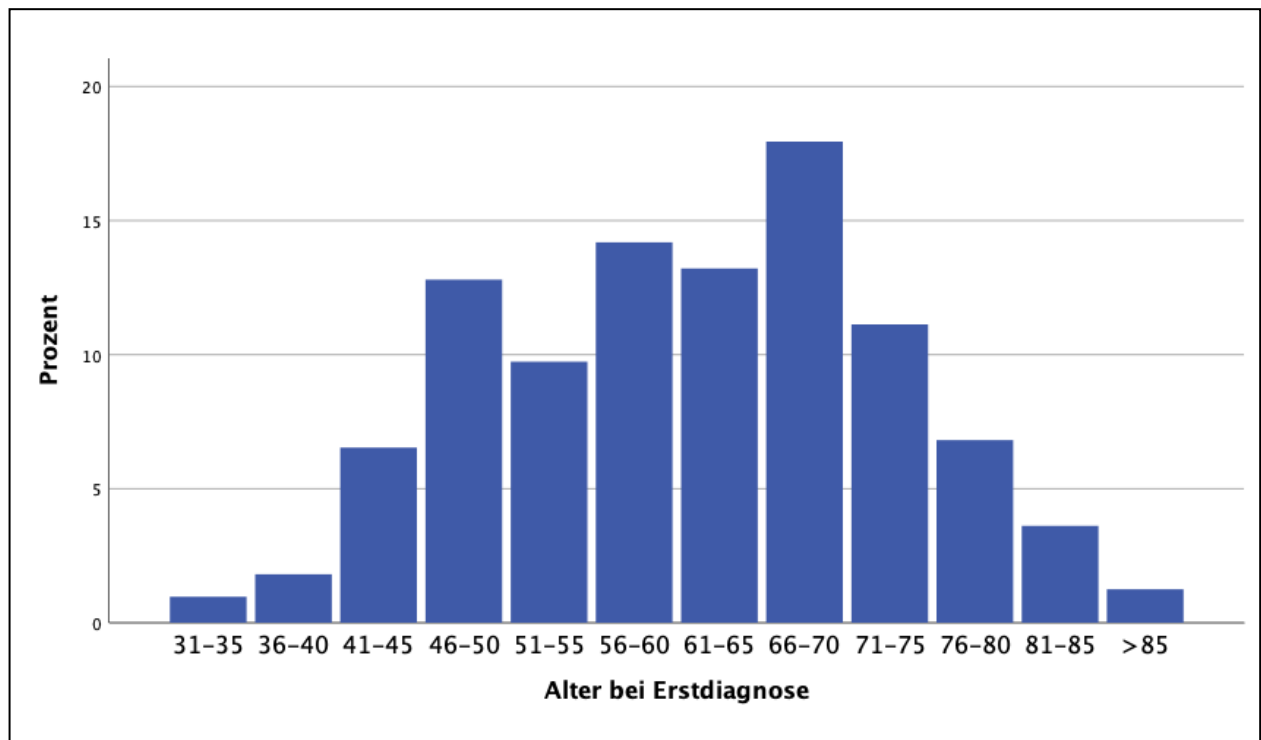


Abbildung 14: Alter der Gesamtpopulation bei Erstdiagnose

Die Einteilung des molekularen Subtyps war bei 557/ 834 (66,8 %) Patientinnen des gesamten Patientinnenkollektiv bekannt und verteilte sich wie folgt:

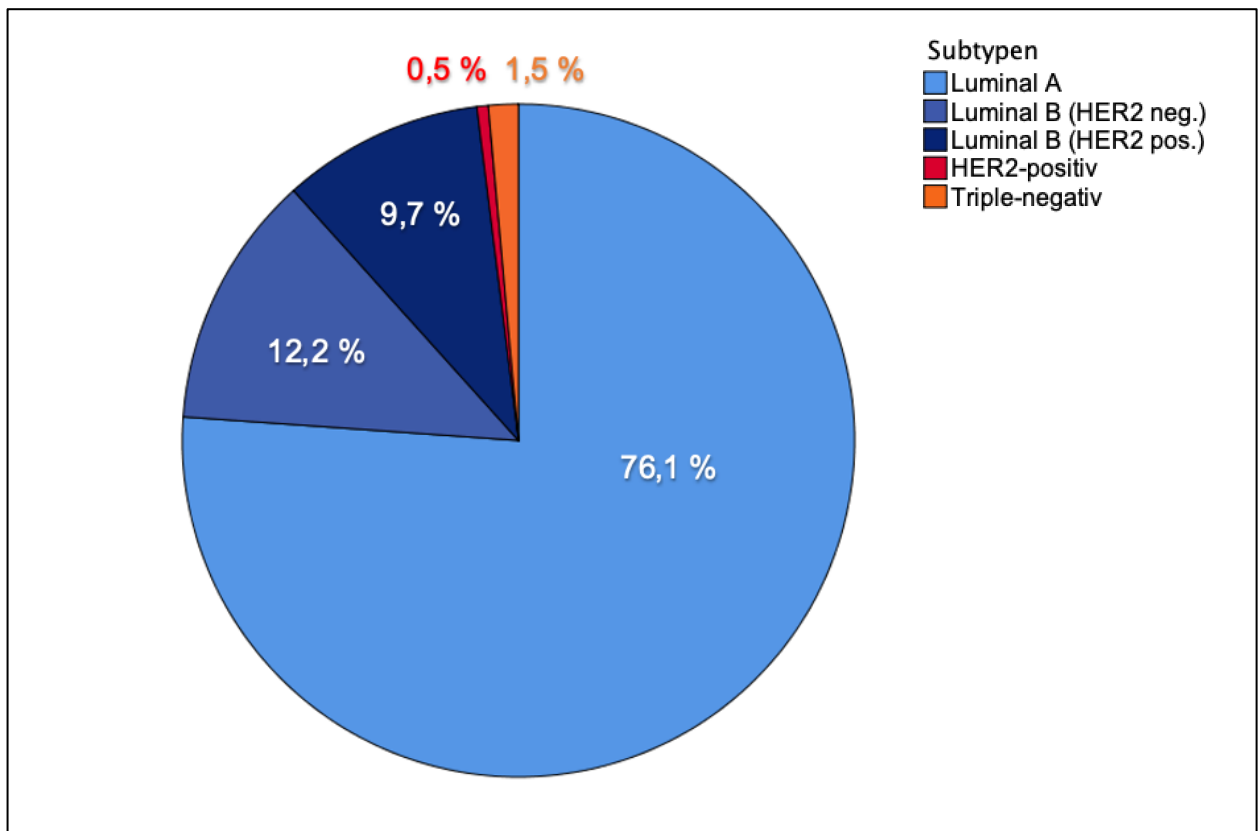


Abbildung 15: Verteilung der molekularen Subtypen der Gesamtpopulation in %

424 (76,1 %) Patientinnen, bei denen der Subtyp bekannt war, hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen Luminal A Tumor. 68 (12,2 %) Patientinnen hatten einen Luminal B HER2 negativen Tumor. 54 (9,7 %) Patientinnen hatten einen Luminal B HER2 positiven Tumor. Bei drei (0,5 %) Patientinnen handelte es sich um einen HER2-positiven Tumor und bei acht (1,5 %) Patientinnen um einen Triple-negativen Tumor.

Ausgehend von 620/ 834 (74,3 %) Patientinnen des gesamten Patientinnenkollektiv bei denen der Differenzierungsgrad bei Diagnosestellung bekannt war, hatten 89,5 % der Patientinnen einen mäßig differenzierten G2 Tumor. Bei 4,5 % der Patientinnen war der Tumor gut differenziert (G1). Bei 6,0 % der Patientinnen war er schlecht differenziert und entsprach einem Grading von G3.

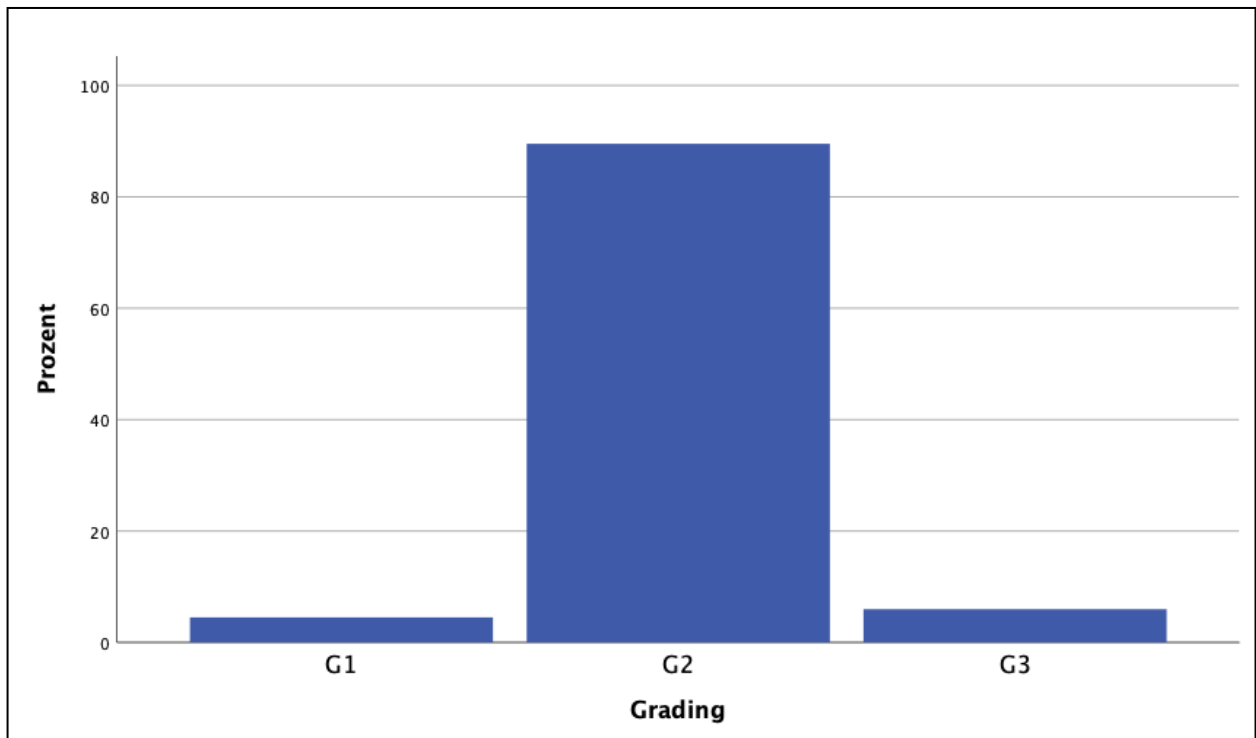


Abbildung 16: Grading der Gesamtpopulation

4.2 Verteilung und Vergleich von metastasierten und nicht metastasierten Patientinnen

4.2.1 Alter bei Erstdiagnose

Das Alter der Patientinnen wurde bei Erstdiagnose ermittelt und in Jahren angegeben. Von den 834 Patientinnen der gesamten Studienpopulation war das Alter von 719 (86,2 %) Patientinnen bei Erstdiagnose bekannt. Davon hatten zum Zeitpunkt der Auswertung 145/ 719 (20,2 %) der Patientinnen Fernmetastasen, was 76,3 % der insgesamt 190 Patientinnen mit Fernmetastasen entspricht und 574/ 719 (79,8 %) Patientinnen ohne Metastasen (89,1 % der insgesamt 644 Patientinnen ohne Fernmetastasen). Von 115 Patientinnen war zum Zeitpunkt der Datenauswertung das Alter bei Erstdiagnose nicht bekannt und ließ sich im Nachhinein nicht mehr eruieren. Bei diesen wurde die Erstdiagnose zumeist extern gestellt, sodass der genaue Diagnosezeitpunkt nicht vorlag. Das Alter der Patientinnen wurde mithilfe der Verhältnisskala graphisch veranschaulicht. Hierfür wurden die stetig-metrischen Variablen fortlaufend mittels eines Histogramms und Boxplots für die gesamte Studienpopulation (Abbildung 17) sowie jeweils einzeln für die

Fall- und die Kontrollgruppe (Abbildung 18) dargestellt. Die beiden Gruppen wurden anschließend gegenübergestellt.

Anhand eines Histogramms wurden die Werte mit Hilfe der Gauß'schen Glockenkurve graphisch auf Normalverteilung geprüft (Abbildung 17). Hierfür wurde der Mittelwert mit Standardabweichung ermittelt.

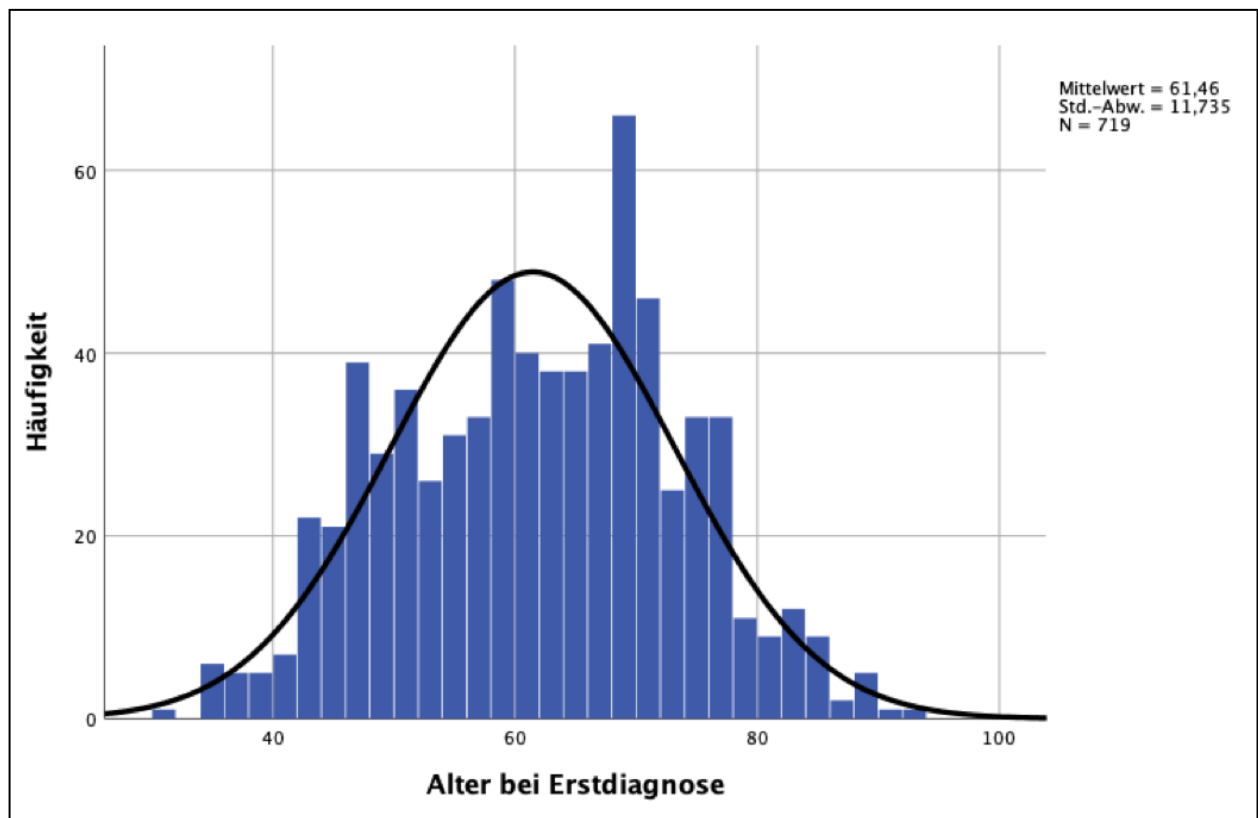


Abbildung 17: Alter der Gesamtpopulation bei Erstdiagnose

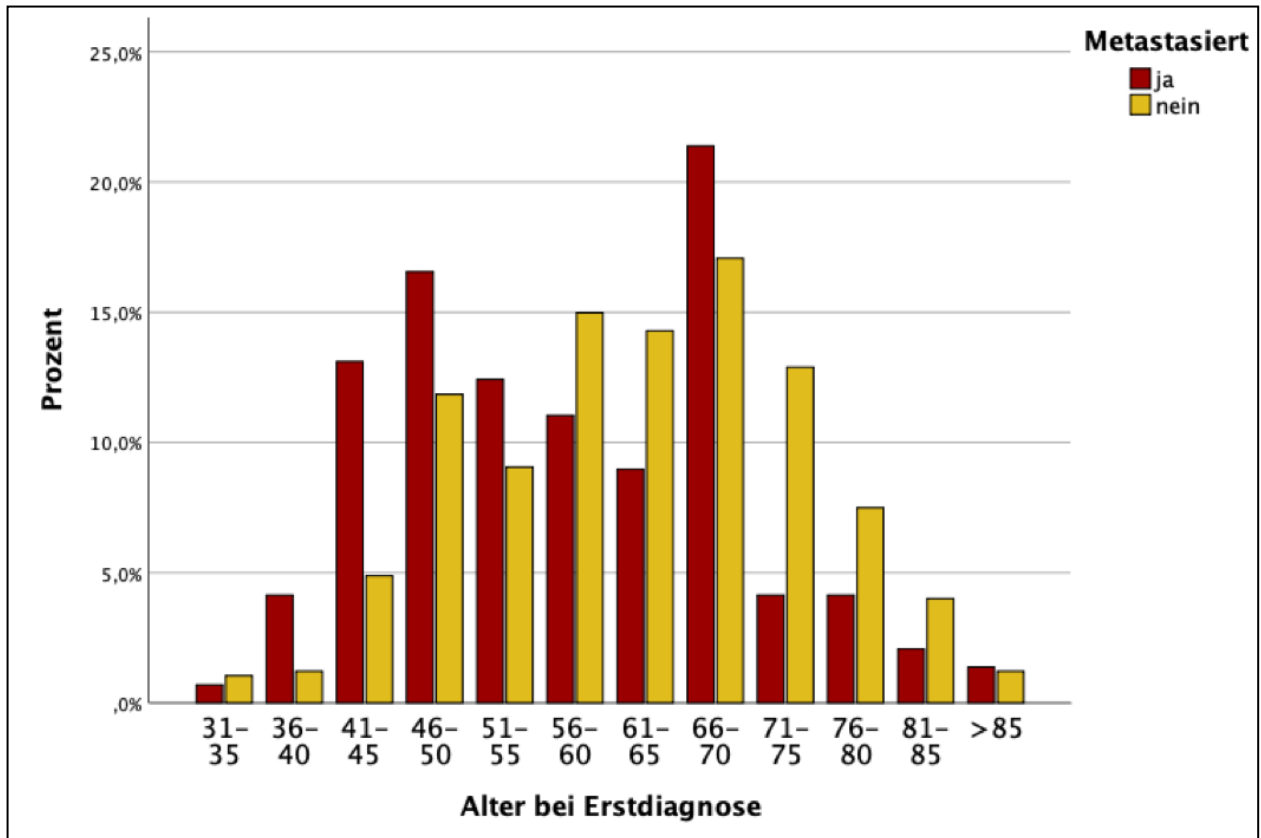


Abbildung 18: Alter der beiden Kohorten bei Erstdiagnose

Anhand der graphischen Darstellung lässt sich die Altersverteilung der gesamten Studienpopulation als auch der beiden Gruppen im Verhältnis zueinander erkennen. In Abbildung 20 ist das Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose in Altersgruppen dargestellt. Dabei werden immer jeweils fünf Jahre in einer Gruppe zusammengefasst. Patientinnen mit Fernmetastasen werden rot, Patientinnen ohne Fernmetastasen gelb angezeigt. Zur besseren Vergleichbarkeit wird die Anzahl der Patientinnen der jeweiligen Altersgruppe in Prozent angezeigt. Dabei bezieht sich die Prozentzahl immer auf die Gesamtzahl der jeweiligen Kohorte.

Das Alter der 719 (86,2 %) Patientinnen der gesamten Studienpopulation lag bei Erstdiagnose des ILC zwischen 31 und 93 Jahren. Dabei betrug der Mittelwert 61,5 Jahre mit einer SD von 11,7 Jahren. Bei der Altersverteilung der Gesamtpopulation handelt es sich nicht um eine Normalverteilung, es liegt eine multimodale Häufigkeitsverteilung vor. Betrachtet man die beiden Gruppen einzeln, ist ebenfalls keine Normalverteilung zu erkennen. Dies lässt sich ebenfalls durch den Kolmogorov-Smirnov-Test prüfen und bestätigen (p -Wert = 0,002 für die Kohorte der Patientinnen mit Fernmetastasen und $p < 0,001$ für die Kohorte der Patientinnen ohne Fernmetastasen). Der Fehlerwert liegt bei

0,05. Das Alter der 145 metastasierten Patientinnen lag zwischen 34 und 88 Jahren, wobei der Mittelwert bei 57,9 Jahren lag, mit einer SD von 12,1 Jahren. Das Alter der 574 nicht metastasierten Patientinnen lag zwischen 31 und 93 Jahren. Der Mittelwert betrug 62,4 Jahre mit einer SD von 11,5 Jahren.

Für die Darstellung der Altersverteilung mittels Boxplot (Abbildung 19) wurden sowohl der Median als auch das 1. und 3. Quartil und das Minimum und Maximum ermittelt. Für die gesamte Studienpopulation von 719 Patientinnen wurde bei einem Minimum von 31 und einem Maximum von 93 Jahren ein Median von 62 Jahren ermittelt. Das 1. Quartil, welches der 25. Perzentile entspricht, lag bei 52 Jahren. Das 3. Quartil (75. Perzentile) lag bei 70 Jahren. Für beide Gruppen wurde separat ebenfalls ein Boxplot erstellt (Abbildung 20). Dabei wurde bei 145 metastasierten Patientinnen, bei einem Minimum von 34 und einem Maximum von 88 Jahren ein Median von 58 Jahren ermittelt. Das 1. Quartil lag bei 47 Jahren, das 3. Quartil bei 68 Jahren. Bei den 574 nicht metastasieren Patientinnen lag der Median bei einem Minimum von 31 und einem Maximum von 93 Jahren, bei 63 Jahren. Das 1. und 3. Quartil beliefen sich auf 54 und 71 Jahre. Ausreißer waren in beiden Gruppen nicht vorhanden.

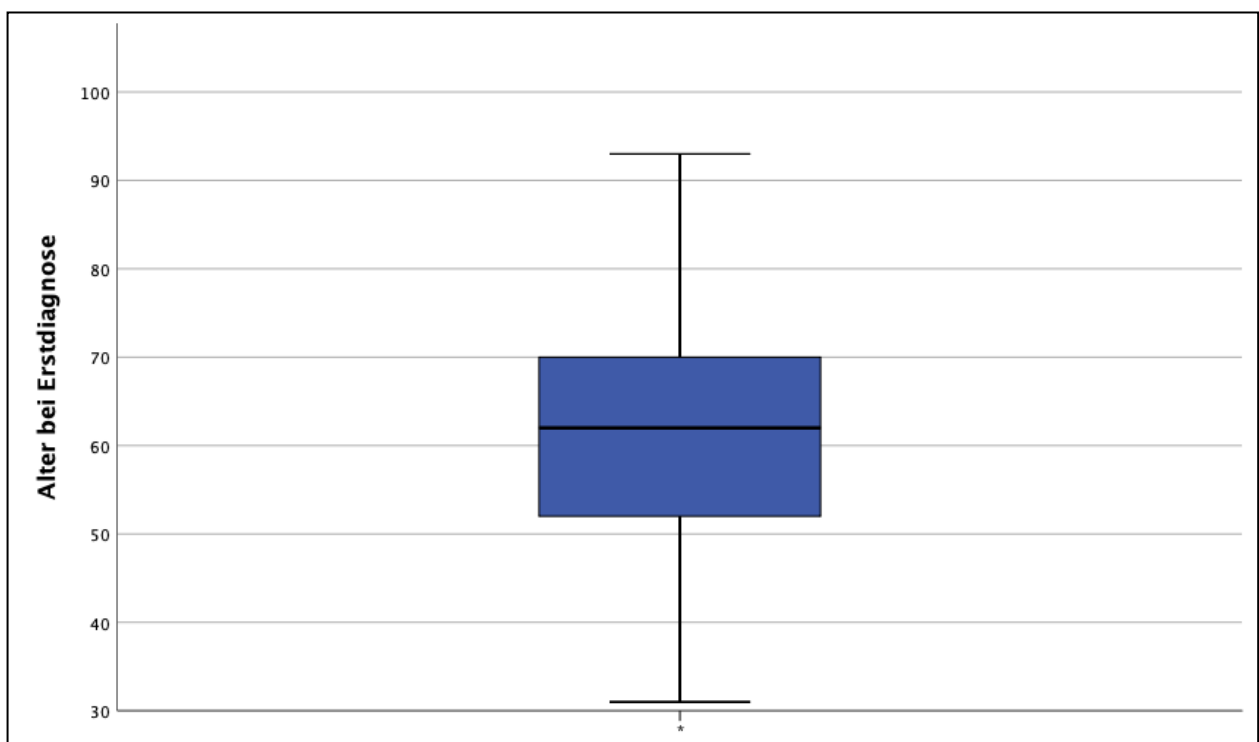


Abbildung 19: Alter der Gesamtpopulation bei Erstdiagnose in Jahren

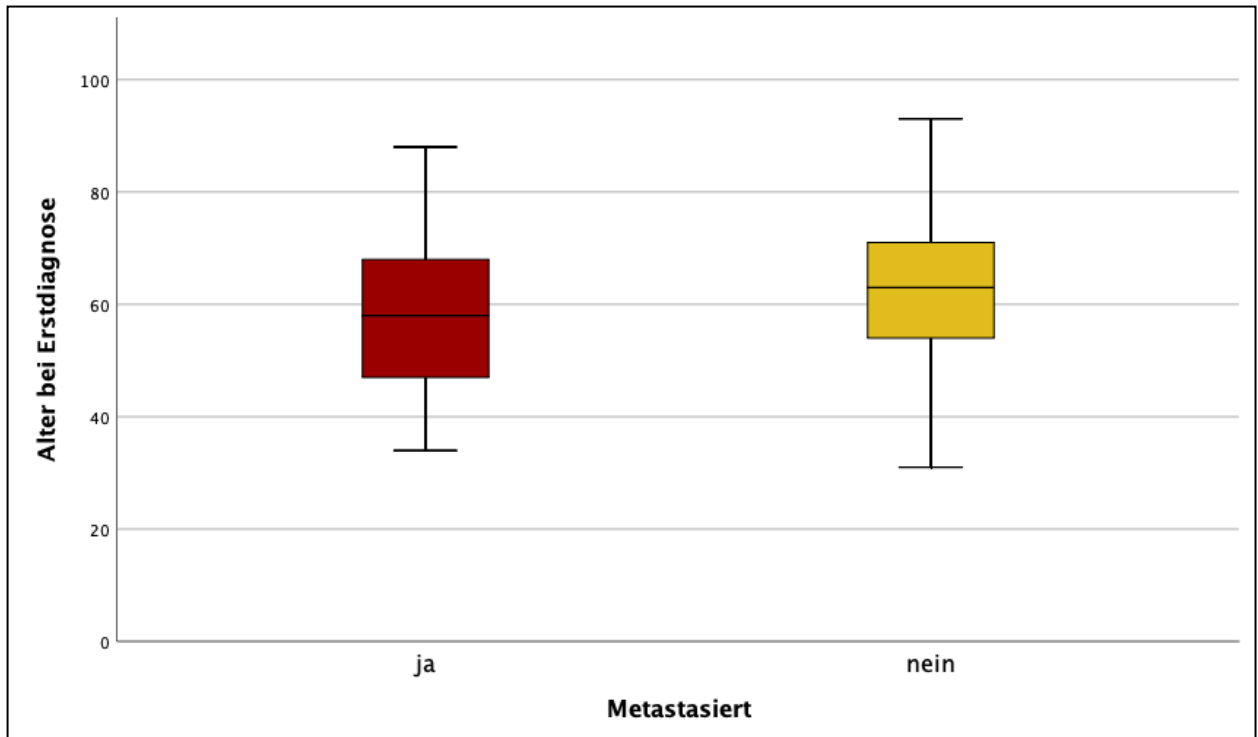


Abbildung 20: Alter der beiden Kohorten bei Erstdiagnose in Jahren – metastasierten Patientinnen (rot) und der nichtmetastasierten Patientinnen (gelb)

Vergleicht man das Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose zwischen den metastasierten Patientinnen und den nicht metastasierten Patientinnen, lässt sich ein signifikanter Unterschied erkennen ($p < 0,001$).

4.2.2 Verteilung nach dem ER-Status

Bei der Variable ER handelt es sich um ein dichotomes Merkmal. Dabei wird in ER positiv und ER negativ unterschieden. Positiv ist ein Rezeptorstatus, wenn mindestens 1 % der Tumorzellen den Rezeptor exprimieren. ER-Status negativ sind Tumore, bei denen <1 % der Tumorzellen den Rezeptor exprimieren. Die Variable wurde binomial in Rezeptorstatus-positiv = 1 und Rezeptorstatus-negativ = 2 skaliert.

Insgesamt war der ER-Status bei 600/ 834 (71,9 %) Patientinnen bekannt. Dabei hatten, wie die nachfolgende Tabelle zeigt, 584 (97,3 %) Patientinnen einen positiven und 16 (2,7 %) Patientinnen einen negativen ER-Status. Es wurden sowohl die absolute Häufigkeit als auch die relative Häufigkeit in Prozent ermittelt (Tabelle 3).

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	positiv	584	70,0 %	97,3 %
	negativ	16	1,9 %	2,7 %
	Gesamt	600	71,9 %	100,0 %
Fehlend		234	28,1 %	
Gesamt		834	100,0 %	

Tabelle 3: ER-Status Häufigkeitsverteilung der Gesamtpopulation

Von den 90/ 190 (47,4 %) metastasierten Patientinnen, bei denen der ER-Status bekannt war, hatten 84 (93,3 %) einen positiven und sechs (6,7 %) einen negativen Status. Bei den nicht metastasierten Patientinnen war der ER-Status bei 510/ 644 (79,2 %) Patientinnen bekannt. Bei 500 (98,0 %) war der Status positiv, bei zehn (2,0 %) Patientinnen war er negativ.

Das folgende Balkendiagramm (Abbildung 21) veranschaulicht die Ergebnisse in Prozent. Dabei werden die metastasierten Patientinnen rot und die nicht metastasierten Patientinnen gelb angezeigt.

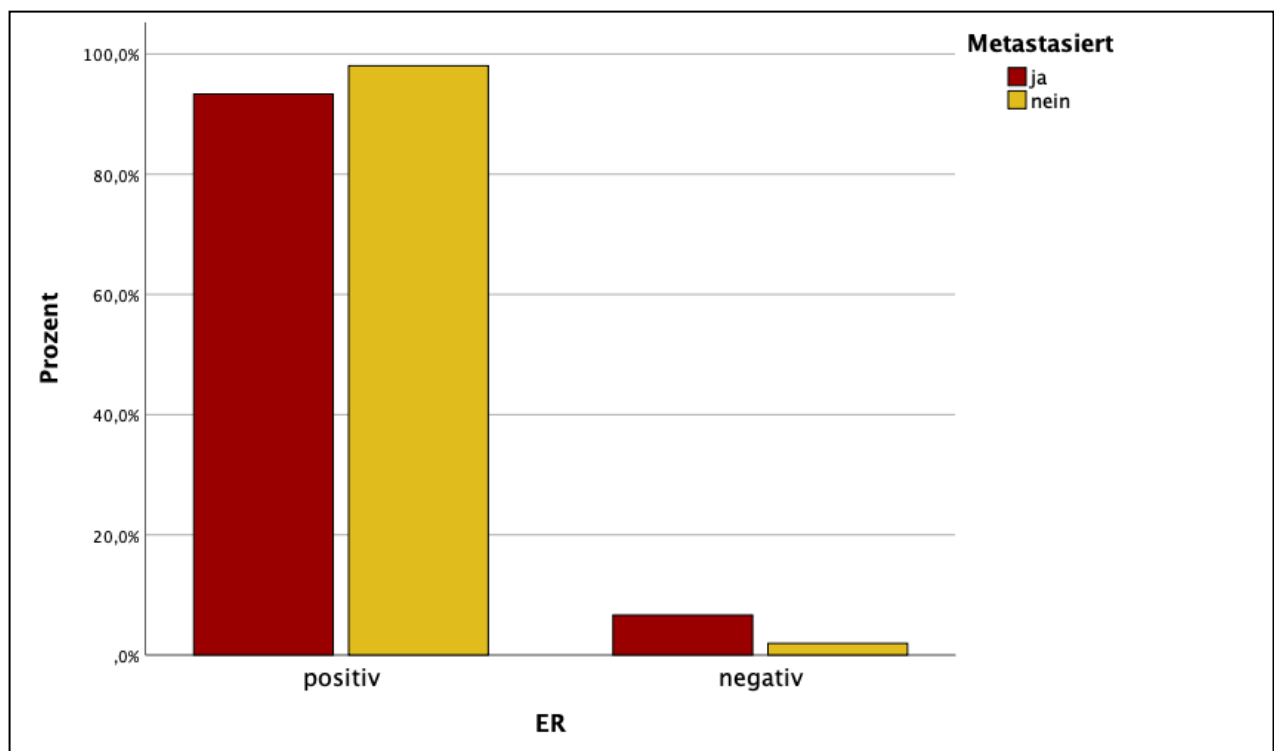


Abbildung 21: ER-Status beider Kohorten bei Erstdiagnose

Vergleicht man den ER-Status bei Erstdiagnose beider Kohorten miteinander, lässt sich durch Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson ein signifikanter Unterschied erkennen ($p = 0,011$).

4.2.3 Verteilung nach dem PR-Status

Bei der Variable PR-Status handelt es sich ebenso wie bei ER-Status um ein dichotomes Merkmal. Dabei wird ebenfalls in PR positiv und PR negativ unterschieden. Positiv ist ein Rezeptorstatus, wenn ≥ 1 % der Tumorzellen den Rezeptor exprimieren. PR-Status negativ sind Tumore, bei denen < 1 % der Tumorzellen den Rezeptor exprimieren. Die Variablen wurde binomial in Rezeptorstatus-positiv = 1 und Rezeptorstatus-negativ = 2 skaliert.

Insgesamt war der PR-Status bei 592/ 834 (71,0 %) Patientinnen bekannt. Dabei hatten, wie die nachfolgende Tabelle zeigt, 453 (76,5 %) Patientinnen einen positiven und 139 (23,5 %) Patientinnen einen negativen PR-Status. Es wurden sowohl die absolute Häufigkeit als auch die relative Häufigkeit in Prozent ermittelt (Tabelle 4).

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	positiv	453	54,3 %	76,5 %
	negativ	139	16,7 %	23,5 %
	Gesamt	592	71,0 %	100,0 %
Fehlend		242	29,0 %	
Gesamt		834	100,0 %	

Tabelle 4: PR-Status Häufigkeitsverteilung der Gesamtpopulation

Von den 89/ 190 (46,8 %) Patientinnen mit Fernmetastasen, bei denen der PR-Status bekannt war, hatten 64 (71,9 %) einen positiven und 25 (28,1 %) einen negativen Status. Bei den Patientinnen ohne Fernmetastasen war der PR-Status bei 503/ 644 (78,1 %) Patientinnen bekannt. Bei 389 (77,3 %) war der Status positiv, bei 114 (22,7 %) Patientinnen war er negativ.

Das folgende Balkendiagramm (Abbildung 22) veranschaulicht die Ergebnisse in Prozent. Dabei werden die metastasierten Patientinnen rot und die nicht metastasierten Patientinnen gelb angezeigt.

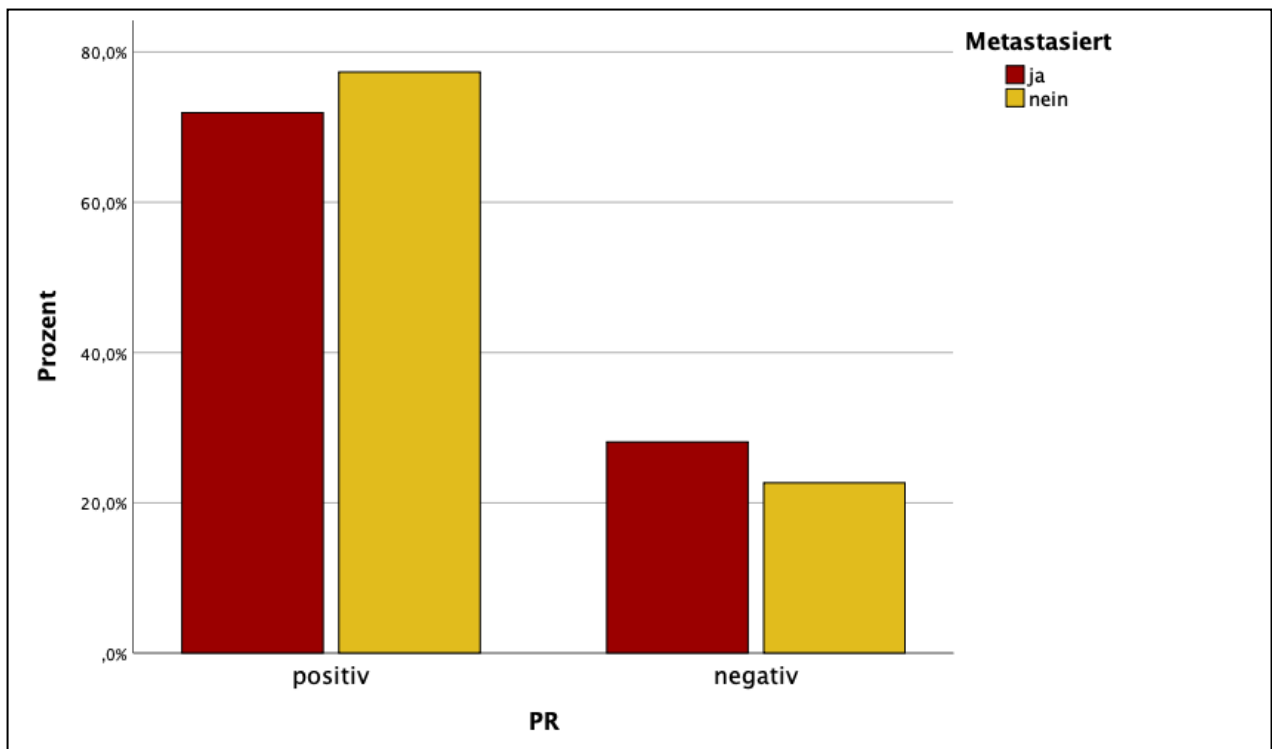


Abbildung 22: PR-Status beider Kohorten bei Erstdiagnose

Vergleicht man den PR-Status bei Erstdiagnose beider Kohorten lässt sich durch Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson kein signifikanter Unterschied erkennen ($p = 0,266$).

4.2.4 Verteilung nach dem HER2-Status

Der HER2-Status war insgesamt bei 587/ 834 (70,4 %) Patientinnen bekannt. Dabei hatten, wie die nachfolgende Tabelle 4 zeigt, 17 (2,9 %) Patientinnen mit bekanntem HER2-Status einen eindeutig positiven (IHC-Score 3+), 530 (90,3 %) Patientinnen einen negativen (IHC-Score 0/ 1+) und 40 (6,8 %) Patientinnen einen intermediären/ zweifelhaften HER2-Status (IHC-Score 2+). Die drei Eigenschaften wurden ordinalskaliert in positiv, negativ und intermediär eingeteilt und sowohl numerisch als auch graphisch dargestellt. Es wurden die absolute Häufigkeit als auch die relative Häufigkeit in Prozent ermittelt (Tabelle 5).

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	positiv	17	2,0 %	2,9 %
	negativ	530	63,5 %	90,3 %
	intermediär	40	4,8 %	6,8 %
	Gesamt	587	70,4 %	100,0 %
Fehlend		247	29,6 %	
Gesamt		834	100,0 %	

Tabelle 5: HER2-Status Häufigkeitsverteilung der Gesamtpopulation

Von den 78/ 190 (41,1 %) Patientinnen mit Fernmetastasen, bei denen der HER2-Status bekannt war, hatten drei (3,85 %) einen positiven, 72 (92,3 %) einen negativen und drei (3,85 %) einen intermediären Status. Bei den Patientinnen ohne Fernmetastasen war der HER2-Status bei 509/ 644 (79,0 %) Patientinnen bekannt. Bei 14 (2,8 %) war der Status positiv, bei 458 (90,0 %) Patientinnen war er negativ und bei 37 (7,2 %) intermediär.

Das folgende Balkendiagramm (Abbildung 23) zeigt die Ergebnisse in Prozent. Dabei werden die metastasierten Patientinnen rot und nicht metastasierten Patientinnen gelb angezeigt.

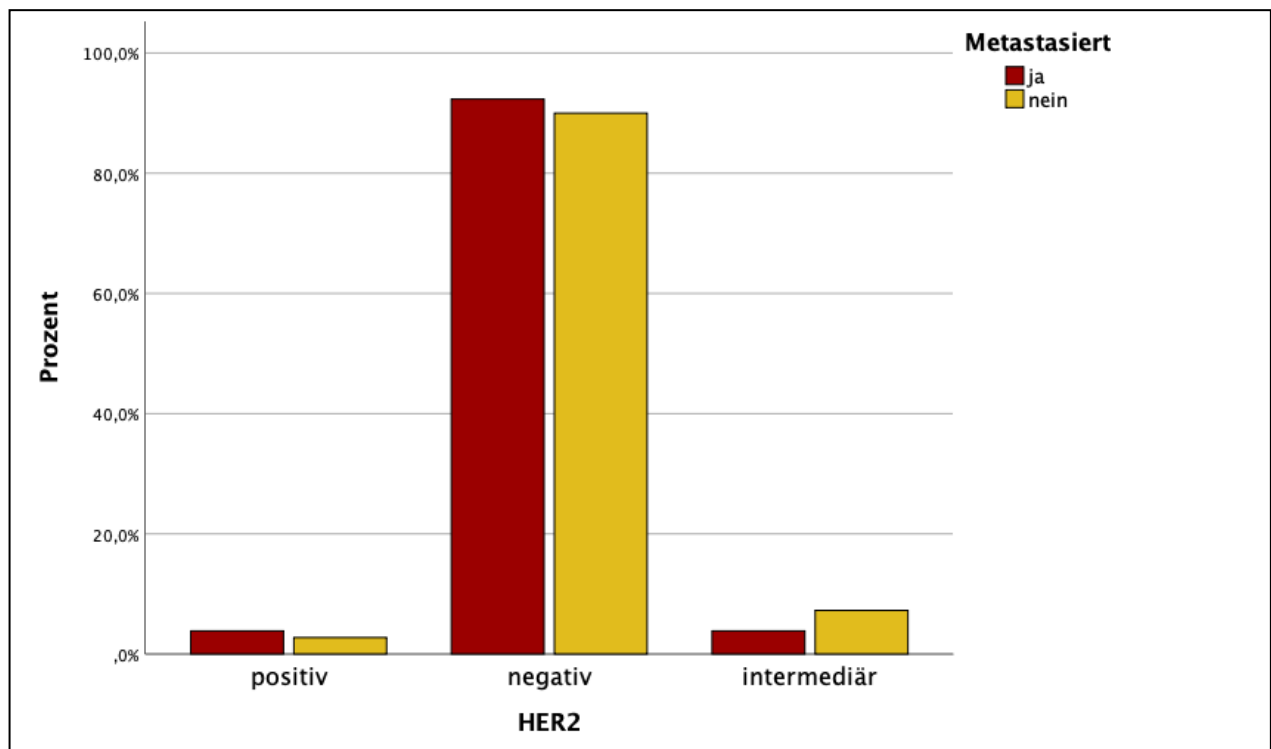


Abbildung 23: HER2-Status beider Kohorten bei Erstdiagnose

Vergleicht man den HER2-Status der Patientinnen bei Erstdiagnose zwischen den Patientinnen mit und den Patientinnen ohne Fernmetastasen, lässt sich durch Berechnung des exakten Fischer-Tests kein signifikanter Unterschied erkennen ($p = 0,47$).

4.2.5 Verteilung nach Ki-67

Für die Definition des Wachstumsfaktors Ki-67 wurden bei der Studienpopulation die *Cut-of*-Werte von 15 % und 35 % verwendet. Ein Wert ≤ 15 % entspricht einer niedrigen Proliferation, ein Wert >35 % einer hohen Proliferation. Ein Wert >15 % und ≤ 35 % entspricht einer intermediären Proliferationsrate. Die drei Eigenschaften wurden ordinalskaliert in niedrig, intermediär und hoch eingeteilt und sowohl numerisch als auch graphisch dargestellt.

Bei der numerischen Darstellung (Tabelle 6) wurde die absolute und die relative Häufigkeit ermittelt.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	niedrig	471	56,5 %	84,9 %
	intermediär	69	8,3 %	12,4 %
	hoch	15	1,8 %	2,7 %
	Gesamt	555	66,5 %	100,0 %
Fehlend		279	33,5 %	
Gesamt		834	100,0 %	

Tabelle 6: Ki-67 Häufigkeitsverteilung der Gesamtpopulation

Zusätzlich wurden die Verteilung der Ergebnisse der Patientinnen mit und ohne Fernmetastasen ermittelt und mittels eines Balkendiagrammes graphisch dargestellt. Insgesamt war der Wachstumsfaktor Ki-67 bei 65/ 190 (34,0 %) der metastasierten Patientinnen bekannt. Davon hatten 52 (80,0 %) der Patientinnen mit bekannten Ki-67 eine niedrige Proliferation, elf (16,9 %) eine intermediäre und zwei (3,1 %) eine hohe. 419 (85,5 %) der 490/ 644 (76,1 %) nicht metastasierten Patientinnen bei denen Ki-67 bekannt war, hatten eine niedrige Proliferation, 58 (11,8 %) eine intermediäre und 13 (2,7 %) eine hohe.

Anhand des nachfolgenden Balkendiagramms (Abbildung 24) lässt sich die relative Häufigkeit der drei Proliferationseigenschaften veranschaulichen. Dabei werden die metastasierten Patientinnen rot und die nicht metastasierten Patientinnen gelb angezeigt.

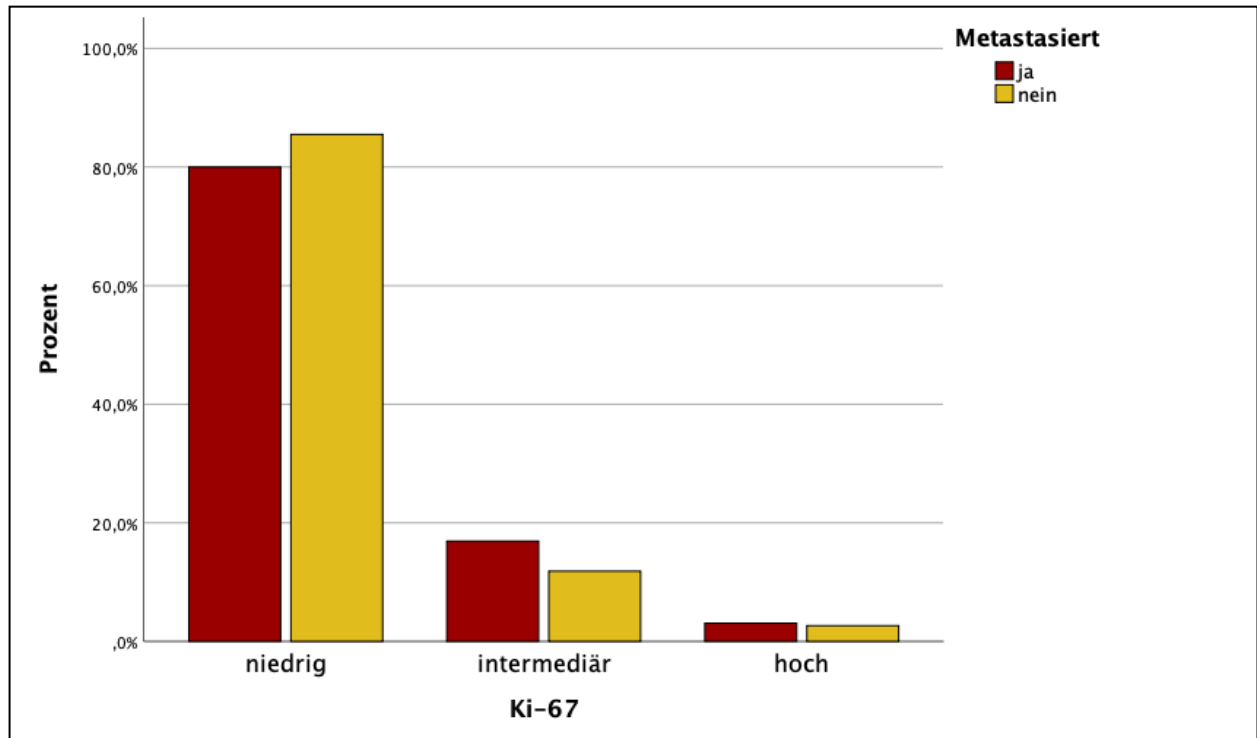


Abbildung 24: Ki-67 beider Kohorten bei Erstdiagnose

Vergleicht man die Proliferationsrate Ki-67 der Patientinnen bei Erstdiagnose zwischen den Patientinnen mit und den Patientinnen ohne Fernmetastasen, lässt sich durch Berechnung des exakten Fischer-Tests kein signifikanter Unterschied erkennen ($p = 0,37$).

4.2.6 Verteilung nach Subtypen

Die vier oben genannten Tumoreigenschaften bilden gemeinsam die Grundlage zur Einteilung des ILC in Subtypen. Die Einteilung erfolgte nach der, in Tabelle 1, zusammengefassten Definition der Subtypen [124]. Das Vorkommen der einzelnen Subtypen bei Diagnosestellung wurde in der Gesamtpopulation als auch in beiden Kohorten anhand von absoluter und relativer Häufigkeit numerisch und mittels Kreisdiagramm dargestellt.

Die Aufteilung der Subtypen im gesamten Patientinnenkollektiv wurde bereits in Punkt 4.1 dargestellt. Wie sich die Aufteilung in den beiden Kohorten verhält, zeigen die folgenden Kreisdiagramme (Abbildung 25).

Bei 66 der 190 (34,7 %) Patientinnen mit Fernmetastasen war der molekulare Subtyp bekannt. 62,1 % dieser Patientinnen hatten einen Luminal A Typ, 25,8 % einen Luminal B HER2 negativen und 6,1 % einen Luminal B HER2 positiven Typ. 3,0 % der Patientinnen waren HER2-positiv, 3,0 % Triple-negativ. Bei den Patientinnen ohne Fernmetastasen war der molekulare Subtyp von 491/ 644 (76,2 %) Patientinnen bekannt. 78,0 % dieser Patientinnen hatten einen Luminal A Typ, 10,4 % einen Luminal B HER2 negativen und 10,2 % einen Luminal B HER2 positiven Typ. 0,2 % der Patientinnen waren HER2-positiv, 1,2% Triple-negativ.

Beide Kohorten vergleichend lässt sich erkennen, dass in beiden der Luminal A Subtyp mit 62,1 % bei den Patientinnen mit und 78,0 % bei den Patientinnen ohne Fernmetastasen am häufigsten vertreten war. Im Verhältnis zur gesamten Kohortengröße war sowohl ein Luminal B Subtyp, ein HER2-positiver und ein Triple-negativer Tumor bei metastasierten Patientinnen häufiger vertreten als bei Patientinnen ohne Fernmetastasen.

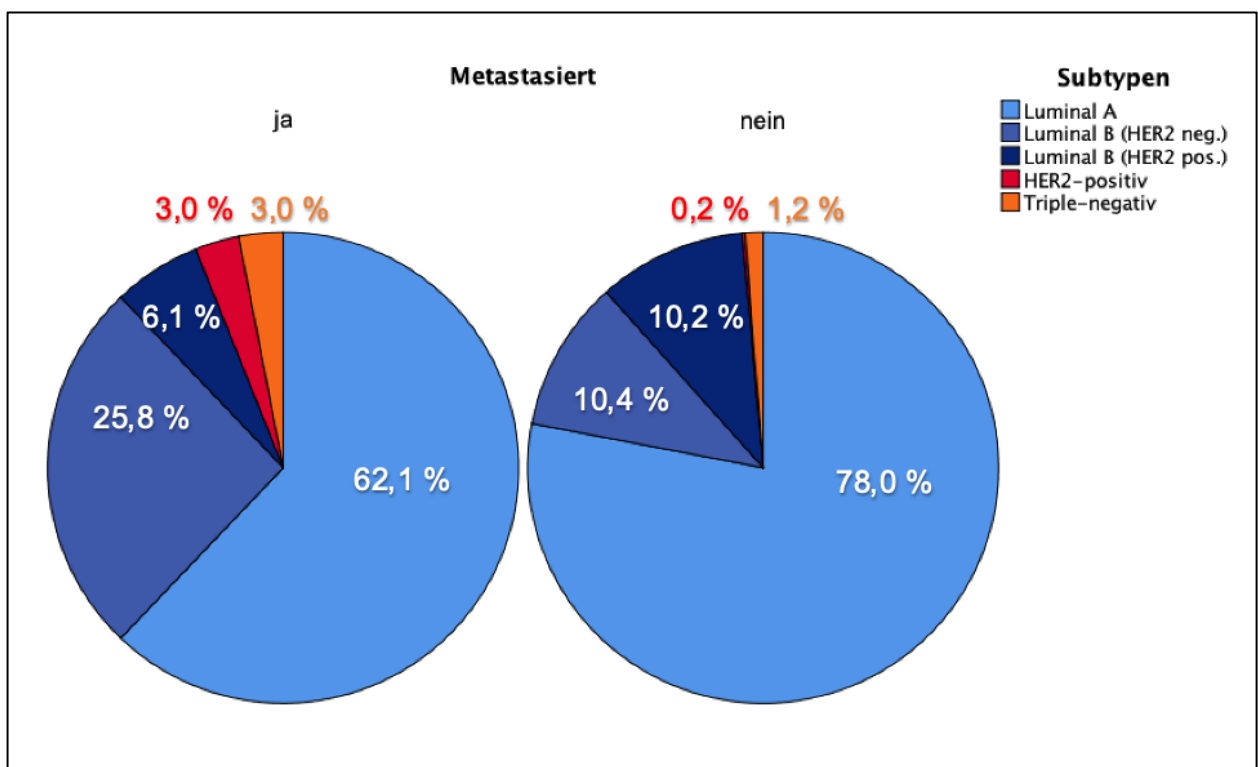


Abbildung 25: Verteilung der molekularen Subtypen der beider Kohorten

Vergleicht man die Subtypverteilung der Patientinnen bei Erstdiagnose zwischen den Patientinnen mit Fernmetastasen und den Patientinnen ohne, lässt sich durch Berechnung des exakten Fischer-Tests ein signifikanter Unterschied erkennen ($p < 0,001$).

4.2.7 Verteilung nach dem Grading

Das Grading spiegelt den Differenzierungsgrad des Tumors wider und wird in gut differenziert G1, über mäßig differenziert G2 bis schlecht differenziert G3 unterteilt.

Die Aufteilung des Grading im gesamten Patientinnenkollektiv wurde bereits in Punkt 4.1 dargestellt. Wie auch in der Gesamtpopulation, war in den beiden Kohorten ein mäßig differenzierter G2 Tumor am häufigsten vertreten. Der Differenzierungsgrad war bei 84/190 (44,2 %) metastasierten Patientinnen bekannt. Davon hatten drei (3,6 %) Patientinnen einen G1 Tumor, 69 (82,1 %) einen G2 Tumor und zwölf (14,3 %) einen G3 Tumor. Bei der Kohorte der nicht metastasierten Patientinnen war der Differenzierungsgrad von 536/644 (83,2 %) Patientinnen bekannt. Davon hatten 25 (4,7 %) Patientinnen einen G1 Tumor, 486 (90,6 %) einen G2 Tumor und 25 (4,7 %) einen G3 Tumor.

Anhand des nachfolgenden Balkendiagramms (Abbildung 26) lässt sich die relative Häufigkeit der drei Differenzierungsgrade veranschaulichen. Dabei werden die metastasierten Patientinnen rot und die nicht metastasierten Patientinnen gelb angezeigt.

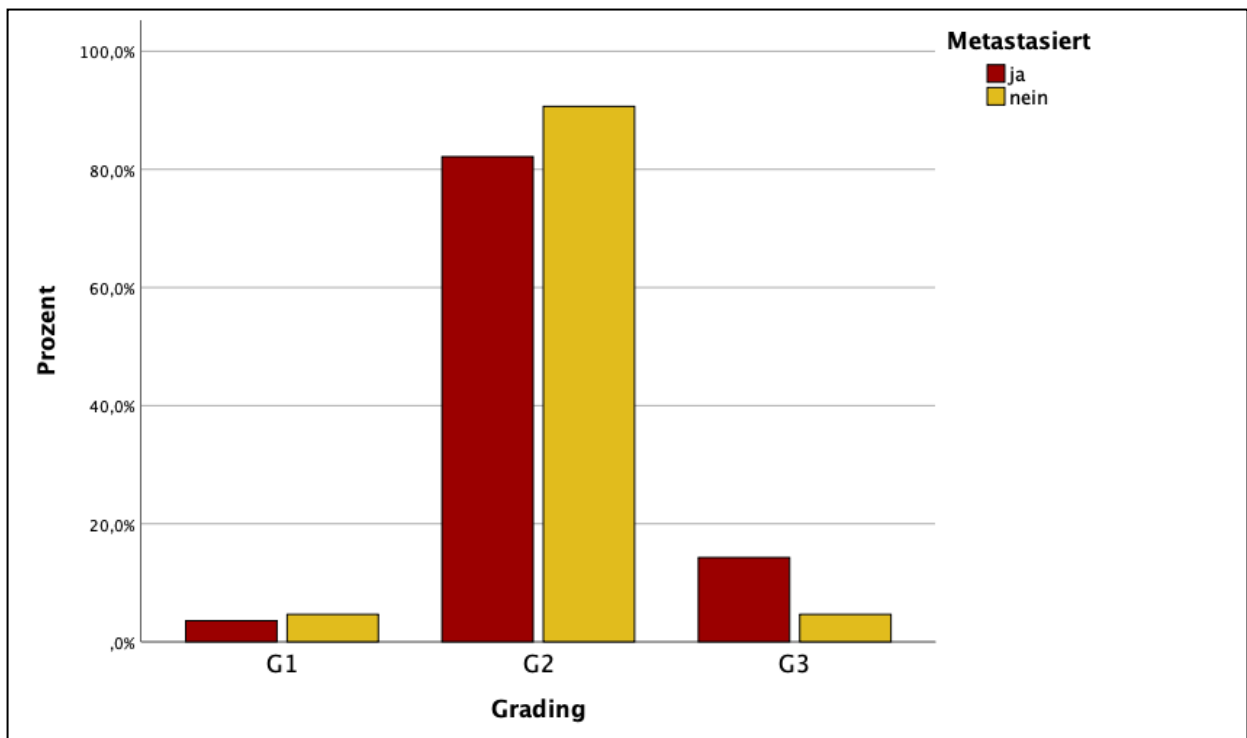


Abbildung 26: Grading beider Kohorten bei Erstdiagnose

Vergleicht man das Grading der Patientinnen bei Erstdiagnose zwischen den Patientinnen mit Fernmetastasen und den Patientinnen ohne, lässt sich durch Berechnung des exakten Fischer-Tests ein signifikanter Unterschied erkennen ($p = 0,006$).

4.2.8 Verteilung nach der T-Klassifizierung

Das T-Stadium ist abhängig von der Größe des Primärtumors und wird in T1 bis T4 eingeteilt. Als T1 werden alle Tumore bis 2 cm Größe bezeichnet. In der Gesamtpopulation hatten 208 von 523 Patientinnen, bei denen T bekannt war, ein T1-Stadium. Bei den metastasierten Patientinnen waren es 22 von 82, was 26,8 % entspricht und bei den nicht metastasierten Patientinnen waren es 186 von 441, insgesamt 42,2 %. Ein T2-Stadium mit einer Tumorgöße >2 cm und ≤ 5 cm hatten 202 Patientinnen der Gesamtpopulation, davon waren 34 Patientinnen mit Fernmetastasen (= 41,5 % der metastasierten Patientinnen) und 168 Patientinnen ohne (= 38,1 % der nicht metastasierten Patientinnen). Als T3 werden Tumore bezeichnet, deren Größe 5cm überschreitet. 99 Patientinnen der Gesamtpopulation litten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an einem T3-Stadium. 18 der metastasierten Patientinnen (22,0 %) und 81 nicht metastasierte Patientinnen (18,4 %). Zum T4-Stadium zählen alle invasiven Tumore jeder Größe mit

direkter Ausdehnung auf die Brustwand und/ oder auf die Haut oder ein entzündliches Mammakarzinom. In diesem Stadium befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 14 Patientinnen, von denen acht (9,8 %) später Metastasen entwickelten und sechs (1,4 %) Patientinnen, die keine Metastasen aufwiesen.

Die beschriebenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 7 zur besseren Übersicht dargestellt.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	pT1	208	24,9 %	39,8 %
	pT2	202	24,2 %	38,6 %
	pT3	99	11,9 %	18,9 %
	pT4	14	1,7 %	2,7 %
	Gesamt	523	62,7 %	100,0 %
Fehlend		311	37,3 %	
Gesamt		834	100,0 %	

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der T-Klassifizierung der Gesamtpopulation

		Metastasiert		Gesamt
		ja	nein	
T	pT1	22 (26,8 %)	186 (42,2 %)	208
	pT2	34 (41,5 %)	168 (38,1 %)	202
	pT3	18 (22,0 %)	81 (18,4 %)	99
	pT4	8 (9,8 %)	6 (1,4 %)	14
Gesamt		82	441	523

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der N-Klassifizierung beider Kohorten

Anhand des nachfolgenden Balkendiagramms (Abbildung 27) lässt sich die relative Häufigkeit der T-Stadien in den beiden Kohorten veranschaulichen. Dabei werden die metastasierten Patientinnen rot und nicht metastasierten Patientinnen gelb angezeigt.

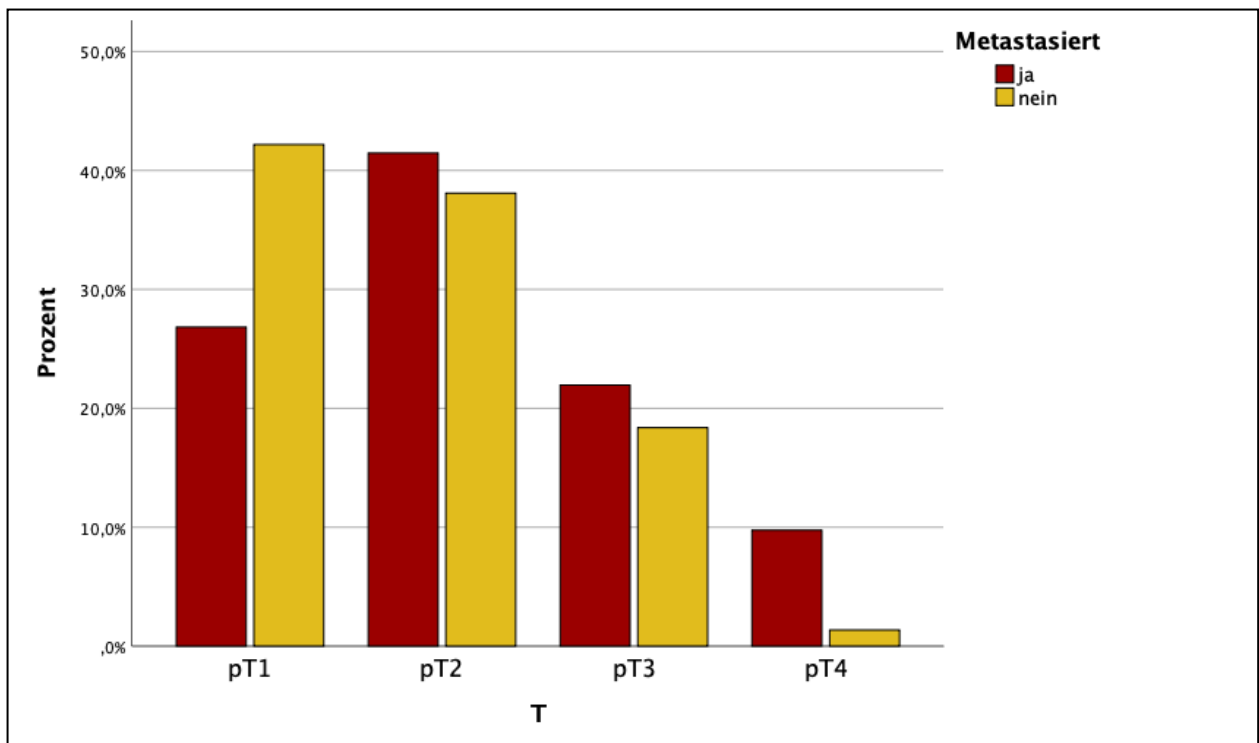


Abbildung 27: T-Klassifizierung beider Kohorten bei Erstdiagnose

Vergleicht man das T-Stadium bei Erstdiagnose beider Kohorten lässt sich durch Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson ein signifikanter Unterschied erkennen ($p < 0,001$).

4.2.9 Verteilung nach der N-Klassifizierung

Das N steht für „Nodus = Lymphknoten“ und beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein von örtlich oder benachbarten (regionären) Lymphknotenmetastasen. Bei Mammakarzinom handelt es sich dabei um die Achsel-Lymphknoten ipsilateral und die Lymphknoten hinter dem Brustbein. Ein N0-Stadium steht für das Fehlen von Lymphknotenmetastasen. Ein N0-Stadium hatten 324 von 519 Patientinnen mit bekanntem N-Stadium der Gesamtpopulation bei Diagnosestellung. Davon hatten oder entwickelten 35 (43,2 %) Patientinnen Metastasen, 289 (66,0 %) Patientinnen wiesen keine Metastasen auf. Ein N1-Stadium steht für den Befall von 1-3 Lymphknoten. Ein N1 hatten 110 Patientinnen der Gesamtpopulation, davon waren 27 (33,3 %) Patientinnen metastasiert und 83 (19,0 %) Patientinnen nicht. Bei einem N2-Stadium sind 4-9 Lymphknoten befallen. Bei 39 Patientinnen der Gesamtpopulation lag ein Befall von 4-9 Lymphknoten und somit N2 vor. Sechs (7,4 %) Patientinnen waren metastasiert, 33 (7,5 %) Patientinnen hatten keine

Fernmetastasen. Bei zehn oder mehr befallenen Lymphknoten spricht man von N3. Dies lag bei insgesamt 46 Patientinnen der Gesamtpopulation vor. Davon waren 13 (16,1 %) Patientinnen metastasiert und 33 (7,5 %) Patientinnen nicht.

Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 9 und 10) zeigen, zur besseren Übersicht, die numerische Auflistung der Gesamtpopulation sowie unterteilt in metastasiert und nicht metastasiert.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	pN0	324	38,8 %	62,4 %
	pN1	110	13,2 %	21,2 %
	pN2	39	4,7 %	7,5 %
	pN3	46	5,5 %	8,9 %
	Gesamt	519	62,2 %	100,0 %
Fehlend		315	37,8 %	
Gesamt		834	100,0 %	

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der N-Klassifizierung der Gesamtpopulation

		Metastasiert		Gesamt
		ja	nein	
N	pN0	35 (43,2 %)	289 (66,0 %)	324
	pN1	27 (33,3 %)	83 (19,0 %)	110
	pN2	6 (7,4 %)	33 (7,5 %)	39
	pN3	13 (16,1 %)	33 (7,5 %)	46
Gesamt		81	438	519

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der N-Klassifizierung beider Kohorten

Anhand des nachfolgenden Balkendiagramms lässt sich die relative Häufigkeit der N-Stadien in den beiden Kohorten veranschaulichen. Dabei werden die metastasierten Patientinnen rot und Patientinnen ohne Fernmetastasen gelb angezeigt.

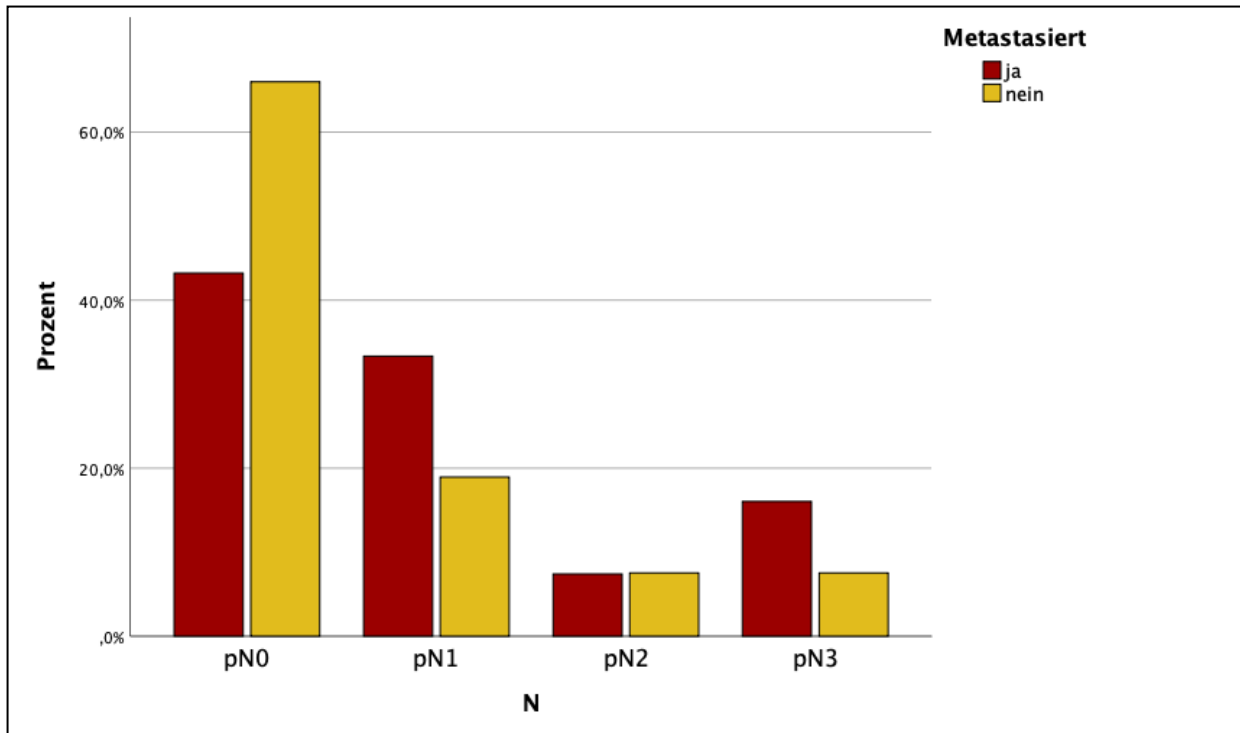


Abbildung 28: N-Klassifizierung beider Kohorten bei Erstdiagnose

Vergleicht man den Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose beider Kohorten lässt sich durch Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson ein signifikanter Unterschied erkennen ($p < 0,001$).

4.2.10 Verteilung nach dem V-Status

Mit dem V-Status wird die Ausbreitung von Krebszellen in den Blutgefäßen mit V0 (= keine Ausbreitung), V1 (= mikroskopische Ausbreitung) und V2 (= makroskopische erkennbare Ausbreitung) angegeben. Die Mehrheit der Patientinnen der Studienpopulation hatte einen V0-Status. Insgesamt 459 von 472 Patientinnen bei denen der V-Status bekannt war (97,2 %). 45 der Patientinnen wiesen zusätzlich Metastasen auf (90,0 %) 414 Patientinnen waren nicht metastasiert (98,1 %). 13 Patientinnen hatten einen V1-Status, davon waren fünf (10,0 %) Patientinnen metastasiert, acht (1,9 %) Patientinnen wiesen keine Fernmetastasen auf. Ein V2-Status wurde bei keiner Patientin der Studienpopulation diagnostiziert.

Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 11 und 12) zeigen, zur besseren Übersicht, die numerische Auflistung der Gesamtpopulation, sowie unterteilt in metastasiert und nicht metastasiert.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	V0	459	55,0 %	97,2 %
	V1	13	1,6 %	2,8 %
	Gesamt	472	56,6 %	100,0 %
Fehlend		362	43,4 %	
Gesamt		834	100,0 %	

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der V-Klassifizierung der Gesamtpopulation

		Metastasiert		Gesamt
		ja	nein	
V	V0	45 (90,0 %)	414 (98,1 %)	459
	V1	5 (10,0 %)	8 (1,9 %)	13
Gesamt		50	422	472

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der V-Klassifizierung beider Kohorten

Anhand des nachfolgenden Balkendiagramms (Abbildung 29) lässt sich die relative Häufigkeit der V-Stadien in den beiden Kohorten veranschaulichen. Dabei werden die metastasierten Patientinnen rot und Patientinnen ohne Fernmetastasen gelb angezeigt.

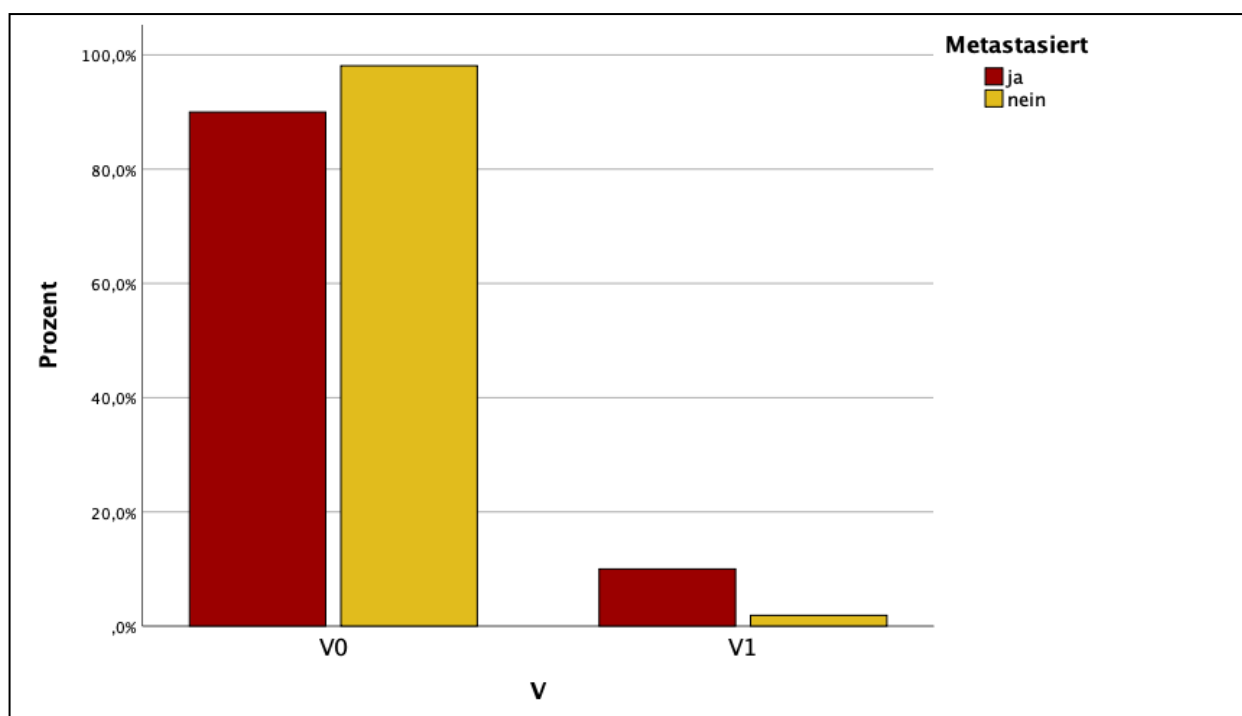


Abbildung 29: V-Klassifizierung beider Kohorten bei Erstdiagnose

Vergleicht man den V-Status bei Erstdiagnose beider Kohorten lässt sich durch Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson ein signifikanter Unterschied erkennen ($p = 0,001$).

4.2.11 Verteilung nach dem R-Status

R steht für das Vorhandensein oder Fehlen eines mit Tumorzellen positiven Resektionsrandes und wird in R0 (= tumorzellfreier Resektionsrand) und R1 (= Resektionsrand mit malignen Tumorzellen). Der R-Status konnte bei 491/ 834 Patientinnen (58,9 %) erhoben werden. 463 Patientinnen der Gesamtpopulation (94,3 %), bei denen der R-Status bekannt war, hatte nach der operativen Tumorentfernung ein R0-Status. Dahingegen hatten 28 (5,7 %) Patientinnen ein R1-Status. 52 (86,7 %) der Metastasierten Patientinnen hatten ein R0-Status, acht ein R1-Status. Bei den nicht metastasierten Patientinnen hatten 411 (95,4 %) Patientinnen ein R0- und 20 ein R1-Status. Prozentual wiesen 13,3 % der metastasierten Patientinnen ein R1-Status auf und 4,6 % der Patientinnen ohne Fernmetastasen.

Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 13 und 14) zeigen, zur besseren Übersicht, die numerische Auflistung der Gesamtpopulation, sowie unterteilt in metastasiert und nicht metastasiert.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	R0	463	55,5 %	94,3 %
	R1	28	3,4 %	5,7 %
	Gesamt	491	58,9 %	100,0 %
Fehlend		343	41,1 %	
Gesamt		834	100,0 %	

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der R-Klassifizierung der Gesamtpopulation

		Metastasiert		Gesamt
		ja	nein	
R	R0	52 (86,7 %)	411 (95,4 %)	463
	R1	8 (13,3 %)	20 (4,6 %)	28
Gesamt		60	431	491

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der R-Klassifizierung beider Kohorten

Anhand des nachfolgenden Balkendiagramms lässt sich die relative Häufigkeit der R-Stadien in den beiden Kohorten veranschaulichen. Dabei werden die metastasierten Patientinnen rot und Patientinnen ohne Fernmetastasen gelb angezeigt.

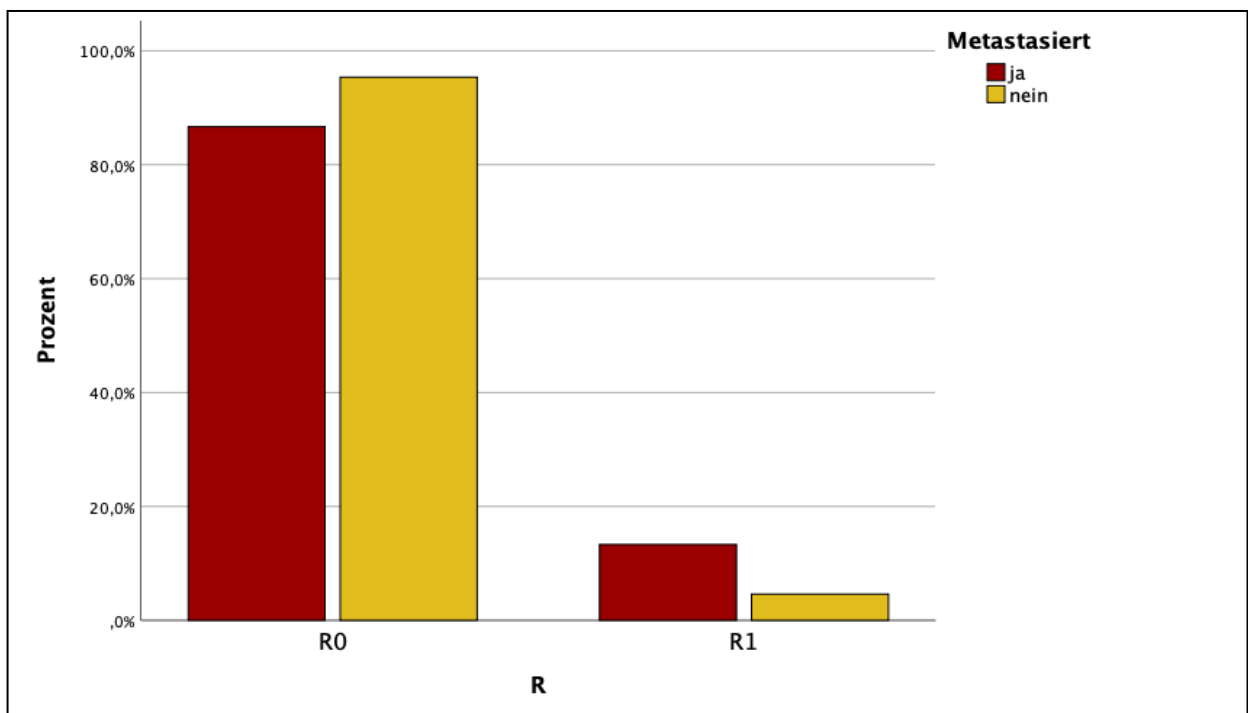


Abbildung 30: R-Klassifizierung beider Kohorten bei Erstdiagnose

Vergleicht man den R-Status bei Erstdiagnose beider Kohorten lässt sich durch Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson ein signifikanter Unterschied erkennen ($p = 0,007$).

4.3 Metastasierte Patientinnen

4.3.1 Lokalisation der Metastasen

Im Folgenden wurden die Metastasierungsorte der metastasierten Patientinnen bestimmt und in Gruppen wie Abdomen, Thorax, Knochen, Haut, Lymphknoten, Kopf/ Hals und unbekannt unterteilt. Zum Abdomen zählen hierbei alle im Bauchraum befindlichen Organe wie Magen, der Darmtrakt, Blase, Uterus, Ovar und Leber sowie Metastasierung des Peritoneums und maligne Aszites. Zum Thorax zählen Metastasen in Lunge, Mamma sowie Pleura. Zum Kopf/ Hals-Bereich wurden beispielsweise Metastasen des Gehirns und des Pharynx gezählt. Bei 74 von 190 Patientinnen war die Lokalisation der Metastasierung unbekannt (38,9 %). Bei Patientinnen, bei denen die Lokalisation der Metastase bekannt war, waren die Metastasen am häufigsten im Abdomen lokalisiert. 46 der 116 Patientinnen mit bekannter Lokalisation der Metastasen hatten Metastasen im Abdomen. Dies entspricht 39,7 %. Am zweithäufigsten wurden in unserer Studienpopulation Metastasen der Haut diagnostiziert. Dabei handelt es sich überwiegend um Hautmetastasen im Bereich der Mammae.

		Häufigkeit	Prozente
Gültig	Abdomen	46	24,2 %
	Thorax	15	7,9 %
	Knochen	20	10,5 %
	Haut	27	14,2 %
	Lymphknoten	6	3,2 %
	Kopf/Hals	2	1,1 %
	unbekannt	74	38,9 %
Gesamt		190	100,0 %

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Metastasierungsorte

Das nachfolgende Balkendiagramm (Abbildung 31) zeigt die Metastasierungsorte in Gruppen in Prozent. Alle Balken stellen in Summe 190 Patientinnen und 100 % dar.

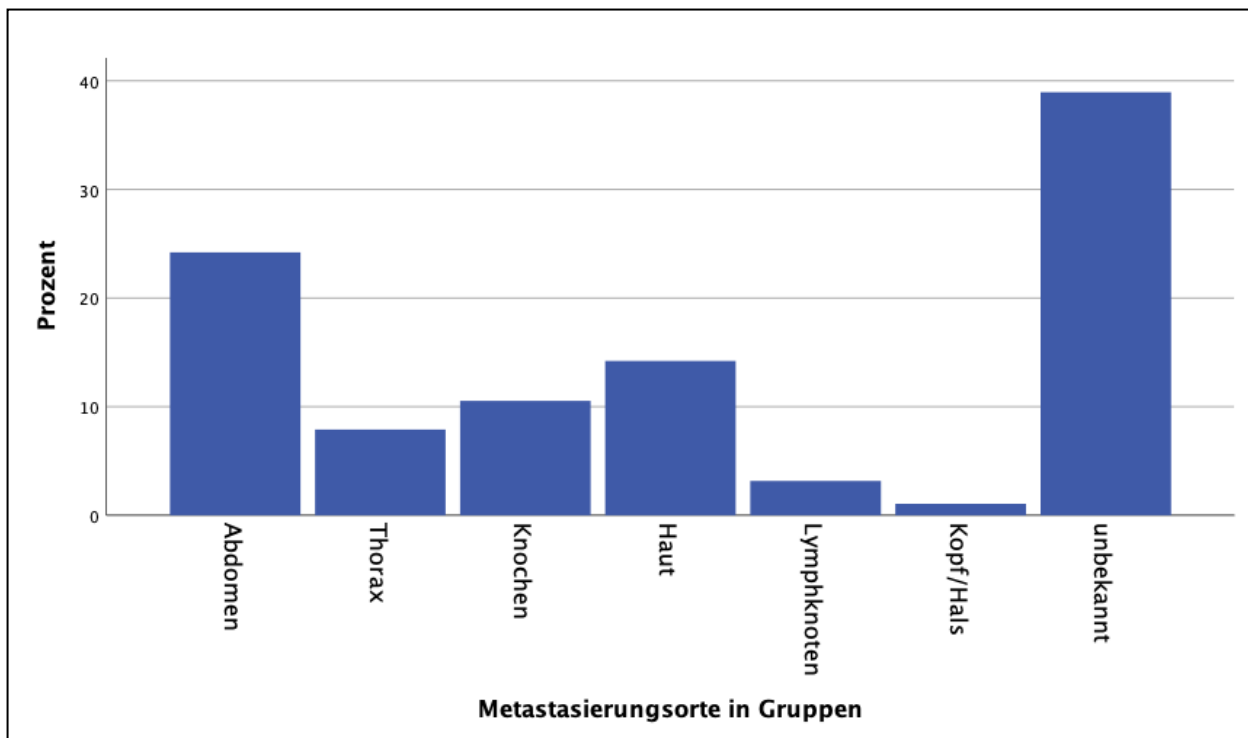


Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung der Metastasierungsorte

4.3.2 Unterschied im ER-Status/PR-Status/Ki-67-Status zwischen Primarius und Metastase

Die folgenden drei Abbildungen zeigen den Unterschied im Estrogenrezeptorstatus (Abbildung 32), Progesteronrezeptorstatus (Abbildung 33) und im Proliferationsmarkers Ki-67 (Abbildung 34). Dabei wird von den Werten des Primärtumors ausgehend der Unterschied zu den Werten der Metastase dargestellt.

Abbildung 32 zeigt den Unterschied der Expression des Estrogenrezeptors. Für diese Untersuchung war es erforderlich, dass bei ein und derselben Patientin sowohl die Expression des Estrogenrezeptors beim Primärtumor als auch bei der Metastase bekannt war. Dies war bei 36 Patientinnen der Fall. Jeder Balken stellt den Unterschied bei einer Patientin dar. Bei elf der 36 Patientinnen (30,6 %) stieg der Estrogenrezeptorstatus bei der Metastase im Vergleich zum Primärtumor an. Bei zwölf von 36 Patientinnen (33,3 %) wurde zwischen Metastase und Primärtumor kein Unterschied beobachtet. Bei 13 von 36 (36,1 %) Patientinnen war der Estrogenrezeptor in der Metastase weniger exprimiert als im Primärtumor. Dies wird durch die Balken im negativen Bereich verdeutlicht.

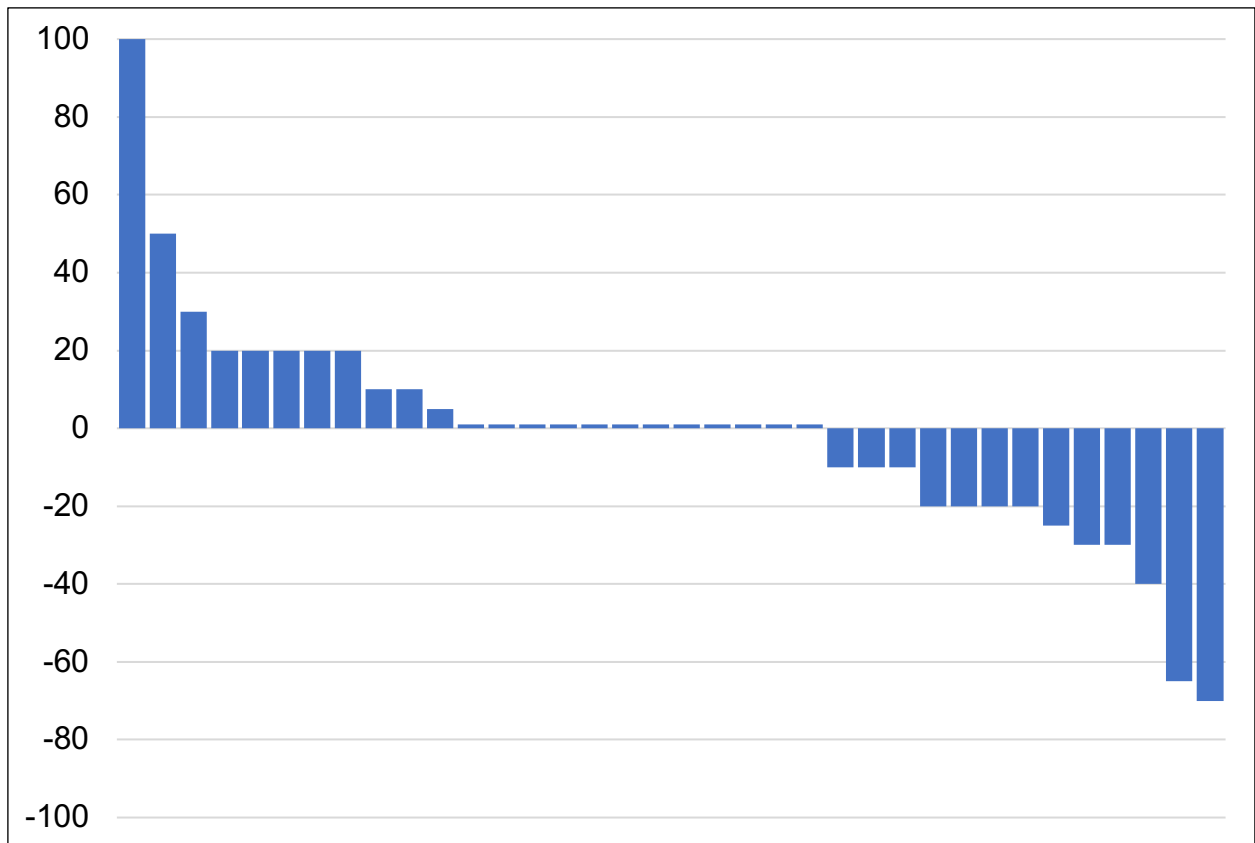


Abbildung 32: Unterschied im ER-Status zwischen Primarius und Metastase in Zunahme und Abnahme in %

Auch für die Ermittlung des Unterschieds der Expression des Progesteronrezeptors war, wie bereits beim Estrogenrezeptorstatus, bei ein und derselben Patientin sowohl der Status beim Primärtumor als auch bei der Metastase notwendig. Dies war bei 33 Patientinnen der Fall. Auch hier stellt jeder Balken den Unterschied bei einer Patientin dar. Bei sechs der 33 Patientinnen (18,2 %) stieg der Progesteronrezeptorstatus bei der Metastase im Vergleich zum Primärtumor an. 15 von 33 Patientinnen (45,5 %) lag zwischen Primärtumor und Metastase kein Unterschied in der Expression des Progesteronrezeptors vor. Bei den übrigen zwölf von 33 Patientinnen (36,3 %) war der Progesteronrezeptor in der Metastase weniger exprimiert als im Primärtumor (Abbildung 33).

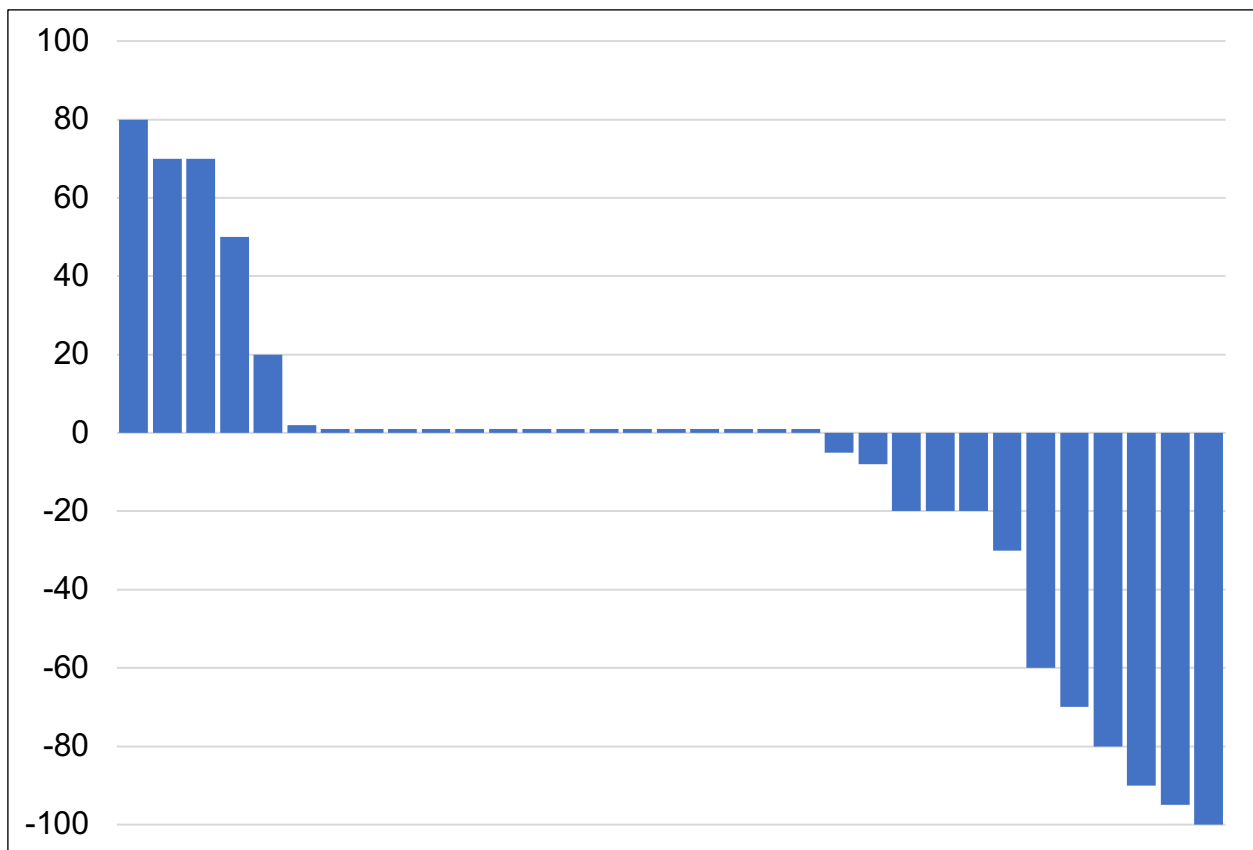


Abbildung 33: Unterschied im PR-Status zwischen Primarius und Metastase in Zunahme und Abnahme in %

Wie bereits für den Estrogenrezeptor und den Progesteronrezeptor, wurde die Untersuchung auch für den Proliferationsindex Ki-67 vorgenommen. Dabei war Ki-67 bei 28 Patientinnen sowohl beim Primärtumor als auch bei der Metastase bekannt. Bei zehn Patientinnen (35,7 %) wurde in der Metastase im Vergleich zum Primärtumor ein Anstieg von Ki-67 beobachtet. Zwölf Patientinnen (42,9 %) zeigten keinen Unterschied. Bei sechs Patientinnen (21,4 %) war Ki-67 bei der Metastase geringer als beim Primärtumor. Jeder Balken der Grafik (Abbildung 34) steht für den Unterschied bei einer Patientin.

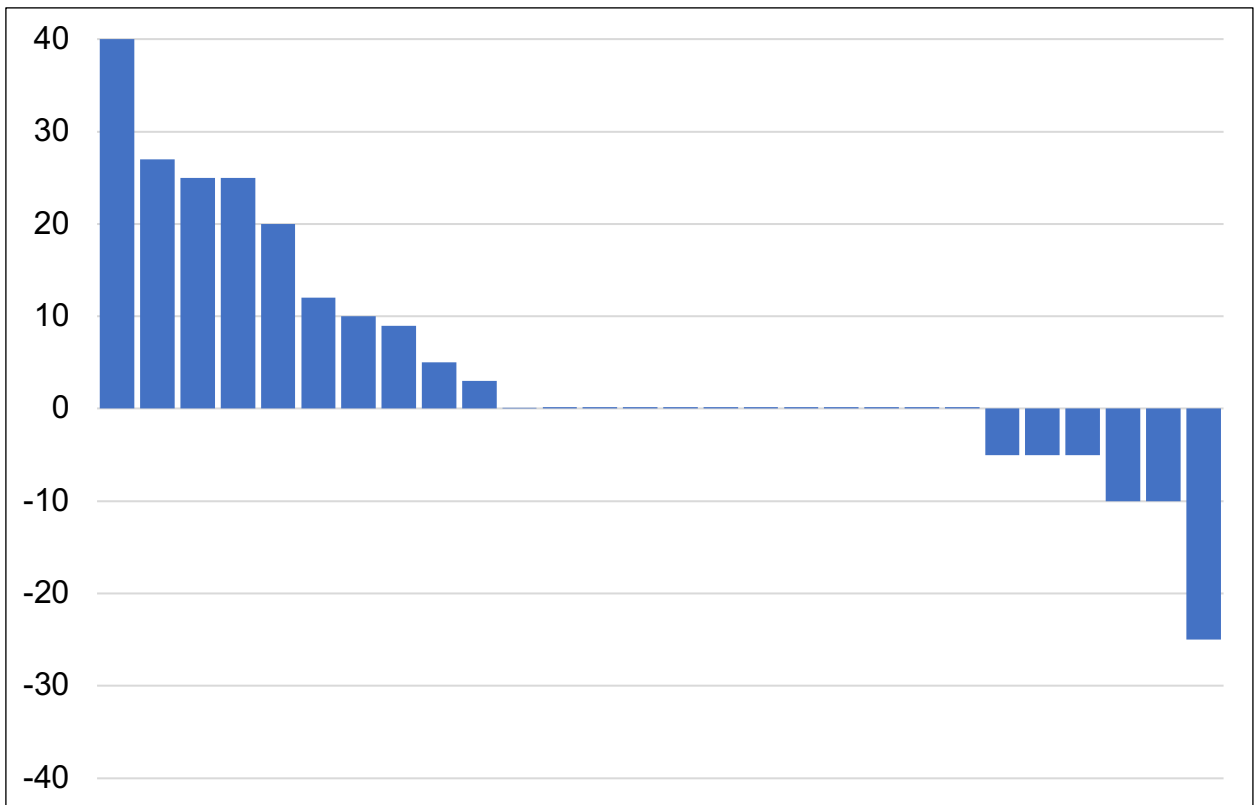


Abbildung 34: Unterschied im Vorliegen des Proliferationsindex Ki-67 zwischen Primarius und Metastase in Zunahme und Abnahme in %

5 Diskussion

5.1 Verteilung nach Alter bei Erstdiagnose

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass das Alter bei Erstdiagnose signifikant mit der Entstehung von Fernmetastasen korreliert ($p < 0,001$). In der vorliegenden Studienpopulation war das Alter der Patientinnen, beider Kohorten, bei Erstdiagnose über eine große Bandbreite verteilt. So waren Patientinnen, bei denen es im Verlauf nicht zur Entstehung von Fernmetastasen kam, zwischen 31 und 93 Jahre alt und Patientinnen, bei denen sich eine Fernmetastasierung zeigte, zwischen 34 und 88 Jahre alt. In beiden Kohorten waren die meisten Patientinnen bei Erstdiagnose zwischen 66 und 70 Jahre alt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Patientinnen, bei denen sich eine Fernmetastasierung zeigte, bei Erstdiagnose im Schnitt signifikant jünger waren. Der Mittelwert betrug 57,9 Jahre, der Median 58 Jahre. Bei Patientinnen ohne Fernmetastasierung betrug der Mittelwert 62,4 Jahre, der Median 63 Jahre. Fritz et al. konnten anhand ihrer groß angelegten Studie ebenfalls zeigen, dass das Alter bei Erstdiagnose einen unabhängigen prognostischen Wert darstellt. Fernmetastasierung trat bei Patientinnen mit ILC, die jünger als 60 Jahre alt waren, mehr als doppelt so häufig auf, wie bei Patientinnen, die älter als 60 Jahre alt waren (19,3 % vs. 9,1 %; $p = 0,002$) [146].

5.2 Verteilung nach dem Hormonrezeptor-Status

Wie in Punkt 4.2.2 gezeigt wurde, lag bei 97,3 % der Patientinnen der Gesamtpopulation ein positiver ER-Status vor. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Iorfida et al., Arpino et al. sowie von Ciriello et al., bei deren untersuchten Kohorten der ER-Status bei Patientinnen mit einem ILC ebenfalls bei über 90 % der Fälle positiv war [10][76][147]. Ebenso verhält es sich für den PR-Status, der in der Mehrheit der Fälle, in vorherigen Studien, ebenfalls positiv ausfällt [10][13]. In der vorliegenden Arbeit zeigten 76,5% der Patientinnen, bei denen der PR-Status bekannt war, einen positiven Status. In der Studie von Arpino et al. war der PR bei 67,4 % der Patientinnen positiv [147].

Der Zusammenhang zwischen einem positiven ER-Status und einem gleichzeitigen positiven PR-Status kann durch den Einfluss von Estrogenen auf die Expression des PR begründet werden [102][148]. Wenngleich es bislang keine Studien gibt, die wie die

vorliegende Arbeit, konkret Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen ILC-Patientinnen mit und ohne Fernmetastasen aufzeigen, sprechen sich viele für den prognostischen Wert eines positiven Hormonrezeptorstatus aus [148][149]. Ein positiver Rezeptorstatus ist, wie im Abschnitt zur medikamentösen Therapie des Mammakarzinoms beschrieben, für das Ansprechen einer endokrinen Therapie entscheidend und somit auch prognosebestimmend [148]. Die Studie von Hopp et al. legt nahe, dass eine Tamoxifen-Resistenz für eine 2,76-fach häufigere Metastasierung verantwortlich sein könnte [148]. Ähnlich verhält es sich bei Hormonrezeptor-negativen Tumoren, da diese ebenfalls nicht auf Tamoxifen ansprechen [148]. In dieser Studie hatten 6,4 % der Patientinnen mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose einen negativen ER-Status und 28,1 % einen negativen PR-Status, wohingegen von den Patientinnen ohne Fernmetastasen lediglich 2,0 % bei Erstdiagnose einen negativen ER-Status hatten und 22,7 % einen negativen PR-Status. Vergleicht man die Expression der einzelnen Rezeptoren miteinander, ergibt sich für den ER von metastasierten Patientinnen eine 3,2-fach höhere Rate für einen negativen ER-Status als bei Patientinnen ohne Fernmetastasen. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von Hopp et al. überein [148]. Auch Orvieto et al. konnten durch ihre Studie, die 530 Patienten mit ILC einschloss zeigen, dass ein negativer Hormonrezeptorstatus einen unabhängigen negativen Prädiktor für das Gesamtüberleben darstellt [149].

5.3 Verteilung nach dem HER2-Status

In einer deutlichen Mehrheit der ILC-Fälle ist laut Vorstudien der HER2-Status negativ [78][147]. Ebenso verhält es sich in dieser Studie. HER2 war in 90,3 % der Fälle negativ. Ein negativer HER2-Status wird mit einer günstigeren Prognose verbunden [109][134][139]. Dies lässt sich anhand dieser Studie nicht belegen, da es zwischen Patientinnen mit und ohne Fernmetastasen keinen signifikanten Unterschied im HER2-Status ($p = 0,47$) gibt. Das könnte stark damit zusammenhängen, dass der HER2-Status lediglich bei etwa 41 % der metastasierten Patientinnen bekannt war. Der HER2-Status bei Patientinnen ohne Fernmetastasen war bei etwa 79 % der Patientinnen bekannt, was zu einer schlechten Vergleichbarkeit der beiden Kohorten führt. Trotz des in dieser Studie nicht signifikanten Ergebnisses, zeigt die aktuelle Studienlage eindeutig, dass unbehandelte HER2-positive Mammakarzinome ein höheres Rezidivrisiko haben und die Identifizierung einer HER2-Positivität für die Therapieplanung von großer Bedeutung ist [91][150].

5.4 Verteilung nach dem Proliferationsmarker Ki-67

Auch der Proliferationsmarker Ki-67 ist in einer deutlichen Mehrheit der ILC-Fälle laut Studien gering oder gar negativ [78][147]. Ebenso verhält es sich in dieser Studie. 84,9 % der Patientinnen haben einen niedrigen Ki-67-Wert, 12,4 % einen intermediären und lediglich 2,7 % einen hohen Ki-67-Wert. Den prädiktiven Wert des Markers betreffend, gibt es kontroverse Diskussionen, da für die Bestimmung bisher keine standardisierten Verfahren und auch keine einheitlichen Grenzwerte etabliert sind [12][126][139][151]. Wenngleich es sich bei dem Proliferationsmarker Ki-67 nicht um einen obligatorischen Marker handelt [139], ist er für die Zuordnung zu den molekularen Subtypen relevant [91][126]. Greenberg et al. konnten trotz der unterschiedlichen Grenzwerte statistisch einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Proliferationsmarker und der Prognose feststellen [152]. In der Untersuchung von Wirtz et al. wird einem niedrigen Ki-67 (<20 %) eine bessere Prognose mit günstigerem krankheitsfreiem Überleben sowie längerem Gesamtüberleben zugesprochen [141]. Auch Orvieto et al. ist ein erhöhter Ki-67-Wert mit einem höheren Metastasierungsrisiko korreliert [149]. Dies lässt sich anhand dieser Studie nicht belegen, da es zwischen Patientinnen mit und ohne Fernmetastasen keinen signifikanten Unterschied bezüglich Ki-67 ($p = 0,37$) gibt. Auch hier könnte es damit zusammenhängen, dass der Ki-67-Status lediglich bei etwa 34 % der metastasierten Patientinnen und bei etwa 76 % der Patientinnen ohne Fernmetastasen bekannt war. Aufgrund der geringen bekannten Ki-67-Werte bei metastasierten Patientinnen ist ein Vergleich der beiden Kohorten kritisch zu bewerten. Obwohl mehrere Studien zu dem Ergebnis kommen, Ki-67 aufgrund der mangelnden Standards nicht routinemäßig zur Therapieentscheidung hinzuzuziehen [12][126], gibt es bereits aussagekräftige Ergebnisse, die die Anwendung von Aromatasehemmern wie Anastrozol oder Letrozol bei hoher Ki-67-Expression befürworten, da diese die Ki-67-Expression nachweislich stärker unterdrücken als eine Therapie mit Tamoxifen [153][154].

5.5 Verteilung nach den molekularen Subtypen

Die Identifizierung der Subtypen des ILC ist für die Therapieplanung und das Therapieansprechen von großer Bedeutung und somit auch für den Krankheitsverlauf sowie die Prognose [29][87][91][155]. Wie in vielen anderen Studien war auch in dieser Arbeit der molekulare Subtyp Luminal A sowohl in der Gesamtpopulation als auch in beiden Kohorten am häufigsten vertreten. 76,1 % der Patientinnen hatten einen Luminal A-Tumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. In anderen Studien waren es zwischen 54,3 % und 91,4 % [76][126][143][144][145]. Laut der Studie von Iorfida et al. haben Patientinnen mit einem Luminal A Tumor ein geringeres Metastasierungsrisiko, als die anderen Subtypen [10]. Dies könnte erklären, weshalb in dieser Studienpopulation im Vergleich zur deutlich höheren Verteilung von Luminal A-Tumoren in der Gesamtpopulation lediglich 62,4 % der metastasierten Patientinnen einen Luminal A-Tumor hatten. Ebenfalls wird Luminal B-Tumoren aufgrund der meist höheren Proliferationsrate eine schlechtere Prognose zugeschrieben [126]. Im Vergleich zu 20,6 % der nicht metastasierten Patientinnen, hatten in dieser Studie 31,9 % der metastasierten Patientinnen einen Luminal B-Tumor, was die Aussage von Cheang et al. ebenfalls untermauert [126].

Laut Berechnungen mittels exaktem Fischer-Test ist der Unterschied der molekularen Subtypen zwischen den beiden Kohorten dieser Studie signifikant ($p < 0,001$).

Angesichts dieses Ergebnisses liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die molekularen Subtypen einen Einfluss auf die Risikoerhöhung von Metastasierung und somit auch auf die Prognose von Patientinnen mit ILC haben.

5.6 Verteilung nach dem Grading

Der Nottingham-Grading-Score ist ein üblicher Klassifikations-Score zur Bestimmung des Malignitätsgrades des Tumors [16]. Obwohl die Anwendung des für das NST entwickelten Scores für das ILC kontrovers diskutiert wird [86], ist ein schlechterer Differenzierungsgrad auch beim ILC mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet [7][30][11]. Auch bei der untersuchten Studienpopulation ließ sich zwischen den metastasierten und den nicht metastasierten Tumoren ein signifikanter ($p = 0,006$) Unterschied im Differenzierungsgrad erkennen. Trotz des signifikanten Unterschieds der beiden Kohorten ist das Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl kontrovers zu diskutieren. Ebenso muss

bedacht werden, dass der Differenzierungsgrad beim ILC ggf. nur eingeschränkt beurteilt werden kann, da mit Ausnahme beim tubulolobulären ILC, die Tubulusbildung beim ILC häufig fehlt [86][156]. In der Studie von Rakha et al. wird auf einen Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad und einem höheren Tumorstadium, sowohl die Größe als auch den Lymphknotenbefall betreffend oder einem negativen ER-Status eingegangen, wobei es einen signifikanten Unterschied zwischen niedrigem und hohem Differenzierungsgrad gibt [11]. Zudem gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad und der Bildung von Fernmetastasen [11]. Unter den Patientinnen dieser Studienpopulation wiesen Patientinnen mit einer Metastasierung dreimal häufiger einem Differenzierungsgrad von G3 auf. Die genannten Ergebnisse zeigen Parallelen zu der Arbeit von Orvieto et al., die einen Zusammenhang zwischen einem höheren Differenzierungsgrad und der häufigeren Ausbildung von Fernmetastasen darstellen konnten [149]. Rakha et al. haben sich in ihrer Studie mit der Beurteilung des histologischen Grades beim ILC befasst und sprechen sich für die unabhängige prognostische Gültigkeit des Differenzierungsgrades beim ILC aus [11].

5.7 Verteilung nach dem Tumorstadium

Zum Tumorstadium gehören die Tumorgröße und die Ausbreitung des Tumors in seiner lokalen Umgebung mit einer Infiltration der Thoraxwand und der Haut sowie die Ausbreitung in die Lymphknoten und Blutgefäße. Das Tumorstadium wird, wie unter Punkt 1.2.3.1 beschrieben, mit Hilfe einer internationalen Klassifikation in T0-4, N0-3 und V0-2 eingeteilt [16]. Nach einer operativen Resektion wird ebenfalls der Resektionsrand in R0-1 beurteilt [116]. In allen vier Klassifizierungen hatten metastasierte Patientinnen dieser Studie bei Erstdiagnose ein signifikant fortgeschritteneres Stadium als die nicht metastasierten Patientinnen. Ein Stadium T1-4 lag kumuliert bei 73,2 % der metastasierten Patientinnen vor, im Vergleich zu 57,8 % der Patientinnen ohne Fernmetastasen. Allein ein T4-Stadium hatten 9,8 % der metastasierten, im Vergleich zu 1,4 % der nicht metastasierten Patientinnen. Ähnlich verhielt es sich beim Lymphknotenstatus. 56,8 % der metastasierten Patientinnen hatten einen N1-N3-Status. Bei den Patientinnen ohne Fernmetastasen waren es 34,0 %. Auch die Ergebnisse anderer Studien konnten zeigen, dass Patientinnen mit einem fortgeschritteneren T- und N-Stadium ein signifikant höheres Risiko hatten, Fernmetastasen zu entwickeln [10][149]. Bei der Studienpopulation von

lorfida et al. stieg das Metastasierungsrisiko ab einer Tumorgröße von 2-5 cm (T2-Stadium) sowie bei vorliegendem Lymphknotenbefall (N1-Stadium) [10]. Auch Orvieto et al. konnten anhand ihrer Analyse von 530 ILC-Fällen zeigen, dass ab einer Tumorgröße von 2-5 cm sowie bei vorliegendem Lymphknotenbefall das Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen erhöht und die Dauer des Gesamtüberleben der Betroffenen verringert war [149]. Eine größere Tumorausdehnung führt häufiger zur Infiltration von Blutgefäßen, die wiederum das Auftreten von Fernmetastasen erhöht [149]. Ein V1-Status trat in dieser Studie bei 10,0 % der metastasierten Patientinnen und lediglich bei 1,9 % der nicht metastasierten Patientinnen auf. Patientinnen, die bei Erstdiagnose einen V1-Status aufwiesen, entwickelten im Krankheitsverlauf fünfmal häufiger Fernmetastase. Ein tumortragender Resektionsrand (R1) wurde bei 13,3 % der metastasierten Patientinnen, im Vergleich zu 4,6 % der Patientinnen ohne Fernmetastasen diagnostiziert. Auf das Vorhandensein eines Resektionsrandes hin wird nach operativer Tumorentfernung untersucht. In dieser Studie war der R-Status bei 491 von 834 Patientinnen bekannt. Da der R-Status von einer vorausgegangenen operativen Tumorentfernung abhängig ist und in dieser Studie nicht auf die Therapien der einzelnen Patientinnen eingegangen wird, lässt sich nicht beurteilen, ob es sich bei der Fallzahl von 491 bekannten Fällen um alle oder nur um einen Teil der operierten Patientinnen handelt. Zudem ist nicht bekannt, wie hoch der jeweilige prozentuale Anteil der beiden Gruppen tatsächlich ist, weshalb das signifikante Ergebnis, in Bezug auf den R-Status kontrovers diskutiert werden müsste. Es wird sich dafür ausgesprochen, dass eine höhere Tumorlast signifikant mit einem höheren Metastasierungsrisiko verbunden ist [10][149] und mit einer schlechteren Prognose assoziiert wird [7][10][11]. Die Ergebnisse dieser Studie decken sich ebenfalls mit diesen Erkenntnissen.

5.8 Metastasierungsorte

Unter den 190 metastasierten Patientinnen dieser Studie war die Lokalisation der Metastasierung bei 116 (61,1 %) Patientinnen bekannt. Da die Daten es nicht zuverlässig zulassen, wurde der Ist-Status zum Zeitpunkt der Auswertung betrachtet und nicht zwischen metachronen und synchronen Metastasen unterschieden. Die bekannten Metastasierungsorte wurden in Regionen wie Abdomen, Thorax, Knochen, Haut, Lymphknoten, Kopf/ Hals eingeteilt. In dieser Studie wurden lediglich Regionen veranschaulicht und die Häufigkeiten miteinander verglichen. Es wurde ebenfalls ein Augenmerk daraufgelegt, ob

es sich für das ILC um „typische“ Metastasierungslokalisationen handelt. Laut Studien metastasiert das ILC häufig in den Abdominalraum, unter anderem in den Gastrointestinaltrakt, das Peritoneum/ Retroperitoneum und die gynäkologischen Organe wie Uterus und Ovar sowie in die Knochen [79][80][81].

Ein solches Metastasierungsmuster lässt sich auch unter den metastasierten Patientinnen der untersuchten Studienpopulation beobachten. Bei 39,7 % der metastasierten Patientinnen mit bekannter Lokalisation war die Metastase im Abdomen lokalisiert. Bei 17,2 % der Patientinnen kam es zu Knochenmetastasen. Ebenfalls häufig waren unter den metastasierten Patientinnen Hautmetastasen zu finden (23,3 % der bekannten Metastasierungsorte. Mit der Kenntnis über das Metastasierungsmuster beim ILC lässt sich eine bessere, an das ILC angepasste Nachsorge, mit einem gezielten Metastasenscreening planen und durchführen [157].

5.9 Unterschied des Rezeptorstatus

Betrachtet man die Unterschiede des ER-Status/ PR-Status/ Ki-67-Status zwischen Primarius und Metastase, lässt sich mutmaßen, dass dieser mit der Therapie des Primärtumors zusammenhängen könnte. Um diesen Unterschied tatsächlich mit der Therapie in Verbindung bringen zu können, wäre es von Nöten, zwischen Metastasen zu unterscheiden, die bereits bei Erstdiagnose vorlagen und denen, die sich im Krankheitsverlauf entwickelt haben. Nur im zweiten Fall kann von einer Veränderung gesprochen werden, die in einen Zusammenhang zu vorausgegangener Therapie stehen könnte. In der vorliegenden Studie wurde jedoch nicht unterschieden, ob eine Metastasierung bereits bei Erstdiagnose vorlag, oder ob es erst im Krankheitsverlauf zur Metastasierung kam. Zudem müsste die Therapieformen der einzelnen Patientinnen in die Auswertung hinzugezogen werden. V.a. die Abnahme des Hormonrezeptorstatus der Metastase im Vergleich zum Primarius könnte mit einer vorausgegangenen Hormontherapie in Verbindung stehen, wodurch sich eine Metastase entwickelt, die gegen die vorausgegangene Hormontherapie „resistent“ ist. Die Zunahme des Hormonrezeptorstatus könnte auf gegenteiliges Verhalten zurückzuführen sein. Um eine eindeutige Aussage darüber treffen zu können, ob sich die Metastase insofern verändert, dass sie auf die vorausgegangene Therapie nicht anspricht, wäre ein interessanter Aspekt, auf den in bisherigen Studien nicht eingegangen wurde und der im Zuge weiterer Forschung ermittelt werden könnte.

5.10 Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurden die pathologischen Daten von 834 Patientinnen mit ILC retrospektiv untersucht. Durch das Studiendesign ergaben sich zum einen Limitationen durch Unvollständigkeit erhobener Parameter, die im Nachhinein nicht ermittelt werden konnten. So war beispielsweise nur in 472 (56,6 %) Fällen bekannt, ob bei Erstdiagnose eine Gefäßinvasion vorlag oder nicht. Mit der größten bekannten Fallzahl von 719 Patientinnen war das Alter bei Erstdiagnose bei 86,2 % der Patientinnen bekannt. Da aus den Daten nicht zuverlässig hervorhing, mittels welcher Methode HER2 ermittelt wurde, wurde für die genaue Zuordnung zu HER2 positiven/ negativen ILC der *Cut-off* bei 10% gesetzt, um falsch-negative Fälle auszuschließen. Patientinnen mit einem zweideutigen/ intermediären HER2-Status (Expression von 10 – 30 %) machen in dieser Studie einen Großteil der Patientinnen mit Luminal B HER2 positiven Tumoren aus. Zudem gab es große Unterschiede zwischen metastasierten und nicht metastasierten Patientinnen, bei denen die einzelnen Parameter bekannt waren. Die Aussagekraft statistischer Analysen einzelner Parameter war dementsprechend eingeschränkt. Darüber hinaus wurden die Daten nur in einer Klinik erhoben und sind somit als unizentrisch anzusehen. Auch die Einschlusskriterien der Studienkohorte gingen mit Limitationen einher. So wurden ausschließlich Frauen eingeschlossen, die zwischen November 2007 und November 2017 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden und sich in der Nexus Pathologiedatenbank der Charité durch die Suchbegriffe „invasiv lobuläres Mammakarzinom“ und „ILC“ finden ließen. Der Beobachtungszeitraum der Studie war somit limitiert. Zwar wurden im Studienverlauf weitere 27 Patientinnen aus der Kohorte der nicht metastasierten Patientinnen aufgrund von Metastasierung in die Kohorte der metastasierten Patientinnen eingeschlossen, allerdings lässt sich nicht ausschließen, dass nachfolgend nicht noch weitere Patientinnen Fernmetastasen entwickeln würden.

5.11 Fazit und Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle der pathologischen Parameter des Primärtumors für die Risikoerhöhung einer Metastasierung untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass das Alter bei Erstdiagnose signifikant mit der Entstehung von Fern-

metastasen korreliert ($p < 0,001$). Außerdem konnte in der Arbeit der Estrogenrezeptorstatus ($p = 0,011$) sowie das Grading ($p = 0,006$), die Tumorausdehnung ($p < 0,001$), der Lymphknotenstatus ($p < 0,001$), die Blutgefäßinfiltration ($p = 0,001$) und ein tumortragender Resektionsrand ($p = 0,007$) als signifikante Risikofaktoren für die Entstehung von Fernmetastasen identifiziert werden. Der Progesteronrezeptorstatus ($p = 0,266$), HER2 ($p = 0,47$) und Ki-67 ($p = 0,37$) führen allein zu keiner signifikanten Risikoerhöpfung, tragen allerdings bei der Einteilung in molekulare Subtypen in Korrelation miteinander als auch mit dem Estrogenrezeptorstatus, zu einem signifikant erhöhten Metastasierungsrisiko bei ($p < 0,001$). Zudem konnte gezeigt werden, dass es zwischen Primärtumor und Metastase einen Unterschied in Bezug auf die ER- und PR-Expression sowie den Tumorproliferationsmarker Ki-67 gibt. Ob die medikamentöse Therapie des Primärtumors einen Einfluss auf die Veränderung der Parameter nimmt oder welche Ursachen diesem Unterschied zugrunde liegen wurde in dieser Studie nicht untersucht und müsste in weiteren Studien näher betrachtet werden. Anhand der in dieser Studie untersuchten Parameter und der Erkenntnis darüber, welche dieser Parameter das Risiko einer Metastasierung signifikant steigern, konnte gezeigt werden, wie wichtig die Ermittlung der einzelnen Parameter bei Diagnosestellung ist. Das tatsächliche Metastasierungsrisiko lässt sich vermutlich kaum auf einen einzelnen Parameter rückführen. Vielmehr ist es eine Kombination mehrerer Faktoren, die gemeinsam das Risiko beeinflussen. Umso wichtiger ist es beim Vorliegen entsprechender Parameter eine individuelle Nachsorge zu planen, um die Entstehung von Fernmetastasen frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können. Sollte sich zudem herausstellen, dass die medikamentöse Therapie des Primärtumors einen Einfluss auf die Hormonrezeptorexpression sowie auf die Wachstumsproliferation der Metastase nimmt, könnte das Wissen darüber zur Therapieoptimierung beitragen.

6 Quellenverzeichnis

1. Kaufmann M, Zimpelmann A. Anatomie von Bauchwand und Brust. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, Herausgeber. Die Gynäkologie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013 [zitiert 21. März 2020]. S. 15–22. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-20923-9_2
2. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. In: 5. Stuttgart: Georg Thieme; 2019. S. 601–7.
3. Benninghoff A, Drenckhahn D. Taschenbuch Anatomie. In München: Elsevier, Urban & Fischer; 2014. S. 150–1.
4. Jakesz R, Frey M. Mammakarzinom - operative Behandlungskonzepte. 1. Aufl. Wien: Springer; 2007. 3 S.
5. Kaufmann M, Kaufmann-Jatoi-Petit, Herausgeber. Atlas der Brustchirurgie. Heidelberg: Springer Medizin; 2008. 12–14 S.
6. Krebs - Startseite Zentrum für Krebsregisterdaten - Brustkrebs (Mammakarzinom) [Internet]. [zitiert 27. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html>
7. Gaisser A. Mammakarzinom und gynäkologische Tumoren. In: Margulies A, Kroner T, Gaisser A, Bachmann-Mettler I, Herausgeber. Onkologische Krankenpflege [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017 [zitiert 27. März 2020]. S. 699–715. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-53955-2_41
8. Hamann U, Ankel C. Mammakarzinom: Diagnostik und Therapie - das Wichtigste für den Internisten. Georg Thieme Verlag. :267–78.

9. Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M. Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. *Semin Oncol.* 2019;46(2):121–32.
10. Iorfida M, Maiorano E, Orvieto E, Maisonneuve P, Bottiglieri L, Rotmensz N, Montagna E, Dellapasqua S, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Goldhirsch A, Colleoni M, Viale G. Invasive lobular breast cancer: subtypes and outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 1. Juni 2012;133(2):713–23.
11. Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, Green AR, Lee AHS, Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat.* September 2008;111(1):121–7.
12. Mathiak M, Warneke V, Schem C, Röcken C. Klinische und morphologische Parameter beim Mammakarzinom. *Gynäkol.* 1. Juni 2013;46(6):369–76.
13. Sinn H-P, Helmchen B, Heil J, Aulmann S. Lobuläre Neoplasie und invasives lobuläres Mammakarzinom. *Pathol.* 1. Februar 2014;35(1):45–53.
14. Bundesverband Deutscher Pathologen e. V., Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. interdisziplinäre S3-Leitlinien. 2012.
15. Sinn HP, Kellerhoff NM, Kellerhoff R, Bastert G, Otto HF. Subtypisierung und Prognoseabschätzung beim invasiven lobulären Mammakarzinom. *Pathol.* 1. Februar 1997;18(1):37–44.
16. Cimino-Mathews A, Argani P, White M, Richardson A. Breast Cancer & Breast Pathology | Johns Hopkins Pathologie [Internet]. [zitiert 3. April 2020]. Verfügbar unter: <https://pathology.jhu.edu/breast/staging-grade/>
17. Deutsches Krebsforschungszentrum. Brustkrebs: Symptome, Früherkennung, Behandlung, Nachsorge [Internet]. Krebsinformationsdienst. [zitiert 23. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/index.php>

18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 1. November 2012;13(11):1141–51.
19. Krebs - Startseite Zentrum für Krebsregisterdaten - Brustkrebs (Mammakarzinom) [Internet]. [zitiert 23. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html>
20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The Lancet.* 20. Juli 2002;360(9328):187–95.
21. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet.* 11. Oktober 1997;350(9084):1047–59.
22. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J. Breast Cancer Risk in Relation to the Interval Between Menopause and Starting Hormone Therapy. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 16. Februar 2011;103(4):296–305.
23. Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, Fabre A, Hémon B, Rinaldi S, Chajes V, Slimani N, Allen NE, Reeves GK, Bingham S, Khaw K-T, Olsen A, Tjønneland A, Rodriguez L, Sánchez M-J, Etxezarreta PA, Ardanaz E, Tormo M-J, Peeters PH, van Gils CH, Steffen A, Schulz M, Chang-Claude J, Kaaks R, Tumino R, Gallo V, Norat T, Riboli E, Panico S, Masala G, González CA, Berrino F. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Impact of different treatments. *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer.* 1. Januar 2011;128(1):144–56.

24. Bliss JM, Gray R. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *The Lancet*. 9. August 2003;362(9382):419–27.

25. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1700732>. Massachusetts Medical Society; 2017 [zitiert 10. April 2020]. Verfügbar unter: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1700732?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov

26. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 1. November 2013;22(11):1931–43.

27. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet*. 22. Juni 1996;347(9017):1713–27.

28. Moderat penetrante Brustkrebsgene [Internet]. [zitiert 13. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.mgz-muenchen.de/erkrankungen/diagnose/moderat-penetrante-brustkrebsgene.html>

29. Mammakarzinom der Frau [Internet]. Onkopedia. [zitiert 30. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau>

30. Hartmann A. Pathologie der Mamma. In: Duda VF, Schulz-Wendtland R, Herausgeber. *Mammadiagnostik: Komplementärer Einsatz aller Verfahren* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017 [zitiert 27. März 2020]. S. 177–99. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-54263-7_9

31. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, Lee A, Subramanian D, De Leeneer K, Fostira F, Tomiak E, Neuhausen SL, Teo ZL, Khan S, Aittomäki K, Moilanen JS, Turnbull C, Seal S, Mannermaa A, Kallioniemi A, Lindeman GJ, Buys SS, Andrulis IL, Radice P, Tondini C, Manoukian S, Toland AE, Miron P, Weitzel JN, Domchek SM, Poppe B, Claes KBM, Yannoukakos D, Concannon P, Bernstein JL, James PA, Easton DF, Goldgar DE, Hopper JL, Rahman N, Peterlongo P, Nevanlinna H, King M-C, Couch FJ, Southey MC, Winqvist R, Foulkes WD, Tischkowitz M. Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 7. August 2014;371(6):497–506.
32. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, Freund M, Lichtner P, Hartmann L, Schaal H, Ramser J, Honisch E, Kubisch C, Wichmann H, Kast K, Deißler H, Engel C, Müller-myhsok B, Neveling K, Kiechle M, Mathew C, Schindler D, Schmutzler R, Hanenberg H. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene | *Nature Genetics.* *Nat Genet.* Mai 2010;42(5):410–4.
33. MammaMia [Internet]. Mamma Mia! Online - Das Brustkrebsmagazin. [zitiert 6. April 2020]. Verfügbar unter: <https://mammamia-online.de/>
34. Aulmann S, Penzel R, Schirmacher P, Sinn HP. [Lobular carcinoma in situ (LCIS): risk factor and precursor of invasive lobular breast cancer]. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 2007;91:208–13.
35. Sinn HP, Helmchen B, Aulmann S. Konzept und Problematik der lobulären Neoplasie. *Pathol.* 1. September 2006;27(5):373–80.
36. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia. *Cancer.* 2007;109(2):180–7.
37. Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer.* 2006;106(10):2104–12.

38. Logan GJ, Dabbs DJ, Lucas PC, Jankowitz RC, Brown DD, Clark BZ, Oesterreich S, McAuliffe PF. Molecular drivers of lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res BCR* [Internet]. 2015 [zitiert 16. Juli 2020];17. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4453073/>
39. D. Mayr, K. Sotlar, B. Högel, W. Permanetter, J. Nährig. *Pathologie des Mammakarzinoms*. 2009.
40. Lindemeyer H. Brust-Operation gutartige Tumore [Internet]. [zitiert 15. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.drlindemeyer.de/leistungsspektrum/operationen/brust-operationen/brust-operation-gutartige-tumore.html>
41. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW, Suman VJ, Johnson J, Blake C, Tlsty T, Vachon CM, Melton LJI, Visscher DW. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 8. Oktober 2009;353(3):229–37.
42. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A Prospective Study of Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *JAMA*. 19. Februar 1992;267(7):941–4.
43. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, Schuyler PA, Plummer WD. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 15. Februar 1993;71(4):1258–65.
44. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. Oktober 1999;8(10):855–61.
45. Tice JA, O'Meara ES, Weaver DL, Vachon C, Ballard-Barbash R, Kerlikowske K. Benign Breast Disease, Mammographic Breast Density, and the Risk of Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 17. Juli 2013;105(14):1043–9.

46. Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative Assessment of Mammographic Breast Density: Relationship with Breast Cancer Risk. *Radiology*. 1. Januar 2004;230(1):29–41.
47. Campbell Family Institute for, Breast Cancer Research: Norman F. Boyd, M.D., D.Sc., Helen Guo, M.Sc., Lisa J. Martin, Ph.D., Limei Sun, M.Sc., Jennifer Stone, M.Sc., Eve Fishell, M.D., F.R.C.P.C., Roberta A. Jong, M.D., F.R.C.P.C., Greg Hislop, M.D., F.R.C.P.C., Anna Chiarelli, Ph.D., Salomon Minkin, Ph.D., and Martin J. Yaffe, Ph.D. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*; 2007.
48. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis [Internet]. 2006. Verfügbar unter: <https://cebp.aacrjournals.org/content/15/6/1159.long>
49. Vachon CM, Kuni CC, Anderson K, Anderson VE, Sellers TA. Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 1. Juli 2000;11(7):653–62.
50. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun S-S, Adami H-O, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, Rohan T, Smith-Warner SA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies on Height, Weight, and Breast Cancer Risk. *Am J Epidemiol*. 15. September 2000;152(6):514–27.
51. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami H-O. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2001;91(3):421–30.
52. Neuhauser MarianL, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, Ochs-Balcom HM, Thomson CA, Caan BJ, Tinker LF, Urrutia RP, Knudtson J, Anderson GL. Overweight, Obesity and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk. *JAMA Oncol*. August 2015;1(5):611–21.
53. Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status—A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(3):698–712.

54. Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. Entwicklung und Funktion des Fettgewebes. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1. August 2004;152(8):834–42.
55. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007;121(4):856–62.
56. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol.* 1. Februar 2005;6(2):103–11.
57. Hauner D, Hauner H. Adipositas, Ernährung und Mammakarzinom. *Adipositas - Ursachen Folgeerkrankungen Ther.* 2011;05(2):68–72.
58. Cottet V, Touvier M, Fournier A, Touillaud MS, Lafay L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C. Postmenopausal Breast Cancer Risk and Dietary Patterns in the E3N-EPIC Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 15. November 2009;170(10):1257–67.
59. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer.* 1. März 2000;36(5):636–46.
60. Giudice MED, Fantus IG, Ezzat S, McKeown-Eyssen G, Page D, Goodwin PJ. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 1. Januar 1998;47(2):111–20.
61. Bruning PF, Bonfrère JMG, van Noord PAH, Hart AAM, de Jong-Bakker M, Nuijten WJ. Insulin resistance and breast-cancer risk. *Int J Cancer.* 21. Oktober 1992;52(4):511–6.
62. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Causes Control CCC.* April 2004;15(3):267–75.

63. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun S-S, Brandt PA van den, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Howe GR, Marshall JR, Miller AB, Potter JD, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Alcohol and Breast Cancer in Women: A Pooled Analysis of Cohort Studies. *JAMA*. 18. Februar 1998;279(7):535–40.
64. Key J, Hodgson S, Omar RZ, Jensen TK, Thompson SG, Boobis AR, Davies DS, Elliott P. Meta-analysis of Studies of Alcohol and Breast Cancer with Consideration of the Methodological Issues. *Cancer Causes Control*. 1. August 2006;17(6):759–70.
65. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58515 women with breast cancer and 95067 women without the disease. *Br J Cancer*. 18. November 2002;87(11):1234–45.
66. Andersen ZJ, Jørgensen JT, Grøn R, Brauner EV, Lynge E. Active smoking and risk of breast cancer in a Danish nurse cohort study. *BMC Cancer* [Internet]. 22. August 2017 [zitiert 14. April 2020];17. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5568272/>
67. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active Smoking and Breast Cancer Risk: Original Cohort Data and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 17. April 2013;105(8):515–25.
68. The American Cancer Society medical and editorial content team. Lifestyle-related Breast Cancer Risk Factors [Internet]. [zitiert 15. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention/lifestyle-related-breast-cancer-risk-factors.html>
69. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer*. 2011;186:13–42.

70. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, van Leeuwen FE. Physical Activity and Breast Cancer: A Systematic Review. *Epidemiology*. 2007;18(1):137–57.
71. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med*. 1. August 2008;42(8):636–47.
72. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical Activity and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 1. Mai 1997;336(18):1269–75.
73. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, Diller LR, Constine LS, Smith RA, Mahoney MC, Morris EA, Montgomery LL, Landier W, Smith SM, Robison LL, Oeffinger KC. Surveillance for Breast Cancer in Women Treated with Chest Radiation for a Childhood, Adolescent or Young Adult Cancer: A Report from the Children’s Oncology Group. *Ann Intern Med*. 6. April 2010;152(7):444-W154.
74. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Friedman DN, Mubdi NZ, Leisenring WM, Stovall M, Hammond S, Smith SA, Henderson TO, Boice JD, Hudson MM, Diller LR, Bhatia S, Kenney LB, Neglia JP, Begg CB, Robison LL, Oeffinger KC. Breast Cancer After Chest Radiation Therapy for Childhood Cancer. *J Clin Oncol*. 20. Juli 2014;32(21):2217–23.
75. Kreipe HH. Mammopathologie 2014. *Pathol*. Februar 2014;35(1):5–6.
76. Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, Wilkerson MD, Rhie SK, Pastore A, Zhang H, McLellan M, Yau C, Kandoth C, Bowlby R, Shen H, Hayat S, Fieldhouse R, Lester SC, Tse GMK, Factor RE, Collins LC, Allison KH, Chen Y-Y, Jensen K, Johnson NB, Oesterreich S, Mills GB, Cherniack AD, Robertson G, Benz C, Sander C, Laird PW, Hoadley KA, King TA, Perou CM. Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer. *Cell*. 8. Oktober 2015;163(2):506–19.

77. Cleton-Jansen A-M. E-cadherin and loss of heterozygosity at chromosome 16 in breast carcinogenesis: different genetic pathways in ductal and lobular breast cancer? *Breast Cancer Res.* 2002;4(1):5–8.
78. Danzinger S, Gscheidlinger P, Harrasser L, Singer CF. Invasiv-lobuläres und invasiv-duktales Mammakarzinom im Vergleich – eine Auswertung des Klinischen TumorRegisters (KTR) der AGO. In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* [Internet]. Georg Thieme Verlag KG; 2018 [zitiert 27. März 2020]. S. 13. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1635217>
79. Borst MJ, Ingold JA. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery.* Oktober 1993;114(4):637–41; discussion 641-642.
80. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RI, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer.* Juli 1984;50(1):23–30.
81. Jain S, Fisher C, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Patterns of metastatic breast cancer in relation to histological type. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1990. 1993;29A(15):2155–7.
82. Olayioye MA. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: Intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members. *Breast Cancer Res.* 2001;3(6):385–9.
83. Deutsches Krebsforschungszentrum. *Arztbriefe: Befunde und Abkürzungen besser verstehen* [Internet]. Krebsinformationsdienst. [zitiert 15. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/krebsbefunde-verstehen.php>
84. Sinn H-P, Helmchen B, Wittekind CH. TNM-Klassifikation beim Mammakarzinom. *Pathol.* 1. September 2010;31(5):361–6.

85. Deutsche Krebsgesellschaft. Klassifikation von Tumoren [Internet]. [zitiert 15. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/klassifikation-von-tumoren-tnm-.html>
86. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, Holmberg SB, Lindtner J, Snyder R, Thürlimann B, Murray E, Viale G, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A. Distinct Clinical and Prognostic Features of Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast: Combined Results of 15 International Breast Cancer Study Group Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 20. Juni 2008;26(18):3006–14.
87. Scherz A, Krol J, Lössl K, Novak U. (De-)Eskalierung bei der Behandlung des frühen Mammakarzinoms. *Swiss Med Forum*. 20. Juni 2018;18(25):526–31.
88. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J, Albain KS, André F, Bergh J, Bonnefoi H, Bretel-Morales D, Burstein H, Cardoso F, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Colleoni M, Costa A, Curigliano G, Davidson NE, Di Leo A, Ejlertsen B, Forbes JF, Gelber RD, Gnant M, Goldhirsch A, Goodwin P, Goss PE, Harris JR, Hayes DF, Hudis CA, Ingle JN, Jassem J, Jiang Z, Karlsson P, Loibl S, Morrow M, Namer M, Kent Osborne C, Partridge AH, Penault-Llorca F, Perou CM, Piccart-Gebhart MJ, Pritchard KI, Rutgers EJT, Sedlmayer F, Semiglazov V, Shao Z-M, Smith I, Thürlimann B, Toi M, Tutt A, Untch M, Viale G, Watanabe T, Wilcken N, Winer EP, Wood WC. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. September 2013;24(9):2206–23.
89. Janni W, Gerber B, Sommer H, Untch M, Krause A, Dian D, Runnebaum I, Rack B, Friese K. Therapie des primären, invasiven Mammakarzinoms. *Dtsch Arztebl*. 2005;10.

90. S3-Leitlinien 4.7.4._Neoadjuvante_Therapie.pdf [Internet]. [zitiert 25. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.0/4.7.4._Neoadjuvante_Therapie.pdf
91. Harbeck N. Frühes Mammakarzinom: Exzellente Heilungsraten bei wenig aggressiver Therapie. Dtsch Ärztebl. 15. Mai 2015;(20/2015):16–8.
92. S3-Leitlinien 4.7.3._Adjuvante_Chemotherapie.pdf [Internet]. [zitiert 25. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.0/4.7.3._Adjuvante_Chemotherapie.pdf
93. Hortobágyi G. Anthrazykline in der Krebstherapie: Ein Überblick. Drugs. 1997;54:1–7.
94. Bartsch V. Wirkmechanismus der Taxane: Angriff auf die mitotische Spindel. Pharm Unserer Zeit. 2005;34(2):104–8.
95. Thomssen C, Untch M. Mammakarzinom – Adjuvante und neoadjuvante Chemo- und Antikörpertherapie. Klin. Februar 2015;44(2):96–101.
96. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15. April 2003;21(8):1431–9.
97. Kast K, Distler W, Schmutzler R. Mamma- und Ovarialkarzinome bei BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträgerinnen. Gynäkol. 1. März 2009;42(3):189–93.

98. Eckstein N, Haas B. Platin-basierte Therapie beim dreifach negativen Mammakarzinom. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* Februar 2012;137(7):333–6.
99. Lattrich C. Übersicht – Therapie von Mammakarzinomen. *Tumordiagn Amp Ther.* Dezember 2010;31(06):324–7.
100. S3-Leitlinien 4.7.2._Endokrine_Therapie.pdf [Internet]. [zitiert 21. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.0/4.7.2._Endokrine_Therapie.pdf
101. Gudermann T. Sexualhormon. In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* [Internet]. Elsevier Enhanced Reader. 2013 [zitiert 23. April 2020]. S. 653–86. Verfügbar unter: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/B9783437425233000294?token=28AA33A466DC75A2EE3D285B844CFBB2D43A2E3E5DEE4978CE4F91E14D1A778D2378971882C1709AE441D9BC2AED183C>
102. Silbernagl S. *Taschenatlas Physiologie.* 8. Stuttgart: Thieme; 2012. 318–319 S.
103. Kudachadkar R, O'Regan RM. Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Patients With Early Stage Breast Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(3):145–63.
104. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet.* 14. Mai 2005;365(9472):1687–717.
105. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Rowden D, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 20. Juli 2014;32(21):2255–69.

106. S3-Leitlinien 4.7.6._Knochengenrichtete_Therapie.pdf [Internet]. [zitiert 26. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.0/4.7.6._Knochengenrichtete_Therapie.pdf
107. S3-Leitlinien 4.7.5._Antikörpertherapie.pdf [Internet]. [zitiert 25. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.0/4.7.5._Antik%C3%B6rpertherapie.pdf
108. Harbeck N. Zielgerichtete Therapien beim Mammakarzinom: Der Praxisguide. Schattauer Verlag; 2014. 41–138 S.
109. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol*. 1. Januar 2001;12:S3–8.
110. New Zealand Guidelines Group. Management of Early Breast Cancer - Evidence-based Best Practice Guideline. 2009;255.
111. Dennis S, Wolfgang E, Nicholas R, Tadeusz P, Miguel M, Michael P, John M, John G, Arlene C, Marek P, Tamas P, Vicente V, Mei-Ching L, Guido S. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2011;11.
112. Garnock-Jones KP, Keating GM, Scott LJ. Trastuzumab. *Drugs*. 1. Januar 2010;70(2):215–39.
113. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 12. Januar 2012;366(2):109–19.

114. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, Bianchi G, Cortes J, McNally VA, Ross GA, Fumoleau P, Gianni L. Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy. *J Clin Oncol*. 1. März 2010;28(7):1138–44.
115. S3-Leitlinien 4.4._Operative_Therapie.pdf [Internet]. [zitiert 20. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.0/4.4._Operative_Therapie.pdf
116. Eichler C, Warm M, Niehoff P, Glutz O. Mammakarzinom: Umdenken . . . in einigen Punkten. *Dtsch Ärztebl* [Internet]. 30. September 2016 [zitiert 16. August 2020];113. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/182526/Mammakarzinom-Umdenken-in-einigen-Punkten>
117. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. 12. November 2011;378(9804):1707–16.
118. S3-Leitlinien 4.6._Strahlentherapie.pdf [Internet]. [zitiert 21. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.0/4.6._Strahlentherapie.pdf
119. 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. Breast Cancer With Synchronous Metastases: Survival Impact of Exclusive Locoregional Radiotherapy. *J Clin Oncol*. 9. Februar 2009;27(9):1375–81.

120. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther.* September 2012;11(3):187–203.
121. Kessel KA, Lettner S, Kessel C, Bier H, Biedermann T, Friess H, Herrschbach P, Gschwend JE, Meyer B, Peschel C, Schmid R, Schwaiger M, Wolff K-D, Combs SE. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) as Part of the Oncological Treatment: Survey about Patients' Attitude towards CAM in a University-Based Oncology Center in Germany. *PLoS ONE* [Internet]. 3. November 2016 [zitiert 26. Mai 2020];11(11). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5094772/>
122. Morris KT, Johnson N, Homer L, Walts D. A comparison of complementary therapy use between breast cancer patients and patients with other primary tumor sites. *Am J Surg.* Mai 2000;179(5):407–11.
123. Nahleh Z, Tabbara IA. Complementary and alternative medicine in breast cancer patients. *Palliat Support Care.* September 2003;1(3):267–73.
124. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* August 2015;26(8):1533–46.
125. Wachtel MS, Halldorsson A, Dissanaik S. Nottingham Grades of Lobular Carcinoma Lack the Prognostic Implications They Bear for Ductal Carcinoma¹ | Elsevier Enhanced Reader. *J Surg Res.* 1. März 2011;166(1):19–27.
126. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 20. Mai 2009;101(10):736–50.

127. K. David Voduc, Maggie C.U. Cheang, Scott Tyldesley, Karen Gelmon, Torsten O. Nielsen and Hagen Kennecke. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse. American Society of Clinical Oncology; 2010.
128. Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W. Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen. In: Pathologie invasiver Karzinome [Internet]. 3. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013 [zitiert 16. August 2020]. S. 125–59. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-04564-6>
129. Leidenberger F, Strowitzki T, Ortmann O. Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. 4. Heidelberg: Springer; 2009.
130. Liehr JG. Role of DNA Adducts in Hormonal Carcinogenesis. Regul Toxicol Pharmacol. 1. Dezember 2000;32(3):276–82.
131. Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS, Maggi A, Muramatsu M, Parker MG, Gustafsson J-Å. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen Receptors. Pharmacol Rev. 1. Dezember 2006;58(4):773–81.
132. Giangrande PH, Pollio G, McDonnell DP. Mapping and Characterization of the Functional Domains Responsible for the Differential Activity of the A and B Isoforms of the Human Progesterone Receptor. J Biol Chem. 26. Dezember 1997;272(52):32889–900.
133. Harold J. Burstein, M.D., Ph.D. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. www.nejm.org at VA LIBRARY NETWORK; 2005.
134. Yarden Y. Biology of HER2 and Its Importance in Breast Cancer. Oncology. 2001;61(Suppl. 2):1–13.
135. Gabbert HE, Kirchner T. Prädiktive Biomarker als Entscheidungsgrundlage für die onkologische Therapie. Forum (Genova). 1. Februar 2012;27(1):27–32.

136. Tsai Y-F, Tseng L-M, Lien P-J, Hsu C-Y, Lin Y-S, King K-L, Wang Y-L, Chao T-C, Liu C-Y, Chiu J-H, Yang M-H. HER2 immunohistochemical scores provide prognostic information for patients with HER2-type invasive breast cancer. *Histopathology*. 2019;74(4):578–86.
137. Frolik D, Caduff R, Varga Z. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: its cell kinetics, expression of oncogenes and tumour suppressor genes compared with invasive ductal carcinomas and classical infiltrating lobular carcinomas. *Histopathology*. 1. November 2001;39(5):503–13.
138. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 1. März 2000;182(3):311–22.
139. Ander Urruticoechea, Ian E. Smith, and Mitch Dowsett. Proliferation Marker Ki-67 in Early Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology; 2005.
140. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*. 1. Februar 2010;11(2):174–83.
141. Wirtz RM, Sihto H, Isola J, Heikkilä P, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Auvinen P, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkö S, Lakis S, Schlombs K, Laible M, Weber S, Eidt S, Sahin U, Joensuu H. Biological subtyping of early breast cancer: a study comparing RT-qPCR with immunohistochemistry. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157:437–46.
142. Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ). Metastasierter Brustkrebs. Leben mit Brustkrebs.3 Auflage. Kurzinf Für Patienten [Internet]. 2019 [zitiert 16. März 2021]; Verfügbar unter: <https://www.patienten-information.de/medien/kurzinfomationen/brustkrebs-metastasiert-kip.pdf>
143. Engstrøm MJ, Opdahl S, Vatten LJ, Haugen OA, Bofin AM. Invasive lobular breast cancer: the prognostic impact of histopathological grade, E-cadherin and molecular subtypes. *Histopathology*. 2015;66(3):409–19.

144. Jung S-Y, Jeong J, Shin S-H, Kwon Y, Kim E-A, Ko KL, Shin KH, Lee KS, Park IH, Lee S, Kim SW, Kang H-S, Ro J. The invasive lobular carcinoma as a prototype luminal A breast cancer: A retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 3. Dezember 2010;10(1):664.
145. Inoue M, Nakagomi H, Nakada H, Furuya K, Ikegame K, Watanabe H, Omata M, Oyama T. Specific sites of metastases in invasive lobular carcinoma: a retrospective cohort study of metastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 1. September 2017;24(5):667–72.
146. Fritz P, Klenk S, Goletz S, Gerteis A, Simon W, Brinkmann F, Heidemann E, Lüttgen E, Ott G, Alscher MD, Schwab M, Dippon J. Clinical Impacts of Histological Subtyping Primary Breast Cancer. *Anticancer Res*. 1. Dezember 2010;30(12):5137–44.
147. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004;6(3):R149–56.
148. Hopp TA, Weiss HL, Hilsenbeck SG, Cui Y, Allred DC, Horwitz KB, Fuqua SAW. Breast cancer patients with progesterone receptor PR-A-rich tumors have poorer disease-free survival rates. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15. April 2004;10(8):2751–60.
149. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, Luini A, Brenelli F, Gatti G, Viale G. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast. *Cancer*. 2008;113(7):1511–20.
150. Lebeau A, Kreipe H, Dietel M, Schlake W, Kreienberg R. Mammakarzinom: aktuelle Empfehlungen für Pathologen auf Basis der S3-Leitlinie. *Pathol*. 1. Juli 2013;34(4):293–304.

151. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 20. November 2007;25(33):5287–312.
152. Greenberg B, Mcintosh A, Brindley J. Linear stability analysis of laminar premixed spray flames. *Proc R Soc Math Phys Eng Sci.* 8. Januar 2001;457:1–31.
153. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Tao Y, Llombart-Cussac A, Jänicke F, Mauriac L, Quebe-Fehling E, Chaudri-Ross HA, Evans DB, Miller WR. Letrozole Inhibits Tumor Proliferation More Effectively than Tamoxifen Independent of HER1/2 Expression Status. *Cancer Res.* 1. Oktober 2003;63(19):6523–31.
154. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, Salter J, Detre S, Hills M, Walsh G, On behalf of the IMPACT Trialists Group. Prognostic Value of Ki67 Expression After Short-Term Presurgical Endocrine Therapy for Primary Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 17. Januar 2007;99(2):167–70.
155. Harbeck N, Wuerstlein R. Mammakarzinom. *Internist.* 1. Februar 2013;54(2):194–200.
156. Ladekarl M, SØRensen FB. Prognostic, quantitative histopathologic variables in lobular carcinoma of the breast. *Cancer.* 1993;72(9):2602–11.
157. Mathew A, Rajagopal PS, Villgran V, Sandhu GS, Jankowitz RC, Jacob M, Rosenzweig M, Oesterreich S, Brufsky A. Distinct Pattern of Metastases in Patients with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* Juni 2017;77(6):660–6.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marta Cimachowicz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das invasiv lobuläre Mammakarzinom und der Einfluss pathologischer Parameter des Primärtumors auf die Risikoerhöhung von Metastasierung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [_](#)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum 11.01.2022

Unterschrift

8 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Marta Irena Cimachowicz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Kongressvortrag

Karsten MM, Jank P, Cimachowicz M, Ingold-Heppner B, Oesterreich S, Sander S, Machleidt A, von Waldenfels G, Denkert C, Blohmer JU. Clinical and Histological Characteristics of Peritoneal Metastases of ILC. Vortrag 05-09.12.2017 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung der genutzten Primärdaten

Publikation 2: Kongressposter

Jank P, Cimachowicz M, Krajewska M, Sander S, Taube E, Denkert C, Blohmer JU, Karsten MM. Clinical and histological characteristics of invasive lobular breast cancer and their metastases. Poster 28.06.2019 Senologiekongress

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung der genutzten Primärdaten

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Publikationsliste

10.1 Kongressvorträge

Karsten MM, Jank P, Cimachowicz M, Ingold-Heppner B, Oesterreich S, Sander S, Machleidt A, von Waldenfels G, Denkert C, Blohmer JU. Clinical and Histological Characteristics of Peritoneal Metastases of ILC. Vortrag 05-09.12.2017 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)

10.2 Kongressposter

Jank P, Cimachowicz M, Krajewska M, Sander S, Taube E, Denkert C, Blohmer JU, Karsten MM. Clinical and histological characteristics of invasive lobular breast cancer and their metastases. Poster 28.06.2019 Senologiekongress

11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Blohmer danke ich für die Möglichkeit, in seiner Klinik wissenschaftlich arbeiten zu dürfen.

Ich bedanke mich herzlich bei meiner Betreuerin Frau Dr. med. Karsten für die Überlassung des Themas, die Betreuung und die Begutachtung meiner Dissertation sowie bei meinem Betreuer Paul Jank, der mir zu Beginn der Datenerhebung und im Verlauf der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ebenso danke ich von Herzen meinem besten Freund Paul Siebert, der mir unermüdlich zu jeder Zeit zur Seite stand und mir sehr geduldig die komplizierte Welt der wissenschaftlichen Arbeit erklärte. Ohne ihn hätte ich diese Arbeit vermutlich handschriftlich verfassen müssen. Ihm und meinen Freundinnen Paula Kreße-Chludek sowie Fabienne Kühne danke ich für die mühevollen und zeitaufwändige Durchsicht der Dissertation. Die Anfertigung dieser Arbeit wäre ohne Euch nicht möglich gewesen.

Mein ganz besonderer Dank gilt schließlich meiner Mama und meinem Partner, Christian Jäck, für das Verständnis und die große emotionale Unterstützung über diesen langen Zeitraum. Deren liebevollen Worte und uneingeschränkter Rückhalt meinen bisherigen Lebensweg begleitet haben. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.