Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Ludwig-Maximilians-Universität München, Großhadern
Vorstand: Prof. Dr. med. Klaus Friese

Das kontralaterale Mammakarzinom - Eine Analyse syn- und metachroner Zweitmalignome der weiblichen Brust

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Erwin Kirtscher

aus
Mediasch

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Friese
Mitberichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. I. Funke
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Steffen Kahlert
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	16.7.2009

Inhaltsverzeichnis **Seite**

1 Einleitung 6

1.1 Allgemeine Epidemiologie des Mammakarzinoms 6
1.1.1 Inzidenz 6
1.1.2 Mortalität 6

1.2 Diagnostik und Screening 7
1.2.1 Diagnostik im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung 7
1.2.2 Risikofaktoren 8
1.2.3 Diagnostik bei klinisch unklarem bzw. suspektem Befund oder erhöhtem Risikoprofil 8

1.3 Epidemiologie des kontralateralen Mammakarzinoms 9
1.3.1 Inzidenz 9
1.3.2 Risikofaktoren 9

2 Fragestellung 12

3 Materialien und Methodik 13
3.1 Methodik der Datenerhebung 13
3.2 Histologische Klassifikation 13
3.3 Stadieneinteilung nach pTNM-Klassifikation 14
3.4 Statistische Testverfahren 17

4 Ergebnisse 18
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs 18
4.2 Histologische Subtypen 21
4.2.1 Häufigkeitsverteilung histologischer Subtyp syn- und metachroner Karzinome 21
4.2.2 Häufigkeitsverteilung histologischer Subtyp synchroner Karzinome 22
4.2.3 Häufigkeitsverteilung histologischer Subtyp metachroner Karzinome 23
4.2.4 Häufigkeitsverteilung histologischer Subtyp zum Diagnosezeitintervall 24

4.3 Differenzierung nach pTNM-Stadium 24
4.3.1 Häufigkeitsverteilung pT-Stadium 24
4.3.2 Häufigkeitsverteilung pN-Stadium 28
4.3.3 Häufigkeitsverteilung M-Stadium 31
4.4 Differenzierung nach Menopausenstatus 32
4.4.1 Häufigkeitsverteilung Menopausenstatus syn- und metachroner Karzinome 32
4.4.2 Häufigkeitsverteilung Menopausenstatus metachroner Karzinome 33
4.5 Differenzierung nach operativer Therapie 34
4.5.1 Häufigkeitsverteilung Radikalität der Tumoroperation synchroner Karzinome 34
4.5.2 Häufigkeitsverteilung Radikalität der Tumoroperation metachroner Karzinome 34
4.6 Differenzierung nach Art des Erstverdachts 35
4.6.1 Häufigkeitsverteilung Art des Erstverdachts syn- und metachroner Karzinome 35
4.6.2 Häufigkeitsverteilung Art des Erstverdachts synchroner Karzinome 36
4.6.3 Häufigkeitsverteilung Art des Erstverdachts metachroner Karzinome 36
4.6.4 Häufigkeitsverteilung Art des Erstverdachts zum Diagnosezeitintervall 37
4.7 Altersverteilung 38
4.7.1 Altersverteilung bei Diagnosestellung Ersttumor syn- und metachroner Karzinome 38
4.7.2 Altersverteilung bei Diagnosestellung Zweittumor metachroner Karzinome 39
4.8 Überlebensanalysen 39
4.8.1 Beobachtungszeitraum „overall-survival“ 39
4.8.2 Beobachtungszeitraum „overall-survival“ mit Differenzierung syn- und metachroner Zweittumore 41
4.8.3 Beobachtungszeitraum „overall-survival“ mit Differenzierung nach pT-Stadium des Zweitkarzinoms 42
4.8.4 Beobachtungszeitraum Intervall ohne kontralaterales Karzinom 43

5 Diskussion 45
5.1 Histologische Differenzierung 45
5.2 Differenzierung nach pTNM-Stadium 47
5.3 Differenzierung nach Art des Erstverdachts 50
5.4 Differenzierung nach Menopausenstatus 51
5.5 Altersverteilung bei Diagnose Erst- und Zweittumor 51
5.6 Differenzierung nach Radikalität der operativen Therapie 53
5.7 Überlebensanalysen 54

6 Zusammenfassung 57

7 Literaturverzeichnis 59

8 Lebenslauf 67

9 Danksagung 69

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Epidemiologie des Mammakarzinoms

1.1.1 Inzidenz

In Deutschland treten jährlich bis zu 50.000 Neuerkrankungen an Brustkrebs auf, wobei der Anteil der männlichen Betroffenen lediglich mit 1-2% zu verzeichnen ist (Strahlenschutzkommission, 2002).
Das Mammakarzinom ist somit der häufigste bösartige Tumor der Frau und für 26% der Neuerkrankungen der weiblichen Bevölkerung verantwortlich (DMP Mamma Ca, 2002).
In Deutschland erkrankt geschätzt jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Laut Tumorzentrum München liegt der Altersmittelwert bei Diagnosestellung bei 63,5 Jahren, bezogen auf die Jahrgangskohorte 2000 im Stadtgebiet München (Manual Tumorzentrum München, 2001). Innerhalb Deutschlands steht bei Frauen das Mammakarzinom nach wie vor an erster Stelle in der Rangfolge der Krebsinzidenz (vor Darmkrebs, Bronchialkarzinom, Tumoren der Gebärmutter, Magenkarzinom und Eierstockkrebs), wobei diese Inzidenzen lediglich geschätzt werden können, da aktuell noch kein nationales und flächendeckendes Krebsregister zur Verfügung steht (Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister, 2004).

1.1.2 Mortalität

Das statistische Bundesamt gibt für Gesamtdeutschland für das Jahr 1997 18.378 (Bundesamt S, 1997), für 1998 17.692 (Bundesamt S, 1998), für 1999 17.616 (Bundesamt S, 1999) und für 2000 17.814 (Bundesamt S, 2000) an Brustkrebs verstorbene Frauen an. Hierbei ist die altersstandardisierte Mortalitätsrate in Deutschland (Weltstandard 19,7) mit anderen Ländern vergleichbar. Sie weist bezogen auf das frühere Bundesgebiet vor allem in den Jahren 1967 bis 1990 einen Anstieg mit einer im Anschluss weitgehenden Konstanz auf (Manual Tumorzentrum München, 2001).

Nach Becker ist der kontinuierliche Anstieg und die anschließende Stabilisierung mit einem leichtem Rückgang der Mortalität auf die Einführung von bevölkerungsbezogenen Früherkennungsmaßnahmen und der Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit durch verbesserte Therapieoptionen zurückzuführen (Becker at al., 2001). Im Gegensatz dazu wurde bei den Inzidenzraten in den meisten europäischen Ländern kein Rückgang beobachtet, in Deutschland zeigt sich sogar ein leichter Anstieg (Strahlenschutzkommission, 2002).

1. 2 Diagnostik und Screening

1.2.1 Diagnostik im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung

Das Mammakarzinom gilt als geeignet für ein Screening-Programm, da bei Frauen die präklinische Entwicklungsphase zwischen 50–69 Jahren durchschnittlich 3 bis 5 Jahre und bei Frauen zwischen 40–50 Jahren ca. 2 Jahre beträgt. Es besteht die Möglichkeit abhängig von der Qualität der Diagnostik einen Tumor tatsächlich früher zu entdecken (Strahlenschutzkommission, 2002). Eine frühzeitige Entdeckung und Behandlung des Mammakarzinoms, eventuell noch als Carcinoma in situ, führt laut internationalen Studien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Außerdem führt eine rechtzeitige und schonende, weniger radikale Operation zu einer Verbesserung der Lebensqualität. International wird meistens die Mammographie als Screening–Methode angewandt. Die Übereinstimmung von randomisierten Studien und Fall–Kontroll-Studien erlaubt den Schluss, dass die Mammographie eine frühzeitige Diagnose im subklinischen Stadium ermöglicht. Dabei kann eine Senkung der Mortalität um 25-30% bei Frauen im Alter von 50–69 Jahren beobachtet werden, wenn die Untersuchung alle zwei Jahre angewendet wird (Kerlikowske et al., 2000; Junkermann et al., 2002; Wells et al., 1998). Obwohl die Mammographie, die in zwei Ebenen (cc und mlo) durchgeführt wird, eine klinische Untersuchung mit einschließt und bei Bedarf durch die Sonographie ergänzt wird, sind eine hohe Qualität und eine strenge Qualitätskontrolle unerlässlich. Dabei sollte die Dezentralität mit Kontrolle der Screening–Ergebnisse im Vordergrund stehen (Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung, 1998).

1.2.2 Risikofaktoren

Bezüglich des Risikos an einem Mammakarzinom zu erkranken sind gesicherte Faktoren bekannt. Entsprechend der Definition wird das relative Risiko in Relation zu einer Bezugsgruppe berechnet, die entweder diesen oder eine Gruppe von Risikofaktoren nicht aufweist.
Einen wichtigen Prüffaktor stellt die familiäre Belastung im Sinne von Verwandtschaft ersten Grades dar (relatives Risiko (rR) 1,4 – 13,6). Weitere Faktoren sind das Lebensalter (≥ 50 Jahre vs. < 50 Jahre; rR 6,5), atypische Hyperplasien des Brustdrüsengewebes (rR 4,0 – 4,4), das Alter bei der ersten Lebendgeburt (> 30 Jahre vs. < 20 Jahre; rR 1,3 – 2,2) sowie das Alter bei Eintritt der Menopause (≥ 55 Jahre vs. < 55 Jahre; rR 1, 5 – 2, 0). Außerdem spielen eine familiäre Belastung (Verwandtschaft zweiten Grades, rR 1,5 – 1,8), Biopsien gutartiger Brusterkrankungen ohne Abhängigkeit vom histologischen Befund (rR 1,5 – 1,8), das Alter bei der Menarche (< 12 Jahre vs. ≥ 14 Jahre; rR 1,2 – 1,5) und Hormonersatztherapien (rR 1,0 – 1,5) eine Rolle (Manual Tumorzentrum München, 2001; Armstrong et al., 2000).
Die Beobachtung, dass Mammakarzinome oft familiär gehäuft auftreten und dabei meist an ein bestimmtes Chromosomensegment gekoppelt sind, führte 1994 zur Entdeckung des BRCA-1-Gens auf Chromosom 17 (17q21) (Miki et al., 1994). Ein Jahr später gelang die Identifizierung des BRCA-2-Gens auf Chromosom 13 (13q12) (Wooster et al., 1994; Untch et al., 2004).

1.2.3 Diagnostik bei unklarem bzw. suspektem Befund oder erhöhtem Risiko

Zur Abklärung unklarer oder suspekter Befunde, aber auch für Patientinnen mit familiärer Vorbelastung, früher behandelten Mammakarzinomen sowie Präkanzerosen gibt es neben einer gewissenhaften klinischen Untersuchung mannigfaltige diagnostische Möglichkeiten: Mammasonographie, Magnetresonanztomographie, Pneumozystographie, Galaktographie, Feinnadelpunktion, Stanzbiopsie und die Mammographie. Letztere genießt „in der Primärdiagnostik absoluten Vorrang vor den anderen Methoden“ (Manual Tumorzentrum München, 2001).

Das Ziel der Mammographie nach Mammakarzinomtherapie ist die Frühdiagnose eines mit großer Chance kurativ behandelbaren kontralateralen oder ipsilateralen Zweitkarzinoms sowie die Diagnostik eines eventuellen lokalen Rezidivs nach brusterhaltenden Behandlungsverfahrens. Deshalb sollte die Mammographie auch ohne besonderen Verdacht unabhängig vom Alter und des dokumentierten pT-Stadiums regelmäßig jährlich einmal durchgeführt werden.
Die Sensitivität der Mammographie liegt bei 85-90% und ist primär von der Dichte des Drüsenkörpers abhängig. Im involutierten, fettreichen Drüsenkörper kann die Mammographie eine Sensitivität von nahezu 100% bei Läsionen über 5 mm erreichen (Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister, 2004).

1.3 Epidemiologie des kontralateralen Mammakarzinoms

1.3.1 Inzidenz

Erste Daten zum kontralateralen Mammakarzinom wurden im Jahre 1921 von Kilgore veröffentlicht (Kilgore et al., 1921).
Laut Yue Chen erkranken je nach Studie 2 bis 11% der Frauen mit diagnostiziert-primärem Brustkrebs im Laufe ihres Lebens an einem kontralateralen Mammakarzinom (Yue Chen et al., 1999). Das Risiko für eine Frau mit unilateralem Mammakarzinom einen weiteren, ebenso eigenständigen, das heißt nicht als Metastase oder Lokalrezidiv eingestuften, Brusttumor zu entwickeln, ist um das zwei- bis sechsfache erhöht (Hankey et al., 1983). Die Inzidenzrate einer kontralateralen Neoplasie reicht laut der Metaanalyse von Yue Chen hierbei von 0,4 bis 0,8% (Yue Chen et al., 1999).

1.3.2 Risikofaktoren

Die Möglichkeit, Patientinnen mit einem erhöhten Risiko eines primär-kontralateralen Mammakarzinoms zu identifizieren, hilft sowohl den betroffenen Frauen, als auch ihren behandelnden Ärzten angemessene protektive Maßnahmen zu ergreifen.
Wie bereits erwähnt stellt eine familiäre Vorbelastung einen Risikofaktor dar, aber nach Yue Chen ist das Alter der Frau bei Erstdiagnose vorrangig zu betrachten (Yue Chen et al., 1999).

Je niedriger das Alter bei Erstdiagnose, desto höher ist das Risiko einzustufen einen kontralateralen Primärtumor zu entwickeln (Hankey et al., 1983; Broet et al., 1995).
Unterschiedliche Aussagen zum Mammakarzinomrisiko existieren bezüglich des Lebensalters der Mutter bei Geburt des ersten Kindes. Nach Burns, Hislop und Adami besteht ein erhöhtes Inzidenzrisiko mit steigendem Alter der Mutter bei Geburt des ersten Kindes (Burns et al., 1984; Hislop et al., 1984; Adami et al., 1985). Im Vergleich dazu implizieren die Arbeiten von Horn, Kato und Haagensen diesbezüglich ein geringeres Risiko (Horn et al., 1988; Kato et al., 1986; Haagensen et al., 1981).
Laut Horn und Thompson steigt das Risiko um das zweifache an, wenn beim erstmaligen Auftreten eines Mammakarzinoms ein lobuläres Karzinom gesichert wurde, unabhängig davon ob dieses invasiver oder nicht–invasiver Art war (Horn et al., 1988).
Eine chemotherapeutische Behandlung im Rahmen des Ersttumors zeigte in verschiedenen Kohortenstudien einen positiven Effekt bezüglich des Auftretens eines Zweittumors (Lavey et al., 1990; Horn et al., 1988; Arriagada et al., 1991; Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group, 1992).
Die meisten Studien zur genannten Fragestellung dokumentierten kein erhöhtes Risiko zur Entstehung eines kontralateralen Karzinoms nach stattgehabter Radiotherapie des Erstmalignoms (Lavey et al., 1990; Basco et al., 1985; Parker et al., 1989; Fisher et al., 1989).
Eine randomisierte doppelblind- und placebokontrollierte Studie beschrieb die postoperative Tamoxifentherapie bei 2644 Brustkrebspatientinnen mit dem Ergebnis, dass von einem Benefit bezüglich der Entstehung eines kontralateralen Karzinoms auszugehen ist (Fisher et al., 1989). Eine Metaanalyse auf der Basis von 75.000 Frauen in 133 randomisierten Studien der „Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group“ zeigte eine Risikoreduktion von 39% unter Tamoxifentherapie (Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group, 1992).
Unterschiedliche Auffassungen bestehen ebenso zur Risikoeinflussnahme des Body-Mass-Index. Kato berichtete von einem dreifach erhöhten Risiko eines kontralateralen Karzinoms, sollte die Frau bei Auftreten des Ersttumors mehr als 60 kg wiegen (Kato et al., 1986). Auch Storm beschrieb, dass die untersuchte Gruppe mit einem BMI von 25-29 kg/m² ein relatives Risiko von 1,37 (95% Konfidenzintervall, 0,94-2,00) gegenüber der Gruppe mit einem BMI von <25 kg/m² aufwies.

Für Frauen mit einem BMI von 30+ kg/m² zeigte er sogar ein relatives Risiko von 1,77 (95% KI, 1,00-3,14) auf (Storm et al., 1992). Andere Studien erbrachten dagegen keinen Nachweis eines erhöhten Risikos in Relation zum Übergewicht (Horn et al., 1988; Hislop et al., 1984; Bernstein et al., 1992).

Eine Risikozunahme beobachteten sowohl Bernstein als auch Horn bei Frauen mit einer benignen Brusterkrankung vor Diagnose des Ersttumors (Bernstein et al., 1992; Horn et al., 1987), wohingegen frühere Studien keine diesbezügliche Assoziation beweisen konnten (Burns et al., 1984; Kato et al., 1986).

Jüngere unverheiratete Frauen schienen geschützter als verheiratete, wobei ältere Frauen einen gegensätzlichen Effekt aufwiesen (Horn et al., 1987).

Ein positiver Progesteronstatus sowie ein AB-Blutgruppennachweis korrelierten mit einer Risikozunahme (Horn et al., 1988).

Bernstein beobachtete keine Risikozunahme bezüglich eines kontralateralen Karzinoms in Zusammenhang mit Alkohol- und Nikotinkonsum (Bernstein et al., 1992), während Horn und Kato negative Effekte vermuteten (Horn et al., 1988; Kato et al., 1986).

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva wurde nicht mit der Risikozunahme eines zweiten Primärtumors in Verbindung gebracht (Horn et al., 1988; Burns et al., 1984; Hislop et al., 1984; Bernstein et al., 1992).

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war eine deskriptiv-statistische Darstellung aufgetretener kontralateral-sekundärer Primärkarzinome in einem definierten Patientinnenkollektiv.

Betrachtet wurden hierbei Histologie, Verteilung der Tumore nach einer standardisierten pTNM-Klassifikation, Erstverdacht beziehungsweise –diagnose, Menopausenstatus, Altersverteilung, operative Therapie sowie Überlebenswahrscheinlichkeiten. Diesbezüglich erfolgten Häufigkeitsdarstellungen sowie Prüfung eventueller Korrelationen zwischen Erst- und Zweittumor. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Analyse der unterschiedlichen Faktoren in Bezug auf das karzinomfreie Intervall nach Diagnose des Ersttumors gerichtet. Es erfolgte eine Differenzierung nach synchron (zeitgleich) und metachron (zeitversetzt) aufgetretenen Neoplasien, da auf diese Weise relevante Aussagen zum Risikoverhalten und zur Korrelation mit dem Ersttumor möglich waren.

Bereits anhand zahlreicher früherer Studien konnte belegt werden, dass ein deutlich erhöhtes Risiko besteht an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken, wenn ein vorausgegangener Tumor diagnostiziert wurde.

Vor allem die Fragestellung, ob der zweite Herd einem Metastasierungsprozess oder einem weiteren Primärtumor entspricht, ist häufig Inhalt fachbezogener Diskussionen. Die Daten dieser Arbeit sollen hierbei ergänzend wirken.

Zudem ist es Ziel einen sinnvollen Beitrag zum aktuellen Kenntnisstand zu liefern, da eine Tumorerkrankung, die deutschlandweit die häufigste Entartung bei der Frau darstellt, einer möglichst suffizienten Vor- und Nachsorge bedarf.

3 Materialien und Methodik

3.1 Methodik der Datenerhebung

Aufgrund der Tatsache, dass relevante Informationen zu den primär aufgetretenen Mammakarzinomen des Patientenkollektivs bereits in Form einer SPSS–Datei vorhanden waren, bestand die Aufgabe darin, den Datensatz bezüglich der kontralateralen Karzinome zu vervollständigen.
Zunächst wurden mittels eines Onlineregisters und des Archivs des Tumorzentrums am Institut für Biometrie und Epidemiologie der LMU, München, Daten wie z. B. Diagnosedatum des Ersttumors bzw. des kontralateralen Karzinoms, histologischer Typus einschließlich pTNM–Stadien, Therapieverfahren, Menopausenstatus und weitere Patienteninformationen erhoben.
Neben der Sichtung sämtlicher operativer Verlaufs- und Befundberichte wurden weiterhin ergänzend ärztliche Dokumentationsschreiben und Gutachten, histologische Befunde am pathologischen Institut der LMU, München, und soweit eine dahingehende Therapie durchgeführt wurde, die Berichte des Instituts für Strahlentherapie und Radioonkologie der LMU, München, eingesehen.

3.2 Histologische Klassifikation

Die histologische Klassifikation der Mammakarzinome erfolgte mittels einer erweiterten Version der WHO von 1981. Eine Neuauflage der WHO-Klassifikation erfolgte im Jahre 2003 und fand in dieser Arbeit keine Berücksichtigung, da in diesem Zeitraum betroffene Patientinnen nicht erfasst wurden.
Die Klassifikation bezieht sich primär auf den histologischen Phänotyp des Tumors ohne auf pathogenetische Zusammenhänge einzugehen.
Hierbei sollte bei Zusammentreffen unterschiedlicher Tumorkomponenten dem dominierenden Teil die größte diagnostische Bedeutung beigemessen werden, gegebenenfalls können die wichtigsten Komponenten gleichwertig in die Diagnose miteinbezogen werden.

Nicht-invasive Karzinome

- intraduktales Karzinom (DCIS)
    - mit Paget-Erkrankung der Brustwarze

- lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)

Invasive Karzinome

- invasives duktales Karzinom
    - mit Paget-Erkrankung der Brustdrüse
- invasives duktales Karzinom mit prädominierender intraduktaler Komponente
- invasives lobuläres Karzinom
- muzinöses Karzinom
- medulläres Karzinom
- invasives papilläres Karzinom
- tubuläres Karzinom
- adenoid-zystisches Karzinom
- sekretorisches (juveniles) Karzinom
- apokrines Karzinom
- Karzinom mit Metaplasie
- Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
- zystisch-hypersekretorisches Karzinom
    - mit Invasion
- Karzinom mit endokriner Differenzierung
- glykogenreiches Karzinom
- lipidreiches (lipidbildendes) Karzinom
    - invasives kribriformes Karzinom

3.3 Stadieneinteilung nach pTNM Klassifikation

Anhand der pTNM–Klassifikation der Karzinome lassen sich nach postoperativer pathologisch–anatomischer und histopathologischer Befundung, exstirpierte Primärtumore hinsichtlich der Tumorgröße nach Messung der invasiven Komponente (pT), Status des regionären Lymphknotenbefalls (pN) und histopathologischer Identifizierung der Fernmetastasen (M), einteilen.
Laut der vierten Auflage der UICC (UICC, 1987) gilt folgende Aufschlüsselung der pTNM – Klassifikation:

pT **Primärtumor**

pTX Primärtumor kann nicht beurteilt werden

pT0 kein Anhalt für Primärtumor

pTis Carcinoma in situ

Tis (DCIS) intraduktales Carcinoma in situ

Tis (LCIS) lobuläres Carcinoma in situ

Morbus Paget der Mamille ohne Tumor (der Morbus Paget kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert)

pT1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung

- pT1a 0, 5 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- pT1b mehr als 0, 5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
- pT1c mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung

pT2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

pT3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

pT4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut; die Brustwand schließt die Rippen, die Interkostalmuskeln und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pectoralismuskulatur.

- pT4a mit Ausdehnung auf die Brustwand
- pT4b mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulzerationen der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
- pT4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam
- pT4d entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

pN **Regionäre Lymphknoten**

pNX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)

pN0 keine regionären Lymphknotenmetastasen

pN1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten

- pN1a nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2 cm)
- pN1b Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine größer als 0,2 cm
- I Metastasen in 1 bis 3 Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
- II Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
- III Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus (alle kleiner als 2 cm in größter Ausdehnung)
- IV Metastasen in Lymphknoten 2 cm oder mehr in größter Ausdehnung

pN2 Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten untereinander oder an andere Strukturen fixiert

pN3 Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

pM **Fernmetastasen**

pMX Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

pM0 keine Fernmetastasen

pM1 Fernmetastasen

3.4 Statistische Testverfahren

Zur Datenerhebung und -auswertung stand ein Personalcomputer mit 2,0 Ghz Pentium–Prozessor zur Verfügung.
Die folgenden Darstellungen und Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (SPSS Inc.).

- deskriptive Häufigkeiten
- deskriptive Kreuztabellen mit Chi-Quadrat-Test nach Pearson und Korrelationsermittlung nach Pearson
- explorative Datenanalysen
- Boxplot-Diagramm
- Kaplan-Meier-Überlebensanalysen, Eins-minus-Überlebensfunktion, log-rang

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Das im Rahmen dieser Arbeit betrachtete Kollektiv umfasst eine Fallzahl von 380 ausschließlich weiblicher Patienten. Dieses Kollektiv betreffend wurde im Zeitraum von Februar 1988 bis Juni 2004 an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig–Maximilians–Universität, Universitätsklinikum Großhadern, München, nach gesicherter Diagnose eines vorangegangenen Mammakarzinoms, ein kontralaterales Zweitkarzinom nach Ausschluss der Möglichkeit einer Metastase des Ersttumors, diagnostiziert bzw. therapiert.

Das Gesamtkollektiv lässt sich in zwei Subgruppen unterteilen: eine Gruppe von 130 Patientinnen mit synchron-beidseitigem Mammakarzinom, wobei in diesen Fällen das kleinere Tumorstadium als kontralateraler Tumor angesehen wurde, und eine Gruppe von 250 Patientinnen mit metachron-beidseitigem Mammakarzinom.

Der Altersmittelwert bei Diagnosestellung des Erstkarzinoms beträgt 54,6 Jahre bei einer Altersspanne von 25 bis 88 Jahren und einer Standardabweichung von 12,45.
Das Zeitintervall von Diagnose des Ersttumors bis zum Auftreten des kontralateralen Karzinoms erstreckt sich über eine Zeitspanne von 0,0 bis 47,0 Jahren mit einem Mittelwert von 4,8 Jahren, bei einer Standardabweichung von 6,60.
Bis einschließlich Juni 2004 waren 128 und somit 33,7 % der Gesamtfallzahl verstorben.

Tabelle 1 beschreibt das Patientenkollektiv in Bezugnahme auf die histologischen Subtypen sowie die jeweiligen pTNM Stadien. Es erfolgte eine Differenzierung nach Erst- und Zweittumor beziehungsweise nach dem syn- oder metachronen Auftreten.

	Ersttumor		Zweittumor	
	synchron	Metachron	synchron	metachron
invasiv duktal	35,4%	51,7%	66,9%	73,2%
inv. duk. & i. s.	47,7%	23,9%	30,0%	23,9%
invasiv lobulär	9,2%	9,6%	7,7%	9,6%
in situ	4,6%	7,0%	23,1%	12,0%
pTis	4,7%	7,2%	23,1%	13,6%
pT1	35,7%	42,5%	55,0%	47,1%
pT2	36,4%	35,3%	12,4%	19,0%
pT3	10,9%	6,3%	3,1%	7,7%
pT4	11,6%	7,7%	5,4%	10,0%
pT0	0,8%	0,9%	0,8%	2,7%
pN1	43,8%	33,2%	15,4%	30,0%
pN2	4,6%	3,6%	0,8%	1,2%
pN0	40,0%	48,0%	44,6%	44,0%
pNX	11,5%	15,2%	39,2%	24,8%
M	18,5%	1,2%	18,5%	20,0%

Tabelle 1: Beschreibung des Gesamtkollektivs bezüglich der histologischen Differenzierung und pTNM-Stadien

Im Falle der kontralateral dargestellten Karzinome wurde zu 18,5% bzw. zu 20,0% eine Metastasierung dokumentiert, wobei eine Patientin mit gesichert metastasiertem Ersttumor selbstverständlich auch bei Auftreten eines Zweitherdes dementsprechend kategorisiert werden muss.

Weiterhin ergab die histologische Aufarbeitung eines kontralateralen metachronen Tumors den Befund eines Cystosarkoma phylloides, welches formal nicht zum Brustkrebs im eigentlichen Sinn zählt.

Betrachtet man nun das Gesamtkollektiv, ist ersichtlich, dass im Falle des Ersttumors zu 39,1% der Erstverdacht mittels Selbstpalpation, lediglich zu 9,2% im Rahmen einer ärztlichen Konsultation und zu 41,8% durch eine mammographische Untersuchung erfolgte.

Das synchrone Zweitkarzinom betreffend wurden 21,5% bzw. 78,5% als prä- bzw. postmenopausal eingestuft. Für das Subkollektiv der metachronen Zweittumore beträgt dieses Verhältnis 45,6% zu 54,4%.

Weiterhin erfolgte nach Diagnose des Ersttumors zu 35,7% eine brusterhaltende operative Therapie und zu 64,3% eine radikale Operationstechnik.
Nach erfolgter Diagnose der Zweittumore zeigte sich bezüglich der genannten operativen Verfahren in der Gruppe der synchronen Karzinome ein Verhältnis von 51,2% zu 48,8% und in der metachronen Gruppe ein Verhältnis von 42,7% zu 57,3%.

Das Auftreten früherer oder synchroner Neoplasien anderer Organgebiete ließ sich bei 23 Patientinnen (6,1 % von n) dokumentieren, wobei in 12 Fällen (3,1 % von n) maligne Erkrankungen des gynäkologischen Fachgebietes dargestellt wurden mit 5 Zervix – Karzinomen (1,3 % von n), fünf Korpus – Karzinomen (1,3 % von n) sowie 2 Ovar – Karzinomen (0,5 % von n).

4.2 Histologische Subtypen

4.2.1 Häufigkeitsverteilung histologischer Subtyp syn- und metachroner Karzinome

Im Folgenden erfolgte die Verteilung des untersuchten Patientenkollektivs bezüglich der histologischen Subtypen des Zweittumors, wobei eine Differenzierung nach synchron und metachron aufgetretener Tumore erfolgte. Zur Darstellung kamen je 30 in situ Karzinome in der synchronen beziehungsweise metachronen Gruppe. Im Falle der synchronen beidseitigen Karzinome ergab sich ein DCIS Anteil von 17 (56,7%) und ein LCIS Anteil von 13 (43,3%). Was die zeitlich versetzt aufgetretenen Neoplasien anbelangt, zeigte sich ein DCIS Anteil von 25 (83,3%) und ein LCIS Anteil von 5 (16,7%).

			Kontralaterales Karzinom		
			synchron	metachron	Gesamt n
Histologischer Subtyp (kontralateraler Tumor)	in situ	Anzahl	30	30	60
		% von	23,1	12,0	15,8
	inv. duk.	Anzahl	87	183	270
		% von	66,9	73,2	71,1
	inv. lob.	Anzahl	10	24	34
		% von	7,7	9,6	8,9
	tubulär	Anzahl	0	2	2
		% von	0,0	0,8	0,5
	medullär	Anzahl	0	2	2
		% von	0,0	0,8	0,5
	andere	Anzahl	3	9	12
		% von	2,3	3,6	2,9
	Gesamt	Anzahl	130	250	380
		% von	100	100	100

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung histologischer Typen der kontralateralen Mammakarzinome insgesamt. Im Vergleich synchrone und metachrone Tumore

4.2.2 Häufigkeitsverteilung histologischer Subtyp synchroner Karzinome

Anhand einer kreuztabellarischen Gegenüberstellung der Ersttumore und der kontralateralen Neoplasien (Tab. 3) zeigte sich die Häufigkeitsverteilung der histologischen Phänotypen in Bezug auf die Gruppe der synchronen Karzinome. Hierbei erfolgte die Unterscheidung lediglich nach invasiv duktalen, invasiv duktalen mit in situ Anteilen, invasiv lobulären und reinen in situ Tumoren. Insgesamt wurden sieben Fälle unter „andere histologische Typen“ zusammengefasst.
Im Rahmen einer Chi-Quadrat-Testung nach Pearson ergab sich eine asymptotische zweiseitige Signifikanz von $p<0,001$.
Ursache für diese Signifikanz ist der hohe Anteil an in situ Karzinomen bei den synchronen Zweittumoren. Hier ist der Kodierungseffekt (grundsätzliche Einstufung des biologisch nachrangigen Tumors als Zweitkarzinom) der wahrscheinlichste Grund, gefolgt von dem Screeningeffekt durch die systematische Bildgebung der Gegenseite.

			Histologischer Subtyp (Kontralateraler Tumor)					
			inv. duk.	i. d. & i. s.	inv. lob.	in situ	andere	Gesamt
Histologischer Subtyp (Ersttumor)	inv. duk.	Anzahl	29	6	1	8	2	46
		% von	63,0	13,0	2,2	17,4	4,3	100
	inv. duk. & in situ	Anzahl	15	29	4	14	0	62
		% von	24,2	46,8	6,5	22,6	0,0	100
	inv. lob.	Anzahl	4	2	5	1	0	12
		% von	33,3	16,7	41,7	8,3	0,0	100
	in situ	Anzahl	0	0	0	6	0	6
		% von	0,0	0,0	0,0	100	0,0	100
	andere	Anzahl	0	2	0	1	1	4
		% von	0,0	50,0	0,0	25,0	25,0	100
	Gesamt	Anzahl	48	39	10	30	3	130
		% von	36,9	30,0	7,7	23,1	2,3	100

Tab. 3: Häufigkeitsverteilung histologischer Subtyp in der synchronen Gruppe in Bezug auf den Ersttumor zu kontralateralem Tumor

4.2.3 Häufigkeitsverteilung histologischer Subtyp metachroner Karzinome

Selbiges erfolgte für die metachrone Gruppe (Tab. 4). Erfasst wurden hierbei 230 von 250 Fällen.

Auch hier zeigte sich eine hohe Signifikanz von $p<0,001$ in der Chi-Quadrat-Testung nach Pearson.

			Histologischer Subtyp (Kontralateraler Tumor)					
			inv. duk.	i. d. & i. s.	inv. lob.	in situ	andere	Gesamt
Histologischer Subtyp (Ersttumor)	inv. duk.	Anzahl	67	26	8	11	7	119
		% von	56,3	21,8	6,7	9,2	5,9	100
	inv. duk. & in situ	Anzahl	28	17	4	6	0	55
		% von	50,9	30,9	7,3	10,9	0,0	100
	inv. lob.	Anzahl	7	3	9	3	0	22
		% von	31,8	13,6	40,9	13,6	0,0	100
	in situ	Anzahl	3	4	1	6	0	16
		% von	18,8	25,0	6,3	37,5	0,0	100
	andere	Anzahl	10	5	0	2	1	18
		% von	55,6	27,8	0,0	11,1	5,6	100
	Gesamt	Anzahl	115	55	22	28	10	130
		% von	50,0	23,9	9,6	12,2	4,3	100

Tab. 4: Kreuztabellarische Häufigkeitsverteilung histologischer Subtyp in der metachronen Gruppe in Bezug auf den Ersttumor zu kontralateralem Tumor

4.2.4 Häufigkeitsverteilung histologischer Subtyp zum Diagnosezeitintervall

In 248 Fällen (Tab. 5) ließ sich neben den beschriebenen 130 zeitgleichen Entartungen der temporäre Verlauf bis zur Diagnosestellung des kontralateralen Befundes darstellen. Um der Anschaulichkeit dieser Kreuztabelle entgegen zu kommen, sind in Spalte 1 die 130 synchron aufgetretenen Tumore aufgeführt, während die metachronen Neoplasien in den Spalten 2-5 zusammengefasst wurden.

			Zeitpunkt der Diagnose des kontralateralen Karzinoms					
			synchron	max. 2 Jahre	3-5 Jahre	6-10 Jahre	über 10 J.	Gesamt
Hist. Subtyp (Kontr. Tumor)	inv. duk.	Anzahl	48	22	40	32	30	172
		% von	36,9	43,1	54,8	52,5	47,6	45,5
	inv. duk. & in situ	Anzahl	39	10	14	15	20	98
		% von	30,0	19,6	19,2	24,6	31,7	25,9
	inv. lob.	Anzahl	10	6	9	5	4	34
		% von	7,7	11,8	12,3	8,2	6,4	9,0
	in situ	Anzahl	30	11	8	6	5	60
		% von	23,1	21,6	11,0	9,8	7,9	15,9
	andere	Anzahl	3	2	2	3	4	14
		% von	2,3	3,9	2,7	4,9	6,4	3,7
	Gesamt	Anzahl	130	51	73	61	63	378
		% von	100	100	100	100	100	100

Tab. 5: Kreuztabelle zum histologischen Subtyp des kontralateralen Karzinoms und Intervall Ersttumor-kontralateraler Tumor

4.3 Differenzierung nach pTNM-Stadien

4.3.1 Häufigkeitsverteilung pT-Stadium

4.3.1.1 Häufigkeitsverteilung pT-Stadium syn- und metachroner Karzinome

Die Verteilung bezüglich pT-Stadium in der synchronen bzw. metachronen Gruppe soll in nachfolgender Tabelle 6 dargestellt werden. Es erfolgte nach Vorgaben der WHO Klassifikation von 1981 eine exaktere Tumorgrößenverteilung.

			Kontralaterales Karzinom		
			synchron	metachron	Gesamt n
pT-Stadium (kontralaterales Karz.)	pT0	Anzahl	1	6	7
		% von	0,8	2,4	1,8
	pTis	Anzahl	30	30	60
		% von	23,1	12,0	15,8
	pT1a	Anzahl	10	13	23
		% von	7,7	5,2	6,1
	pT1b	Anzahl	29	31	60
		% von	22,3	12,4	15,8
	pT1c	Anzahl	32	75	107
		% von	24,6	30,0	28,2
	pT2	Anzahl	16	51	67
		% von	12,3	20,4	17,6
	pT3	Anzahl	4	17	21
		% von	3,1	6,8	5,5
	pT4	Anzahl	7	25	32
		% von	5,4	10,0	8,4
	pTx	Anzahl	1	4	5
		% von	0,8	1,6	1,3
	Gesamt	Anzahl	130	250	380
		% von	100	100	100

Tab. 6: Häufigkeitsverteilung nach pT-Stadium der kontralateralen Karzinome insgesamt. Im Vergleich synchrone und metachrone Tumore

4.3.1.2 Häufigkeitsverteilung pT-Stadium synchroner Karzinome

In Tabelle 7 sieht man die Gegenüberstellung des Ersttumors zum kontralateralen Karzinom in der synchronen Gruppe. Erfasst wurden 129 Kasuistiken mittels einer Aufgliederung nach pTis, pT1, pT2, pT3,pT4 sowie pT0.
Die Chi-Quadrat-Testung nach Pearson ergab eine asymptotische zweiseitige Signifikanz von p<0,001, d. h. die Verteilung des pT-Stadiums des kontralateralen Tumors ist nicht unabhängig vom pT-Stadium des Erstkarzinoms. Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab eine mittelgradige positive Korrelation (r=0,542, p<0,001).

			pT-Stadium (kontralaterales Karzinom)						
			pTis	pT1	pT2	pT3	pT4	pT0	Gesamt n
pT-Stadium (Ersttumor)	pTis	Anzahl	6	0	0	0	0	0	6
		% von	100	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100
	pT1	Anzahl	10	33	3	0	0	0	46
		% von	21,7	71,7	6,5	0,0	0,0	0,0	100
	pT2	Anzahl	11	27	8	0	1	0	47
		% von	23,4	57,4	17,0	0,0	2,1	0,0	100
	pT3	Anzahl	3	6	2	2	0	1	14
		% von	21,4	42,9	14,3	14,3	0,0	7,1	100
	pT4	Anzahl	0	5	2	2	6	0	15
		% von	0,0	33,3	13,3	13,3	40,0	0,0	100
	pT0	Anzahl	0	0	1	0	0	0	1
		% von	0,0	0,0	100	0,0	0,0	0,0	100
	Gesamt	Anzahl	30	71	16	4	7	1	129
		% von	23,3	55,0	12,4	3,1	5,4	0,8	100

Tab. 7: Kreuztabellarische Gegenüberstellung von Ersttumor und kontralateralem Karzinom bzgl. pT-Stadium in der synchronen Gruppe

4.3.1.3 Häufigkeitsverteilung pT-Stadium metachroner Karzinome

Die Tabelle 8 beschreibt kreuztabellarisch Relationen des Erst- und Zweittumors bezüglich pT-Stadium der metachronen Gruppe, wobei im Falle von 29 Patientinnen keine ausreichenden Daten über den Primärtumor bekannt waren.

Der Chi-Quadrat-Test zeigte eine hohe Signifikanz von $p<0,001$ bei einem mittelgradig positivem Korrelationskoeffizienten r nach Pearson von 0,517.

			pT-Stadium (kontralaterales Karzinom)						
			pTis	pT1	pT2	pT3	pT4	pT0	Gesamt n
pT-Stadium (Ersttumor)	pTis	Anzahl	6	7	3	0	0	0	16
		% von	37,5	43,8	18,8	0,0	0,0	0,0	100
	pT1	Anzahl	19	51	16	4	4	0	94
		% von	20,2	54,3	17,0	4,3	4,3	0,0	100
	pT2	Anzahl	4	42	16	7	6	3	78
		% von	5,1	53,8	20,5	9,0	7,7	3,8	100
	pT3	Anzahl	1	2	4	3	3	1	14
		% von	7,1	14,3	28,6	21,4	21,4	7,1	100
	pT4	Anzahl	0	2	2	3	9	1	17
		% von	0,0	11,8	11,8	17,6	52,9	5,9	100
	pT0	Anzahl	0	0	1	0	0	1	2
		% von	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	50,0	100
	Gesamt	Anzahl	30	104	42	17	22	6	221
		% von	13,6	47,1	19,0	7,7	10,0	2,7	100

Tab. 8: Kreuztabellarische Gegenüberstellung von Ersttumor und kontralateralem Karzinom bzgl. pT-Stadium der metachronen Gruppe

4.3.1.4 Häufigkeitsverteilung pT-Stadium zum Diagnosezeitintervall

Anhand Tabelle 9 wird in 375 Fällen die Verteilung der groben pT-Stadien dem Zeitpunkt des Auftretens des kontralateralen Karzinoms gegenübergestellt.

			Zeitpunkt der Diagnose des kontralateralen Karzinoms					
			synchron	max. 2 Jahre	3-5 Jahre	6-10 Jahre	über 10 J.	Gesamt n
pT-Stadium (kontra. Ka.)	pTis	Anzahl	30	11	8	6	5	60
		% von	23,3	21,6	11,1	10,0	8,0	16,0
	pT1	Anzahl	71	13	31	39	36	190
		% von	55,0	25,5	43,1	65,0	57,1	50,7
	pT2	Anzahl	16	7	17	9	18	67
		% von	12,4	13,7	23,6	15,0	28,6	17,9
	pT3	Anzahl	4	6	7	2	2	21
		% von	3,1	11,8	9,2	3,3	3,2	5,7
	pT4	Anzahl	7	11	6	4	2	30
		% von	5,4	19,6	8,3	6,7	3,2	8,0
	pT0	Anzahl	1	3	3	0	0	7
		% von	0,8	5,9	4,2	0,0	0,0	1,9
	Gesamt	Anzahl	129	51	72	60	63	375
		% von	100	100	100	100	100	100

Tab. 9: Kreuztabelle pT-Stadien und Intervall Ersttumor-kontralateraler Tumor

4.3.2 Häufigkeitsverteilung pN-Stadium

4.3.2.1 Häufigkeitsverteilung pN-Stadium syn- und metachroner Karzinome

Die Verteilung des Gesamtkollektivs n bezüglich der exakten pN-Stadien in der syn- bzw. metachronen Gruppe soll in Tabelle 10 veranschaulicht werden. Auch in dieser Untergruppe erfolgte eine weiterführende Unterteilung in Tabelle 10-12 nach pN0, pN1, pN2 und pNX.

			Kontralaterales Karzinom		
			synchron	metachron	Gesamt n
pN-Stadium (kontralaterales Karz.)	pN0	Anzahl	58	110	168
		% von	44,6	44,0	44,2
	pN1a	Anzahl	5	13	18
		% von	3,8	5,2	4,7
	pN1bI	Anzahl	5	17	22
		% von	3,8	6,8	5,8
	pN1bII	Anzahl	2	14	16
		% von	1,5	5,6	4,2
	pN1bIII	Anzahl	7	23	30
		% von	5,4	9,2	7,9
	pN1bIV	Anzahl	1	8	9
		% von	0,8	3,2	2,4
	pN2	Anzahl	1	3	4
		% von	0,8	1,2	1,1
	pNX	Anzahl	51	62	113
		% von	39,2	24,8	29,7
	Gesamt	Anzahl	130	250	380
		% von	100	100	100

Tab. 10: Häufigkeitsverteilung bzgl. pN-Stadium der kontralateralen Karzinome insgesamt. Im Vergleich synchrone und metachrone Tumore

4.3.2.2 Häufigkeitsverteilung pN-Stadium synchroner Karzinome

Tabelle 11 beschreibt die Relation der pN-Stadien des Ersttumors mit der kontralateralen Neoplasie in der synchronen Gruppe (Chi²-Test: p<001).

			Kontralaterales Karzinom				
			pN0	pN1	pN2	pNX	Gesamt n
pN-Stadium (Ersttumor)	pN0	Anzahl	29	2	0	21	52
		% von	50,0	10,0	0,0	41,1	40,0
	pN1	Anzahl	28	16	0	13	57
		% von	48,3	80,0	0,0	25,5	43,8
	pN2	Anzahl	0	2	1	3	6
		% von	0,0	10,0	100	5,9	4,6
	pNX	Anzahl	1	0	0	14	15
		% von	1,7	0,0	0,0	27,5	11,5
	Gesamt	Anzahl	58	20	1	51	130
		% von	100	100	100	100	100

Tab. 11: Kreuztabelle pN-Stadien Ersttumor und synchroner Zweittumor

4.3.2.3 Häufigkeitsverteilung pN-Stadium metachroner Karzinome

Tabelle 12 beschreibt die metachrone Gruppe (Chi²-Test: p=0,062).

			Kontralaterales Karzinom				
			pN0	pN1	pN2	pNX	Gesamt n
pN-Stadium (Ersttumor)	pN0	Anzahl	66	30	1	23	120
		% von	55,0	25,0	0,8	19,2	100
	pN1	Anzahl	28	30	1	24	83
		% von	33,7	36,1	1,2	28,9	100
	pN2	Anzahl	1	3	0	5	9
		% von	11,1	33,3	0,0	55,6	100
	pNX	Anzahl	15	12	1	10	38
		% von	39,5	31,6	2,6	26,3	100
	Gesamt	Anzahl	110	75	3	62	250
		% von	44,0	30,0	1,2	24,8	100

Tab. 12: Kreuztabelle pN-Stadien Ersttumor und metachroner kontralateraler Tumor

4.3.2.4 Häufigkeitsverteilung pN-Stadium zum Diagnosezeitintervall

Tabelle 13 beschreibt Relationen der pN-Stadien aller 380 Patientinnen zum Intervall Diagnosestellung Ersttumor und kontralaterale Neoplasie (Chi²-Test: p=0,002).

			Zeitpunkt der Diagnose des kontralateralen Karzinoms					
			synchron	max. 2 Jahre	3-5 Jahre	6-10 Jahre	über 10 J.	Gesamt n
pN-Stadium	pN0	Anzahl	58	13	30	34	33	168
(kontra. Ka.)		% von	44,6	25,5	40,5	55,7	51,2	44,2
	pN1	Anzahl	20	18	25	13	19	95
		% von	15,4	35,3	33,8	21,3	30,0	25,0
	pN2	Anzahl	1	1	2	0	0	4
		% von	0,8	2,0	2,7	0,0	0,0	1,6
	pNX	Anzahl	51	19	17	14	12	113
		% von	39,2	37,3	23,0	23,0	18,8	29,7
	Gesamt	Anzahl	130	51	74	61	64	380
		% von	100	100	100	100	100	100

Tab. 13: Kreuztabelle pN-Stadien und Intervall Ersttumor-kontralateraler Tumor

4.3.3 Häufigkeitsverteilung M-Stadium

4.3.3.1 Häufigkeitsverteilung M-Stadium syn- und metachroner Karzinome

Tabelle 14 beschreibt vorhandene Fernmatastasen:

			Kontralaterales Karzinom		
			synchron	metachron	Gesamt n
M-Stadium	M0	Anzahl	106	200	306
(kontralaterales Karz.)		% von	81,5	80,0	80,5
	M1	Anzahl	24	50	74
		% von	18,5	20,0	19,5
	Gesamt	Anzahl	130	250	380
		% von	100	100	100

Tab. 14: Häufigkeitsverteilung bzgl. Metastasierungsstatus der kontralateralen Karzinome insgesamt. Im Vergleich synchrone und metachrone Tumore

Eine Gegenüberstellung der Filialisierungsstadien sowohl für die synchronen als auch für die metachronen Karzinome ist nicht sinnvoll, da metastasierte Erstkarzinome zwangsläufig wie Zweitkarzinome kategorisiert werden.
Bei 47 Patientinnen erfolgte ein M0 Staging im Rahmen des Ersttumors mit jedoch dokumentierter Filialisierung bei Diagnose des Zweitkarzinoms.

4.3.3.2 Häufigkeitsverteilung M-Stadium zum Diagnosezeitintervall

Tabelle 15 zeigt das Verhältnis zum Diagnosezeitpunkt (Chi²-Test: p=0,502).

			Zeitpunkt der Diagnose des kontralateralen Karzinoms					
			synchron	max. 2 Jahre	3-5 Jahre	6-10 Jahre	über 10 J.	Gesamt n
M-Stadium	M0	Anzahl	106	37	58	51	54	306
(kontra. Ka.)		% von	81,5	72,5	78,4	83,6	84,4	80,5
	M1	Anzahl	24	14	16	10	10	74
		% von	18,5	27,5	21,6	16,4	15,6	19,5
	Gesamt	Anzahl	130	51	74	61	64	380
		% von	100	100	100	100	100	100

Tab. 15: Kreuztabelle M-Stadien und Intervall Ersttumor-kontralateraler Tumor

4.4 Differenzierung nach Menopausenstatus

4.4.1 Häufigkeitsverteilung Menopausenstatus syn- und metachroner Karzinome

Tabelle 16 zeigt die Verhältnismäßigkeit des Menopausenstatus bei Diagnose des Ersttumors:

			Kontralaterales Karzinom		
			synchron	metachron	Gesamt n
Menopausenstatus bei Diagnose (Ersttumor)	prämeno.	Anzahl	28	114	142
		% von	21,5	45,6	37,4
	postmeno.	Anzahl	102	136	238
		% von	78,5	54,4	62,6
	Gesamt	Anzahl	130	250	380
		% von	100	100	100

Tab. 16: Kreuztabelle Menopausenstatus bei Diagnose des Ersttumors. Im Vergleich synchrone und metachrone Tumore

4.4.2 Häufigkeitsverteilung Menopausenstatus metachroner Karzinome

Tabelle 17 vergleicht den Menopausenstatus zum Diagnosezeitpunkt des Ersttumors mit dem Zweittumor. Diesbezügliche Untersuchungen für die synchrone Gruppe sind nicht sinnvoll, da sich bei einer zeitgleich-beidseitigen Neoplasie diese Differenzierung erübrigt (Chi²-Test: $p<0,001$).

			Menopausenstatus (kontralaterales Karzinom)		
			prämeno.	postmeno.	Gesamt n
Menopausenstatus bei Diagnose (Ersttumor)	prämeno.	Anzahl	55	59	114
		% von	48,2	51,8	100
	postmeno.	Anzahl	0	136	136
		% von	0,0	100,0	100
	Gesamt	Anzahl	55	195	250
		% von	22,0	78,0	100

Tab. 17: Kreuztabelle Menopausenstatus Erst- und metachroner Zweittumor

4.5 Differenzierung nach operativer Therapie

4.5.1 Häufigkeitsverteilung Radikalität der Tumoroperation synchroner Karzinome

Tabelle 18 beschreibt die Relation bezüglich einer operativen Therapie für die Gruppe der Ersttumore (Chi²-Test: p<0,001).

			Radikalität (kontralaterales Karzinom)		
			brusterh.	radikal	Gesamt n
Radikalität der Tumoroperation (Ersttumor)	brusterh.	Anzahl	42	4	46
		% von	91,3	8,7	100
	radikal	Anzahl	24	59	83
		% von	28,9	71,1	100
	Gesamt	Anzahl	66	63	129
		% von	51,2	48,8	100

Tab. 18: Kreuztabelle Radikalität der Operation Erst- und synchroner Zweittumor

4.5.2 Häufigkeitsverteilung Radikalität der Tumoroperation metachroner Karzinome

Selbiges Verfahren erfolgte für die metachrone Gruppe mit 246 erfassten Fällen.
Der Chi-Quadrat-Test ergab eine asymptotische zweiseitige Signifikanz von p<0,001.

			Radikalität (kontralaterales Karzinom)		
			brusterh.	radikal	Gesamt n
Radikalität der Tumoroperation (Ersttumor)	brusterh.	Anzahl	55	19	74
		% von	74,3	25,7	100
	radikal	Anzahl	50	122	172
		% von	29,1	70,9	100
	Gesamt	Anzahl	105	141	246
		% von	42,7	57,3	100

Tab. 19: Kreuztabelle Radikalität der Operation Erst- und metachroner Zweittumor

4.6 Differenzierung nach Art des Erstverdachts

4.6.1 Häufigkeitsverteilung Art des Erstverdachts syn- und metachroner Karzinome

Mittels Tabelle 20 wurde die Methodik bezüglich des Erstverdachts beleuchtet, wobei abermals eine Differenzierung nach synchronen und metachronen Tumoren erfolgte. Insgesamt konnten in 184 Fällen die entsprechenden Daten erhoben werden.

			Kontralaterales Karzinom		
			synchron	metachron	Gesamt n
Art des Erstverdachts (Ersttumor)	Selbst/Tastb.	Anzahl	24	48	72
		% von	33,3	42,9	39,1
	Arzt/Tastbef.	Anzahl	11	6	17
		% von	15,3	5,4	9,2
	Mammogra.	Anzahl	34	43	77
		% von	47,2	38,4	41,8
	Sonogra.	Anzahl	3	5	8
		% von	4,2	4,5	4,3
	sonstiges	Anzahl	0	10	10
		% von	0,0	8,9	5,4
	Gesamt	Anzahl	72	112	184
		% von	100	100	100

Tab. 20: Häufigkeitsverteilung Art des Erstverdachts der kontralateralen Karzinome insgesamt. Im Vergleich synchrone und metachrone Tumore

4.6.2 Häufigkeitsverteilung Art des Erstverdachts synchroner Karzinome

Zu 46 Patientinnen aus der synchronen Gruppe konnten die entsprechenden Daten eruiert werden mit weiterführender kreuztabellarischer Darstellung Erst- und Zweittumor (Tab. 21).

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab eine asymptotische zweiseitige Signifikanz von p=0,013 bei einem Korrelationskoeffizienten r nach Pearson von 0,435.

			Art des Erstverdachts (Kontralaterales Karzinom)				
			Selbst/Tastb.	Arzt/Tastbef.	Mammogr.	Sonogr.	Gesamt n
Art d. Erstverd. (Ersttumor)	Selbst/Tastb.	Anzahl	11	7	10	1	29
		% von	37,9	24,1	34,5	3,4	100
	Arzt/Tastbef.	Anzahl	0	3	2	1	6
		% von	0,0	50,0	33,3	16,7	100
	Mammogr.	Anzahl	0	0	9	0	9
		% von	0,0	0,0	100,0	0,0	100
	sonstiges	Anzahl	0	0	2	0	2
		% von	0,0	0,0	100,0	0,0	100
	Gesamt	Anzahl	11	10	23	2	46
		% von	23,9	21,7	50,0	4,3	100

Tab. 21: Kreuztabelle Art des Erstverdachts Erst- und synchroner Zweitumor

4.6.3 Häufigkeitsverteilung Art des Erstverdachts metachroner Karzinome

Tabelle 22 beschreibt die Art des Erstverdachts metachroner Karzinome (Chi²-Test: p=0,158, Korrelationskoeffizient nach Pearson r=0,146).

			Art des Erstverdachts (kontralaterales Karzinom)			
			Selbst/Tastb.	Mammogr.	sonstiges	Gesamt n
Art des Erstverdachts (Ersttumor)	Selbst/Tastb.	Anzahl	12	4	3	19
		% von	63,2	21,0	15,8	100
	Arzt/Tastbef.	Anzahl	1	1	0	2
		% von	50,0	50,0	0,0	100
	Mammogra.	Anzahl	1	4	0	5
		% von	20,0	80,0	0,0	100
	Gesamt	Anzahl	14	9	3	26
		% von	53,8	34,6	11,5	100

Tab. 22: Kreuztabelle Art des Erstverdachts Erst- und metachroner Zweittumor

4.6.4 Häufigkeitsverteilung Art des Erstverdachts zum Diagnosezeitintervall

Tabelle 23 zeigt den Erstverdacht einer kontralateralen Neoplasie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Chi²-Test: p=0,025, Korrelationskoeffizient Peasron r=0,063).

			Zeitpunkt der Diagnose des kontralateralen Karzinoms					
			synchron	max. 2 Jahre	3-5 Jahre	6-10 Jahre	über 10 J.	Gesamt n
A. d. EV (ko. Ka.)	Selbst/Tastb.	Anzahl	24	7	16	8	17	72
		% von	33,3	50,0	50,0	28,6	44,7	39,1
	Arzt/Tastbef.	Anzahl	11	1	0	1	4	17
		% von	15,3	7,1	0,0	3,6	10,5	9,2
	Mammogra.	Anzahl	34	6	10	17	10	77
		% von	47,2	42,9	31,3	60,1	26,3	41,8
	Sonogra.	Anzahl	3	0	2	1	2	8
		% von	4,2	0,0	6,2	3,6	5,3	4,3
	sonstiges	Anzahl	0	0	4	1	5	10
		% von	0,0	0,0	12,5	3,6	13,2	5,4
	Gesamt	Anzahl	72	14	32	28	38	184
		% von	100	100	100	100	100	100

Tab. 23: Kreuztabelle Art des Erstverdachts und Intervall Ersttumor und kontralaterales Karzinom

4.7 Altersverteilung

4.7.1 Altersverteilung bei Diagnosestellung syn- und metachroner Karzinome

Betrachtet man den Altersmittelwert bei Diagnosestellung des Ersttumors für das synchrone Subkollektiv, dann ergeben sich ein Wert von 51,8 Jahren und eine Altersspannweite von 53 mit einem Minimum von 25 und einem Maximum von 78 Jahren.

In der synchronen Gruppe hingegen zeigte sich ein Altersmittelwert bei Erstdiagnose von 59,9 Jahren mit einer Altersspannweite von 59 Jahren bei einem Minimum von 29 und einem Maximum von 88 Jahren.

Ergänzend ist in Abbildung 1 ein Boxplot-Diagramm zur oben beschriebenen Altersverteilung bei Erstdiagnose zu sehen.

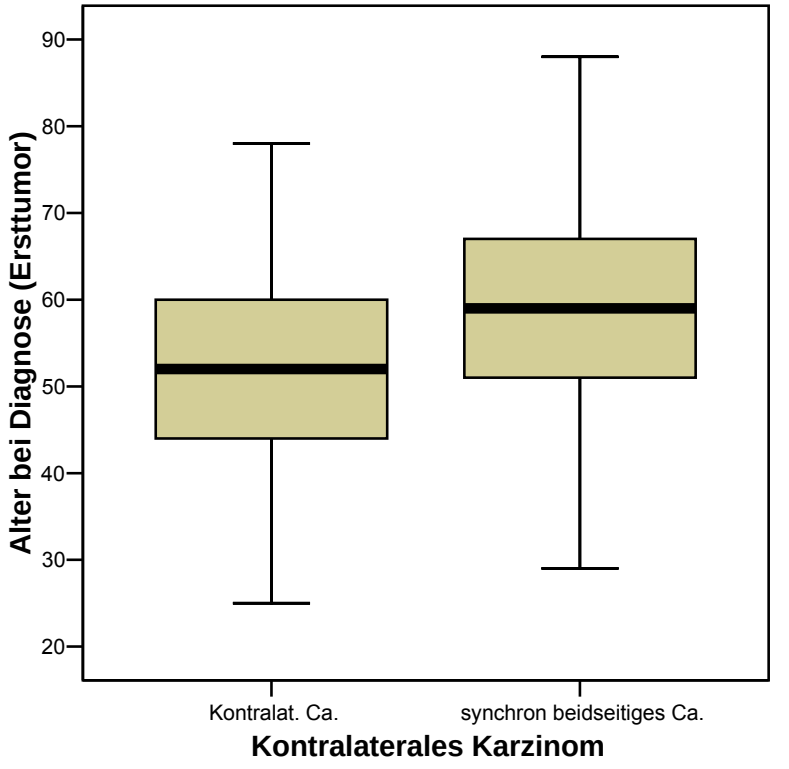

Abb. 1: Boxplot-Diagramm zur Altersverteilung bei Erstdiagnose. Im Vergleich metachrone und synchrone Tumore

4.7.2 Altersverteilung bei Diagnosestellung metachroner Zweittumor

In der metachronen Gruppe gestaltete sich die Altersverteilung bei Diagnosestellung wie folgt: das mittlere Alter betrug 59,16 Jahre bei einem Median von 59,00 Jahren. Wir sahen eine Altersspannweite von 58 Jahren, wobei die jüngste Patientin 29 und die älteste Patientin 87 Jahre alt war.

4.8 Überlebensanalysen

4.8.1 Beobachtungszeitraum „overall-survival“

Abbildung 2 zeigt eine Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier bezüglich das Zeitintervalls von der Diagnose des Ersttumors bis zum Todeszeitpunkt bzw. bis zur Erfassung der letzten dokumentierten Patienteninformation.

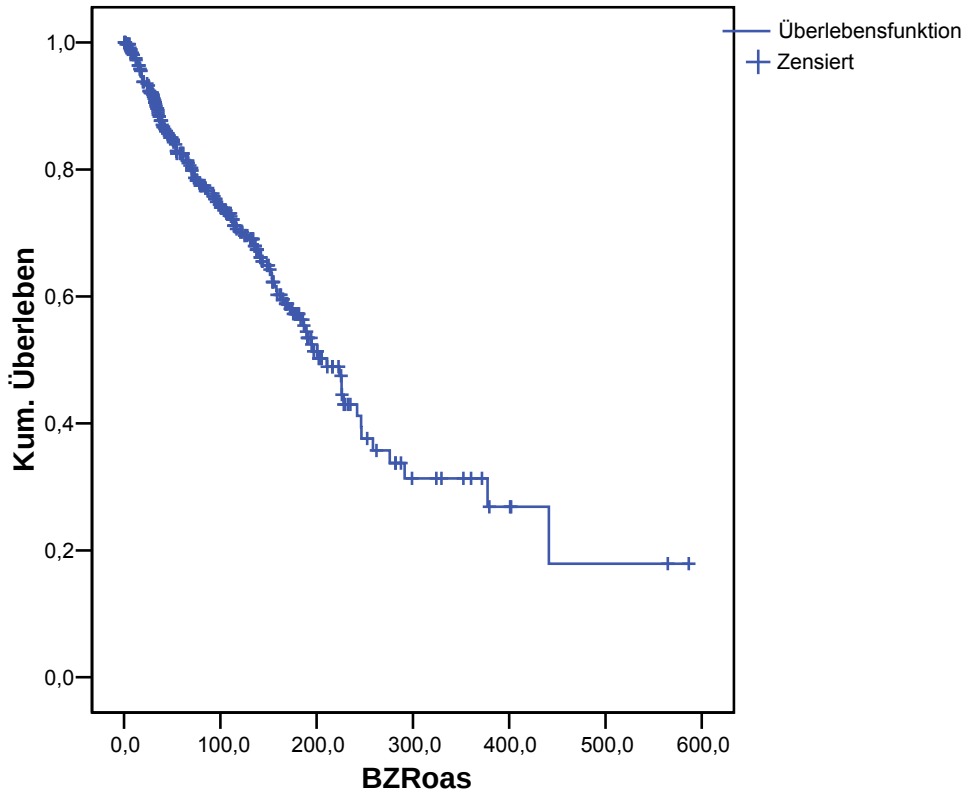

Abb. 2: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zum Beobachtungszeitraum „overall-survival”

Die diesbezügliche mittlere Überlebenszeit lag bei 257,3 Monaten und war bei 586,5 limitiert. Der Standardfehler lag bei 21,0 mit einem 95%-igen Konfidenzintervall von 216,1 bis 298,5.

4.8.2 Beobachtungszeitraum „overall-survival“ mit Differenzierung synchrone und metachrone Karzinome

Die Abbildung 3 zeigt eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zum beschriebenen Beobachtungszeitraum. In Vergleich stehen hier metachrone und synchrone kontralateral aufgetretene Mammakarzinome.
Die synchrone Gruppe betreffend lag die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit bei 110,6 Monaten und einem Grenzwert von 180,7. Der Standardfehler lag bei 7,4 und einem 95%-igen Konfidenzintervall von 96,1 bis 125,1.
In der metachronen Gruppe zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 139,0 Monaten und einem oberen Grenzwert von 189,5. Der Standardfehler lag bei 5,7 und einem 95%-igen Konfidenzintervall von 127,8 bis 150,3.
Mittels einer log-rang Analyse wurde Überlebensverteilung betrachtet, wobei alle Zeitpunkte in diesem Test gleich gewichtet wurden. Bei einem Wert von 7,33 ergab sich ein hohes Signifikanzniveau von 0,0068. Dieser Darstellung obliegt eine deutliche Einschränkung, insofern dass in der Gruppe der metachronen Karzinome das Zeitintervall von Erstdiagnose bis zur Feststellung eines kontralateralen Herdes diesen Patientinnen einen „Überlebensvorteil“ zuspricht und somit eine Auswertung der Daten nur eingeschränkt möglich ist.

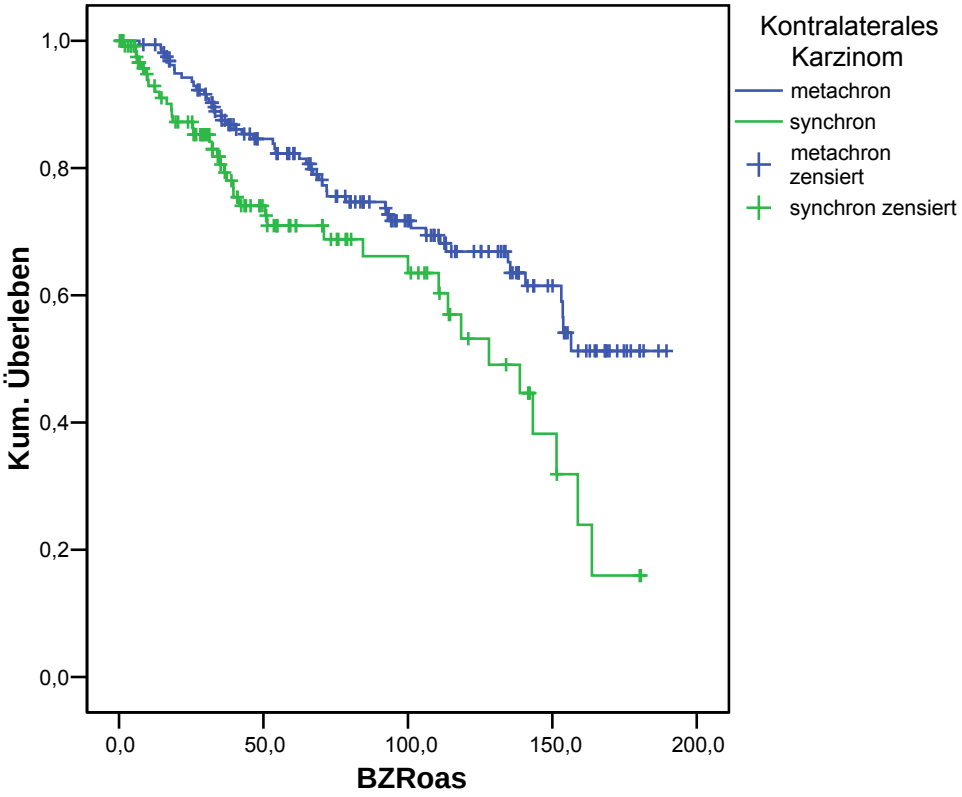

Abb. 3: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zum Beobachtungszeitraum „overall-survival“ für metachrone und synchrone kontralaterale Karzinome

4.8.3 Beobachtungszeitraum „overall-survival“ mit Differenzierung nach pT-Stadium des Zweitkarzinoms

Die Abbildung 4 zeigt erneut eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für den erwähnten Beobachtungszeitraum unter Berücksichtigung der pT-Stadien der Zweitkarzinome, wobei die drei Untergruppen pTis, pT1/2 sowie pT3/4/0 gewählt wurden.

Für die Gruppe der in situ Tumore ließ sich eine mittlere Überlebenszeit von 214,4 Monaten errechnen, limitiert bei 222,8 und einem Standardfehler von 8,1 und einem 95%-igen Konfidenzintervall von 198,5 bis 230,4.

Für die Gruppe pT1/T2 ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 322,4 Monaten, limitiert bei 586,5 Monaten. Der Standardfehler betrug 27,6 bei einem 95%-igen Konfidenzintervall von 268,2 bis 376,6.

Für die Gruppe pT3/4/0 zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 92,4 Monaten, ein Standardfehler von 13,2 und ein 95%-iges Konfidenzintervall von 66,5 bis 118,3.

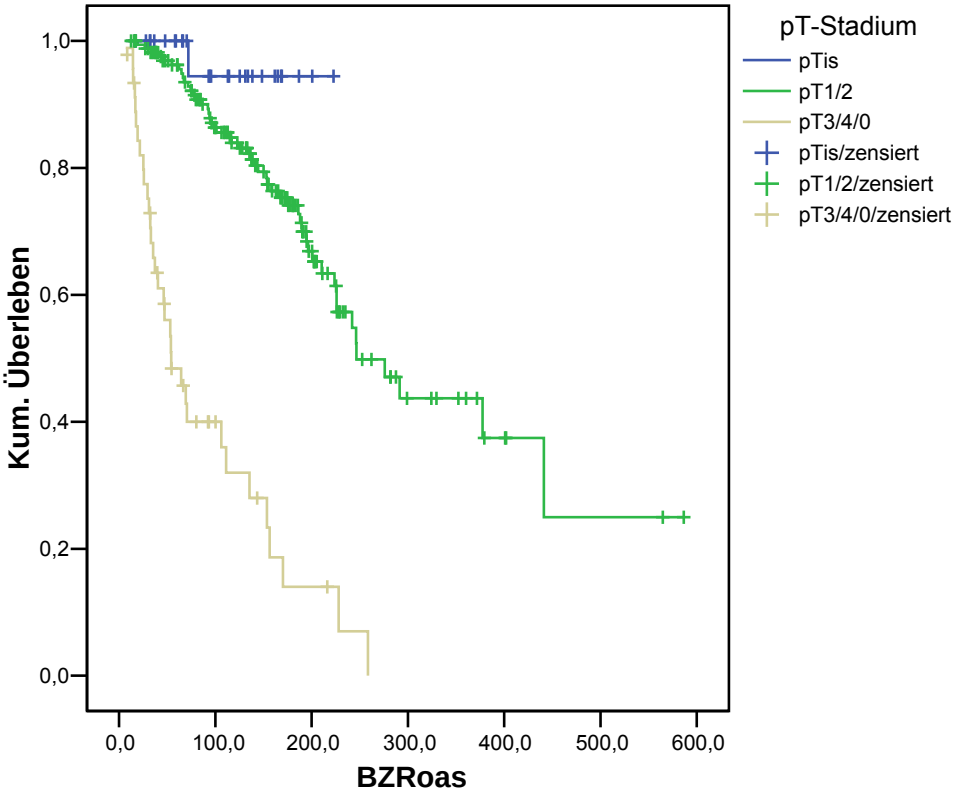

Abb. 4: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zum Beobachtungszeitraum „overall-survival“ für pTis, pT1/2 und pT3/4/0

4.8.4 Beobachtungszeitraum Intervall Erst- und Zweitkarzinom

Abschließend wird anhand Abbildung 5 eine Eins-minus-„Überlebensanalyse“ nach Kaplan-Meier demonstriert. Betrachtet wurde hier ein Beobachtungszeitraum von Diagnose des Ersttumors bis zur Detektion des Zweitkarzinoms.
Ermittelt wurde hierbei ein mittleres Intervall von 88,1 Monaten. Zudem wurde ein Standardfehler von 5,3 sowie ein 95%-iges Konfidenzintervall von 77,8 bis 98,5 errechnet.

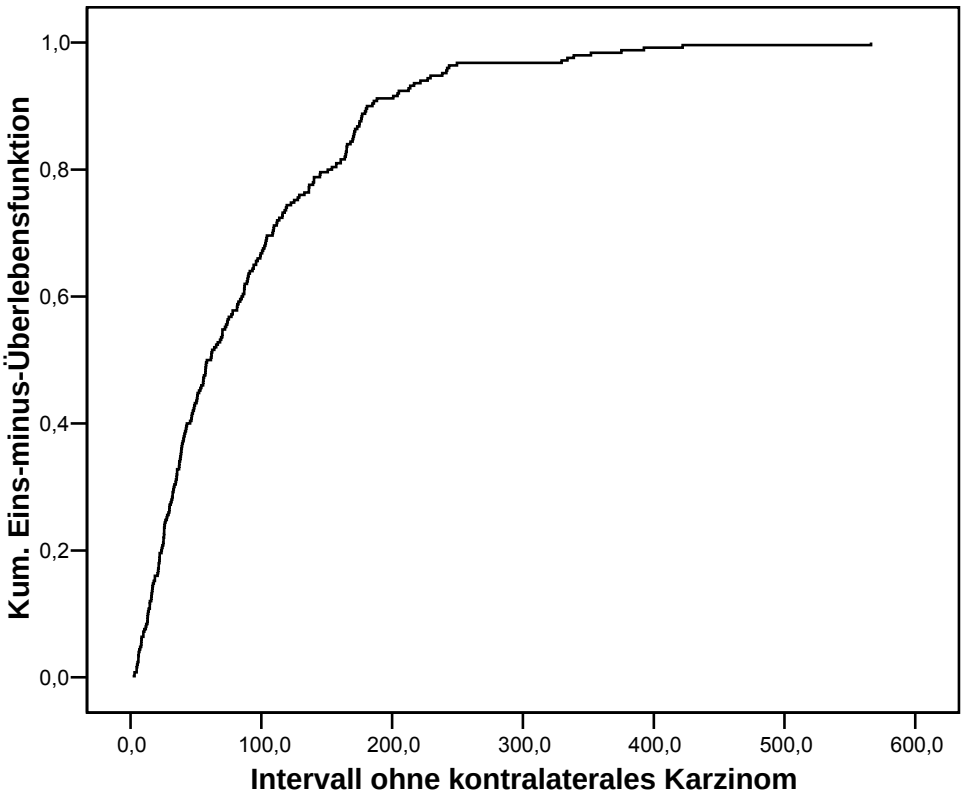

Abb. 5: Kaplan-Meier-Funktion zur kumulativen Inzidenz des Auftretens der kontralateralen Karzinome in Monaten

5 Diskussion

5.1 Histologische Differenzierung

Die häufigste histologische Tumorform der kontralateralen Mammakarzinome in unserem Gesamtkollektiv mit weiterführender Unterteilung in eine synchrone und eine metachrone Gruppe der Zweitkarzinome war das invasiv-duktale Karzinom (NOS-„not otherwise specified“ Carcinoma) mit einem Gesamtanteil von 71,1% (73,2% der metachronen und 66,9% der synchronen Tumore). Diese histologische Subklasse nimmt in der gängigen Literatur einen Anteil von 60-85% der invasiven Tumorformen ein (Meuret, 1995). Die teilweise durchaus unterschiedlichen Häufigkeitsangaben spiegeln die Interpretationsmöglichkeiten der WHO-Klassifikation wider. Da insbesondere aus prognostischen Gründen eine möglichst exakte Differenzierung wichtig ist, empfiehlt sich die Berücksichtigung der EU-Leitlinien zur histopathologischen Beurteilung. Hierbei sollte beispielsweise ein Tumor, der zu 90% das jeweilig charakteristische Muster aufweist, dem „reinen“ Typ zugeordnet werden. Falls der Anteil der zweiten Komponente 10% übersteigt, so existiert durchaus die Möglichkeit eine Mischform zu dokumentieren (z. B. invasiv-duktales und lobuläres Karzinom) (Perry et al., 2001).

Die zweithäufigste Tumorform stellte das invasiv-lobuläre Karzinom mit 8,9% dar (9,6% der metachronen und 7,7% der synchronen Karzinome) und liegt somit leicht über dem in der Literatur angegebenen Durchschnitt von 3-6,8% (Meuret, 1995). Prognostisch wird hierbei das invasiv-lobuläre Karzinom stadienbezogen mit dem invasiv-duktalen gleichgesetzt.

Der Anteil der in-situ Karzinome in der vorliegenden Arbeit lag bei insgesamt 15,8%, wobei in der synchronen Gruppe diese Tumorform zu 23,1% und in der metachronen Gruppe zu 12,0% auftrat.

Für diesen hohen Anteil ist insbesondere für die synchrone Gruppe der Kodierungseffekt (grundsätzliche Einstufung des biologisch nachrangigen Tumors als Zweitkarzinom) der wahrscheinlichste Grund, gefolgt von dem Screeningeffekt durch die systematische Bildgebung der Gegenseite. Auffällig ist zudem die kontinuierliche Abnahme der in situ Inzidenz der metachronen Zweitkarzinome. Eine Erklärung hierfür könnte ein gewisser „Ermüdungseffekt“ mit zunehmender Regredienz engmaschiger Nachsorgekontrollen sein.

Im Vergleich zu den Zahlen des Tumorzentrums München umfasst das DCIS 6% aller neu diagnostizierten Mammakarzinome und vertritt 90-95% aller in-situ-Karzinome. Angestrebt werden sollte im Rahmen eines funktionierenden Mammographiescreenings eine Inzidenz von 15-20% und somit eine Vergleichbarkeit mit anderen Ländern, die diese Voraussetzungen bereits erfüllen (Adams-Cameron et al., 1999; Ernster et al., 1996). In unserem Kollektiv imponiert vor allem bei den synchronen Tumoren ein Anteil an in-situ-Karzinomen von 23,1%, ein Aspekt der teilweise dadurch begründet ist, dass bei Diagnose des Primärtumors sinnvollerweise auch die Untersuchung der kontralateralen Brust eine besondere Bedeutung erhält. Hierfür spricht auch der verhältnismäßig hohe Anteil der LCIS-Neoplasie, da diese in der Regel als Zufallsbefunde im Rahmen einer histopathologischen Untersuchung aufgrund klinischer bzw. apparativer Auffälligkeiten diagnostiziert wird. Letztendlich stellt das LCIS auch keine Vorstufe zur invasiven Entartung dar, sondern wird eher als Indikator zur Risikoeinschätzung einer solchen herangezogen.

Entsprechend dieser Vermutung sieht man an Tabelle 2 einen nahezu fünffachen Anteil an in-situ-Neoplasien in der kontralateralen Brust im Vergleich zum Primärherd, da hierbei lediglich synchrone Veränderungen betrachtet wurden und wohl auch hier mittels gesteigerter diagnostischer Sensibilität solche Werte dokumentiert werden konnten.

Offensichtlich ist in den Tabellen 2 und 3 die hoch signifikante Korrelation bezüglich invasiv-duktaler Tumore im Rahmen des Erstbefalls im Vergleich zum kontralateralen Herd. Erklärend ist einerseits das statistisch dominante Auftreten dieser histologischen Form, andererseits liegt die Vermutung nahe, dass möglicherweise der Zweittumor nicht gänzlich unabhängig vom Ersttumor auftritt. Obwohl eine deutlich niedrigere Fallzahl der invasiv-lobulären-Karzinome in der Untersuchung eine diesbezügliche Auswertung erschwert, zeichnet sich auch hier eine Verhältnismäßigkeit des beidseitigen Befalls sowohl in der synchronen als auch in der metachronen Gruppe ab.

Bereits vorangegangene Untersuchungen beschäftigten sich mit der Fragestellung, ob das kontralaterale Karzinom unter Ausschluss eines Brustbefalls „per continuitatem“ eine „Metastase“ oder einen eigenständigen Tumor impliziert.

Vorherrschend ist jedoch die Vermutung, dass von einem zweiten Primärtumor auszugehen ist (Broet et al., 1996; Janschek et al., 2001). Auch die Arbeit von Raabe beschrieb im histopathologischen Vergleich des bilateralen Mammakarzinoms, dass

in 2/3 der Fälle aufgrund morphologischer Unterschiede von zwei unabhängigen Tumoren auszugehen sei (Raabe et al., 1999).
Letztlich sollte ein Nachweis mittels molekulargenetischer bzw. immunhisto- und immunzytochemischer Verfahren erfolgen.
Da mehrfach in vorangegangenen Studien eine signifikante Risikoreduktion der Entstehung eines kontralateralen Herdes nach stattgehabter Hormon-, Radio- und Chemotherapie nachgewiesen werden konnte (Lavey et al., 1990; Horn et al., 1988; Arriagada et al., 1991; Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group, 1992; Basco et al., 1985; Parker et al., 1989; Fisher et al., 1989), zeigt sich, dass ein Folgeherd stets in Zusammenhang mit dem Primärherd gesehen werden sollte, was sich wiederum auf Prognose und vor allem Nachsorge auswirken sollte.
Betrachtet man nun die Gegenüberstellung des histologischen Typus mit dem Zeitintervall der Diagnose eines metachronen kontralateralen Herdes (Tabelle 4), so ist ersichtlich, dass sogar nach mehr als zehn Jahren keine Abnahme der Inzidenzen, selbst unabhängig vom histologischen Typus des kontralateralen Tumors, zu erkennen ist. Dieser Aspekt bekräftigt, dass nach erfolgter Diagnose eines Mammakarzinoms eine engmaschige und auch zeitlich umfassende Nachsorge gewährleistet werden sollte.
Zusammenfassend ist eine deutliche Korrelation histologischer Subtypen des Ersttumors im Vergleich zu ipsi- aber auch kontralateralen Zweittumoren zu erkennen. Somit ist das Auftreten eines Folgeherdes nicht als eigenständige Entität zum Erstkarzinom zu werten.
Weiterhin stellt nur etwa jedes zehnte Zweitkarzinom in der Gruppe der metachronen Karzinome einen in-situ Tumor dar, sodass unter Umständen durch engmaschigere und strukturiertere Nachsorgeuntersuchungen eine signifikante Reduktion der invasiven Neoplasiestadien erreicht werden könnte.

5.2 Differenzierung nach pTNM-Stadium

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien synchroner und metachroner kontralateraler Herde und auch bezüglich der Ersttumore, so überwiegen zahlenmäßig eindeutig die Subklassifikationen pTis und pT1/2. Die kontralateralen Herde konnten in der synchronen Gruppe sogar zu 77,7% und in der metachronen Gruppe zu 59,6% den frühen Tumorstadien pTis und pT1 zugeordnet werden. Hier liegt die Vermutung nahe, dass nach Diagnosestellung eines Brustherdes die kontralaterale Brust einer strukturierteren klinischen als auch apparativen Untersuchung unterzogen wurde, insbesondere bei gleichzeitigem Tumorbefall. Andererseits ist für die metachronen Tumore ersichtlich, dass 68% der Fälle bereits ein Tumorstadium pT1/2 aufzeigten, obwohl der Primärtumor als in situ Karzinom eingestuft worden war. Im Rahmen der Chi-Quadrat-Testung ergab sich bezüglich der Tumorausdehnung eine sehr hohe Signifikanz. Zeigte das Erstkarzinom eine Tumorgröße von pT3, so wiesen die metachronen Zweittumore in fast 43% der Fälle eine gleiche beziehungsweise sogar größere Tumorausdehnung auf. Für die pT4-Erstkarzinome detektierte man in nahezu drei von vier Kasuistiken einen kontralaterales metachrones pT3 bzw. pT4-Stadium. Hierbei erfolgte zu etwa 60% der Fälle die Diagnosestellung eines kontralateralen pT3/4 Tumors innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose, wobei vermutlich rapide Krankheitsverläufe, andererseits auch inkonsequente und unvollständige Nachsorgeuntersuchungen, deren Bedeutung bereits erwähnt wurde, auf die fortgeschrittenen Krankheitsstadien Einfluss nehmen. Zudem ist eine direkte Einflussnahme des Ersttumors auf den Zweitherd nicht auszuschließen.

Vergleicht man diese Zahlen mit den Beobachtungen in einer afrikanischen Population, so wurden hier bei einem vorwiegend prämenopausalen Kollektiv von 50 Fällen in Anlehnung an die Vorgaben der International Union Contra Cancer (UICC) kein Stadium I, lediglich ein Stadium II, sieben Stadien IIIA, 37 Stadien IIIB und fünf Stadien IV detektiert (Amir et al., 1997). Es zeigt sich wie wichtig ein geeignetes Screeningprogramm und insbesondere eine umfassende Sensibilisierung der Frau zur regelmäßigen Selbstuntersuchung der Brust und somit rechtzeitiger Diagnose eines frühen Tumorstadiums sind. Ciatto konnte im Jahre 2004 aufzeigen, dass die frühzeitige Diagnose eines kontralateralen Tumorbefalls mittels engmaschiger follow-

up-Untersuchungen durchaus positive Auswirkungen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nehmen kann (Ciatto et al., 2004).
Ähnliche Beobachtungen lassen sich zur pN-Einteilung darstellen, wobei diese Aussagen dadurch eingeschränkt sind, dass 29,7% des Gesamtkollektivs nicht eingestuft werden konnten. In der Gruppe der synchronen kontralateralen Karzinome zeigte nahezu die Hälfte der untersuchten Patientinnen einen pN0-Status, wie auch in der Gruppe der metachronen Erkrankungen.

Auffällig bezüglich der metachron-metastasierten kontralateralen Mammakarzinome war, dass der Ersttumor lediglich in 1,2% der Fälle bereits eine Filialisierung aufwies, während im Kollektiv der Zweittumore dies bereits zu 20,0% der Fall war. Ursächlich für diese sprunghafte Inzidenz könnte ein unzureichendes Nachsorgeschema sein, wobei dem Aspekt, dass gründliche Folgeuntersuchungen nicht das Auftreten von Metastasen verhindern, sondern diese rechtzeitig detektieren sollten, Rechnung getragen werden muss. Lavey et al. postulieren zudem die Vermutung, dass der Zweittumor tatsächlich unabhängig vom ersten Herd entstanden ist, da eine zumeist bereits stattgehabte Therapie im Sinne einer Operation, Radio-, Hormon- und/ oder Chemotherapie einen derart fortgeschrittenen kontralateralen Befall verhindern sollte (Lavey et al., 1990; Horn et al., 1988; Arriagada et al., 1991; Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group, 1992; Basco et al., 1985; Parker et al., 1989; Fisher et al., 1989).
Ähnliches lässt sich anhand der pN-Klassifizierung in der Gruppe der metachronen Tumore beschreiben. Mindestens ein Viertel der Patientinnen, die im Rahmen der Ersttumordiagnostik der Subklasse pN0 zugeschrieben wurden, wiesen bei metachroner Diagnose des Zweittumors eine lympho-nodale Filialisierung auf.
Die Analysen bezüglich der Gegenüberstellung von Erst- und Zweittumor sind vor allem in der Gruppe der synchronen Erkrankungen eingeschränkt verwertbar. Prinzipiell wurde der kleinere Tumor als kontralateraler Herd betrachtet.
Zusammenfassend ergaben sich hoch signifikante Korrelationen vor allem der pT-Stadien bezüglich Erst- und Zweitkarzinom. Ein besonderes Augenmerk sollte somit bei Erstdiagnose auch im Rahmen engmaschiger Folgeuntersuchungen auf die kontralaterale Brust gerichtet werden, um gegebenenfalls die Detektion einer zeitlich versetzten fortgeschrittenen Tumorausdehnung zu verhindern.
Die Analysen zum diagnostischen Zeitfenster der kontralateralen Karzinome

ergaben, dass selbst nach mehreren Jahren fortgeschrittene und teilweise metastasierte Tumore detektiert wurden. Abermals spricht dies gegen eine erfolgte uneingeschränkte Nachsorge, wobei es diesbezüglich sowohl die betreuenden Mediziner als auch die Patientinnen zu sensibilisieren gilt.

5.3 Differenzierung nach Art des Erstverdachts

Bezüglich des Erstverdachts eines kontralateralen Karzinoms sieht man, dass die Gewichtung auf der Seite einer eigenständigen Tastuntersuchung der Frau liegt und zu einem ähnlich großen Anteil die Mammographiediagnostik von Bedeutung ist. Eine aussagekräftige Gegenüberstellung zur „Diagnoseart“ des Erst- bzw. Zweittumors ist leider nur eingeschränkt möglich, da die Fallzahl in der Gruppe der Primärherde mit 46 Fällen eine fundierte Analyse nicht zulässt.
Ersichtlich ist, dass eine zeitnahe apparative und klinische Untersuchung der gegenüberliegenden Brust nach Diagnosestellung eines Brusttumors einen synchronen kontralateralen Herd detektieren kann.
Vergleichend mit früheren Arbeiten wird vielfach der Bedeutung einer rechtzeitigen klinischen und insbesondere mammographischen „Diagnose“ eines kontralateralen Brusttumors Rechnung getragen (Muttarak et al., 2002; Roubidoux et al., 1995; Kaas et al., 2001; Kollias et al., 2000).
Aber auch sonographische, kernspintomographische sowie computertomographische Verfahren können zu diagnostischen Zwecken herangezogen werden (Kim et al., 2003; Lee et al., 2004; Liberman et al., 2003; Kollias et al., 2000).
Samant zeigte ebenso, dass engmaschige follow-up-Untersuchungen durchaus metachrone kontralaterale Karzinome in einem wesentlich früheren Stadium aufdecken können. Er stellte einen höheren Anteil an nicht-invasiven Kazinomen im Vergleich zum Ersttumor fest (11,4% vs. 5,1%, $p<0,02$). Ebenso wiesen die kontralateralen invasiven Karzinome eine geringere Tumorausdehnung im Vergleich zu den Ersttumoren (1,94 vs. 2,55 cm, $p<0,001$) auf. Auch im Rahmen dieser Arbeit konnte eine höhere Zahl an metachronen kontralateralen Karzinomen im Vergleich zum Ersttumor mittels Mammographie diagnostiziert werden (46,2% vs. 19,9%, $p<0,001$) (Samant et al., 2001).
Neben der erwähnten apparativen Diagnostik zeigt sich in der Gegenüberstellung des Erst- und Zweittumors, dass eine Patientin, die bereits einen suspekten Knoten

ertastet hatte auch Jahre später oftmals selbst einen erneuten verdächtigen Herd bemerkt. Ergänzend zu unseren fortschrittlichen technischen Möglichkeiten ist somit ein fundiertes Arzt-Patienten-Gespräch mit entsprechenden Schulungsangeboten unerlässlich.

5.4 Differenzierung nach Menopausenstatus

Bei Diagnose des Ersttumors befanden sich in unserem Gesamtkollektiv 142 Patientinnen und somit 37,4% der Gesamtfallzahl in der Prämenopause. Einen postmenopausalen Status wiesen 238 Patientinnen auf, was einem Anteil von 62,6% entspricht. Goksels Arbeit hingegen beschrieb einen Anteil von 65% mit einem prämenopausalen Status bei Erstdiagnose. Allerdings wurden im Rahmen dieser Studie lediglich 43 Fälle eines bilateralen Karzinoms untersucht, dennoch wurde auch hier der Risikovorteil einer postmenopausalen Frau bezüglich des outcomes und der Metastasierungswahrscheinlichkeit bei Auftreten eines Zweittumors aufgezeigt (Goksel et al., 2004)**.** Eine weitere Studie verglich die kumulative 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit prä- und postmenopausaler Frauen unter einer zweijährigen Tamoxifentherapie ein Zweitkarzinom zu entwickeln. Hierbei ergab sich eine signifikante Risikozunahme eines bilateralen Geschehens zu Ungunsten des Prämenopausenstatus (Raabe et al., 1999). Da eine Diagnosestellung im Postmenopausenstatus auch ein fortgeschritteneres Lebensalter der Patientin impliziert, stellen Analysen zum Hormonstatus teilweise Vergleichsberichte zu divergenten Altersstufen dar. Wie bereits erwähnt steigt die Wahrscheinlichkeit eines kontralateralen Karzinoms somit auch mit Alter der Patientinnen.

Ersichtlich ist ebenso, dass ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis synchroner bzw. metachroner kontralateraler Tumore in der Gruppe der postmenopausalen Erstkarzinome vorherrscht. Eine mögliche Schlussfolgerung könnte sein, dass die Postmenopause ein ungleich größeres Risiko birgt einen gleichzeitigen und bilateralen Tumorbefall zu erleiden.

Weiterführend demonstriert die Gegenüberstellung Erst- und Zweittumor ein ähnlich ausgeglichenes Verhältnis zum Menopausenstatus bei Feststellung des kontralateralen Karzinoms, sodass die Veränderungen des Hormonhaushalts keinen direkten Einfluss auf die diesbezügliche Inzidenz zu nehmen scheinen.

5.5 Altersverteilung bei Diagnose Erst- und Zweittumor

Im Mittel waren die beobachteten Patientinnen bei Diagnose des Ersttumors etwa 52 Jahre alt mit metachroner Entwicklung eines späteren Zweitkarzinoms, wohingegen das Durchschnittsalter bei Manifestation eines synchronen Tumorbefalls bei circa 60 Jahren lag. Vergleichbar ist das mittlere Alter bei Diagnose des zeitversetzten kontralateralen Herdes. Bereits erwähnt wurde ein Gesamtaltersdurchschnitt von 54,6 Jahren in Bezugnahme auf die Diagnosestellung des Ersttumors, sowie eine mittlere Latenz von 4,8 Jahren bis zum Auftreten eines kontralateralen Herdes.
Ein synchron-bilateraler Tumorbefall scheint Ausdruck des im Vergleich höheren Lebensalters zu sein, sodass ein Rückschluss auf die Risikozunahme eines synchron-kontralateralen Herdes das zunehmende Lebensalter sein könnte.
Laut Tumorregister München lag das mittlere Erkrankungsalter bezogen auf die Jahrgangskohorte 2000 in München bei 63,5 Jahren und einer maximalen altersspezifischen Inzidenz pro 100.000 Frauen für die Alterszeiträume 60-64 Jahre sowie in der Gruppe der über 75-Jährigen (Manual Tumorzentrum München, 2001). Offensichtlich ist das signifikant niedrigere Lebensalter bei Diagnose im Kollektiv der Frauen mit einer kontralateralen Tumorinzidenz unabhängig vom zeitlichen Auftreten des gegenüberliegenden Herdes. Dadurch wird die Vermutung unterstützt, dass ein jüngeres Lebensalter einen zweiten Primärtumor wahrscheinlicher macht (Hankey et al., 1983; Broet et al., 1995). Auch Abdalla et al. zeigten auf, dass Patientinnen bei Diagnosestellung des Ersttumors und einem bilateralen Befall deutlich jünger waren als diejenigen mit einem unilateralen Tumor. Zudem äußerten sie die Vermutung, dass je länger das Intervall zwischen Erst- und Zweitkarzinom betragen hatte, sich umso mehr positive Einflüsse auf das Karzinom abzeichnen konnten (Abdalla et al., 2000). Zahlreiche Arbeiten sprechen dem Lebensalter bei Erstdiagnose sogar die entscheidende Rolle als Prädiktor für das Auftreten eines kontralateralen Herdes zu. Je jünger die Patientin ist, umso größer die Wahrscheinlichkeit eines Zweittumors. Wobei diese Wahrscheinlichkeit sogar exponentiell mit dem ansteigenden Alter bei Tumorerstdiagnose abnimmt. Entscheidend für diese Daten ist unter Umständen, dass eine somit verdächtigere Gruppe auch einer rascheren und gründlicheren Untersuchung unterzogen wurde (Prior et al., 1978). Hankey et al. fanden heraus, dass die Inzidenzdichte während der Studienperiode von 1960 bis 1975 eines bilateralen Karzinoms in der Gruppe der unter 45-Jährigen bei 1005 von 100.000

Personen, in der Gruppe der 45 bis 54-Jährigen bei 811 von 100.000 Personen und in der Gruppe der über 55-Jährigen bei 758 der 100.000 Personen lag (Hankey et al., 1983). Wenn man das Lebensalter anhand von Dekaden analysiert, lag das relative Risiko älterer Patienten bei 0,79 (95%-iges Konfidenzintervall, 0,62 bis 1,10) im Vergleich mit den jüngeren (Healey et al., 1993). Nach Adami et al. könnte ein geringeres kontralaterales Erkrankungsrisiko jedoch mit der größeren Überlebenswahrscheinlichkeit jüngerer Patientinnen zusammenhängen (Adami et al., 1985). Aber auch die der Tatsache, dass Patientinnen mit einer positiven Familienanamnese Brustkrebs in einem früheren Altersstadium entwickeln (Murakami et al., 1987), könnte eine Rolle spielen.
Zusammenfassend scheint das Risiko einen kontralateralen Tumor zu entwickeln mit jüngerem Lebensalter bei Erstdiagnose zuzunehmen, sodass unabhängig vom Lebensalter engmaschige und aus den Ausführungen resultierend vor allem langfristige Nachsorgeuntersuchungen geplant werden müssen.

5.6 Differenzierung nach Radikalität der operativen Therapie

Sowohl in der Gruppe der synchronen als auch in der Gruppe der metachronen Karzinome erfolgte eine radikale Operation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose etwa doppelt so häufig wie eine brusterhaltende operative Therapie. Die Zweitkarzinome betreffend wurde in beiden Gruppen die jeweilige Therapie ungefähr in gleicher Gewichtung dokumentiert. Dass in der Gruppe der synchron-bilateralen Tumore häufiger der brusterhaltende Eingriff gewählt wurde, könnte sich dadurch erklären lassen, dass im Falle einer solchen Erkrankungskonstellation der kleinere Tumor als der kontralaterale betrachtet wurde. Für die Gruppe der metachron-kontralateralen Tumore mag sicherlich die gelegentlich frühzeitigere Diagnose Einfluss genommen haben. Goksel et al. konnten keinen signifikanten Unterschied zum Langzeit-outcome in beiden Gruppen unter Berücksichtigung der beiden genannten operativen Verfahren feststellen (Goksel et al., 2004).
Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Arriagada, Poggi und Heaton (Arriagada et al., 1996; Poggi et al., 2003; Heaton et al., 1999). Solche Langzeituntersuchungen unterstützen somit die Aussage, dass im Falle eines nicht sehr fortgeschrittenen Tumorstadiums, eine Kombination aus konservativer und eingeschränkt-operativer

Therapie dem radikalen Verfahren vorzuziehen ist, nicht allein um der psychischen Belastung der Patientinnen entgegenzukommen.
Mandelblatt et al. beschäftigten sich mit den verschiedenen Therapieoptionen und Nachsorgeergebnissen bei Frauen, die älter waren als 65 Jahre. Hierbei zeigte sich, dass abgesehen von der Lymphknoten-Dissektion nicht die operative Therapie sondern adäquate Vor- und Nachsorgeprozesse eine ausgeglichene und gute Arzt-Patienten-Kommunikation sowie individuelle Therapieidentifikation des Patienten für Lebensqualität und persönliche Zufriedenheit ausschlaggebend waren (Mandelblatt et al., 2003).
Gershenwald et al. setzten sich mit der Frage auseinander, ob auf Wunsch der Frau bei einem frühen Tumorstadium eine elektive kontralaterale Mastektomie mit gleichzeitiger bilateraler Brustrekonstruktion in Betracht gezogen werden sollte (Gershenwald et al., 1998). Schlussfolgerung der Untersuchung war, dass eine mögliche okkulte synchron-kontralaterale Neoplasie nicht für eine derartige Maßnahme ausreichend ist. Dennoch kann sie in Betracht gezogen werden, falls in einer exakt selektierten Population junger Frauen die klinische bzw. mammographische Untersuchung deutlich erschwert ist und darüber hinaus ein großes Lebenszeitrisiko zur Entwicklung eines kontralateralen Karzinoms besteht.

5.7 Überlebensanalysen

Die mittlere Überlebenszeit des beschriebenen Patientenkollektivs lag im Mittel bei etwa 21,5 Jahren und einem Maximalniveau von etwa 49 Jahren bezüglich der Primärtumordiagnose. Patientinnen, die zum Ende der Datenerhebung am Leben waren, wurden nicht in die Analysen miteinbezogen. Erfasst wurden somit Kasuistiken mit dokumentiertem Todeszeitpunkt, aber auch Patientinnen mit lediglich beschriebenem letztmaligem follow-up ohne eindeutig erfassten Todeszeitpunkt. Zu einem Anteil von ca. 25% erfolgte die letzte follow-up Datenerhebung vor dem 01.Januar 2000 inklusive der Patientinnen, die bis zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben waren. Ein exaktes Wertniveau ließ sich aufgrund dieser Fehlerquelle nicht errechnen, wobei nicht davon auszugehen ist, dass es bei einer lückenlosen Datendokumentation eine signifikante Abweichung gegeben wäre. Zudem erfolgte keine eindeutige Differenzierung zur Todesursache, sodass auch altersbedingte meist kardio-vaskuläre Ereignisse ohne nachweisbaren konkreten Bezug zur

Tumorerkrankung berücksichtigt wurden. Vergleichend mit den Daten des Tumorregisters München zeigte sich hier eine 15-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von 78,3% einer bezüglich des Alters identisch verteilten Kohorte der Normalbevölkerung. Das Gesamtkollektiv der Mammakarzinom-Patientinnen zeigte für fünf Jahre eine Gesamtüberlebensrate von 76,4%, für zehn Jahre von 59,4% und für 15 Jahre von 46,7%. Beim relativen Survival wurde die Lebenserwartung in der Normalbevölkerung berücksichtigt. Das relative Survival war somit ein Schätzfaktor für das tumorabhängige Überleben und kann für fünf Jahre mit 82,1%, für zehn Jahre mit 69,2% und für 15 Jahre mit 59,7% angegeben werden.

Mittels Abbildung 3 erfolgte eine Differenzierung der metachronen und synchronen Mammakarzinome. Es zeigte sich hier eine vergleichend reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 2,5 Jahren in der Gruppe der synchronen Tumore. Dieser Darstellung obliegt eine deutliche Einschränkung, insofern dass der Zeitraum bis zur Diagnosestellung des Zweittumors der metachronen Verläufe diesen Patientinnen einen gewissen „Überlebensvorteil“ zuspricht und somit eine ausreichende Validität dieser Auswertung nicht gegeben ist.

Unter Berücksichtigung der genannten Fehlerquellen kann postuliert werden, dass die Prognose einer zeitgleich bestehenden Brustneoplasie zu Ungunsten dieser Gruppe reduziert scheint. Eine bestätigende Aussage in der aktuell verfügbaren Literatur und Studienlage konnte nicht erhoben werden. Vielfältig sind wie bereits beschrieben vergleichende prognostische Analysen der kontralateralen Neoplasien zu den unilateralen Tumorerkrankungen. So wurde beschrieben, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen mit synchronem bilateralem Brustkrebs und innerhalb von zwei Jahren diagnostiziertem metachronem Tumorbefall im Vergleich mit einer unilateralen Erkrankung geringer war (Kollias et al., 2001). Darüber hinaus war stets evident, dass prognostisch ein einseitiger Tumorbefall einer bilateralen Erkrankung überlegen ist und vor allem einer Diagnosestellung in einem frühen Erkrankungsstadium eine besondere Bedeutung beigemessen werden sollte (Gajalakshmi et al., 1999).

Die Überlebensanalysen in Bezug auf die pT-Stadien der Zweitkarzinome zeigten das günstigste prognostische Verhalten in der Gruppe der pT1 und pT2 Tumore selbst im Vergleich zu den in-situ-Tumoren. Das Tumorregister München wiederum beschrieb eine stetig abnehmende Überlebenswahrscheinlichkeit mit fortschreitender

Tumorgröße, leider ohne Berücksichtigung der in-situ-Karzinome. Hierbei verteilten sich die relativen fünf- und zehn-Jahresüberlebensraten für die jeweiligen pT-Kategorien wie folgt: pT1 91,0% und 81,7%, pT1a 96,9% und 90,3%, pT1b 98,1% und 91,2%, pT1c 91,9% und 80,9%, pT2 78,3% und 62,9%, pT3 61,5% und 40,7%, sowie pT4 47,1% und 30,7%.

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Überlebensanalytik bezüglich des Zweittumors, sodass sicherlich der Ersttumor einen gewichtigen prognostischen Anteil einnimmt, insbesondere da sowohl die synchronen als auch metachronen Tumore miteinbezogen wurden. Dennoch erscheint es sinnvoll diesen Punkt in Folgestudien näher zu beleuchten.

Die in Abbildung 5 dargestellte Kaplan-Meier-Eins-Minus-Überlebensfunktion zum Intervall ohne kontralaterales Karzinom verdeutlicht, dass mit Zunahme der Latenz auch die Überlebenswahrscheinlichkeit ansteigt, wobei in den betroffenen Altersgruppen abermals anderweitige altersbedingte Todursachen eine Rolle spielten.

Erneut wurde bestätigt, dass kurzfristig aufgetretene metachrone oder sogar zeitgleich bestehende kontralaterale Tumore prognostisch ungünstiger sind.

Wie bereits diskutiert wurde, sind engmaschige Nachsorgeuntersuchungen unerlässlich, da unabhängig von der beschriebenen Diagnoselatenz ein möglichst frühes Tumorstadium sowohl des Erst- als auch des Zweittumors eine vorrangige Bedeutung genießt.

6 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom stellt in Deutschland den häufigsten bösartigen Tumor der Frau dar und genießt somit einen hohen Stellenwert in der klinisch-biologischen aber auch statistisch-demographischen Forschung.
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte die deskriptive Untersuchung sekundär-kontralateral aufgetretener Mammakarzinome, wobei insbesondere auf einen direkten Vergleich mit den Primärtumoren Wert gelegt wurde. Ermittelt wurde zunächst ein Gesamtkollektiv von 380 Frauen, deren Therapie beziehungsweise Diagnostik an der Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München erfolgten. Hiervon zeigten 130 Personen einen synchron-beidseitigen Tumorbefall und 250 Patientinnen eine metachron-kontralaterale Neoplasie. Berücksichtigt wurden hierbei Aspekte wie histologisches Tumorstadium nach den Leitlinien der WHO, UICC-Klassifikation nach pTNM, die Differenzierung bezüglich der Art des Erstverdachts, des Menopausenstatus, der Altersverteilung bei Diagnosestellung sowie das operativ-therapeutische Verfahren.
Zudem erfolgten standardisierte Überlebensanalysen zum Gesamtbeobachtungszeitraum, zum Zeitintervall bis zur Diagnose des Sekundärtumors, sowie Untersuchungen, die dem synchronen bzw. metachronen Auftreten des Tumors und den verschiedenen pTNM-Stadien Rechnung trugen.
Erst- und Zweittumore zeigten im Vergleich hoch signifikante Korrelationen in nahezu allen genannten Punkten, so dass deutlich wird, welche bedeutende Rolle eine engmaschige Nachsorge und Aufklärung der Patienten bei einem umfassenden Risikoprofil aber auch bei bereits aufgetretenen Brusttumoren einnehmen. Ebenso sollten weiterführende Untersuchungen der Effektivität dieser Aspekte entgegenkommen.
Patientinnen, die bei Diagnose des Ersttumors durch kleine Tumorgrößen auffielen, zeigten auch im Rahmen der Nachsorge tendenziell kleinere Tumorausdehnungen.
Entsprechend wiesen Patientinnen mit initial größeren Tumoren bei Detektion eines Zweittumors ausgedehntere Infiltrationen auf. Erstaunlich hierbei ist, dass die betroffenen Frauen mindestens einmal jährlich Nachsorgeuntersuchungen wahrnehmen sollten, sodass neben einem gewissen „Ermüdungseffekt“ die Vermutung nahe liegt, dass die „Aggressivität“ des Ersttumors das Zweitkarzinom

beeinflusst. Letztendlich lässt sich anhand der aktuellen Literatur nicht belegen ob ein eigenständiger zweiter Primärherd oder eine Metastase vorliegt.
Des weiteren ist ersichtlich, dass der Diagnosemodus des Ersttumors (Selbstuntersuchung, Mammographie etc.) durchaus für das rechtzeitige Erkennen eines Zweitkarzinoms wichtig ist, sodass Patientinnen konsequenterweise über diesen Effekt aufgeklärt werden sollten.
Weiterhin bleibt ungeklärt, ob das Auftreten eines Zweitkarzinoms die Prognose der Patientinnen signifikant beeinflusst. Dieser Aspekt konnte in der vorliegenden Promotionsarbeit nicht geklärt werden, da ein Vergleich mit Patientinnen ohne ein kontralaterales Karzinom weder vorgesehen noch möglich war. Dennoch ist zu fordern, dass insbesondere Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Primärtumor konsequent auf das Auftreten eines Zweitkarzinoms gescreent werden, um die Chance auf eine möglichst frühe und potentiell kurative Situation zu maximieren.

7 Literaturverzeichnis

Abdalla I., Thisted R. A., Heimann R. (2000) The impact of contralateral breast cancer on the outcome of breast cancer patients treated by mastectomy. Cancer J 6(4): 266-272

Adami H.-O., Bergstrom R., Hansen J. (1985) Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breats cancer: cumulative and relative risks in a population-based case-control study. Cancer (Phila.), 55: 643-647

Adams-Cameron M., Gilliland F. D., Hunt W. C., Key C. R. (1999) Trens in incidence and treatment for ductal carcinoma in situ in Hispanic, American, Indian and non-Hispanic white women in New Mexico. Cancer 85: 1084-1090

Amir H., Azizi M. R., Makwaya C. K., Jessani S. (1997) TNM classification and breast cancer in an African population: a descriptive study. Cent Afr J Med 43(12): 357-359

Arbeitsgemeinschaft bevökerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (2004) Krebs in Deutschland-Häufigkeiten und Trends. 4. überarbeitete, aktualisierte Auflage. Saarbrücken

Armstrong K., Eisen A., Weber B., (2000): Assessing the risk of breast cancer.
N Engl J Med 342; 564-571

Arpino G., Weiss H. L., Clark G. M., Hilsenbeck S. G., Osborne C. K. (2005) Hormone Receptor Status of a Contralateral Breast Cancer is independent of the Receptor Status of the First Primary in patients not receiving adjuvant Tamoxifen. J Clin Oncol 23(21): 4687-4694

Arriagada R., Rutqvist L. E. (1991) Adjuvant chemotherapy in early breast cancer and incidence of new primary malignancies. Lancet, 338: 535-538

Arriagada R., Le M. G., Rochard F., Contesso G. (1996) Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow

up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol 1485): 1558-1564

Baker L.H. (1982): Breast cancer detection demonstration, project: five-year summary report. CA 32; 194

Basco V. E., Coldman A. J., Elwood j. M., Young M. E. J. (1985) Radiation dose and second breast cancer. Br. J. Cancer, 52: 319-325

Becker N. (2001): Entwicklung der Inzidenz und Mortalität an Brustkrebs, Der Radiologe 41; 337-343

Bernstein J. L., Thompson W. D., Risch N., Holford T. R. (1992) Risk factors predicting the incidence of second primary breast cancer among women diagnosed with a first primary breast cancer. Am. J. Epidemiol., 136: 925-936

Broet P., de la Rochefordiere A., Scholl S. M., Fourquet A., Mosseri V., Durand J. C., Pouillart P., Asselain B. (1995) Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. J Clin Oncol 13(7): 1578-1583

Broet P., de la Rochefordiere A., Scholl S. M., Fourquet A., Mosseri V., Durand J. C., Pouillart P., Asselain B. (1996) Contralateral breast cancer: metastasis or second breast cancer? Bull Cancer 83: 870-876

Bundesamt S (1997): Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4: Todesursachenstatistik in Dtl. Metzler Pöschel, Stuttgart

Bundesamt S (1998): Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4: Todesursachenstatistik in Dtl. Metzler Pöschel, Stuttgart

Bundesamt S (1999): Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4: Todesursachenstatistik in Dtl. Metzler Pöschel, Stuttgart

Bundesamt S (2000): Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4:

Todesursachenstatistik in Dtl. Metzler Pöschel, Stuttgart

Burns P. E., Dabbs K., May C., Lees A. W., Birkett L. R., Jenkins H. J., Hanson J. (1984) Bilateral breast cancer in Northern Alberta: risk factors and survival patterns. Can. Med. Assoc. J., 130: 881-886

Ciatto S., Guido M., Marco Z., (2004) Prognostic impact of the earlay detection of metachronous contralateral berast cancer. Eur J Cancer 40(19) 1496-1501

DMP Mamma Ca (2002): Durchführung einer strukturierten Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom. Medi Verbund GmbH Stand: 25.04.2002

Early Breast cancer Trialists` Collaborative Group (1992) Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. Lancet, 339: 1-15-7185

Ernster V. L., Barclay J., Kerlikowske K., Grady D., Henderson I. C. (1996) Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. JAMA 275: 913-918

Fisher B., Constantino J., redmond C., Poisson R., Bowman D., Couture J., Dimitrov N. V., Wolmark., Wickerham D. L., Fisher E. R., Margolese R., robidoux A., Shibata H., terz J., Paterson A. H. G., Feldman M. I., Farrar W., Evans J., Lickley H. L., Ketner M., et al (1989) A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment pf patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. N. engl. J. Med., 320: 479-484

Gajalakshmi C. K., Shanta V., Hakama M. (1999) Survival from contralateral breast cancer. Breast cancer Res Treat 58(2): 115-122

Gershenwald J. E., Hunt K. K., Kroll S. S., Ross Mi. I., Baldwin B. J., Feig B. W., Ames F. C., Schustermann E. A., Singletary S. E. (1998) Synchronous elective contralateral mastectomy and immediate bilateral breast reconstruction in women with early.stage breast cancer. Ann Surg Oncol. 5(6): 529-538

Goksel H. A., Yagmurdur M. C., Karakayali H., Moray G., Demirhan B., Bilgin N.,

Haberal M. (2004) Management of bilateral breast carcinoma: long-term results. Int. Surg. 89(3): 166-171

Haagensen C. D., Bodian C., Haagensen D. E. (1981) Breast Carcinoma: Risk and Detection 339-364, W. B. Saunders Co. Philadelphia

Hankey B. F., Curtis R. E., Naughton M. D., Boice J. D., Flannery J. T. (1983) A retrospective cohort analysis of second breast cancer risk for primary breast cancer patients with an assessment of the effect of radiation therapy. J. Natl. Cancer Inst. 70: 797-804

Healey E. A., Cook E. F., Orav E. J., Schnitt S. J., Connolly J. L., Harris J. R. (1993) Contralateral breast cancer: clinical characteristics and impact on prognosis. J. Clin. Oncol. 11: 1545-1552

Heaton K. M., Peoples G. E., Singletary S. E., Feig B. W., Ross M. I., Ames F. C., Buchholz T. A., Strom E. A., McNeese M. D., Hunt K. K. (1999) Feasibility of breast conservation therapy in metachronous or synchronous bilateral breast cancer. Ann Surg Oncol 6(1): 102-108

Hislop T. G., Elwood J. M., Coldman A. J., Spinelli J. J., Worth A. J., Ellison L. G. (1984) Second primary cancers of the breast: incidence and risk factors. Br. J. Cancer, 49: 79-85

Horn P. L., Thompson W. D. (1988) Exposure to chemotherapeutic agents and the risk of a second braest cancer: preliminary findings. Yale J. Biol. Med., 61: 223-231

Horn P. L., Thompson W. D. (1988) Risk of contralateral breast cancer: associations with factors related to initial braest cancer. Am. J. Epidemiol., 128: 309-323

Horn P.L., Thompson W.D. (1988): Risk of contralateral breast cancer: associationes with histologic, clinical and therapeutic factors. Cancer (Phila.) 62; 412-424

Horn P. L., Thompson W. D., Schwartz S. M. (1987) Factors associated with the risk

of second primary breast cancer: an analysis of data from the Conneticut Tumor Registry. J. Chronic Dis., 40: 1003-1011

Janschek E., Kandioler-Eckersberger D., Ludwig C., Kappel S., Wolf B., Taucher S., Rudas M., Gnant M., Jakesz R. (2001) Tamoxifen therapy for primary breast cancer and risk of contralateral breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 67(1): 1-8

Junkermann H., Reichel M., v. Karsa L. (2002) Mammographie: Kontroverse um das Screening. dtsch. Ärzteblatt 97: A 2997

Kaas R., Hart A. A., Besnard A. P., Peterse J. L., Rutgers E. J. (2001) Impact of mammographic interval on stage and survival after the diagnosis of contralateral breast cancer. Br J Surg 88(1): 123-127

Kato I., Miura S., Yoshida M., Tominaga S. (1986) Risk factors of multiple primary cancers in breast cancer patients. Jpn. J. Cancer Res., 77: 296-304

Kerlikowske K., Grady D., Rubin S. et al (2000) Efficacy of screening mammography-a metaanalysis. JAMA 273: 149-154

Kilgore A. R. (1921) The incidence of cancer in the second breast. J. Am. Med. Assoc., 77: 454-457

Kim S. M., Park J. M. (2003) Computed tomography of the breast. abnormal findings with mammographic and sonographic correlation. J Comput Assist Tomogr. 27(5): 761-770

Kollias J., Ellis I. O., Elston C. W., Blamey R. W. (2001) Prognostic significance of synchronous and metachronous bilateral breats cancer. World J Surg 25(9): 1117-1124

Kollias J., Evans A. J., Wilson A. R., Ellis I. O., Elston C. W. Blamey R. W. (2000) Value of contralateral surveillance mammography for primary breast cancer follow-up. World J Surg 24(8): 983-987

Lavey R. S., Eby N. L., Prosnitz L. R. (1990) impact of radiation therapy and /or chemotherapy on the risk for a second malignancy after breast cancer. Cancer (Phila.), 66: 874-881

Lee S. G., orel S. G., Woo I. J., Cruz-Jove E., Putt M. E., Solin L. J., Czerniecki B. J., Schnall M. D. (2004) MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. Radiology 226(3): 773-778

Liberman l., Morris E. A., Kim C. M., Kaplan J. B., Abramson A. F., Menell J. H., Van Zee K. J., Dershaw D. D. (2003) MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently giagnosed breast cancer. AJR 180(2): 333-341

Mandelblatt J., Figueiredo M., Cullen J. (2003) Outcomes and quality of life following breast cancer treatment in older women: When, why, how much and what do women want? Health Qual Life Outcomes 1(1): 45-69

Meuret G. (1995): Mammakarzinom, Grundlagen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Thieme, Kapitel 1, 4-5

Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al (1994) A strong candidate fort he breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA-1. Science 266: 66-71

Murakami R., Hiyama T., Hanai A., Fujimoto I. (1987) Second primary breast cancer in Osaka, Japan: a population-based cohort study. Jpn J Clin Oncol 17: 293-302

Muttarak M., Pojchamarnwiputh S., Padungchaichote W., Chaiwun B. (2002) Evaluation of the contralateral breast in patients with ipsilateral breast carcinoma: the role of mammography. Singapore Med J 43(5): 229-233

Parker R. G., grimm P., Enstrom J. E. (1989) Contralateral breats cancers following treatment for initial breats cancers in women. Am. J. Clin. Oncol., 12: 213-216

Perry N., Broders M., de Wolf C., Törnberg S., Schouten J. (2001) European Guidelines for quality assurance in mammography screening. Office for Official Publications of the European Community, Luxembourg, pp 159-172

Poggi M. M., Danforth D. N., Sciuto L. C., Smith S. L., Steinberg S. M., Liewehr D. J., Menard C., Lippmann M. E., Lichter A. S., Altemus R. M. (2003) Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the national Cancer institue randomized trial. Cancer 98(4): 697-702

Prior P., Waterhouse J. A. H. (1978) Incidence of bilateral tumours in a population-based series of breast-cancer patients. I. Two approaches to an epidemiological analysis. Br J Cancer 37: 620-634

Raabe N. K., Sauer T., Erichsen A., Nesland J. M., Fossaa S. D. (1999) Breast cancer in the contralateral breast: incidence and histopathology after unilateral radical treatment of the first breast cancer. Oncol Rep 6(5): 1001-1007

Rosen P.P. (1997): Rosen`s breast pathology. 1st ed., Lippincott-Raven, Philadelphia

Roubidoux M. A., Helvie M. A., Lai N. E., Paramagul C. (1995) Bilateral breast cancer: early detection with mammography. Radiology 196(2): 427-431

Storm H. H., Andersson M., Boice J. D., Jr., Blettner M., Stovall M., Mouridsen H. T., Dombernowsky P., Rose C., Jacobsen A., Pedersen M. (1992) Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breats cancer. J. Natl. Cancer Inst., 84: 1245-1250

Strahlenschutzkommission (2002): Wissenschaftliche Begründung zur Stellungnahme der Strahlenschutzkommission „Mammographie-Screening in Deutschland: Bewertung des Strahlenrisikos“. Verabschiedet auf der 177. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 28. 02. 2002

Tilling R. (1998): Mammakarzinom, nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik. Pathomorphologie und aktuelle Klassifikation. Springer

Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität (2001): Manual Mammakarzinome – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 8. Auflage, München

Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität (2005). Manual Mammakarzinome – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 10. Auflage, München, S. 37

UICC (1987): TNM classification of malignant tumours. 4th ed., Wiley-Liss, Inc., New York

Untch M., Sittek H., Bauerfeind I., Reiser M., Hepp H., (2004), 4. Auflage, W. Zuckerschwerdt Verlag München, State of the art 2004, Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, S. 21-24

Wells J. (1998) Mammography and the politics of randomised controlled trials. BMJ 317: 1224

Wooster R., Neuhausen S.L., Mangion J. et al (1994) Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA-2, to chromosome 13q12-13. Science 265: 2088-2090

Yue Chen (1999): Epidemiology of contralateral breast cancer. Cancer epidemiology biomarkers and prevention (8); 855-861

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (1998): Förderung von Modellprojekten zur Erprobung des qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings in der BRD. Dt. Ärzteblatt 95; A-2720

8 Lebenslauf

Erwin Kirtscher
Camerloherstrasse 61h
D-80686 München

Geboren:	4. März 1979 in Mediasch/ Rumänien
Familienstand:	verheiratet
ekirtscher@web.de	

Studium

05/1999-10/2005	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Klinische Tätigkeiten

10/2004-01/2005	PJ, Innere Medizin Klinikum Traunstein
02/2005-05/2005	PJ, Chirurgie Inselspital Bern
06/2005-09/2005	PJ, Anästhesie Inselspital Bern
01/2006-09/2006	Assistenzarzt der Inneren Medizin, KH Wangen im Allgäu
10/2006-03/2008	Assistenzarzt der Inneren Medizin, Privatklinik Schindlbeck Herrsching am Ammersee
seit 04/2008	Assistenzarzt der II. Medizinischen Abteilung, Kliniken München Pasing-Perlach

Wehrdienst

07/1998-04/1999	Gebirgsmusikkorps 8, 1. Gebirgsdivision Garmisch-Partenkirchen

Schulausbildung

06/1998	Abitur, Valentin-Heider-Gymnasium Lindau am Bodensee Leistungskurse Französisch und Musik
09/1985-07/1988	Städtische Grundschule Lindenberg im Allgäu

Sprachen

Deutsch	Muttersprache
Englisch	Fließend
Französisch	Gut
Ungarisch	Gut
Rumänisch	Grundkenntnisse

9 Danksagung

Es ist eine schöne Tradition, sich nach Abschluss der Doktorarbeit auf die vielen Menschen zu besinnen, die hilfreich und unterstützend wirkten. Allen voran gilt die Dankbarkeit Herrn Dr. Steffen Kahlert, dem ich viele wichtige Ratschläge und Hilfestellungen zu verdanken habe, sowie Herrn Professor Dr. Friese, der als Doktorvater diese Promotionsarbeit betreut hat.
Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Ehefrau Susanne Kirtscher, sowie meiner Schwester Christine Kirtscher und meinen Eltern, die mir eine freie Entwicklung und Berufswahl ermöglichten.
Ferner bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Studiengruppe Mammakarzinom der Frauenklinik Großhadern für die kollegiale Zusammenarbeit und stete Hilfsbereitschaft.