

Aus der Klinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Tanja Fehm

Klinische Aspekte des neuroendokrinen
Mammakarzinoms

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Rowena Henrike Röwer
2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Tanja Fehm

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Tilman Rau

Diese Arbeit widme ich meiner Familie und meinem Lebenspartner.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Krawczyk, N., Röwer, R., Anlauf, M., Muntanjohl, C., Baldus, S. E., Neumann, M., Banys-Paluchowski, M., Otten, S., Luczak, K., Ruckhäberle, E., Mohrmann, S., Hoffmann, J., Kaleta, T., Jaeger, B., Esposito, I. & Fehm, T. 2021. Invasive breast carcinoma with neuroendocrine differentiation: a single-center analysis of clinical features and prognosis. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 82(1): 68-84. Doi: 10.1055/a1557-1280

Zusammenfassung (Deutsch)

Primäre neuroendokrine Neoplasien der Mamma stellen eine seltene Entität dar, die sich durch eine spezifische Histomorphologie in Kombination mit der Expression neuroendokriner Marker auszeichnet. Die in der Literatur beschriebene Inzidenz neuroendokriner Differenzierung in invasiven Mammakarzinomen variiert zwischen $< 0,1\%$ und 20% . Obwohl die neuroendokrine Differenzierung ein seit fast sechs Dekaden bekanntes Phänomen beim Brustkrebs darstellt, wurde diese seltene Tumorgruppe erst 2003 von der WHO als eigenständige Entität definiert. Aufgrund des langen Fehlens offiziell formulierter, uniformer Definitionskriterien, der wiederholten Revision der WHO-Definition (2012, 2019) und des fehlenden Routineeinsatzes der spezifischen neuroendokrinen Marker Synaptophysin (SYN) und Chromogranin A (CgA), stellt die korrekte Diagnosestellung und die Einschätzung der exakten Inzidenz sowie des klinischen Verhaltens des neuroendokrinen Mammakarzinoms (NEMCA) eine Herausforderung dar. Zusätzlich erschwerend ist die zuletzt von der WHO beschlossene Exklusion des als Subtyp dieser heterogenen Tumorgruppe definierten invasiven Mammakarzinoms mit neuroendokriner Differenzierung.

Ziel dieser retrospektiven Analyse war es Inzidenz, klinische Charakteristika und Krankheitsverlauf des NEMCAs anhand einer Kohorte von 30 Patientinnen des Universitätsklinikums Düsseldorf und einer literaturbasierten Studienauswertung zu evaluieren. Zudem wurde der Frage nach der optimalen Therapiestrategie für das NEMCA nachgegangen, da bisher die Implikation des neuroendokrinen Status für das klinische Management nicht abschließend geklärt ist.

Zur Identifikation der NEMCA-Fälle wurden 465 Mammapräparate der zwischen 2002 und 2006 am Universitätsklinikum Düsseldorf therapierten Brustkrebspatienten systematisch immunhistochemisch mittels der neuroendokrinen Marker SYN und CgA reevaluiert. Auf diese Weise wurden 21 NEMCA-Fälle identifiziert. 9 weitere NEMCA-Fälle wurden durch eine Archivrecherche der Patientenakten von 2007 bis 2013 identifiziert. Die Inzidenz der NEMCA-Fälle betrug $4,5\%$ (21 von 465 Patienten) bzw. $0,8\%$ (9 von 1146 Patienten), sodass eine Inzidenz im Gesamtkollektiv von $1,9\%$ registriert wurde. Voraussetzung für die Inklusion in diese Arbeit war die neuroendokrine Markerexpression (SYN und/oder CgA) von $> 50\%$ der Tumorzellen.

Die systematische Literaturrecherche als Basis für den Studienvergleich wurde unter Benutzung der Literatur-Datenbank PubMed und der Suchbegriffe „*neuroendocrine mamma tumor*“, „*neuroendocrine carcinoma mamma*“ und „*neuroendocrine breast cancer*“ für den Zeitraum von 2000 bis 2018 durchgeführt und auf Studien mit primären NEMCA und einer Fallzahl ≥ 20 begrenzt.

Das mediane Alter der NEMCA-Patienten des hier präsentierten Kollektivs betrug 61,5 Jahre. Alle Erkrankten des Kollektivs waren weiblich, die meisten darunter (80%) postmenopausal, 67% hatten T2-4 Tumoren und 40% waren nodal-positiv. Eine Markerexpression von $> 50\%$ lag für SYN in 93% und für CgA in 50% der Fälle des Kollektivs vor, wobei 40% der Fälle beide genannten Marker in $> 50\%$ der Tumorzellen exprimierten. Der dominante immunhistochemische Subtyp war mit 86% Hormonrezeptor (HR)-positiv/Her2-negativ, nur 7% des Kollektivs waren Her2-positiv und 7% triple-negativ. Ein positiver Somatostatinrezeptor (SSTR)-2A-Status wurde in 14 von 27 Fällen (52%) identifiziert. Auf dieser Grundlage erhielten 5 Patientinnen eine spezifische SSTR-basierte Bildgebung (Octreoscan oder ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT) zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung von Metastasen oder zur Evaluation der Therapieeffektivität. Eine spezifische Somatostatinanaloga-Therapie fand bei einer Stadium-II-Patientin mit diversen Komorbiditäten und bei einer Stadium-IV-Patientin Anwendung. Das mediane Gesamtüberleben im Kollektiv betrug 109 Monate (95% CI: 80-138 Monate), das mediane krankheitsfreie Überleben 127 Monate (95% CI: 96-159 Monate) und die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 69% .

Das neuroendokrin differenzierte Mammakarzinom ist im Vergleich zum konventionell differenzierten Mammakarzinom als eine Tumorerkrankung mit einem durchschnittlich höheren Erkrankungsalter, höherem *Grading* und höherem TNM-Stadium sowie einer schlechteren Prognose assoziiert. Die neuroendokrine Differenzierung stellt einen unabhängigen negativen Prognosefaktor dar. Aufgrund der SSTR-2A-Expression in der Mehrheit dieser spezifischen Entität sind spezifische SSTR-basierte Diagnose- und in ausgewählten Fällen Therapieverfahren eine potentielle additive Option. Eine Routineerhebung des SSTR-Status neuroendokriner Mammakarzinome ist folglich sehr empfehlenswert.

Zusammenfassung (Englisch)

Primary neuroendocrine neoplasms of the breast represent a rare specific entity characterized by a specific neuroendocrine morphology in combination with the expression of neuroendocrine markers. The incidence of neuroendocrine differentiation in invasive breast cancer described in the literature varies between < 0.1 % and 20 %. Although neuroendocrine differentiation has been a long-known phenomenon in breast cancer for nearly six decades, this rare tumor group was only defined as a particular entity by the WHO in 2003. Due to the prolonged absence of officially formulated uniform definition criteria, the repeated revision of the WHO-definition (2012, 2019) and the lack of routine use of the specific neuroendocrine markers synaptophysine (SYN) and chromogranin A (CgA), the correct diagnosis and assessment of its exact incidence as well as its clinical behaviour is challenging. The recent exclusion of the invasive breast cancer with neuroendocrine differentiation (BC-NE) by the WHO, as a subtype of this heterogeneous tumor group, is an additional complication.

The aim of this retrospective analysis was to evaluate the incidence, clinical characteristics, course of disease and treatment strategy of invasive BC-NE based on a cohort of 30 patients from the Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Duesseldorf, as well as to compare our results to previously published studies.

In order to identify breast cancer cases with neuroendocrine differentiation, 465 specimens from breast cancer patients treated at the Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Duesseldorf, between 2002 and 2006 were systematically re-evaluated immunohistochemically using the neuroendocrine markers SYN and CgA. As an outcome 21 BC-NE cases were identified. 9 further BC-NE cases were identified by review of clinical records of breast cancer patients treated from 2007 to 2013. The incidence of BC-NE cases was 4.5 % (21 out of 465 patients) and 0.8 % (9 out of 1146 patients), respectively, resulting in an incidence of 1.9 % of the overall population. The prerequisite for inclusion in this work was the neuroendocrine marker expression of SYN and/or CgA in > 50 % of the tumor cells.

The systematic literature search, as a basis for study comparison, was carried out using the PubMed literature database and the search terms “neuroendocrine mamma tumor”, “neuroendocrine carcinoma mamma” and “neuroendocrine breast cancer” for the period from 2000 to 2018 and limited to studies with primary neuroendocrine breast cancer and a case number \geq 20.

The median age of the BC-NE patients of the University of Duesseldorf was 61,5 years. All included patients were female, most of them (80 %) postmenopausal, 67 % had T2-4 tumors and 40 % were nodal-positive. Neuroendocrine marker expression of > 50 % positive tumor cells was present for SYN in 93 % and for CgA in 50 % of the cases, whereas 40 % of patients expressed both mentioned markers in > 50 % of tumor cells. The dominant immunohistochemical subtype was hormone receptor (HR)-positive/Her2-negative (86 %), 7 % were HR-positive/Her2-positive and 7 % triple-negative. Positive somatostatin receptor (SSTR)-2A-status was recorded in 14 out of 27 cases (52 %). Therefore, specific SSTR-based neuroendocrine imaging (octreoscan or ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT) was performed in 5 patients to exclude or confirm metastatic disease or to assess therapy response. Neuroendocrine-specific therapy using somatostatin analogues was administered to a patient diagnosed as stage II with various comorbidities and to a patient diagnosed as stage IV. Median overall survival was 109 months (95% CI: 80-138 months), median disease-free survival was 127 months (95% CI: 96-159 months) and the 5-year survival rate was 69 %.

As a tumor disease with an average higher disease age, higher histological grading and higher TNM stage compared to conventionally differentiated breast cancer neuroendocrine breast cancer is associated with impaired prognosis. Neuroendocrine differentiation was shown to be an independent negative prognostic factor. Due to the SSTR-2A-expression in most of these tumors, a specific SSTR-based diagnostic and, in selected cases, therapeutic procedures are an additional option. A routine survey of SSTR-status in neuroendocrine breast cancer is therefore highly recommended.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Axilladissektion
AGO	Arbeitsgemeinschaften Gynäkologische Onkologie e.V.
APUD	<i>Amine Precursor Uptake and Decarboxylation</i>
AWD	<i>alive with disease</i>
BC	<i>breast cancer</i>
BC/DSS	<i>breast cancer-/disease-specific survival</i>
BC-NE	<i>breast cancer with neuroendocrine differentiation</i>
BET	brusterhaltende Therapie
BHer2-	Luminal B/Her2-negativer Subtyp
BHer2+	Luminal B/Her2-positiver Subtyp
BP	Bisphosphonate
CA	Karzinom
CD56 (= NCAM)	<i>cluster of differentiation 56 (=neural cell adhesion molecule)</i>
cdx-2	darmspezifischer Transkriptionsfaktor aus der Familie der <i>caudal-type Homeobox</i> -Proteine
CgA/CgB	Chromogranin A/Chromogranin B
CHILD C	Child-Pugh-Klassifikation (Einteilung der Leberzirrhose nach Schweregrad); C = geringe Leberfunktion
CI	<i>confidence interval</i> , Konfidenzintervall
CK7	Cytokeratin 7
CSS	<i>cancer specific survival</i>
CT	Computertomographie
CUP	<i>cancer of unknown primary</i>
DCIS	duktales <i>Carcinoma in situ</i>
DDF	<i>distant disease-free survival</i>
DFS	<i>disease-free survival</i> , Krankheitsfreies Überleben
DSS	<i>disease specific survival</i> , Krankheitsspezifisches Überleben
D-NOS	<i>dead not otherwise specified</i>
Doc	Docetaxel
DOD	<i>dead of disease</i>
DOTATATE	[DOTA,Tyr3,Thr8]-octreotid stellt ein Radionukleotid dar
DOTATOC	[DOTA,Tyr3]-octreotid stellt ein Radionukleotid dar
DRFS	<i>distant recurrence-free survival</i>
EFC	Epirubicin, 5-Fluoruracil und Cyclophosphamid
ENETS	<i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>
Epi mono	Epirubicin <i>mono</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Onkology</i>
ER	<i>estrogen receptor</i> , Östrogenrezeptor

18-FDG	18-Fluordesoxyglucose
FOLR1	<i>folate receptor 1</i>
FU	<i>Follow-up</i> -Untersuchung
68Ga	Gallium-68
GCDFP-15	<i>gross cystic disease fluid protein 15</i>
GIT	Gastrointestinaltrakt
GW	Grenzwert
Her2	<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>
HR	Hormonrezeptor
H3K36me3	<i>histone H3 trimethylation at lysine 36</i>
IDC	<i>invasive ductal carcinoma</i> , invasives duktales Karzinom
IHC	Immunhistochemie
IHS	Immunhistochemischer Subtyp
IgG	Antikörper vom Typ Immunglobulin-G
ILC	<i>invasive lobular carcinoma</i> , invasives lobuläres Karzinom
IRS	Immunreaktiver Score
Ki-67	Zellproliferationsmarker
LCNEC	<i>large cell neuroendocrine carcinoma</i>
LKD	Lymphknoten- <i>Debulking</i>
LKM	Lymphknotenmetastasen
LR	Lokalrezidiv
LRFS	<i>local recurrence-free survival</i>
LTF	<i>lost to follow-up</i>
m	metastabil (z.B. 99m Technetium = metastabiles Kernisomer von Technetium)
MCA	Mammakarzinom/Mammakarzinome
ME	Mastektomie
MIB/Ki-67	Zellproliferationsmarker Ki-67 kann als Antigen mit dem monoklonalen Antikörper MIB1 immunhistochemisch angefärbt und bestimmt werden
MINEN	<i>mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm</i>
MRT	Magnetresonanztherapie
MRM	Modifiziert radikale Mastektomie
muc	muzinös
ne/NE	neuroendokrin
NEC	neuroendokrines Karzinom/neuroendokrine Karzinome
NED	<i>no evidence of disease</i>
NEMCA	neuroendokrines Mammakarzinom/neuroendokrine Mammakarzinome
neoadj.	neoadjuvant
NET	neuroendokriner Tumor/neuroendokrine Tumoren
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NST	<i>no special type</i>
OR	<i>odds ratio</i>
OS	<i>overall survival</i> , Gesamtüberleben

p	palliativ
Pac	Paclitaxel
PET-CT	Positronenemissionstomographie-Computertomographie
post	postmenopausal
PR	Progesteronrezeptor
prä	prämenopausal
RD	Rezidivdiagnose
RKI	Robert Koch-Institut
S3-Leitlinie	Stufe-3-Leitlinie
SCNEC	<i>small cell neuroendocrine carcinoma</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SLE	Sentinellyphonodoektomie
SPECT	<i>single photon emission computed tomography</i>
SSA	Somatostatinanaloga
SSTR	Somatostatinrezeptor
SSTRS	<i>somatostatin receptor scintigraphy</i>
SYN	Synaptophysin
Sz	Szintigraphie
Tektrotyd	Technetium-99m(metastabil)- <i>hydrazinonicotinamide</i> -Octreotid stellt ein Radiopharmakon dar
TNBC	<i>triple-negative breast cancer</i>
TNM	<i>tumor-nodes-metastasis (staging)</i>
TMA	<i>tissue microarray analysis</i>
TROP-2	<i>trophoblast cell surface antigen 2</i>
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Abgeleitete Einheiten des Internationalen Einheitensystems (SI):

Einheiten- zeichen	Abgeleitete SI-Einheit
cm	Zentimeter
Gy	Gray
MBq	Megabecquerel
mCi	Millicurie
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
qm (m²)	Quadratmeter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie, Demographie und Erkrankungsalter des neuroendokrinen Mammakarzinoms	1
1.1.1	Epidemiologische Daten	1
1.1.2	Haupterkrankungsalter, Geschlechterverteilung und ethnische Unterschiede...	2
1.2	Neuroendokrine Zellen und Tumoren – ihr Vorkommen und ihr Nachweis.....	4
1.2.1	Definition, Funktion und physiologisches Vorkommen neuroendokriner Zellen.....	4
1.2.2	Abstammung und Charakteristika neuroendokriner Tumoren	5
1.2.3	Ursprung der neuroendokrinen Zellen der Mamma und die Pathogenese des neuroendokrinen Mammakarzinoms	6
1.2.4	Neuroendokrine Marker	8
1.2.5	Relevante neuroendokrine Marker für die Diagnostik des neuroendokrinen Mammakarzinoms	8
1.3	Entdeckung und Klassifikation des neuroendokrinen Mammakarzinoms	9
1.3.1	Historie und Nomenklatur des neuroendokrinen Mammakarzinoms	9
1.3.2	Einteilung und Klassifikation des neuroendokrinen Mammakarzinoms	11
1.3.3	Histologische Subtypen des neuroendokrinen Mammakarzinoms nach der WHO-Klassifikation 2012 und 2019	13
1.3.3.1	Hoch/gut differenzierter neuroendokriner Tumor.....	13
1.3.3.2	Gering differenziertes kleinzelliges und großzelliges neuroendokrines Karzinom	14
1.3.3.3	Ausklammerung der Gruppe des invasiven Mammakarzinoms mit neuroendokriner Differenzierung in der WHO-Version 2019	15
1.4	Klinische Präsentation und klinisches Management des neuroendokrinen Mammakarzinoms	17
1.4.1	Klinische Symptomatik und Diagnostik	17
1.4.2	Differentialdiagnosen und Ausschluss eines Primarius anderer Lokalisation ..	19
1.4.3	Therapie	21

1.4.3.1	Operative Therapie	22
1.4.3.2	Strahlentherapie	23
1.4.3.3	Systemische Therapie	23
1.4.4	Somatostatinrezeptoren und ihre besondere diagnostische und therapeutische Bedeutung beim neuroendokrinen Mammakarzinom	24
1.5	Prognose des neuroendokrinen Mammakarzinoms	27
1.6	Zielsetzung der Arbeit.....	29
2	Material und Methoden	30
2.1	Patientenkollektiv.....	30
2.2	Erfassungsparameter	32
2.2.1	Histologische Erfassungsparameter	32
2.2.2	Klinische Erfassungsparameter	32
2.2.3	Überlebensanalyse	33
2.2.4	Systematische Literaturrecherche.....	33
2.3	Statistische Auswertung.....	35
2.4	Angewendete Software.....	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Häufigkeit neuroendokriner Differenzierung im untersuchten Gesamtkollektiv	37
3.2	Klinische und pathologische Daten des untersuchten Kollektivs	37
3.2.1	Initialdiagnosen.....	37
3.2.2	Altersverteilung und Menopausenstatus	37
3.2.3	Vorerkrankungen der Mamma	38
3.2.4	Klinische Symptome	39
3.2.5	Tumorlokalisation.....	39
3.2.6	Zweitkarzinome	40
3.2.7	Multizentrität / Multifokalität / <i>In-situ</i> -Komponente	40
3.2.8	Tumorgröße.....	40
3.2.9	Nodalstatus.....	40

3.2.10	Tumorstadium.....	40
3.2.11	Grading.....	41
3.2.12	Proliferationsmarker Ki-67	41
3.2.13	Rezeptorstatus	42
3.2.14	Immunhistochemische Subtypen	42
3.2.15	Primärer Metastasenstatus	43
3.2.16	Peritumorale Gefäßinfiltration	44
3.2.17	Residualtumor	44
3.3	Relevante Parameter für die neuroendokrine Identifizierung im untersuchten Kollektiv	46
3.3.1	Synaptophysin und Chromogranin A	46
3.3.2	SSTR-2A-Status	46
3.4	Angewandte Diagnoseverfahren und Diagnostikresultate im untersuchten Kollektiv	47
3.5	Angewandte Therapiemaßnahmen im untersuchten Kollektiv.....	49
3.5.1	Lokale Therapie.....	49
3.5.2	Systemische Therapie	50
3.5.2.1	Endokrine Therapie	51
3.5.2.2	Antiresorptive Therapie.....	51
3.5.2.3	Spezifische Therapie mit Somatostatin-Analoga.....	51
3.6	Überlebensdaten des untersuchten Kollektivs	54
3.6.1	Gesamtüberleben	54
3.6.2	Krankheitsfreies Überleben.....	55
3.7	Exemplarische Darstellung des Krankheits- und Therapieverlaufs der zwei primär metastasierten Patientinnen des Untersuchungskollektivs.....	56
3.8	Studienvergleich der Literaturrecherche	59
4	Diskussion.....	74
4.1	Häufigkeit	77
4.2	Klinische Präsentation	78

4.3	Diagnostik.....	79
4.4.1	Erkrankungsalter	81
4.4.2	Tumorsubtyp.....	82
4.4.3	Tumorstadium.....	83
4.4.4	Histologischer Differenzierungsgrad	85
4.4.5	Fernmetastasierung.....	86
4.4	Prognostische Faktoren.....	87
4.5	Neuroendokrine Differenzierung als unabhängiger Prognosefaktor	88
4.6	Therapie	89
4.6.1	Lokale Therapie.....	91
4.6.2	Systemische Therapie	92
4.7	Das Düsseldorfer Diagnostik- und Therapiekonzept	100
4.8	Schlussfolgerungen	101
5	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	103
6	Literatur- und Quellenverzeichnis	106
7	Anhang	117

1 Einleitung

Das primäre neuroendokrine Mammakarzinom als Rarität und Sonderform des invasiven Mammakarzinoms

1.1 Epidemiologie, Demographie und Erkrankungsalter des neuroendokrinen Mammakarzinoms

1.1.1 Epidemiologische Daten

Brustkrebs stellt ein großes globales Gesundheitsproblem dar. Es ist mit Abstand die häufigste Krebserkrankung bei Frauen weltweit und verursacht die meisten weiblichen krebsbedingten Todesfälle (Ferlay et al., 2019). Im Jahr 2018 wurden insgesamt 2,1 Millionen Brustkrebsneuerkrankungen von der *World Health Organisation* (WHO) registriert, im gleichen Jahr verstarben schätzungsweise 627.000 Frauen daran (Hankinson et al., 2020). Analog zu seiner globalen Präsenz repräsentiert das Mammakarzinom auch in Deutschland mit 30 % aller Krebserkrankungen den mit Abstand häufigsten malignen Tumor sowie mit 17,7 % die häufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen. Laut dem Robert Koch-Institut (RKI) wurden im Jahr 2018 in Deutschland 69.900 Neuerkrankungen und 18.591 Sterbefälle registriert. Auf der Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt statistisch gesehen etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (Erdmann et al., 2021).

Die neuroendokrinen Mammakarzinome machen nur einen kleinen Anteil der malignen Brusterkrankungen aus und stellen zudem eine Rarität auch im Hinblick auf neuroendokrine Neoplasien anderer Organsysteme dar. So wird ihr Vorkommen mit < 1 % aller neuroendokriner Karzinome (NEC) angegeben (Upalakalin et al., 2006, Menendez et al., 2012). Während über den Anteil neuroendokriner Mammakarzinome (NEMCA) an allen NEC weitgehender Konsens herrscht, variieren die Häufigkeitsangaben der NEMCA an allen invasiven Mammakarzinomen in Abhängigkeit von verschiedenen Diagnosekriterien von < 1 bis > 20 % (Fisher and Palekar, 1979, Scopsi et al., 1992, Miremadi et al., 2002, Günhan-Bilgen et al., 2003, Makretsov et al., 2003, Lopez-Bonet et al., 2008, Ogawa et al., 2008, Rovera et al., 2013, Brask et al., 2014, Wang et al., 2014, Bogina et al., 2016, Christensen et al., 2016), wobei mehrheitlich Angaben von < 1 bis 5 % in der Literatur vertreten sind (Huang et al., 2012, Inno et al., 2016). Auch die WHO schätzte 2003 die Inzidenz der NEC der Mamma auf 2-5 % aller Mammakarzinome (Ellis et al., 2003).

Das lange Fehlen uniformer Diagnosekriterien erklärt die verschiedenen Angaben. Insbesondere frühere Aufzeichnungen liefern hohe Inzidenzangaben, da häufig jegliches Vorkommen neuroendokriner Zellen als Zuordnungsrechtfertigung verwendet und kein

Grenzwert einbezogen wurde. Neben der Verwendung verschiedener Diagnosekriterien bedingt auch das Fehlen der Immunhistochemie neuroendokriner Marker als Routinediagnostikmethode bei Mammakarzinomen, dass die tatsächliche Inzidenz der Krankheit schwer abzuschätzen ist und zahlreiche NEC der Mamma wahrscheinlich fehldiagnostiziert werden (Anlauf et al., 2015, Inno et al., 2016).

1.1.2 Haupterkrankungsalter, Geschlechterverteilung und ethnische Unterschiede

Mit etwa 45 % der Neuerkrankungen liegt der Altersgipfel der Mammakarzinomerkrankung bei 50 bis 70 Jahren (Barnes et al., 2016). Auf der Basis der Krebs-Früherkennungsrichtlinie in Deutschland wurde diese Altersgruppe daher als *Screening*-Gruppe definiert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Laut RKI treten weiterhin 18 % der Neuerkrankungen bis zum 50. Lebensjahr und 37 % im Alter von ≥ 70 Jahren auf (Barnes et al., 2016).

Generell geht ein Großteil der Autoren und so auch die WHO davon aus, dass auch beim NEMCA insbesondere Frauen in der 6.-7. Lebensdekade betroffen sind (Ellis et al., 2003). Meist wird analog zum klassischen Mammakarzinom das typische Patientenalter mit > 50 Lebensjahren aufgeführt (Van Krimpen et al., 2004, Angarita et al., 2013, Bogina et al., 2016). Die Mehrheit der Erkrankungen tritt demnach, wie auch beim klassischen Mammakarzinom, postmenopausal auf. Die in der Literatur beschriebene erhebliche Altersspanne von 17 bis 95 Jahren macht jedoch deutlich, dass auch einige Fälle eines frühen Erkrankungsalters und prämenopausalen Auftretens dokumentiert sind (Van Krimpen et al., 2004, Lopez-Bonet et al., 2008, Yang et al., 2017). Allerdings zeigen große Studien, die einen direkten Vergleich zwischen NEMCA und klassischem Mammakarzinom aufstellen, dass das mediane Erkrankungsalter beim NEMCA signifikant höher ist (Wei et al., 2010, Zhang et al., 2013, Wang et al., 2014, Roininen et al., 2017).

Brustkrebs bei Männern tritt relativ selten auf. Jährlich kann regelmäßig etwa 1 % aller Neuerkrankungsfälle beim Mann registriert werden (Barnes et al., 2016, Erdmann et al., 2021). Für das NEMCA gilt ebenso: es ist als eine Tumorerkrankung der Frau anzusehen, selten können jedoch auch Männer betroffen sein (Jundt et al., 1984, Gill, 1990, Scopsi et al., 1991, Gupta et al., 1993, Papotti et al., 1993, Potier et al., 2012, Rovera et al., 2013, Edirisinghe et al., 2016).

Die Datenlage in Bezug auf die Verteilung des NEMCAs in den verschiedenen ethnischen Gruppen ist sehr limitiert. Ein Großteil der Autorenschaft gibt lediglich den Untersuchungsort an und differenziert nicht näher die Patientenherkunft z.B. Rovera et al. (2013): 96 NEMCA-Fälle, Italien; Feki et al. (2015): 24 NEMCA-Fälle, Tunesien; Kelten Talu et al. (2018): 36 NEMCA-Fälle, Türkei. In einigen Studien scheint es allerdings so als würde die spezifische

Entität NEMCA vorwiegend bei Kaukasiern diagnostiziert (vgl. Tabelle 1). Aus der *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER)-Datenbank extrahierten Cloyd et al. aus dem Zeitraum 2003-2010 eine repräsentative Fallzahl von 284 NEMCA-Patienten, davon waren 81,7 % weiß, 14,1 % dunkelhäutig, 11 % wurden als „other“ und 0,4 % als „unknown“ klassifiziert (Cloyd et al., 2014) (vgl. Tabelle 1). Auch die Arbeitsgruppe um Wei et al. gibt bei 74 untersuchten NEMCA eine Prozentzahl von 80 % Kaukasiern in ihrer Studie an. In der Studie von Wei et al. tritt das NEMCA ebenso verhältnismäßig selten bei Hispanoamerikanern (11 %) und Afroamerikanern (7 %) auf, während nur ein Patient (1 %) aus dem Kollektiv asiatischer Abstammung war (bei 1 % war die Abstammung unbekannt) (vgl. Tabelle 1). Demgegenüber registrierten Wei et al. in ihrer Vergleichskohorte in den verschiedenen ethnischen Gruppen ähnliche prozentuale Verteilungen des üblich differenzierten Mammakarzinoms (Kaukasier: 68,5 %, Hispanoamerikanern: 13,9 %, Afroamerikaner: 12,6 % und andere: 5 %) (Wei et al., 2010).

Zhang et al. (2013) und Kawasaki et al. (2012) analysieren in ihren Studien mit 107 und 24 NEMCA-Fällen dagegen eine hohe Zahl an asiatischen Erkrankten, allerdings sind ausschließlich Chinesen bzw. Japaner in diesen Studien impliziert (Kawasaki et al., 2012c, Zhang et al., 2013) (vgl. Tabelle 1).

Die Lokalität der Studiendurchführung (USA, Texas (Wei et al., 2010), Shanghai (Zhang et al., 2013) und Tokyo (Kawasaki et al., 2012c)) muss berücksichtigt werden und in die Einschätzung über ethnische Verteilungen des NEMCAs mit einfließen. Eine Aussage über ein schwerpunktmäßiges Vorkommen in einer Ethnie bzw. eine etwaige prozentuale Verteilung ist aufgrund der bis dato limitierten Studienlage zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

Tabelle 1: Beispiele ethnischer Verteilungen des NEMCAs in einigen Studienkollektiven abhängig von dem Ort der Studiendurchführung

Studie	Patientenanzahl	Ort der Studiendurchführung	Ethnie (Angaben in Prozent)
Wei et al. (2010)	74	USA, Texas	<ul style="list-style-type: none"> • hispanoamerikanisch (11 %) • afroamerikanisch (7 %) • asiatisch (1 %) • unbekannt (1 %)
Kawasaki et al. (2012c)	24	Japan, Tokyo	<ul style="list-style-type: none"> • asiatisch (100 %)
Zhang et al. (2013)	107	China, Shanghai	<ul style="list-style-type: none"> • asiatisch (100 %)
Cloyd et al. (2014)	284	USA (Quelle: SEER-Datenbank)	<ul style="list-style-type: none"> • weiß (81,7 %), • dunkelhäutig (14,1 %) • „other“ (11 %) • „unknown“ (0,4 %)

SEER-Datenbank= *Surveillance, Epidemiology, and End Results*-Datenbank

1.2 Neuroendokrine Zellen und Tumoren – ihr Vorkommen und ihr Nachweis

1.2.1 Definition, Funktion und physiologisches Vorkommen neuroendokriner Zellen

Die Bezeichnung „neuroendokrin“ definiert die neuroendokrinen Zellen in erster Linie über ihre Fähigkeit zur Produktion spezifischer sekretorischer sowie einiger zytoplasmatischer Proteine entsprechend der Hauptfunktion endokriner Drüsenzellen. Nervenzellen besitzen ähnliche Eigenschaften. So produzieren und sekretieren Neurone und endokrine Zellen gleichermaßen Botenstoffe (Hormone und Neurotransmitter). Hierfür verfügen sie über einen ähnlich aufgebauten Sekretionsapparat, der ebenfalls in den neuroendokrinen Zellen vorzufinden ist. Die Kombination der beiden Zelltypnamen erklärt schließlich den Terminus „neuroendokrin“. Der Begriff lässt jedoch weder einen Schluss auf den embryologischen Ursprung noch auf die Lokalisation dieser Zellen zu (Sonnwald, 2009).

Aufgrund der Verteilung im Organismus unterscheidet man gruppenweise aggregierte neuroendokrine Zellen, die als solche am Aufbau eigenständiger Organe beteiligt sind bzw. Organe bilden und im Epithel verschiedener Organe disseminierte neuroendokrine Zellen, voneinander. Alle derartigen Zellen werden jedoch zum sogenannten diffusen neuroendokrinen Zellsystem des Körpers zusammengefasst. Das diffuse neuroendokrine Zellsystem, dessen Zellen historisch zunächst als helle Zellen oder teilweise auch als APUD („*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*“) -Zellen bezeichnet wurden, umfasst alle endokrinen und neuronalen Zellen, die einen übereinstimmenden Phänotyp aufweisen. Dieser Phänotyp wird durch die gleichzeitige Expression bestimmter Markerproteine und zelltypspezifischer hormoneller Produkte charakterisiert (Lamberts et al., 2001, Anlauf et al., 2008). Die Zellen besitzen demnach ein gemeinsames „neuroendokrines Programm“, welches durch ihre Fähigkeit gekennzeichnet ist, biologisch aktive Neuramine, Neuropeptide sowie verwandte Substanzen zu produzieren. Dennoch ist eine morphologische und interessanterweise eine embryologische Heterogenität der neuroendokrinen Zellen zu konstatieren (Gould et al., 1987).

Epitheliale und neuronale Zellen werden per definitionem als neuroendokrine Zellen bezeichnet, wenn sie alle bzw. die meisten der folgenden Eigenschaften aufweisen:

1. Sie besitzen Ansammlungen ihrer Sekretionsprodukte in Form sekretorischer Granula. Hierdurch ist im histologischen Präparat unter dem Mikroskop eine typische dichte Granulierung zu erkennen, die eine signifikante ultrastrukturelle Gemeinsamkeit dieser Zellen darstellt.
2. In den Sekretgranula sind Peptidhormone und/oder biogene Amine gespeichert.
3. Die Sekretion neuroendokriner Zellen erfolgt direkt in die Blutbahn.

4. Neuroendokrine Zellen sind argyrophil, was bedeutet, dass sie sich aufgrund ihrer „Silberliebe“ mittels ammoniakalischer Silbernitrat-Lösung (Tollens-Reagenz) durch Versilberung anfärben lassen.
5. Sie besitzen eine Immunreaktivität gegenüber Antiseren gegen Neuronenspezifische Enolase (NSE), Chromogranin A (CgA) oder andere neuroendokrine Marker (Abrahamsson et al., 1986).
6. Die von den neuroendokrinen Zellen gebildeten potenten Neuropeptide fungieren alle als Mediatoren und nehmen Einfluss auf diverse wichtige biologische Prozesse wie Zellwachstum, Differenzierung, Transformation und Invasion (Nelson et al., 2007).

So spielt das diffuse neuroendokrine Zellsystem in der Organentwicklung und überdies hinaus in der komplexen Regulation der Gewebe eine zentrale Rolle, es reguliert bspw. wichtige Funktionen des gesamten Verdauungstraktes und Bronchialsystems (Anlauf et al., 2008, Guadagno et al., 2016).

Ein physiologisches Vorkommen neuroendokriner Zellen in der Mamma wird in der Literatur kontrovers diskutiert (s. Kapitel 1.2.3). In einigen Publikationen gehen die Autoren von einer natürlichen Präsenz neuroendokriner Zellen im Mammaparenchym aus (Bussolati et al., 1985). Aus heutiger Sicht erscheint diese jedoch äußerst fragwürdig und unwahrscheinlich (Nesland et al., 1987, Miremadi et al., 2002). Die Mehrheit der Autorenschaft geht mittlerweile von einer ausschließlichen neuroendokrinen Differenzierung neoplastischer Zellen zu Beginn einer Karzinogenese in der Mamma aus (Angarita et al., 2013, Adams et al., 2014).

1.2.2 Abstammung und Charakteristika neuroendokriner Tumoren

Die Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems können diversen pathologischen Veränderungen unterliegen. So lassen sich Neoplasien unterschiedlicher Dignität von ihnen ableiten. Ein breites Spektrum benigner und maligner neuroendokriner Tumoren ist beschrieben worden. Die Variationsbreite hinsichtlich ihres klinischen Verhaltens ist entsprechend groß. Neuroendokrine Tumoren wachsen teilweise relativ langsam (Lee et al., 2016). Ebenso besteht jedoch die Möglichkeit des Vorliegens einer hohen proliferativen Aktivität und Aggressivität sowie einer Therapieresistenz NEC (Yao et al., 2008). Im Allgemeinen besitzen NEC eine Tendenz zur Metastasierung. Distant Metastasen sind in ca. einem Viertel der Krankheitsfälle zu verzeichnen (Lee et al., 2016). Auch beim NEMCA wird eine höhere Metastasierungstendenz im Vergleich zu herkömmlichen invasiven Mammakarzinomen diskutiert. Lymphknotenmetastasen werden in Falldarstellungen der Literatur insgesamt in etwa der Hälfte der NEMCA beschrieben (Adams et al., 2014).

Tumorbiologische Gemeinsamkeiten der heterogenen Tumorguppe der NEC beruhen auf den im Kapitel 1.2.1 beschriebenen zytologisch und mikroskopisch sichtbaren Eigenschaften. NEC

besitzen allesamt Ähnlichkeiten in der Morphologie, einen Gehalt an sekretorischen Vesikeln und die Fähigkeit der Hormonproduktion, wobei letztere Ursache für charakteristische hormonelle Syndrome sein kann (Anlauf et al., 2008, Yao et al., 2008). Es wird zwischen funktionell aktiven und inaktiven NEC unterschieden. Erstere fallen folglich häufig durch die typische Symptomatik auf, während letztere meist nur zufällig oder aufgrund der Verdrängung der umgebenden Organstrukturen entdeckt werden. Insgesamt ist das Vorkommen von neuroendokrinen Neoplasien mit einem prozentualen Anteil von 0,49 % an allen Krebserkrankungen sehr selten (Modlin et al., 2003). Allerdings können NEC aufgrund der weiten Verteilung der Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems im gesamten Körper in allen Organen entstehen (Lee et al., 2016). Die häufigsten Lokalisationen sind der Respirationstrakt und der Gastrointestinaltrakt (GIT), insgesamt mehr als 97 % aller NEC manifestieren sich hier (Kinoshita et al., 2008). Selten entwickeln sich derartige Neoplasien dagegen im Harnwegssystem, in den männlichen sowie weiblichen Geschlechtsorganen, im Kopf- und Nackenbereich sowie, wie in dieser Arbeit thematisiert, in der Brust (Guadagno et al., 2016).

Die Benennung und Klassifizierung NEC erfolgt je nach Lokalisation bzw. nach dem zu Grunde liegenden Zellverband und ihrem Dignitätsgrad.

1.2.3 Ursprung der neuroendokrinen Zellen der Mamma und die Pathogenese des neuroendokrinen Mammakarzinoms

Die Präsenz neuroendokriner Zellen im normalen Brustepithel und die Entstehung des NEMCAs wurden in der Vergangenheit, wie bereits erwähnt, kontrovers diskutiert (Fetissof et al., 1983, Bussolati et al., 1985, Nesland et al., 1987).

In der Literatur sind drei Haupttheorien zum Ursprung neuroendokriner Zellen der Mamma bzw. zur Histogenese des NEMCAs beschrieben.

Eine initiale Theorie legte nahe, dass sich die neuroendokrinen Mammakarzinomzellen aus agyrophilen Zellen des Neuralrohrs ableiten und in die Milchgänge der Mamma migrieren (Cubilla and Woodruff, 1977).

Eine zweite Hypothese unterstützt eine *In-situ*-Entwicklung von natürlicherweise vorkommenden neuroendokrinen Zellen im Mammaparenchym (Bussolati et al., 1985, Tsang and Chan, 1996, Günhan-Bilgen et al., 2003). Laut einiger Wissenschaftler sind neuroendokrine Zellen in einem sehr geringen Maße Bestandteil des physiologischen Brustepithels, wobei ihre Aufgaben und Funktionen dort nicht genau bekannt seien. So beschrieb Vogler schon im Jahre 1947 die vermeintliche Erstentdeckung neuroendokriner Zellen im physiologischen Mammaparenchym (Vogler, 1947). In einigen Studien konnte ein Nachweis CgA-positiver und agyrophiler Zellen im normalen Mammagewebe erbracht werden,

allerdings in den meisten Fällen bei gleichzeitigem Vorhandensein eines (neuroendokrinen differenzierten) invasiven Mammakarzinoms im mammären Nachbargewebe (Bussolati et al., 1985, Satake and Matsuyama, 1991, Kimura et al., 2002). Gestützt wurde die Theorie durch die Entdeckung gutartig erscheinender neuroendokriner Zellen basal der *Ducti* und *Lobulae* der Brust bei vorhandenem NEMCA bzw. neuroendokrinen duktalem *Carcinoma in situ* (DCIS) der Brust durch die Forschergruppe um Kawasaki et al. (Kawasaki et al., 2008). Diese entfachte daraufhin die Diskussion über die Möglichkeit einer neuroendokrinen Präkanzerose und postulierte, dass das neuroendokrine DCIS als präinvasives Stadium des NEMCAs angesehen werden kann (Kawasaki et al., 2012a, Kawasaki et al., 2012b). Des Weiteren postulierten die Kollegen, dass das NEMCA aufgrund der Ähnlichkeit zur duktalem Hyperplasie und zum intraduktalen Papillom häufig als solche verkannt und infolgedessen ständig präoperativ unterdiagnostiziert würde (Kawasaki et al., 2008).

Bedeutender Kritikpunkt der Theorie über das natürliche Vorkommen neuroendokriner Zellen in der Mamma ist jedoch, dass ihre Existenz im physiologischen Brustepithel in anderen Studien mit gleicher Fragestellung nicht konsequent nachgewiesen werden konnte (Nesland et al., 1987, Miremadi et al., 2002). Hinzu kommt, dass bisher über gutartige neuroendokrine oder hyperplastische neuroendokrine Tumoren bzw. Läsionen der Brust nichts bekannt ist. Alle in der Literatur beschriebenen neuroendokrinen Läsionen der Brust stellten sich als Karzinome dar (Sapino et al., 2000, Menendez et al., 2012). Von den bis dato publizierten Fallberichten wird nur in einem einzigen Fall eine Koexistenz eines NEMCAs und einer neuroendokrinen Zellhyperplasie demonstriert (Miura et al., 2012), sodass manche Autoren von einer extremen Rarität gutartiger neuroendokriner Neoplasien der Mamma ausgehen (Angarita et al., 2013), andere diese sogar definitiv ausschließen (Cloyd et al., 2014).

Schließlich besagt eine dritte Theorie, dass Tumorzellen die Fähigkeit erlangen sich zu neuroendokrinen Zellen zu transformieren. Es besteht die Annahme, dass sich zu Beginn der Karzinogenese neoplastische Stammzellen in der Mamma in zwei Zelllinien differenzieren, in die epitheliale sowie in die endokrine Zelllinie (Eyden et al., 2002, Miremadi et al., 2002). Gestützt wird diese neuere Theorie durch die Beobachtung, dass das NEMCA sich immer als ein gemischter Tumor einschließlich endokriner und exokriner Zellen darstellt (Inno et al., 2016) und durch die in Studien angewandten molekularen Analysen, die eine klonale Verwandtschaft der neuroendokrinen und der intraduktalen Tumorkomponente zeigen (Hoang et al., 2001). Es kann meistens eine Ähnlichkeit histologischer Charakteristika der NEMCA mit den üblichen Mammakarzinomen nachgewiesen werden (Adams et al., 2014).

Die Hypothese der neuroendokrinen Differenzierung neoplastischer Zellen in der Mamma wird von zwei weiteren Schlüsselargumenten gestützt: Zum einen besitzen alle undifferenzierten Brustzellen initial die Fähigkeit neuroendokrine Marker zu exprimieren (Cloyd et al., 2014), zum anderen wurde bisher, wie auch schon in der Argumentation gegen die zweite Theorie aufgegriffen, nur ein einziger Fall einer gutartigen neuroendokrinen Läsion der Mamma in der

Literatur beschrieben (Miura et al., 2012). Im Gegensatz dazu werden in anderen Organsystemen, im Besonderen in der Lunge und im GIT, häufig benigne neuroendokrine Neoplasien identifiziert (Adams et al., 2014).

Auch gegenwärtig herrscht letztlich keine Einigkeit über den Ursprung neuroendokriner Zellen in der Mamma. Es existieren weder genügend Belege für die Entstehung eines NEMCAs durch die neoplastische Transformation der Brustzellen während der Karzinogenese noch für die Entartung eventuell physiologisch vorhandener neuroendokriner Zellen im Mammaparenchym (Menendez et al., 2012). Ersterer Prozess erscheint jedoch am wahrscheinlichsten und somit geht die Mehrheit der Forscher derzeit von der hier als dritte dargestellten Theorie aus.

1.2.4 Neuroendokrine Marker

Die neuroendokrinen Marker sind Proteine, die in charakteristischer Weise vorwiegend in den neuroendokrinen und neuronalen Zellen, aber auch im endokrinen Gewebe nachweisbar sind (Miremedi et al., 2002). Als Sekretionsprodukte neuroendokriner Zellen sind sie von hohem Stellenwert für die Diagnostik NEC. Sie bilden die Basis für die Identifikation neuroendokriner Zellen sowie für die Typisierung der NEC, weshalb sie auch als neuroendokrine Identifikationsmarker bezeichnet werden. Vier Klassen neuroendokriner Marker werden voneinander unterschieden (Capella et al., 1995, Williams, 2007):

1. die zytosolischen und membranassoziierten Marker wie NSE und *Cluster of differentiation-56*-Antigen (CD56-Antigen)
2. mit kleinen Vesikeln assoziierte Marker wie Synaptophysin (SYN)
3. mit sekretorischen Vesikeln assoziierte Marker wie CgA
4. spezifische Peptidhormonmarker wie Serotonin, Somatostatin, Gastrin, vasoaktives intestinales Peptid, pankreatisches Polypeptid, Insulin und Glukagon

1.2.5 Relevante neuroendokrine Marker für die Diagnostik des neuroendokrinen Mammakarzinoms

Mittels des immunhistochemischen Nachweises spezifischer neuroendokriner Marker kann eine Validierung der zuvor gestellten histomorphologischen Verdachtsdiagnose und die Sicherung der Diagnose NEMCA erfolgen (Anlauf et al., 2015). Die höchste diagnostische Relevanz zur Identifikation eines NEMCAs weisen hierbei das SYN sowie das CgA auf (Tan et al., 2015). Sie sind in Kombination aktuell sicherlich die am häufigsten verwendeten Proteinmarker für die Identifizierung der NEC der Mamma. Dieses liegt vor allem an der weitaus höheren Spezifität des SYNs und des CgAs im Vergleich zu anderen Markerproteinen (Tan et al., 2015). Die Antikörper gegen die NSE und das CD56-Antigen, das auch als „*neural*

cell adhesion molecule“ bezeichnet wird, weisen zwar eine höhere Sensitivität auf, jedoch besitzen sie eine geringere Spezifität. So ist ihr Einsatz allenfalls als *Screeningmarker*, nicht aber zur Diagnosebestätigung sinnvoll (Anlauf et al., 2015, Tan et al., 2015).

Im Folgenden sollen daher die beiden erstgenannten Identifikationsmarker, die seit 2003 in der WHO-Klassifikation unter die Diagnosekriterien des NEMCAs fallen und auch im diskutierten Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit Verwendung fanden, näher beschrieben werden.

Als erster universeller neuroendokriner Proteinmarker ist das CgA hervorzuheben, das nach Williams et al. einen mit sekretorischen Vesikeln assoziierten Marker verkörpert (Williams, 2007). CgA gehört als ein saures, hitzebeständiges und hydrophiles Glykoprotein, bestehend aus 460 Aminosäuren, der Familie der Sekretogranine an. Es wird in den sekretorischen *dense-core*-Granula der meisten physiologischen und neoplastischen neuroendokrinen Zelltypen exprimiert und zusammen mit Peptidhormonen freigesetzt (Kuttner, 2011). Generell variiert die Expression des CgAs zwischen verschiedenen neuroendokrinen Zelltypen und hängt als ein mit sekretorischen Vesikeln assoziierter Marker auch von der Anwesenheit intrazytoplasmatischer sekretorischer Granula ab, sodass die Immunpositivität schlecht differenzierter neuroendokriner Tumoren häufig nicht nachgewiesen wird (Williams, 2007). Die immunhistochemische Färbereaktion ist typischerweise granulär und ihre Verteilung ähnelt der der Versilberungsreaktion nach Grimelius. Die Intensität der Immunreaktivität korreliert mit der Konzentration intrazellulärer neurosekretorischer Granula: Je mehr Granula vorliegen, desto intensiver ist die Anfärbung im histologischen Präparat (Miremedi et al., 2002, Sonnewald, 2009).

SYN ist ein glykolisiertes Transmembranprotein, das einen mit kleinen Vesikeln assoziierten Marker darstellt und ubiquitär in neuronalen und neuroendokrinen Zellen exprimiert wird (Williams, 2007). Darüber hinaus ist es in einigen Tumoren vorzufinden (Miremedi et al., 2002). Laut Williams et al. ist es besonders zur Erkennung schwach granulierter Tumoren von Nutzen, da es unabhängig von sekretorischen Granula neuroendokriner Zellen auftritt (Williams, 2007).

1.3 Entdeckung und Klassifikation des neuroendokrinen Mammakarzinoms

1.3.1 Historie und Nomenklatur des neuroendokrinen Mammakarzinoms

Bereits im 19. Jahrhundert wurden neuroendokrine Tumoren von den Pathologen Langerhans (1867), Lubarsch (1888) und Ransom (1890) im GIT detektiert (Hauso et al., 2008). Erstmals definiert wurde diese spezielle Tumorgruppe epithelialer Herkunft dann durch Oberndorfer im Jahr 1907. Oberndorfer prägte den Terminus „Karzinoide“, der anfangs lediglich den

neuroendokrinen Tumoren des Intestinums galt (Klöppel, 2007). Im Jahr 1914 identifizierten Gosset und Masson die endokrine Natur dieser Tumoren (Hauso et al., 2008).

Die Erstdokumentation neuroendokriner Zellen im Mammaparenchym erfolgte 1947 durch Vogler (Vogler, 1947), wenngleich, wie bereits in Kapitel 1.2.3 erläutert, die Existenz neuroendokriner Zellen in der gesunden Mamma heute fraglich erscheint (Nesland et al., 1987, Miremadi et al., 2002). Allgemein akzeptiert hingegen ist, dass die Erstbeschreibung einer neuroendokrinen pathologischen Entität in der Mamma auf Feyrter und Hartmann im Jahre 1963 zurückzuführen ist. Die beiden Forscher entdeckten zwei Mammakarzinome mit karzinoidartigem Zellwachstumsmuster entsprechend dem des intestinalen Karzinoids bzw. des intestinalen neuroendokrinen Tumors und bezeichneten diese besondere Mammakarzinomform als „*Carcinoma solidum (gelatinosum) mammae*“ (Feyrter and Hartmann, 1963). Nach und nach folgten weitere Arbeiten zu dieser Thematik. So beschrieben Cubilla und Woodruff im Jahre 1977 in einer Fallserie acht ähnliche Karzinome, in denen durch Silberfärbung nach Grimelius und durch elektronenmikroskopische Untersuchungen Neurosekretgranula nachgewiesen werden konnten. Cubilla und Woodruff (1977) führten daraufhin den Terminus „*primary carcinoid tumor of the breast*“ ein (Cubilla and Woodruff, 1977). Seit dem Jahr 1982 wurden die modifizierte Versilberungsmethode nach Grimelius sowie elektronenmikroskopische Untersuchungen routinemäßig eingesetzt, um neurosekretorische Granula zu identifizieren und entsprechende Tumoren als „*argyrophilic breast carcinoma*“ bezeichnet, ein Begriff, der von Azzopardi et al. geprägt wurde (Azzopardi et al., 1982, Angarita et al., 2013). Azzopardi et al. grenzten in ihrer im Jahr 1982 publizierten Studie fünf muzinöse von neun nicht-muzinösen argyrophilen Karzinomen der Mamma ab (Azzopardi et al., 1982). Der Anteil argyrophiler Mammakarzinome an allen invasiven Mammakarzinomen beträgt ca. 25 % (Mccutcheon and Walker, 1987). Der Begriff „*argyrophilic breast carcinoma*“ stellte sich allerdings wenige Jahre später als nur wenig spezifisch heraus. Es konnte nachgewiesen werden, dass die durch die Versilberung identifizierten *dense-core*-Granula nicht zwingend neurosekretorische Produkte beinhalten und somit nicht immer einen Beweis für die neuroendokrine Differenzierung darstellen, sondern als Resultat hormonell bedingter Veränderungen ebenso sekretorischer Natur sein können (Ferguson and Anderson, 1985). Daraus wurde geschlussfolgert, dass nur ein begrenzter Anteil der argyrophilen Mammakarzinome (nur ca. 6 %) tatsächlich neuroendokrin differenziert ist, während der Rest eine positive Färbereaktion aufgrund sekretorischer Eigenschaften der Tumorzellen aufwies (Mccutcheon and Walker, 1987). Gegen Ende der 1980er-Jahre wurde die für die Identifizierung neuroendokriner Tumoren bahnbrechende Entdeckung der neuroendokrinen Marker SYN und CgA gemacht (Angarita et al., 2013).

Mit dem Ziel positive Kriterien für die Identifikation neuroendokriner Mammatumoren zu etablieren, schlugen Papotti et al. 1989 in einer Studie, in der 51 Fälle des NEMCAs auf der

Basis morphologischer, immunhistologischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungsmethoden analysiert wurden, die Typisierung des NEMCAs in sieben histologische Subtypen vor. Dagegen präferierten andere Autoren andere Klassifizierungen (Papotti et al., 1989b, Sapino et al., 2001). Nachfolgend erforschte und analysierte die Arbeitsgruppe um Shin systematisch neun gering differenzierte primäre kleinzellige neuroendokrine Mammakarzinome (Shin et al., 2000). Um die Jahrtausendwende schlugen letztendlich Sapino et al. die spezifische Definition unter Einbeziehung der neurosekretorischen Vesikelmarker SYN und CgA und einer Tumorzellpositivität von > 50% dieser neuroendokrinen Marker als Schlüssel für die Diagnose und die histologische Klassifizierung des NEMCAs vor (Sapino et al., 2000, Sapino et al., 2001). Im Jahr 2003 wurde diese Definition von der WHO übernommen und im Jahr 2012 sowie im Jahr 2019 modifiziert (Ellis et al., 2003, Bussolati and Badve, 2012, Tan et al., 2020).

1.3.2 Einteilung und Klassifikation des neuroendokrinen Mammakarzinoms

Laut der WHO-Erstdefinition aus dem Jahr 2003 stellt das NEMCA einen invasiv malignen epithelialen Tumor der weiblichen Brust dar, bei dem folgende Kriterien erfüllt sein müssen:

1. Vorliegen einer charakteristischen neuroendokrinen Histomorphologie mit einer
 - neuroendokrinen Zytologie (vergrößertes Salz-Pfeffer-Chromatin mit akzentuierten Nukleolen und eosinophilem, zart granuliertem Zytoplasma)
 - und einer
 - neuroendokrinen Architektur (variabel solides, alveoläres, insuläres, glanduläres, trabekuläres, papilläres, gyriformes oder noduläres Wachstumsmuster)
2. Immunhistochemischer Nachweis von > 50 % neuroendokriner Markerexpression (CgA und/oder SYN) der Tumorzellen (Ellis et al., 2003)

Die Definition der WHO von 2003 gibt hier vor, dass in mehr als 50 % der Zellpopulation des Karzinoms die Expression eines neuroendokrinen Markers oder mehrerer neuroendokriner Marker, insbesondere CgA und SYN, nachweisbar sein muss, um das Mammakarzinom als neuroendokrin zu deklarieren. Da die neuroendokrinen Neoplasien der Mamma korrespondierende morphologische Eigenschaften zu denen der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinal- und des Respirationstraktes aufweisen, nahm die WHO 2003 in Übereinstimmung mit den Klassifikationen NEC anderer Organsysteme eine Einteilung in drei histologische Kategorien vor (s. Tabelle 2): Das „kleinzellige neuroendokrine Karzinom“ und das „großzellige neuroendokrine Karzinom“, die analoge Morphologien zu dem kleinzelligen bzw. dem großzelligen neuroendokrinen Bronchialkarzinom aufweisen, und das „solide neuroendokrine Karzinom“, charakterisiert durch seine aus großen klaren, plasmazytoiden oder aus Spindelzellen bestehenden dichten Zellnestern und -trabekeln mit insulärem, solid-

papillärem oder alveolärem Wachstumsmuster (Ellis et al., 2003, Sonnwald, 2009, Anlauf et al., 2015). In der modifizierten Fassung der WHO-Klassifikation 2012 wird der Mindestanteil von 50 % neuroendokrin differenzierter Tumorzellen zur Definition des NEMCAs im Gegensatz zu der WHO-Klassifikation von 2003 nicht mehr explizit aufgeführt. Stattdessen weist die WHO-Arbeitsgruppe sogar konkret darauf hin, dass diese zuvor gewählte 50%-Grenze zur Beschreibung bzw. Definition des NEMCAs arbiträr gewesen sei und zeigt mittels aktualisierter Definition auf, dass der Anteil neuroendokriner Marker ein variables Maß verkörpert (Bussolati and Badve, 2012, Tan et al., 2015). So wurden in der WHO-Version von 2012 die „invasiven Mammakarzinome mit neuroendokriner Differenzierung“ in die Gruppe der NEMCA mit aufgenommen, unabhängig vom Prozentsatz der neuroendokrinen Marker exprimierenden Tumorzellen (Bussolati and Badve, 2012). Die Entität wurde 2012 von der WHO in „*Carcinomas with neuroendocrine features*“ umbenannt und in folgende drei histologische Subtypen kategorisiert (s. Tabelle 2): neben dem bereits erwähnten „invasiven Mammakarzinom mit neuroendokriner Differenzierung“ als neue Entität wird das „gering differenzierte kleinzellige neuroendokrine Karzinom“ dargestellt, von diesen beiden wiederum wird der „hoch differenzierte neuroendokrine Tumor“, der erstmals als eigene Gruppe identifiziert wurde, abgegrenzt (Bussolati and Badve, 2012, Anlauf et al., 2015, Tan et al., 2015). In der aktuellen WHO-Fassung von 2019 erfährt die nun als „Neuroendokrine Neoplasien der Mamma“ bezeichnete übergeordnete Tumorgruppe wiederum eine erneute Revidierung: Die invasiven Mammakarzinome mit neuroendokriner Differenzierung werden nicht mehr als Untergruppe der neuroendokrinen Neoplasien geführt (s. Tabelle 2). Da ein gewisses Maß an neuroendokriner Expression bei invasiven Mammakarzinomen relativ frequent ist, empfiehlt die WHO-Kommission von 2019 die Klassifizierung und Zuordnung von Mammakarzinomen mit neuroendokriner Differenzierung auf Grundlage des morphologischen Basistumortyps vorzunehmen (Tan et al., 2020). Wie auch in den Ausgaben der WHO von 2003 und 2012 wird die Definition des NEMCAs von 2019 auf die morphologische Analogie zwischen neuroendokrinen Tumoren der Brust und der neuroendokrinen Tumoren des GITs bzw. des Respirationstraktes gestützt (Tan et al., 2015, Pavel et al., 2020, Tan et al., 2020).

2019 stratifizierte die WHO die neuroendokrinen Neoplasien in der Mamma analog der aktuellen WHO-Klassifikation neuroendokriner Neoplasien des GITs in die „gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren“ mit einem histologischem Grad 1 bzw. Grad 2 und in die „schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinome“ mit hohem Tumorpherationsindex Ki-67 und/oder hoher Mitoserate, die typischerweise kleinzellig oder großzellig sind (s. Tabelle 2) (Pavel et al., 2020, Tan et al., 2020). Nur wenn die neuroendokrine Markerexpression ausgeprägt oder uniform genug ist, sollte gemäß der WHO die neuroendokrine Terminologie Verwendung finden. Die neue WHO-Klassifikation empfiehlt keine Routineevaluation für neuroendokrine Marker bei Brustkrebs (Tan et al., 2020).

Tabelle 2: Vergleich der WHO-Klassifikationen für neuroendokrine Neoplasien der Mamma von 2003, 2012 und 2019 mit der aktuellen WHO-Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien des Verdauungstraktes von 2019 (modifiziert nach Anlauf et al., 2015 und Krawczyk et al., 2021)

WHO Mamma 2003	WHO Mamma 2012	WHO Mamma 2019	WHO Verdauungstrakt 2019
Solides NEMCA*	Neuroendokriner Tumor (NET; hoch differenziert) ²	Neuroendokriner Tumor (NET; hoch differenziert) ² (1) Grad 1 (2) Grad 2	Neuroendokriner Tumor** (NET; hoch differenziert) (1) Grad 1 (Ki-67 < 3 %) (2) Grad 2 (Ki-67 3-20 %) (3) Grad 3 (Ki-67 > 20 %)
	Invasives Mammakarzinom mit ne Differenzierung** (1) <i>Special type</i> (2) <i>No special type</i>	<i>Invasives Mammakarzinom mit ne Differenzierung** wird nicht mehr als neuroendokrine Neoplasie klassifiziert, sondern dem Tumorsubtyp zugeordnet (z.B. No special type, muzinös, solid-papillär)</i>	Gemischte neuroendokrine/nicht-neuroendokrine Neoplasien (MiNEN)** <i>Tumor-like lesions</i>
Großzelliges NEMCA ¹		Großzelliges NEMCA ¹	Neuroendokrines Karzinom** (NEC; schlecht differenziert; Grad 3; Ki-67 > 20 %) Großzelliges NEC ¹
Kleinzelliges NEMCA ¹	Kleinzelliges NEMCA ¹	Kleinzelliges NEMCA ¹	Kleinzelliges NEC ¹

MiNEN = *mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm*, ne = neuroendokrin, NEMCA = neuroendokrines Mammakarzinom

Diagnostische Grenzwerte Chromogranin A- und/oder Synaptophysinpositivität: * > 50 %, ** keine diagnostischen Grenzwerte angegeben

¹ Analogon zum kleinzelligen oder großzelligen Bronchialkarzinom/gastrointestinalen Karzinom

² *low-grade*-Tumoren morphologisch ähnlich zu NET anderer Organe

1.3.3 Histologische Subtypen des neuroendokrinen Mammakarzinoms nach der WHO-Klassifikation 2012 und 2019

1.3.3.1 Hoch/gut differenzierter neuroendokriner Tumor

Hoch differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET) der Mamma zeigen in der Regel geringe oder intermediäre Kernveränderungen, eine geringe Mitoserate, entsprechend einem *Grading* G1 (karzinoidartig) oder G2 (atypisch karzinoidartig) und weisen keine Nekrosen auf (Tan et al., 2015, Guadagno et al., 2016, Tan et al., 2020). Sie bilden Zellansammlungen in Form solider Zelltrabekel und -nester aus, die aus großen, quaderförmigen, Spindel- bis hin zu plasmazytoiden Zellen bestehen und von schmalen fibrösen Septen untergliedert werden (s. Abb. 1) (Guadagno et al., 2016, Inno et al., 2016). Dadurch ähneln sie den NET des GITs und der Lunge (Lebeau et al., 2014). Die Mehrheit der Tumorzellen in dieser Tumoruntergruppe der neuroendokrinen Neoplasien der Mamma ist Östrogenrezeptor (*estrogen receptor*, ER)- und Progesteronrezeptor (PR)-positiv (Lebeau et al., 2014).

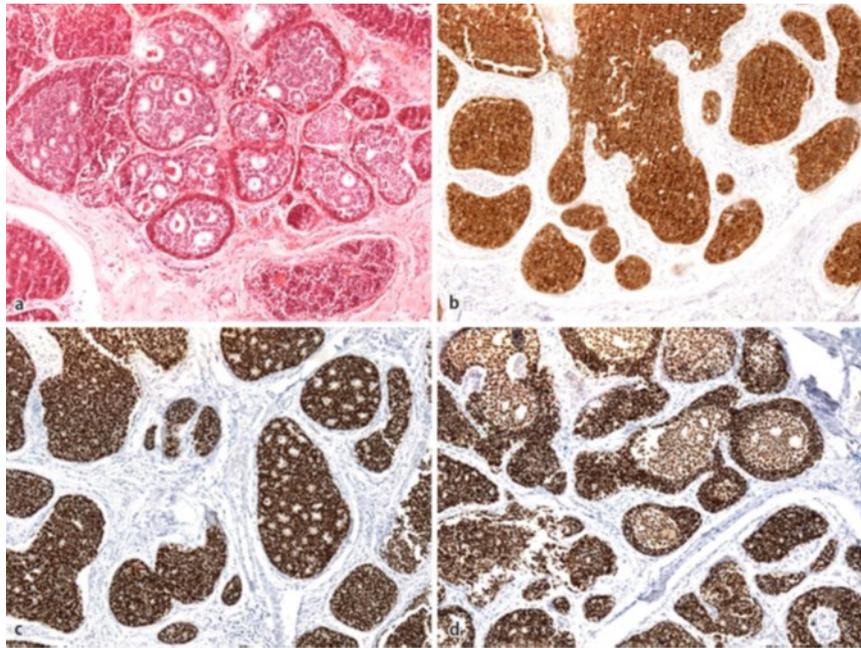


Abb. 1: Primäres hoch differenziertes neuroendokrines Mammakarzinom (G2; Ki-67-Proliferationsindex = 10 %) mit insulärem, rosettenförmigem und mikroglandulärem Wachstumsmuster (Anlauf et al., 2015).

a Hämatoxylin-Eosin-Färbung, b Synaptophysin, c Östrogenrezeptor, d Progesteronrezeptor

1.3.3.2 Gering differenziertes kleinzelliges und großzelliges neuroendokrines Karzinom

Kleinzellige neuroendokrine Mammakarzinome (*small cell neuroendocrine carcinoma*, SCNEC) gleichen histologisch ihrem Pendant in der Lunge (Lebeau et al., 2014). Sie sind per definitionem gering bzw. schlecht differenziert (*high-grade*, G3) und werden folglich auch als schlecht differenzierte NEMCA bezeichnet (Bussolati and Badve, 2012). Diese Neoplasien sind aus kleinen Tumorzellen mit spärlichem Zytoplasma, unscharfen Zellgrenzen und hyperchromatischen Zellkernen (Karyopyknose) mit variablen Kernformen zusammengesetzt. Folglich ist eine zum Kern hin verschobene Kern-Zytoplasma-Relation neben einer hohen Mitoserate feststellbar (s. Abb. 2). Weiterhin können teilweise ausgedehnte Nekrosebereiche sowie häufig lymphovaskuläre Emboli histologisch nachweisbar sein (Tan et al., 2015). Kleinzellige neuroendokrine Karzinome stellen sich als besonders seltene Tumorgruppe dar und sind in > 50 % ER- und PR-positiv (Lebeau et al., 2014). Häufig sind kleinzellige NEMCA als Mischform mit invasiven *no special type* (NST)-Karzinomen assoziiert (Tan et al., 2020). Aufgrund ihres Differenzierungsgrades werden in der WHO-Klassifikation von 2019 auch die sehr seltenen, schlecht differenzierten großzelligen neuroendokrinen Mammakarzinome (*large cell neuroendocrine carcinoma*, LCNEC) explizit zu der Gruppe der gering differenzierten NEMCA gezählt und wie in der Version von 2003 als eine eigene Entität geführt, während diese im Zeitraum von 2012 bis 2019 vorzugsweise den schlecht differenzierten Mammakarzinomen

mit neuroendokriner Differenzierung zugeordnet werden sollten (Tan et al., 2015, Tan et al., 2020).

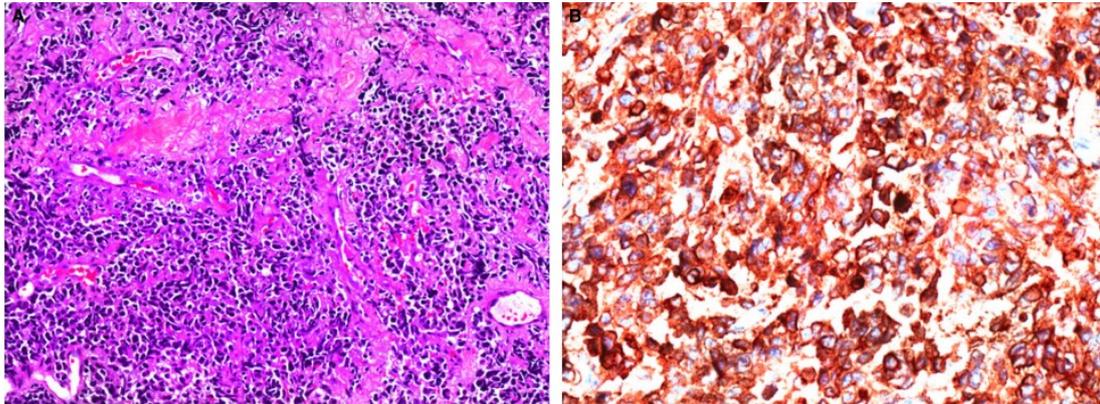


Abb. 2: **Kleinzelliges neuroendokrines Mammakarzinom bestehend aus Tumorzellschnüren mit hyperchromatischen Kernen, Kernpyknose, Kernverformung und spärlichem Zytoplasma** (Tan et al., 2015).

A: Hämatoxylin-Eosin-Färbung, B: Immunhistochemie für Synaptophysin zeigt diffuse zytoplasmatische Reaktivität der Tumorzellen und bestätigt ihre neuroendokrine Natur

1.3.3.3 Ausklammerung der Gruppe des invasiven Mammakarzinoms mit neuroendokriner Differenzierung in der WHO-Version 2019

No special type-Karzinome und bestimmte spezielle Mammakarzinomtypen können neuroendokrine Merkmale aufweisen. Sie werden unter dem Begriff des invasiven Karzinoms mit neuroendokriner Differenzierung zusammengefasst (Bussolati and Badve, 2012, Tan et al., 2020).

Für die Zuordnung zu den invasiven Mammakarzinomen mit neuroendokriner Differenzierung ist ein Nachweis neuroendokriner morphologischer Merkmale hilfreich, jedoch definitionsgemäß nicht zwingend erforderlich. Grundlegend für die Diagnose ist ein immunhistochemischer Nachweis CgA- und/oder SYN-positiver Tumorzellen ohne Mindestvorgabe (Brask et al., 2014). Die histologischen Merkmale und Muster dieser Tumorgruppe entsprechen überwiegend konventionellen Brustkrebssubtypen, die neuroendokrine Expression wird im Einklang mit der WHO-Definition tatsächlich häufig nur durch die Immunhistochemie der neuroendokrinen Marker aufgedeckt (Bogina et al., 2016). Vor diesem Hintergrund revidiert die Autorengruppe der WHO zunächst in einer Übersichtsarbeit im Jahr 2015 sowie anschließend in der aktuellen WHO-Klassifikation von 2019 die Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien von 2012 und spricht die Empfehlung aus, das invasive Mammakarzinom mit neuroendokriner Differenzierung primär gemäß seinem konventionell histologischen Subtyp (z.B. NST (s. Abb. 3), muzinös, solid-papillär) mit der

Ergänzung der neuroendokrinen Differenzierung einzuteilen (Anlauf et al., 2015, Tan et al., 2015, Tan et al., 2020).

Da die Immunhistochemie für neuroendokrine Marker nicht routinemäßig bei allen invasiven Brusttumoren durchgeführt wird, existiert keine exakte Häufigkeitsangabe der neuroendokrinen Differenzierungskomponente in invasiven Mammakarzinomen. Bisher beschrieben ist das Vorkommen einer neuroendokrinen Differenzierungskomponente in bis zu 30 NST- und in zwei *special-type*-Karzinomarten (Bussolati and Badve, 2012). Die beiden speziellen Mammakarzinome, die hyperzelluläre Variante des muzinösen Karzinoms sowie die invasive Form des soliden papillären Mammakarzinoms, machen dabei einen signifikanten Anteil der Gruppe der invasiven Mammakarzinome mit neuroendokriner Differenzierung aus (Bussolati and Badve, 2012).

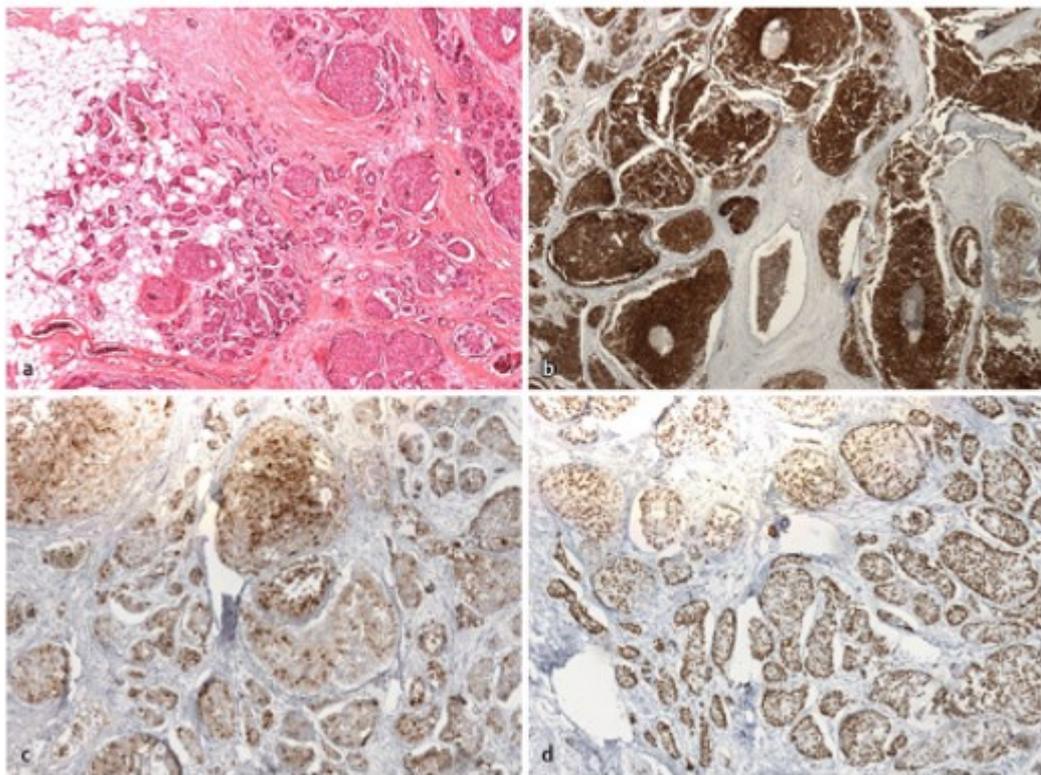


Abb. 3: **Invasives Mammakarzinom *no special type* mit neuroendokriner Differenzierung mit nodulär-insulärem und papillärem Wachstumsmuster (Ki-67-Proliferationsindex = 20 %) (nach WHO 2012, revidiert 2019; früher solides invasives neuroendokrines Mammakarzinom nach WHO 2003)** (Anlauf et al., 2015).

a Hämatoxylin- Eosin- Färbung, b Synaptophysin, c Östrogenrezeptor, d Progesteronrezeptor

1.4 Klinische Präsentation und klinisches Management des neuroendokrinen Mammakarzinoms

1.4.1 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Klinisch existieren keine charakteristischen Merkmale, die auf eine neuroendokrine Differenzierung eines Mammakarzinoms schließen lassen bzw. die Hinweise auf diese liefern (Angarita et al., 2013). Die klinischen Symptome entsprechen vielmehr denen anderer üblich differenzierter invasiver Mammakarzinome (Angarita et al., 2013, Anlauf et al., 2015) und umfassen u.a. palpable Knoten, Kutisveränderungen, Mamillenretraktion, Mamillensekretion, Schwellungen, *Dolor* oder auffällige Mammographien (Adams et al., 2014, Park et al., 2014). Nach dem heutigen Kenntnisstand sind NEC der Mamma nicht mit hereditären Syndromen assoziiert, sondern scheinen als sporadische Neoplasien vorzukommen (Anlauf et al., 2015). Als solche weisen sie meist eine hormonelle Inaktivität auf und besitzen folglich keine Verbindung zu Syndromen. Typische neuroendokrine Symptome im Sinne eines „Karzinoid-syndroms“ wie *Flush* oder Diarrhoe, die durch hormonell wirksame Aminabkömmlinge verursacht werden, fehlen im Allgemeinen. Dennoch konnte, wenn auch nur äußerst selten, eine Assoziation mit Syndromen einer funktionellen Hyperaktivität beim NEMCA beobachtet werden (Anlauf et al., 2015). Beispielhaft zu nennen sind folgende in der Literatur dargestellte Einzelfälle: das Cushing-Syndrom bei ektopter Produktion des adrenocorticotropen Hormons, das Zollinger-Ellison-Syndrom bei Gastrinhypersekretion und das Verner-Morrison-Syndrom bei Hypersekretion des vasoaktiven intestinalen Polypeptids (Cohle et al., 1979, Pelte et al., 2004, Al Saudi et al., 2007, Uchida et al., 2010, Kattan et al., 2011, Maqsood et al., 2017).

Prinzipiell unterscheidet sich die Diagnostik NEMCA nicht von der Diagnostik herkömmlich differenzierter invasiver Mammakarzinome. Analog zum Vorgehen bei üblich differenzierten Brusttumoren impliziert die Diagnostik des NEMCAs daher nach Erhebung der Krankengeschichte (allgemeine, spezielle und Familienanamnese) und vorangegangener gynäkologischer Untersuchung die klinische Examination mit Inspektion und Palpation des Mammaherdes, die Mammasonographie, die Mammographie und die histologische Sicherung, zunächst zumeist mittels Stanz- oder Vakuumbiopsie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Die Mammasonographie sowie Mammographie liefern laut der Mehrheit der Autorenschaft im Allgemeinen keine Besonderheiten und somit keine spezifischen Hinweise auf das Vorliegen eines neuroendokrin differenzierten Tumors (Fujimoto et al., 2007, Adams et al., 2009). Allerdings wurden in einigen Publikationen jedoch durchaus bildmorphologische Charakteristika festgehalten. Die Forschergruppen um Günhan-Bilgen et al. (2003), um Wu et al. (2012), um Jeon et al. (2014) sowie um Park et al. (2014) kommen nach Auswertung ihrer Studien zu dem Schluss, dass sich das NEMCA zwar sehr vielseitig präsentieren kann, dass allerdings einige bildmorphologische Besonderheiten herausgestellt werden können (s.

Tabelle 3): Sonographisch imponiert das NEMCA ihnen zufolge meist als solide runde, teils irreguläre heterogene hypoechogene Masse mit normaler Schallübertragung und unscharfen irregulären oder mikrolobulierten Begrenzungen der Tumormasse (Günhan-Bilgen et al., 2003, Wu et al., 2012, Jeon et al., 2014, Park et al., 2014). Das Fehlen von spikulierten Rändern sowie eine fehlende *posteriore* Signalabschwächung in der sonographischen Darstellung wurde in der Studie von Park et al. gehäuft beobachtet (Park et al., 2014).

Mammographisch präsentiert sich der neuroendokrine Mammaherd entsprechend als hyperdense, runde oder ovale Masse mit einem heterogenen, dichten Parenchymmuster zumeist ohne Mikrokalzifikationen und mit irregulären, teils lobulierten, teils mikrolobulierten scharf, in einigen Beschreibungen auch unscharf, begrenzten Rändern (Günhan-Bilgen et al., 2003, Wu et al., 2012, Jeon et al., 2014, Park et al., 2014). Mikrokalzifikationen können nur selten beobachtet werden (Wu et al., 2012, Jeon et al., 2014). Die genannten Forschergruppen gehen insgesamt von einem spezifischen radiologischen Erscheinungsbild des NEMCAs aus, das ähnliche radiologische Eigenschaften wie NEC des GITs oder der Lunge aufweist.

In der bildgebenden Darstellung sind Parallelen zwischen dem klassischen triple-negativen Mammakarzinom und dem NEMCA zu konstatieren. So stellt sich auch das triple-negative Mammakarzinom analog zu den oben beschriebenen Charakteristika mammographisch dar (Krawczyk et al., 2020).

In der Magnetresonanztomographie (MRT) werden analog zur sono- und mammographischen Darstellung irreguläre Raumforderungen mit unscharfen Rändern beschrieben (Park et al., 2014). Ein MRT wird im Allgemeinen allerdings nicht routinemäßig durchgeführt, da es keine fundierten Hinweise darauf gibt, dass eine MRT-Durchführung zusätzliche Vorteile mit sich bringt (Jochems and Tjalma, 2004).

Die Bildauswertung kann folglich lediglich Anhaltspunkte für eine Verdachtsdiagnose liefern, sodass eine Diagnosestellung ausschließlich auf Grundlage der pathologischen Untersuchungen erfolgt (Anlauf et al., 2015).

Das *Staging* läuft ebenfalls analog zu dem des herkömmlichen Mammakarzinoms ab. Bei einem histologisch gesicherten NEMCA werden bei Risikokonstellation leitliniengemäß Leber, Lunge und Skelett untersucht (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Tabelle 3: Bildmorphologische charakteristische Eigenschaften des NEMCAs laut einiger Autoren

Autoren-schaft	Mammographische Präsentation	Sonographische Präsentation	Magnetresonanztomographische Präsentation
Günhan-Bilgen et al. (2003)	dichte, runde Masse/dichtes, heterogenes Parenchymmuster ohne Mikrokalzifikationen mit überwiegend lobulierten, teils mikrolobulierten Rändern	runde, teils irreguläre hypoechogene Masse mit irregulären oder mikrolobulierten scharf begrenzten Rändern; selten: sehr schwaches <i>posteriores Enhancement</i> , wenn vorhanden	-
Wu et al. (2012)	dichte, unregelmäßige Masse mit irregulären oder mikrolobulierten Rändern, vereinzelte Mikrokalzifikationen	unregelmäßige, heterogene hypoechogene Masse mit normaler Schallübertragung	-
Park et al. (2014)	runde, ovale oder lobulierte hyperdense Masse	solide, irreguläre, echoarme Raumforderung mit unscharfer Begrenzung ohne Nachweis einer <i>posteriores Schallabschwächung</i>	irreguläre Raumforderungen mit unscharfen Rändern
Jeon et al. (2014)	ovale hyper- und isodense Masse teils mit irregulären Rändern, vereinzelt mit Mikrokalzifikationen	ovale oder irreguläre hypo- oder isoechogene Masse mit irregulären, mikrolobulierten oder scharf begrenzten Rändern, teilweise mit Abbildung einer Hypervaskularität in der Dopplersonographie	ovale oder irreguläre Masse mit vorwiegend hyperintensem oder isotensem T2-Signal, <i>medium</i> oder <i>rapid washed-out Enhancement Pattern</i>

1.4.2 Differentialdiagnosen und Ausschluss eines Primarius anderer Lokalisation

Metastasen in der Brust anderer Primärtumoren sind äußerst selten und machen nur einen Anteil von 1-2 % aller Brusttumoren aus (Rubio et al., 1998, Upalakalin et al., 2006, Glazebrook et al., 2011). Dennoch wird der Ausschluss eines Primarius anderer Lokalisation vor der Diagnosestellung eines NEMCAs häufig empfohlen (Gupta et al., 2006, Glazebrook et al., 2011, Angarita et al., 2013).

Typischerweise können hämatologische Neoplasien, Melanome, Lungen-, Ovarial-, Prostata-, Nieren-, Magenkarzinome und neuroendokrine Tumoren anderer Lokalisation in die Brust metastasieren. Differentialdiagnostisch sollten insbesondere beim Vorliegen eines gut differenzierten oder eines gering differenzierten klein- oder großzelligen NECs metastatische Läsionen anderer Primärlokalisierung, vor allem der Lunge und des GITs, bedacht sowie ausgeschlossen werden (Anlauf et al., 2015). In der Literatur sind einige Fälle einer Metastasierung eines NECs in die Brust u.a. aus Dünndarm, Pankreas, Lunge, Niere und Ovarien beschrieben, von denen knapp 40 % initial als primäres Mammakarzinom fehldiagnostiziert wurden (Lee et al., 2016). Dies liegt vor allem daran, dass Metastasen Primärtumoren der Mamma klinisch imitieren und dass ein metastatischer neuroendokriner

Tumor anderer Organe und ein neuroendokriner Primärtumor der Mamma weder mammo-sonographisch, mammographisch noch histologisch voneinander unterschieden werden können (Gupta et al., 2006).

Im Falle eines Auftretens eines „karzinoidartigen“ Symptombildes ist dieses in der Regel zwar nicht mit einem mammären Primarius, sondern mit einer Metastase eines anderweitig lokalisierten neuroendokrinen Primarius assoziiert. Dennoch kann ein mammärer Ursprung allein anhand einer funktionellen endokrinologischen (Hyper-)Aktivität nicht per se ausgeschlossen werden (vgl. Kapitel 1.4.1).

Die immunhistochemischen Differenzierungsmarker werden zudem leitliniengemäß als nicht ausreichend spezifisch beurteilt (Klöppel et al., 2009).

Hilfreich ist es im Falle eines neuroendokrinen Mammaherdes den ER- und PR-Status heranzuziehen, da deren Expression einen mammären Ursprung wahrscheinlich erscheinen lässt (Anlauf et al., 2015). Diagnosespezifisch bzw. -sichernd für NEC der Brust ist die ER-Expression jedoch nicht, da in Tumoren nicht mammären Ursprungs diese ebenso vorgefunden werden kann (Adams et al., 2014). Eine Einschränkung besteht außerdem generell beim kleinzelligen Subtyp des NEMCAs, da insgesamt nur über die Hälfte dieser Variante ER- und PR-positiv sind (Lebeau et al., 2014). Laut *European Neuroendocrine Tumor Society-Consensus* 2012 kann neben den Standardmethoden der Einsatz Somatostatin-rezeptor (SSTR)-basierter Bildgebung bei positivem SSTR-2A-Status hilfreich sein. Auch im Hinblick auf ein mögliches Vorliegen eines neuroendokrinen CUP („*cancer of unknown primary*“) -Syndroms mit axillärer Lymphknotenbeteiligung sollte eine ausgedehnte Primärtumorsuche mittels SSTR-basierter Bildgebung erfolgen (Panareo et al., 2008, Pavel et al., 2012). Bei schlecht differenzierten NEMCA mit negativem SSTR-Status und hoher Proliferationsrate kann dagegen durch eine 18-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie-Computertomographie (FDG-PET-CT) ein Primarius anderer Lokalisation ausgeschlossen werden (Yildirim et al., 2011, Inno et al., 2016). Fundamental für die Identifizierung eines primären NEMCAs ist der histopathologische Nachweis einer assoziierten neuroendokrinen DCIS-Komponente mit zytologischen Ähnlichkeiten wie im invasiven Tumorgewebsanteil (Kawasaki et al., 2012a, Anlauf et al., 2015, Tan et al., 2015). Nur mit dem positiven histologischen Nachweis der *In-situ*-Komponente kann die Diagnose NEMCA definitiv gestellt werden. Fehlt diese, sollten weitergehende Untersuchungen mittels gewebespezifischer Marker durchgeführt werden. So betonen einige Autoren, dass bei einem gut differenzierten NEC die immunhistochemische Analyse spezifischer Peptidhormone, biogener Amine und/oder spezifischer Transkriptionsfaktoren (bspw. *caudal type homeobox 2* (cdx-2) bei intestinalem Primarius, Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1 (ttf-1) bei bronchopulmonalem Primarius und *Insulin gene enhancer protein 1* (islet-1) bei Pankreasprimarius), die in spezifischen NEC-Entitäten exprimiert werden, zum Ausschluss eines primär auswärts der Mamma liegenden NEC sinnvoll ist. Insbesondere NEC, die

häufiger mit intramammären und/oder kutanen Metastasen einhergehen können wie bspw. der serotoninbildende atypische bronchopulmonale Karzinoidtumor oder auch der serotoninbildende neuroendokrine Tumor des Dünndarms, können so identifiziert werden. Letzterer kann bspw. durch den Nachweis des Transkriptionsfaktors *cdx-2* und der Serotoninpositivität identifiziert werden (Gupta et al., 2006, Klöppel et al., 2009, Glazebrook et al., 2011, Anlauf et al., 2015). Andererseits können zur Abgrenzung einer metastatischen Infiltration durch NEC anderer Lokalisationen als mammatypische Marker Cytokeratin 7, das Glykoprotein *Gross cystic disease fluid protein 15* (GCDFP-15) und Mammaglobin, ein sekretorisches, glykolisiertes Protein der Familie der Uteroglobine, herangezogen werden (Tan et al., 2015). Für GCDFP-15 konnte in einer großangelegten Studie eine Spezifität von 96 % und eine Sensitivität von 74 % für den Nachweis eines primären Mammatumors ermittelt werden (Wick et al., 1989). In nur insgesamt 8 % aller primären Mammakarzinome können GCDFP-15 und Mammaglobin nicht nachgewiesen werden (Fritzsche et al., 2007). Folglich wird in einigen Publikationen der generelle Einsatz der beiden mammaspezifischen Gewebemarker GCDFP-15 und Mammaglobin empfohlen (Richter-Ehrenstein et al., 2010).

1.4.3 Therapie

Konkrete und evidenzbasierte Therapieempfehlungen zur Behandlung des neuroendokrinen Mammakarzinoms existieren bisher nicht. Weder nationale noch internationale Leitlinien implizieren bisher Empfehlungen zum klinischen Management dieser seltenen Entität mit zwei Ausnahmen, der aktuellen *European Society for Medical Oncology (ESMO)-Guidelines* sowie der aktuellen WHO-Klassifikation. Die *ESMO-Guidelines* greifen erstmals eine neuroendokrine Differenzierung von Mammakarzinomen auf und heben hervor, dass die neuroendokrine Differenzierung weder prognostische noch therapeutische Konsequenzen hat (Cardoso et al., 2019). Die aktuelle WHO-Klassifikation von 2019 führt ihrerseits an, dass ein Therapieentscheid auf der Basis von Standard-Brustkrebs-Parametern (wie ER- und *human epidermal growth factor receptor 2* (Her2)-Status) gefällt werden sollte (Tan et al., 2020). So entspricht das Therapieregime des NEMCAs in der Regel dem der herkömmlich differenzierten Mammakarzinome.

Der Therapieentscheid wird in Deutschland auf der Basis der Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO), der interdisziplinären Stufe-3-(S3-)Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Senologie und der Empfehlungen der internationalen St.-Gallen-Konsensuskonferenz zur Diagnose und Behandlung des Mammakarzinoms getroffen. Da das Mammakarzinom von Beginn an eine potentiell systemische Erkrankung darstellt, wird ein multimodales Therapiekonzept verfolgt, mit dem kurzfristig nach Diagnosestellung begonnen werden muss.

1.4.3.1 Operative Therapie

Analog den herkömmlich differenzierten Mammakarzinomen stellt die Operation einen zentralen Bestandteil der Therapie dar. Je nach klassischen (*tumor-nodes-metastasis staging*, TNM-Stadium) und immunhistochemischen (*Grading*, Ki-67, Hormonrezeptor (HR)- und Her2-Status) prognostischen und prädiktiven Faktoren findet diese primär oder nach Abschluss der neoadjuvanten Behandlung statt. Das oberste Ziel besteht in der operativen Entfernung des Tumorgewebes *in sano* (R0-Resektion). Für die operative Planung werden Tumorgröße bzw. Brust-Tumor-Volumen, *Staging* sowie individuelle Aspekte wie u.a. Patientenalter und eventuelle Multimorbidität in Zusammenschau bewertet. In Abhängigkeit dieser Faktoren erfolgt die Operation entweder brusterhaltend oder durch ein ablatives Verfahren (radikale oder hautsparende Mastektomie) mit Sentinel-Lymphonodektomie bei klinisch negativer Axilla. Da durch die brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Radiatio der gesamten Mamma äquivalente Überlebensraten wie durch die Mastektomie erzielt werden, ist die BET bei entsprechender Indikation die heutige Standardoperation (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, 2022). In begründeten Fällen (inkomplette Entfernung des Tumors (inklusive intraduktale Komponente) auch nach Nachresektion, inflammatorischem Mammakarzinom (in der Regel auch bei pathologischer Komplettremission), bei Kontraindikationen zur Nachbestrahlung oder bei Patientenwunsch) ist eine Mastektomie gemäß aktueller Leitlinien indiziert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, 2022).

In den meisten gesichteten Fallserien und Fallberichten über das NEMCA erfolgte die operative Therapie analog zu diesem Leitlinienvorgehen bei anderen Formen des Mammakarzinoms. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die operative Therapie aufgrund der neuroendokrinen Differenzierung unterschiedlich ausgeführt werden sollte.

Handelt es sich um ein lokal fortgeschrittenes inoperables oder metastasiertes invasives Mammakarzinom, treten ähnlich wie bei herkömmlichen Mammakarzinomen die palliativen systemischen Maßnahmen in den Vordergrund und die operative Therapie in den Hintergrund (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, 2022).

1.4.3.2 Strahlentherapie

Im Fokus der kurativen Therapien steht neben der Operation die Radiatio, die stadien- sowie risikogruppenadaptiert zum Einsatz kommt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, 2022).

Einige Wissenschaftler bewerteten die Bestrahlung des NEMCAs als wenig effizient und urteilten, dass die Radiatio für den Palliativzustand aufgespart werden sollte (Günhan-Bilgen et al., 2003). Demgegenüber konnte in einer Studie von Wei et al. (2010) ein Benefit der adjuvanten Radiatio in Bezug auf das Langzeitüberleben beim NEMCA registriert werden, jedoch erwies sich die Auswertung als statistisch nicht signifikant (Wei et al., 2010). Da für das NEMCA keine allgemein gültigen Daten für eine Strahlentherapie vorliegen, besitzen die in den Leitlinien festgelegten Vorgaben für die Indikation zur Radiatio der Mamma der Thoraxwand und/oder der Lymphabflussgebiete des herkömmlichen Mammakarzinoms bisher auch ihre Gültigkeit für die neuroendokrin differenzierten Mammakarzinome (Anlauf et al., 2015, Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, 2022).

1.4.3.3 Systemische Therapie

Die systemische Therapie erfolgt üblicherweise ebenso in Übereinstimmung zu der anderer Mammakarzinomformen in Abhängigkeit der prognostischen und prädiktiven Faktoren, wie ER- und PR- sowie Her2-Status, Lymphknotenbefall, Differenzierungsgrad sowie in Abhängigkeit des intrinsischen Subtyps, der beim NEMCA typischerweise den Luminal-Typ A oder B darstellt (Bogina et al., 2016).

Besteht die Indikation zur systemischen Therapie bereits nach stanzbiptischer Untersuchung, wird diese bei aggressiver Tumorbilologie, z.B. beim triple-negativen (fehlende Expression von Steroidhormonrezeptoren und Her2) oder beim Her2-positiven Phänotyp, leitlinienkonform neoadjuvant eingeleitet (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, 2022).

Der ER repräsentiert, wie auch beim üblich differenzierten Mammakarzinom, ein zusätzliches wichtiges Target für die Therapie des NEMCAs. Der Nachweis eines positiven Rezeptorstatus bedingt die endokrine Therapie für mindestens 5 Jahre (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, 2022). Insgesamt stellen sich in den meisten gesichteten Fallserien über 90 % aller NEMCA mit einer starken Expression an PR und ER dar (Anlauf et al., 2015). Die Mehrzahl der Tumorzellen gut differenzierter NEMCA, jedoch nur ca. 50 % bis 70 % schlecht differenzierter kleinzelliger

NEMCA, sind ER- und PR-positiv (Lebeau et al., 2014, Anlauf et al., 2015). Folglich entfällt eine wichtige Therapiesäule häufig bei den schlecht differenzierten Tumoren.

Da NEMCA in der Mehrheit der Fälle Her2-negativ sind (Özdirik et al., 2020), ist die Her2-Antikörpertherapie eine Option, die bei diesem speziellen Mammakarzinomtyp im Allgemeinen unbedeutend ist und nahezu keinen bzw. seltenen Einsatz erfährt.

Des Weiteren existieren Studienhinweise nach denen sich der Einsatz von Cisplatin- und Etoposid-basierten Kombinationschemotherapien positiv auf den Therapieerfolg beim NEMCA auswirken. Vorwiegend beim gering differenzierten NEMCA und hier insbesondere bei vorliegender Metastasierung konnte ein Benefit beobachtet werden (Nawawi et al., 2012, Ochoa et al., 2012). Vor allem beim gering differenzierten SCNEC ist folglich eine Therapieanlehnung an die Therapieschemata des kleinzelligen Bronchialkarzinoms und gering differenzierter extrapulmonaler NEC (G3), die in der Regel eine Cisplatin- und Etoposid-Chemotherapie implizieren, sinnvoll (Jochems and Tjalma, 2004, Latif et al., 2010, Nicoletti et al., 2010, Ochoa et al., 2012, Özdirik et al., 2020).

Aufgrund der bisher noch begrenzten Studienlage zum Cisplatin- und Etoposid-Einsatz beim NEMCA wird die Chemotherapie in der Primärsituation allerdings bisher standardmäßig richtlinienkonform mit den gut erforschten und gleichen Substanzen wie beim klassisch differenzierten Mammakarzinom, maßgeblich anthrazyklin- und taxanbasiert, durchgeführt.

Des Weiteren können entsprechend der SSTR-positiven Karzinome anderer Entitäten die zielgerichtete Biotherapie mit Somatostatin-Analoga (SSA) sowie die Peptidradiorezeptor-Therapie bei vorhandener SSTR-Expression und positivem Metastasenstatus des NEMCAs einen Benefit erzielen (Scaramuzzi et al., 2008, Adams et al., 2014, Anlauf et al., 2015). Für neuroendokrin differenzierte G3-Karzinome werden diese Therapieoptionen jedoch nicht empfohlen (Klöppel et al., 2009).

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass bis zum heutigen Zeitpunkt kein einheitliches, evidenzbasiertes Therapiekonzept für das NEMCA existiert und sich das aktuelle Therapievorgehen in der Regel an den Richtlinien der konventionell differenzierten Mammakarzinomformen sowie teilweise zusätzlich an den Richtlinien der NEC anderer Organsysteme orientiert.

1.4.4 Somatostatinrezeptoren und ihre besondere diagnostische und therapeutische Bedeutung beim neuroendokrinen Mammakarzinom

Bei vielen NEC und so auch beim NEMCA wird häufig ein positiver SSTR-Status bei einer überdurchschnittlichen Rezeptorexpression nachgewiesen. Eine positive SSTR-Expression eröffnet die Möglichkeit einer spezifischen rezeptorgestützten Diagnostik und Therapie (Anlauf et al., 2015).

SSTR werden physiologischerweise in fast allen Geweben, jedoch jeweils unterschiedlich stark exprimiert. Es existieren mindestens fünf Somatostatinrezeptor-Subtypen (SSTR-1, SSTR-2 (Subtyp 2A und 2B), SSTR-3, SSTR-4 und SSTR-5), die zur Familie der G-Proteingekoppelten Rezeptoren gehören (Patel, 1999). Das zyklische aus 14 bzw. 28 Aminosäuren bestehende Peptid Somatostatin, das als Neurotransmitter und Gewebshormon fungiert, bindet an diese Plasmamembran-Rezeptoren und spielt dadurch in einer Vielzahl von endokrinen Wirkungsgefügen eine entscheidende Rolle (Boy et al., 2018). Primär wird Somatostatin von Neuronen des Hypothalamus produziert und endokrin sezerniert. Als Schlüsselrolle in einer wichtigen Hormonachse inhibiert Somatostatin die Sekretion des Wachstumshormons Somatotropin. Die Inhibition des Somatotropins resultiert wiederum in einer verminderten Produktion der Hormone Prolaktin und Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH). Somatostatin spielt zudem eine zentrale Rolle in der Verdauungsregulation und ist im GIT und im Pankreas in den sogenannten D-Zellen lokalisiert. Darüber hinaus wurde eine Somatostatin-Produktion u.a. in der Schilddrüse, im Thymus, in der Niere, der Nebenniere, der Prostata, im peripheren und zentralen Nervensystem sowie in Zellen der Inflammations- und Immunreaktion nachgewiesen (Patel, 1999, Csaba and Dournaud, 2001).

Somatostatin besitzt eine elementare pathophysiologische Bedeutung. Es hemmt nahezu alle Drüsen (Inhibition der Zellsekretion) und kann darüber hinaus das Zellwachstum in verschiedenen physiologischen und pathologisch veränderten Geweben beeinflussen, insbesondere durch Inhibition der Zellproliferation und Induktion der Apoptose (Steffani et al., 2012).

Somatostatin und im Besonderen seine in der Tumorthherapie gezielt eingesetzten hochaffinen und hochpotenten Analoga können die Entwicklung und Progression bzw. Metastasierung SSTR-positiver Tumoren durch direkte Rezeptor-Ligand-Bindung vermittelte Prozesse und durch indirekte Prozesse, unabhängig von der Rezeptorbeteiligung, kontrollieren (Steffani et al., 2012). Die direkten antiproliferativen Effekte bestehen in der Inhibition der Synthese autokriner und parakriner wachstumsfördernder Hormone, in der Suppression der Zellinvasion, in der Hemmung der Mitose sowie in der Induktion der Apoptose (Buscail et al., 1995, Steffani et al., 2012). Indirekte antiproliferative Effekte umfassen die Suppression der Synthese und/oder Freisetzung verschiedener für das Tumorwachstum relevanter Wachstumsfaktoren bzw. wachstumsfördernder Hormone wie bspw. *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1), verschiedene topische Hormone und Botenstoffe der Immunsystemmodulation und der Angiogenese (Grozinsky-Glasberg et al., 2008, Steffani et al., 2012). Spezifische durch die SSTR-Aktivierung ausgelöste Signalkaskaden und ein Zusammenwirken multipler Mechanismen scheinen somit das Tumorwachstum NEC effektiv zu inhibieren (Steffani et al., 2012).

Vorzugsweise die Rezeptortypen 2A und 4 werden in unterschiedlichem Maße in NEMCA exprimiert (Anlauf et al., 2015). Die Überexpression im Tumorgewebe bildet die Basis für SSTR-gestützte Diagnose- und – in ausgewählten Fällen – Therapieverfahren, die aufgrund der Häufigkeit der Überexpression besonders effizient genutzt werden können. Da Somatostatin selbst wegen seines schnellen Abbaus im Blut (Halbwertszeit von ca. 3 Minuten) weder diagnostisch noch therapeutisch eingesetzt werden kann, wurden Analoga wie Lanreotid und Octreotid synthetisiert, die eine höhere Stabilität und somit eine höhere Plasmahalbwertszeit besitzen (Boy et al., 2018). Diese SSA binden insbesondere an den SSTR-2A-Subtyp, der folglich eine spezifische Zielstruktur dieser Substanzen beim NEMCA darstellt (Anlauf et al., 2015). Eine ähnlich hohe Affinität der SSA an den SSTR-5-Subtyp wird ebenfalls in der Literatur beschrieben (Kontogeorgos et al., 2020).

Die positive Korrelation zwischen der SSTR-2A-Expression im Tumorgewebe und der nuklearmedizinischen SSTR-basierten Bildgebung ermöglicht als Ganzkörperdiagnostikmethode die Detektion NEC oder neuroendokriner Residualkarzinome nach vorausgegangener Operation auch in der Mamma, die Detektion eventueller neuroendokriner Metastasen sowie die Beurteilung der Tumorausdehnung. Als Verfahren sind die molekularbildgebende *Single photon emission computed tomography- Somatostatin receptor scintigraphy* (SPECT-SSTRS) und die SSTR-basierte PET-CT zu nennen. Für die Durchführung der SPECT-SSTRS werden die Radiopharmaka 111Indium-Octreotid (OctreoScan®) und Technetium-99m (metastabil)- *hydrazinonicotinamide* (HYNIC)-Octreotid (Tektrotyd) verwendet. Bei der SSTR-PET/CT kommen heutzutage insbesondere die *Tracer* 68Gallium-[DOTA,Tyr3]-octreotid (68Ga-DOTATOC) und 68Gallium-[DOTA,Tyr3,Thr8]-octreotid (68Ga-DOTATATE) zum Einsatz (Panareo et al., 2008, Wang et al., 2008, Miederer et al., 2009, Pavel et al., 2012, Boy et al., 2018). Ein Beispiel für eine SSTR-gestützte SPECT-CT-Fusionsbildgebung zur Detektion neuroendokriner Metastasen im Rahmen des Tumor-*Stagings* bei gesichertem NEMCA ist in Abb. 4 dargestellt.

Bei SSTR-positiven neuroendokrinen Neoplasien anderer Lokalisationen sind die zielgerichtete Biotherapie mit SSA sowie die Peptidrezeptorradiationuklid-Therapie, die in der systemischen oder loko-regionalen intravasalen Injektion eines β -Strahler (in der Regel Yttrium-90 oder Lutetium-177) -markierten SSTR-Liganden (v.a. DOTATOC oder DOTATATE) besteht, inzwischen gut etabliert (Poeppel et al., 2015).

Diese SSTR-basierten Therapien sind im Allgemeinen nebenwirkungsarm und somit gut verträglich. Als frequenteste in der Regel mild auftretende und vorwiegend initiale Nebenwirkungen werden Schmerzen an der Injektionsstelle, Diarrhoe, Steatorrhoe, Flatulenz und abdominale Schmerzen registriert. Diese Nebenwirkungen verschwinden häufig im Verlauf der Therapie. Da SSA auch die postprandiale Sekretion von Cholezystokinin inhibieren und damit die prandiale Kontraktilität der Gallenblase reduziert wird, ist einerseits die Steatorrhoe durch die verminderte Konzentration an Gallensäuren im *Duodenum* und die

Malassimilation zu erklären, andererseits können gehäuft Gallensteine auftreten (Stolk et al., 1993, Arnold et al., 2000).

Bei positivem SSTR-2A-Status der NEMCA, insbesondere für die metastasierten NEMCA, können in Analogie zu ihren Pendanten in der Lunge und im GIT die zielgerichtete Biotherapie mit Somatostatin-Analoga und die Peptidrezeptorradiationuklid-Therapie effektive und gut verträgliche additive Therapieoptionen darstellen (Scaramuzzi et al., 2008, Savelli et al., 2012, Adams et al., 2014, Anlauf et al., 2015).

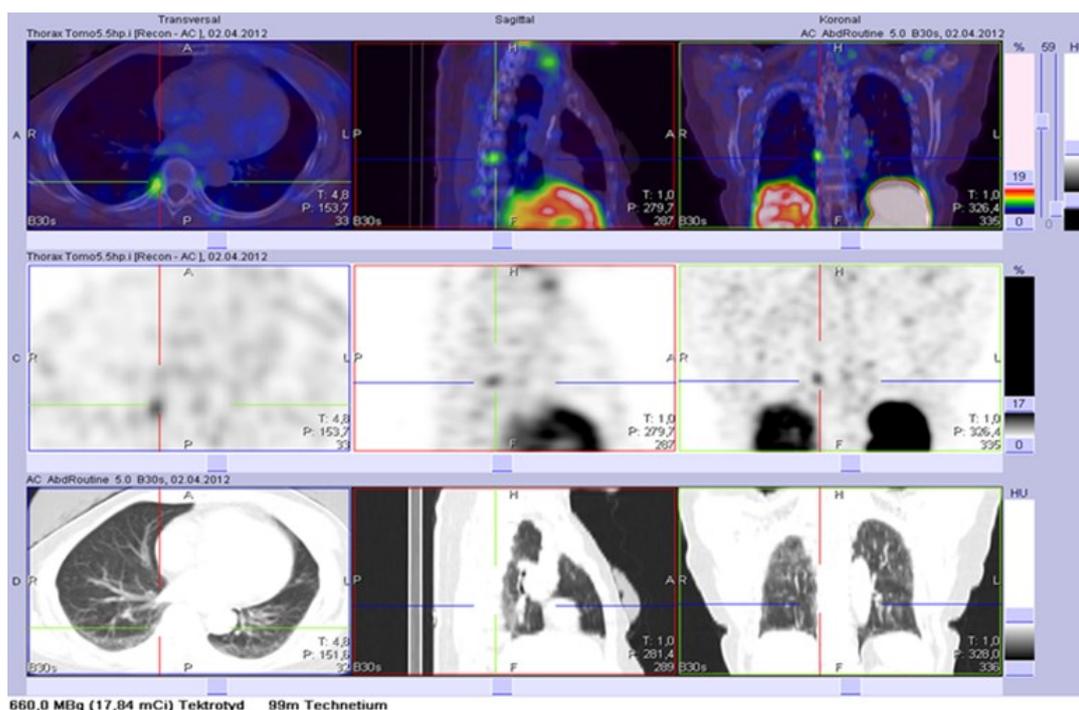


Abb. 4: **Beispiel für eine SSTR-gestützte SPECT-CT-Fusionsbildgebung zur Detektion neuroendokriner Metastasen im Rahmen des Tumorstagings bei gesichertem NEMCA** (Anlauf et al., 2015)

Zustand nach Operation des Primarius Mammakarzinom mit neuroendokriner Differenzierung (nach WHO 2012; revidiert 2019; früher nach WHO 2003: solides neuroendokrines Mammakarzinom); kräftige immunhistochemisch nachgewiesene SSTR-2A-Expression (Score 3 auf einer Skala von 0–3). Die SPECT-CT-Fusionsbildgebung (obere Reihe) zeigt multiple ossäre vertebrale sowie eine sternale Metastase(n), die mit konventioneller CT-Bildgebung (untere Reihe) nicht darstellbar sind. Die mittlere Reihe zeigt die alleinige nuklearmedizinische Rezeptordetektion.

SSTR = Somatostatinrezeptor, SPECT = *single photon emission computed tomography*, CT = Computertomographie, MBq = Megabecquerel, mCi = Millicurie, 99m Technetium = metastabiles Kernisomer von Technetium-99

1.5 Prognose des neuroendokrinen Mammakarzinoms

Ob eine neuroendokrine Differenzierung per se die Prognose des Mammakarzinoms beeinflusst, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Die Autorenschaft berichtet bei unterschiedlichen Kollektivzusammensetzungen teilweise von einer besseren (Rovera et al., 2008), teilweise von einer schlechteren Prognose des NEMCAs

im Vergleich zu herkömmlich differenzierten Mammakarzinomen (Wei et al., 2010, Tian et al., 2011, Zhang et al., 2013, Kwon and Bae, 2015), während weitere Autoren wiederum keine signifikanten Unterschiede des Gesamtüberlebens konstatieren konnten (Makretsov et al., 2003, Van Krimpen et al., 2004, Lopez-Bonet et al., 2008).

Gering differenzierte, hoch proliferative NEMCA scheinen analog zu ihren Pendanten in anderen Organen mit einer ungünstigen Prognose assoziiert zu sein. So wird in einigen Publikationen ein aggressiveres Verhalten, eine stärkere Neigung zu Lokalrezidiven und Fernmetastasen und folglich ein geringeres *disease-free survival* (DFS) und *overall survival* (OS) im Vergleich zu anderen invasiven Mammakarzinomen beschrieben (Wei et al., 2010, Tian et al., 2011, Zhang et al., 2013, Kwon and Bae, 2015). Gestützt wird diese Einschätzung auch durch Studiendaten, wonach die mittlere Überlebenszeit der schlecht differenzierten SCNEC für mehrheitlich chirurgisch und chemotherapeutisch behandelte Patienten lediglich 22 Monate betrug (Ochoa et al., 2012).

Demgegenüber scheinen gut differenzierte NEMCA eine gute Prognose aufzuweisen. Insbesondere gelangt man zu dieser Einschätzung bei Sichtung kleinerer Fallserien mit hohen Anteilen an muzinösen Karzinomen oder ausschließlicher Betrachtung muzinöser NEMCA (Tse et al., 2004, Charfi et al., 2013). Ein Muzinanteil im NEMCA, der laut WHO in 26 % aller NEMCA vorkommt (Ellis et al., 2003), korreliert häufig mit einer hohen Differenzierung. Die Überlebensraten bei NEMCA mit Muzinkomponente sind signifikant höher als bei anderen Subtypen (Diab et al., 1999, Sapino et al., 2001). Hyperzelluläre muzinöse (Typ B) und solidpapilläre Karzinome mit neuroendokriner Differenzierung werden folglich als prognostisch gut bis exzellent eingestuft (Sapino et al., 2001, Ellis et al., 2003). Eine Korrelation zwischen einer besseren Prognose und dem Differenzierungsgrad wurde schon von Sapino et al. (2001) angenommen. Die Patientinnen mit einem G1-Tumor überlebten mindestens 13 Jahre, während alle Patientinnen mit einem G3-Tumor in einem Zeitraum von 6 Jahren verstarben (Sapino et al., 2001).

Anzunehmen ist, dass neben dem histologischen *Grading* als gewichtiger Prognosefaktor weitere Tumoreigenschaften wie Zelltyp, Rezeptorstatus, Tumorgröße sowie Nodalstatus hinzugezogen werden sollten, um Einschätzungen bezüglich der Prognose treffen zu können (Van Krimpen et al., 2004, Bussolati and Badve, 2012, Ochoa et al., 2012, Adams et al., 2014, Brask et al., 2014). Auch die Proliferationsrate des Karzinoms spielt eine prognostische Rolle, so konnte der Einfluss der Wachstumsfraktion Ki-67 auf das Langzeitüberleben beim NEMCA nachgewiesen werden (Tian et al., 2011).

Hervorzuheben ist darüber hinaus, dass unabhängig von diesen klassischen Prognosefaktoren einige großangelegte Studien auch bei Ausschluss des per se mit einer schlechteren Prognose assoziierten SCNEC die neuroendokrine Differenzierung durch

multivariate Analysen als unabhängigen negativen Prognosefaktor herausstellen konnten (Kwon et al., 2014, Wang et al., 2014, Bogina et al., 2016).

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Aufgrund der geringen Inzidenz des NEMCAs verbunden mit der relativ neuen Anerkennung der Diagnose NEMCA durch die WHO im Jahr 2003 ist die Anzahl der in der Literatur präsentierten Fälle relativ begrenzt. Die geringe Aussagekraft kleiner Studien und Falldarstellungen sowie die Verwendung unterschiedlicher Diagnosekriterien bedingt eine nur eingeschränkte therapeutische Relevanz der bisherigen Datenlage (Wei et al., 2010). Folglich bestehen ein Kenntnisdefizit und ein hoher Forschungsbedarf dieser seltenen Entität.

Diese Arbeit soll einen Überblick über die Eigenheiten und den aktuellen Wissensstand der seltenen Tumorentität primäres neuroendokrines Mammakarzinom vermitteln. Anhand eines retrospektiv ermittelten Patientenkollektivs, bestehend aus 30 am Universitätsklinikum Düsseldorf im Zeitraum von 2002 bis 2013 registrierten Patientinnen, sollen klinische Eigenschaften sowie Prognose dargestellt und aufgearbeitet werden. Darüber hinaus sollen unsere Ergebnisse nach einer systematischen Literaturrecherche mit bereits publizierten NEMCA-Studien mit einer vergleichbaren oder größeren Fallzahl verglichen werden.

Insbesondere soll der Frage nach der optimalen Diagnostik und Therapiestrategie für das neuroendokrin differenzierte Mammakarzinom nachgegangen werden, da bisher die Implikation des neuroendokrinen Status für Prognose sowie klinisches Management in der Literatur kontrovers beurteilt wird und somit nicht abschließend geklärt ist.

Da beim metastasierten neuroendokrinen Mammakarzinom auch andere Therapiekonzepte als beim nicht metastasierten neuroendokrinen Mammakarzinom Verwendung finden, sollen die Krankheits- und Therapieverläufe von zwei primär metastasierten NEMCA-Patientinnen des Kollektivs des Universitätsklinikums Düsseldorf exemplarisch expliziter beschrieben werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Kollektiv wurde anhand vorliegender Patientendaten aus dem Brustzentrum und aus dem Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf innerhalb eines Zeitraumes von 2002 bis 2013 retrospektiv ermittelt (vgl. Abb. 5). Das Kollektiv bestand ausnahmslos aus weiblichen Brusttumorpatientinnen.

Einschlusskriterium für die Aufnahme in diese retrospektive Datenanalyse war der diagnostische Grenzwert von > 50 % Synaptophysin- und/oder Chromogranin-A-positiver Tumorzellen, gemäß der WHO-Definition zur Diagnosestellung eines neuroendokrinen Mammakarzinoms von 2003 (Ellis et al., 2003). Kein Fall von undifferenziertem kleinzelligem oder großzelligem neuroendokrinen Mammakarzinom wurde in die Studie einbezogen. Es fanden ausschließlich Primärtumoren der Mamma und keine neuroendokrinen Metastasen anderer Primärtumoren in der Brust Eingang in diese Arbeit.

Entsprechend dieser Ein- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt 30 Patientinnen mit einer neuroendokrinen Neoplasie der Mamma innerhalb des Betrachtungsintervalls identifiziert werden.

Das Patientenkollektiv setzt sich somit wie folgt zusammen (vgl. Abb. 5):

21 Fälle konnten im Rahmen einer retrospektiven Analyse von Anlauf et al. aus dem Jahr 2015 ermittelt werden. Hierfür wurden alle in der Zeit von 2002 bis 2006 *in domo* histologisch gesicherten und therapierten Mammakarzinome (n = 465) mittels systematisch durchgeführter CgA- und SYN-Immunhistochemie gezielt histologisch reevaluiert (Anlauf et al., 2015).

Neben diesen 21 NEMCA-Fällen konnten 9 weitere Fälle des neuroendokrinen Mammakarzinoms durch eine Archivalsuche aufgefunden werden. Hierfür wurden die Tumorkonferenz-Protokolle von allen im Zeitraum 2007 bis 2013 am Brustzentrum der Universitätsklinik Düsseldorf therapierten Mammakarzinom-Patienten (n = 1146) eingesehen. Sofern das histologische Wachstumsmuster eines Tumors auf eine neuroendokrine Differenzierung hinwies, wurde im Betrachtungsintervall stets die immunhistochemische neuroendokrine Markerdiagnostik mittels SYN und CgA zur Diagnosebestätigung durchgeführt. Dieses stellte die Voraussetzung für die Möglichkeit der Selektion der weiteren NEMCA-Fälle aus dem Fallrepertoire des Brustzentrums des Universitätsklinikums Düsseldorf dar.

Zur deskriptiven Zusammenstellung klinischer sowie pathologischer Aspekte der NEMCA-Fälle erfolgte die Analyse der Patientenakten und der digitalen Daten aus dem Krankenhausinformationssystem „Medico“ der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf. Die gesamte relevante Information der neun aus dem Tumorkonferenzrepertoire extrahierten NEMCA-Patientinnen entstammt ausschließlich diesen Quellen. Im Falle der 21

von Anlauf et al. (2015) identifizierten Fälle wurden die pathologischen Daten um die klinischen Daten ergänzt.

Zur Beschaffung fehlender Informationen, vor allem in Hinblick auf die weitere postoperative Betreuung und den aktuellen Gesundheitsstatus, wurde an die Patientinnen und/oder die/den sie jeweils behandelnde/n Ärztin/Arzt ein Nachsorgefragebogen übermittelt. Bei bestehendem Kontaktabbruch trotz weitreichender Recherche bis hin zu den Einwohnermeldeämtern gelten die Patientinnen als *lost to Follow-up* (LTF). Die Ermittlung des Patientenkollektivs wird in Abbildung 5 dargestellt:

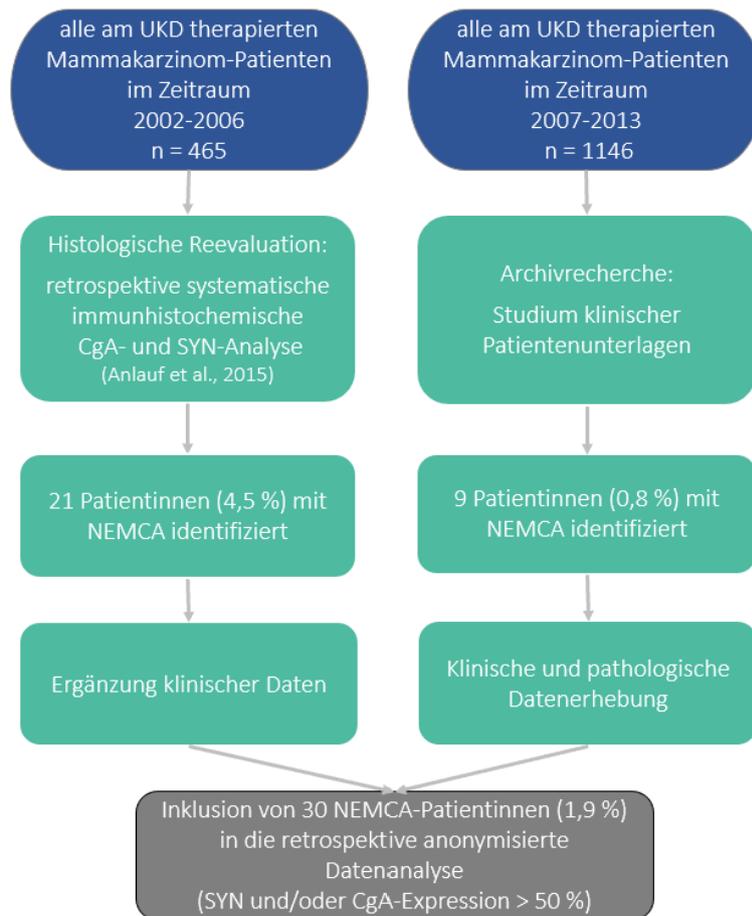


Abb. 5: **Ermittlung des Patientenkollektivs**

NEMCA = neuroendokrines Mammakarzinom/neuroendokrine Mammakarzinome, SYN = Synaptophysin, CgA = Chromogranin A, UKD = Universitätsklinikum Düsseldorf

Im Einklang mit der Deklaration von Helsinki wurde die retrospektive anonymisierte Datenanalyse und die Patientenbefragung im Rahmen der Nachsorgedatenerhebung von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt und ein positives Ethikvotum mit der Studiennummer 4524 (2014 und Amendment 2016) erteilt.

2.2 Erfassungsparameter

2.2.1 Histologische Erfassungsparameter

Neben der neuroendokrinen Markerpositivität und der histopathologischen Morphologie der NEMCA wurden weitere Tumoreigenschaften individuell erfasst. So wurden jeweils die pTNM-Kategorie (Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Metastasenstatus), der histologische Differenzierungsgrad des Tumorgewebes (*Grading*) nach Elston und Ellis (Elston and Ellis, 1991) und die Blutgefäß- oder/und Lymphgefäßinvasion untersucht. Prognostisch und prädiktiv bedeutsame Faktoren wie der Östrogen- und der Progesteron-Rezeptorstatus, der Her2-Status, der Tumorproliferationsindex MIB/Ki-67 und der prozentuale Somatostatinrezeptor-2A-Gehalt wurden ebenfalls analysiert.

Zur immunhistochemischen Erhebung des SSTR-2A-Status wurde der spezifische monoklonale Kaninchen-Antikörper UMB-1 verwendet. Der prozentuale Anteil der membranös gefärbten Zellen im Tumorgewebe wurde mittels eines *Score*-Systems (0 % = *Score* 0, 0-10 % = *Score* 1, 10-80 % = *Score* 2, > 80 % = *Score* 3) klassifiziert.

Der immunhistochemische Nachweis der neuroendokrinen Marker SYN und CgA wurde mit spezifischen monoklonalen Mausantikörpern gegen Synaptophysin (NCL-L-Synap 299, Novocastra, Berlin, Deutschland) und Chromogranin A (MAB 5268, Chemikon, Schwalbach, Deutschland) in einer Verdünnung von 1:100 bzw. 1:1000 durchgeführt. Die Immunfärbung wurde mit Anti-Maus-IgG und *Vectastain Elite ABC (Avidin-Biotin-Complex)* (Firma Vector, Burlingame, CA, USA) durchgeführt.

2.2.2 Klinische Erfassungsparameter

Als klinische Parameter wurden einerseits patientenbezogene, anamnestische Aspekte wie Vorerkrankungen der Mamma, der Menopausenstatus, das Datum der Erstdiagnose, andererseits Diagnosemaßnahmen (klinische Examination, Sonographie, Mammographie, Computertomographie (CT) Thorax/Abdomen und Knochenszintigraphie) sowie angewandte therapeutische Maßnahmen (operative Therapie, Chemotherapie, endokrine Therapie, Bisphosphonatgabe, spezifische Therapie mittels SSA und Radiatio), sofern die Informationen vorlagen, erfasst. Zudem wurden neben dem bereits oben erwähnten Vorhandensein von Metastasen weitere tumorbezogene Aspekte wie die Ausdehnung und die Lokalisation des Tumors festgehalten.

Um die individuellen Therapiekonzepte, die in der metastasierten Situation oft zum Tragen kommen widerzuspiegeln, wurden in dieser Arbeit die Krankheits- und Therapieverläufe der zwei primär metastasierten NEMCA-Patientinnen unseres Kollektivs exemplarisch detaillierter dargestellt.

2.2.3 Überlebensanalyse

Die klinischen Verläufe (das *Outcome*) und somit grundlegende Aspekte wie ein Metastasen- sowie Rezidivaufreten, der Tod der Patientin oder im Falle einer primär metastasierten Situation eine Remission, ein Progress oder eine Stabilisierung der Erkrankung wurden registriert.

Das *Breast cancer-specific disease-free survival* (krankheitsfreies Überleben, DFS) wurde hierbei als Zeitraum in Monaten zwischen der Erstdiagnose und dem Auftreten eines Rezidivs (lokoregionales Rezidiv oder Fernmetastase) oder eines kontralateralen Mammakarzinoms bzw. dem Datum der letzten Nachkontrolle definiert. Die primär-metastasierten Fälle wurden aus der DFS-Analyse ausgeschlossen. Das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) wurde als Zeitspanne zwischen Erstdiagnosezeitpunkt und Tod der Patientin, unabhängig von der Todesursache definiert. Bei Kontaktabbruch wurde in dieser Analyse der letzte Kontakt als Endpunkt der Zeitspanne gesetzt.

2.2.4 Systematische Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde unter Benutzung der Literatur-Datenbank PubMed und der Suchbegriffe „*neuroendocrine mamma tumor*“, „*neuroendocrine carcinoma mamma*“ und „*neuroendocrine breast cancer*“ für den Zeitraum von 2000 bis 2018 durchgeführt und auf englisch- und deutschsprachige Veröffentlichungen begrenzt. Es wurden nur invasive Primärtumoren der Mamma und keine Metastasen anderer Primärtumoren in der Brust berücksichtigt. Weiteres Einschlusskriterium für einen direkten Studienvergleich war zudem die präsentierte Mindestfallanzahl von ≥ 20 NEMCA-Fällen in einer Originalpublikation. Ausgeschlossen wurden diejenigen Studien, die ausschließlich das als aggressiveren Subtyp geltende kleinzellige und das großzellige neuroendokrine Mammakarzinom behandelt haben. Zudem wurden diejenigen Studien, die durch ihre Akzentuierung eine unzureichende Datengrundlage für einen klinisch-pathologischen Vergleich darboten, aus der Analyse ausgeschlossen (bspw. ausschließlich genetische Studien). Das Vorgehen der systematischen Literaturrecherche wird in Abb. 6 veranschaulicht:

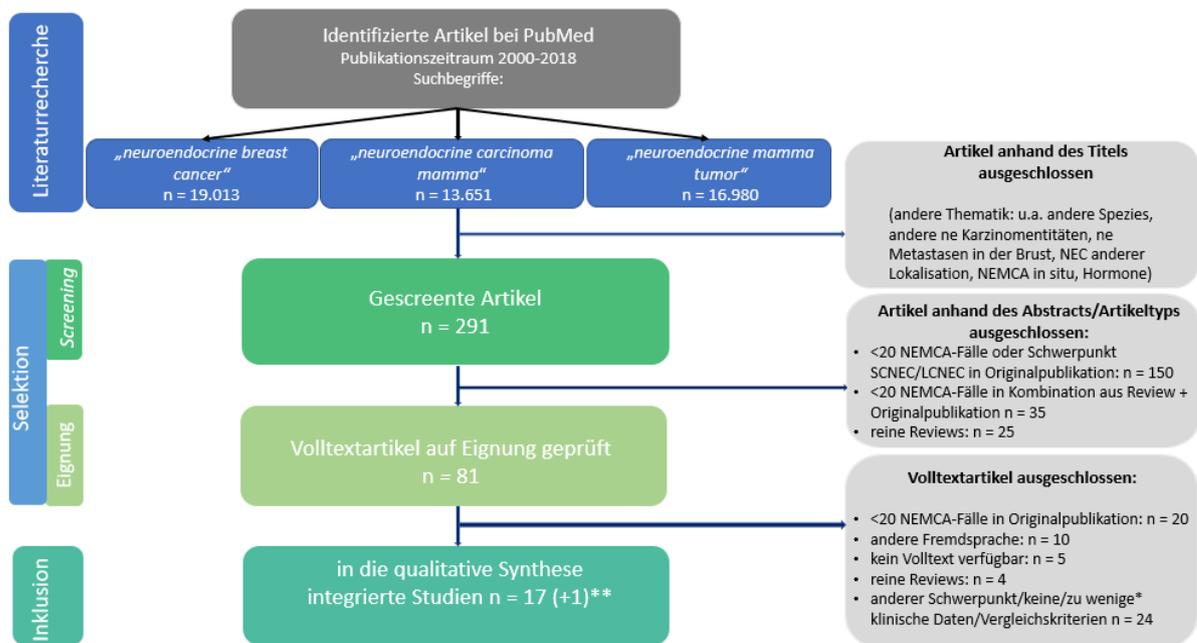


Abb. 6: **Flow Chart** der identifizierten und integrierten Studien in diese Arbeit

ne = neuroendokrin, NEMCA = neuroendokrines Mammakarzinom, NEC = neuroendokrines Karzinom, LCNEC = *large cell neuroendocrine carcinoma*, SCNEC = *small cell neuroendocrine carcinoma*

* ≤ 5 klinische Daten/Vergleichskriterien dargestellt

** Publikation von Anlauf et al. (2015) unter Einbeziehung des in dieser Arbeit präsentierten Teilkollektivs n = 21 Patientinnen

Um trotz der unzureichenden Datenlage in den bisher publizierten Studien bzgl. angewendeter – insbesondere spezifischer SSTR-basierter – Diagnostik- und Therapieverfahren des NEMCAs möglichst einen Informationsgewinn zu erzielen, wurde die systematische Literaturrecherche ausgeweitet. Es wurde hierfür das Selektionskriterium der Patientenzahl reduziert. So wurden hinsichtlich Diagnostik und Therapie bei PubMed-gelistete Studien schon ab einer Fallzahl von ≥ 5 im angegebenen Publikationszeitraum überprüft. Das *Flow Chart* für die Studienselektion wird in der folgenden Abb. 7 dargestellt:

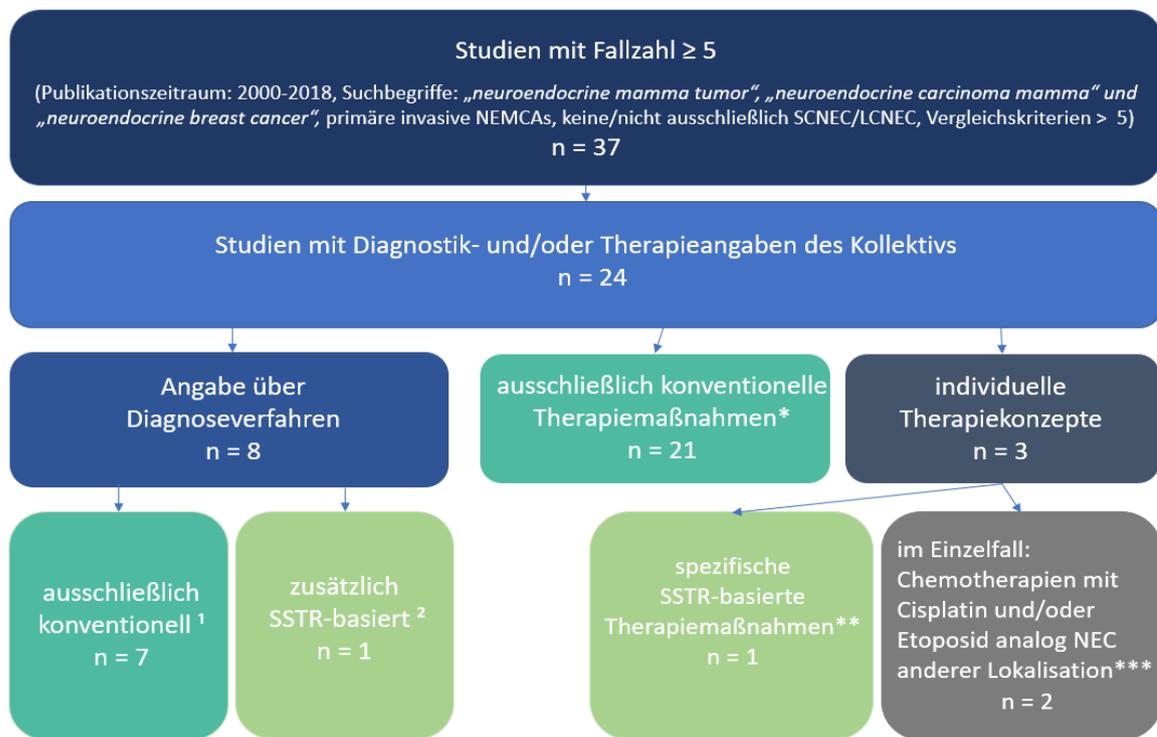


Abb. 7: **Flow Chart: Selektierte Studienanzahl mit beschriebenen Therapie- und Diagnosemaßnahmen im Rahmen der erweiterten Literaturrecherche (Fallzahl ≥ 5)**

24 Studien mit Diagnostik- und/oder Therapieangaben des Kollektivs:

Ng et al. (2002)*, Günhan-Bilgen et al. (2003)¹*, Zekioglu et al. (2003)*, Lopez-Bonet et al. (2008)*, Richter-Ehrenstein et al. (2010)*, **Wei et al. (2010)***, **Riccardi et al. (2011)²****, Yildirim et al. (2011)¹***, Kawasaki et al. (2012c)*, Wu et al. (2012)¹*, Charfi et al. (2013)¹*, **Rovera et al. (2013)¹***, **Zhu et al. (2013)***, Brask et al. (2014)*, **Cloyd et al. (2014)***, Jeon et al. (2014)¹*, **Park et al. (2014)¹***, **Wang et al. (2014)***, **Bogina et al. (2016)***, Li et al. (2017)*, **Roininen et al. (2017)***, Yang et al. (2017)***, **Kelten Talu et al. (2018)***, Lavigne et al. (2018)*

(dick unterlegte Studien entsprechen den 11 Studien mit einer Fallzahl ≥ 20, die auch in der hier durchgeführten Studienanalyse aufgenommen wurden)

Die den Studien nachfolgenden Hochzahlen und Sternchen geben an in welchen Studien jeweils die Diagnostik (¹ ausschließlich analog den Empfehlungen für das konventionell differenzierte Mammakarzinom, ² zusätzlich SSTR-basiert) und in welchen Studien jeweils die Therapiemaßnahmen (* ausschließlich analog den Empfehlungen für das konventionell differenzierte Mammakarzinom, ** spezifisch SSTR-basiert, *** spezielle Chemotherapien) beschrieben wurden.

MCA = Mammakarzinom, NEMCA = neuroendokrines Mammakarzinom, SSTR = Somatostatinrezeptor, NEC = neuroendokrines Karzinom, SCNEC = *small cell neuroendocrine carcinoma*, LCNEC = *large cell neuroendocrine carcinoma*

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 25 für Microsoft Windows 10. Die *Follow-up*-Analyse des Patientenkollektivs wurde mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens berechnet und graphisch dargestellt. P-Werte < 0,05 wurden als signifikant bewertet.

2.4 Angewendete Software

- Microsoft Excel für Office 365 MSO (16.0.11328.20286) 32-bit
- SPSS Version: SPSS_25-64_Bit-Windows.exe (695 MB)

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeit neuroendokriner Differenzierung im untersuchten Gesamtkollektiv

Während anhand des Kollektivs, das von Anlauf et al. retrospektiv untersucht wurde, eine Häufigkeit von 4,5 % neuroendokrin differenzierter Mammakarzinome ermittelt werden konnte (unter 465 Fällen invasiver Mammakarzinome aus dem Zeitraum 2002 bis 2006 befanden sich 21 Fälle eines NEMCAs) (Anlauf et al., 2015), wurde im Rahmen der Archivrecherche aus einer Gesamtzahl von 1146 am Universitätsklinikum Düsseldorf im Zeitraum 2007 bis 2013 therapierten Fällen mit invasivem Mammakarzinom lediglich ein Anteil an NEMCA von 0,8 % ermittelt (vgl. Abb. 5).

Da bei der Gesamtkollektivgröße von 1611 Krankheitsfällen mit invasivem Mammakarzinom folglich insgesamt 30 NEMCA-Patientinnen identifiziert werden konnten, ergab sich eine Inzidenz von 1,9 % NEMCA-Fällen im gesamten Betrachtungsintervall von 2002 bis 2013 am Universitätsklinikum Düsseldorf (vgl. Abb. 5).

3.2 Klinische und pathologische Daten des untersuchten Kollektivs

3.2.1 Altersverteilung und Menopausenstatus

Das Erkrankungsalter lag zwischen 28 und 84 Jahren, mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 61,6 und einem Altersmedian von 61,5 Jahren (s. Tabelle 4 und Tabelle 7). Die Mehrzahl der Patientinnen mit der Diagnose neuroendokrines Mammakarzinom befand sich in einem fortgeschrittenen Alter ($\geq 6.$ Lebensdekade; (56,7 %)). Nimmt man eine Einteilung nach Altersgruppen vor, so ergibt sich, dass zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nur 16,7 % der Patientinnen < 50 Jahre alt waren, während 50 % zwischen 50 und 69 Jahre und 33,3 % > 70 Jahre alt waren. 24 der 30 Patientinnen (80 %) waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose postmenopausal und 6 (20 %) prämenopausal (s. Abb. 8 und Tabelle 7). In der folgenden Tabelle 4 wird die Altersverteilung des untersuchten Kollektivs dargestellt:

Tabelle 4: **Alter der Patientinnen im Kollektiv** (n = 30)

Median (in Jahren)	Mittelwert (in Jahren)	Standard- abweichung (in Jahren)	Minimum (in Jahren)	Maximum (in Jahren)
61,5	61,6	11,733	28	84

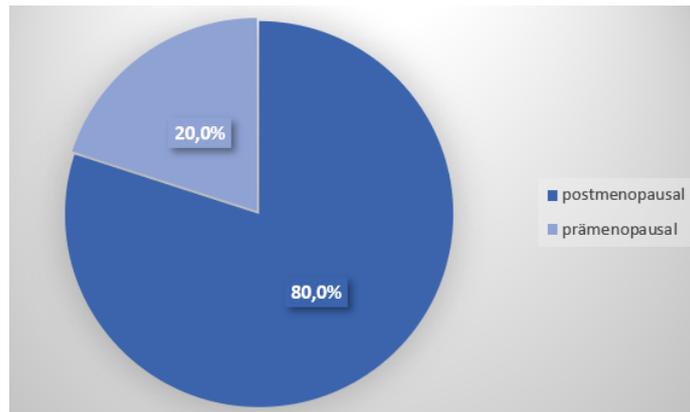


Abb. 8: **Menopausenstatus der Patientinnen im Kollektiv** (n = 30)

3.2.2 Initialdiagnosen

Die Initialdiagnosen der 30 ermittelten NEMCA des Kollektivs stellen sich folgendermaßen dar: 17 Mammakarzinome (56,7 %) wurden initial als invasiv duktales Mammakarzinom, 4 als muzinöses Mammakarzinom (13,3 %), ein Karzinom als invasiv lobuläres Mammakarzinom (3,3 %) und ein weiteres als gemischtes invasiv lobuläres und invasiv duktales Karzinom (3,3 %) diagnostiziert (vgl. Tabelle 5). In insgesamt 7 Fällen (23,3 %) des Kollektivs wurde initial die Diagnose NEMCA gestellt.

Tabelle 5: **Initialdiagnosen der 30 NEMCA**

Initialdiagnose	Anzahl	%
Invasiv duktales Mammakarzinom (IDC)	17	56,7
Invasiv lobuläres Mammakarzinom (ILC)	1	3,3
Gemischtes IDC + ILC	1	3,3
Muzinöses Mammakarzinom	4	13,3
Neuroendokrines Mammakarzinom	7	23,3

3.2.3 Vorerkrankungen der Mamma

Im Kollektiv trat bei 3 Patientinnen (10 %) eine vorherige Mammaneoplasie auf. So wurde ein kontralaterales Mammakarzinom (rechts) bereits 47 Jahre vor dem aktuellen Diagnosezeitpunkt bei einer Patientin diagnostiziert und mittels Mastektomie und Axilladisektion therapiert, jedoch ist unbekannt, ob eine neuroendokrine Differenzierung des Mammakarzinoms damals vorlag. Bei einer weiteren Patientin des Kollektivs wurde 3 Jahre vor der Diagnose des NEMCAs ein kontralaterales multifokales Mammakarzinom

(ypT2mypN3aM0G2) diagnostiziert, welches damals neoadjuvant chemotherapiert und nach erfolgter Ablatio mammae mit Axilladissektion adjuvant bestrahlt sowie endokrin therapiert wurde. Kurz vor der Diagnose des NEMCAs wurden ossäre und pulmonale Fernmetastasen des erstaufgetretenen duktales Mammakarzinoms diagnostiziert.

Ein NEMCA-Fall im Kollektiv stellte eine Rezidivdiagnose dar: Die Patientin wies 11 Jahre zuvor auf der ipsilateralen Seite (rechts) ein multizentrisches DCIS (pTispN0M0G2) auf. Dieses wurde mittels hautsparender Mastektomie operativ entfernt. Das nachfolgend auftretende invasive Lokalrezidiv erwies sich als multifokales NEMCA.

3.2.4 Klinische Symptome

Im Kollektiv wurden keine symptomatischen Besonderheiten im Vergleich zum konventionellen Mammakarzinom registriert. So konnten bspw. bei 22 Patientinnen des Kollektivs (73,3 %) Knoten in der Mamma palpirt werden. Darüber hinaus wurden in zwei Fällen jeweils Hauteinziehungen registriert. In einem Fall (3,3 %) trat eine blutige Mammillensekretion auf. Bei einer Patientin äußerte sich eine fortgeschrittene Tumorerkrankung, die eine ubiquitäre Knochenmarkskarzinose (in Stammskelett, Extremitäten, Schädel) mit sich zog, durch eine Panzytopenie. Durch intrakranielle Metastasen tauchten infolge der Infiltration des *Nervus opticus* Sehsymptome auf. Bei genannter Patientin traten zudem weitere Komplikationen wie Wirbelkörperfrakturen auf.

Bei keiner Patientin des Kollektivs traten spezielle Symptome in Form einer funktionellen endokrinologischen Hyperaktivität bzw. eines funktionell aktiven NEC auf.

3.2.5 Tumorlokalisation

Für die Verteilung der Lokalisation der NEMCA im Kollektiv ergab sich in 16 Fällen (53,3 %) ein linksseitiger, in den übrigen 14 Fällen (46,7 %) ein rechtsseitiger Befund (s. Tabelle 7; Abb. 9).

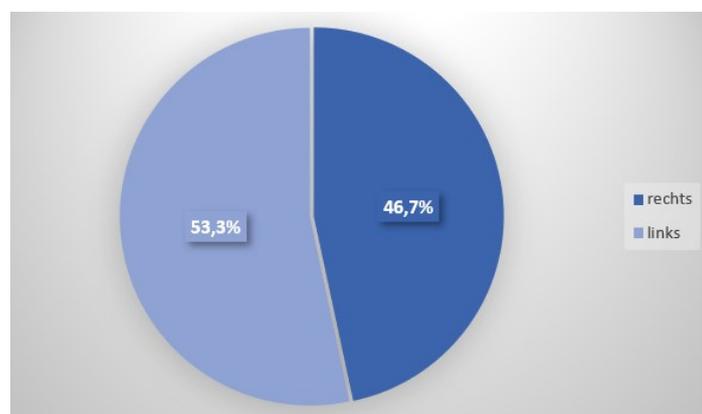


Abb. 9: Lokalisation der neuroendokrinen Mammakarzinome im Kollektiv (n = 30)

3.2.6 Zweitkarzinome

Zwei Patientinnen des Kollektivs (6,7 %) wiesen bei Diagnosestellung ein Zweitkarzinom in Form einer kontralateralen Neoplasie der Mamma auf. Während in einem Fall bereits ein invasives Stadium in Form eines invasiv duktales Mammakarzinoms vorlag, konnte in dem anderen Fall ein DCIS nachgewiesen werden. In beiden Fällen lag keine neuroendokrine Differenzierung vor.

3.2.7 Multizentrität / Multifokalität / *In-situ*-Komponente

Zwei Fälle eines multizentrischen Mammakarzinoms (NEMCA + DCIS + invasiv lobuläres Karzinom und NEMCA + DCIS) wurden im Kollektiv diagnostiziert. Darüber hinaus wurden fünf multifokale NEMCA (16,7 %) im Kollektiv diagnostiziert.

Eine zusätzliche *In-situ*-Komponente wurde in insgesamt 12 Fällen (40 %) identifiziert.

3.2.8 TumorgroÙe

Die TumorgroÙe (T-Stadium) betrug 0,4 cm bis zu 16,8 cm (s. Tabelle 7). 17 Tumoren (56,7 %) wurden als pT2, 9 Tumoren (30 %) als pT1 klassifiziert, darunter befand sich ein rpT1-Stadium (vgl. Vorerkrankungen der Mamma). Ein Tumor (3,3 %) entsprach dem T3-, zwei weitere dem T4-Stadium (6,7 %). In einem Fall lag keine Angabe zur TumorgroÙe vor.

3.2.9 Nodalstatus

In dieser Fallserie wiesen 12 der untersuchten 30 Mammakarzinome (40 %) initial einen Lymphknotenbefall auf (s. Tabelle 7). Diese Zahl setzt sich aus 8 der Tumoren (66,7 %) im N1-Stadium, ein Tumor im N2- (8,3 %) und 3 Tumoren (25 %) im N3-Stadium zusammen.

16 Tumoren des Kollektivs (53,3 %) wurden als N0 klassifiziert. 2 Tumoren (6,7 %) wurden als Nx deklariert, da die regionären Lymphknoten nicht beurteilt werden konnten.

3.2.10 Tumorstadium

Die Tumorstadienverteilung im Kollektiv, wie in Tabelle 6 und Tabelle 7 gelistet, sah folgendermaßen aus: in 7 Fällen (23,3 %) lag ein Stadium I, in 15 Fällen (50 %) ein Stadium II, in 4 Fällen (13,3 %) ein Stadium III und in 3 Fällen (10 %) ein Stadium IV vor.

In einem Fall (3,3 %) konnte bei einem Nodalstatus Nx und fehlender Angabe der TumorgroÙe (Tx) keine Stadienangabe getroffen werden (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Tumorstadienverteilung im Kollektiv nach der *Union for International Cancer Control (UICC)*

Tumorstadium	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
0	0	0
I	7	23,3
II	15	50,0
III	4	13,3
IV	3	10,0
Keine Angabe	1	3,3

3.2.11 Grading

Im untersuchten Kollektiv konnte in 20 Fällen (66,7 %) ein mäßiger histologischer Differenzierungsgrad (G2) des Tumorgewebes diagnostiziert werden. Acht Tumoren (26,7 %) erwiesen sich als schlecht bzw. gering differenzierte Tumoren mit hohem Malignitätsgrad (G3). Lediglich 2 Tumoren (6,7 %) konnten als G1 klassifiziert werden (vgl. Tabelle 7). Einen Überblick über die prozentuale Verteilung des *Gradings* im Kollektiv liefert Abb. 10:

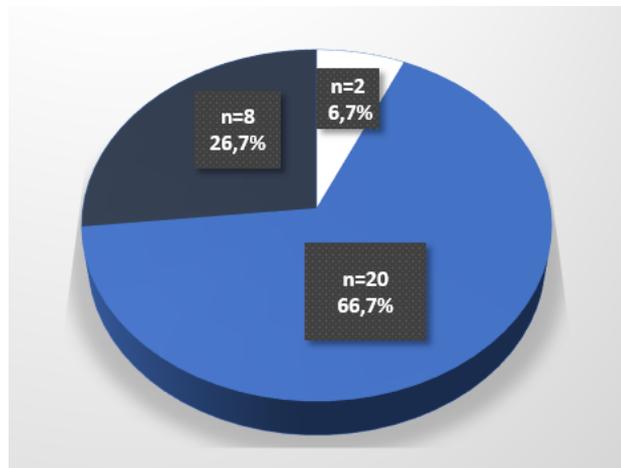
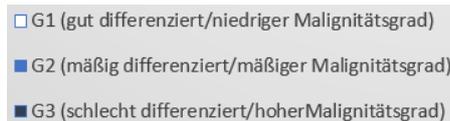


Abb. 10: Überblick über die prozentuale Verteilung des histologischen *Gradings* im Kollektiv (n = 30)



3.2.12 Proliferationsmarker Ki-67

Sieben Tumoren des Kollektivs (23,3 %) wiesen mit < 15 % einen niedrigen Score des Proliferationsmarkers Ki-67 auf, weitere 8 Tumoren (26,7 %) einen mittleren Score von 15-

29 %. Ein hoher Score von ≥ 30 % des Ki-67 wurde im vorliegenden Kollektiv bei insgesamt 13 der 30 Karzinome (43,3 %) festgestellt (s. Tabelle 7). Darunter waren alle 8 der Tumoren (26,7 %) mit einem histologischen Differenzierungsgrad G3 vertreten.

Insgesamt wurden durch die immunhistochemische Anfärbung des Tumorgewebes und Bestimmung der Ki-67-Proliferationsfraktion Werte von 1 bis 70 % ermittelt.

In zwei Fällen (6,7 %) konnte den Patientenunterlagen keine Angabe zur Ki-67-Proliferationsfraktion entnommen werden (s. Tabelle 7).

3.2.13 Rezeptorstatus

In 90 % der Fälle lag eine ausgeprägte positive ER-Expression vor. Nur 10 % (3 Fälle) der hier diskutierten NEMCA waren ER-negativ. Die Rate der PR-Expression im untersuchten Kollektiv lag bei 76,7 % (23 Fälle). Bei 23,3 % der Fälle (7 Tumoren) wurde ein negativer PR-Status diagnostiziert. Weiterhin waren 28 Tumoren (93,3%) Her2-negativ, nur 6,7 % (2 Tumoren) besaßen zusätzlich zum positiven HR-Status auch eine Her2-Positivität. Insgesamt waren 2 Karzinome (6,7 %) des Kollektivs triple-negativ.

In Abb. 11 ist die numerische Verteilung des ER-, PR- und Her2-Status verdeutlicht.

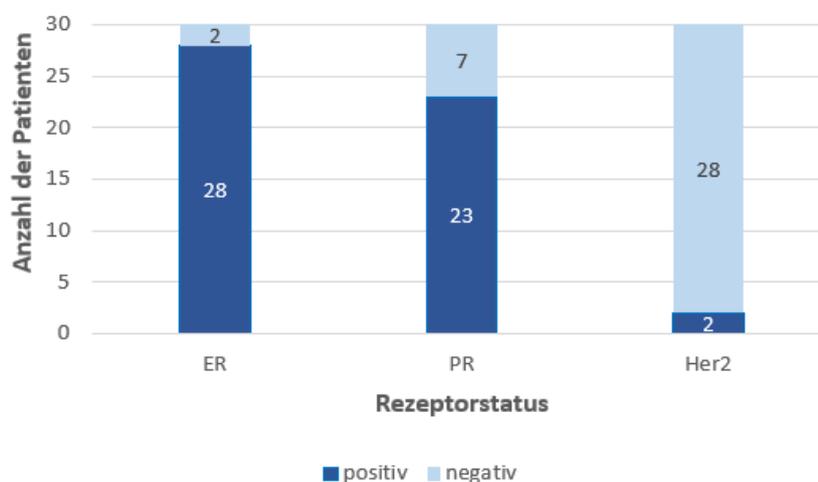


Abb. 11: **Rezeptorstatus der Patientinnen im Kollektiv** (n = 30)

ER = Östrogenrezeptor, PR = Progesteronrezeptor, Her2 = *human epidermal growth factor receptor 2*; Angaben innerhalb der Säulen stellen die numerischen Angaben dar

3.2.14 Immunhistochemische Subtypen

Die Verteilung der immunhistochemischen Subtypen im Kollektiv war, wie in Abb. 12 veranschaulicht, folgendermaßen: Der Hauptanteil mit 19 von 30 Tumoren (63,3 %) war Luminal B Her2-negativ. Der Luminal A-Subtyp war insgesamt sechsmal (20 %), der Luminal B Her2-positiv-Typ war lediglich zweimal (6,7 %) und der Her2-positive Subtyp kein einziges

Mal im Kollektiv repräsentiert. Weiterhin konnte zu einem Tumor (3,3 %) lediglich die Angabe Luminal A- oder Luminal B negativer Her2-Subtyp gemacht werden, da in diesem Fall der Ki-67-Status nicht ermittelt wurde. Die zwei übrigen Tumoren im Kollektiv (6,7 %) waren triple-negativ.

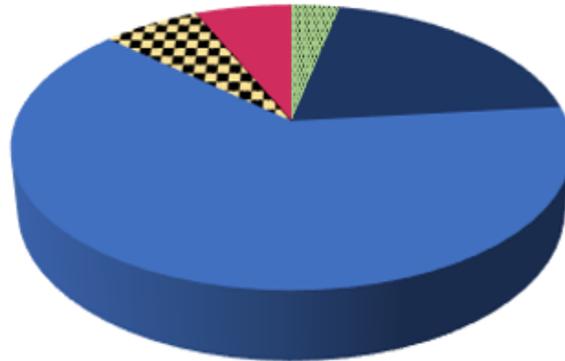


Abb. 12: **Intrinsische Subtypen im Kollektiv** (n = 30)

Für die Unterscheidung zwischen Luminal A- und Luminal B-Subtyp wurde im Einklang mit der St.-Gallen-Konsensus-Konferenz 2011 der Grenzwert von 14 % für den Proliferationsmarker Ki-67 verwendet (Goldhirsch et al., 2011).

■ Luminal-Typ, jedoch keine Unterscheidung zwischen Luminal A und B getroffen (keine Ki67-Ermittlung): 1 (3,3%)

■ Luminal A: 6 (20%)

■ Luminal B Her2 negativ: 19 (63,3%)

■ Luminal B Her2 positiv: 2 (6,7%)

■ Her2 positiv (non-luminal): 0 (0%)

■ Trippelnegativ: 2 (6,7%)

3.2.15 Primärer Metastasenstatus

Bei insgesamt 3 von 30 Fällen (10 %) lag bei Diagnosestellung des NEMCAs ein positiver Metastasenstatus vor.

Zweimal wurde ein primär metastasiertes NEMCA diagnostiziert: In ersterem Fall bestand initial nach einer histologisch gesicherten neuroendokrin differenzierten Knochenmarkskarzinose der Verdacht auf ein Zweitkarzinom bzw. einen anderen Primarius; dieser konnte jedoch durch einen Octreoid-Scan ausgeräumt werden. In dem zweiten Fall konnte mittels Octreotid-Scan in den multiplen ossären, pulmonalen und mediastinalen *Foci* eine gesteigerte Octreotidanreicherung als Hinweis auf eine neuroendokrine Differenzierung der Metastasen dargestellt werden.

Die ossären und pulmonalen Metastasen einer dritten Patientin (3,3 %) waren nicht neuroendokrin differenziert, sondern traten als Fernrezidiv eines 3 Jahre zuvor aufgetretenen und primärtherapierten kontralateralen invasiv-duktales Mammakarzinoms auf (vgl. Abschnitt Vorerkrankungen der Mamma).

3.2.16 Peritumorale Gefäßinfiltration

Eine peritumorale Lymphgefäßinvasion (L1) der Tumorzellen konnte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose histologisch in 10 (33,3 %) der hier dargestellten Fälle nachgewiesen werden. Ein prozentueller Wert von 6,7 % (2 Fälle) wurde zudem für eine Gefäßinfiltration (V1) ermittelt.

3.2.17 Residualtumor

28 von 30 Patientinnen (93,3 %) wurden im Rahmen der Behandlung operiert. Postoperativ wurde der erforderliche R0-Status in 96,7 % der operierten Fälle direkt erzielt. Lediglich in einem Fall war eine zweite Operation notwendig aufgrund nicht sicher im Gesunden entfernten Tumorausläufern der dorsalen, pectoralen Absetzung im Abladat R1 (Faszie). Nach erfolgter Nachresektion konnten auch in diesem Fall tumorfreie Resektionsränder erzielt werden.

Die klinischen und pathologischen Daten der 30 Patientinnen des Untersuchungskollektivs am Universitätsklinikum Düsseldorf sind in der folgenden Tabelle 7 zusammengefasst:

Tabelle 7: Klinisch-pathologische Parameter des untersuchten Kollektivs

Pat	Alter	Menop.-status	Seite	TNM	Tumorgröße (cm)	Grading	Stadium	ne Marker		Rezeptorstatus					Ki-67 (%)	IHS
								SYN (%)	CgA (%)	ER ¹	PR ¹	Her2 ²	SSTR 2A ³			
													Score	%		
1	61	post	re	T1N0M0	1,8	G2	IA	>90	60-70	+	+	+	2	60	35	BHer2+
2	46	prä	re	T4N1M1	10,0	G2	IV	100	100	+	+	-	1	<10	20	BHer2-
3	73	post	re	T2N0M0	3,0	G1	II A	100	0	+	+	-	0	0	2	A
4	74	post	li	T2N1M0	4,5	G2	II B	90	90	+	+	-	0	0	<10	A
5	84	post	li	T2N0M0	2,9	G2	II A	>90	n.e.	+	+	-	2	60	9	A
6	62	post	li	T3N0M1	9,0+0,3	G2	IV	90-100	0	+	+	-	3	90	25	BHer2-
7	53	post	li	T2N1M0	2,6	G3	II B	60-70	0	+	-	-	1	10	50	BHer2-
8	72	post	re	TxNxM0	k.A.	G2	k.A.	100	20	+	+	-	2	70	30	BHer2-
9	51	post	re	T1N0M0	1,2	G2	IA	>90	80-90	+	+	-	0	0	30	BHer2-
10	50	prä	re	T2N0M0	2,7	G2	II A	100	70	+	+	-	3	90	70	BHer2-
11	42	prä	re	T2N3M0	4,5	G2	III C	80-100	80-100	+	+	-	0	0	20	BHer2-
12	38	prä	li	T2N0M0	2,1	G3	II A	>5	>90	-	-	-	0	0	50	TNBC.
13	53	post	re	T2N3M1*	2x 3,5	G2	IV	80-100	80	-	-	-	k.A.	k.A.	k.A.	TNBC
14	81	post	re	T4NxM0	16,8	G3	III	80	0	+	+	-	3	90	40	BHer2-
15	80	post	li	T2N3M0	4,0	G3	III C	100	5-10	+	+	-	0	0	90	BHer2-
16	70	post	li	T1N0M0	1,5	G2	IA	100	5	+	+	-	0	0	30	BHer2-
17	55	post	li	T2N0M0	2,8	G3	II A	>90	70	+	+	-	2	60	k.A.	**
18	48	prä	re	T1N0M0	0,9	G2	IA	100	n.e.	+	+	-	k.A.	k.A.	15	BHer2-
19	62	post	li	T2N1M0	2,5	G2	II B	100	>90	+	+	-	0	0	20	BHer2-
20	83	post	li	T2N0M0	2,2	G3	II A	90	0	+	-	-	0	0	40	BHer2-
21	72	post	li	T1N0M0	1,2	G2	IA	>90	>60-80	+	+	-	2	30	50	BHer2-
22	56	post	re	T1N1M0	1,5+0,7	G2	II A	60	0	+	+	-	0	0	25	BHer2-
23	28	prä	re	T1N2M0	1,3	G3	III A	60	30-40	+	-	-	1	10	40	BHer2-
24	51	post	li	T2N1M0	2,9	G2	II B	50-60	20-30	+	+	-	0	0	25	BHer2-
25	68	post	re	T2N1M0	2,6	G3	II B	95	30	+	+	-	2	20	30	BHer2-
26	60	post	li	T1N0M0	1,4	G2	IA	90	n.e.	+	+	-	k.A.	k.A.	1	A
27	81	post	re	T2N0M0	3,0	G2	II A	30	100	+	-	-	0	0	10	A
28	56	post	re	T2N0M0	2,3	G2	II A	>90	60-70	+	-	-	2	30	20	BHer2-
29	69	post	li	T1N0M0	0,4	G2	IA	100	100	+	+	-	0	<1	5	A
30	69	post	li	T2N1M0	2,5	G1	II B	100	60	+	+	+	3	>90	5	BHer2+

Pat = Patientin, Menop.status = Menopausenstatus, post = postmenopausal, prä = prämenopausal, k.A. = keine Angabe, re = rechts, li = links, cm = Zentimeter, ne Marker = neuroendokrine Marker, CgA = Chromogranin A, SYN = Synaptophysin, ER = Östrogenrezeptor, PR = Progesteronrezeptor, Her2 = *human epidermal growth factor receptor 2*, SSTR = Somatostatinrezeptor, Ki-67 = Zellproliferationsmarker Ki-67, IHS = Immunhistochemischer Subtyp, BHer2- = Luminal B/Her2-negativer Subtyp, BHer2+ = Luminal B/Her2-positiver Subtyp, A = Luminal A-Subtyp, TNBC = Triple-negativer Subtyp;

*M1-Status, jedoch Metastasen ausgehend von vorherigem nicht neuroendokrin differenzierten kontralateralen Mammakarzinom, ** = keine Unterscheidung zwischen Luminal A- und Luminal B/Her2-negativer Subtyp möglich, da keine Ki-67-Angabe

¹ ER/PR-Positivstatus (+): in allen hier dargestellten Positiv-Fällen waren die Tumorzellen signifikant > 10 % angefärbt

² Der Her2-Score liegt in beiden Positiv-Fällen bei 3+ und ist somit eindeutig positiv (+): > 30 % aller Zellen sind definitionsgemäß stark angefärbt/tragen vermehrt Her2-Rezeptoren

³ prozentualer Anteil der membranös gefärbten Zellen im Tumorgewebe; SSTR-Score-System: 0 % = Score 0, 0-10 % = Score 1, 10-80 % = Score 2, > 80 % = Score 3

3.3 Relevante Parameter für die neuroendokrine Identifizierung im untersuchten Kollektiv

3.3.1 Synaptophysin und Chromogranin A

Die Expressivität SYN- und CgA-positiver Tumorzellen im Kollektiv ist in Tabelle 7 dargestellt und in Tabelle 8 zusammengefasst: In dem hier präsentierten Kollektiv fanden wir keine Fälle einer alleinigen CgA-Expression vor. Folglich wiesen alle 30 Mammakarzinome (100 %) eine positive Expression des neuroendokrinen Markers SYN auf. 28 Karzinome (93 %) wiesen eine SYN-Positivität von > 50 % auf. Eine sehr hohe SYN-Expression (80-100 %) konnte in 23 der 30 Fälle (76,7 %) beobachtet werden.

Die Rate der CgA-Positivität im untersuchten Kollektiv liegt bei 70 % (21 Fälle). In der Hälfte aller Fälle (15 NEMCA) konnte der Grenzwert > 50 % einer positiven CgA-Expression ermittelt werden. Während in 6 Fällen (20 %) ein Fehlen der CgA-Expression nachgewiesen wurde, wurde in 3 Fällen (10 %) keine Ermittlung des Identifikationsmarkers durchgeführt.

Eine Koexpression von > 50 % beider spezifischer neuroendokriner Marker in den Tumorzellen wurde in insgesamt 12 Fällen (40 %) des Kollektivs registriert (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8: Verteilung der SYN- und CgA-Positivität im Kollektiv

Neuroendokrine Marker	n (%)
Chromogranin A	
> 50 % positive Tumorzellen	15 (50)
1-50 % positive Tumorzellen	6 (20)
negativ/k.A.	6 (20) /3 (10)
Synaptophysin	
> 50 % positive Tumorzellen	28 (93,3)
1-50 % positive Tumorzellen	2 (6,7)
negativ	0 (0)
CgA- und SYN-Positivität in > 50% der Tumorzellen	
ja	12 (40)
nein	18 (60)

CgA = Chromogranin A, SYN = Synaptophysin, k.A. = keine Angabe

3.3.2 SSTR-2A-Status

Der SSTR-2A-Status wurde bei 27 der 30 Patientinnen untersucht. Für eine Expression des SSTR-2A im Tumorgewebe ergab sich in 14 von 27 Fällen (51,9 %) ein positiver Befund (s. Tabelle 7 und Tabelle 9).

In 8 der 14 SSTR-2A-positiven Fälle (57,1 %) lag eine hohe Rezeptordichte von über 60 % vor. Bei vorliegendem Positivstatus wurde ein Score von 1 dreimal (21,4 %), ein Score von 2 siebenmal (50 %) und ein Score von 3 viermal (28,6 %) registriert. In all diesen letztgenannten 4 Fällen lag die SSTR-2A-Expressionsrate bei mindestens 90 % der Tumorzellen. Es wurde insgesamt eine Spanne der Expressivität von weniger als 10 % bis zu über 90 % registriert (vgl. Tabelle 7). Eine Übersicht über die Verteilung des SSTR-2A-Status im Gesamtkollektiv liefert die folgende Tabelle 9:

Tabelle 9: **SSTR-2A-Status des Kollektivs** (n = 30)

SSTR-2A-Status	n (%)
negativ	13 (43,3)
Score 1	3 (10)
Score 2	7 (23,3)
Score 3	4 (13,3)
nicht evaluiert	3 (10)

SSTR = Somatostatinrezeptor;

SSTR-Score-System: prozentualer Anteil der membranös gefärbten Zellen im Tumorgewebe: 0 % = Score 0, 0-10 % = Score 1, 10-80 % = Score 2, > 80 % = Score 3

3.4 Angewandte Diagnoseverfahren und Diagnostikresultate im untersuchten Kollektiv

Bei allen 30 Patientinnen des Untersuchungskollektivs erfolgte die Diagnostik und Therapie nach den jeweils aktuellen S3-Leitlinien/AGO-Empfehlungen analog zum Vorgehen bei nicht neuroendokrin differenzierten Mammakarzinomen. Es wurde routinemäßig zunächst die klinische Untersuchung beider Brüste, die Mammographie, die Sonographie mit histologischer Sicherung durch Stanz- oder Vakuumbiopsie sowie, je nach klinischem Stadium, das *Staging* durch weitere bildgebende Verfahren wie die CT Thorax/Abdomen und die Knochenszintigraphie durchgeführt. In Tabelle 10 ist die bildgebende Diagnostik der 30 Patientinnen aufgelistet.

In der sonographischen Darstellung stellte sich das Karzinom im Untersuchungskollektiv regelmäßig als hypoechogener, teilweise inhomogener solider Herd, der zum Teil unscharfe irreguläre Randbezirke aufwies, dar. Mammographisch wurden die Befunde als runde (50 %), ovale (36,7 %) oder teilweise lobulierte (13,3 %) hyperdense Masse beschrieben. Mikrokalzifikationen wurden in 4 der 30 Fälle (13,3 %) beschrieben.

Bei insgesamt 26 der 30 Patientinnen (86,7 %) wurden Unterlagen über eine Skelettszintigraphie in den Patientenakten vorgefunden. Eine Dokumentation über durchgeführte CTs konnte in 23 Fällen (76,7 %) den Akten entnommen werden (s. Tabelle 10).

In 5 von 30 Fällen (16,7 %) wurde als additives spezifisches Diagnoseverfahren eine SSTR-basierte Bildgebung (4x Octreotid-Szintigraphie, 1x Tectrotyd-Szintigraphie) im Rahmen der *Staging*-Untersuchungen eingesetzt (s. Tabelle 10). Diese lieferte einen gezielten Erkenntnisgewinn über die Tumorausdehnung, -lokalisation und über eventuelle neuroendokrine Metastasen.

In 3 der 5 Fälle (60 %) wurde die zusätzliche Untersuchung (vgl. Tabelle 10: Patientin 5, 25, 30) bei positivem SSTR-2A-Status und bestehendem Verdacht auf einen Primarius anderer Lokalisation durchgeführt, dieser Verdacht wurde in keinem der 3 Fälle bestätigt.

In den beiden weiteren der 5 Fälle (40 %) (s. Tabelle 10: Patientin 2, 6) konnten, wie in Kapitel „Primärer Metastasenstatus“ (s. S. 43 f.) beschrieben, Metastasen identifiziert bzw. ihre Ausdehnung sichtbar gemacht und ihre neuroendokrine Differenzierung bestätigt werden: So ergaben sich in dem einen Fall neben dem Signal des Octreotid-speichernden Primärtumors in der Mamma Hinweise auf eine Octreotid-speichernde diffuse Knochenmarksinfiltration sowohl im Stammskelett als auch in den Extremitäten und im Schädel. Es konnte mittels der SSTR-basierten Bildgebung eine massive ubiquitäre Knochenmarkskarzinose sichtbar gemacht werden. Zusätzlich konnten Zeichen einer Octreotid-speichernden lymphogenen mediastinalen Metastasierung ausgemacht werden.

In dem zweiten Fall wurden mittels Tectrotyd-Szintigraphie im Rahmen des präoperativen *Stagings* multiple pulmonale und mediastinale *Foci* mit für Metastasen typischer gesteigerter Octreotidanreicherung identifiziert (vgl. Kapitel „Primärer Metastasenstatus“). Die Verlaufskontrollen bei dieser Patientin erfolgten nach operativer und systemischer Therapie mittels Octreotid-Scan und DOTATOC PET/CT (vgl. Tabelle 10: Patientin 6).

Tabelle 10: Angewandte Diagnoseverfahren im untersuchten Kollektiv

Patientin	Bildgebende Diagnostik				
	Mamma-sonographie	Mammographie	CT Thorax/Abdomen*	Skelettszintigraphie	SSTR-basiert
1	+	+	+		
2	+	+	+	+	Octreotid-Sz
3	+	+	+	+	
4	+	+	+	+	
5	+	+	+	+	Octreotid-Sz
6	+	+	+	+	Tectrotyd-Sz; Octreotid-Sz (FU), DOTATOC-PET/CT (FU)
7	+	+	+	+	
8	+	+	+	+	
9	+	+		+	
10	+	+	+	+	
11	+	+	+	+	
12	+	+		+	
13	+	+	+	+	
14	+	+	+	+	
15	+	+	+	+	
16	+	+	+	+	
17	+	+	+	+	
18	+	+	+	+	
19	+	+	+	+	
20	+	+	+		
21	+	+		+	
22	+	+	+	+	
23	+	+	+	+	
24	+	+	+	+	
25	+	+	+	+	Octreotid-Sz
26	+	+			
27	+	+		+	
28	+	+			
29	+	+		+	
30	+	+	+	+	Octreotid-Sz

SSTR = Somatostatinrezeptor, CT = Computertomographie, PET = *Positronen-Emissions-Tomographie*, Sz = Szintigraphie, FU = *Follow-up*-Untersuchung;

* bei denjenigen Patientinnen, bei denen kein CT des Thorax/Abdomen durchgeführt wurde, jedoch Indikation zum *Staging* bestand, wurde eine Röntgen-Thoraxaufnahme und eine Abdomensonographie durchgeführt

3.5 Angewandte Therapiemaßnahmen im untersuchten Kollektiv

3.5.1 Lokale Therapie

Die operative Entfernung des Tumors erfolgte je nach Tumorstadium brusterhaltend oder durch Mastektomie mit Entfernung der axillären Lymphknoten. Bei 28 von 30 Patientinnen (93,3 %) wurde eine operative Therapie durchgeführt. Von diesen 28 Patientinnen wurden 13 (46,4 %) brusterhaltend operiert und 15 (53,6 %) abladiert. In den zwei der abladierten Fälle (13,3 %), bei denen zeitgleich ein kontralaterales Mammakarzinom diagnostiziert wurde, wurde eine bilaterale Mastektomie vorgenommen (vgl. Tabelle 11: Patientin 6, 10).

Zudem befand sich unter den abladierten Fällen eine an fortschreitender Demenz vom Alzheimer-Typ leidende und dadurch pflegebedürftige Patientin mit drohendem hirnorganischen Durchgangs-Syndrom durch Narkoseeinwirkung. Bei dieser Patientin wurde nach der Diagnosestellung des NEMCAs zunächst ein operativer Eingriff abgelehnt, dieser

erfolgte jedoch im späteren Verlauf der Erkrankung in Form einer Mastektomie, da eine primär systemische Therapie keine wesentliche Besserung erbrachte.

Nicht operiert wurden in Summe 2 der 30 Patientinnen des Kollektivs (6,7 %): eine Stadium-IV-Patientin sowie eine Patientin, bei der zwar eine *Ablatio mammae* geplant war, jedoch aufgrund einer zu hohen Komorbidität und infolgedessen eines zu hohen kardiovaskulären Risikos diese letztlich nicht durchgeführt werden konnte.

17 von 30 Patientinnen (65,7 %) wurden im Rahmen der Primärtherapie des NEMCAs bestrahlt, davon wurde 13-mal die Mamma bei Brusterhalt (76,5 %) und einmal die Thoraxwand inklusive Lymphabflusswege bei großem, multifokalem Tumor (pt2m (4,5cm)) und positivem Nodalstatus pN3a (10/13) nach erfolgter Mastektomie (5,9 %) bestrahlt. Eine der bestrahlten Patientinnen des Kollektivs war primär metastasiert, eine weitere kurz vor Diagnose des NEMCAs sekundär nicht neuroendokrin metastasiert, sodass in diesen beiden Fällen (11,8 %) eine palliative Strahlentherapie der Metastasen bzw. der rechten Brustwand, der rechten Supraklavikulargrube und der Metastasen erfolgte. Weiterhin wurde bei einer multimorbiden Patientin (5,9 %), bei der keine Mastektomie möglich war, eine primäre Bestrahlung der Mamma und der Lymphabflussgebiete durchgeführt.

Insgesamt fand eine palliative Radiatio im fortschreitenden Krankheitsverlauf aufgrund eines sekundären Metastasenauftretens in 5 Fällen des Untersuchungskollektivs (16,7 %) Anwendung (1x Lymphknoten-, 1x Lymphknoten- und Fernmetastasen und 3x Fernmetastasen).

3.5.2 Systemische Therapie

Insgesamt unterzogen sich 14 der 30 Patientinnen des Kollektivs (46,7 %) einer Chemotherapie. Es kamen, wie in Tabelle 11 dargestellt, anthrazyklin- und taxanhaltige Schemata zum Einsatz.

In 10 Fällen (33,3 %) handelte es sich um eine adjuvante, in einem Fall (3,3 %) um eine neoadjuvante und in 3 Fällen (10 %) um eine palliative Therapiemaßnahme (s. Tabelle 11). Bei 2 der Palliativ-Fälle wurde die Chemotherapie im Rahmen der Primärtherapie durchgeführt, in dem dritten Fall wurde eine adjuvante Chemotherapie initial von der Patientin abgelehnt, nach einem Fern- und Thoraxwandrezidiv unterzog sie sich jedoch einer palliativen Chemotherapie. Bei einem Her2-positiven Tumor des Kollektivs wurde eine Indikation zur Chemotherapie gestellt, allerdings war deren Durchführung aufgrund einer Leberzirrhose CHILD C (Child-Pugh-Klassifikation C = geringe Leberfunktion) mit rezidivierender hepatischer Enzephalopathie und Thrombozytopenie nicht möglich. In 4 weiteren Fällen wurde eine Chemotherapie seitens der Patientin abgelehnt (s. Tabelle 11).

3.5.2.1 Endokrine Therapie

Eine antihormonelle Therapie erfolgte bei 90 % des Kollektivs (27 der 30 Patientinnen). Bei zwei bereits mehrfach erwähnten multimorbiden Patientinnen war eine endokrine Therapie nicht möglich, bei einer weiteren Patientin lag bei einem negativen HR-Status (triple-negatives NEMCA) keine Indikation für eine antiöstrogene Therapie vor. Demgegenüber erhielt die andere Patientin mit triple-negativem NEMCA eine antiöstrogene Therapie im Zusammenhang mit ihrer vorherigen kontralateralen Mammakarzinomerkkrankung.

Insgesamt 4 der 5 prämenopausalen Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom nahmen nach einer bei ihnen durchgeführten adjuvanten Chemotherapie 20 mg Tamoxifen täglich über 5 Jahre ein. In 2 Fällen wurde zusätzlich eine Suppression der Ovarialfunktion durch eine zwei- bzw. vierjährige Gabe von *Gonadotropin-Releasing-Hormone-Analoga* erzielt. Eine weitere sich in der Prämenopause befindliche Patientin mit fortgeschrittenem metastasiertem NEMCA wurde endokrin mit Fulvestrant therapiert.

Bei den postmenopausalen Patientinnen wurden Aromatasehemmer der 3. Generation (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) eingesetzt, entweder als sofortige Therapiemaßnahme (*upfront*) insgesamt über 5 Jahre (10 Patientinnen, 37 %) oder nach erfolgter Tamoxifengabe. In insgesamt 12 Fällen der 27 endokrin therapierten Fälle (44,4 %) erfolgte das letztbeschriebene sequenzielle Schema. Ein Fall war darunter bei dem 4 ½ Jahre nach dem NEMCA ein kontralaterales invasiv-duktales Her2-positives Karzinom auftrat. Somit wurde in diesem Fall nach einer Tamoxifengabe auf Exmestan und Trastuzumab umgestellt.

3.5.2.2 Antiresorptive Therapie

Eine Bisphosphonattherapie erfolgte in 5 Fällen (16,7 %) bei Vorliegen einer ossären Metastasierung. In zwei der fünf Fälle wurden zum Erstdiagnosezeitpunkt des NEMCAs ossäre Metastasen diagnostiziert, in den drei anderen Fällen traten die ossären Metastasen im *Follow-up* auf. Die Applikation von Zolderonsäure (1x), Ibandronat (3x) bzw. Pamidronat (1x) erfolgte jeweils als Kurzinfusion im Intervall von drei bis vier Wochen.

3.5.2.3 Spezifische Therapie mit Somatostatin-Analoga

Die spezifische systemische Therapie mittels der SSA Lanreotid bzw. Octreotid wurde in 2 der 30 dargestellten Fälle (6,7 %) durchgeführt. In einem Fall verstarb die Patientin (Patientin 30) jedoch nach nur fünf Monaten nach Diagnosestellung, sodass postoperativ lediglich eine Octreotid-Therapie mit der Anfangsdosis 0,05 mg Octreotid subkutan einmal täglich eingeleitet werden konnte. Diese wurde bei dieser Patientin bei stark positivem SSTR-2A-Status (> 90 %

positive Tumorzellen (*Score* von 3), vgl. Tabelle 7) des Tumors geplant, da weder eine übliche antihormonelle Therapie noch eine konventionelle Chemotherapie bei Leberzirrhose CHILD C mit rezidivierender hepatischer Enzephalopathie, Thrombozytopenie und Diabetes mellitus möglich war.

Bei der anderen Patientin (Patientin 6) handelte es sich um ein bilaterales metastasiertes Mammakarzinom (primär metastasiertes NEMCA/invasiv-duktales Mammakarzinom). Die Patientin erhielt bei einem SSTR-2A-*Score* von 3 (90 % positive Tumorzellen, vgl. Tabelle 7) des NEMCAs als SSA-Therapie Lanreotid in Form von Somatuline Autogel 60 mg subkutan jeweils alle 28 Tage parallel zur Chemotherapie. Auch nach der Chemotherapie wurden die Somatuline, wie in Kapitel 3.7 beschrieben, weiter verabreicht. Dadurch konnte eine lange Phase der Vollremission erzielt werden. Nach dem Auftreten neuer Knochenmetastasen wurde die Somatuline Autogel-Dosis auf 120 mg alle 28 Tage erhöht, wodurch wiederum ein Therapieerfolg erzielt wurde. Die therapeutischen Maßnahmen werden in der Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Therapie des untersuchten Kollektivs

Pat	Therapie					
	OP	Radiatio	Chemo	Anti-ER	BP	SSA
1	BET+SLE	+	-	+	-	-
2	/	+ (p)	7x Epi mono (p)	+	+	-
3	BET+SLE	+	Ablehnung neoadj. Chemo bei Wunsch nach BET	+	-	-
4	ME	Ablehnung, nach RD: + (p)	Ablehnung; nach RD: 2x Pac (p)	+	+	-
5	ME	-	-	+	-	-
6	ME (bds)	- /+ kontralat.	6xPac + Bevacizumab (p)	+	+	Lanreotid
7	BET+SLE	+	3xFEC → 3xDoc	+	-	-
8	n.d.	+	-	-	-	-
9	BET+AD	+	Ablehnung	+	-	-
10	ME (bds)	-	6xFEC	+	-	-
11	ME	+	4xDox → 4xC → 4xPac	+	-	-
12	BET+AD	+ /später + (p)	6xFEC	-	-	-
13	ME	+ (p)	neoadj. 4x EC → 4x Doc	+	+	-
14	ME	-	n.d.	+	-	-
15	ME+LKD	-	n.d.	+	-	-
16	ME+SLE	- /später + (p)	Ablehnung	+	+	-
17	BET+SLE	+	4xEC	+	-	-
18	ME	-	6xFEC	+	-	-
19	BET+AD	+	-	+	-	-
20	BET+SLE	+	-	+	-	-
21	ME	-	-	+	-	-
22	BET+SLE	+	3xFEC → 3x Doc	+	-	-
23	BET+AD	+	4xEC → 12 x Pac	+	-	-
24	BET+AD	+	3xFEC → 3x Doc	+	-	-
25	ME	-	-	+	-	-
26	BET+SLE	+	-	+	-	-
27	ME	-	Ablehnung	+	-	-
28	ME+SLE	-	3xFEC → 3x Doc	+	-	-
29	BET+SLE	+	-	+	-	-
30	ME	-	n.d.	n.d.	-	Octreotid

Pat = Patientin, BET = brusterhaltende Therapie, bds = beidseitig, AD = Axilladissektion, SLE = Sentinellymphonodoektomie, LKD = Lymphknoten-*Debulking*, ME = Mastektomie, Anti-ER = antiöstrogene Therapie, BP = Bisphosphonate, SSA = Somatostatin-Analoga, Chemo = Chemotherapie: neoadj. = neoadjuvant, Epi mono = Epirubicin mono, Doc = Docetaxel, Pac = Paclitaxel, F = 5-Fluorouracil, E = Epirubicin, C = Cyclophosphamid; BP = Bisphosphonate, RD = Rezidivdiagnose, p = palliativ, n.d. = nicht durchführbar

3.6 Überlebensdaten des untersuchten Kollektivs

3.6.1 Gesamtüberleben

Die Überlebensdaten konnten in 29 Fällen nachverfolgt werden. Eine Patientin des Kollektivs mit Zustand nach Mammakarzinom vor 3 Jahren wurde aus der *Follow-up*-Analyse ausgeschlossen, sodass die Überlebensdaten von 28 NEMCA in die OS-Analyse einbezogen wurden (s. Tabelle 12).

Das mediane *Follow-up* des Kollektivs betrug 52 Monate (*range* 3-170 Monate).

In Summe starben 10 der 28 nachverfolgten Patientinnen (35,7 %) im Beobachtungszeitraum. 5 dieser Patientinnen verstarben an den Folgen der Tumorerkrankung (*dead of disease*, DOD), in den anderen 5 Todesfällen konnte die Todesursache nicht näher spezifiziert werden bzw. war diese unbekannt (*dead not otherwise specified*, D-NOS) (vgl. Tabelle 12).

Die mediane Überlebenszeit der 28 Patientinnen nach Erstdiagnose betrug 109 Monate (95%-Konfidenzintervall (95% CI): 80-138 Monate). Die 5-Jahres-Überlebensrate des nachverfolgten Kollektivs liegt dem Kaplan-Meier-Schätzer nach bei 68,7 % mit einem Standardfehler von 0,093. Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan Meier ist in der folgenden Abb. 13 graphisch dargestellt.

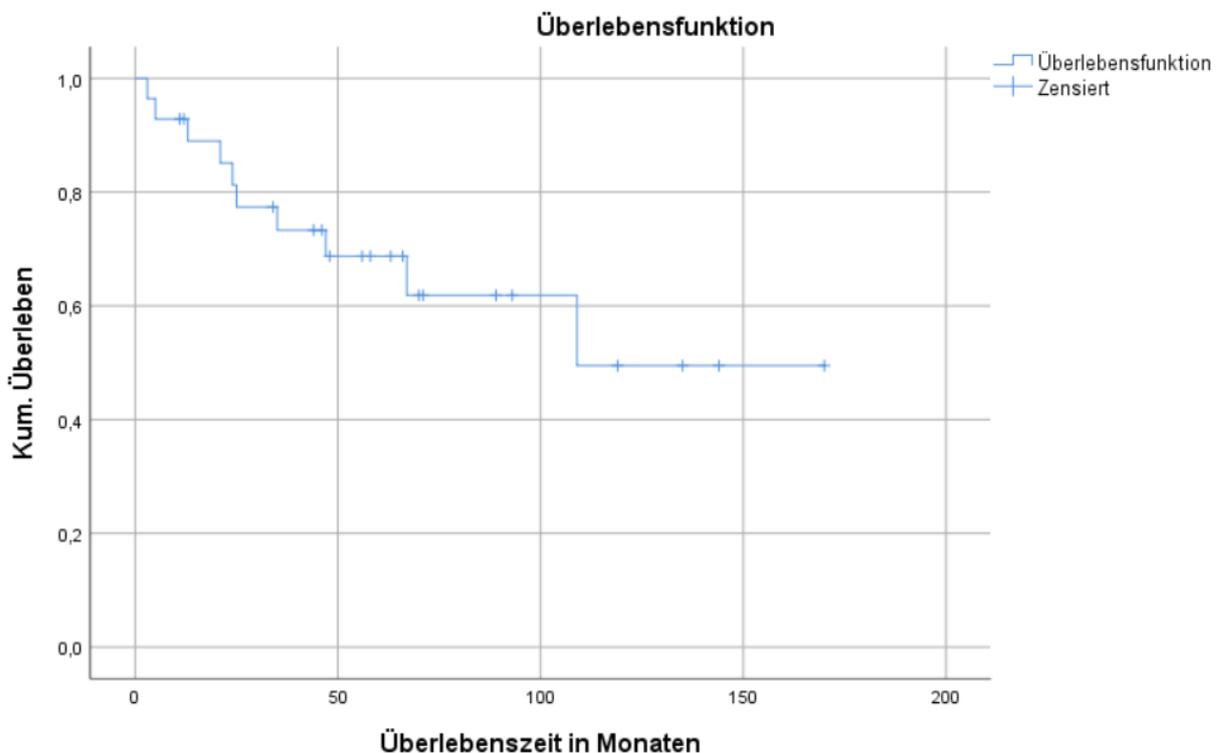


Abb. 13: Gesamtüberleben der 28 Patientinnen des Kollektivs
Kum. Überleben = kumulatives Überleben

3.6.2 Krankheitsfreies Überleben

25 Patientinnen konnten in der *Breast cancer-specific* DFS-Analyse berücksichtigt werden. Die primär metastasierten Patientinnen (3 Fälle, darunter die Patientin mit Zustand nach Mammakarzinom vor 3 Jahren), die Patientin, die als *lost to Follow-up* gilt (vgl. Tabelle 12) sowie eine multimorbide Patientin, bei der keine Therapiemaßnahme mit Ausnahme der palliativen Radiatio durchgeführt werden konnte, wurden ausgeschlossen.

In 5 der 25 Fälle (20 %) endete dieses tumorfreie Intervall mit dem Eintritt eines Ereignisses. Die mediane krankheitsfreie Zeit betrug in dem Kollektiv 127 Monate (95% CI: 96-159 Monate) (vgl. Abb. 14).

Die Charakteristika der Ereignisse wurden in der Tabelle 12 zusammengefasst.

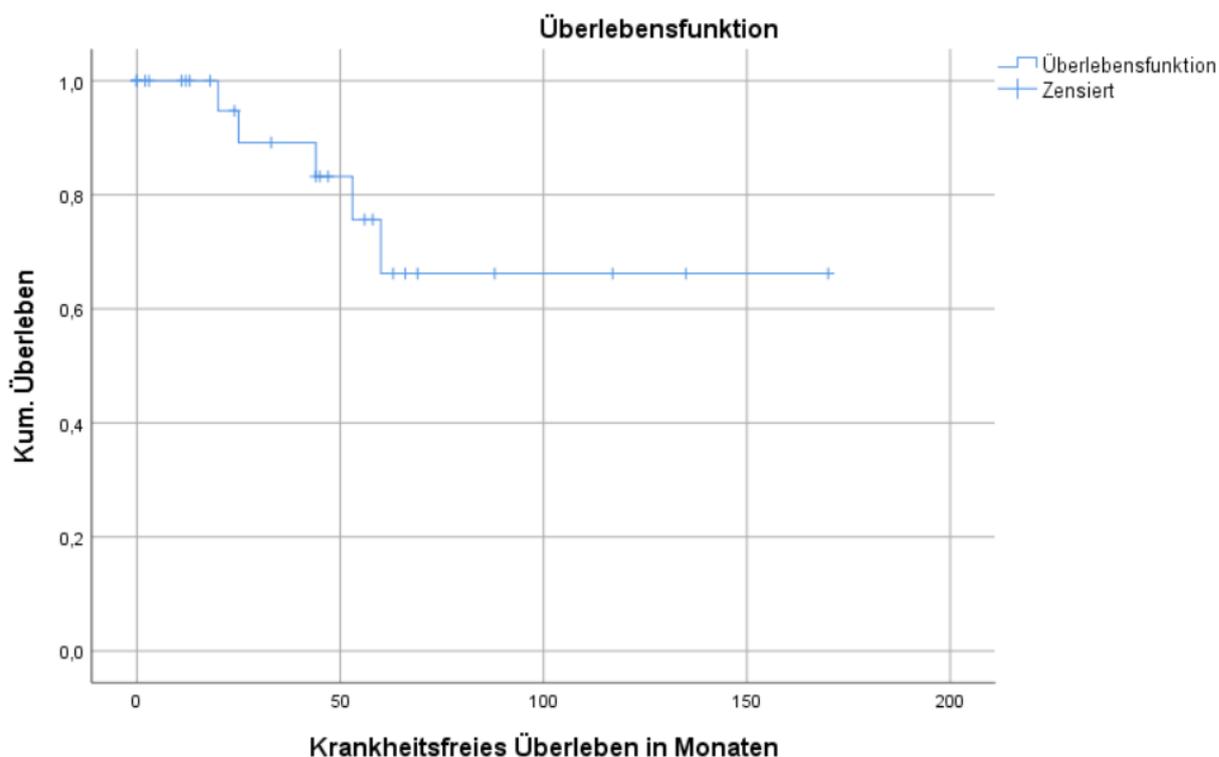


Abb. 14: *Breast cancer-specific* DFS-Kurve der 25 Patientinnen des Kollektivs mit tumorfreiem Intervall

Kum. Überleben = kumulatives Überleben, DFS = *disease-free survival*

Das *Outcome* des Kollektivs wird in Tabelle 12 dargestellt: In 3 Fällen, in denen Fernmetastasen bzw. ein kontralaterales Mammakarzinom diagnostiziert wurde, führten die Therapiemaßnahmen zu einem Therapieerfolg im Sinne einer Remission, sodass auch bei letzregistrierter Kontrolle im Rahmen dieser Erfassung kein Hinweis auf ein Tumorgeschehen nachweisbar war. Bei der letzterfassten Kontrolle wiesen somit, wie in Tabelle 12 gelistet, insgesamt 16 der 30 Patientinnen (53,3 %) keine Evidenz einer Tumorerkrankung im Sinne eines lokoregionären Rezidivs oder Metastasen auf (*no evidence of disease, NOD*) auf. 3

Patientinnen des Kollektivs (10 %) waren zuletzt als *alive with disease* (AWD) erfasst worden und eine Patientin gilt als LTF (3,3 %) (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: **Follow-up und Outcome des untersuchten Kollektivs**

Pat	OS (Monate)	DFS (Monate)	Rezidiv / Zweitkarzinom (Lokalisation)	Outcome
1	13	13	-	D-NOS
2*	35	-	-	DOD
3	71	69	-	NED
4	25	25	LR (Thoraxwand) + ne M (ossär, pulmonal, lymphogen, kutan und peritoneal)	DOD
5	11	11	-	NED
6*	66	-	-	NED
7	44	44	-	NED
8	70	-	-	AWD
9	170	170	-	NED
10	135	135	-	NED
11	119	117	-	NED
12	21	20	LKM (linksseitig retroperitoneal)	DOD
13*	12	-	-	AWD
14	24	24	-	D-NOS
15	48	18	-	AWD
16	109	44	ne M (Rippen-Weichteil, cerebellär links)	DOD
17	144	53	nicht ne MCA (kontralateral)	NED
18	46	45	-	NED
19	58	58	-	NED
20	34	33	-	NED
21	47	47	-	D-NOS
22	-	-	-	LTF
23	12	12	-	NED
24	89	88	-	NED
25	3	2	-	DOD
26	93	60	ne M (singulär hepatisch)	NED
27	67	66	-	D-NOS
28	56	56	-	NED
29	63	63	-	NED
30	5	3	-	D-NOS

Pat = Patient, OS = *overall survival*, DFS = *disease-free survival*, Rezidiv/Zweitkarzinom: LR = Lokalrezidiv, LKM = Lymphknotenmetastasen, M = Metastase/n; ne = neuroendokrin, MCA = Mammakarzinom; Outcome: AWD = *alive with disease*, DOD = *dead of disease*, D-NOS = *dead not otherwise specified*, NED = *no evidence of disease*, LTF = *lost to follow-up*

*primär metastasierte Fälle

3.7 Exemplarische Darstellung des Krankheits- und Therapieverlaufs der zwei primär metastasierten Patientinnen des Untersuchungskollektivs

Da bei primär metastasierten Patienten auch andere Therapiekonzepte zum Tragen kommen, werden im Folgenden die Krankheits- und Therapieverläufe der beiden an der Universitätsklinik Düsseldorf behandelten primär metastasierten NEMCA-Patientinnen exemplarisch dargestellt.

Bei einer zum Diagnosezeitpunkt 62-jährigen Patientin wurde ein bilaterales Mammakarzinom diagnostiziert, wobei sich das linksseitige als ein bifokales solides neuroendokrin differenziertes Mammakarzinom (pT3(m) pN0 M1) und das rechtsseitige als invasiv-duktales Karzinom (pT4b pN2a (6/10)) darstellte.

Bei dem NEMCA lag ein histologischer Differenzierungsgrad G2 bei einem Ki-67 von 25 % vor. Zudem wurde ein positiver HR-Status (ER-Status = 80 %, PR-Status = 90 %), ein positiver SSTR-2A-Status von 90 % (Score 3) sowie ein negativer Her2-Status ermittelt. Das zugleich in der rechten Mamma lokalisierte invasiv-duktales Karzinom stellte sich mit einem G3-Differenzierungsgrad dar. Während der PR-Status und ebenso der Her2-Status hier negativ waren, lag eine ER-Expression von 90 % vor. Die kleinen mediastinalen Metastasen sowie die Lungen- und Knochenmetastasen, die bereits im Rahmen der Primärdiagnostik (CT Thorax/Abdomen, Knochenszintigraphie) nachgewiesen wurden, konnten mithilfe einer zusätzlich durchgeführten Tectrotyd-Szintigraphie zum neuroendokrinen Karzinom zugehörig eingestuft werden.

Als operative Therapie erfolgte eine beidseitige modifizierte radikale Mastektomie mit Extirpation eines vergrößerten Lymphknotens rechtsseitig sowie eine Axilladisektion (Level I + II) linksseitig. Als systemische Therapiemaßnahme erhielt die Patientin 6 Zyklen Paclitaxel *weekly* plus Bevacizumab und nachfolgend alle 3 Wochen weiterhin Bevacizumab in Standarddosierung. Zudem wurde während der Chemotherapie Somatuline Autogel 60 mg mit dem Wirkstoff Lanreotid subkutan alle 28 Tage verabreicht (vgl. Kapitel 3.5). Darunter konnte zunächst eine Vollremission in der Lunge und im Mediastinum erreicht werden. Als bildgebende Diagnostik wurde im Verlauf als *Re-Staging* nach 24 Monaten eine Octreotid-Szintigraphie durchgeführt. Bei Nachfolgekontrollen kamen 68-Ga-DOTATOC PET/CTs zur Anwendung (vgl. Kapitel 3.4). Die Somatuline-Therapie wurde weiterhin ohne nennenswerte Nebenwirkungen in Kombination mit einer endokrinen Therapie sowie einer Bisphosphonattherapie mit Ibandronat 6 mg intravenös alle 4 Wochen fortgeführt. Als hormonelle Medikation nahm die Patientin zunächst den nicht-steroidalen Aromataseinhibitor Anastrozol (Arimidex) 1 mg einmal täglich ein.

Unter diesem Therapiekonzept kam es demnach zu einer Vollremission über eine Dauer von zwei Jahren, bis jedoch die Knochenmetastasen progredient wurden.

Als Reaktion darauf wurde die Somatuline-Autogel-Dosis auf 120 mg alle 28 Tage erhöht. Zusätzlich zu den unter der Therapie langsam sich zurückbildenden ossären Metastasen traten im Folgejahr rechtsseitig axilläre Lymphknotenmetastasen auf. Der Pathologe fand keine Hinweise auf eine mögliche neuroendokrine Differenzierung der Lymphknotenmetastasen. Es folgte eine radikale Lymphadenektomie Level I + II rechtsseitig, eine Radiatio des rechten Lymphabflussgebietes und ein *Switch* auf Tamoxifen für 2 Jahre. Nach diesem Therapieintervall wurde aufgrund eines hohen Restrisikos wiederum auf einen steroidalen Aromataseinhibitor, das Exemestan, gewechselt.

Währenddessen kam es unter Fortführung der Gabe der erhöhten Somatuline-Autogel-Dosis erneut zu einem Therapieerfolg im Sinne einer Vollremission der Tumorerkrankung. Bei der letztregistrierten Verlaufskontrolle im Rahmen dieser Erfassung konnten weder Rezidive noch Metastasen bzw. neu aufgetretene metastasensuspikte Läsionen festgestellt werden. Die Nachsorge wurde fortgeführt.

Bei der zweiten 46-jährigen prämenopausalen Patientin lag primär eine ausgeprägte ossäre Metastasierung mit Knochenmarkskarzinose und persistierender transfusionspflichtiger Panzytopenie vor.

Ein Octreotid-Szintigramm lieferte in diesem Fall ebenfalls Hinweise auf den neuroendokrinen Ursprung der Metastasierung. Neben dem Octreotid-speichernden Primärtumor der rechten Mamma konnte eine Octreotid-speichernde diffuse Knochenmarksinfiltration in Stammskelett und Extremitäten nachgewiesen werden. Histologisch wurde die Diagnose des Primarius als NEMCA bestätigt. Nach der TNM-Klassifikation konnte das Karzinom als cT4 cN1 G2 M1 bei jeweils stark positivem ER- und PR-Status, einem SSTR-2A-Score von 1 und negativem Her2-Status eingeteilt werden. Für die neuroendokrinen Identifikationsmarker CgA und SYN konnte jeweils eine 100%-ige Expression im Tumorgewebe ermittelt werden.

Durch eine primäre Therapie mit Epirubicin mono 30 mg/qm *weekly*, Bishosphonaten (6 mg Ibandronat alle 3-4 Wochen intravenös), einer palliativen Radiatio der Knochenmetastasen und später einer endokrinen Therapie mittels Fulvestrant 500 mg intramuskulär alle 4 Wochen konnte eine Remission bzw. stabile Situation über 8 Monate erzielt werden. Im Verlauf kam es dann zu einem raschen Progress des ossären Befalls, vor allem der Schädelbasis und der Orbita mit klinischer Symptomatik wie einem linksseitigen tränenden Auge und Visusverlust, zusätzlich zu einem retroperitonealen Lymphknotenbefall und zu einer massiven Lebermetastasierung. Im Tumorboard wurde bei einem SSTR-2A-Status < 10 % und einem Ki-67 von 20 % des Primarius bzw. von 40 % des Knochenmarkstrepanats sowohl von einer Somatuline- als auch einer DOTATOC-Therapie Abstand genommen. Die Patientin verstarb unter Fortführung der üblichen Palliativtherapie letztlich 35 Monate nach Diagnosestellung an den Folgen der Erkrankung.

3.8 Studienvergleich der Literaturrecherche

Die unter Nutzung der Literatur-Datenbank PubMed durchgeführte Literaturrecherche unter Verwendung der Suchbegriffe „*neuroendocrine mamma tumor*“, „*neuroendocrine carcinoma mamma*“ und „*neuroendocrine breast cancer*“ für den Zeitraum von 2000 bis 2018 mit den in Kapitel 2.2 aufgeführten Selektionskriterien inklusive der Mindestfallanzahl von ≥ 20 primären NEMCA-Fällen in einer Originalpublikation ergab eine Inklusion von 17 Studien in diese Arbeit (vgl. Abb. 6). Das *Flow Chart* in Kapitel 2.2 (Abb. 6) veranschaulicht das Vorgehen der systematischen Literaturrecherche und die entsprechenden Resultate. Der Großteil der recherchierten Publikationen wurde anhand des auf eine andere Thematik hindeutenden Titels (u.a. andere Tumorspezies, andere neuroendokrine Karzinomentitäten (SCNEC, LCNEC), neuroendokrine Metastasen in der Brust, NEC anderer Lokalisation, NEMCA *in situ*) ausgeschlossen, sodass von über 19.000 Treffern 291 Publikationen schließlich *gescreent* wurden. Allein anhand des Artikeltyps wurden bei Durchsicht der *Abstracts* insgesamt 25 reine *Reviews* aus der Analyse ausgeschlossen. 185 weitere Studien wurden ausgeschlossen, da das *Abstract* verdeutlichte, dass der Schwerpunkt in diesen Studien auf das SCNEC oder LCNEC gelegt wurde oder/und weniger als 20 Fälle eines NEMCAs dargestellt wurden. Im Rahmen der weiteren Selektion wurden 81 Studien anhand der Volltextdurchsicht auf Eignung geprüft. Erst hier konnten 4 weitere *Reviews* auffindig gemacht und ausgeschlossen werden. In 5 Fällen war kein Volltext verfügbar, in 10 Fällen war der Volltext in einer anderen Sprache als Englisch und Deutsch formuliert, weitere 20 Originalpublikationen wurden zudem extrahiert, da sich erst bei Durchsicht des Volltextes herausstellte, dass weniger als 20 NEMCA-Fälle beschrieben wurden. Schließlich wurden weitere 24 Studien aus der Analyse ausgeschlossen, da ein deutlicher Fokus nur auf bestimmte Eigenschaften des NEMCAs gesetzt wurde (z.B. ausschließlich immunhistochemisch oder genetische Studien/DNA-Analysen) und/oder signifikant zu wenig Daten und Vergleichskriterien für eine Studiengegenüberstellung vorhanden waren. So wurden in diesen Studien teilweise ausschließlich einzelne Aspekte analysiert oder nur ≤ 5 Vergleichskriterien (wie bspw. nur Alter, ER-/PR-Status und Tumorgroße) dargestellt. Letztlich konnten insgesamt 17 wichtige Studien identifiziert werden, die den festgelegten Auswahlkriterien entsprechen und für einen Studienvergleich mit der hier dargestellten Studie und untereinander qualifiziert waren. Diese 17 publizierten Studien wurden in die hier erstellte Analyse integriert und in Tabelle 14 gegenübergestellt, sodass mit der Studie des Universitätsklinikums Düsseldorf eingerechnet insgesamt 1528 NEMCA-Fälle in der Analyse berücksichtigt werden konnten.

Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse dieses literaturbasierten Studienvergleichs kurz zusammengefasst (vgl. Tabelle 14):

In 15 der insgesamt 18 gegenübergestellten Studien (83,3 %) wurde die WHO-Klassifikation von 2003 angewandt, sodass eine positive SYN- und/oder CgA-Expression von > 50 % der Tumorzellen in diesen Studien als Definitionsgrundlage zur Identifikation des NEMCAs diente (Righi et al., 2010, Wei et al., 2010, Riccardi et al., 2011, Marton et al., 2012, Rovera et al., 2013, Zhang et al., 2013, Zhu et al., 2013, Kwon et al., 2014, Park et al., 2014, Wang et al., 2014, Bogina et al., 2016, Roininen et al., 2017, Kelten Talu et al., 2018, Lavigne et al., 2018 und in dieser Arbeit präsentierte Studie des Universitätsklinikums Düsseldorf). Zwei dieser 15 Studien richteten sich neben der WHO-Definition von 2003 für einen Teil ihres Kollektivs auch nach der WHO-Definition von 2012 (Rovera et al., 2013, Kwon et al., 2014).

Da keine exakten Angaben zur neuroendokrinen Markerexpression in der SEER-Datenbank vorlagen, schlossen Cloyd et al. (2014) alle in der Datenbank registrierten Mammakarzinome mit der Diagnose NEMCA aus dem Zeitraum 2003 bis 2010 in ihre Publikation mit ein. Insofern verwendeten sie die WHO-Klassifikation von 2012 als Definitionsgrundlage sowie zur Klassifizierung der histologischen Subtypen des NEMCAs (Cloyd et al., 2014).

Auch Makretsov et al. (2003) und van Krimpen et al. (2004), die ihre Studien im Jahr des Erscheinens der WHO-Klassifikation von 2003 bzw. im darauffolgenden Jahr publizierten, verwendeten keinen Grenzwert für die neuroendokrine Markerexpression im Tumorgewebe (analog der WHO-Definition von 2012) (Makretsov et al., 2003, van Krimpen et al., 2004). Allerdings betrachteten Makretsov et al. (2003) den Teil ihres NEMCA-Kollektivs mit einer Markerpositivität von > 50 % der Tumorzellen (CgA, SYN und/oder NSE) (10 von 65 Patienten, 15,4 %) noch einmal separat (Makretsov et al., 2003). So zeichneten sich 9 NEMCA-Fälle der Wissenschaftler um Makretsov analog der WHO-Definition von 2003 durch eine SYN-Expression von > 50 % aus. Zudem wurde in einem weiteren Fall eine NSE-Expression von > 50 % im Tumorgewebe registriert (Makretsov et al., 2003) (vgl. Tabelle 13 und Tabelle 14).

Als spezifische immunhistochemische neuroendokrine Marker wurden in allen gegenübergestellten Studien CgA und SYN verwendet (vgl. Tabelle 13 und Tabelle 14).

Überdies wurde NSE in drei der Studien mit einer Fallzahl von ≥ 20 NEMCA eingesetzt (Makretsov et al., 2003, Riccardi et al., 2011, Zhu et al., 2013) (vgl. Tabelle 14). Mit Blick auf die Literatur wird deutlich, dass dieser weniger spezifische neuroendokrine Marker im Vergleich zu den immunhistochemischen neuroendokrinen Hauptmarkern CgA und SYN nicht nur in den recherchierten Studien mit einer Fallzahl ≥ 20 (vgl. Tabelle 14 und Tabelle 13), sondern ebenso in den Studien mit einer Fallzahl von ≥ 5 wesentlich seltener Einsatz fand (vgl. Tabelle 13). Die Wissenschaftler, die ihre Studien vor Erscheinen der WHO-Klassifikation von 2003 durchgeführt haben, verwendeten im Vergleich zu der Autorenschaft, die ihre Studien erst im Nachgang umsetzten, standardmäßig neben CgA und SYN die heute in der Regel lediglich als *Screeningmarker* eingesetzte NSE zur Identifikation eines NEMCAs (Ng et al., 2002, Günhan-Bilgen et al., 2003, Makretsov et al., 2003, Zekioglu et al., 2003) (s. Tabelle 13).

Cloyd et al. (2014) konnten bzgl. einer genauen neuroendokrinen Markerexpression keine Aussage tätigen, da diese Angaben der SEER-Datenbank nicht zu entnehmen waren (s. oben) (Cloyd et al., 2014). Die prozentualen Verteilungen der neuroendokrinen Markerexpression der NEMCA in allen anderen Studienkollektiven als Resultat der gesamten Literaturrecherche dieser Arbeit (vgl. Tabelle 14 und Tabelle 15) werden zur Veranschaulichung in der folgenden Tabelle 13 dargestellt:

Tabelle 13: Häufigkeit der neuroendokrinen Markerexpression in den recherchierten NEMCA-Studien und in unserem Kollektiv

Autor	Patientenanzahl (n)	Neuroendokrine Marker				
		CgA	SYN	CgA + SYN	> 50 % CgA und/oder SYN	NSE
Ng et al. (2002)	8	6 = 75%	6 = 75%	5 = 62,5%	k.A.	8 = 100%
Günhan-Bilgen (2003)	5	4 = 80%	2 = 40%	k.A.	k.A.	5 = 100%
Makretsov et al. (2003)	65	6 = 9,2%	57 = 87,7%	5 = 7,7%	9 = 13,9%	16 = 24,6%
Zekioglu et al. (2003)	12	5 = 41,7%	11 = 91,7%	4 = 33,3%	12 = 100%	12 = 100%
van Krimpen et al. (2004)	40	k.e.A.: CgA oder SYN = 31 = 77,5%		9 = 22,5%	k.A.	k.A.
Lopez-Bonet et al. (2008)	7	7 = 100%	5 = 71,4%	5 = 71,4%	7 = 100%	k.A.
Richter-Ehrenstein et al. (2010)	9	6 = 66,7%	8 = 88,9%	5 = 55,6%	9 = 100%	k.A.
Righi et al. (2010)	89	65 = 73%	24 = 27%	k.A.	89 = 100%	k.A.
Wei et al. (2010)	74	k.e.A.	k.e.A.	k.e.A.	74 = 100%	k.A.
Riccardi et al. (2011)	22	7 = 31,8%	16 = 72,7%	k.A.	mind. 16 = 72,7%	5 = 22,7%
Yildirim et al. (2011)	6	5 = 83,3%	4 = 66,7%	3 = 50%	6 = 100%	4 = 66,7%
Kawasaki et al. (2012c)	8	k.e.A.	k.e.A.	k.e.A.	8 = 100%	k.A.
Marton et al. (2012)	31	k.A.	k.A.	k.A.	31 = 100%	k.A.
Wu et al. (2012)	13	9 = 69,2%	11 = 84,6%	8 = 61,5%	13 = 100%	11 = 84,6%
Charfi et al. (2013)	15	11 = 73,3%	14 = 93,3%	10 = 66,7%	15 = 100%	k.A.
Rovera et al. (2013)	96	k.e.A.	k.e.A.	k.e.A.	61 = 63,5%	k.A.
Zhang et al. (2013)	107	k.e.A.	k.e.A.	k.e.A.	107 = 100%	k.A.
Zhu et al. (2013)	22	19 = 86,4%	18 = 81,8%	k.A.	19 = 86,4%	18 = 81,8%
Brask et al. (2014)	13	4 = 30,8%	12 = 92,3%	3 = 23,1%	13 = 100%	k.A.
Jeon et al. (2014)	11	6 = 54,5%	11 = 100%	6 = 54,5%	11 = 100%	3 = 27,3%
Kwon et al. (2014)	59	43 = 72,9%	48 = 81,4%	k.A.	32 = 54,23%	k.A.
Park et al. (2014)	87	k.e.A.	k.e.A.	k.A.	87 = 100%	k.A.
Wang et al. (2014)	142	k.e.A.	k.e.A.	k.A.	142 = 100%	k.A.
Bogina et al. (2016)	128	128 = 100%	52 = 40,6%	76 = 59,4%	84 = 65,6%	k.A.
Li et al. (2017)	7	k.e.A.	k.e.A.	k.A.	7 = 100%	k.A.
Roininen et al. (2017)	43	43 = 100%	30 = 69,8 %; k.A.: 4 = 9,3%	k.A.	43 = 100%	k.A.
Yang et al. (2017)	19	8 = 42,1%	14 = 73,7%	7 = 36,8%	k.A.	12 = 63,2%
Kelten Talu et al. (2018)	36	23 = 63,9%	34 = 94,4%	16 = 44,4%	36 = 100%	k.A.
Lavigne et al. (2018)	47	33 = 70,2%	45 = 95,7%	31 = 66%	47 = 100 %	k.A.
Kollektiv am UKD	30	21 = 70% (3: k.A.)	30 = 100%	21 = 70%	30 = 100%	k.A.

NSE = Neuronenspezifische Enolase, CgA = Chromogranin A, SYN = Synaptophysin, k.A. = keine Angabe bzw. keine Evaluation, k.e.A. = keine exakte Angabe, mind. = mindestens

Die Inzidenzangaben zum neuroendokrinen Mammakarzinom im aufgestellten Studienvergleich in Tabelle 14 variieren zwischen < 0,1 % (Wang et al., 2014) und 19,5 % (Makretsov et al., 2003) in Abhängigkeit von der Verwendung der jeweiligen Definition und des jeweiligen Identifikationsprozesses (vgl. Tabelle 14).

In 4 der 17 recherchierten großen Studien (23,5 %) wurden die Mammapräparate gezielt histologisch reevaluiert (Makretsov et al., 2003, Van Krimpen et al., 2004, Kwon et al., 2014, Bogina et al., 2016). In all diesen Studien wurde eine verhältnismäßig hohe Inzidenz der NEMCA im Kollektiv herausgearbeitet, insbesondere dann, wenn der neuroendokrinen Markerexpression im Tumorgewebe kein Grenzwert zugrunde gelegt wurde (Makretsov et al. (2003): 19,5 % bei Positivität eines neuroendokrinen Markers (NSE, CgA oder SYN) ohne Grenzwert und 3 % bei > 50% neuroendokriner Markerpositivität von SYN, CgA und/oder NSE, Van Krimpen et al. (2004): 12,6 % bei Positivität eines neuroendokrinen Markers (CgA und/oder SYN) ohne Grenzwert, Kwon et al. (2014): 2,2 % nach WHO-Definition 2003 und 4,1 % nach WHO-Definition 2012, Bogina et al. (2016): 6,8 % nach WHO-Definition 2003 und 10,4 % nach WHO-Definition 2012) (vgl. Tabelle 14).

In einer Studie (5,9 %), der Studie von Righi et al. von 2010, wurde der Identifikationsprozess nicht beschrieben. In allen anderen 12 Studien mit einer Fallzahl ≥ 20 (70,6 %) bestand die Basis für den Identifikationsprozess des neuroendokrinen Mammakarzinoms in der Überprüfung klinischer Patientenunterlagen (vgl. Tabelle 14). In diesen Studien wurden, sofern Angaben zu den Inzidenzen in den Publikationen vorhanden waren, jeweils Inzidenzen des NEMCAs von unter 3,5 % angegeben (Marton et al. (2012): 1,1 %, Rovera et al. (2013): 3,2 %, Zhu et al. (2013): 0,29 %, Park et al. (2014): 1 %, Wang et al. (2014): < 0,1 %).

Die neuroendokrin differenzierten Mammakarzinome unseres Kollektivs wurden demgegenüber, wie in Kapitel 2.1 beschrieben, zu einem Teil durch einen gezielten histologischen Reevaluationsprozess identifiziert (21 Fälle aus dem Zeitraum 2002 bis 2006) sowie zu einem weiteren Teil durch das Studium klinischer Patientenunterlagen des Universitätsklinikums Düsseldorf ausfindig gemacht (9 Fälle aus dem Zeitraum 2007 bis 2013) (vgl. Kapitel 2.1 und Tabelle 14). Im erstgenannten Teilkollektiv, das durch die systematisch durchgeführte CgA- und SYN-Immunhistochemie gezielt histologisch reevaluiert wurde, ergab sich die bereits beschriebene Inzidenz von 4,5 % (Anlauf et al., 2015), während sich im durch das Studium klinischer Daten ermittelten Teilkollektiv eine Inzidenz von 0,8 % ergab. Aus dem Gesamtkollektiv resultierte schließlich eine Inzidenz von 1,9 % (vgl. Kapitel 2.1, Kapitel 3.1 und Tabelle 14).

Das Erkrankungsalter in den verglichenen Studienkollektiven mit einer Fallzahl ≥ 20 reichte von 27 (Righi et al., 2010) bis 99 Jahren (Wang et al., 2014), wobei überwiegend Frauen ab der 6. Lebensdekade an einem NEMCA erkrankten (vgl. Tabelle 14). So wurde bspw. der

Altersmedian von 63 Jahren in 5 der insgesamt 18 gegenübergestellten Studien (27,8 %) angegeben, in der Studie von Wei et al. (2010), von Righi et al. (2010), von Riccardi et al. (2011), von Park et al. (2014) und in der Studie von Wang et al. (2014). Im Kollektiv des Universitätsklinikums Düsseldorf lag der Altersmedian mit 62 Jahren nur knapp darunter (vgl. Kapitel 3.2 und Tabelle 14). In mehreren Studien war zudem ein höherer Altersmedian ermittelt worden (bspw. in den Studien von Bogina et al. (2016): Median von 68 Jahren, Roininen et al., (2017): Median von 66 Jahren, Kelten Talu et al. (2018): Median von 69,5 Jahren und Lavigne et al. (2018): Median von 67 Jahren). Lediglich 2 Autorengruppen registrierten mit 52 Jahren (Zhu et al., 2013) und mit 49 Jahren (Kwon et al., 2014) einen vergleichsweise deutlich niedrigeren Altersmedian in ihren Kollektiven (vgl. Tabelle 14).

Die NEMCA unseres Studienvergleichs wiesen mehrheitlich einen positiven HR-Status und einen negativen Her2-Status auf (Makretsov et al., 2003, Righi et al., 2010, Wei et al., 2010, Marton et al., 2012, Rovera et al., 2013, Zhang et al., 2013, Zhu et al., 2013, Park et al., 2014, Kwon et al., 2014, Bogina et al., 2016, Roininen et al., 2017, Kelten Talu et al., 2018, Lavigne et al., 2018 und die Studie des Universitätsklinikums Düsseldorf) (vgl. Tabelle 14).

Her2-positive und triple-negative NEMCA waren dagegen selten oder teilweise gar nicht in den Kollektiven vertreten (Makretsov et al., 2003, Righi et al., 2010, Wei et al., 2010, Marton et al., 2012, Rovera et al., 2013, Zhang et al., 2013, Zhu et al., 2013, Park et al., 2014, Kwon et al., 2014, Bogina et al., 2016, Roininen et al., 2017, Lavigne et al., 2018, Kelten Talu et al., 2018, Studie des Universitätsklinikums Düsseldorf) (vgl. Tabelle 14). Mit einer Her2-Rezeptor-Expressionsrate von 23 % bildet die Studie von Zhu et al. (2013) in der Studiengegenüberstellung eine Ausnahme (vgl. Tabelle 14). Die Expressionsrate des Her2-Rezeptors wird zumeist in der Größenordnung zwischen 0 (Makretsov et al., 2003, Righi et al., 2010, Rovera et al., 2013) und 8,5 % (Kwon et al., 2014) des jeweiligen Kollektivs angegeben (vgl. Tabelle 14).

Beim Vergleich des histologischen Differenzierungsgrades aus den 12 der 17 recherchierten großen Studien (71 %), die Details zum *Grading* beinhalteten, wird deutlich, dass mit insgesamt 85 % eine sehr hohe Zahl an NEMCA mit einem histologischen Differenzierungsgrad G2 (56 %) und G3 (29 %) repräsentiert waren (vgl. Tabelle 14). Auch in unserem Kollektiv des Universitätsklinikums Düsseldorf stellte sich eine ähnliche Verteilung dar. 94 % aller untersuchten NEMCA wurden als G2-Tumoren (67 %) und G3-Tumoren (27 %) klassifiziert (vgl. Kapitel 3.2 und Tabelle 14).

In Bezug auf das TNM-Stadium konnten folgende Aspekte aus der Studiengegenüberstellung herausgearbeitet werden: Insgesamt wurden \geq T2-Tumoren in rund 51 % der registrierten Fälle ermittelt (33 bis zu 61 % des jeweiligen Kollektivs stellten sich als \geq T2-Tumoren dar). 12 der

18 gegenübergestellten Studien (67 %) enthielten Informationen über den Nodalstatus. In knapp unter 40 % (38,4 %, *range* 24-59 %) der untersuchten NEMCA-Fälle dieser Studien wurde ein positiver Nodalstatus ermittelt (vgl. Tabelle 14).

Die Rate der primären Metastasierung der NEMCA in den Studien wurde in Tabelle 14 mit 0 (Marton et al., 2012) bis 26 % (Lavigne et al., 2018) angegeben, allerdings wurden primär metastasierte Fälle aus einigen Studien vollständig ausgeschlossen. So wurden bspw. 22 M1-Fälle aus der Studie von Kwon et al. exkludiert (Kwon et al., 2014).

Einige zumeist kleinere Studien des hier aufgestellten Studienvergleichs, die neben den NEMCA-Kollektiven Vergleichskollektive mit nicht neuroendokrinen Mammakarzinomen untersucht haben, berichten über ein ähnliches TNM-Stadium der NEMCAs im Vergleich zu nicht neuroendokrin differenzierten Mammakarzinomen (Wei et al., 2010, Kwon et al., 2014, Lavigne et al., 2018). Demgegenüber wird das NEMCA in Studien mit großer Fallzahl häufig in einem höheren TNM-Stadium als das NST-Mammakarzinom diagnostiziert (Cloyd et al., 2014, Wang et al., 2014, Bogina et al., 2016) (vgl. Tabelle 14).

Die Studienresultate in Bezug auf das *Outcome* sind heterogen: In einigen kleineren Studien wird ein ähnliches (Miremadi et al., 2002, Makretsov et al., 2003, Van Krimpen et al., 2004) oder teilweise sogar besseres (Zekioglu et al., 2003, Lopez-Bonet et al., 2008, Rovera et al., 2013) klinisches *Outcome* beim neuroendokrin differenzierten Brustkrebs im Vergleich zum NST-Brustkrebs beschrieben. Die Mehrheit der großangelegten Studien stellte in ihren Kollektiven dagegen eine vergleichsweise (signifikant) schlechtere Prognose des NEMCAs heraus (Wei et al., 2010, Zhang et al., 2013, Kwon et al., 2014, Wang et al., 2014, Bogina et al., 2016, Roininen et al., 2017, Lavigne et al., 2018) (vgl. Tabelle 14).

Wenngleich 11 der 17 recherchierten Studien mit einer Fallzahl ≥ 20 Informationen über die durchgeführten Therapiemaßnahmen des Kollektivs enthielten, wurde jedoch nur in einer dieser 17 Studien von spezifischen Diagnose- und Therapiemaßnahmen beim NEMCA berichtet (vgl. Tabelle 15). Aufgrund dessen wurde in Hinblick auf diesen Aspekt, wie in der Methodik im Kapitel 2.2 beschrieben, die systematische Literaturrecherche ausgeweitet. Hierfür blieben die bisherigen Selektionskriterien konstant, ausschließlich die Limitation der Patientenzahl wurde mit der Intention eines größeren Informationsgewinns mit ≥ 5 deutlich herabgesetzt. Als Resultat der Reduktion der Fallzahl auf ≥ 5 konnten bei der Recherche 37 publizierte Studien ermittelt werden (vgl. Abb. 7).

Aufgrund der insgesamt unzureichenden Informationslage wurden all diejenigen Studien, deren Schwerpunkt auf diagnostische und therapeutische Maßnahmen lag, gleichermaßen wie diejenigen Studien, die lediglich einzelne Hinweise auf durchgeführte Maßnahmen enthielten, gegenübergestellt (vgl. Tabelle 15). In insgesamt 24 der 37 Studien wurden die angewandten Therapiemaßnahmen in den präsentierten NEMCA-Kollektiven benannt oder

zumindest vereinzelte Hinweise auf diese gegeben. 5 der 24 Studien enthielten neben der Angabe über die durchgeführte Operationsmethode keine Mehrinformation in Bezug auf Diagnostik- und Therapiemaßnahmen (Ng et al., 2002, Richter-Ehrenstein, 2010, Kawasaki et al., 2012c, Brask et al., 2014, Jeon et al., 2014) (vgl. Tabelle 15).

Insgesamt 11 der 24 ermittelten Studien waren bereits in der ersten Recherche mit einer Fallzahllimitation von ≥ 20 NEMCA-Fällen auffindig gemacht worden (vgl. Abb. 7, Tabelle 14 und Tabelle 15).

In 8 der 24 ermittelten Studien wurden neben Angaben zur Therapie auch die durchgeführten Diagnoseverfahren teilweise oder auch vollständig benannt (vgl. Abb. 7 und Tabelle 15).

Die Diagnose- und Therapiemaßnahmen der 24 Studien mit einer Fallzahl ≥ 5 und den im Methodenteil beschriebenen Auswahlkriterien (u.a. primäres NEMCA, Publikationszeitraum: 2000-2018, Suchbegriffe: „*neuroendocrine mamma tumor*“, „*neuroendocrine carcinoma mamma*“ und „*neuroendocrine breast cancer*“, vgl. Kapitel 2.2, Abb. 7) werden in Tabelle 15 gelistet.

Auch mit der Ausweitung des Selektionskriteriums Fallzahl konnte allerdings in der gesamten gesichteten Literatur keine weitere Studie ermittelt werden, in der spezifische SSTR-basierte Diagnose- und Therapiemethoden in einem Kollektiv beschrieben wurden. Die aus der systematischen Literaturrecherche ermittelte einzige Ausnahme bildete die ohnehin in dieser Analyse integrierte Studie von Riccardi et al. aus dem Jahr 2011 (vgl. Tabelle 14 und Tabelle 15): In der aus 22 NEMCA-Karzinomen bestehenden Fallserie von Riccardi et al. (2011) wurden in 18 von 22 Fällen (82 %) Octreoscans und in 17 der insgesamt 22 NEMCA-Fälle (77 %) SSA im Kontext der adjuvanten Therapie oder bei fortgeschrittener Tumorerkrankung eingesetzt.

Zudem wurde, wie bereits in den Kapiteln 3.4 und 3.5 dargestellt, in unserem Düsseldorfer Kollektiv neben dem Standardprocedere im Einzelfall eine spezifische SSTR-basierte Diagnostik und Therapie eingesetzt (vgl. Tabelle 15, Kapitel 3.4 sowie Kapitel 3.5).

In allen anderen Studien, die Diagnostik und Therapie darstellten, wurden ausschließlich die auch beim herkömmlich differenzierten Mammakarzinom üblichen Diagnose- und Therapieverfahren angewendet und beschrieben (vgl. Tabelle 15).

Angaben zum diagnostischen Procedere waren allerdings in den recherchierten Studien nur vereinzelt zu finden. Lediglich in 7 Studien aus der erweiterten Literaturrecherche berichteten die Autoren davon in ihrem Kollektiv eine Sonographie und/oder eine Mammographie durchgeführt zu haben (Günhan-Bilgen et al., 2003, Wei et al., 2010, Riccardi et al., 2011, Yildirim et al., 2011, Wu et al., 2012, Charfi et al., 2013, Rovera et al., 2013) (vgl. Tabelle 15).

In Bezug auf das operative Vorgehen wurde die brusterhaltende Therapie in allen Studien mit Angabe zur operativen Therapie im Generellen vorzugsweise durchgeführt (Riccardi et al., 2011, Brask et al., 2014, Cloyd et al., 2014, Jeon et al., 2014, Park et al., 2014, Bogina et al., 2016, Kelten Talu et al., 2018, Lavigne et al., 2018). Dennoch wurde in einigen Studien von

Mastektomieraten, die höher als 30 % waren, berichtet (Bogina et al., 2016, Roininen et al., 2017, Yang et al., 2017, Kelten Talu et al., 2018, Lavigne et al., 2018) (vgl. Tabelle 15).

In der Mehrzahl der Studien (52 % bzw. 87 % der Studien mit Angabe zur Radiatio), inklusive der in dieser Arbeit präsentierten retrospektiven Düsseldorfer Studie, wurde die Strahlentherapie entsprechend dem Vorgehen beim konventionell differenzierten Mammakarzinom umgesetzt (Lopez-Bonet et al., 2008, Wei et al., 2019, Riccardi et al., 2011, Yildirim et al., 2011, Charfi et al., 2013, Rovera et al., 2013, Cloyd et al., 2014, Wang et al. 2014, Bogina et al., 2016, Roininen et al., 2017, Yang et al., 2017, Lavigne et al., 2018). Nur in 12 % der Studien wurde keine Radiatio durchgeführt (Wu et al., 2012, Zhu et al., 2013, Li et al., 2017) (vgl. Tabelle 15).

Die häufigsten in der Literatur beschriebenen systemischen Therapiemaßnahmen beim NEMCA werden in Abb. 15 dargestellt:

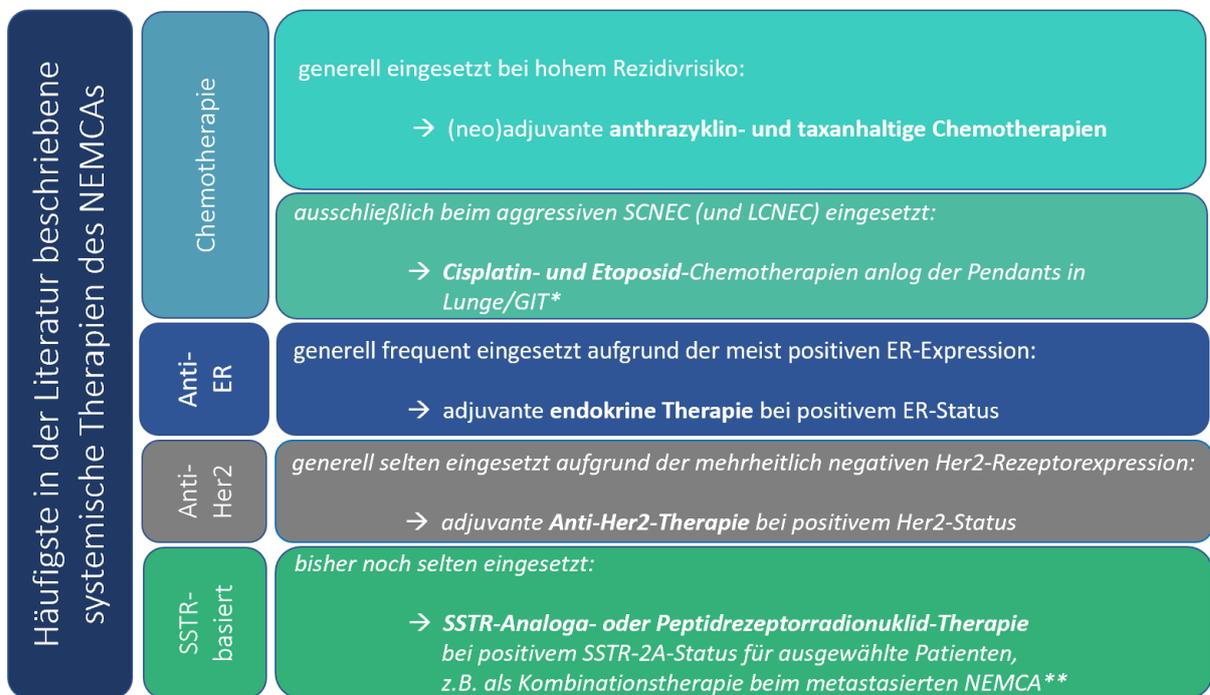


Abb. 15: Die häufigsten in der Literatur beschriebenen systemischen Therapien des NEMCAs

Gerades Schriftbild = generell eingesetzte Therapie in Analogie zum Therapiekonzept des nicht neuroendokrin differenzierten Mammakarzinoms

Kursives Schriftbild = seltener Einsatz der entsprechenden Therapie (Gründe: Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und Etoposid: ausschließlich beim SCNEC (ggf. beim LCNEC (Yildirim et al., 2011), s. Ausführungen im Text), bisher kein regelmäßiger Einsatz; Anti-Her2-Therapie: aufgrund seltener Her2-Expression beim NEMCA nur vereinzelt eingesetzt; SSTR-Analoga- und Peptidrezeptorradiationuklid-Therapie: bisher beim NEMCA noch nicht etabliert)

Anti-ER = antiöstrogene Therapie, Anti-Her2 = *Anti-human epidermal growth factor receptor 2*-Therapie, GIT = Gastrointestinaltrakt, NEMCA = neuroendokrines Mammakarzinom/neuroendokrine Mammakarzinome, SCNEC = *small cell neuroendocrine carcinoma*, LCNEC = *large cell neuroendocrine carcinoma*, SSTR = Somatostatinrezeptor

* eingesetzt in den Studien von Yildirim et al. (2011) und Yang et al. (2017) unseres Studienvergleichs, allerdings geht aus beiden Publikationen nicht explizit hervor welcher Subtyp/welche Subtypen aus den heterogenen Kollektiven diese Therapie erhalten hat/haben

** eingesetzt in der Studie von Riccardi et al. (2011) und der Studie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Bei Betrachtung der Gegenüberstellung der recherchierten Studien wird deutlich, dass bei Vorliegen eines positiven ER-Status in der Regel eine endokrine Therapie umgesetzt wurde. So wurde, diese wie auch in unserem Kollektiv, in fast allen Studien, die eine Angabe zur antiöstrogenen Therapie beinhalteten (92,9 %), konsequent durchgeführt (Lopez-Bonet et al., 2008, Wei et al., 2019, Riccardi et al., 2011, Yildirim et al., 2011, Wu et al., 2012, Charfi et al., 2013, Rovera et al., 2013, Zhu et al., 2013, Cloyd et al., 2014, Bogina et al., 2016, Li et al., 2017, Roininen et al., 2017, Yang et al., 2017). Nur bei der Studie von Kelten Talu et al. (2018) (7,1 %) wurde nicht erkenntlich warum lediglich für zwei von 36 Patienten (4 %) eine endokrine Therapie angegeben wurde (Kelten Talu et al., 2018).

Demgegenüber wurde eine Anti-Her2-Therapie nur in insgesamt 4 Studien aus der Literatur (Cloyd et al., 2014, Bogina et al., 2016, Roininen et al., 2017, Kelten Talu et al., 2018) sowie in der Studie des Universitätsklinikums Düsseldorf (5 von 25 Studien, 20 %) beschrieben. Sie wurde zudem in diesen Studien in Abhängigkeit vom beim NEMCA selten exprimierten Her2-Rezeptor (vgl. Tabelle 14, Abb. 15 und s. oben) nur vereinzelt eingesetzt (vgl. Tabelle 15).

In allen 14 der insgesamt 25 zum Vergleich herangezogenen Studien, die eine Angabe zur Chemotherapie enthielten (56 %), wurden analog zum Vorgehen beim herkömmlichen Brustkrebs taxan- und anthrazyklinbasierte Schemata umgesetzt (vgl. Tabelle 15 und Abb. 15). Daneben wurden im Einzelfall Kombinationschemotherapien mit Etoposid und Cisplatin oder auch andere Kombinationschemotherapien mit Cisplatin in heterogenen Kollektiven mit kleinzelligen und großzelligen NEMCA-Varianten in den in Tabelle 15 gegenübergestellten Studien beschrieben (Yildirim et al., 2011, Yang et al., 2017).

So erhielten in Yildirims et al. Kohorte zwei Patienten Etoposid und Cisplatin in Kombination, allerdings waren hier keine SCNEC, sondern nur zwei LCNEC vertreten. Es wurde zudem nicht herausgestellt, bei welchem Subtyp und aus welchem Grund diese Therapie explizit eingesetzt wurde (Yildirim et al., 2011). In einer weiteren Studie von Yang et al. (2017) wurde Epirubicin mit Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie bei einem inoperablen triple-negativen-Stadium-IV-NEMCA mit einem Ki-67 von 80 % eingesetzt. Eine Radiotherapie wurde nach der erfolgten Chemotherapie durchgeführt. Die Patientin war nach einem *Follow-up* von 22,9 Monaten AWD. Der histologische neuroendokrine Subtyp wurde auch hier nicht genau beschrieben (Yang et al., 2017). In dem gleichen Kollektiv erhielt eine Stadium-II-Patientin nach modifizierter radikaler Mastektomie mit Axilladissektion eine Chemotherapie mit Doxetaxel und Cisplatin und darüber hinaus eine endokrine Therapie mit Tamoxifem. In der Nachverfolgungszeit wurden Hirnmetastasen detektiert. Nach einem *Follow-up*-Intervall von 114 Monaten war die Patientin ebenfalls AWD (Yang et al., 2017).

Die beschriebenen großen Übersichtstabellen der Studienresultate aus der Literaturrecherche werden im Folgenden in Form von Tabelle 14 und Tabelle 15 abgebildet:

Tabelle 14: Inzidenz, Definitionen und klinische Eigenschaften in wichtigen zum NEMCA publizierten Studien* (modifiziert nach Krawczyk et al., 2021)

Studie	Patientenanzahl (≥ 20)	NEN Definition	NEN Identifikationsprozess	Inzidenz	Alter (range)	Morphologie/ initiale Histologie N (%)	IHC-Anfärbung/ IHC-Subtyp N (%)	Grading N (%)	Tumorgroße N (%)	N-Status N (%)	M-Status N (%)	Outcome
Makretsov et al. (2003)	65	Positivität eines ne Markers (NSE, CgA oder SYN), ohne GW	systematische histologische Reevaluation von 334 OP-Präparaten von 1974-1995	19,5%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	keine prognostische Signifikanz der SYN- und CgA-Expression
	10	>50% ne Markerpositivität: SYN, CgA und/oder NSE		3%		IDC(NST) 5(50) IDC/LC 2(20) IDC/MUC 2(20) MUC 1(10)	HR+/-HER2- 7(70) HR+/-HER2+ 1(10) HR-/HER2+ 0(0) TNBC 2(20)	G1 2(20) G2 7(70) G3 1(10)				k.A.
Van Krimpen et al. (2004)	40	Positivität eines ne Markers (CgA und/oder SYN), ohne GW	histologische Reevaluation von 317 OP-Präparaten von 1983-1990	12,6%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	keine prognostische Signifikanz NE Differenzierung
Righi et al. (2010)	89	WHO 2003	k.A.	k.A.	Median 67 (43–92)	Solid kohäsiv 35 (39)	ER+ (83) HER2+ (0)	G1 (26) G2 (54) G3 (20)	T1 (62) T2 (31) T3-4 (7)	N0 (71) N+ (29)	M0 35 (100)	k.A.
					Median 68 (54–84)	Alveolär 10 (11)	ER+ (55) HER2+ 0	G1 0 (0) G2 5 (50) G3 5 (50)	T1 (45) T2 (44) T3-4 (1)	N0 (72) N+(28)	M0 8 (80) M1 2 (20)	
					Median 62 (39–88)	SCNEC 11 (12)	ER+ (67) HER2+ 0	G1 (0) G2 (18) G3 (82)	T1 (17) T2 (83)	N0 (40) N+ (60)	M0 8 (73) M1 3 (27)	
					Median 71 (27–89)	Solid papillär 20 (22)	ER+ (100) HER2+ 0	G1 (45) G2 (45) G3 (10)	T1 (47) T2 (41) T3-4 (12)	N0 (53) N+ (47)	M0 18 (90) M1 2 (11)	
					Median 66 (44–87)	zellulär MUC 13 (15)	ER+ (92) HER2+ 0	G1 (31) G2 (69) G3 (0)	T1 (50) T2 (20) T3-4 (30)	N0 (75) N+ (25)	M0 13 (100)	
Wei et al. (2010)	74 (davon 2 ♂)	WHO 2003 ¹	Überprüfung klinischer Daten	k.A.	Median 63 Mean 61 (28-72)	Solides NE Karzinom atypisches Karzinoid LCNEC	ER+ 70 (95) ER- 3(4) unbekannt. 1 (1) ER+ 59(80) ER- 14(19) unbekannt. 1(1) HER2 + 2(3) HER2 – 67(91) unbekannt. 5 (6)	G1 2 (3) G2 57 (77) G3 15 (20)	T1 33 (45) T2 31 (42) T3 4 (5) T4 6 (8)	N0 41(57) N1 31 (42) Nx 2(3)	M0 67 (91) M1 6 (8) Mx 1 (1)	signifikant schlechteres klinisches Outcome als IDC, NST LRFS (p=0,001), DRFS (p < 0,0001) und OS (p=0,002)

Riccardi et al. (2011)	22	WHO 2003	Überprüfung klinischer Daten	k.A.	Median 63 (38-74)	k.A.	ER+ 18 (82) ER- 4 (18) PR+12 (54) PR- 10 (45) HER2 k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	M0 16 (73) M1 6 (27)	k.A.
Marion et al. (2012)	31	WHO 2003	Überprüfung klinischer Daten, 3058 BC-Fälle diagnostiziert 2001-2005	1,1%	Median 61,7 (44-86)	k.A.	ER +27 (87) ER - 4 (13) PR+ 23 (74) PR - 8 (26) HER2 + 1 (3) HER2 - 30 (97)	G1 7(23) G2 19(61) G3 5(16)	T1 12 (39) T2 18 (58) T3 1 (3) T4 0 (0)	N0 16(52) N+ 15(48)	M0 31 (100)	median Follow-up 58,7 Monate (2-144), Relapse of the disease 25,8 %, median time to relapse 34,3 Monate (14,5-54,1)
Rovera et al. (2013)	96	WHO 2012	Überprüfung klinischer Daten, 2829 BC-Fälle diagnostiziert 1992-2013	3,2%	Mean 70 (40-94)	Solider Typ 38 (62) MUC 14 (23) Mikroinvasiv 6(10) LCNEC 2(3) SCNEC 1(2)	ER + (90)	G1 (34) G2 (64) G3 (2)	T1 35 (60) T2 20 (34) T3 1 (2) T4 2 (3)	N0 36 (77) N+ 11 (33)	M0 58 (60) k.A. 38 (40)	median Follow-up 65 Monate (range 2–242); 10 JÜR = 87% ¹
	davon: 61	WHO 2003					k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
Zhang et al. (2013)	107	WHO 2003 ¹	Überprüfung klinischer Daten, IHC-Diagnosebestätigung	k.A.	Median 64 Mean 65 (25-95)	k.A.	ER+ 101 (94) ER- 6 (6) PR+ 91 (85) PR- 16 (15) HER2+ 3 (3) HER2- 104 (97)		T1 48 (45) T2 54 (50) T3 5 (5) T4 0 (0)	N0 81(76) N+ 26(24)	M0 k.A. M1 4 (4)	median Follow-up 27 Monate (3 -134); OS 85,1% vs 92,4% (NST) (p=0,030) LRFS NEC (7,5%) vs. NST (2.8%) (p=0,043). DRFS NEC (5%) vs. NST (8,3%) (p=0,061)
Zhu et al. (2013)	22	WHO 2003	Überprüfung klinischer Daten, 7542 BC-Fälle diagnostiziert 2004-2010	0,29%	Median 52 Mean 52.5 (29-77)	k.A.	ER + 20 (91) ER- 2 (9) PR+ 21 (95) PR- 1 (5) HER2+ 5 (23) HER2- 17 (77)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	mean Follow-up 64,5 Monate (4-89), 95% der Patienten krankheitsfrei
Cloyd et al. (2014)	284 (davon 9 ♂)	WHO 2012	Überprüfung der SEER-Datenbank (BC-Fälle diagnostiziert zwischen 2003 und 2010)	k.A.	k.A.	gut differenziert 148 (52,1) SCNEC 73 (25,7) CA mit NE Eigenschaften 42 (14,8) LCNEC 14 (4,9) Karzinoid 7 (2,5)	ER + 132 (46,5) PR+ 101 (35,6) HER2 k.A.	G1 28(10) G2 56 (20) G3 127(45) unbekannt. 73 (26)	T1 87(31) T2 99(35) T3-4 51(18) Tx47(16)	N0 145(51) N+103(36) Nx 36 (13)	M0 205 (72) M1 58 (20) Mx 21 (7)	SCNEC schlechteres DSS (OR 6,46, 95 % CI 0,88–47,68, p = 0,07) und OS (1,97, 95 % CI 0,47–8,22, p = 0,36) verglichen mit anderen NEMCA

Kwon et al. (2014)	32	WHO 2003	histologische Reevaluation von 1428 OP-Präparaten von 2012	2,2%	Median 49	IDC 54 (91,5), MUC 3 (5,1) Mikropapillär 2 (3,4)	ER+ 55 (93) ER- 4 (7) PR+ 49 (83) PR-10 (17) HER2+ 5 (8,5) HER2- 54 (91,5)	G1 8 (14) G2 19 (32) G3 32 (54)	T1 24 (41) T2 32 (54) T3 3 (5) T4 0 (0)	N0 24 (41) N+ 35 (59)	M0 59 (100); 22 M1-Fälle wurden aus der Studie ausgeschlossen	NE Differenzierung korreliert mit geminderten OS ($p = 0,004$) und DFS ($p < 0,001$) ² Kein Unterschied zwischen fokaler und diffuser NE Differenzierung (OS, $p = 0,986$; DFS, $p = 0,861$) Follow-up 56 Monate (1-122)
	59	WHO 2012		4,1%								
Park et al. (2014)	87 (davon 3 ♂)	WHO 2003	Überprüfung klinischer Daten, 12945 BC-Fälle diagnostiziert 1984-2011	1%	Mean 63 (28-89)	IDC 60 (69) IDC/MUC 17 (19,5) IDC/ILC 8 (9,2) unbekannt. 2 (2,3)	ER+ 86 (99) ER- 1 (1) PR+ 67 (77) PR-19 (22) unbekannt. 1(1) HER2+ 2 (2) HER2- 82 (94) unbekannt. 3(3)	G1 8 (9) G2 67 (77) G3 10 (11) unbekannt 2 (2)	k.A.	N0 44 (50) N+ 39 (45) Nx 4 (5)	M0 76 (87) M1 11 (13)	k.A.
Wang et al. (2014)	142 (davon 3 ♂)	WHO 2003	Überprüfung der SEER-Datenbank (BC-Fälle diagnostiziert zwischen 2003 und 2009)	<0,1%	Median 63 Mean 64 (26-99)	k.A.	ER+77(54) ER- 37(26) unbekannt. 28(20) PR+ 53(37) PR-59(42) unbekannt. 30(21) HER2+ k.A.	G1 17 (12) G2 30 (21) G3 60 (42) unbekannt 35(25)	Mean \pm SD: 31,9 (T2) \pm 31,1 mm	N0 52 (37) N+ 40 (28) Nx 50 (35)	M0 134 (94) M1 8 (6)	schlechtere Prognose verglichen mit BC-NST Median OS 26 Monate (12-48) 5-JÜR (95% CI) 53,6 % (42,2-63,7) NE Differenzierung (pos. vs. neg.) DSS 1,80 (CI 95%, 1,36-2,37) $p < 0,0001$ OS 1,84 (CI 95%, 1,50-2,26) $p < 0,0001$ ²
Bogina et al. (2016)	84	WHO 2003 ¹	histologische Reevaluation von 1232 OP-Präparaten von 2000-2012	6,8%	Median 68 (38-88)	NST 58 (69) ILC 5 (6) MUC 6 (7) Solid papillär 15 (18)	ER+/HER2- (Ki67<14) 34 (41) ER+/HER2- (Ki67≥14) 43 (51) ER+/-HER2+ 4 (5) ER-/HER2+ 1 (1) TNBC 2 (2)	G1 3(5) G2 41(71) G3 14(24)	T1 51 (61) T2 20 (24) T3-4 13 (15)	N0 38 (30) N+ 31 (37) Nx15 (18)		schlechteres DFS verglichen zu BC-NST, kein Unterschied im CSS NE Differenzierung (pos. vs. neg.) DFS 3,12 (CI 95%, 1,30-7,69) $p = 0,011$ ³
	128 (davon 2 ♂)	WHO 2012 ¹		10,4%								

Roininen et al. (2017)	43	WHO 2003	Überprüfung klinischer Daten, 12945 BC-Fälle diagnostiziert 2007-2015	k.A.	Median 66 (40-80)	k.A.	ER+ 41 (96) ER- 1 (2) fehlend 1 (2) PR+ 37 (86) PR- 4 (9) fehlend 2 (5) HER2+ 2 (5) HER2- 40 (93) fehlend 1 (2)	k.A.	T1 29 (67) T2 11 (26) T3 2(5) T4 1(2)	N0 24 (56) N+ 17 (39) fehlend 2 (5)		schlechteres DFS (p=0,024) und OS (p=0,0028) Kein Unterschied in DDF, BCSS <i>mean Follow-up</i> der NEN = 35,4 Monate (95% CI 23,5-47,2 Monate)
Kelten Talu et al. (2018)	36	WHO 2003 ¹	Überprüfung klinischer Daten, und IHC-Diagnosebestätigung BC-Fälle von 2007-2016	k.A.	Median 69,5, Mean 67,4. (40-88)	IDC + NE Differenzierung 28 (78) Solides NEC 2 (5) IDC/MUC 2 (5) MUC 2 (5) IDC/ILC 1 (3) Solid papilläres Karzinom 1 (3)	HR+/HER2- 33 (91,6) HR+/HER2+ 2(5,6) TNBC 1 (2,7)	G1 0 (0) G2 31 (86) G3 5 (14)	T1 13/36 (36) ≥T2 21/36 (58)	k.A.		keine Schlussfolgerung
Lavigne et al. (2018)	47	WHO 2003	Überprüfung klinischer Daten,	k.A.	Median 67 Mean 69 (33-91)	NST 37 (79) ILC 2 (4) Solid papilläres Karzinom 5 (11) MUC 3 (6)	ER+ 47 (100) ER- 0 (0) PR+ 36 (77) PR- 10 (21) unbekannt. 1 (2) HER2+ 1 (2) HER2- 46 (98)	G1 3 (6) G2 29 (62) G3 15 (32)	T1 28 (60) T2 16 (34) T3 2 (4) T4 1 (2)	N0 22 (47) N+ 18 (38) Nx 7 (15)	M0 26 (55) M1 12 (26) Mx 9 (19)	geringeres DFS, kein Unterschied im OS
Studie des UKD	30	WHO 2003 ¹	systematische histologische Reevaluation von 465 OP-Präparaten von 2002-2006 (TK1), Überprüfung klinischer Daten von 1146 Patienten von 2007-2013 (TK2)	TK1: 4,5 % und TK2: 0,8 %; gesamt: 1,9%	Median 62 (28-84)	IDC 17 (57) ILC 1 (3) IDC/ILC 1 (3) MUC 4 (13) unbekannt. 7 (23)	HR+/HER2- 26 (86) HR+/HER2+ 2 (7) HR-HER2+ 0 (0) TNBC 2 (7)	G1 2(7) G2 20(67) G3 8(27)	T1 9 (30) T2 17 (57) T3-4 3 (10) Tx 1 (3)	N0 16 (53) N+ 12 (40) Nx 2 (7)	M0 27 (90) M1 3 (10) ³	<i>median follow-up</i> 63 Monate (11-170), 5-JÜR = 69%

*Fallserien, die zwischen 2000-2018 mit mindestens 20 Patienten veröffentlicht wurden und die eingangs prädefinierten Selektionskriterien erfüllen, wurden gelistet. In Klammern sind Prozentsätze angegeben, diese addieren sich aufgrund von Rundungen in einigen Fällen nicht zu 100.

BC = *breast cancer*, NE = neuroendokrin, NEN = Neuroendokrine Neoplasie, TNBC = *triple-negative breast cancer*, SCNEC = *small cell neuroendocrine carcinoma*, LCNEC = *large cell neuroendocrine carcinoma*, CSS = *cancer-specific survival*, CA = Karzinom, CgA/B = Chromogranin A/B, GW = Grenzwert, OR = *odds ratio*, SEER = *Surveillance, Epidemiology, and End Results*, SD = *standard deviation*, SYN = Synaptophysin, NSE = Neuronenspezifische Enolase, (B)C/DSS = (*breast cancer/disease-specific survival*), DDF = *distant disease free survival*, DRFS = *distant recurrence-free survival*, LRFS = *local recurrence-free survival*, IDC = Invasives duktales Karzinom, IHC = Immunhistochemie, ILC = invasives lobuläres Karzinom; MUC = muzinös, NST = *no special type*, BC-NST = *breast cancer of no special type*, DFS = *disease-free survival*, OS = *overall survival*, JÜR= Jahres-Überlebensrate, UKD = Universitätsklinikum Düsseldorf, WHO = *World Health Organisation*, TK = Teilkollektiv, k.A. = keine Angabe;

¹ kein SCNEC und/oder LCNEC inbegriffen, ² Multivariate Analyse, ³ davon 1 bei bilateralem BC nicht NE differenzierte Metastasen

Tabelle 15: In publizierten Studien beschriebene Diagnose- und Therapiemaßnahmen des NEMCAs (Fallzahl n ≥ 5)

Studie	Fallzahl ≥5	Diagnostik					Therapie												
		Sono- graphie	Mammo- graphie	CT	MRT	SSTR- basiert	Lokale Therapie							Systemische Therapie					
							Operation						Radiatio	Chemotherapie		Anti- ER	Anti- Her2	SSTR- 2A- basiert	
							keine OP	k.A. zur OP	BET	ME	keine LK- OP	SLE		AD	Anthrazykline /Taxane				Etoposid/ Cisplatin
Ng et al. (2002)	8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	2 (25)	1 (13)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Günhan-Bilgen et al. (2003)	5	5 (100)	5 (100)	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	2 (40)	k.A.	-	-	5 (100)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Zekioglu et al. (2003)	12	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	6 (50)	-	6 (50)	-	6 (50)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Lopez-Bonet et al. (2008)	7	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	1 (14)	6 (86)	1 (14)	-	6 (86)	2 (29)	3 (43) davon 1x (n)	k.A.	7 (100)	-	-	-
Richter-Ehrenstein et al. (2010)	9	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	9 (100)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	k.A.	k.A.	k.A.	-
Wei et al. (2010) ¹	74	k.A.	24 von 69 (35)	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	60 (100)	k.A.	-	k.A.	42 (70)	23 (38) + 13 (n) (22)*	-	49 (82)	k.A.	-	-
Riccardi et al. (2011)	22	19 (87)	k.A.	k.A.	k.A.	18 (82)	-	-	16 (73)	6 (27)	4 (18)	18 (82)	17 (77)	17 (78)*	-	15 (68)	k.A.	17 (77)	-
Yildirim et al. (2011)	6	6 (100)	6 (100)	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	-	k.A.	-	-	6 (100)	4 (67)	1 (17)	2 (33)	4 (67)	-	-
Kawasaki et al. (2012c)	8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	4 (50)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	k.A.	k.A.	-
Wu et al. (2012)	13	13 (100)	13 (100)	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	-	k.A.	-	6 (46)	7 (54)	-	7 (54)*	-	13 (100)	-	-
Charfi et al. (2013)	15	k.A.	15 (100)	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	3 (20)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	13 (87)	7 (47)*	k.A.	9 (60)	-	-
Rovera et al. (2013) ²	96	96 (100)	96 (100)	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	29 (50)	k.A.	9 (16)	16 (27)	33 (57)	27 (48)	6 (5)*	-	42 (75)	-	-
Zhu et al. (2013)	22	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	1 (5)	k.A.	-	1 (5)	21 (95)	-	14 (64)	-	15 (68)	-	-
Brask et al. (2014)	13	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	10 (77)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	k.A.	k.A.	-
Cloyd et al. (2014)	284	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	79 (28)	1 (0,4)	104 (40)	k.A.	k.A.	ja ⁴	ja ⁴	ja ⁴	k.A.	-	ja ⁴	ja ⁴	-
Jeon et al. (2014)	11	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	7 (64)	k.A.	1 (9)	9 (82)	1 (9)	k.A.	k.A.	-	k.A.	k.A.	-
Park et al. (2014)	87	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	33 (23)	7 (8)	52 (60)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	k.A.	k.A.	-
Wang et al. (2014)	142	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	109 (77)	k.A.	k.A.	k.A.	51 (36)	k.A.	-	k.A.	k.A.	-	-
Bogina et al. (2016) ³	128 = 84+44	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	43 (51)	41 (49)	1 (2)	k.A.	k.A.	50 (60)	27 (32)	-	60 (71)	4 (5)	-
									26 (59)	18 (41)			-	16 (36)		33 (75)	4 (9)		
Li et al. (2017)	7	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	1 (14)	-	6 (86)	k.A.	k.A.	k.A.	-	7 (100)	-	5 (72)	-	-	

Roininen et al. (2017)	43	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	1 (2)	-	17 (40)	25 (58)	k.A.	17 (40)	19 (44)	32 (75)	10 (23) + 3 (7) other regimes	-	33 (77)	2 (2)	-
Yang et al. (2017)	19	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	1 (5)	-	-	18 (95)	1 (5)	1 (5)	17 (89)	2 (11)	10 (53) davon 1 vorher (n)	1 (n)+1 = 2 (11)**	8 (42)	-	
Kelten Talu et al. (2018)	36	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	4 (9)	1 (2)	19 (53)	15 (42)	k.A.	26 (72)		k.A.	13 (28)*	-	2 (4)	2 (4)	-
Lavigne et al. (2018)	47	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	4 (9)	4 (9)	27 (58)	25 (32)	k.A.	25 (53)	14 (30)	36 (77)	k.A.	-	k.A.	k.A.	-
Kollektiv UKD	30	30 (100)	30 (100)	23 (77)	18 (60)	5 (17)	2 (7)	-	13 (43)	15 (50)	2 (7)	10 (33)	18 (60)	17 (66)	13 (43)	-	27 (90)	1 (3)	2 (7)

grau unterlegte Studien: diejenigen Studien, die auch in der Analyse der Studienzahl mit einer Fallzahl ≥ 20 integriert sind

In Klammern sind Prozentsätze angegeben, diese addieren sich aufgrund von Rundungen in einigen Fällen nicht zu 100.

CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, AD = Axilladissektion, BET = brusterhaltende Therapie, k.A. = keine Angabe, LK = Lymphknoten, ME = Mastektomie, (n) = neoadjuvant, p = palliativ, SLE = Sentinellyphonodoektomie, k.A. = keine Angabe, - = nicht durchgeführt, Anti-ER = antiöstrogene Therapie, Anti-Her2 = Anti-human epidermal growth factor receptor 2-Therapie, SSTR = Somatostatinrezeptor, UKD = Universitätsklinikum Düsseldorf, NEMCA = neuroendokrines Mammakarzinom/neuroendokrine Mammakarzinome

¹ Angaben zu 60 NEMCA des Gesamtkollektivs aus 74 NEMCA, ² Angaben zu 58 soliden NEMCA des Gesamtkollektivs, ³ die beiden Teilkollektive, 84 NEMCA mit WHO-Kriterien nach 2003 und 44 Mammakarzinome mit fokaler neuroendokriner Differenzierung (Synaptophysin/Chromogranin A < 50 %), werden jeweils separat voneinander betrachtet, ⁴ keine exakte Angabe

* keine Angabe welche Chemotherapie genau durchgeführt wurde, ** Kombinationschemotherapien mit Cisplatin und Doxorubicin bzw. Epirubicin (nicht mit Etoposid)

4 Diskussion

Primäre neuroendokrine Neoplasien der Mamma stellen eine seltene Entität dar, die sich durch eine spezifische Histomorphologie in Kombination mit einer neuroendokrinen Markerexpression auszeichnet.

Da diese seltene pathologische Entität erstmalig im Jahr 1963 beschrieben wurde (Feyrter and Hartmann, 1963), stellt die neuroendokrine Differenzierung in Mammakarzinomen ein seit nun annähernd 6 Dekaden bekanntes Phänomen dar. Dennoch wurde der primäre neuroendokrine Brustkrebs erst im Jahr 2003 von der WHO als eigenständiger Tumorsubtyp deklariert und definiert (Ellis et al., 2003).

Die genaue Inzidenz und das klinische Verhalten dieser spezifischen Subgruppe des Mammakarzinoms sind aufgrund ihrer Seltenheit und ihrer variablen Definitionen bisher nicht gut erforscht. Folglich existieren bisher keine spezifischen allgemeingültigen evidenzbasierten Therapieempfehlungen und -leitlinien.

Weder nationale noch internationale Leitlinien implizieren bislang spezifische Empfehlungen zum klinischen Management des NEMCAs. In der Regel wird das Therapieregime des NEMCAs an das Therapieregime des herkömmlich differenzierten Mammakarzinoms angelehnt (vgl. Kapitel 1.4.3, S. 21 ff.). Die einzige Ausnahme bildet die schlecht differenzierte kleinzellige Variante des NEMCAs (SCNEC), für diese werden in der Literatur des Öfteren Therapieaspekte analog ihrem Pendant in Lunge und GIT herausgestellt (Jochems and Tjalma, 2004, Nicoletti et al., 2010, Ochoa et al., 2012).

Umso elementarer erscheint es, wichtige Informationen und Erkenntnisse über eine so seltene und heterogene Tumorentität zusammenzutragen und zukunftsorientierte Schlussfolgerungen, insbesondere im Hinblick auf spezielle und effektive Therapieansätze, zu ziehen.

Schwierig ist die Auswertung der Literatur insbesondere, wenn unterschiedliche Definitionskriterien und Identifikationsprozesse (Verwendung verschiedener immunhistochemischer Marker und diagnostischer Grenzwerte) zur Grundlage genommen wurden, wie dieses über eine lange Zeit beim NEMCA der Fall war und zum Teil noch heute der Fall ist. Eine zweimalige Änderung der Klassifikation und Nomenklatur des NEMCAs durch die WHO seit der Erstdefinition 2003 wirkte sich zudem in den letzten zwei Dekaden erschwerend für Kliniker und Pathologen auf die richtige Diagnosestellung NEMCA und infolgedessen, wie bereits herausgestellt, auf die korrekte Einschätzung der exakten Prävalenz und Inzidenz sowie des klinischen Verhaltens dieser Tumorentität aus.

Da in der aktualisierten WHO-Version von 2019 kein Minimum einer neuroendokrinen Expressivität in Tumorzellen angegeben wurde, legen Autoren teilweise ihre eigenen Grenzwerte fest oder richten sich nach der Grenzwertvorgabe der WHO-Erstdefinition von

2003. Dieser Umstand gestaltet den Öfteren den Vergleich der publizierten Studien als schwierig. Verschiedene Studienkollektive und Forschungsergebnisse sind nur dann sinnvoll zu vergleichen, wenn dieselben eindeutigen und reproduzierbaren Kriterien angewandt wurden. So ist zu hoffen, dass eine fundierte beständige WHO-Definition des NEMCAs zukünftig zur Transparenz beitragen wird.

Unterschiedliche und vor allem kleine Fallzahlen sowie unterschiedlich lange Nachbeobachtungsperioden verkomplizieren zudem einen Studienvergleich.

In der Literatur sind überwiegend Falldarstellungen und kleine Studien über das NEMCA mit einem limitierten Aussagewert zu finden, nur wenige Studien umfassen größere Fallzahlen. Eine Vielzahl der Publikationen legt ihren Fokus darüber hinaus nur auf ausgewählte Eigenschaften des NEMCAs wie beispielsweise seine histologische Präsentation, seine bilddiagnostische Darstellung, seine genetische oder seine immunhistochemische Analyse. Die bisherige Datenlage ist insbesondere bezüglich entscheidender Themen und Aspekte wie die Therapie und die Prognose dieser besonderen Brustkrebsart limitiert. Selten werden zudem alle relevanten Aspekte wie das Vorkommen, die klinische Präsentation und Diagnostik, die histomorphologischen und immunhistochemischen Aspekte, die Therapie und die Prognose allesamt in einer Publikation thematisiert und dargestellt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Fallserie des Universitätsklinikums Düsseldorf, bestehend aus 30 Mammakarzinom-Patientinnen mit diffuser neuroendokriner Differenzierung mitsamt ihren klinisch-pathologischen Eigenschaften, Überlebensanalysen sowie gewählter Diagnostik und Therapie, einschließlich neuroendokrin-spezifischer diagnostischer und therapeutischer Aspekte, präsentiert (vgl. Tabelle 4-12 und Abb. 8-14). Zudem wurden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche mittelgroße bis große Studien über das NEMCA mit den genannten relevanten Hauptaspekten herausgefiltert (vgl. Abb. 6).

Hinsichtlich dieser Hauptaspekte (Charakteristika, Diagnostik, Therapie und Prognose) wird ein Vergleich des Kollektivs des Universitätsklinikums Düsseldorf mit den recherchierten publizierten Studien mit ähnlicher oder größerer Fallzahl zu dieser spezifischen Entität aufgestellt und diesbezüglich werden wichtige Erkenntnisse zusammengefasst.

Limitierend für die hier aufgestellte Studienanalyse ist, neben dem generell angewendeten retrospektiven Studiendesign, dass nicht in jeder Studie alle zum Vergleich herangezogenen Angaben gemacht wurden bzw. vereinzelte Daten zu einigen NEMCA-Fällen fehlten, sodass nicht alle Daten zur Auswertung vollständig zur Verfügung standen (vgl. Tabelle 14). Zudem existieren nur in einzelnen Studien Vergleichsgruppen mit nicht neuroendokrin differenzierten Mammakarzinomen (vgl. Tabelle 14). Kritisch zu sehen ist des Weiteren sicherlich die relativ geringe Fallzahl von 30 Patientinnen in der hier präsentierten retrospektiven Analyse. Einerseits spiegelt diese Fallzahl die geringe Inzidenz des NEMCAs wider, andererseits ist

diese Fallserie dadurch relativ limitiert repräsentativ. Folglich ist auch ihr prognostischer Aussagewert begrenzt.

Im Hinblick auf die Rarität des NEMCAs und mit Blick auf die Literatur kann die Anzahl von 30 NEMCA-Patientinnen jedoch wiederum als verhältnismäßig groß beurteilt werden. In den Kontext der Literatur gestellt und anderen Studien mit einer vergleichbar großen oder größeren Fallzahl (von ≥ 20 Patienten) gegenübergestellt liefert und resümiert diese Falldarstellung und -analyse letztlich wichtige Erkenntnisse.

So bilden Studienergebnisse von insgesamt 1528 NEMCA aus 18 Studien (17 selektierte Studien aus der Literaturrecherche und die in dieser Arbeit präsentierte Studie des Universitätsklinikums Düsseldorf) die Grundlage für die hier aufgestellte Studienanalyse (vgl. Kapitel 3.8, Tabelle 14).

Bei allen in dieser retrospektiven Analyse integrierten Patientinnen des Universitätsklinikums Düsseldorf wurde gemäß der WHO-Kriterien von 2003 ein solides NEMCA, retrospektiv oder initial, diagnostiziert. Aufgrund der Revision der WHO-Definition in den Jahren 2012 und 2019 zählen die meisten in dieser Studie präsentierten Fälle allerdings aktuell zum Mammakarzinom mit neuroendokriner Differenzierung (nach WHO-Definition 2012) und damit werden sie seit der neusten WHO-Aktualisierung aus dem Jahr 2019 aus der Gruppe der neuroendokrinen Neoplasien der Mamma ausgeklammert und nicht mehr als echtes NEMCA klassifiziert (vgl. Kapitel 1.3.2, Tabelle 2 und Kapitel 1.3.3.3) (Krawczyk et al., 2021).

Der neuroendokrine Zellanteil in Mammakarzinomen dieser heterogenen Tumorguppe ist insgesamt sehr variabel (vgl. Kapitel 1.3.2).

Es existieren konträre Einschätzungen bezüglich der Relevanz einer neuroendokrinen Differenzierung des Brustkrebses. Einige Forschergruppen konnten beim Vergleich des fokal neuroendokrin differenzierten Mammakarzinoms zum Mammakarzinom, NST keine prognostische Signifikanz der fokalen neuroendokrinen Differenzierung herausstellen (Miremadi et al., 2002, Van Krimpen et al., 2004).

Eine diffuse neuroendokrine Differenzierung der hoch spezifischen Marker SYN und/oder CgA von $> 50\%$ in Mammakarzinomen *special type* und NST, wie in der Fallserie des Universitätsklinikums Düsseldorf beschrieben, scheint allerdings mit spezifischen klinischen Eigenschaften zu korrelieren (Krawczyk et al., 2021). Zu dieser Thematik erschienen bereits mehrere Publikationen, von denen als Resultat der systematischen Literaturrecherche die oben erwähnten wichtigen Studien aus dem Publikationszeitraum 2000-2018 mit einer Fallzahl ≥ 20 Patienten in der Tabelle 14 gegenübergestellt wurden.

Ob die Implikation des neuroendokrinen Status für Diagnostik, Therapiewahl und Prognose relevant ist, ist ein viel diskutiertes Thema, das bisher jedoch nicht abschließend geklärt werden konnte.

4.1 Häufigkeit

Die Häufigkeit des in dieser Analyse präsentierten Teilkollektivs, der 21 von Anlauf et al. (2015) durch systematische morphologische und immunhistochemische Reevaluation von 465 Mammaprüparaten identifizierten NEMCA, betrug 4,5 % (Anlauf et al., 2015, Krawczyk et al., 2021) und steht somit im Einklang mit der von der WHO geschätzten Inzidenz von 2-5 % (Ellis et al., 2003). Für den Rest des Kollektivs konnte lediglich eine Häufigkeit von 0,8 % ermittelt werden. Die weiteren 9 Mammakarzinomfälle traten in einer weitaus größeren Zeitspanne als die immunhistochemisch reevaluierten Fälle auf. Hier stellt sich die Frage, ob von einer deutlich geringeren Inzidenz auszugehen ist oder der Grund wahrscheinlicher in dem fehlenden systematischen Routineeinsatz neuroendokriner Marker zu sehen ist.

In Hinsicht auf den gesamten Untersuchungszeitraum (2002-2013) resultiert eine Inzidenz von 1,9 % neuroendokrin differenzierter Mammakarzinome am Universitätsklinikum Düsseldorf (30 von insgesamt 1611 Mammakarzinomfällen waren neuroendokrin differenziert) (vgl. Abb. 5).

Tatsächlich variiert die angegebene Inzidenz des NEMCAs in der Literatur stark (vgl. Tabelle 14), namentlich zwischen weniger als 0,1 % (Wang et al., 2014) und über 20 % (Sawaki et al., 2010). Dieses ist einerseits auf den in den Studien verwendeten Identifizierungsprozess für das NEMCA und andererseits auf die Verwendung variabler Diagnosekriterien (variable Grenzwerte für die neuroendokrine Markerpositivität, verschiedene neuroendokrine Marker) zurückzuführen (Krawczyk et al., 2021). Diejenigen Publikationen, die in ihrer Fallserie den Schwellenwert von 50 % für die spezifischen neuroendokrinen Marker SYN und/oder CgA gemäß der WHO-Definition von 2003 verwenden, berichten im Allgemeinen von einer niedrigeren Inzidenz des NEMCAs im Vergleich zu solchen, die die Kriterien der WHO-Definition von 2012 ohne Schwellenwert erfüllen und/oder weitere weniger spezifische neuroendokrine Marker wie NSE oder CD56 für die Diagnose des NEMCAs heranziehen (Makretsov et al., 2003, Van Krimpen et al., 2004, Sawaki et al., 2010, Bogina et al., 2016, Krawczyk et al., 2021) (vgl. Tabelle 14).

Interessanterweise weisen zudem die Studien, in denen NEMCA-Fälle durch die Recherche klinischer Aufzeichnungen und Patientenakten und/oder durch Patientendatenbankrecherche identifiziert werden grundsätzlich eine niedrigere und wahrscheinlich unterschätzte Inzidenz auf als Studien, in denen wie bei der von Anlauf et al. (2015) identifizierten und hier präsentierten Teilkollektivgruppe eine systematische immunhistochemische Reevaluation von histologischen Mammakarzinompräparaten erfolgte (Marton et al., 2012, Zhu et al., 2013, Park et al., 2014, Wang et al., 2014, Krawczyk et al., 2021).

Der Hauptgrund für die anzunehmende insgesamt unterschätzte Inzidenz und Prävalenz des NEMCAs liegt sicherlich in dem Fehlen des Routineeinsatzes spezifischer neuroendokriner Marker zur Identifikation neuroendokriner Differenzierung (Anlauf et al., 2015, Krawczyk et al., 2021). Wie auch in den 9 Fällen des hier dargestellten Untersuchungskollektivs, die aus dem

Archivrepertoire des Universitätsklinikums Düsseldorf extrahiert wurden, geschehen, wird zumeist erst aufgrund mikroskopischer Indizien für ein neuroendokrines Wachstumsmuster eine CgA- und SYN-Immunhistochemie als Untersuchung angeschlossen. Dieses Vorgehen wird auch in der aktuellen Fassung der WHO-Definition von 2019 empfohlen, demnach wird bisher von der WHO keine Routineevaluation für neuroendokrine Marker bei Brustkrebs angeraten (Tan et al., 2020).

Aufgrund dessen werden sehr wahrscheinlich viele Fälle einer neuroendokrinen Differenzierung in Mammakarzinomen übersehen und Fälle von NEMCA fehldiagnostiziert (Brask et al., 2014, Anlauf et al., 2015, Bogina et al., 2016). Dieses ist insbesondere der Fall, da es nicht nur angesichts der spezifischen histologischen Charakteristika derartiger Tumoren eines geschulten Auges des Pathologen zur Identifikation einer neuroendokrinen Differenzierung bedarf, sondern auch, weil neuroendokrin differenzierte Mammakarzinome charakteristischerweise als gemischte Tumoren neuroendokrine und nicht-neuroendokrine Tumorkomponenten aufweisen (Inno et al., 2016). Zusätzlich erschwert die hohe Variabilität des histomorphologischen Erscheinungsbildes dieser Tumoren eine korrekte Tumortypisierung und Diagnosestellung (vgl. Kapitel 1.3.2 und 1.3.3). Bogina et al. sind der Meinung, dass nur in einem Drittel der NEMCA-Fälle eine Diagnosestellung anhand der Morphologie möglich ist (Bogina et al., 2016). Einige Autoren fordern deshalb die Immunhistochemie für die höchst spezifischen neuroendokrinen Marker CgA und SYN routinemäßig zur Diagnosebestätigung einzusetzen, insbesondere mit dem Hintergrund, dass zur Unterscheidung dieser pathologischen Entität von anderen Brustkrebssubtypen klinische Merkmale nicht und die Morphologie nur bedingt hilfreich sind (Angarita et al., 2013, Anlauf et al., 2015). Allein die Zusammenschau von morphologischem Befund und immunhistochemischem Profil erlaubt die korrekte und definitive Diagnosestellung des NEMCAs (Anlauf et al., 2015).

4.2 Klinische Präsentation

Im Untersuchungskollektiv des Universitätsklinikums Düsseldorf manifestierten sich vor der Erstdiagnose die bei anderen Tumorsubtypen bekannten klinischen Symptome wie palpable Knoten in der Mamma, Hauteinziehungen und in einem Fall konnte eine blutige Mammillensekretion beobachtet werden. Klinisch präsentierte sich das NEMCA auch in den Vergleichsstudien regelmäßig als schmerzlose, palpable retroareoläre Masse, die mit Symptomen wie blutige Mammillensekretion oder Mammillenretraktion, Hautveränderungen und Lymphadenopathien assoziiert ist (Kawasaki et al., 2012c, Adams et al., 2014, Park et al., 2014, Li et al., 2017). Diese beschriebenen klinischen Charakteristika des NEMCAs sind weder spezifisch noch werden sie konstant nachgewiesen. Unsere Analyse untermauert somit

die eingangs beschriebene Beobachtung anderer Autoren, dass das klinische Erscheinungsbild des NEMCAs und anderer Brusttumorsubtypen sich entsprechen (Angarita et al., 2013, Anlauf et al., 2015).

In der hier dargestellten Fallserie ebenso wie in den zum Vergleich herangezogenen Studien (vgl. Tabelle 14 und Tabelle 15) litt kein Patient an einem Karzinoidsyndrom oder an einer hormonellen Hypersekretion. Analog zu unseren Beobachtungen existieren in der gesamten gesichteten Literatur nur die eingangs erwähnten Einzelfallberichte über spezifische Symptome einer funktionellen endokrinologischen Hyperaktivität (Cohle et al., 1979, Pelte et al., 2004, Al Saudi et al., 2007, Uchida et al., 2010, Kattan et al., 2011, Maqsood et al., 2017), sodass diese Symptombilder beim NEMCA im Gegensatz zu NEC anderer Lokalisationen und deren Metastasen eine Rarität repräsentieren.

Das NEMCA präsentierte sich im Kollektiv des Universitätsklinikums Düsseldorf in der sonographischen Darstellung regelmäßig als hypoechogener, teilweise inhomogener solider Herd mit zum Teil unscharfen irregulären Randbezirken. In der mammographischen Bildgebung stellten sich die Befunde des Düsseldorfer Kollektivs zudem als runde (50 %), ovale (36,7 %) oder teilweise lobulierte (13,3 %) hyperdense Masse dar. Nur in 4 der 30 Fälle (13,3 %) konnten Mikrokalzifikationen mammographisch nachgewiesen werden. Diese Beobachtungen decken sich mit den in der Literatur beobachteten Charakteristika. Wie eingangs dargestellt (vgl. Kapitel 1.4.1 und Tabelle 3), stellen einige Studien die Besonderheiten wie die Darstellung des NEMCAs als runde, scharf umschriebene, hyperdense Masse in der Mammographie und als irreguläre oder mikrolobulierte echoarme solide Masse mit erhöhter Vaskularität im Ultraschall heraus (Günhan-Bilgen et al., 2003, Wu et al., 2012, Jeon et al., 2014, Park et al., 2014). Analog zu den Beobachtungen im Düsseldorfer Kollektiv werden Mikrokalzifikationen im neuroendokrin differenzierten Mammaherd in der Literatur eher selten beschrieben (vgl. Kapitel 1.4.1) (Wu et al., 2012, Jeon et al., 2014).

4.3 Diagnostik

Spezifische Diagnoseverfahren für das NEMCA scheinen mit Blick auf die Literatur bisher noch selten eingesetzt zu werden.

Neben dem an das konventionelle Mammakarzinom angelehnte übliche klinische Diagnosemanagement wurde nur in dem in dieser Arbeit dargestellten Kollektiv des Universitätsklinikums Düsseldorf sowie in einer die Kriterien der Literaturrecherche erfüllenden gesichteten Studie, der Studie von Riccardi et al. aus dem Jahr 2011, von der Anwendung zusätzlicher spezifischer SSTR-basierter Diagnosemethoden berichtet (vgl. Kapitel 1.4.4, Kapitel 3.4 und Kapitel 3.8). So erhielten 5 Patientinnen (17 %) der Fallserie des Universitätsklinikums

Düsseldorf eine SSTR-basierte Bildgebung (Octreoscan oder ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT), um eine metastatische Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose zu bestätigen oder auszuschließen und/oder im Krankheitsverlauf das Ansprechen der Therapie zu evaluieren. In der Studie von Riccardi et al. erhielten demgegenüber sogar 82 % der Patienten (18 von 22 Patienten) im Rahmen der Primärdiagnostik einen Octreoscan (Riccardi et al., 2011).

Die Relevanz des SSTRs in NEMCA für die Diagnostik und Therapie wird im späteren Verlauf der Diskussion ausführlich beleuchtet.

Wie eingangs dargestellt sollte ein Ausschluss eines Primarius anderer Lokalisation mittels konventioneller oder spezifischer Bildgebung – optimalerweise in Abhängigkeit vom SSTR-Status und histologischen Subtyp bzw. Differenzierungsgrad – und mittels histopathologischem Nachweis einer *In-situ*-Komponente erfolgen (vgl. Kapitel 1.4.2 und Abb. 16). Wenngleich diese Empfehlung vor Diagnosestellung eines NEMCAs häufig gegeben wird (Gupta et al., 2006, Glazebrook et al., 2011, Angarita et al., 2013), war bei keiner Patientin des in dieser Arbeit analysierten Kollektivs des Universitätsklinikums Düsseldorf ein Primarius anderer Lokalisation nachweisbar.

Obwohl in diesem Zusammenhang ein Nachweis der Expression der beiden mamma-spezifischen Gewebemarker GCDFP-15 und Mammaglobin ebenso wie der Nachweis einer invasiven Tumorkomponente einen sicheren Beweis für einen mammären Ursprung darstellt (vgl. Kapitel 1.4.2) (Richter-Ehrenstein et al., 2010, Kontogeorgos et al., 2020), wird die immunhistochemische Analyse des GCDFP-15 und des Mammaglobins mit Blick auf die Literatur bisher nur selten durchgeführt (Richter-Ehrenstein et al., 2010, Kontogeorgos et al., 2020). So blieb diese Untersuchung auch in allen Studien der hier aufgestellten Studienübersicht vollständig unerwähnt. Dennoch ist die Identifizierung dieser beiden gewebespezifischen Marker zumindest bei fehlendem histopathologischen Nachweis einer *In-situ*-Komponente im mammären Tumorgewebe zu empfehlen (vgl. Kapitel 1.4.2 und Abb. 16), um eine sichere Diagnosestellung zu gewährleisten.

Die folgende Darstellung fasst die wichtigsten Aspekte zur NEMCA-Diagnostik zusammen:



Abb. 16: **Diagnoseaspekte des NEMCAs**

blau = notwendig, grün = hilfreich für die Diagnose

NEMCA = neuroendokrines Mammakarzinom, ne = neuroendokrin, NEC = neuroendokrines Karzinom, IHC = Immunhistochemie, CgA = Chromogranin A, SYN = Synaptophysin, CA = Karzinom, SSA = Somatostatin-Analoga, SSTR = Somatostatinrezeptor, CT = Computertomographie, PET = Positronenemissionstomographie, GCDFP-15 = *Gross cystic disease fluid protein 15*

* Aufgrund der Ähnlichkeit der zytologischen Merkmale mit denen des IDCs und des intraduktalen Papilloms stellt die Feinnadelaspirationsbiopsie keine adäquate Methode für die Diagnose des NEMCAs dar (Irelli et al., 2020).

** Eine SSTR-basierte Bildgebung bei einem SSTR-Positivstatus ist zur Lokalisationsdiagnostik des Primärtumors und möglicher Metastasen (Detektion und Beurteilung der Ausdehnung oder Ausschluss) und im Verlauf für die Evaluation der Therapieeffektivität sowie zur Überwachung des Krankheitsverlaufs anwendbar.

4.4 Patientencharakteristika

4.4.1 Erkrankungsalter

Ein in der Literatur oft postuliertes Charakteristikum des NEMCAs ist ein durchschnittlich höheres Erkrankungsalter im Vergleich zum konventionell differenzierten Mammakarzinom (vgl. Abb. 17 und Tabelle 14).

Im Untersuchungskollektiv des Universitätsklinikums Düsseldorf betrug das mediane Erkrankungsalter der Patientinnen 61,5 Jahre und stimmte somit mit dem Altersmedian bei Diagnose von NST-Brustkrebs überein (Howlander et al., 2020). Auch im Einklang dazu wurden in anderen kleineren Fallserien keine Unterschiede des Diagnosealters zwischen dem NEMCA und dem NST-Mammakarzinom festgestellt (Sawaki et al., 2010, Kwon et al., 2014, Bogina et al., 2016, Lavigne et al., 2018, Krawczyk et al., 2021).

Gleichzeitig wurde in mehreren großangelegten publizierten Studien ein signifikant höheres Diagnosealter der Patienten mit NEMCA im Vergleich zu Patienten mit NST-Mammakarzinom

herausgestellt (Wei et al., 2010, Zhang et al., 2013, Wang et al., 2014, Roininen et al., 2017, Krawczyk et al., 2021). Anzunehmen ist, dass diese Diskrepanz auf die in den verschiedenen Studien verwendeten variablen Diagnosekriterien zurückzuführen ist (Krawczyk et al., 2021). Die Mehrheit der publizierten Studien, die die WHO-Kriterien von 2003 implementieren, zeigt letztlich eindeutig, dass NEMCA-Patienten im Vergleich zu Patienten mit Mammakarzinom, NST im Durchschnitt ein signifikant höheres Erkrankungsalter aufweisen (Wei et al., 2010, Zhang et al., 2013, Wang et al., 2014, Roininen et al., 2017, Krawczyk et al., 2021) (vgl. Tabelle 14).

Die Quote postmenopausaler Patientinnen des in dieser Arbeit präsentierten Kollektivs lag bei 80 % und lediglich 16,7 % der Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unter 50 Jahre alt. Nur eine Patientin im Kollektiv war unter 30 Jahre alt. Kein Mann war im Kollektiv des Universitätsklinikums Düsseldorf vertreten. Auch mit Blick auf die in dieser Arbeit gegenübergestellten Studien aus der Literatur wird deutlich, dass das NEMCA eine Tumorerkrankung der Frau darstellt: Der Prozentsatz an Männern lag in diesen 17 großangelegten Studien insgesamt nur bei 1,3 % (vgl. Tabelle 14).

Die Ergebnisse aus dem hier dargestellten Untersuchungskollektiv unterstützen insgesamt die Erkenntnisse anderer Autoren: die meisten NEMCA-Erkrankten sind weiblich und postmenopausal (Rovera et al., 2013, Li et al., 2017) (vgl. Tabelle 14).

4.4.2 Tumorsubtyp

Die Mehrheit der NEMCA des hier präsentierten Kollektivs des Universitätsklinikums Düsseldorf wies einen PR- und ER-positiven (86 %) und Her2-negativen Status (84 %) und somit dominanterweise einen immunhistochemischen bzw. molekularen Luminaltyp B, Her2-negativ (64 %) oder Luminaltyp A (20 %) auf (vgl. Abb. 12).

Während der Luminaltyp B, Her2-negativ demnach den Hauptanteil des Düsseldorfer Kollektivs repräsentiert, berichten andere Autoren in ihren Studien mit größerer oder ähnlicher Fallzahl, dass der Luminal B- und der Luminal A-Subtyp beim NEMCA mehr oder weniger gleichermaßen häufig sind (Bogina et al., 2016, Lavigne et al., 2018, Terlević et al., 2019).

Lediglich 7 % der Karzinome im analysierten Kollektiv waren dem Luminaltyp B, Her2-positiv zugehörig (HR-positiv/Her2-positiv) und 7 % Karzinome waren triple-negativ (vgl. Abb. 12).

Fälle von Her2-positiven und triple-negativen NEMCA sind auch mit Blick auf die Literatur selten (Rovera et al., 2013, Park et al., 2014, Wang et al., 2014, Lavigne et al., 2018). Im Einklang mit den Resultaten des hier präsentierten Kollektivs beweist die Studiauswertung (vgl. Tabelle 14), dass die neuroendokrine Differenzierung signifikant mit einem positiven HR-Status (Kwon et al., 2014, Bogina et al., 2016, Roininen et al., 2017) und einem negativen

Her2-Status korreliert (Wei et al., 2010, Zhang et al., 2013). Dieses konnte auch im Rahmen der Genexpressionsanalysen bestätigt werden (Weigelt et al., 2009).

In der folgenden Abb. 17 sind die klinisch-pathologischen Hauptmerkmale der seltenen Entität NEMCA zusammengefasst:

Klinisch-pathologische Charakteristika NEMCA	Alter	hohes Erkrankungsalter, NEMCA > MCA, NST
	Geschlecht	♀ >> ♂
	Klinische Präsentation	<ul style="list-style-type: none"> • Symptome und Bildgebung analog dem MCA, NST • mögliche Anhaltspunkte für Verdachtsdiagnose in Mammo- und Sonographie
	Klinisches Verhalten	<ul style="list-style-type: none"> • variabel: abhängig vom Tumorsubtyp¹ • insgesamt häufig aggressiver als MCA, NST² • Metastasierung in diverse Organe möglich, auch noch Jahre nach Primärtherapie
	Tumor-komponenten	gemischt NE und nicht-NE Tumorzellpopulationen
	IHC-Diagnosemarker	<p>SYN, CgA</p> <p>(weitere weniger spezifische Marker: u.a. CgB, NSE, CD56, Leu-7)</p>
	Rezeptoren	ER +, PR +, Her2-, SSTR+
	Proliferations-index	variabel, abhängig vom Differenzierungsgrad, jedoch häufig Ki-67 > 14%
	Molekularer Subtyp	Luminal

Abb. 17: **Klinisch-pathologische Hauptcharakteristika des NEMCAs**

NEMCA = neuroendokrines Mammakarzinom, MCA, NST = Mammakarzinom, *no special type*, NE = neuroendokrin, SYN = Synaptophysin, CgA/B = Chromogranin A/B, NSE = Neuronenspezifische Enolase, CD56 = *Cluster of Differentiation 56*, ER = Östrogenrezeptor, PR = Progesteronrezeptor, Her2 = *human epidermal growth factor receptor 2*, SSTR = Somatostatinrezeptor, IHC = Immunhistochemie, Ki-67 = Zellproliferationsmarker Ki-67

¹ kleinzellig/großzellig schlecht differenzierte NEMCA als prognostisch ungünstigste Varianten

² häufigeres höheres *Grading* und hohes TNM-Stadium im Vergleich zum MCA, NST

4.4.3 Tumorstadium

Nach der SEER-Datenbank besitzen in den Vereinigten Staaten von Amerika rund 31 % der klassischen Mammakarzinom-Fälle bei Diagnosestellung einen positiven Nodalstatus, während rund 62 % der Brustkrebserkrankungen auf die Brust beschränkt und nur 6 % metastasiert sind (Waks and Winer, 2019).

Bei der Mehrheit (67 %) der NEMCA-Patienten in dem hier dargestellten Untersuchungskollektiv wurden ≥ T2-Tumoren diagnostiziert, zudem waren 40 % nodal-positiv. Ebenso fällt

bei der Betrachtung der weiteren Studien über das NEMCA ein vergleichsweise hohes TNM-Stadium bei Diagnosestellung auf (vgl. Tabelle 14).

Ein positiver Nodalstatus erscheint beim NEMCA generell häufig. So wird der frequente nodal-positive Status auch in der Literatur dargestellt: Lymphknotenmetastasen werden laut Adams et al. in den publizierten Falldarstellungen insgesamt in etwa der Hälfte der NEMCA beschrieben (Adams et al., 2014).

In der hier präsentierten Studiengegenüberstellung (vgl. Kapitel 3.8, Tabelle 14) konnte für 12 der 18 gegenübergestellten Studien (67 % der Studien) ein Wert von 38,4 % (*range* 24-59 %) für einen positiven Nodalstatus der NEMCA ermittelt werden. Da einige Fälle in diesen Studien als Nx klassifiziert wurden, war eine exakte Angabe in Bezug auf den Nodalstatus allerdings nicht möglich. Sechs Studien (33 %) beinhalteten keine Angabe zum Nodalstatus und konnten folglich nicht evaluiert werden (vgl. Tabelle 14).

Auch die in unserem Kollektiv beobachtete häufige größere Tumorausdehnung und somit ein häufiges Vorkommen von \geq T2-Tumoren konnte bei Auswertung der hier durchgeführten Studiengegenüberstellung (Kapitel 3.8, Tabelle 14) bestätigt werden: Insgesamt wurden \geq T2-Tumoren in rund 51 % der registrierten Fälle ermittelt (33 bis zu 61 % des jeweiligen Kollektivs waren \geq T2-Tumoren) (vgl. Kapitel 3.8, Tabelle 14).

Die genannten Angaben werden im Folgenden differenzierter betrachtet:

Während einige Studien mit zumeist kleineren Kollektiven über ein ähnliches TNM-Stadium neuroendokrin differenzierter und nicht neuroendokrin differenzierter Mammakarzinome berichten (Sawaki et al., 2010, Wei et al., 2010, Kwon et al., 2014, Lavigne et al., 2018), wird das NEMCA in großangelegten Studien analog zu der im Untersuchungskollektiv gemachten Beobachtung häufig in einem höheren TNM-Stadium als das NST-Mammakarzinom diagnostiziert (Cloyd et al., 2014, Wang et al., 2014, Bogina et al., 2016). So demonstrieren Wang et al. in ihrer großen Vergleichsstudie mit 142 NEMCA-Patienten, dass NEMCA-Erkrankungen in Relation zu Mammakarzinomen, NST häufiger mit höheren Stadien, signifikant größerer Tumorausdehnung und signifikant häufigerem positiven Nodalstatus assoziiert waren (Wang et al., 2014, Krawczyk et al., 2021). Analog dazu zeigen Cloyd et al. in ihrer Studie mit einer großen Kohorte von 284 NEMCA-Patienten auf, dass das Mammakarzinom mit neuroendokriner Differenzierung zum Diagnosezeitpunkt eine vergleichsweise relativ fortgeschrittenere Erkrankung als das NST-Mammakarzinom darstellt (Cloyd et al., 2014, Krawczyk et al., 2021). In ihrer Studie über 128 NEMCA-Fälle veranschaulichen auch Bogina et al., dass NEMCA-Patienten im Vergleich zu den Patienten mit NST-Mammakarzinom regelmäßig mit größeren Tumoren diagnostiziert werden, jedoch wurde hier kein Unterschied hinsichtlich des Nodalstatus festgestellt (Bogina et al., 2016, Krawczyk et al., 2021).

Der Grund für ein höheres TNM-Stadium bei Diagnosestellung in NEC anderer Lokalisationen wird häufig mit einem geringen *Grading* und dem damit verbundenem langsamen Wachstum in Zusammenhang gebracht. Das verzögerte Tumorwachstum bei guter Tumorgewebendifferenzierung führt zu einem Mangel an frühen Symptomen und dadurch bedingt letztlich zu einem späteren Diagnosezeitpunkt (Krawczyk et al., 2021). Sicherlich kann analog dazu auch in einigen Fällen des NEMCAs der Grund des hohen TNM-Stadiums bei Diagnose in diesem Phänomen liegen. Auffällig ist jedoch, dass auch viele NEMCA mit einer hohen Proliferationsrate und einem aggressiven Wachstumsverhalten existieren, sodass dieser Tumorcharakter als vorwiegender Grund für das häufig diagnostizierte hohe Tumorstadium in Frage kommt. So wurden in der Literatur NEMCA-Fallserien mit einer signifikant hohen Quote an schlecht differenzierten Tumoren und einem höheren TNM-Stadium beschrieben (Cloyd et al., 2014, Wang et al., 2014, Krawczyk et al., 2021).

4.4.4 Histologischer Differenzierungsgrad

Ein hoher Ki-67-Proliferationsindex > 14 % ist signifikant mit einem schlechteren DFS und OS beim Mammakarzinom assoziiert (Irelli et al., 2020).

Im Düsseldorfer NEMCA-Kollektiv lag der Ki-67-Proliferationsindex bei 22 von 30 Patienten (73 %) bei über 14 %, bei 13 der 30 Patienten (43 %) war er höher als 30 % (vgl. Tabelle 7). Während die meisten der in dieser Analyse integrierten NEMCA des Universitätsklinikums Düsseldorf G2-Tumoren (67 %) waren und von diesen 75 % einen Ki-67-Proliferationsindex von > 14 aufwiesen, waren 27 % der Tumoren schlecht differenziert (G3) und nur rund 7 % konnten als G1 klassifiziert werden (vgl. Tabelle 7).

Bei Betrachtung des hier aufgestellten Studienvergleichs fällt ebenso auf, dass in den 12 der 17 recherchierten Studien (71 %), die Einzelheiten zum *Grading* beinhalteten, mit insgesamt 85 % eine sehr hohe Zahl an NEMCA mit einem histologischen Differenzierungsgrad G2 (56 %) und G3 (29 %) vertreten waren (vgl. Kapitel 3.8, Tabelle 14).

In Analogie zu unseren Beobachtungen wurde demnach auch in anderen Studien demonstriert, dass NEMCA-Patienten signifikant häufiger G2-Tumoren aufweisen als Patienten mit Brustkrebs, NST (Wei et al., 2010, Bogina et al., 2016).

Während einige Studien einen signifikant schlechteren histologischen Differenzierungsgrad des NEMCAs herausstellen (Wang et al., 2014), sehen andere Autoren hingegen keinen Zusammenhang zwischen der neuroendokrinen Differenzierung und dem *Grading* (Kwon et al., 2014, Lavigne et al., 2018). Diese Diskrepanzen können auf inkonsistente NEMCA-Kohorten zurückzuführen sein, da bestimmte Subtypen des NEMCAs mit bestimmten pathologischen Merkmalen korrelieren (Krawczyk et al., 2021).

In der Studie von Cloyd et al. erwiesen sich insgesamt 45 % der analysierten NEMCA als schlecht differenzierte oder undifferenzierte Tumoren. 26 % der NEMCA-Fälle des Kollektivs wurden jedoch als die per se mit einer schlechten Differenzierung und hohen Aggressivität assoziierten SCNEC identifiziert (Cloyd et al., 2014, Krawczyk et al., 2021). Diese Entität wurde aus mehreren Studien zum NEMCA, einschließlich der hier dargestellten Düsseldorfer Fallserie, ausgeschlossen. Auch aus der Gesamtanalyse der Studien wurde diese Entität weitestgehend ausgeschlossen, da reine SCNEC- und LCNEC-Kollektive nicht berücksichtigt wurden (vgl. Abb. 6), allerdings waren selten vereinzelte oder wie bspw. in der eben genannten Studie von Cloyd et al. ein Anteil schlecht differenzierter SCNEC und LCNEC in heterogenen Kollektiven vertreten (vgl. Tabelle 14). So wurde insgesamt in 5,2 % der 1528 gegenübergestellten NEMCA der hier aufgestellten Studienanalyse ein SCNEC als histologischer Subtyp angegeben und in 1 % ein LCNEC (vgl. Tabelle 14).

Diejenigen Studien, die schwerpunktmäßig oder ausschließlich das muzinöse NEMCA betrachten, identifizieren dieses demgegenüber in der Mehrzahl der Fälle aufgrund des Muzinanteils, der, wie eingangs dargestellt (vgl. Kapitel 1.5) in der Regel mit einem geringen histologischen *Grading* korreliert, als gut differenzierten Tumor (Tse et al., 2004, Charfi et al., 2013, Krawczyk et al., 2021). Wenngleich einige wenige NEMCA der in Tabelle 14 gegenübergestellten Studien muzinöse NEMCA darstellen, waren rein muzinöse NEMCA-Kollektive in der dargestellten Studienanalyse nicht vertreten (vgl. Tabelle 14). Muzinöse NEMCA sollten aufgrund ihrer subtypspezifischen Eigenschaften wie die schlecht differenzierten SCNEC und LCNEC möglichst auch separat betrachtet werden.

Grundsätzlich wird die Tendenz einer häufigen mäßigen bis schlechten Differenzierung des NEMCAs mit Blick auf die Literatur und auf das Düsseldorfer Untersuchungskollektiv deutlich (vgl. Tabelle 14).

Die Einschätzung der publizierten Daten ist dennoch insgesamt aufgrund fehlender Anwendung uniformer Diagnosekriterien sowie häufig fehlender Stratifizierung und Differenzierung der heterogenen Tumorgruppe (z. B. solides NEC der Brust vs. gut differenzierter NET vs. Brustkrebs mit neuroendokriner Differenzierung vs. kleinzelliges NEC und großzelliges NEC) als schwierig einzustufen (vgl. Tabelle 14) (Krawczyk et al., 2021).

4.4.5 Fernmetastasierung

Fernmetastasen des NEMCAs können in verschiedenen Organen wie z.B. in Leber, Knochen, Lunge, Bauchspeicheldrüse, Weichteilen und Gehirn oder seltener in Organen wie Nebennieren auftreten (Manes et al., 2014, Inno et al., 2016). Ein für die neuroendokrine Differenzierung typisches Metastasierungsmuster wurde bis dato nicht beschrieben. Auch in der hier untersuchten Fallserie konnten ossäre, pulmonale, lymphogene, kutane, peritoneale,

hepatische, Rippen-, Weichteil- und ebenso cerebelläre neuroendokrin differenzierte Metastasen detektiert werden.

Ähnlich wie beim klassisch differenzierten Mammakarzinom kann die Fernmetastasierung bei der Erstdiagnose festgestellt werden oder im Verlauf der Erkrankung auftreten. Während in der Literatur Fernmetastasierungen bei NEMCA auch noch viele Jahre nach der Erstdiagnose beschrieben werden (Manes et al., 2014, Inno et al., 2016), sind alle sekundären Fernmetastasen in dem hier dargestellten Kollektiv innerhalb der 5 Jahre nach Erstdiagnose aufgetreten. Im weiteren Verlauf konnten keine neuen Ereignisse beobachtet werden, obgleich die meisten Patientinnen in dem Kollektiv einen luminalen Tumor-Subtyp aufwiesen, der im Falle der klassischen Differenzierung auch noch Jahre und Jahrzehnte nach der Erstdiagnose metastasieren kann (Davies et al., 2011). Diese Beobachtung ist am ehesten auf die geringe Kollektivgröße sowie auf den retrospektiven Charakter dieser Auswertung zurückzuführen.

4.4 Prognostische Faktoren

Im Allgemeinen korreliert das Metastasenrisiko bei einer Mammakarzinomerkrankung einerseits mit der Tumorgröße, dem Nodalstatus und dem Erkrankungsalter, andererseits mit der Tumorbiologie (*Grading*, immunhistochemischer Subtyp, *Multigen-Assay*, Ki-67-Status) (Pan et al., 2017, Traub et al., 2018, Chand et al., 2020).

Auch beim NEMCA werden als signifikante negative Prognosefaktoren in der Literatur in Entsprechung zum konventionell differenzierten Mammakarzinom neben einem höheren histologischen *Grading*, eine große Tumorausdehnung sowie regionale Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen und damit auch ein höheres klinisches Tumorstadium herausgestellt (Wei et al., 2010, Wang et al., 2014, Adams et al., 2014). Der Rezeptorstatus, der unter den weitgefassten Begriff der Tumorbiologie fällt, hat beim NEMCA wie auch bei den nicht neuroendokrin differenzierten Mammakarzinomen eine gleichbedeutende Relevanz: Die Steroidrezeptorpositivität (ER und/oder PR) stellt analog zum üblich differenzierten Mammakarzinom einen günstigen prognostischen Indikator dar (Sapino et al., 2001, Zekioglu et al., 2003, Lopez-Bonet et al., 2008, Stita et al., 2009), während ein negativer HR-Status sich negativ auf die Prognose des NEMCAs auswirkt. Ein triple-negatives NEMCA geht generell mit einer besonders ungünstigen Prognose einher (Wörmann et al., 2018). Aufgrund der kleinen Kollektivgröße konnte in dieser Arbeit keine subtypspezifische Auswertung der Prognose erfolgen.

4.5 Neuroendokrine Differenzierung als unabhängiger Prognosefaktor

Die Frage, ob die neuroendokrine Differenzierung per se die Prognose von Mammakarzinom-Patienten beeinflusst, bleibt ein viel diskutiertes Thema.

Mit 69 % ist die 5-Jahres-Überlebensrate in dem in dieser Arbeit präsentierten Patientenkollektiv niedriger als die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit Mammakarzinom, NST, die bei 89,7 % in den Jahren 2000-2014 liegt (National Cancer Institute, 2022). Obwohl in einigen kleineren publizierten Studien ein ähnliches (Miremadi et al., 2002, Makretsov et al., 2003, Van Krimpen et al., 2004, Sawaki et al., 2010) oder teilweise sogar besseres (Zekioglu et al., 2003, Lopez-Bonet et al., 2008, Rovera et al., 2013) klinisches *Outcome* beim NEMCA im Vergleich zu NST-Mammakarzinom-Patienten beobachtet wurde, zeigte die Mehrheit der großen Studien trotz des deutlich dominierenden luminalen immunhistochemischen Subtyps eine beeinträchtigte oder sogar eine signifikant schlechtere Prognose des NEMCAs auf (Wei et al., 2010, Zhang et al., 2013, Kwon et al., 2014, Wang et al., 2014, Bogina et al., 2016, Roininen et al., 2017, Lavigne et al., 2018, Krawczyk et al., 2021). Wie bereits erwähnt, wurde der für seinen aggressiven klinischen Charakter und seiner schlechten Prognose bekannte schlecht differenzierte kleinzellige Subtyp (SCNEC) in den meisten dieser großen Fallserien nicht implementiert. Trotzdem wurde auch bei Ausklammerung dieser Subgruppe eine schlechtere Prognose des NEMCAs herausgearbeitet (Wei et al., 2010, Zhang et al., 2013, Kwon et al., 2014, Bogina et al., 2016, Lavigne et al., 2018, Krawczyk et al., 2021).

Der Zusammenhang mit einem schlechten klinischen *Outcome* war auch in der multivariaten Analyse nach Anpassung des pathologischen Stadiums (Kwon et al., 2014, Wang et al., 2014), des histologischen Differenzierungsgrades sowie des ER- und Her2-Status (Kwon et al., 2014, Bogina et al., 2016) vorhanden. Dieses zeigt den entscheidenden Aspekt auf, dass die neuroendokrine Differenzierung einen unabhängigen Prognosefaktor beim Mammakarzinom darstellt (Kwon et al., 2014, Wang et al., 2014, Krawczyk et al., 2021).

Die elementaren Prognosefaktoren des NEMCAs werden in der Abb. 18 zusammengefasst:

Neuroendokrine Differenzierung stellt einen unabhängigen negativen Prognosefaktor dar

Weitere Prognosefaktoren analog zum klassischen Mammakarzinom:

- Tumorgroße
- Nodalstatus
- Metastasenstatus
- Erkrankungsalter
- Tumobiologie:
 - histologischer Differenzierungsgrad
 - immunhistochemischer Subtyp
 - *Multigen-Assay*
 - Ki-67-Status

Abb. 18: **Prognosefaktoren des NEMCAs**

NEMCA = neuroendokrines Mammakarzinom, Ki-67 = Zellproliferationsmarker Ki-67

4.6 Therapie

Wie eingangs dargestellt existieren bis heute keine konkreten und evidenzbasierten Daten zu Empfehlungen für die operative und systemische Therapie des NECs der Mamma. Aktuelle Empfehlungen für die NEMCA-Therapie basieren auf allgemeinen Richtlinien für Brustkrebs, das schlecht differenzierte kleinzellige NEMCA ist der einzige Subtyp mit spezifischen Empfehlungen (d. h. Therapieempfehlungen analog dem kleinzelligen Bronchialkarzinom). Ein Überblick über die aktuellen Therapieaspekte des NEMCAs liefert die folgende Abb. 19:



Abb. 19: **Therapie des NEMCAs**

blau = Therapiesäulen angelehnt an die Empfehlungen für das konventionell differenzierte Mammakarzinom

grün = individuelle Therapiekonzepte

NEMCA = neuroendokrines Mammakarzinom, MCA = Mammakarzinom, GIT = Gastrointestinaltrakt, Her2 = *human epidermal growth factor receptor 2*, SSTR = Somatostatinrezeptor, ER = Östrogenrezeptor, NEC = Neuroendokrine Karzinome, SCNEC = *small cell neuroendocrine carcinoma*

Die im Zusammenhang mit dieser Arbeit durchgeführte Literaturrecherche, wie in Kapitel 2.2 und 3.8 beschrieben, erbringt nach deren Ausweitung nur bedingt einen weiteren Erkenntnisgewinn in Bezug auf spezifische Therapie- und Diagnostikmethoden beim NEMCA. So wurden bis auf einzelne Ausnahmen auch in den gegenübergestellten Studien regelmäßig Standardmethoden analog zum nicht neuroendokrin differenzierten Mammakarzinom angewandt (vgl. Tabelle 15).

Sich ergänzende lokale und systemische Maßnahmen bilden ein multimodales Therapiekonzept für das NEMCA (vgl. Abb. 19). In den gesichteten Fallserien sowie in der hier präsentierten Fallserie des Universitätsklinikums Düsseldorf wurde die operative Vorgehensweise als elementare Therapiesäule zumeist an den allgemeinen Leitlinien und Empfehlungen für das konventionell differenzierte Mammakarzinom angelehnt vorgenommen (vgl. Tabelle 15) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, 2022).

4.6.1 Lokale Therapie

Brusterhaltende Therapie mit nachfolgender Radiatio erzielt beim konventionellen Brustkrebs statistisch äquivalente Überlebensraten wie eine Mastektomie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, 2022), sodass dies auch beim NEMCA anzunehmen ist. In dem im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Kollektiv wurden 46,4 % Patientinnen (13/28) brusterhaltend operiert. Die Mastektomierate von 53,6 % ist relativ hoch im Vergleich zu der generellen Mastektomierate von ca. 30 %, die für Mammakarzinome beschrieben wird (Deutsche Krebsgesellschaft and Deutsche Gesellschaft für Senologie, 2022). Auch in den im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten NEMCA-Studien wurde des Öfteren von Mastektomieraten, die höher als 30 % lagen, berichtet (vgl. Tabelle 15). Ob diese Beobachtung mit gleichzeitig beschriebenen höheren TNM-Stadien sowie höherem Erkrankungsalter der Patientinnen zusammenhängt, lässt sich aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht abschließend beurteilen.

Gleichzeitig benennen einzelne Autoren die Mastektomie als die präferierte chirurgische Vorgehensweise aufgrund der neuroendokrinen Differenzierung in Bezug auf das aggressive Potenzial im Frühstadium der NEC, insbesondere bei der schlecht differenzierten kleinzelligen NEMCA-Variante (Richter-Ehrenstein et al., 2010, Hare et al., 2015). Ob ein aggressiveres operatives Vorgehen bei dieser Tumorspezies allgemein oder eventuell nur beim kleinzelligen Subtyp umgesetzt werden sollte, müssen weitere Forschungsergebnisse zukünftig zeigen. Die bisherigen Literaturdaten sprechen für eine operative Vorgehensweise analog den o.g. Empfehlungen beim klassischen Mammakarzinom. Aktuell gilt: Die Lokalisation des NECs der Mamma und ihr klinisches Stadium bestimmen das operative Vorgehen (brusterhaltend oder ablativ). Voraussetzung für den optimalsten Erstbehandlungsansatz des NEMCAs ist eine eindeutige Diagnosebestätigung sowie ein eindeutiges und vollständiges Diagnosestadium (Lu et al., 2014).

Während in 36 % der in Tabelle 15 gegenübergestellten Studien keine Angabe bezüglich eines Einsatzes einer Strahlentherapie gemacht wurde, wurde in 12 % keine Radiatio durchgeführt. In der Mehrzahl der Studien (52 % bzw. 87 % der Studien mit Angabe zur Radiatio), inklusive der in dieser Arbeit ausführlich beschriebenen retrospektiven Düsseldorfer Studie, wurde diese jedoch entsprechend dem herkömmlich differenzierten Mammakarzinom durchgeführt (vgl. Tabelle 15). Bei gut bis mäßig differenzierten NEMCA folgt im Allgemeinen postoperativ eine Strahlentherapie in Abhängigkeit von der Tumorgöße und dem Nodalstatus (Yildirim et al., 2011, Inno et al., 2016). Trotz bisher fehlender statistischer Signifikanz wird von einem Positiveinfluss der Radiatio auf das *Outcome* der NEMCA ausgegangen (Upalakalin et al., 2006).

Für schlecht differenzierte und kleinzellige neuroendokrine Mammakarzinome ist ein Benefit der Radiatio hingegen fraglich: Hare et al. konnten in ihrer großen Studie mit 199 SCNEC-Patienten kein Benefit für eine Strahlentherapie beim kleinzelligen neuroendokrinen Mammakarzinom konstatieren (Hare et al., 2015), während Wei et al. hingegen von einem Positiveffekt der adjuvanten Strahlentherapie auf das OS in ihrer Studie mit solidem NEMCA, atypischen karzinoiden NEMCA und LCNEC berichten, wenngleich dieser nicht statistisch signifikant war (Wei et al., 2010).

4.6.2 Systemische Therapie

Die Chemotherapie wird beim NEMCA analog der Empfehlungen zum konventionell differenzierten Mammakarzinom als (neo)adjuvante Therapie bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (triple-negativen, ER-/PR-negativen bzw. endokrin nicht/fraglich sensitiven, Her2-positiven, nodal-positiven und G3-Tumoren) empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, 2022). Dieses Vorgehen konnte auch im hier ausgewerteten Kollektiv sowie in den benannten NEMCA-Studien beobachtet werden (vgl. Tabelle 15). Alle zytotoxisch behandelten Patientinnen unseres Kollektivs haben anthrazyklin- und/oder taxanhaltige Schemata erhalten, die routinemäßig auch bei anderen Brustkrebsarten Anwendung finden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, 2022). Dabei ist zu beachten, dass keine SCNEC- und LCNEC-Fälle in dem Düsseldorfer Kollektiv eingeschlossen wurden.

In manchen heterogenen Kollektiven in der Literatur, in denen wiederum Fälle von SCNEC und LCNEC vertreten waren, wurden auch Kombinationschemotherapien mit Etoposid und Cisplatin, die üblicherweise beim kleinzelligen Pendant in Lunge und GIT Verwendung finden, oder auch andere Kombinationschemotherapien mit Cisplatin eingesetzt (vgl. S. 67 und Tabelle 15).

Vereinzelte in dieser Analyse (vgl. Tabelle 15) nicht involvierte Studien stellen heraus, dass sich beim primären hoch aggressiven SCNEC der Mamma, insbesondere bei vorliegender Metastasierung, nur durch die Kombination aus Cisplatin und Etoposid ein objektivierbares Ansprechen nachweisen ließ (Nawawi et al., 2012, Ochoa et al., 2012). Kombinationen der Wirkstoffe Platin und Etoposid in Anlehnung an die Therapieschemata des kleinzelligen Bronchialkarzinoms und gering differenzierter extrapulmonaler NEC (G3) stellen demnach auch beim kleinzelligen schlecht differenzierten NEMCA eine potentielle Therapieoption dar (Jochems and Tjalma, 2004, Latif et al., 2010, Nicoletti et al., 2010, Ochoa et al., 2012, Özdirik et al., 2020).

Da bei Mammakarzinom-Patienten mit positivem ER-Status in der Regel eine endokrine Therapie indiziert ist (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, 2022), wird diese Empfehlung in Analogie zum klassischen HR-positiven Mammakarzinom auch bei NEMCA konsequent umgesetzt (Lopez-Bonet et al., 2008, Wei et al., 2010, Riccardi et al., 2011, Roininen et al., 2017, Kelten Talu et al., 2018). Wie in vielen Fällen von NEMCA beobachtet wurde, erhöht eine adjuvante endokrine Therapie das OS analog zum nicht neuroendokrin differenzierten Mammakarzinom (Wei et al., 2010, Alkaied et al., 2012). Alle Patientinnen mit HR-positivem Karzinom haben in unserem Kollektiv eine endokrine Therapie erhalten.

Höchstwahrscheinlich stellt ein positiver Her2-Status in NEMCA in Analogie zum herkömmlich differenzierten Mammakarzinom einen negativen Prognosefaktor dar (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, 2022). Für die verhältnismäßig wenigen NEMCA mit positivem Her2-Status muss folglich eine Anti-Her2-Therapie in Betracht gezogen werden (Özdirik et al., 2020). In der Literatur scheint es bezüglich dieser Therapieoption weitestgehend einen Konsens zu geben, da bei positivem Her2-Status eine Anti-Her2-Therapie regelmäßig umgesetzt wurde (vgl. Tabelle 15).

Auch weitere beim klassisch differenzierten Mammakarzinom bereits etablierte Zielmoleküle wie *mammalian target of rapamycin* (mTor)-Kinase oder VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)-C konnten bei NEMCA identifiziert werden. (Inno et al., 2016). Weiterhin wiesen Vranic et al. (2019) in ihrer Studie über potenziell progressive Therapiestrategien des NEMCAs die Expression von *trophoblast cell surface antigen 2* (TROP-2), *folate receptor 1* (FOLR1) und *histone H3 trimethylation at lysine 36* (H3K36me3), eine Chromatinmarkierung, die mit transkriptionell aktiven Genen assoziiert ist, in verschiedenen Subtumorgruppen des NEMCAs nach und identifizierten somit mehrere potenzielle Ziele für neuartige Therapien beim NEC der Brust. Wirkstoffe wie Farletuzumab und Mirvetuximab Soravtansin (FOLR1), Sacituzumab Govitecan (TROP-2) und Histon-Deacetylasen-Inhibitoren (H3K36me3) könnten den Weg für die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien ebnen (Vranic et al., 2019).

Ein bedeutendes NEMCA-spezifisches Therapietarget stellen die SSTR dar. Interessant ist, dass die Wissenschaftler um Papotti et al. bereits in ihrer Studie von 1989 eine signifikante Korrelation zwischen einer hohen Expression neuroendokriner Marker (u.a. Chromogranin A und B und insbesondere Synaptophysin) und einer hohen SSTR-Dichte im Brustkrebs herausgestellt haben (Papotti et al., 1989a). Die Expression des SSTRs in Mammakarzinomen, schwerpunktmäßig in neuroendokrin differenzierten Mammakarzinomen, stellt demnach ähnlich wie bei NEC anderer Lokalisationen ein seit langem bekanntes Phänomen dar (Papotti et al., 1989a, Reubi et al., 1990b).

In NEC des GITs wird eine Inzidenz von 80-100 % in Kombination mit einer überwiegend hohen Dichte und überwiegend hohen Verteilung der SSTR im Tumorgewebe beschrieben. Darüber hinaus besteht ein inverser Zusammenhang zwischen der SSTR-Expression und dem Differenzierungsgrad: Die Rezeptor-Expression ist umso höher ausgeprägt, je differenzierter der Tumor sich darstellt (differenzierter Tumor > undifferenzierter Tumor) (Reubi, 2007).

Eine vergleichbare Ausprägung, Verbreitung und eventuell auch eine vergleichbare Korrelation des SSTRs mit dem histologischen Differenzierungsgrad analog zum NEC des GITs erscheint beim invasiven NEMCA vorstellbar.

So repräsentiert ein positiver SSTR-Status ein Hauptcharakteristikum des NEMCAs (Righi et al., 2010), wobei der SSTR-Typ-2A der dominierende SSTR-Subtyp in Mammakarzinomen und im Besonderen in NEMCA darstellt (Kumar et al., 2005, Anlauf et al., 2015). Bisher existieren jedoch nicht genügend Daten über die SSTR-Expressionsrate in neuroendokrin differenzierten Mammakarzinomen, als dass suffiziente evidenzbasierte Aussagen getätigt werden könnten.

Nach Kenntnisstand unserer Arbeitsgruppe wurde die SSTR-2A-Expressionsrate in reinen NEMCA-Kollektiven neben der hier dargestellten Studie bisher nur in zwei weiteren Studien gezielt analysiert (Terlević et al., 2019, Kontogeorgos et al., 2020, Krawczyk et al., 2021).

Anhand dieser erst kürzlich publizierten Analysen sowie der oben aufgegriffenen Studie von Papotti et al. (1989) und der Datenerhebung aus der Fallserie des Universitätsklinikums Düsseldorf wird jedoch die Tendenz einer insgesamt hohen SSTR-2A-Positivitätsrate beim NEMCA deutlich.

Von insgesamt 27 Patienten wurde in der hier präsentierten Fallserie der SSTR-2A-Status erhoben, 14 von ihnen (52 %) waren SSTR-2A-positiv (vgl. Tabelle 7). 15 % der SSTR-2A-positiven NEMCA besaßen die stärkste *Score*-Ausprägung (*Score* von 3). Dieses Resultat steht im Einklang mit dem Resultat der Studie von Terlević et al.: Terlević et al. untersuchten in ihrer retrospektiven immunhistochemischen Studie über 31 NEMCA-Fälle die SSTR-Subtypen 2A und 5 und deckten in 16 % der Fälle die stärkste *Score*-Ausprägung des SSTR-2A auf, während die Reaktivität für den SSTR-5 nur schwach bis moderat ausgeprägt war und somit keinerlei Fälle eines hohen *Scores* für den SSTR-5 zu verzeichnen waren. Insgesamt konnte in dieser Studie eine SSTR-5-Positivitätsrate von 71 % sowie eine SSTR-2A-Positivitätsrate von 74 % ermittelt werden (Terlević et al., 2019).

Kontogeorgos et al. untersuchten in ihrer retrospektiven immunhistochemischen Studie alle 6 SSTR-Subtypen (SSTR-1, SSTR-2A, SSTR-2B, SSTR-3, SSTR-4 und SSTR-5), wobei der SSTR-1-Subtyp in der Kohorte von 15 primären NEMCA-Fällen nicht vertreten war. Interessanterweise war in dieser Studie der SSTR-3-Subtyp am häufigsten vertreten, dicht gefolgt vom Subtyp SSTR-2A, dann vom SSTR-2B- und schließlich vom SSTR-5-Subtyp. Allerdings besaßen ebenso in dieser Studie die SSTR-2A die höchsten *Score*-Werte und somit die höchsten Expressionsraten und Dichten im Tumorgewebe, gefolgt vom Subtyp 2B, 3 und

4. In dieser Studie wurde zudem eine häufige Koexpression der verschiedenen SSTR-Subtypen in einem Tumor herausgestellt (Kontogeorgos et al., 2020).

Zu einer Assoziation zwischen histologischem Differenzierungsgrad und SSTR-Dichte analog der wiederholt bestätigten inversen Korrelation beim NEC anderer Lokalisation existieren in der Literatur bisher keine bzw. keine aussagekräftigen Daten. Somit kann auch im Hinblick auf die oben beschriebenen Studien diesbezüglich keine Aussage getroffen werden. Während in der Studie von Tervelić et al. (2019) mit ausschließlich neuroendokrin differenzierten Mammakarzinomen bei Anwendung der Spearman-Korrelation und der Bonferroni-Methode keine statistisch signifikante Korrelation des *Gradings* mit der SSTR-2A- (und der SSTR-5-) Expression beobachtet werden konnte (Terlević et al., 2019), war auch keine (klare) Relation zwischen *Grading* und SSTR-(2A)-Score in der hier dargestellten Düsseldorfer NEMCA-Fallserie sowie in der Fallserie von Kontogeorgos et al. (2020) erkennbar.

In der aktuellen Studie von Tervelić et al. (2019), der aktuellen Studie von Kontogeorgos et al. (2020) und der Analyse unseres Kollektivs wurden jeweils unterschiedliche *Score*-Systeme zur immunhistochemischen Evaluation des SSTRs verwendet (vgl. Tabelle 16). Bisher werden auch bei neuroendokrinen Neoplasien anderer Lokalisationen verschiedene *Score*-Systeme zur immunhistochemischen Evaluation der SSTR-Expression herangezogen (Papotti et al., 2002, Volante et al., 2007, Corleto et al., 2009, Miederer et al., 2009, Zamora et al., 2010, Kaemmerer et al., 2012), was die Vergleichbarkeit dieser Analysen deutlich erschwert.

Des Weiteren limitiert der Aspekt der relativ geringen Kollektivgröße in den jeweiligen Studien (Universitätsklinikum Düsseldorf: 30 NEMCA-Fälle, Studie von Tervelić et al. (2019): 31 NEMCA-Fälle, Studie von Kontogeorgos et al. (2020): 15 NEMCA-Fälle) die Repräsentativität und Aussagekraft dieser Untersuchungen.

Großangelegte Studien mit systematischen SSTR-Status-Erhebungen von neuroendokrin differenzierten Mammakarzinomen sind dringend erforderlich. Eine Korrelation zwischen *Grading* und SSTR-Expression beim NEMCA kann dann auch in den Fokus der Untersuchung rücken. Zur besseren Vergleichbarkeit ist zudem zukünftig die routinemäßige Verwendung eines uniformen *Score*-Systems für die Evaluation der SSTR-2A-Expression in Dichte und Häufigkeit wünschenswert.

Da nachweislich mehr als 10 % positive Tumorzellen mit hohen aktiven SSTR-Spiegeln korrelieren und somit Tumoren repräsentieren, die für klinische SSTR-basierte Diagnostik- und Therapieanwendungen geeignet sind, ist dieser Grenzwert von entscheidender Relevanz (Körner et al., 2012). Folglich sollte ein *Score*-System verwendet werden, das diesen Grenzwert integriert. Im Gegensatz zu anderen häufig verwendeten SSTR-*Score*-Systemen für das NEC anderer Lokalisation (Papotti et al., 2002, Volante et al., 2007, Corleto et al., 2009 und Zamora et al., 2010), erfüllen die drei in den beschriebenen reinen NEMCA-Kollektiven

verwendeten und in Tabelle 16 gegenübergestellten Score-Systeme diese Voraussetzung (Terlević et al., 2019, Kontogeorgos et al., 2020).

Für die differenzierte Evaluation des SSTRs in NEMCA ist der von Kaemmerer et al. modifizierte immunreaktive Score (IRS) (Kaemmerer et al., 2012), der auf dem von Remmele und Stegner (1987) entwickelten immunreaktiven Score zur Quantifizierung der ER-Positivität im Brustkrebs basiert (Remmele and Stegner, 1987) und auch in der Studie von Terlević et al. (2019) angewendet wurde (Terlević et al., 2019), zu favorisieren (vgl. Tabelle 16). Der Grund liegt insbesondere darin, dass dieses Score-System nicht nur die membranöse Färbeintensität als Kriterium für die Rezeptordichte in (vier) Kategorien einteilt, sondern zusätzlich den Prozentsatz positiver Zellen differenziert berücksichtigt (vgl. Tabelle 16). Beide Aspekte werden in der Zusammenschau bewertet (Terlević et al., 2019). Dadurch kann die Heterogenität in der Färbung innerhalb eines neuroendokrinen Tumors besser erfasst und wie nachfolgend detaillierter beschrieben eine erweiterte spezifische SSTR-gestützte Diagnostik und/oder Therapie individuell eingeschätzt und eingesetzt werden.

Tabelle 16: Beispiele verschiedener für das NEMCA verwendeter Score-Systeme zur immunhistochemischen Evaluation von SSTR

Autor und Score		Reaktionsmuster	
Studie des Universitätsklinikums Düsseldorf (2015)			
0		negativ	
1		0-10 % der Tumorzellen positiv (membranös gefärbt)	
2		10-80 % der Tumorzellen positiv (membranös gefärbt)	
3		> 80 % der Tumorzellen positiv (membranös gefärbt)	
Kaemmerer et al. (2012), angewandt von Terlević et al. (2019): IRS für SSTR-2A			
IRS (= Produkt aus Färbeintensität und Prozentsatz positiver Zellen)		Färbeintensität	Prozentsatz positiver Zellen
0-1 (negative Reaktion)		0	0 = negativ
2-3 (positive, schwache Reaktion)		1+ = schwach	1 = > 10 % positiver Zellen
4-8 (positive, moderate Reaktion)		2+ = moderat	2 = 10-50 % positiver Zellen
9-12 (positive, starke Reaktion)		3+ = stark	3 = 51-80 % positiver Zellen
			4 = > 80 % positiver Zellen
Kontogeorgos et al. (2020): Her2-Score für SSTR-2A			
-		< 10 % der Tumorzellen positiv	
1+		geringe Intensivität der Färbereaktion / Rezeptordichte; > 10 % der Tumorzellen positiv	
2+		mäßige Intensivität der Färbereaktion / Rezeptordichte; > 10 % der Tumorzellen positiv	
3+		starke Intensivität der Färbereaktion / Rezeptordichte; > 10 % der Tumorzellen positiv	

IRS = Immunreaktiver Score, SSTR = Somatostatinrezeptor, Her2 = *human epidermal growth factor receptor 2*

Die SSTR-Überexpression in Tumoren ist in vielerlei Hinsicht von weitreichender Bedeutung. Einige Autoren suggerieren eine Korrelation zwischen der Höhe der SSTR-Expression eines NEMCAs und langsamerer Tumorprogression durch autokrine Hemmung (Kadir et al., 2008).

Von höchster Relevanz ist zudem, dass eine Expression dieses Rezeptors die weiteren spezifischen Diagnose- und Therapieoptionen, namentlich eine gezielte SSTR-basierte Tumorbildgebung und -behandlung, eröffnet (Reubi, 2003) (vgl. Kapitel 1.4.4).

Metastasen SSTR-positiver Primaria der Mamma weisen im Allgemeinen ebenso eine SSTR-Positivität auf (Reubi et al., 1990b), sodass auch in diesem Zusammenhang spezifische SSTR-basierte Diagnose- und Therapiemodalitäten offenstehen.

Der SSTR-2A als dominierender SSTR-Subtyp in Mammakarzinomen (Kumar et al., 2005, Anlauf et al., 2015) besitzt die Eigenschaft den antiproliferativen Effekt von SSA am stärksten zu vermitteln und kann so im Rahmen der Tumorthherapie gezielt und effizient zur Wachstumsinhibition genutzt werden (Buscail et al., 1995). Der SSTR-5-Subtyp weist ebenfalls eine selektiv hohe Bindungsaffinität zu pharmakologischen SSA auf, während die SSTR-gestützte Szintigraphie vorzugsweise an den SSTR-2-Subtyp bindet (Kontogeorgos et al., 2020).

Basierend auf ihrem positiven SSTR-2A-Status erhielten, wie bereits geschildert, 5 Patientinnen (17 %) des Kollektivs des Universitätsklinikums Düsseldorf zum Diagnosezeitpunkt zum Ausschuss bzw. zur Bestätigung einer metastatischen Erkrankung und/oder zur Evaluierung des Therapieeffekts im Krankheitsverlauf eine spezifische SSTR-basierte Bildgebung (Octreoscan oder ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT) (Krawczyk et al., 2021).

Möglicherweise wäre die Anzahl der Patienten, die eine SSTR-basierte Bildgebung erhalten, im Allgemeinen signifikant höher, wenn bei der Diagnose eine neuroendokrine Differenzierung festgestellt worden wäre bzw. wird und nicht, wie es bei 21 der 30 NEMCA-Patientinnen des Universitätsklinikums Düsseldorf der Fall war, retrospektiv (Krawczyk et al., 2021).

Auch, wenn in den bereits zitierten Studien von Terlević et al. (2019) und Kontogeorgos et al. (2020) die SSTR-Expression in NEMCA schwerpunktmäßig in Hinblick auf ein Therapietarget behandelt wurde, stellen diese beiden Studien ebenso retrospektive immunhistochemische Untersuchungen dar. Zwar wurde weder die Klinik der 31 von Terlević et al. (2019) noch die Klinik der 15 von Kontogeorgos et al. (2020) präsentierten NEMCA dargestellt, jedoch ist anzunehmen, dass aufgrund der erst retrospektiven Ermittlung des SSTR-Status bzw. der retrospektiven Diagnosestellung NEMCA der SSTR-Status während des klinischen Managements der Mammakarzinomerkrankung bei keiner Patientin bekannt war. Aus diesem Grunde konnte sich die SSTR-Expression offenbar weder diagnostisch noch therapeutisch zunutze gemacht werden (Terlević et al., 2019, Kontogeorgos et al., 2020).

Neben einem routinemäßigen Einsatz der spezifischen neuroendokrinen Marker SYN und CgA ist folglich eine routinemäßige Überprüfung des SSTR-Status im (neuroendokrinen) Mammakarzinombiopsiepräparat und im Resektat wünschenswert und sinnvoll.

Über die spezifischen diagnostischen Aspekte hinaus kann bei positivem SSTR-2A-Status ein NEMCA optional mittels Peptidrezeptorradiounuklid-Therapie sowie mit zum SSTR-2A hochaffinen SSA wie Octreotid oder Lanreotid behandelt werden. Diese Substanzen, die seit

Langem eine Säule der antisekretorischen Behandlung bei funktionellen NEC darstellen, sind als sehr potent einzustufen und erzielen nachweislich einen deutlichen antiproliferativen Effekt. Folglich könnte ihre Wirkung mit einem klinischen Benefit bei Patienten mit NET einhergehen (Phan et al., 2016, Krawczyk et al., 2021).

In den viel häufigeren neuroendokrinen Neoplasien anderer Lokalisationen wird die spezifische SSTR-basierte Therapie hauptsächlich bei gut differenzierten gering proliferierenden NET in Betracht gezogen (G1/G2, Ki-67 < 10 %) (Pavel et al., 2020, Krawczyk et al., 2021). Grundlage hierfür ist die bereits beschriebene Korrelation der SSTR-Expressionsrate mit dem histologischen Differenzierungsgrad: Gut differenzierte Tumoren des GITs exprimieren häufiger SSTR als schlecht differenzierte (Reubi et al., 1990a).

Kontogeorgos et al. (2020) schätzen den SSTR-Status als wichtigen prädiktiven Faktor beim NEMCA ein und verweisen auf die Korrelation zwischen SSTR-Status eines Tumors und der SSA-Bindungsaffinität. So empfehlen auch die Wissenschaftler um Kontogeorgos, dass die SSTR-Immunhistochemie regelmäßig durchgeführt werden sollte. Sie begründen ihre Empfehlung damit, dass anhand des Scores Prognosen über die Wirksamkeit der SSA-Therapie gemacht werden können und dieses dazu beiträgt das maximale therapeutische Ergebnis zu erzielen, insbesondere bei hohem SSTR-Score im NEMCA (Kontogeorgos et al., 2020).

Im Rahmen der für diese Arbeit durchgeführten systematischen Literaturrecherche wurden in Hinblick auf einen möglicherweise größeren Informationsgewinn über den Einsatz von SSTR-basierten Therapiemethoden beim NEMCA auch Studien mit einer Fallzahl ab ≥ 5 überprüft (vgl. Abb. 7 und Tabelle 15). Jedoch konnte auch, wie bereits beschrieben, mit der Ausweitung dieses Kriteriums in der gesamten gesichteten Literatur nur die hier vielseitig zitierte einzige Studie von Riccardi et al. (2011) ermittelt werden, in der eine spezifische SSTR-basierte Bildgebung und Therapie angewandt wurde (vgl. Tabelle 15). In dieser Studie wurden in 17 der insgesamt 22 NEMCA-Fälle (77 %) SSA im Kontext der adjuvanten Therapie oder bei fortgeschrittener Tumorerkrankung eingesetzt. Gleichzeitig wurde die Erhebung des SSTR-Status und das Ausmaß seiner Expression in dieser Studie nicht dargestellt. Riccardi et al. geben an, dass sie die SSA-Therapie aufgrund des evidenzbasierten Benefits auf die Prognose NET des GITs eingeleitet haben (Riccardi et al., 2011).

18 der 22 NEMCA-Patienten (82 %) dieser Studie wurden am Ende des *Follow-ups* als krankheitsfrei klassifiziert. Bedauerlicherweise kann kein Zusammenhang zwischen einer SSA-Gabe mit dem *Outcome* erstellt werden, da die Daten eine Zuordnung der Patienten zur gewählten Therapie nicht zulassen (Riccardi et al., 2011). Folglich können aus dieser Fallserie keine Schlüsse bezüglich der Häufigkeit eines positiven SSTR-(2A)-Status, der Therapieeffektivität von SSA und ihrem Einfluss auf die Prognose gezogen werden.

In der Fallserie des Universitätsklinikums Düsseldorf wurde demgegenüber in den genannten 27 Fällen eine gezielte Evaluation des SSTR-Status vorgenommen und offengelegt. Darauf basierend wurde in einigen Fällen eine additive SSTR-gestützte Diagnostik oder/und Therapie eruiert.

So erhielten zwei neuroendokrin differenzierte Mammakarzinom-Patientinnen mit einem SSTR-positiven Status bei einem jeweils hohen Score von 3 SSA in Kombination mit einer endokrinen Therapie (vgl. Tabelle 11). Bei einer dieser beiden Patientinnen konnte der Therapieeffekt nicht nachverfolgt werden, da die Stadium-II-Patientin mit diversen schwerwiegenden Komorbiditäten (Leberzirrhose CHILD C mit rezidivierender hepatischer Enzephalopathie, Thrombozytopenie und Diabetes mellitus) kurz nach Diagnosestellung verstarb (vgl. Kapitel 3.5). Die andere dieser beiden Patientinnen, bei der zunächst ein Stadium IV mit einer neuroendokrinen Metastasierung von Lunge und Knochen diagnostiziert wurde, erreichte eine vollständige Remission, die keinerlei Anzeichen einer Erkrankung bei radiologischer und SSTR-basierter Bildgebung 66 Monate nach der ersten Diagnose zeigte (vgl. Kapitel 3.7). Diese Patientin wies einen stark positiven SSTR-2A (Score 3) G2-Tumor mit einem Ki-67 von 25 % und keinen typischen gut differenzierten NET auf (vgl. Tabelle 7 und Kapitel 3.7) (Krawczyk et al., 2021). Die Patientin schien also von dem SSA-Einsatz signifikant zu profitieren. Es wurden keine SSA-spezifischen Nebenwirkungen während der simultanen spezifischen SSA-Therapie und der endokrinen Therapie registriert.

Die SSA-Therapie wurde bereits in der Vergangenheit in Brustkrebs, NST evaluiert und zeigte in Phase-I-II-Studien Ansprechraten von bis zu 40 % bei metastasiertem Mammakarzinom (Dolan et al., 2001). Eine Phase-III-Studie zum Vergleich der endokrinen Therapie mit oder ohne Octreotid bei primärem ER-positiven Mammakarzinom hat demgegenüber keinen Nutzen der Therapie mit den als antineoplastischen Substanzen anerkannten SSA erbracht (Chapman et al., 2015). Ein entscheidender Aspekt ist jedoch, dass in keiner dieser Studien der SSTR-Status im Tumorgewebe vor einer SSA-basierten Therapie evaluiert wurde (Krawczyk et al., 2021).

Anhand der hier beschriebenen Fallserie des Universitätsklinikums Düsseldorf wird herausgestellt, dass die SSA-Therapie beim Mammakarzinom mit neuroendokriner Differenzierung und positivem SSTR-2A-Status für ausgewählte Patienten eine mögliche Therapieoption darstellt (Krawczyk et al., 2021). Da jedoch nur in einem Fall der Einsatz von SSA langfristig erfolgte, fehlt der hier dargestellten Studie die statistische Aussagekraft in Bezug auf diese spezifische Therapiesäule. Folglich sind systematische Studien mit einer großen repräsentativen Fallzahl und langen *Follow-up*-Perioden von Nöten, um einen statistisch signifikanten Benefit einer SSA-Therapie nachzuweisen.

Auch die Peptidrezeptorradionuklid-Therapie, die das spezifische Andocken von Radionukliden direkt an Tumorzellen ermöglicht und somit den Zelltod induziert (Kwekkeboom et al., 2008, Van Der Zwan et al., 2015, Strosberg et al., 2017), kann bspw. nach Versagen einer konventionellen Chemotherapie oder auch als *First-* oder *Second-Line*-Therapie in Betracht gezogen und eruiert werden (Savelli et al., 2012, Anlauf et al., 2015). So konnten Savelli et al. (2012) in einer Falldarstellung eines systemischen SSTR-positiven NEMCAs durch den Einsatz einer Peptidrezeptorradionuklid-Therapie (Yttrium90-DOTATOC) mit einer signifikanten Remission der neuroendokrin differenzierten SSTR-positiven Lebermetastasen eine vollständige biochemische *Response* verzeichnen (Savelli et al., 2012).

Anlauf et al. berichten unabhängig von der hier präsentierten Fallserie des Universitätsklinikums Düsseldorf in ihrer Publikation aus dem Jahr 2015 von weiteren 16 primär metastasierten NEMCA, die mit der nuklearmedizinischen peptidrezeptorvermittelten Radionuklidtherapie behandelt wurden und die allesamt bei guter Verträglichkeit ein positives Therapieansprechen im Sinne einer Partialremission aufwiesen. Allerdings schienen die metastasierten NEMCA im Vergleich zu den korrespondierenden neuroendokrinen Neoplasien des GITs kürzere Intervalle bis zu einer Tumorprogression aufzuweisen (Anlauf et al., 2015). Zahlreiche gute Resultate des mittlerweile gut etablierten Einsatzes dieser Therapiemodalität bei NEC anderer Lokalisationen untermauern die Bedeutung der (additiven) Peptidrezeptorradionuklid-Therapie, insbesondere bei aggressivem Krankheitsverlauf bzw. im metastasierten Stadium (Savelli et al., 2012, Adams et al., 2014, Anlauf et al., 2015).

In Analogie zum SSA-Einsatz müssen auch hier weitere Erkenntnisse gesammelt werden, um die Peptidrezeptorradionuklid-Therapie beim NEMCA evidenzbasiert einzusetzen und ihren Wert auf die Prognose des neuroendokrin differenzierten Mammakarzinoms präziser zu beurteilen.

4.7 Das Düsseldorfer Diagnostik- und Therapiekonzept

Das Düsseldorfer Diagnostik- und Therapiekonzept für das NEMCA richtet sich nach den in Abb. 16 und in Abb. 19 zusammengefassten Diagnostik- und Behandlungsstrategien und -aspekten.

Die spezifische Diagnostiksäule der SSTR-gestützten Bildgebung wird einerseits genutzt, um den Therapieeffekt zu evaluieren und andererseits, um die exakte Tumorlokalisierung und -ausdehnung zu beurteilen und eventuelle Metastasen zu lokalisieren und ihre Ausdehnung zu verbildlichen.

Wie bereits beschrieben erfolgt der Therapieentscheid auf Grundlage der gleichen prädiktiven und prognostischen Faktoren wie beim nicht neuroendokrin-differenzierten Mammakarzinom. Zusätzlich werden die weiteren spezifischen neuroendokrin-basierten Therapieoptionen in

Erwägung gezogen, insbesondere dann, wenn bei einem positiven SSTR-Status ein metastasiertes Stadium vorliegt und/oder andere Therapiemodalitäten nicht ausreichend oder aufgrund von Komorbiditäten kontraindiziert und nicht anwendbar sind.

Die Therapiesäulen operative Therapie, Radiatio, Chemotherapie, endokrine Therapie, die beim NEMCA nur selten angewandte Anti-Her2-Therapie und schließlich die möglicherweise vielversprechenden spezifischen SSTR-gestützten Therapien werden nach vollständiger klinischer und histologischer Diagnostik in den Tumorkonferenzen des Universitätsklinikums Düsseldorf in jedem NEMCA-Fall individuell eruiert und unter Abwägung des individuellen Risikos und Nutzens eingesetzt.

4.8 Schlussfolgerungen

Schlussfolgernd ist festzuhalten, dass zwar aufgrund unterschiedlicher diagnostischer Kriterien und der Tatsache, dass in vielen Studien keine spezifischen Subtypen innerhalb der heterogenen Tumorgruppe der neuroendokrinen Tumoren der Mamma stratifiziert wurden, der Vergleich und die Interpretation publizierter Daten schwierig ist, jedoch einige Charakteristika des NEMCAs herausgestellt werden können:

Der Brustkrebs mit neuroendokriner Differenzierung stellt eine seltene hauptsächlich HR-positive und Her2-negative Erkrankung dar, die mit einem höheren histologischen *Grading* sowie mit einer hohen Tumorproliferationsfraktion (hoher Ki-67) verbunden zu sein scheint. Im Vergleich zu Patienten mit NST-Brustkrebs liegt das Diagnosealter der NEMCA-Patienten durchschnittlich höher, zudem wird diese spezifische Entität häufig in einem höheren TNM-Stadium als bei NST-Brustkrebs diagnostiziert und ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Die wahre Prävalenz und Inzidenz des NEMCAs ist weitestgehend unbekannt und wird wahrscheinlich unterschätzt, da immunhistochemische Marker oft nur bei Verdacht auf ein neuroendokrines Wachstumsmuster eingesetzt werden. Folglich wird ein Teil dieser Tumoren nicht identifiziert bzw. fehldiagnostiziert. Insbesondere im Hinblick auf ein effektives klinisches Management sowie für die Befundstandardisierung und aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit und Nachvollziehbarkeit, auch in Bezug auf zukünftige Studien, ist eine immunhistochemische Routineevaluation der spezifischen neuroendokrinen Marker SYN und CgA zur Identifikation dieser speziellen Tumoren als sinnvoll zu erachten.

Wenngleich abschließende vergleichende Daten zur optimalen Therapiewahl fehlen, scheint diese zunächst wie bei den herkömmlichen Mammakarzinomen anhand der gleichen prognostischen und prädiktiven Faktoren auszurichten zu sein (u.a. Tumorbiologie, Tumorgröße, Nodalstatus).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die neuroendokrine Differenzierung in Mammakarzinomen einen unabhängigen adversen Prognosefaktor darstellt.

Da spezifische Eigenschaften mit bestimmten Subtypen dieser heterogenen Tumorgruppe korrelieren, sollte diesen Sorge getragen werden und Subgruppen stets stratifiziert und getrennt voneinander betrachtet werden, sodass das klinische Management auch in Hinblick auf den neuroendokrinen Subtyp individualisiert werden kann. Dieses ist insbesondere für die schlecht differenzierte kleinzellige und großzellige neuroendokrine Variante von Bedeutung. Für die schlecht differenzierten SCNEC der Mamma kann in Anlehnung an die Therapie-schemata des kleinzelligen Bronchialkarzinoms und gering differenzierter extrapulmonaler NEC eine platin- und etoposidhaltige Chemotherapie eine Alternative zum anthrazyklin- und taxanbasierten Standardregime darstellen.

Da die Mehrzahl dieser spezifischen Krebsarten SSTR-2A exprimieren, kann in ausgewählten Fällen (bspw. im metastasierten Stadium und/oder bei Kontraindikationen für die Standardbehandlung) eine gezielte SSTR-basierte Bildgebung und Therapie (additiv) eingesetzt werden.

Ob eine häufige Korrelation zwischen SSTR-Expressionsrate und dem histologischen Differenzierungsgrad analog neuroendokriner Neoplasien anderer Lokalisationen besteht, bedarf weiterer Untersuchungen. Bisher fehlen hierfür statistisch signifikante Daten.

Das immunhistochemische SSTR-Profil kann als prädiktiver Faktor für eine Einschätzung bzw. Vorhersage der Therapieeffektivität von SSA und der Peptidrezeptorradiationuklid-Therapie dienen. Insbesondere bei einem hohen SSTR-Score stellt die SSTR-basierte Therapie eine potenzielle Therapiesäule dar.

Trotz aller Fortschritte und dem stets wachsenden Erkenntnisgewinn besteht insbesondere weiterer Forschungsbedarf in den Schwerpunktthemen Prognose und optimale Therapie-strategie des NEMCAs. So bleibt auch abzuwarten, ob weitere Forschungsfortschritte im Bereich der Genexpressionsanalyse Grundlage für effektive Therapieansätze liefern werden. Letztlich sind großangelegte systematische Langzeitstudien, möglichst im prospektiven Design, erforderlich, um die am besten geeignete Behandlungsstrategie für diesen speziellen Brustkrebssubtyp zu ermitteln und evidenzbasierte Therapieempfehlungen treffen zu können.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiele ethnischer Verteilungen des NEMCAs in einigen Studienkollektiven abhängig von dem Ort der Studiendurchführung	3
Tabelle 2: Vergleich der WHO-Klassifikationen für neuroendokrine Neoplasien der Mamma von 2003, 2012 und 2019 mit der aktuellen WHO-Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien des Verdauungstraktes von 2019 (modifiziert nach Anlauf et al., 2015 und Krawczyk et al., 2021)	13
Tabelle 3: Bildmorphologische charakteristische Eigenschaften des NEMCAs laut einiger Autoren	19
Tabelle 4: Initialdiagnosen der 30 NEMCA	38
Tabelle 5: Alter der Patientinnen im Kollektiv (n = 30)	37
Tabelle 6: Tumorstadienverteilung im Kollektiv nach der <i>Union for International Cancer Control (UICC)</i>	41
Tabelle 7: Klinisch-pathologische Parameter des untersuchten Kollektivs	45
Tabelle 8: Verteilung der SYN- und CgA-Positivität im Kollektiv	46
Tabelle 9: SSTR-2A-Status des Kollektivs (n = 30)	47
Tabelle 10: Angewandte Diagnoseverfahren im untersuchten Kollektiv	49
Tabelle 11: Therapie des untersuchten Kollektivs	53
Tabelle 12: Follow-up und Outcome des untersuchten Kollektivs	56
Tabelle 13: Häufigkeit der neuroendokrinen Markerexpression in den recherchierten NEMCA-Studien und in unserem Kollektiv	61
Tabelle 14: Inzidenz, Definitionen und klinische Eigenschaften in wichtigen zum NEMCA publizierten Studien (modifiziert nach Krawczyk et al., 2021).....	68
Tabelle 15: In publizierten Studien beschriebene Diagnose- und Therapiemaßnahmen des NEMCAs (Fallzahl n ≥ 5)	72
Tabelle 16: Beispiele verschiedener für das NEMCA verwendeter Score-Systeme zur immunhistochemischen Evaluation von SSTR	96

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Primäres hoch differenziertes neuroendokrines Mammakarzinom (G2; Ki-67-Proliferationsindex = 10 %) mit insulärem, rosettenförmigem und mikroglandulärem Wachstumsmuster (Anlauf et al., 2015).....	14
Abb. 2: Kleinzelliges neuroendokrines Mammakarzinom bestehend aus Tumorzellschnüren mit hyperchromatischen Kernen, Kernpyknose, Kernverformung und spärlichem Zytoplasma (Tan et al., 2015).....	15
Abb. 3: Invasives Mammakarzinom <i>no special type</i> mit neuroendokriner Differenzierung mit nodulär-insulärem und papillärem Wachstumsmuster (Ki-67-Proliferationsindex = 20 %) (nach WHO 2012, revidiert 2019; früher solides invasives neuroendokrines Mammakarzinom nach WHO 2003) (Anlauf et al., 2015).....	16
Abb. 4: Beispiel für eine SSTR-gestützte SPECT-CT-Fusionsbildgebung zur Detektion neuroendokriner Metastasen im Rahmen des Tumorstagings bei gesichertem NEMCA (Anlauf et al., 2015)	27
Abb. 5: Ermittlung des Patientenkollektivs.....	31
Abb. 6: <i>Flow Chart</i> der identifizierten und integrierten Studien in diese Arbeit.....	34
Abb. 7: <i>Flow Chart</i> : Selektierte Studienanzahl mit beschriebenen Therapie- und Diagnosemaßnahmen im Rahmen der erweiterten Literaturrecherche (Fallzahl ≥ 5) ...	35
Abb. 8: Menopausenstatus der Patientinnen im Kollektiv (n = 30).....	38
Abb. 9: Lokalisation der neuroendokrinen Mammakarzinome im Kollektiv (n = 30).....	39
Abb. 10: Überblick über die prozentuale Verteilung des histologischen <i>Gradings</i> im Kollektiv (n = 30)	41
Abb. 11: Rezeptorstatus der Patientinnen im Kollektiv (n = 30).....	42
Abb. 12: Intrinsische Subtypen im Kollektiv (n = 30)	43
Abb. 13: Gesamtüberleben der 28 Patientinnen des Kollektivs	54
Abb. 14: <i>Breast cancer-specific</i> DFS-Kurve der 25 Patientinnen des Kollektivs mit tumorfreiem Intervall	55
Abb. 15: Die häufigsten in der Literatur beschriebenen systemischen Therapien des NEMCAs	66
Abb. 16: Diagnoseaspekte des NEMCAs	81
Abb. 17: Klinisch-pathologische Hauptcharakteristika des NEMCAs.....	83
Abb. 18: Prognosefaktoren des NEMCAs	89

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abrahamsson, P. A., Wadstrom, L. B., Alumets, J., Falkmer, S. & Grimelius, L. 1986. Peptide-hormone- and serotonin-immunoreactive cells in normal and hyperplastic prostate glands. *Pathol Res Pract*, 181, 675-83.
- Adams, R. F., Parulekar, V., Hughes, C., Kadour, M. J. & Talbot, D. 2009. Radiologic characteristics and management of screen-detected metastatic carcinoid tumor of the breast: a case report. *Clin Breast Cancer*, 9, 189-92.
- Adams, R. W., Dyson, P. & Barthelmes, L. 2014. Neuroendocrine breast tumours: breast cancer or neuroendocrine cancer presenting in the breast? *Breast*, 23, 120-7.
- Al Saudi, N., Maartense, E., Scherpenisse, J. & Van Leeuwen, A. W. 2007. Watery diarrhoea: an unusual manifestation of breast cancer. *Neth J Med*, 65, 448-51.
- Alkaied, H., Harris, K., Azab, B. & Dai, Q. 2012. Primary neuroendocrine breast cancer, how much do we know so far? *Med Oncol*, 29, 2613-8.
- Angarita, F. A., Rodriguez, J. L., Meek, E., Sanchez, J. O., Tawil, M. & Torregrosa, L. 2013. Locally-advanced primary neuroendocrine carcinoma of the breast: case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*, 11, 128.
- Anlauf, M., Klöppel, G. & Grabowski, P. 2008. Neuroendokrine Tumoren - Klassifikation und pathologische Einteilung. *Arzteblatt Thüringen*, 11, 619-624.
- Anlauf, M., Neumann, M., Bomberg, S., Luczak, K., Heikau, S., Gustmann, C., Antke, C., Ezziddin, S., Fottner, C., Pavel, M., Pape, U. F., Rinke, A., Lahner, H., Schott, M., Cremer, B., Horsch, D., Baum, R. P., Groh, U., Alkatout, I., Rudlowski, C., Scheler, P., Zirbes, T. K., Hoffmann, J., Fehm, T., Gabbert, H. E. & Baldus, S. E. 2015. [Neuroendocrine neoplasms of the breast]. *Pathologe*, 36, 261-70.
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma 2022. Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome der Kommission Mamma in der AGO e.V., verfügbar unter: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma> (abgerufen am: 08.04.2022).
- Arnold, R., Simon, B. & Wied, M. 2000. Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review. *Digestion*, 62 Suppl 1, 84-91.
- Azzopardi, J. G., Muretto, P., Goddeeris, P., Eusebi, V. & Lauweryns, J. M. 1982. 'Carcinoid' tumours of the breast: the morphological spectrum of argyrophil carcinomas. *Histopathology*, 6, 549-69.
- Barnes, B., Kraywinkel, K., Nowossadeck, E., Schönfeld, I., Starker, A., Wienecke, A. & Wolf, U. 2016. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Bogina, G., Munari, E., Brunelli, M., Bortesi, L., Marconi, M., Sommaggio, M., Lunardi, G., Gori, S., Massocco, A., Pegoraro, M. C. & Zamboni, G. 2016. Neuroendocrine differentiation in breast carcinoma: clinicopathological features and outcome. *Histopathology*, 68, 422-32.
- Boy, C., Poeppel, T., Kotzerke, J., Krause, B. J., Amthauer, H., Baum, R. P., Buchmann, I., Ezziddin, S., Führer, D., Gabriel, M., Kuwert, T., Lahner, H., Lauenstein, T., Maecke, H., Nagarajah, J., Roesch, F., Scheidhauer, K., Schmidt, M., Walter, M. A. & Bockisch, A. 2018. Somatostatin receptor PET/CT (SSTR-PET/CT). *NuklearMedizin*, 57, 4-17.
- Brask, J. B., Talman, M. L. & Wielenga, V. T. 2014. Neuroendocrine carcinoma of the breast - a pilot study of a Danish population of 240 breast cancer patients. *APMIS*, 122, 585-92.
- Buscail, L., Estève, J. P., Saint-Laurent, N., Bertrand, V., Reisine, T., O'carroll, A. M., Bell, G. I., Schally, A. V., Vaysse, N. & Susini, C. 1995. Inhibition of cell proliferation by the somatostatin analogue RC-160 is mediated by somatostatin receptor subtypes SSTR2 and SSTR5 through different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92, 1580-4.

- Bussolati, G. & Badve, S. 2012. Carcinomas with Neuroendocrine features. In: Lakhani, S. R., Ellis, I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J. (ed.) *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4 ed. Lyon, France: IARC Press, 62-63.
- Bussolati, G., Gugliotta, P., Sapino, A., Eusebi, V. & Lloyd, R. V. 1985. Chromogranin-reactive endocrine cells in argyrophilic carcinomas ("carcinoids") and normal tissue of the breast. *Am J Pathol*, 120, 186-92.
- Capella, C., Heitz, P. U., Hofler, H., Solcia, E. & Kloppel, G. 1995. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch*, 425, 547-60.
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S. & Senkus, E. 2019. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*, 30, 1194-1220.
- Chand, P., Singh, S., Singh, G., Kundal, S. & Ravish, A. 2020. A Study Correlating the Tumor Site and Size with the Level of Axillary Lymph Node Involvement in Breast Cancer. *Niger J Surg*, 26, 9-15.
- Chapman, J. A., Costantino, J. P., Dong, B., Margolese, R. G., Pritchard, K. I., Shepherd, L. E., Gelmon, K. A., Wolmark, N. & Pollak, M. N. 2015. Octreotide LAR and tamoxifen versus tamoxifen in phase III randomize early breast cancer trials: NCIC CTG MA.14 and NSABP B-29. *Breast Cancer Res Treat*, 153, 353-60.
- Charfi, S., Ayed, C. B., Mnif, H., Ellouze, S., Chaabane, K., Feki, J., Frikha, M., Daoud, J. & Boudawara-Sellami, T. 2013. Mammary neuroendocrine carcinoma with mucinous differentiation: a clinicopathological study of 15 cases. *Breast Dis*, 34, 87-93.
- Christensen, L., Mortensen, M. B. & Detlefsen, S. 2016. Breast Carcinoma With Unrecognized Neuroendocrine Differentiation Metastasizing to the Pancreas: A Potential Diagnostic Pitfall. *Int J Surg Pathol*, 24, 463-7.
- Cloyd, J. M., Yang, R. L., Allison, K. H., Norton, J. A., Hernandez-Boussard, T. & Wapnir, I. L. 2014. Impact of histological subtype on long-term outcomes of neuroendocrine carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*, 148, 637-44.
- Cohle, S. D., Tschen, J. A., Smith, F. E., Lane, M. & MCGavran, M. H. 1979. ACTH-secreting carcinoma of the breast. *Cancer*, 43, 2370-6.
- Corleto, V. D., Falconi, M., Panzuto, F., Milione, M., De Luca, O., Perri, P., Cannizzaro, R., Bordi, C., Pederzoli, P., Scarpa, A. & Delle Fave, G. 2009. Somatostatin receptor subtypes 2 and 5 are associated with better survival in well-differentiated endocrine carcinomas. *Neuroendocrinology*, 89, 223-30.
- Csaba, Z. & Dournaud, P. 2001. Cellular biology of somatostatin receptors. *Neuropeptides*, 35, 1-23.
- Cubilla, A. L. & Woodruff, J. M. 1977. Primary carcinoid tumor of the breast: A report of eight patients. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1, 283-92.
- Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D., Darby, S., McGale, P., Pan, H. C., Taylor, C., Wang, Y. C., Dowsett, M., Ingle, J. & Peto, R. 2011. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 378, 771-84.
- Deutsche Krebsgesellschaft & Deutsche Gesellschaft für Senologie. 2022. Kennzahlenauswertung 2022. Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren. Auditjahr 2021 / Kennzahlenjahr 2020. Version e-A1-de; Stand 12.07.2022, Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg.), Berlin, verfügbar unter <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html> (abgerufen am 10.12.2022)
- Diab, S. G., Clark, G. M., Osborne, C. K., Libby, A., Allred, D. C. & Elledge, R. M. 1999. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol*, 17, 1442-8.
- Dolan, J. T., Miltenburg, D. M., Granchi, T. S., Miller, C. C., 3rd & Brunicardi, F. C. 2001. Treatment of metastatic breast cancer with somatostatin analogues--a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 8, 227-33.
- Edirisinghe, H., Lee, J. & Mani, A. 2016. Case report: Male breast carcinoma with neuroendocrine differentiation. *Pathology*, 48 Suppl 1, 67-68.

- Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Sastre-Garau, X., Bussolati, G., Tavassoli, F. A., Eusebi, V., Peterse, J. L., Mukai, K., Tabár, L., Jacquemier, J., Cornelisse, C. J., Sasco, A. J., Kaaks, R., Pisani, P., Goldgar, D. E., Devilee, P., Cleton-Jansen, M. J., Børresen-Dale, A. L., Van't Veer, L. & Sapino, A. 2003. Invasive breast cancer. Neuroendocrine tumours. *In: Tavassoli, F. A., Devilee P. (eds.) World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* 3 ed. Lyon, France: IARC Press, 32–34.
- Elston, C. W. & Ellis, I. O. 1991. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19, 403-10.
- Erdmann, F., Spix, C., Katalinic, A., Christ, M., Folkerts, J., Hansmann, J., Kranzhöfer, K., Kunz, B., Manegold, K., Penzkofer, A., Tremel, K., Vollmer, G., Weg-Remers, S., Barnes, B., Buttman-Schweiger, N., Dahm, S., Fiebig, J., Franke, M., Gurung-Schönfeld, I., Haberland, J., Imhoff, M., Kraywinkel, K., Starker, A., Von Berenberg-Gossler, P. & Wienecke, A. 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Eyden, B., Banerjee, S. S. & Nesland, J. M. 2002. Amphicrine carcinoma of breast with giant granules: an immunohistochemical, histochemical and ultrastructural study. *J Submicrosc Cytol Pathol*, 34, 27-36.
- Ferguson, D. J. & Anderson, T. J. 1985. Distribution of dense core granules in normal, benign and malignant breast tissue. *J Pathol*, 147, 59-65.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A. & Bray, F. 2019. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, 144, 1941-53.
- Fetissov, F., Dubois, M. P., Arbeille-Brassart, B., Lansac, J. & Jobard, P. 1983. Argyrophilic cells in mammary carcinoma. *Hum Pathol*, 14, 127-34.
- Feyrter, F. & Hartmann, G. 1963. On the carcinoid growth form of the carcinoma mammae, especially the Carcinoma solidum (gelatinosum) mammae. *Frankf Z Pathol.*, 73, 24-39.
- Fisher, E. R. & Palekar, A. S. 1979. Solid and mucinous varieties of so-called mammary carcinoid tumors. *Am J Clin Pathol*, 72, 909-16.
- Fritzsche, F. R., Thomas, A., Winzer, K. J., Beyer, B., Dankof, A., Bellach, J., Dahl, E., Dietel, M. & Kristiansen, G. 2007. Co-expression and prognostic value of gross cystic disease fluid protein 15 and mammaglobin in primary breast cancer. *Histol Histopathol*, 22, 1221-30.
- Fujimoto, Y., Yagyu, R., Murase, K., Kawajiri, H., Ohtani, H., Arimoto, Y., Yamamura, T., Inoue, T. & Moritani, S. 2007. A case of solid neuroendocrine carcinoma of the breast in a 40-year-old woman. *Breast Cancer*, 14, 250-3.
- Gill, I. S. 1990. Carcinoid tumour of the male breast. *J R Soc Med*, 83, 401.
- Glazebrook, K. N., Jones, K. N., Dilaveri, C. A., Perry, K. & Reynolds, C. 2011. Imaging features of carcinoid tumors metastatic to the breast. *Cancer Imaging*, 11, 109-15.
- Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., Gelber, R. D., Thurlimann, B. & Senn, H. J. 2011. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*, 22, 1736-47.
- Gould, V. E., Wiedenmann, B., Lee, I., Schwechheimer, K., Dockhorn-Dworniczak, B., Radosevich, J. A., Moll, R. & Franke, W. W. 1987. Synaptophysin expression in neuroendocrine neoplasms as determined by immunocytochemistry. *Am J Pathol*, 126, 243-57.
- Grozinsky-Glasberg, S., Shimon, I., Korbonits, M. & Grossman, A. B. 2008. Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: efficacy and mechanisms. *Endocr Relat Cancer*, 15, 701-20.
- Guadagno, E., De Rosa, G. & Del Basso De Caro, M. 2016. Neuroendocrine tumours in rare sites: differences in nomenclature and diagnostics—a rare and ubiquitous histotype. *J Clin Pathol*, 69, 563-74.

- Günhan-Bilgen, I., Zekioglu, O., Ustun, E. E., Memis, A. & Erhan, Y. 2003. Neuroendocrine differentiated breast carcinoma: imaging features correlated with clinical and histopathological findings. *Eur Radiol*, 13, 788-93.
- Gupta, C., Malani, A. K. & Rangineni, S. 2006. Breast metastasis of ilial carcinoid tumor: case report and literature review. *World J Surg Oncol*, 4, 15.
- Gupta, R. K., Holloway, L. J. & Wakefield, S. J. 1993. Needle aspiration cytology, immunocytochemistry, and electron microscopic study in a case of carcinoid of the male breast. *Diagn Cytopathol*, 9, 461-4.
- Hankinson, S. E., Polyak, K. & Garber, J. E. 2020. Breast cancer. Multiple, often complex, risk factors. In: Stewart, B. W., Weiderpass, E., P., Wild, Ch. P. (eds.) *World Cancer Report 2020: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 382-93. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>. Licence: CC BY-NC-ND 3.0 IGO. (Accessed: February 20, 2020).
- Hare, F., Giri, S., Patel, J. K., Hahn, A. & Martin, M. G. 2015. A population-based analysis of outcomes for small cell carcinoma of the breast by tumor stage and the use of radiation therapy. *Springerplus*, 4, 138.
- Hauso, O., Gustafsson, B. I., Kidd, M., Waldum, H. L., Drozdov, I., Chan, A. K. & Modlin, I. M. 2008. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*, 113, 2655-64.
- Hoang, M. P., Maitra, A., Gazdar, A. F. & Albores-Saavedra, J. 2001. Primary mammary small-cell carcinoma: a molecular analysis of 2 cases. *Hum Pathol*, 32, 753-7.
- Howlander, N., Noone, A. M., Krapcho, M., Miller, D., Brest, A., Yu, M., Ruhl, J., Tatalovich, Z., Mariotto, A., Lewis, D. R., Chen, H. S., Feuer, E. J. & Cronin, K. A. 2020. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/ (Accessed December 30, 2020).
- Huang, P.-H., Chan, Y.-Y. & Lin, Q.-X. 2012. Neuroendocrine carcinoma of the breast. *Formosan Journal of Surgery*, 45, 103-106.
- Inno, A., Bogina, G., Turazza, M., Bortesi, L., Duranti, S., Massocco, A., Zamboni, G., Carbognin, G., Alongi, F., Salgarello, M. & Gori, S. 2016. Neuroendocrine Carcinoma of the Breast: Current Evidence and Future Perspectives. *Oncologist*, 21, 28-32.
- Irelli, A., Sirufo, M. M., Morelli, L., D'ugo, C. & De Martinis, M. 2020. Neuroendocrine Cancer of the Breast: A Rare Entity. *Journal of Clinical Medicine*, 9, 1452.
- Jeon, C. H., Kim, S. M., Jang, M., Yun, B. L., Ahn, H. S., Kim, S. W., Kang, E. & Park, S. Y. 2014. Clinical and radiologic features of neuroendocrine breast carcinomas. *J Ultrasound Med*, 33, 1511-8.
- Jochems, L. & Tjalma, W. A. 2004. Primary small cell neuroendocrine tumour of the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 115, 231-3.
- Jundt, G., Schulz, A., Heitz, P. U. & Osborn, M. 1984. Small cell neuroendocrine (oat cell) carcinoma of the male breast. Immunocytochemical and ultrastructural investigations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 404, 213-21.
- Kadir, A. A., Iyengar, K. R., Peh, S. C. & Yip, C. H. 2008. Fine needle aspiration cytology of neuroendocrine carcinoma of the breast--a case report and review of literature. *Malays J Pathol*, 30, 57-61.
- Kaemmerer, D., Peter, L., Lupp, A., Schulz, S., Sängler, J., Baum, R. P., Prasad, V. & Hommann, M. 2012. Comparing of IRS and Her2 as immunohistochemical scoring schemes in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Clin Exp Pathol*, 5, 187-94.
- Kattan, J., Chemaly, A., Chemaly, M., Jamal, D., Karaa, S. & Moacdieh, L. 2011. Inflammatory breast cancer with refractory diarrhea: a case report. *J Med Liban*, 59, 165-7.
- Kawasaki, T., Inoue, A., Mochizuki, K., Inoue, S., Nakazawa, T., Kondo, T., Yamane, T., Niu, D., Inoue, M., Maruyama, T., Oishi, N. & Katoh, R. 2012a. Neuroendocrine ductal carcinoma in situ, comedo type, of the breast detected by screening mammography: a potentially pre-invasive counterpart of high grade neuroendocrine tumours. *Pathology*, 44, 273-5.

- Kawasaki, T., Mochizuki, K., Yamauchi, H., Inoue, S., Kondo, T., Oishi, N., Nakazawa, T., Yamane, T., Koshimizu, Y., Tsunoda, H., Yagata, H., Inoue, M., Inoue, A., Maruyama, T., Fujii, H. & Katoh, R. 2012b. Neuroendocrine cells associated with neuroendocrine carcinoma of the breast: nature and significance. *J Clin Pathol*, 65, 699-703.
- Kawasaki, T., Mochizuki, K., Yamauchi, H., Yagata, H., Kondo, T., Tsunoda, H., Nakamura, S., Oishi, N., Nakazawa, T., Yamane, T., Inoue, A., Maruyama, T., Inoue, M., Inoue, S., Fujii, H. & Katoh, R. 2012c. High prevalence of neuroendocrine carcinoma in breast lesions detected by the clinical symptom of bloody nipple discharge. *The Breast*, 21, 652-656.
- Kawasaki, T., Nakamura, S., Sakamoto, G., Murata, S., Tsunoda-Shimizu, H., Suzuki, K., Takahashi, O., Nakazawa, T., Kondo, T. & Katoh, R. 2008. Neuroendocrine ductal carcinoma in situ (NE-DCIS) of the breast--comparative clinicopathological study of 20 NE-DCIS cases and 274 non-NE-DCIS cases. *Histopathology*, 53, 288-98.
- Kelten Talu, C., Leblebici, C., Kilicaslan Ozturk, T., Hacıhasanoglu, E., Baykal Koca, S. & Gucin, Z. 2018. Primary breast carcinomas with neuroendocrine features: Clinicopathological features and analysis of tumor growth patterns in 36 cases. *Ann Diagn Pathol*, 34, 122-130.
- Kimura, N., Yoshida, R., Shiraishi, S., Pilichowska, M. & Ohuchi, N. 2002. Chromogranin A and chromogranin B in noninvasive and invasive breast carcinoma. *Endocr Pathol*, 13, 117-22.
- Kinoshita, S., Hirano, A., Komine, K., Kobayashi, S., Kyoda, S., Takeyama, H., Uchida, K., Morikawa, T., Nagase, J. & Sakamoto, G. 2008. Primary small-cell neuroendocrine carcinoma of the breast: report of a case. *Surg Today*, 38, 734-8.
- Klöppel, G. 2007. Oberndorfer and his successors: from carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol*, 18, 141-4.
- Klöppel, G., Couvelard, A., Perren, A., Komminoth, P., Mcnicol, A. M., Nilsson, O., Scarpa, A., Scoazec, J. Y., Wiedenmann, B., Papotti, M., Rindi, G. & Plockinger, U. 2009. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology*, 90, 162-6.
- Kontogeorgos, G., Thodou, E. & Choreftaki, T. 2020. Investigation of somatostatin receptor profile of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Pathol Res Pract*, 216, 153066.
- Körner, M., Waser, B., Schonbrunn, A., Perren, A. & Reubi, J. C. 2012. Somatostatin receptor subtype 2A immunohistochemistry using a new monoclonal antibody selects tumors suitable for in vivo somatostatin receptor targeting. *Am J Surg Pathol*, 36, 242-52.
- Krawczyk, N., Banys-Paluchowski, M. & Fehm, T. 2020. Triple-negatives Mammakarzinom – neue Behandlungsstrategien. *Der Gynäkologe*, 53, 771-79.
- Krawczyk, N., Röwer, R., Anlauf, M., Muntanjohl, C., Baldus, S. E., Neumann, M., Banys-Paluchowski, M., Otten, S., Luczak, K., Ruckhäberle, E., Mohrmann, S., Hoffmann, J., Kaleta, T., Jaeger, B., Esposito, I. & Fehm, T. 2021. Invasive Breast Carcinoma with Neuroendocrine Differentiation: A Single-Center Analysis of Clinical Features and Prognosis. *Geburtshilfe Frauenheilkd*.
- Kumar, U., Grigorakis, S. I., Watt, H. L., Sasi, R., Snell, L., Watson, P. & Chaudhari, S. 2005. Somatostatin receptors in primary human breast cancer: quantitative analysis of mRNA for subtypes 1--5 and correlation with receptor protein expression and tumor pathology. *Breast Cancer Res Treat*, 92, 175-86.
- Kuttner, A. J. 2011. *Untersuchung zur Sensitivität des Tumormarkers Chromogranin A im Serum bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des GastroEnteroPankreatischen Systems*. Univ., Diss., Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Kwekkeboom, D. J., De Herder, W. W., Kam, B. L., Van Eijck, C. H., Van Essen, M., Kooij, P. P., Feelders, R. A., Van Aken, M. O. & Krenning, E. P. 2008. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*, 26, 2124-30.
- Kwon, S. Y. & Bae, Y. K. 2015. Reclassification of mammary carcinomas with neuroendocrine features in accordance with neuroendocrine morphologies in the revised World Health Organization classification. *Histopathology*, 66, 755-6.

- Kwon, S. Y., Bae, Y. K., Gu, M. J., Choi, J. E., Kang, S. H., Lee, S. J., Kim, A., Jung, H. R., Kang, S. H., Oh, H. K. & Park, J. Y. 2014. Neuroendocrine differentiation correlates with hormone receptor expression and decreased survival in patients with invasive breast carcinoma. *Histopathology*, 64, 647-59.
- Lamberts, S. W., Hofland, L. J. & Nobels, F. R. 2001. Neuroendocrine tumor markers. *Front Neuroendocrinol*, 22, 309-39.
- Latif, N., Rosa, M., Samian, L. & Rana, F. 2010. An unusual case of primary small cell neuroendocrine carcinoma of the breast. *Breast J*, 16, 647-51.
- Lavigne, M., Menet, E., Tille, J. C., Lae, M., Fuhrmann, L., Bonneau, C., Deniziaut, G., Melaabi, S., Ng, C. C. K., Marchio, C., Rouzier, R., Bieche, I. & Vincent-Salomon, A. 2018. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Mod Pathol*, 31, 68-82.
- Lebeau, A., Kriegsmann, M., Burandt, E. & Sinn, H. P. 2014. [Invasive breast cancer: the current WHO classification]. *Pathologe*, 35, 7-17.
- Lee, S., Levine, P., Heller, S. L., Hernandez, O., Mercado, C. L. & Chhor, C. M. 2016. Metastatic carcinoid tumor to the breast: report of two cases and review of the literature. *Clin Imaging*, 42, 88-92.
- Leitlinienprogramm Onkologie 2021. (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF-Registernummer: 032-045OL, verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 30.12.2021).
- Li, Y., Du, F., Zhu, W. & Xu, B. 2017. Neuroendocrine carcinoma of the breast: a review of 126 cases in China. *Chin J Cancer*, 36, 45.
- Lopez-Bonet, E., Alonso-Ruano, M., Barraza, G., Vazquez-Martin, A., Bernado, L. & Menendez, J. A. 2008. Solid neuroendocrine breast carcinomas: incidence, clinico-pathological features and immunohistochemical profiling. *Oncol Rep*, 20, 1369-74.
- Lu, C. S., Huang, S. H., Ho, C. L., Chen, J. H. & Chao, T. Y. 2014. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast. *J BUON*, 19, 419-29.
- Makretsov, N., Gilks, C. B., Coldman, A. J., Hayes, M. & Huntsman, D. 2003. Tissue microarray analysis of neuroendocrine differentiation and its prognostic significance in breast cancer. *Hum Pathol*, 34, 1001-8.
- Manes, K., Delis, S., Papaspyrou, N., Ghiconti, I. & Dervenis, C. 2014. Neuroendocrine breast carcinoma metastatic to the liver: Report of a case and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*, 5, 540-3.
- Maqsood, A., Khoury, T., Kumar, P., Papanicolau-Sengos, A. & Early, A. P. 2017. Neuroendocrine Carcinoma of the Breast With Endobronchial Metastases and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *Clin Breast Cancer*, 17, 229-32.
- Marton, I., Knezevic, F., Ramic, S., Milosevic, M. & Tomas, D. 2012. Immunohistochemical expression and prognostic significance of HIF-1alpha and VEGF-C in neuroendocrine breast cancer. *Anticancer Res*, 32, 5227-32.
- Mccutcheon, J. & Walker, R. A. 1987. The significance of argyrophilia in human breast carcinomas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 410, 369-74.
- Menendez, P., Garcia, E., Rabadan, L., Pardo, R., Padilla, D. & Villarejo, P. 2012. Primary neuroendocrine breast carcinoma. *Clin Breast Cancer*, 12, 300-3.
- Miederer, M., Seidl, S., Buck, A., Scheidhauer, K., Wester, H. J., Schwaiger, M. & Perren, A. 2009. Correlation of immunohistopathological expression of somatostatin receptor 2 with standardised uptake values in 68Ga-DOTATOC PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36, 48-52.
- Miremadi, A., Pinder, S. E., Lee, A. H., Bell, J. A., Paish, E. C., Wencyk, P., Elston, C. W., Nicholson, R. I., Blamey, R. W., Robertson, J. F. & Ellis, I. O. 2002. Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. *Histopathology*, 40, 215-22.
- Miura, K., Nasu, H. & Ogura, H. 2012. Double neuroendocrine ductal carcinomas in situ coexisting with a background of diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia of

- breast: a case report and hypothesis of neuroendocrine tumor development. *Pathol Int*, 62, 331-4.
- Modlin, I. M., Lye, K. D. & Kidd, M. 2003. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*, 97, 934-59.
- National Cancer Institute. 2022. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. Breast Recent Trends in SEER Relative Survival Rates, 2000-2018. Surveillance Research Program, Bethesda, MD. Available at: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=55&data_type=4&graph_type=2&compareBy=race&chk_race=1&relative_survival_interval=5&hdn_sex=3&age_range=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=1&advopt_display=1 (Accessed December 10, 2022).
- Nawawi, O., Ying Goh, K. & Rahmat, K. 2012. A rare case of primary infiltrating neuroendocrine carcinoma of the breast. *Iran J Radiol*, 9, 212-6.
- Nelson, E. C., Cambio, A. J., Yang, J. C., Ok, J. H., Lara, P. N., Jr. & Evans, C. P. 2007. Clinical implications of neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 10, 6-14.
- Nesland, J. M., Lunde, S., Holm, R. & Johannessen, J. V. 1987. Electron microscopy and immunostaining of the normal breast and its benign lesions. A search for neuroendocrine cells. *Histol Histopathol*, 2, 73-7.
- Ng, W. K., Poon, C. S. & Kong, J. H. 2002. Fine needle aspiration cytology of ductal breast carcinoma with neuroendocrine differentiation. Review of eight cases with histologic correlation. *Acta Cytol*, 46, 325-31.
- Nicoletti, S., Papi, M., Drudi, F., Fantini, M., Canuti, D., Tamburini, E., Possenti, C., Pasquini, E., Brisigotti, M. & Ravaioli, A. 2010. Small cell neuroendocrine tumor of the breast in a 40 year-old woman: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 4, 201.
- Ochoa, R., Sudhindra, A., Garcia-Buitrago, M., Romilly, A. P., Cortes, J., Gomez, H., Rocha Lima, C. M. & Silva, O. 2012. Small-cell cancer of the breast: what is the optimal treatment? A report and review of outcomes. *Clin Breast Cancer*, 12, 287-92.
- Ogawa, H., Nishio, A., Satake, H., Naganawa, S., Imai, T., Sawaki, M., Yamamoto, E. & Miyata, T. 2008. Neuroendocrine tumor in the breast. *Radiat Med*, 26, 28-32.
- Özdirik, B., Kayser, A., Ullrich, A., Savic, L. J., Reiss, M., Tacke, F., Wiedenmann, B., Jann, H. & Roderburg, C. 2020. Primary Neuroendocrine Neoplasms of the Breast: Case Series and Literature Review. *Cancers (Basel)*, 12, 733.
- Pan, H., Gray, R., Braybrooke, J., Davies, C., Taylor, C., McGale, P., Peto, R., Pritchard, K. I., Bergh, J., Dowsett, M. & Hayes, D. F. 2017. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*, 377, 1836-46.
- Panareo, S., Carcoforo, P., Lanzara, S., Corcione, S., Bagatin, E., Casali, M., Costanzo, A., Basaglia, E. & Feggi, L. M. 2008. Radiolabelled somatostatin analogs for diagnosis and radio-guided surgery of neuroendocrine breast cancer undetectable with conventional imaging procedures. *Breast*, 17, 111-4.
- Papotti, M., Bongiovanni, M., Volante, M., Allia, E., Landolfi, S., Helboe, L., Schindler, M., Cole, S. L. & Bussolati, G. 2002. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch*, 440, 461-75.
- Papotti, M., Macrí, L., Bussolati, G. & Reubi, J. C. 1989a. Correlative study on neuro-endocrine differentiation and presence of somatostatin receptors in breast carcinomas. *Int J Cancer*, 43, 365-9.
- Papotti, M., Macri, L., Finzi, G., Capella, C., Eusebi, V. & Bussolati, G. 1989b. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the breast: a study of 51 cases. *Semin Diagn Pathol*, 6, 174-88.
- Papotti, M., Tanda, F., Bussolati, G., Pugno, F., Bosincu, L. & Massareli, G. 1993. Argyrophilic neuroendocrine carcinoma of the male breast. *Ultrastruct Pathol*, 17, 115-21.

- Park, Y. M., Wu, Y., Wei, W. & Yang, W. T. 2014. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: clinical, imaging, and histologic features. *AJR Am J Roentgenol*, 203, W221-30.
- Patel, Y. C. 1999. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol*, 20, 157-98.
- Pavel, M., Baudin, E., Couvelard, A., Krenning, E., Oberg, K., Steinmuller, T., Anlauf, M., Wiedenmann, B. & Salazar, R. 2012. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*, 95, 157-76.
- Pavel, M., Öberg, K., Falconi, M., Krenning, E. P., Sundin, A., Perren, A. & Berruti, A. 2020. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 31, 844-60.
- Pelte, M. F., Schwaller, J., Cerrato, C. & Meier, C. A. 2004. Pro-opiomelanocortin expression in a metastatic breast carcinoma with ectopic ACTH secretion. *Breast J*, 10, 350-4.
- Phan, A. T., Dasari, A., Liyanage, N., Cox, D., Lowenthal, S. P. & Wolin, E. M. 2016. Tumor response in the CLARINET study of lanreotide depot vs. placebo in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). *Journal of Clinical Oncology*, 34, 434.
- Poeppel, T., Boy, C., Bockisch, A., Kotzerke, J., Buchmann, I., Ezziddin, S., Scheidhauer, K., Krause, B., Schmidt, D., Amthauer, H., Roesch, F., Nagarajah, J., Führer, D., Lahner, H., Pöpperl, G., Hörsch, D., Walter, M. & Baum, R. P. 2015. Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumore: DGN-Leitlinie (S1), verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/031-045.html> (abgerufen am 12.02.2022). *Nuklearmedizin*, 54, 01-11.
- Potier, B., Arnaud, D., Paillocher, N., Darsonval, V. & Rousseau, P. 2012. [Primitive neuroendocrine cancer of the breast. Post-traumatic discovery of a man]. *Ann Chir Plast Esthet*, 57, 630-3.
- Remmele, W. & Stegner, H. E. 1987. [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologe*, 8, 138-40.
- Reubi, J. C. 2003. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev*, 24, 389-427.
- Reubi, J. C. 2007. Peptide receptor expression in GEP-NET. *Virchows Arch*, 451 Suppl 1, 47-50.
- Reubi, J. C., Krenning, E., Lamberts, S. W. & Kvols, L. 1990a. Somatostatin receptors in malignant tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 37, 1073-7.
- Reubi, J. C., Waser, B., Foekens, J. A., Klijn, J. G., Lamberts, S. W. & Laissue, J. 1990b. Somatostatin receptor incidence and distribution in breast cancer using receptor autoradiography: relationship to EGF receptors. *Int J Cancer*, 46, 416-20.
- Riccardi, F., Nappi, O., Balzano, A., De Palma, M., Buonerba, C., Rizzo, M., Barbato, C., De Dominicis, G., Buonocore, U., De Sena, G., Lastoria, S., Molino, C., Monaco, G., Rabitti, P. G., Romano, L., Scavuzzo, F., Suozzo, R., Uomo, G., Volpe, R., Di Lorenzo, G. & Carteni, G. 2011. Neuroendocrine tumors diagnosed at the Antonio Cardarelli hospital (Naples, Italy) between 2006-2009: a single-institution analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 24, 251-6.
- Richter-Ehrenstein, C., Arndt, J., Buckendahl, A. C., Eucker, J., Weichert, W., Kasajima, A., Schneider, A. & Noske, A. 2010. Solid neuroendocrine carcinomas of the breast: metastases or primary tumors? *Breast Cancer Res Treat*, 124, 413-7.
- Righi, L., Sapino, A., Marchio, C., Papotti, M. & Bussolati, G. 2010. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: established facts and unresolved problems. *Semin Diagn Pathol*, 27, 69-76.
- Roininen, N., Takala, S., Haapasaari, K. M., Jukkola-Vuorinen, A., Mattson, J., Heikkilä, P. & Karihtala, P. 2017. Primary neuroendocrine breast carcinomas are associated with poor local control despite favourable biological profile: a retrospective clinical study. *BMC Cancer*, 17, 72.

- Rovera, F., Lavazza, M., La Rosa, S., Fachinetti, A., Chiappa, C., Marelli, M., Sessa, F., Giardina, G., Gueli, R., Dionigi, G., Rausei, S., Boni, L. & Dionigi, R. 2013. Neuroendocrine breast cancer: retrospective analysis of 96 patients and review of literature. *Int J Surg*, 11 Suppl 1, 79-83.
- Rovera, F., Masciocchi, P., Coglitore, A., La Rosa, S., Dionigi, G., Marelli, M., Boni, L. & Dionigi, R. 2008. Neuroendocrine carcinomas of the breast. *Int J Surg*, 6 Suppl 1, 113-5.
- Rubio, I. T., Korourian, S., Brown, H., Cowan, C. & Klimberg, V. S. 1998. Carcinoid tumor metastatic to the breast. *Arch Surg*, 133, 1117-9.
- Sapino, A., Righi, L., Cassoni, P., Papotti, M., Gugliotta, P. & Bussolati, G. 2001. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. *Mod Pathol*, 14, 768-76.
- Sapino, A., Righi, L., Cassoni, P., Papotti, M., Pietribiasi, F. & Bussolati, G. 2000. Expression of the neuroendocrine phenotype in carcinomas of the breast. *Semin Diagn Pathol*, 17, 127-37.
- Satake, T. & Matsuyama, M. 1991. Endocrine cells in a normal breast and non-cancerous breast lesion. *Acta Pathol Jpn*, 41, 874-8.
- Savelli, G., Zaniboni, A., Bertagna, F., Bosio, G., Nisa, L., Rodella, C., Biasiotto, G., Bettinsoli, G., Migliorati, E., Peli, A., Falchi, R., Giuffrida, F. & Giubbini, R. 2012. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) in a Patient Affected by Metastatic Breast Cancer with Neuroendocrine Differentiation. *Breast Care (Basel)*, 7, 408-10.
- Sawaki, M., Yokoi, K., Nagasaka, T., Watanabe, R., Kagawa, C., Takada, H., Sato, S., Yamada, T., Kikumori, T., Imai, T. & Nakao, A. 2010. Prognostic importance of neuroendocrine differentiation in Japanese breast cancer patients. *Surg Today*, 40, 831-5.
- Scaramuzzi, G., Murgo, R. M., Cuttitta, A. & Ciuffreda, L. 2008. [Neuroendocrine carcinoma of the breast. Our experience and a proposal of a therapeutic algorithm for a rare tumor]. *G Chir*, 29, 203-6.
- Scopsi, L., Andreola, S., Pilotti, S., Testori, A., Baldini, M. T., Leoni, F., Lombardi, L., Hutton, J. C., Shimizu, F., Rosa, P. & Et Al. 1992. Argyrophilia and granin (chromogranin/secretogranin) expression in female breast carcinomas. Their relationship to survival and other disease parameters. *Am J Surg Pathol*, 16, 561-76.
- Scopsi, L., Andreola, S., Saccozzi, R., Pilotti, S., Boracchi, P., Rosa, P., Conti, A. R., Manzari, A., Huttner, W. B. & Rilke, F. 1991. Argyrophilic carcinoma of the male breast. A neuroendocrine tumor containing predominantly chromogranin B (secretogranin I). *Am J Surg Pathol*, 15, 1063-71.
- Shin, S. J., Delellis, R. A., Ying, L. & Rosen, P. P. 2000. Small cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study of nine patients. *Am J Surg Pathol*, 24, 1231-8.
- Sonnwald, A. J. 2009. *Detailanalyse der Expression neuroendokriner Marker bei invasiven Mammakarzinomen im Hinblick auf die Definition des neuroendokrinen Mammakarzinoms*. Univ., Diss., Universität Duisburg-Essen.
- Steffani, L., Passafaro, L., Ferone, D., Magni, P. & Ruscica, M. 2012. Somatostatin (SS), SS receptors and SS analog treatment in tumorigenesis. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*.
- Stita, W., Trabelsi, A., Gharbi, O., Mokni, M. & Korbi, S. 2009. Primary solid neuroendocrine carcinoma of the breast. *Can J Surg*, 52, E289-90.
- Stolk, M. F., Van Erpecum, K. J., Koppeschaar, H. P., De Bruin, W. I., Jansen, J. B., Lamers, C. B. & Van Berge Henegouwen, G. P. 1993. Postprandial gall bladder motility and hormone release during intermittent and continuous subcutaneous octreotide treatment in acromegaly. *Gut*, 34, 808-813.
- Strosberg, J., El-Haddad, G., Wolin, E., Hendifar, A., Yao, J., Chasen, B., Mittra, E., Kunz, P. L., Kulke, M. H., Jacene, H., Bushnell, D., O'dorisio, T. M., Baum, R. P., Kulkarni, H. R., Caplin, M., Lebtahi, R., Hobday, T., Delpassand, E., Van Cutsem, E., Benson, A., Srirajaskanthan, R., Pavel, M., Mora, J., Berlin, J., Grande, E., Reed, N., Seregni, E., Öberg, K., Lopera Sierra, M., Santoro, P., Thevenet, T., Erion, J. L., Ruzsniwski, P.,

- Kwekkeboom, D. & Krenning, E. 2017. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*, 376, 125-35.
- Tan, P. H., Ellis, I., Allison, K., Brogi, E., Fox, S. B., Lakhani, S., Lazar, A. J., Morris, E. A., Sahin, A., Salgado, R., Sapino, A., Sasano, H., Schnitt, S., Sotiropoulos, C., Van Diest, P., White, V. A., Lokuhetty, D. & Cree, I. A. 2020. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*, 77, 181-85.
- Tan, P. H., Schnitt, S. J., Van De Vijver, M. J., Ellis, I. O. & Lakhani, S. R. 2015. Papillary and neuroendocrine breast lesions: the WHO stance. *Histopathology*, 66, 761-70.
- Terlević, R., Perić Balja, M., Tomas, D., Skenderi, F., Krušlin, B., Vranic, S. & Demirović, A. 2019. Somatostatin receptor SSTR2A and SSTR5 expression in neuroendocrine breast cancer. *Ann Diagn Pathol*, 38, 62-66.
- Tian, Z., Wei, B., Tang, F., Wei, W., Gilcrease, M. Z., Huo, L., Albarracin, C. T., Resetskova, E., Middleton, L., Sahin, A., Xing, Y., Hunt, K. K., Chen, J., Bu, H., Rashid, A., Abraham, S. C. & Wu, Y. 2011. Prognostic significance of tumor grading and staging in mammary carcinomas with neuroendocrine differentiation. *Hum Pathol*, 42, 1169-77.
- Traub, L., Thill, M. & Nitschmann, S. 2018. [The 20-year results of 5-year hormone therapy in breast cancer : Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)]. *Internist (Berl)*, 59, 410-12.
- Tsang, W. Y. & Chan, J. K. 1996. Endocrine ductal carcinoma in situ (E-DCIS) of the breast: a form of low-grade DCIS with distinctive clinicopathologic and biologic characteristics. *Am J Surg Pathol*, 20, 921-43.
- Tse, G. M., Ma, T. K., Chu, W. C., Lam, W. W., Poon, C. S. & Chan, W. C. 2004. Neuroendocrine differentiation in pure type mammary mucinous carcinoma is associated with favorable histologic and immunohistochemical parameters. *Mod Pathol*, 17, 568-72.
- Uchida, N., Ishiguro, K., Suda, T., Horie, Y. & Nishimura, M. 2010. ACTH-Producing Breast Cancer: A Patient Report. *Yonago Acta Med*, 53, 71-5.
- Upalakalin, J. N., Collins, L. C., Tawa, N. & Parangi, S. 2006. Carcinoid tumors in the breast. *Am J Surg*, 191, 799-805.
- Van Der Zwan, W. A., Bodei, L., Mueller-Brand, J., De Herder, W. W., Kvols, L. K. & Kwekkeboom, D. J. 2015. GEPNETs update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*, 172, R1-8.
- Van Krimpen, C., Elferink, A., Broodman, C. A., Hop, W. C., Pronk, A. & Menke, M. 2004. The prognostic influence of neuroendocrine differentiation in breast cancer: results of a long-term follow-up study. *Breast*, 13, 329-33.
- Vogler, E. 1947. Über das basillare Helle-Zellen-Organ der menschlichen Brustdrüse. *Klin Med Osterr Z Wiss Prakt Med*, 2, 159-68.
- Volante, M., Brizzi, M. P., Faggiano, A., La Rosa, S., Rapa, I., Ferrero, A., Mansueto, G., Righi, L., Garancini, S., Capella, C., De Rosa, G., Dogliotti, L., Colao, A. & Papotti, M. 2007. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol*, 20, 1172-82.
- Vranic, S., Palazzo, J., Sanati, S., Florento, E., Contreras, E., Xiu, J., Swensen, J. & Gatalica, Z. 2019. Potential Novel Therapy Targets in Neuroendocrine Carcinomas of the Breast. *Clin Breast Cancer*, 19, 131-36.
- Waks, A. G. & Winer, E. P. 2019. Breast Cancer Treatment: A Review. *Jama*, 321, 288-300.
- Wang, F., Wang, Z., Wu, J., Qu, W., Yao, W., Zhao, J. & Liu, Z. 2008. The role of technetium-99m-labeled octreotide acetate scintigraphy in suspected breast cancer and correlates with expression of SSTR. *Nucl Med Biol*, 35, 665-71.
- Wang, J., Wei, B., Albarracin, C. T., Hu, J., Abraham, S. C. & Wu, Y. 2014. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer*, 14, 147.
- Wei, B., Ding, T., Xing, Y., Wei, W., Tian, Z., Tang, F., Abraham, S., Nayeemuddin, K., Hunt, K. & Wu, Y. 2010. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. *Cancer*, 116, 4463-73.

- Weigelt, B., Geyer, F. C., Horlings, H. M., Kreike, B., Halfwerk, H. & Reis-Filho, J. S. 2009. Mucinous and neuroendocrine breast carcinomas are transcriptionally distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *Mod Pathol*, 22, 1401-14.
- Wick, M. R., Lillemoe, T. J., Copland, G. T., Swanson, P. E., Manivel, J. C. & Kiang, D. T. 1989. Gross cystic disease fluid protein-15 as a marker for breast cancer: immunohistochemical analysis of 690 human neoplasms and comparison with alpha-lactalbumin. *Hum Pathol*, 20, 281-7.
- Williams, G. T. 2007. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract-selected topics. *Histopathology*, 50, 30-41.
- Wörmann, B., Aebi, S., Balic, M., Decker, T., Fehm, T., Greil, R., Harbeck, N., Krug, B., Overkamp, F., Rick, O., Wenz, F. & Lüftner, D. 2018. Mammakarzinom der Frau. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. In: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (eds.). *Onkopedia Leitlinien*. verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html> (abgerufen am: 06.07.2021).
- Wu, J., Yang, Q. X., Wu, Y. P., Wang, D. L., Liu, X. W., Cui, C. Y., Wang, L., Chen, Y., Xie, C. M. & Zhang, R. 2012. Solid neuroendocrine breast carcinoma: mammographic and sonographic features in thirteen cases. *Chin J Cancer*, 31, 549-56.
- Yang, X., Cao, Y., Chen, C., Liu, L., Wang, C. & Liu, S. 2017. Primary neuroendocrine breast carcinomas: a retrospective analysis and review of literature. *Onco Targets Ther*, 10, 397-407.
- Yao, J. C., Hassan, M., Phan, A., Dagohoy, C., Leary, C., Mares, J. E., Abdalla, E. K., Fleming, J. B., Vauthey, J. N., Rashid, A. & Evans, D. B. 2008. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*, 26, 3063-72.
- Yildirim, Y., Elagoz, S., Koyuncu, A., Aydin, C. & Karadayi, K. 2011. Management of neuroendocrine carcinomas of the breast: A rare entity. *Oncol Lett*, 2, 887-90.
- Zamora, V., Cabanne, A., Salanova, R., Bestani, C., Domenichini, E., Marmissolle, F., Giacomi, N., O'connor, J., Méndez, G. & Roca, E. 2010. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours. *Dig Liver Dis*, 42, 220-5.
- Zekioglu, O., Erhan, Y., Ciris, M. & Bayramoglu, H. 2003. Neuroendocrine differentiated carcinomas of the breast: a distinct entity. *Breast*, 12, 251-7.
- Zhang, Y., Chen, Z., Bao, Y., Du, Z., Li, Q., Zhao, Y. & Tang, F. 2013. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a prognostic research of 107 Chinese patients. *Neoplasma*, 60, 215-22.
- Zhu, Y., Li, Q., Gao, J., He, Z., Sun, R., Shen, G., Zhang, H., Xia, W. & Xu, J. 2013. Clinical features and treatment response of solid neuroendocrine breast carcinoma to adjuvant chemotherapy and endocrine therapy. *Breast J*, 19, 382-7.

Muster: Patienteninformation und -fragebogen zur Nachverfolgung:

Datenanalyse zum neuroendokrinen Mammakarzinom an der Universitätsklinik Düsseldorf



Patientenaufklärung und Einwilligung in die Entbindung meines behandelnden Arztes von der ärztlichen Schweigepflicht

Düsseldorf, den

Sehr geehrte Frau

im Rahmen einer Datenerhebung würden wir gerne Informationen über Ihren aktuellen Gesundheitszustand erfahren.

Sie leiden bzw. litten an einem Brustkrebs mit besonderem feingeweblichen Erscheinungsbild. Diese seltene Brustkrebsart wird als neuroendokriner Brustkrebs bezeichnet und wurde erst im Jahre 2003 von der Weltgesundheitsorganisation definiert und klassifiziert. Bisher ist diese Brustkrebsart noch nicht gut erforscht und wir wissen nicht genau, ob sich dieser Brustkrebs von andern Typen unterscheidet. Daher sammeln wir im Rahmen einer Doktorarbeit die Daten von Patientinnen des Brustzentrums und möglichst auch von Ihnen, um später genauere Aussagen bezüglich des Krankheitsverlaufs, und der Prognose treffen zu können.

Genauere Kenntnisse über diese seltene Art von Brustkrebs sind entscheidend, um in Zukunft eventuell speziellere Therapiemaßnahmen einleiten zu können und somit möglichst die Therapie und Prognose zu verbessern.

Wir bitten Sie deshalb um die Erlaubnis Daten zu Ihrem Krankheitsverlauf bei Ihrem behandelnden Arzt zu erfragen und ihn für diese Auskünfte von der ärztlichen Schweigepflicht zu entbinden. Diese Erklärung über die Entbindung von der Schweigepflicht können Sie jederzeit widerrufen.

Die Auskünfte und Daten werden vertraulich behandelt, die Auswertung erfolgt nur anonymisiert, das heißt, niemand kann Rückschlüsse auf Ihre Person ziehen.

Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns bei der Datenerhebung unterstützen würden und die Einwilligungserklärung unterschrieben an uns zurücksenden würden. Ihre Mithilfe wäre sehr hilfreich!

Bei Fragen steht Ihnen die Doktorandin Rowena Röwer telefonisch unter der Rufnummer [REDACTED] zur Verfügung.

Wir wünschen Ihnen alles Gute und verbleiben mit freundlichen Grüßen

Frau Dr. med. Monika Neumann
(MPH und Frauenärztin)

Rowena H. Röwer
(Zahnärztin, Promotionsstudentin)

Einverständniserklärung zur Aufhebung der ärztlichen Schweigepflicht

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Anschrift:

Frauen- oder Hausarzt:

Ich habe die in der Patienteninformation dargestellten Inhalte verstanden und weiß, dass meine Daten lediglich in anonymisierter Form ausgewertet werden.

Ich willige hiermit ein, dass mein behandelnder Arzt zum Zwecke einer Datenerhebung im Rahmen einer wissenschaftlichen Auswertung Informationen über meinen Krankheitsverlauf an das Brustzentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf weiterleiten darf. Ich entbinde ihn zu diesem Zweck von seiner Schweigepflicht.

Mir ist bekannt, dass ich diese Erklärung über die Entbindung von der Schweigepflicht jederzeit mit Wirkung für die Zukunft widerrufen kann.

Datum, Unterschrift

Muster: Anschreiben an die behandelnden Ärzte und Erhebungsbogen:



UKD • Frauenklinik • Postfach 10 10 07 • D-40225 Düsseldorf

Ansprechpartner:	Durchwahl:	E-Mail:	Datum:
	(0211) 81-16544	brustzentrum@med.uni-duesseldorf.de	

Sehr geehrte Frau Kollegin/sehr geehrter Herr Kollege,

als zertifiziertes Brustzentrum liegt uns viel daran, die Behandlung unserer Patientinnen und den Krankheitsverlauf auch nach Abschluss der Primärbehandlung vollständig zu erfassen. Für die Datenerhebung würden wir gerne Informationen Ihrer Patientin Frau _____ erfahren.

Auch in diesem Jahr können Sie uns durch die Beantwortung des Fragebogens hierbei unterstützen. Bitte faxen Sie den ausgefüllten Bogen an uns zurück.

Anbei senden wir Ihnen eine Kopie der Einverständniserklärung zur Entbindung Ihrer ärztlichen Schweigepflicht in Bezug auf die Patientin _____, die von dieser Patientin unterschrieben wurde, zu.

Wir bedanken uns für Ihre Mithilfe und verbleiben mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. T. Fehm
Direktorin der Klinik

Dr. M. Mohrmann
Kordinatorin Brustzentrum

Betrifft: _____ geb. _____

Letzte Nachsorge (Datum): _____

- Patientin
- ist gesund
 - hat ein lokoregionäres Rezidiv
 - hat ein kontralaterales Mammakarzinom
 - hat Fernmetastasen
 - ist verstorben
 - ist nicht mehr in meiner Behandlung

Bitte per FAX an: _____ Vielen Dank!

Direktorin der Frauenklinik
Prof. Dr. T. Fehm

Brustzentrum
Interdisziplinäres Brustzentrum

Stv. Leiter Brustzentrum
Dr. med. J. Hoffmann

Koordinatorin Brustzentrum
Dr. med. S. Mohrmann

Anmeldung Brustzentrum
Telefon 0211 81-15044
Fax 0211 81-17787
brustzentrum@med.uni-duesseldorf.de

Sekretariat Brustzentrum
Telefon 0211 81-15000
Fax 0211 81-15013
buweller@med.uni-duesseldorf.de

Tumorkonferenzen
Leitung: Dr. med. A.-S. Vesper

Sekretariat Tumorkonferenzen
Telefon 0211 81-17640
Fax 0211 81-16880
brce@med.uni-duesseldorf.de

Diagnostische und
interventionelle Radiologie
Prof. Dr. med. G. Antoch
Dr. med. K. Blum

Humangenetik
Prof. Dr. rer. nat. B. Royer-Pokora
Dr. med. N. Rehner
Dr. med. B. Cerna

Interdisziplinäres ambulantes
Chemotherapiezentrum (iAC)
Prof. Dr. med. R. Haas
Prof. Dr. med. N. Gatzmann

Pathologie
Prof. Dr. med. H. E. Gabbert
PD Dr. med. P. Reineke

Psychosomatik
Prof. Dr. phil. Dr. med. W. Tresz
Prof. Dr. med. M. Renz
Dr. med. St. Vehn

Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
Prof. Dr. med. W. Budao
Dr. med. Ch. Metzschke

Selbsthilfegruppe
FFF - Frauen für Frauen
H. Geller

Sozialrechtliche Beratung
B. Frohn

Webseiten der Frauenklinik
www.med.uni-duesseldorf.de/frauenklinik

055-001

* 3 5 1 *

Zertifiziert
nach:



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich auf vielfältige Weise bei der Anfertigung und schließlich beim erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Tanja N. Fehm, Direktorin der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf, dafür, dass ich an ihrer Klinik im Rahmen meiner Promotion die Daten erheben und meine Promotion unter ihrer Federführung durchführen durfte.

Ich danke insbesondere und ganz herzlich Frau Dr. med. Monika Neumann für die Vergabe des Dissertationsthemas, für das Design und die Koordinierung dieser Studie, ebenso für ihre kompetente fachliche Betreuung und Unterstützung, ihre guten Ideen und Ratschläge sowie für ihre wertvolle konstruktive Kritik, die ich sehr geschätzt habe.

Weiterhin gilt mein ganz besonderer Dank meiner Betreuerin Frau Priv.-Doz. Dr. med. Natalia Krawczyk, die nach meiner ersten Betreuerin der Promotionsarbeit, Frau Dr. med. Monika Neumann, die fachliche Unterstützung allumfassend übernommen hat und mir stets mit wertvollem Rat zur Seite stand. Ihre immerwährende Hilfsbereitschaft, ihre wertvollen fachlichen Anregungen, ihr großes Interesse an der Thematik und ihre kompetente konstruktive Kritik trugen maßgeblich zur erfolgreichen Fertigstellung dieser Dissertationschrift bei. Jederzeit war Frau Priv.-Doz. Dr. Krawczyk für alle meine Fragen ansprechbar. Frau Priv.-Doz. Dr. Krawczyk ist eine höchstengagierte und -qualifizierte Ärztin, eine herausragende Persönlichkeit, die ich menschlich und fachlich sehr achte und deren Betreuung ich im Rahmen meiner Promotion sehr geschätzt habe.

Ich danke ganz ausdrücklich Herrn Prof. Dr. med. Martin Anlauf und Herrn Prof. Dr. med. Stephan Ernst Baldus, die als zwei der führenden Pathologen, früher des Universitätsklinikums Düsseldorf, heute des St. Vincenz-Krankenhauses in Limburg bzw. des Instituts für Pathologie, Zytologie und Molekularpathologie in Bergisch Gladbach, mit ihrer Arbeitsgruppe des Universitätsklinikums Düsseldorf die systematische immunhistochemische Reevaluation des in dieser Arbeit präsentierten und analysierten Teilkollektivs durchführten und die mir die für diese Arbeit relevanten pathologischen Daten zur Verfügung stellten.

Weiterhin danke ich sehr Frau Hanna Bouchtat, die als medizinische Dokumentationsassistentin des Brustzentrums des Universitätsklinikums Düsseldorf mit außerordentlicher Offenheit und Freundlichkeit mir stets Hilfsbereitschaft entgegenbrachte, mir jederzeit Fragen

zur Datenerhebung sowie zum Krankenhausinformationssystem „Medico“ beantwortet hat und darüber hinaus bei der Patientennachverfolgung behilflich war.

Im Besonderen möchte ich mich bei meinen sehr geschätzten Freundinnen Isabel Sterz und Katarína Kubovská für die fortwährende Unterstützung danken.

Meiner Freundin Isabel danke ich darüber hinaus sehr herzlich für die versierte Einweisung in das Statistikprogramm.

Mein ganz besonderer und tiefer Dank gilt meinem Lebenspartner Martin, der mir mit viel Liebe, Geduld und Kraft stets seine volle Unterstützung und Motivation zuteilwerden ließ. Sein liebevolles Verständnis hat mir die Anfertigung und letztlich den erfolgreichen Abschluss dieser Dissertation sehr erleichtert.

Schließlich und vor allem möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner lieben Familie, der ich neben Martin diese Arbeit widme, für ihre stetige großartige und maßgebliche Bestärkung und Motivation und ihre fortwährende Begleitung bedanken.

Mein herzlicher und tiefer Dank gilt dabei meiner lieben Mutter und meinem lieben Vater, ohne deren außerordentliche Unterstützung das Studium der Zahnmedizin und die Anfertigung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke meinen lieben Eltern für ihre elterliche Liebe und Fürsorge, für ihr tiefes Vertrauen in mich, für ihren stetigen liebevollen Rückhalt in jeder Lebenssituation sowie für die Ermöglichung meines gesamten Bildungsweges.

Meiner lieben Schwester Tarja danke ich sehr herzlich, dass sie mich auf diesem Weg intensiv begleitet und unterstützt hat und mir wann und wo auch immer zur Seite stand. Ebenso danke ich meiner lieben Schwester Jürina für all die Aufmunterungen und motivierenden Worte.