

Margarete Theresia Willand, geb. Kaltwasser  
Dr. med.

## **Evaluation prognostisch relevanter Faktoren für Patientinnen mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom**

Geboren am 06. Juli 1972 in Mechernich  
3. Staatsexamen am 09. Juni 2005 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

**Promotionsfach:** Gynäkologie  
**Doktorvater:** Prof. Dr. med. Prof. h.c. Christof Sohn

### **Hintergrund:**

Das metastasierte Mammakarzinom gilt als eine nicht heilbare Erkrankung. Unter allen Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom werden in 5-20% hepatische Metastasen nachgewiesen. Anhand von Autopsiestudien konnte sogar eine Inzidenz von bis zu 61% festgestellt werden.

Die Prognose von Patientinnen mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinoms ist schlecht. Nach initialer Diagnose der hepatischen Metastasen kann ein medianes Überleben von 1-20 Monaten erwartet werden. Die Evaluierung prognostischer Faktoren für diese Patientinnen könnte therapeutische Entscheidungen beeinflussen. Insbesondere die Charakterisierung derjenigen Patientinnen, bei denen ein Langzeit-Überleben erreicht werden kann, könnte hilfreich sein, um die Therapie zu optimieren.

Ziel der vorliegenden Studie war eine Evaluation prognostisch relevanter klinischer, biologischer und histopathologischer Faktoren bei Patientinnen mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom, die bei therapeutischen Entscheidungen für diese Patientinnen berücksichtigt werden können. Zudem erfolgte eine Evaluation des Stellenwertes lokaler Therapiemaßnahmen (Chirurgische Resektion, LITT, TACE etc.) bei hepatischen Metastasen eines Mammakarzinoms am untersuchten Patientinnenkollektiv.

### **Methoden:**

Grundlage der vorliegenden Untersuchung waren n=350 Patientinnen, die sich im Zeitraum zwischen 1988 und 2002 aufgrund eines metastasierten Mammakarzinoms mit klinisch, radiologisch oder histologisch nachgewiesenen hepatischen Metastasen zur Behandlung an der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg befanden. Von den insgesamt n=350 Patientinnen waren n=282 Patientinnen zum Zeitpunkt des Abschlusses der Datenerhebung verstorben, n=68 Patientinnen lebten. Alle Patientinnen wurden hinsichtlich ihres medianen Überlebens nach Auftreten der hepatischen Metastasen stratifiziert. Um Informationen über die prognostische Validität und die Unabhängigkeit der einzelnen Prognoseparameter zu erhalten, wurde eine deskriptive Analyse, Kaplan-Meier-Analysen, sowie univariate und multivariate Analysen bezüglich der prognostischen Bedeutung mehrerer klinischer, histopathologischer und therapeutischer Faktoren und ihr Einfluss auf das Überleben der hepatischen Metastasierung durchgeführt.

### **Ergebnisse:**

Das mittlere Alter der untersuchten Patientinnen lag bei 50 Jahren (Median 50 Jahre, Range 21-82 Jahre). Das mediane Überleben der hepatischen Metastasierung lag in unserem untersuchten Patientinnenkollektiv (n=350) bei 14 Monaten. N=66 (18,9 %) der Patientinnen überlebten länger als 36 Monate nach Diagnose der

hepatischen Metastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 5,4% (n=19). Die multivariate Analyse mittels Cox-Regression-Analyse ergab eine prognostische Relevanz für das krankheitsfreie Intervall (DFI) zwischen der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Erstdiagnose der hepatischen Metastasierung ( $p < 0.05$ ). Des Weiteren zeigte sich eine prognostische Relevanz für das Metastasierungsmuster im Leberparenchym ( $p < 0.05$ ) und für klinische Zeichen der Leberdysfunktion (Aszites, Ikterus,  $p < 0.005$ ). Ein längeres krankheitsfreies Intervall zwischen Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Erstdiagnose der hepatischen Metastasierung war mit einer besseren Prognose assoziiert, wohingegen das disseminierte intrahepatische Metastasierungsmuster und erhöhte Serumkonzentrationen des Bilirubins, der  $\gamma$ -GT und der LDH mit einer ungünstigen Prognose verbunden waren. Bemerkenswerterweise zeigte die Untergruppe von n=49 Patientinnen, die zusätzlich eine lokale interventionelle Therapie der hepatischen Metastasen erhielten ein längeres medianes Überleben. Das mediane Überleben bei diesen Patientinnen lag bei 33 Monaten und war damit signifikant länger als bei den n=301 Patientinnen, die eine rein systemische Therapie erhalten hatten (33 Monate vs. 11 Monate,  $p < 0.001$ ).

### **Schlußfolgerung:**

Die vorliegende Studie konnte, obwohl sie limitiert ist durch ihren retrospektiven Ansatz, eine prognostische Bedeutung von verschiedenen Faktoren für Patientinnen mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom nachweisen.

Vor allem jüngere Patientinnen ohne klinische Zeichen einer Leberdysfunktion (Aszites, Hepatomegalie, Ikterus), mit einer begrenzten Ausbreitung der metastasierten Erkrankung und mit einem bestimmten vorteilhaften histopathologischen Muster (G 1/2, ER/PR positiv, Ki-67 < 20%, p53 < 50%) scheinen eine bessere Prognose und ein besseres Ansprechen auf eine langfristige multimodale Tumorthherapie zu haben.

In bestimmten Fällen scheinen lokale interventionelle Therapiemaßnahmen (Chirurgische Resektion, LITT, TACE, etc.) eine Verlängerung des Überlebens der metastasierten Mammakarzinomerkrankung zu ermöglichen. Entscheidend ist die Erarbeitung von Kriterien zur Auswahl geeigneter Patientinnen und die Abwägung gegen die Nebenwirkungen und Belastungen durch die jeweilige Therapie. Optionen für die Durchführung einer lokalen interventionellen Therapiemaßnahme bestehen möglicherweise bei Patientinnen mit rein hepatischer, ggf. auch bei zusätzlicher ossärer bzw. lymphogener Metastasierung, wenn ein solitärer bzw. limitierter parenchymatöser Befall ohne Störung der Leberfunktion vorliegt. Die Dynamik der metastasierten Erkrankung, der Allgemeinzustand der Patientin, sowie alternative oder ergänzende systemische Therapiemaßnahmen sollten gleichermaßen in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden.

Die Möglichkeit der lokalen therapeutischen Interventionen sollte in definierten Patientinnenkollektiven untersucht werden und es bedarf größerer prospektiver klinischer Studien, um die dargestellten Daten zu bestätigen.

Außerdem bleibt die Frage von Interesse, in welchem Ausmaß eine frühzeitige Diagnosestellung der hepatischen Metastasen helfen könnte, jene Patientinnen mit einem vorteilhaften prognostischen Muster, einer optimalen Therapie zugänglich zu machen, da bisher wird bei Beschwerdefreiheit der Patientinnen mit einem Mammakarzinom in der Nachsorge kein systematisches Screening der Leber empfohlen wird.