

Aus dem
Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

**Retrospektive Analyse der Assoziation zwischen disseminierten
Tumorzellen (DTCs) sowie dem Vorliegen von Fernmetastasen und
eingenommenen Medikamenten beim Mammakarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Bühler, Annik Pauline

2024

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. D. Hartkopf
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Bedke

Tag der Disputation: 25.03.2024

Für meine Eltern.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. EINLEITUNG	10
1.1 MAMMAKARZINOM – EPIDEMIOLOGIE	10
1.2 MAMMAKARZINOM - ÄTIOLOGIE	10
1.3 KLASSIFIKATION	11
1.3.1 Tumorbiologie	13
1.3.2 Östrogen- / Progesteronrezeptorstatus	14
1.3.3 Her2-Rezeptorstatus.....	14
1.3.4 Ki-67-Proliferationsindex	14
1.3.5 Intrinsische Subtypen.....	15
1.4 THERAPIEENTSCHEIDUNG	16
1.4.1 Operation	16
1.4.2 Radiatio.....	17
1.4.3 Chemotherapie.....	17
1.4.4 Endokrine Therapie.....	18
1.4.5 Zielgerichtete Therapie („Targeted Therapy“)......	19
1.4.6 Immuntherapie beim TNBC.....	20
1.5 DISSEMINIERTE TUMORZELLEN	20
1.6 EINFLUSS VON MEDIKAMENTEN AUF TUMORENTSTEHUNG/ -ENTWICKLUNG.....	21
1.6.1 Protonenpumpeninhibitoren (PPI)	21
1.6.2 Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien	22
1.6.3 Immunsuppressiva	24
1.6.4 NSAR (nonaspirin)	24
1.6.5 Levothyroxin.....	25
1.6.6 Selen	25
1.6.7 Diuretika	26
1.6.8 Calcium.....	27
1.6.9 Nebivolol	27
1.7 FRAGESTELLUNG	28
2. MATERIAL UND METHODEN	29
2.1 PATIENTINNENKOLLEKTIV	29
2.2 VARIABLEN.....	29
2.3 DTC-NACHWEISVERFAHREN IM KNOCHENMARK	31
2.4 DATENMANAGEMENT	32
2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	35
3. ERGEBNISSE	39
3.1 ÜBERSICHT DES PATIENTINNENKOLLEKTIVS.....	39
3.2 INTERAKTIONSTESTUNG MÖGLICHER PRÄDIKTOREN FÜR DEN DTC-STATUS / DAS M-STADIUM	43
3.3 KLINISCHE PARAMETER.....	48
3.3.1 Klinische Parameter vs. DTC-Status / M-Stadium (univariat).....	48
3.3.2 Multivariate Analyse der Assoziation zwischen den klinischen Parametern und dem DTC-Status	59
3.3.3 Multivariate Analyse der Assoziation zwischen den klinischen Parametern und dem M-Stadium	62
3.3.4 Metastatenfreies Überleben und Gesamtüberleben in Abhängigkeit klinikopathologischer Parameter ...	64
3.4 MEDIKAMENTENEINNAHME (THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER, ANTIKOAGULANTIEN, PPI, IMMUNSUPPRESSIVA)	68
3.4.1 Übersicht der eingenommenen Medikamente.....	68
3.4.2 Medikamenteneinnahme vs. DTC-Status / M-Stadium (univariat).....	70
3.4.3 Multivariate Analyse der Assoziation zwischen der Medikamenteneinnahme und dem DTC-Status	79
3.4.4 Multivariate Analyse der Assoziation zwischen der Medikamenteneinnahme und dem M-Stadium	81
3.4.5 Metastatenfreies Überleben und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Einnahme der untersuchten Wirkstoffgruppen.....	83
3.5 UNTERSUCHUNG WEITERER MEDIKAMENTE / WIRKSTOFFGRUPPEN VS. DTC-STATUS / M-STADIUM.....	86

3.5.1 Weitere Wirkstoffgruppen / Medikamente vs. DTC-Status / M-Stadium (univariat)	86
3.5.2 Multivariate Analyse weitere Wirkstoffgruppen vs. DTC-Status / M-Stadium	92
3.5.3 Multivariate Analyse weiterer Medikamente vs. DTC-Status / M-Stadium	94
3.5.4 Metastatenfreies Überleben und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Einnahme weiterer Wirkstoffgruppen bzw. einzelner Medikamente	97
4. DISKUSSION	102
4.1 EINFLUSS WIRKSTOFFGRUPPEN/MEDIKAMENTE AUF DTC-STATUS UND M-STADIUM SOWIE (METASTASENFREIES) ÜBERLEBEN	102
4.1.1 Protonenpumpeninhibitoren	102
4.1.2 Thrombozytenaggregationshemmer	103
4.1.3 Antikoagulantien	104
4.1.4 Immunsuppressiva	105
4.1.5 Nonaspirin NSAR	106
4.1.6 Levothyroxin	107
4.1.7 Selen	107
4.1.8 Diuretika und Calcium	108
4.1.9 Nebivolol	110
4.2 LIMITATIONEN	110
5. ZUSAMMENFASSUNG	111
ANHANG	114
TABELLENVERZEICHNIS	127
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	129
LITERATURVERZEICHNIS	130
ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT	137

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
DTC	Disseminierte Tumorzelle
ER	Östrogenrezeptor
G	Grading
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
IDC	Invasiv-duktales Karzinom
ILC	Invasiv-lobuläres Karzinom
KI	Konfidenzintervall
M	Fernmetastasen
MRD	Minimal Residual Disease
N	Nodalstatus
NST	No special type (Histologie)
OR	Odds Ratio
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PR	Progesteronrezeptor
T	Tumorstadium (Größe des Primärtumors)
Tab.	Tabelle
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
Tis	Tumor in situ
TNBC	Triple negative breast cancer
TNM	Tumor/Nodes/Metastasen
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization

1. EINLEITUNG

1.1 Mammakarzinom – Epidemiologie

Brustkrebs ist nach wie vor sowohl weltweit als auch in Deutschland die häufigste Krebserkrankung der Frau.

In Deutschland ist das Mammakarzinom bei der Frau nach Herz-Kreislauf-erkrankungen mit 18,6% die häufigste Todesursache (Statistisches Bundesamt, 2018).

Das RKI gibt eine Inzidenz von ca. 71 000 Frauen und 19 000 Sterbefällen jährlich an (Krebsregisterdaten, 2019). Jede achte Frau erkrankt aktuell an einem Mammakarzinom im Laufe ihres Lebens (Krebsregisterdaten, 2019).

Seit den 1990er Jahren ist die Inzidenz stetig steigend, wobei sich nach Einführung des Mammografie-Screenings (2005 – 2009) ein vorübergehender deutlicher Peak zeigte (Krebsregisterdaten, 2019, Katalinic et al., 2020). Seit der Einführung des Mammografie-Screenings ist außerdem zu beachten, dass sich eine Verschiebung der Häufigkeitsverteilung hin zu früheren Stadien zeigt und Statistiken daher hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit vorsichtig zu interpretieren sind. Die krankheitsspezifische Mortalität ist trotz steigender Inzidenz abnehmend, was zum einen auf den Fortschritt therapeutischer Möglichkeiten, die Einführung von Brustzentren, zum anderen auf die Verschiebung der Häufigkeitsverteilung und damit abnehmende Anzahl an fortgeschrittenen Tumorstadien bei Erstdiagnose zurückzuführen ist (Krebsregisterdaten, 2019, Katalinic et al., 2020).

1.2 Mammakarzinom - Ätiologie

Grundvoraussetzung für die richtige Prävention und Therapie des Mammakarzinoms sind Wissen und Kenntnisse über die ätiologischen Hintergründe.

Die genaue Pathogenese der Initiation des Brustkrebses ist unbekannt, jedoch sind mittlerweile viele Risikofaktoren oder Umstände bekannt, die das Risiko der Entwicklung eines Mammakarzinoms erhöhen.

Zusammenfassend finden sich hierbei Risikofaktoren wie Hormoneinfluss, Reproduktionsverhalten, Lifestylefaktoren, anatomische Verhältnisse und genetische Risikofaktoren (Rhiem and Schmutzler, 2015, Cavalieri and Rogan, 2012, Cao et al., 2015, Neuhouser et al., 2015, McCormack and dos Santos Silva, 2006, Chiu et al., 2010, Kuchenbaecker et al., 2017).

Einen der wichtigsten Risikofaktoren stellt das Alter dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Besonders ab dem 50. Lebensjahr erhöht sich das Risiko, nur jede vierte Betroffene ist jünger als 55 Jahre, jede zehnte jünger als 45 Jahre (Deutsche Krebsgesellschaft, 2017).

1.3 Klassifikation

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, das Mammakarzinom zu klassifizieren (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019):

Klassifikation anhand des histologischen Typs (WHO) (Lakhani et al., 2012) – Beispiele:

- Invasives Karzinom, kein spezieller Typ (NST)
- Invasives lobuläres Karzinom
- Tubuläres Karzinom
- Kribriiformes Karzinom
- Muzinöses Karzinom

Klassifikation anhand des Grading/Histopathologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019, Elston and Ellis, 1991):

Histo- und zytologische Kriterien, die mit dem modifizierten Grading nach Elston und Ellis beurteilt werden, sind Tubulusausbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate.

- I - gut differenziert
- II - mäßig differenziert
- III - schlecht differenziert

Klassifikation anhand des Hormonrezeptorstatus (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019, Hammond et al., 2010):

- Östrogenrezeptor- positiv/negativ
- Progesteronrezeptor- positiv/negativ

Klassifikation anhand der TNM-Klassifikation (AJCC) (Wittekind, 2017):

Weltweite Verwendung findet die TNM-Klassifikation, bei welcher die Tumorgröße

des Primärtumors (T), das Ausmaß der befallenen Lymphknoten (N) sowie das Ausmaß der Fernmetastasierung (M) erfasst werden. Die aktuelle (achte) Auflage der AJCC enthält zusätzlich zur anatomischen auch eine Einteilung mit prognostischen Parametern wie Grading, Rezeptorstatus, Her2-Status oder Multi-Gen Panels (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019, Giuliano et al., 2017, Wittekind, 2017):

T – Primärtumor

- T0 kein Anhalt für einen Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
 - Tis (DCIS) ductales Carcinoma in situ
 - Tis (LCIS) lobuläres Carcinoma in situ
 - Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
- T1 Tumor maximal 2cm im größten Durchmesser
(weitere Unterteilung in T1mi, T1a-c)
- T2 Tumor 2-5cm im größten Durchmesser
- T3 Tumor >5cm im größten Durchmesser
- T4 Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf Brustwand/Haut, soweit nicht in T4a-d beschrieben (weitere Unterteilung in T4a-d).

N – Regionäre Lymphknoten

- N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen Lymphknoten Level I und II
- N2 s. N1, zusätzlich untereinander oder an anderen Strukturen fixiert
(weitere Unterteilung in N2a-b)
- N3 Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten Level III
(weitere Unterteilung N3a-c)

M – Fernmetastasen

- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Neben der klinischen TNM-Klassifikation (cTNM) wird auch die pathologische TNM-Klassifikation (pTNM) (Wittekind, 2017) angewandt.

Klassifikation anhand der UICC-Stadieneinteilung (Wittekind, 2017):

Die TNM-Kriterien sind von der UICC (Union internationale contre le cancer) anhand des TNM-Stadiums in vier Stadien eingeteilt worden:

0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Alle T	N3	M0
IV	Alle T	Alle N	M1

1.3.1 Tumorbiologie

2000 veröffentlichten Hanahan und Weinberg die sogenannten „Hallmarks of Cancer“, 2011 die „Hallmarks of Cancer – next generation“, welche grundlegende Eigenschaften darstellen, die zur Entwicklung eines bösartigen Tumors nötig sind (Hanahan and Weinberg, 2000, Hanahan and Weinberg, 2011). Grundlage dafür ist die Tumorbiologie, die jedoch nicht nur Einfluss auf die Entstehung eines malignen Tumors, sondern u.a. auch auf Wachstum, Invasion, Metastasierung und Therapieansprechen hat.

Beim Mammakarzinom ist die Tumorbiologie in den S3-Leitlinien verankert. Es sollen bereits in der Primärdiagnostik Östrogen-, Progesteronrezeptorstatus und Her2-Rezeptorstatus immunhistochemisch bestimmt werden. Der immunhistochemische Nachweis von Ki-67 als Proliferationsindex sollte ebenfalls erbracht werden (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

1.3.2 Östrogen- / Progesteronrezeptorstatus

Östrogen und Progesteron können das Wachstum der Tumorzellen durch Bindung an die Hormonrezeptoren beeinflussen, wobei der Rezeptorstatus einen prognostischen Biomarker darstellt.

Zur Interpretation des Östrogen- bzw. Progesteronrezeptorstatus wird der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne sowie die durchschnittliche Färbeintensität immunhistochemisch bestimmt. Anhand der Empfehlungen der ASCO/CAP-Leitlinien gelten Tumoren ab einem Prozentsatz $> 1\%$ als ER-/PgR-positiv. Aufgrund neuerer Studien wird jedoch folgende Einteilung laut S3-Leitlinie empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019):

ER-/PgR-positiv:	$> 10\%$ positive Tumorzellen
ER-/PgR-gering positiv:	1-9% positive Tumorzellen
ER-/PgR-negativ:	$< 1\%$ positive Tumorzellen

1.3.3 Her2-Rezeptorstatus

Der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 ist eine Bindestelle für Wachstumsfaktoren, die bei Bindung eine vermehrte Zellteilung bewirken. Es gibt eine zielgerichtete Therapie, die an diesem Rezeptor ansetzt, wodurch der Her2-Rezeptorstatus sowohl prognostisch als auch prädiktiv bedeutsam ist.

Der Her2-Rezeptorstatus wird immunhistochemisch als Protein-Überexpression oder mittels In-Situ-Hybridisierung (ISH) als Genamplifikation nachgewiesen. Dabei gilt eine Her2/CEN17-Ratio ≥ 2 als positiv (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

1.3.4 Ki-67-Proliferationsindex

Ki-67 ist ein Protein, das sich in der Interphase im Zellkern befindet. Während der Mitose lagert sich dieses an die Chromosomen an und kann mithilfe von Antikörpern (meist Molecular immunology Borstel MIB-1) aufgrund des aufgelösten Nukleus immunhistochemisch nachgewiesen werden, wodurch es einen Proliferationsmarker für schnell teilende Zellpopulationen darstellt.

Viele Studien belegen eine prognostische Relevanz des Proliferationsindex (Inwald et al., 2013, Petrelli et al., 2015), jedoch gibt es aktuell aufgrund heterogener Methoden dieser Studien keine standardisierte Empfehlung. Es gibt allerdings in den Leitlinien der AWMF beschriebene Rahmenbedingungen, deren Einhaltung empfohlen wird und die mit einer

verbesserten Reproduzierbarkeit verbunden sind (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019, Petrelli et al., 2015).

1.3.5 Intrinsische Subtypen

Anhand bestimmter Genexpressionsprofile konnte das Mammakarzinom in molekulare Subgruppen mit unterschiedlichem klinischem Verlauf und Therapieansprechen eingeteilt werden (Sørli et al., 2001, Perou et al., 2000):

Luminal A, Luminal B, Her2-positiv, basalähnlich.

Eine alternative vereinfachte Klassifikation teilt die Tumoren anhand immunhistochemischer Merkmale ein (Cheang et al., 2009, Prat et al., 2013, Hugh et al., 2009):

Luminal A: ER- und/oder PgR-pos. und Her2-neg. und Ki-67 niedrig

Luminal B:

Her2-neg.: ER- und/oder PgR-pos. und Her2-neg. und Ki-67 hoch

Her2-pos.: ER- und/oder PgR-pos. und Her2-pos. und Ki-67 hoch/
niedrig

Her2-pos.: ER- und PgR-neg. und Her2-pos.

Triple-neg.: ER- und PgR- und Her2-neg.

Diese Subgruppen gehen dabei mit unterschiedlicher Prognose und unterschiedlichem Therapieansprechen einher, weswegen sich an diesem biologischen Profil die Empfehlungen zur Therapieentscheidung orientieren (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

1.4 Therapieentscheidung

Aktuell gibt es unterschiedliche therapeutische Möglichkeiten bei der Behandlung des Mammakarzinoms: Operation, Radiatio, Chemotherapie, Endokrine Therapie, Zielgerichtete Therapie („Targeted Therapy“) und Immuntherapie.

Die Entscheidung sollte dabei für jede/-n Patient/-in individuell, idealerweise nach Vorliegen des Ergebnisses einer Stanzbiopsie unter Berücksichtigung verschiedener Parameter getroffen werden.

Grundsätzlich gilt, dass eine Brustkrebs Erkrankung immer als potenziell systemische Erkrankung anzusehen ist, was die Notwendigkeit einer adjuvanten, d.h. systemische Therapie nach erfolgter Operation oder neoadjuvanter Therapie, entsprechend vor der Operation, begründet.

Zur Beurteilung des individuellen Krankheitsverlaufs und der für den/die jeweilige/-n Patient/-in bestmögliche Therapie sind verschiedenen Parameter zu beachten.

Prognostische Parameter stellen hierbei das Alter, der pTNM-Status, der Resektionsrandstatus nach erfolgter Operation, der histologische Typ, das histologische Grading, der Hormonrezeptorstatus, der Her2-Status und mit Einschränkungen bzw. weniger etabliert der Ki-67-Proliferationsindex dar (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

Zu den prädiktiven Faktoren zählen ebenfalls das Alter, der cTNM-Status, der histologische Typ, das histologische Grading, der Hormonrezeptorstatus (bzgl. endokriner systemischer Therapie), der Her2-Status (bzgl. zielgerichteter Anti-Her2-Therapie) und der Menopausenstatus (bzgl. antiöstrogener Therapie) (NZGG, 2009, Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

1.4.1 Operation

Kern der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms ist die Tumorresektion in sano (R0-Resektion bei Schnitttrandkontrolle).

Es gibt hierbei zwei verschiedene Methoden. Zum einen die brusterhaltende Therapie (BET), zum anderen die Mastektomie, wobei die BET immer mehr in den Vordergrund gerückt ist, da sie mit anschließender Radiatio bzgl. des Überlebens bei bestimmten klinischen und histologischen Parametern der Mastektomie bei geringerem Nebenwirkungsspektrum ebenbürtig ist (Committee N.C.E., 2015).

1.4.2 Radiatio

Neben der Operation und der medikamentösen Therapie ist die Strahlentherapie die häufigste Therapieform beim Mammakarzinom.

Dabei wird hochdosierte ionisierende Strahlung eingesetzt, um die DNA der bestrahlten Tumorzellen zu schädigen und das Absterben der Tumorzellen zu bewirken.

Häufigsten Einsatz findet die Bestrahlung nach einer operativen Versorgung (adjuvant), um das Rezidivrisiko zu verringern.

Nach einer brusterhaltenden Operation ist der Einsatz der Strahlentherapie der betroffenen Brust laut Leitlinien (mit wenigen Ausnahmen) Standard, da das Rezidivrisiko dadurch deutlich gesenkt werden kann. Bei geringem Rezidivrisiko kann im Einzelfall eine Teilbestrahlung der betroffenen Brust ausreichend sein (Darby et al., 2011, Kunkler et al., 2015, Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

1.4.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie ist wichtiger Bestandteil der Therapie des Mammakarzinoms, da die Erkrankung immer potenziell systemisch ist. Ziel der Chemotherapie im Frühstadium ist das Abtöten kleiner Mikrometastasen, die bildgebend oft nicht auffindbar und folglich nicht auszuschließen sind, mit dem Ziel, das Rezidivrisiko zu verringern. Im fortgeschrittenen Stadium kommt die Chemotherapie u.a. zum Einsatz, um präoperativ den Tumor zu verkleinern und folglich überhaupt operabel oder mit einer BET behandelbar zu machen. Sie wird auch zur symptomatischen Therapie angewandt.

Dabei kann eine Chemotherapie neoadjuvant (vor der Operation) oder adjuvant (nach der Operation) eingesetzt werden.

Die St. Gallen Empfehlungen von 2011 enthalten die Indikationen zur Chemotherapie mit den molekularen Subtypen als wichtigstes Kriterium (Goldhirsch et al., 2011).

Bei Patient/-innen mit frühem Brustkrebs und niedrigem Rückfallrisiko (meist Hormonrezeptor pos., Her2-neg., N0) muss evtl. keine Chemotherapie erfolgen, eine endokrine Therapie kann ausreichend sein.

Adjuvante Chemotherapie:

Zur Entscheidung über Notwendigkeit und Art der adjuvanten Chemotherapie werden Kriterien wie Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, Her2-

Status, Menopausenstatus und Alter herangezogen (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2005, Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

Eine Standard-Chemotherapie dauert 18 – 24 Wochen und enthält immer ein Taxan und ein Anthrazyklin (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

Neoadjuvante Chemotherapie:

Eine neoadjuvante Chemotherapie findet standardmäßig bei fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen Anwendung.

Sie ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens der adjuvanten Chemotherapie gleichwertig (Kaufmann et al., 2006). Grundsätzlich soll bei allen Patient/-innen, bei denen aufgrund klinischer Parameter und der bioptischen Ergebnisse eine gleiche postoperative Chemotherapie indiziert ist, eine neoadjuvante Chemotherapie bevorzugt werden (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

Ziel der neoadjuvanten Chemotherapie bei fortgeschrittenen Tumoren kann sein, einen primär inoperablen Tumor operabel zu machen oder eine brusterhaltende Therapie (bei prätherapeutisch indizierter Mastektomie) durch Tumorreduktion zu ermöglichen.

Auch die neoadjuvante Chemotherapie enthält standardmäßig ein Taxan und ein Anthrazyklin und dauert 18 – 24 Wochen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

1.4.4 Endokrine Therapie

Bereits vor über 100 Jahren wurde der Einfluss von Steroidhormonen auf das Mammakarzinom beschrieben, indem Sir George Beatson erkannte, dass Brustkrebspatient/-innen von der Entfernung der Eierstöcke profitierten (Beatson, 1911).

Heute weiß man, dass die Mehrzahl der Brusttumoren abhängig von den weiblichen Geschlechtshormonen Östrogen und Gestagen wächst. Diese werden bis zur Menopause von den Eierstöcken aber auch in anderen Geweben wie dem Fettgewebe lebenslang produziert.

Die Antihormontherapie (endokrine Therapie) stellt demnach eine wichtige Therapieform bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren dar. Wie auch die Chemotherapie wirkt sie ebenfalls systemisch auf eventuelle kleine Tumorabsiedlungen im Sinne des Brustkrebses als potentiell systemische Erkrankung.

Im Gegensatz zur Chemotherapie werden allerdings die gesunden Zellen weniger angegriffen. Sie nehmen nur indirekt über die fehlende Hormonwirkung Schaden, wodurch die Hormontherapie in der Regel gut verträglich ist und über einen Zeitraum von mehreren Jahren durchgeführt werden kann.

Die endokrine Therapie kann parallel zur Strahlentherapie stattfinden, jedoch erst nach der Chemotherapie (Blamey et al., 2013, Davies et al., 2011, Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

Anwendung finden hierbei Östrogenrezeptor-Modulatoren, GnRH-Analoga und Aromatasehemmer.

1.4.5 Zielgerichtete Therapie („Targeted Therapy“)

Die Antikörpertherapie im Rahmen einer zielgerichteten Therapie ist ein neuerer, molekularbiologischer Ansatz zur Behandlung von Krebspatient/-innen.

Beim Brustkrebs ist der wichtigste Vertreter das Trastuzumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den HER2-Rezeptor (HER2/neu: Human epidermal growth factor receptor 2), der bei ca. 20% aller Mammakarzinome überexprimiert vorliegt (Ahmed et al., 2015). HER2 gehört zur Familie der Wachstumsfaktorrezeptoren. Eine Genamplifikation von HER2/neu führt folglich über unterschiedliche Signalkaskaden zu vermehrter Zellproliferation (über den RAS-MAP-Kinase-Weg) und verminderter Apoptose (über den mTOR-Signalweg). HER2-positive Tumoren zeigen demnach ein aggressiveres Wachstum mit schlechterer Prognose (Ahmed et al., 2015, Press et al., 2002, Trapani et al., 2019, Moja et al., 2012).

Neben Antikörpern gegen HER2, gibt es auch Antikörper, die über eine Angiogenesehemmung wirken (z.B. Bevacizumab).

Innerhalb der zielgerichteten Therapie gibt es neben monoklonalen Antikörpern auch andere Wirkstoffgruppen, die sich gegen spezifische Botenstoffe oder Signalwege richten (Tyrosinkinase-Inhibitoren, mTOR-Hemmer, CDK4/6-Inhibitoren).

Alle führen letztlich zu einer Hemmung des Zellwachstums und sind zugelassene Medikamente zur Behandlung des Mammakarzinoms, vorrangig im metastasierten Stadium (Deutsche Krebsgesellschaft, 2019, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V., 2020).

1.4.6 Immuntherapie beim TNBC

Das körpereigene Immunsystem ist für die Abwehr von Tumorzellen zuständig. Tumorzellen können an bestimmten Immuncheckpoints ansetzen und durch hemmende Zytokine, durch Hochregulation inhibitorischer Rezeptoren oder durch Rekrutierung immunsuppressiver Immunzellen die Immunantwort modulieren und damit dem Immunsystem entkommen (Immunevasion). Das führte zum therapeutischen Ansatz mittels Immuncheckpoint-Inhibitoren, die u.a. diese Wirkung der Tumorzellen auf T-Zellen oder antigentragende Zellen unterbindet. Das Immunsystem wird dadurch wieder angeregt und kann gegen die Tumorzellen agieren (Bagchi et al., 2021). Im Rahmen der Therapie des Mammakarzinoms ist das tripple negative Mammakarzinom aktuell der präferierte Subtyp, bei welchem eine Immuntherapie v.a. im fortgeschrittenen Stadium durchgeführt wird. Grund hierfür ist die vermehrte lymphozytäre Tumordinfiltration und PD-L1 Expression (Agostinetti et al., 2022, Mittendorf et al., 2014, Lehmann et al., 2011).

1.5 Disseminierte Tumorzellen

Trotz kontinuierlicher Verbesserung der interdisziplinären Therapie des Mammakarzinoms kommt es auch bei erfolgreicher Therapie des Primärtumors häufig zu Rückfällen mit teils jahrelanger Latenz. Grund hierfür sind disseminierte Tumorzellen (DTC), die den Primärtumor verlassen und sich im Körper verteilen, wo sie über Jahre persistieren können. Ein Surrogatmarker dieser sogenannten „minimal residual disease“ (MRD) sind zytokeratinpositiver Tumorzellen im Knochenmark (Pantel et al., 2008). Der Nachweis von DTC im Knochenmark ist ein unabhängiger Prognosefaktor und mit einem verschlechterten lokalrezidivfreien, metastasenfrem und gesamten Überleben assoziiert (Braun et al., 2005, Diel et al., 1996, Gebauer et al., 2001, Mansi et al., 1999, Wiedswang et al., 2003, Klein et al., 2002). Ziel der adjuvanten systemischen Therapie ist damit die MRD (Hartkopf et al., 2014). Ursache der MRD und Faktoren, die eine erneuten Proliferation von Tumorzellen und damit eine manifeste Metastasierung verursachen, sind bis heute nicht ausreichend verstanden, was u.a. der Grund dafür ist, warum das Gesamtüberleben durch die adjuvante systemische Therapie nur in 20% der Fälle verbessert werden kann (Cole et al., 2001).

1.6 Einfluss von Medikamenten auf Tumorentstehung/ -entwicklung

Interessant für die vorliegende Arbeit und näher betrachtet werden bereits veröffentlichte Arbeiten, die sich mit dem Einfluss bestimmter Medikamente oder Wirkstoffgruppen auf die Krebsentstehung oder Krebsentwicklung befassen (Bosetti et al., 2012, El-Bayoumy, 2001, Falanga and Piccioli, 2005, Rothwell et al., 2011, Tvingsholm et al., 2018, Xu et al., 2022).

Zudem gibt es Medikamente bzw. Wirkstoffgruppen, denen ein Einfluss auf die Knochenstruktur zugesprochen wird (La Vignera et al., 2008).

So können beispielsweise über eine gesteigerte Histaminsekretion Osteoklasten aktiviert werden oder über Veränderungen des gastrointestinalen Milieus die Resorption von relevanten Vitaminen oder Mineralstoffen gehemmt werden (Thong et al., 2019).

Bei veränderter Knochenstruktur von Brustkrebspatientinnen könnte hierbei ein Überleben von Tumorzellen im Knochenmark und/oder das Einnisten von Mikrometastasen beeinflusst werden (Hofbauer et al., 2021).

1.6.1 Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Einige Arbeiten beschreiben eine Assoziation zwischen der Einnahme von PPIs und Osteoporose oder pathologischen Frakturen (Zhou et al., 2016, Ye et al., 2011, Yu et al., 2011, Eom et al., 2011, Ngamruengphong et al., 2011).

Mit dem Einfluss von PPI auf die Knochenstruktur befasst sich ebenso ein Review von 2019 (Thong et al., 2019), das neben dem alleinigen Effekt der PPIs auf die Knochenstruktur auch die Mechanismen dahinter evaluiert.

Wichtige Ursachen für den osteomalaten Zustand stellen dabei die Hypergastrinämie und die Hypochlorhydrie dar, die u.a. mit verminderter Vitamin-, Calcium- und Magnesiumresorption einhergeht.

Durch die Hypergastrinämie folgt über eine Hyperplasie der ECL-Zellen im Magen mit einhergehender gesteigerter Histaminsekretion eine Stimulation der Osteoklasten (Thong et al., 2019)

Mit Blick auf den generellen Tumorprogress oder die Mortalität belegt eine dänische Kohortenstudie eine Assoziation zwischen der Einnahme von PPIs und einer gesteigerten krebsspezifischen Mortalität, wobei der Effekt bei Brustkrebs und einigen anderen Entitäten am stärksten sei (Tvingsholm et al., 2018).

Entgegen diesen Erkenntnissen existieren jedoch auch einige Arbeiten, die in den Protonenpumpeninhibitoren einen protektiven Effekt sehen.

Eine Kohortenstudie von Ding et al. aus Taiwan untersuchte das Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs bei Patient/-innen mit Magenerkrankung unter Einnahme von PPI. Sie wiesen sie einen protektiven Einfluss der Einnahme von PPI nach. Unter Einnahme von PPI entwickelten 0,45% ein Mammakarzinom, verglichen mit 1,69% der Patient/-innen, die keinen PPI einnahmen (Ding et al., 2020).

Einige Arbeiten befassen sich auch mit dem Effekt der Einnahme von PPI im Rahmen einer chemotherapeutischen Behandlung. Das Microenvironment eines bösartigen Tumors habe einen großen Effekt auf Tumorprogress, Metastasierung und die Chemoresistenz bzw. Resistenz gegenüber dem Immunsystem (Ihraiz et al., 2020, Taylor et al., 2015, Bellone et al., 2013). Einen wichtigen Faktor stellt dabei der pH-Wert dar, da durch Alkalisierung des pH durch PPIs die Chemosensitivität gesteigert werden könne (Taylor et al., 2015) und das Potenzial einer T-Zell-basierten Immuntherapie steige (Bellone et al., 2013).

1.6.2 Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien

In weiteren Arbeiten wird von einem antineoplastischen Effekt durch gerinnungshemmende Medikamente gesprochen (Bosetti et al., 2012, Rothwell et al., 2011, Falanga and Piccioli, 2005), weswegen in der vorliegenden Arbeit ebenfalls der Einfluss von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien auf den DTC-Status und das M-Status untersucht werden soll.

Der erste Bericht über eine niedrigere Mortalität bei Krebspatient/-innen durch die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wurde bereits 1964 veröffentlicht (Michaels, 1964). Außerdem ist die Thrombose als paraneoplastisches Ereignis unumstritten (Falanga, 2004, Ikushima et al., 2016) und zeigt den Zusammenhang von Blutgerinnung und malignem Progress auf. In den letzten Jahrzehnten wurde diesbezüglich intensiv geforscht und man geht mittlerweile davon aus, dass Tumorzellen die Fähigkeit besitzen, die Blutgerinnung zu aktivieren und dass dieser Prozess inclusive der Fibrinbildung bei Kaskadenaktivierung auch mit der malignen Transformation, dem Tumorwachstum und der Dissemination assoziiert ist. Hämostatische Proteine wie der Gewebefaktor, das Fibrin

und das Thrombin spielen dabei neben der Hämostase auch in der Tumorprogression eine wichtige Rolle (Falanga, 2004, Rickles and Falanga, 2001).

Aspirin gehört sowohl zu den Thrombozytenaggregationshemmern als auch zu den NSAR durch Hemmung der Cyclooxygenasen.

In einigen Arbeiten ist ASS mit einem geringeren Krebsrisiko assoziiert (Bosetti et al., 2012, Rothwell et al., 2011, Rothwell et al., 2012, de Pedro et al., 2015).

In einer Arbeit von Bosetti et al. von 2012 ist beispielsweise ein signifikant geringeres Risiko für kolorektale Karzinome bei Aspirin-Einnahme beschrieben (Bosetti et al., 2012) und andere Arbeiten bestätigten diesen Zusammenhang sowohl kurzfristig als auch langfristig ebenfalls bei anderen Krebsentitäten (Rothwell et al., 2011, Rothwell et al., 2012). Ma et al. führten eine aktuell veröffentlichte Metaanalyse von 42 Arbeiten durch, die sich mit dem Einfluss der Einnahme von ASS und dem Brustkrebsrisiko auseinandersetzten. Die Metaanalyse beinhaltet insgesamt knapp 100 000 Patient/-innen und konnte ein signifikant reduziertes Brustkrebsrisiko bei Einnahme von ASS nachweisen (Ma et al., 2021).

Zur Metastasierung bei Brustkrebspatient/-innen konnte in weiteren Arbeiten bei Einnahme von ASS ein reduziertes Risiko für eine Metastasierung bei Brustkrebspatient/-innen festgestellt werden (Rothwell et al., 2012, Holmes et al., 2010, Holmes et al., 2014, Algra and Rothwell, 2012). Eine Arbeit von Xu et al. von 2022 befasst sich näher mit möglichen zugrundeliegenden Mechanismen des protektiven Effekts des ASS auf die Fernmetastasierung in die Lunge. Einen wichtigen Einfluss auf die Apoptose bzw. genauer den Subtyp Anoikis habe das Thromboxan A₂. Thromboxan A₂ bewirke eine vermehrte Resistenz gegenüber der Anoikis, was die Fernmetastasierung fördere (Xu et al., 2022). Die Einnahme von ASS mit einhergehender Hemmung der Cyclooxygenase und demnach reduzierter Thromboxan A₂-Synthese gehe daher mit einer selteneren Fernmetastasierung einher (Xu et al., 2022).

1.6.3 Immunsuppressiva

Das körpereigene Immunsystem ist für die Abwehr von Tumorzellen zuständig.

Die Immunevasion ist dementsprechend relevant für das Überleben von Tumorzellen und die Möglichkeit zu metastasieren.

Obradović et al. untersuchten 2019 in einem Mausmodell den Einfluss von Glucocorticoiden auf die Metastasierung beim Mammakarzinom. Über eine Aktivierung des Glucocorticoid-Rezeptors sei neben der Aktivierung multipler Prozesse, die die Metastasierung fördern, auch eine gesteigerte Expression der Kinase ROR1 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor) zu beobachten, welche in vielen malignen Tumorentitäten überexprimiert vorliegt (Obradović et al., 2019). Ihr wird eine Schlüsselrolle in der Embryogenese und auch in der Onkogenese zugesprochen, weswegen sie bereits im Rahmen der zielgerichteten Therapie diskutiert wird (Zhao et al., 2021).

Die Wichtigkeit des Immunsystems für die Abwehr von Tumorzellen zeigt außerdem die bereits erfolgreiche Anwendung der Immuntherapie, die vor allem beim TNBC bereits Anwendung findet und deren Wirkung auf einer Reaktivierung des Immunsystems beruht (Bagchi et al., 2021). In Hinblick auf das Mammakarzinom exprimieren zudem viele Zellen inhibitorische Rezeptoren wie u.a. PD-1 oder CTLA4, infiltrieren regulatorische T-Zellen oder tumorassoziierte Makrophagen und können die Immunantwort durch natürliche Killerzellen verändern (Bates et al., 2018), was die Rolle des körpereigenen Immunsystems zur Tumorabwehr verdeutlicht.

1.6.4 NSAR (nonaspirin)

Während die Einnahme von ASS nach aktueller Literatur häufig mit einem reduzierten allgemeinen Krebsrisiko assoziiert ist, wird bei nonaspirin NSAIDs dieser Zusammenhang häufig nicht festgestellt und je nach Krebsentität teilweise sogar ein gegenteiliger Effekt beobachtet (Bardia et al., 2007, Sørensen et al., 2003). In Bezug auf das Mammakarzinom wird der COX-2 eine Rolle im Sinne proöstrogener und antiapoptotischer Mechanismen zugesprochen, die COX-2-Konzentration ist in Brustkrebszellen häufig erhöht (Bens et al., 2019, Glynn et al., 2010). Eine große Studie aus Dänemark mit über 64 000 Brustkrebspatient/-innen untersuchte von 1996 bis 2012 das kontralaterale Brustkrebsrisiko bei Einnahme von nonaspirin NSAR. Es konnte dabei jedoch kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (Bens et al., 2019). Eine Metaanalyse

von Pedro et al. von 2015 untersuchte verschiedene Arbeiten separiert nach Einnahme von NA-NSAR oder selektiven COX-2-Inhibitoren und fand einen geringen protektiven Effekt durch die Einnahme jeglicher NSAR, vor allem jedoch durch die Einnahme selektiver COX-2-Inhibitoren (de Pedro et al., 2015). Dies zeigte auch eine Arbeit mit Versuchen an Ratten, bei denen durch Einnahme eines Coxibs eine signifikante Reduktion an Inzidenz, Menge und Tumolvolumen bei Ratten mit induziertem Mammakarzinom festgestellt wurde. Ein geringerer Effekt wurde durch Einnahme von Ibuprofen, einem nicht selektiven COX-Inhibitor, beobachtet (Harris et al., 2000).

1.6.5 Levothyroxin

Vignera et al. beschreiben in einer Arbeit aus dem Jahr 2008 eine signifikant reduzierte Knochendichte bei postmenopausalen Patientinnen, die über ein Jahr regelmäßig L-Thyroxin Präparate eingenommen haben (La Vignera et al., 2008). Der Einfluss von L-Thyroxin oder einem supprimierten TSH auf die Knochendichte ist jedoch kontrovers diskutiert. In vielen Arbeiten wird kein signifikanter Einfluss auf die Knochendichte beschrieben (Franklyn et al., 1994, Hanna et al., 1998), so auch in einem Review-Artikel von Murphy et al. von 2004. Neben der Meta-Studie führt er ebenfalls an, dass viele, teils noch nicht verstandene Faktoren die Knochendichte beeinflussen und diese Confounder das Outcome maßgeblich beeinflussen. Rückschlüsse auf den alleinigen Einfluss der Hormonsubstitution könnten eventuell nicht gezogen werden. Vor allem sei die Situation bei postmenopausalen Patientinnen schwierig zu evaluieren, da man jeglichen Risikofaktor für Osteoporose berücksichtigen müsse (Murphy and Williams, 2004).

1.6.6 Selen

Bereits vor über 50 Jahren wurde das erste Mal ein Zusammenhang zwischen dem Spurenelement Selen und dem Krebsrisiko beschrieben (Shamberger and Frost, 1969).

In weiteren darauffolgenden Studien wurde dieses Thema kontrovers diskutiert (Meuillet et al., 2004). Eine Metaanalyse von Letavayová et al. aus dem Jahre 2006 beschreibt bis dato veröffentlichte Arbeiten zum Zusammenhang zwischen Selen und dem Krebsrisiko sowie die Mechanismen, die dabei von Bedeutung sind (Letavayová et al., 2006).

Selen kommt in vielerlei Verbindungen vor, z.B. im aktiven Zentrum verschiedener Proteine oder Enzyme oder als Aminosäure Selenocystein.

Einige Selenverbindungen seien in der Lage, die Initialisierung der Karzinogenese und auch spätere Stadien der Karzinogenese zu inhibieren. In Tiermodellen konnte der Effekt bereits gezeigt werden (El-Bayoumy, 2001, Ip and Lisk, 1997).

Sie hätten das Potenzial, über Enzyminduktionen die Abwehr der Karzinogenese zu fördern und auch direkt das Zellwachstum zu hemmen und die Apoptose von Tumorzellen zu induzieren (Stewart et al., 1997, Wang et al., 2003, Sinha and El-Bayoumy, 2004).

Eine karzinostatische Wirkung haben Selen-Verbindungen außerdem über die Wechselwirkung mit Thiolen und über die Bindung freier Radikale als wichtige Komponenten antioxidativer Enzyme (Combs and Gray, 1998, Gladyshev and Hatfield, 1999).

Eine Arbeit von Yu-Chi Chen et al. beschreibt den potentiellen Einfluss von Selen auf die Metastasierung beim Mammakarzinom. Selen verstärkte Zell-Zell-Kontakte (Tight Junctions), damit sei die zelluläre Struktur stabiler und weniger Zellen penetrierten endotheliale Schichten, wodurch die Metastasierung gehemmt würde (Yu-Chi Chen 2013, Martin 2007). Daneben sei methyliertes Selen in vitro fähig, die VEGF-Expression in Brustkrebszellen und damit die Angiogenese des Tumors zu inhibieren (Yu-Chi Chen 2013, Jiang 2000), was zuvor bereits an einem Ratten-Modell bei Jiang et al. 1999 gezeigt wurde (Jiang et al. 1999).

1.6.7 Diuretika

Ein Review von Xie et al. untersuchte den Einfluss antihypertensiver Medikamente auf das Brustkrebsrisiko und die krebsspezifische Mortalität. Dabei wiesen sie ein signifikant gesteigertes Brustkrebsrisiko bei Einnahme von Diuretika über zehn Jahre nach (Xie et al., 2021). Dieser Zusammenhang zeigte sich auch in einer Fallkontrollstudie von Largent et al. (Largent et al., 2006). Xie et al. konnten außerdem auch eine gesteigerte krebsspezifische Mortalität bei Einnahme von Diuretika mit einer HR von 1,18 nachweisen (Xie et al., 2021). Andere Arbeiten konnten diese Zusammenhänge jedoch nicht feststellen (Fitzpatrick et al., 1997, González-Pérez et al., 2004, Coogan et al., 2009), so zeigte sich beispielsweise bei der Fallkontrollstudie von Coogan et al. mit knapp 6000 Patientinnen weder bei Einnahme jeglicher Diuretika noch bei Einnahme bestimmter Subgruppen wie der Schleifendiuretika ein gesteigertes Brustkrebsrisiko.

1.6.8 Calcium

Mehrere Arbeiten untersuchen den Einfluss unterschiedlicher Mikronährstoffe oder Mineralstoffe auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (Potischman et al., 1999, Negri et al., 1996, Levi et al., 2001, Chlebowski et al., 2008, Kesse-Guyot et al., 2007, Braga et al., 1997).

Bei einigen Arbeiten ist die Substitution von Calcium dabei mit einem geringeren Brustkrebsrisiko assoziiert, wie beispielsweise bei Braga et al., die neben des Einflusses unterschiedlichen Nahrungsmittelkonsums auch einige Mikronährstoffe im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko untersuchten (Braga et al., 1997). Eine Arbeit von Kesse-Guyot et al. von 2007 wies ebenfalls ein signifikant reduziertes Brustkrebsrisiko, jedoch nur bei prämenopausalen Patientinnen auf. Bei zunehmender Menge eingenommenen Calciums sinkt das Risiko für eine Brustkrebserkrankung dabei zunehmend (Kesse-Guyot et al., 2007). Eine randomisiert kontrollierte Studie von Chlebowski et al., bei welcher postmenopausale Patientinnen zufällig Calcium und Vitamin D oder ein Placebo erhielten, wies allerdings keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Calcium bzw. Vitamin D und dem Brustkrebsrisiko auf (Chlebowski et al., 2008).

Grundlage für den potenziellen Einfluss des Calciums auf Tumorentstehung bzw. -progress sei der Einfluss von Calcium auf Zellproliferation, Differenzierung unterschiedlicher Tumorzelllinien, maligner Transformation und Resistenz gegenüber Apoptose oder Krebsmedikation (McCullough et al., 2005, Patergnani et al., 2020).

1.6.9 Nebivolol

Eine Arbeit von Abdulkareem et al. untersuchte den Einfluss von Medikamenten, die an G-Protein gekoppelten Rezeptoren wirken auf unterschiedliche Brustkrebs Zelllinien (Abdulkareem et al., 2022). Dabei wiesen sie eine reduzierte Invasion und Migration unter Nebivolol auf. Im Rahmen der hierfür verantwortlichen β -adrenergen Wirkung inhibiere Nebivolol auch die mitochondriale oxidative Phosphorylierung in TNBC-Zellen und demnach die ATP-Synthese, was auch eine Arbeit von Nuevo-Tapioles et al. beschreibt. Nuevo-Tapioles et al. untersuchten den Einfluss Nebivolols auch in vivo an Mäusen mit injizierten Darmkrebs-Zelllinien. Sie konnten nach Behandlung mit Nebivolol eine signifikante Tumorreduktion und ein verlängertes Überleben nachweisen (Nuevo-Tapioles et al., 2020).

1.7 Fragestellung

Aufgrund der erwiesenen prognostischen Bedeutung der disseminierten Tumorzellen ist es sinnvoll, Einflussfaktoren für das Vorliegen dieser Zellen zu evaluieren. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll eine mögliche Beeinflussung durch Medikamenteneinnahme der Patientinnen untersucht werden.

Medikamente sind aufgrund ihrer Wirkungsweisen und Einflüsse auf den menschlichen Organismus in der Lage eine Tumorentstehung, Tumorwachstum oder eine Metastasierung zu beeinflussen. In diesem Sinne können unter Einnahme bestimmter Medikamente der Nachweis von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark, das Vorliegen von Fernmetastasen und die Prognose beeinflusst werden.

Nach o.g. Recherchen werden folgende vier Wirkstoffgruppen als diesbezüglich potent erachtet:

Protonenpumpeninhibitoren, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien und Immunsuppressiva,

Der Einfluss dieser Wirkstoffgruppen auf das Auftreten von DTCs und/oder Fernmetastasen wird im Rahmen dieser Arbeit untersucht.

Zusätzlich wird auch der Einfluss weiterer Präparate bzw. Wirkstoffgruppen analysiert, die von mindestens zehn Patientinnen eingenommen wurden.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt anhand folgender Modelle:

1. Assoziation zwischen möglichen Prädiktoren (klinische Parameter sowie Med.-Einnahme) und dem DTC-Status
2. Assoziation zwischen möglichen Prädiktoren (klinische Parameter sowie Med.-Einnahme) und dem M-Stadium bei Erstdiagnose
3. Assoziation zwischen möglichen Prädiktoren (klinische Parameter sowie Med.-Einnahme) und dem metastasenfrem Überleben / Gesamtüberleben

2. MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegende Untersuchung wurde der Ethikkommission in Tübingen angezeigt. Das Aktenzeichen des Ethikvotums lautet 528/22019BO2.

2.1 Patientinnenkollektiv

Das Patientinnenkollektiv ergibt sich aus Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, die aufgrund eines Mammakarzinoms in den Jahren 2017 und 2018 operativ behandelt wurden.

Eingeschlossen wurden dabei Patientinnen, die in diesen beiden Jahren primär an einem Mammakarzinom erkrankt sind und eine senologische Operation erhielten.

Bei den neoadjuvant behandelten Patientinnen wurden nur die Patientinnen eingeschlossen, die ihre Knochenmarkpunktion nach einer durchgeführten Neoadjuvanz erhielten. Grund hierfür ist die Vergleichbarkeit, da in der Literatur bereits ein vermehrtes Ausschwemmen von DTCs ins Knochenmark unter neoadjuvanter Therapie beschrieben ist (Volmer et al., 2022). Um deren klinische Parameter wie bspw. das TNM-Stadium mit denen der nicht neoadjuvant behandelten Patientinnen vergleichbar zu machen, wurde außerdem das initial bei Diagnosestellung prätherapeutisch ermittelte klinische Stadium dieser Patientinnen ermittelt.

2.2 Variablen

Erhoben wurden die Daten von Patientinnen, die im Jahr 2017 und 2018 operativ behandelt wurden. Relevante klinische und histologische Parameter wie auch Informationen über die Krebserkrankung und die Behandlungsmethode wurden erhoben.

Folgende Daten wurden pseudonymisiert aus Patientinnen-Akten und der Biobank der Universitätsfrauenklinik in Tübingen erhoben:

Informationen zur Person:

Alter
Menopausenstatus
Entnahmedatum
Knochenmarknummer

Klinische/histologische Daten bzgl. der Erkrankung:

DTC-Status
TNM-Status
Grading
Östrogenrezeptor-Status
Progesteronrezeptor-Status
HER2-Status
KI67-Proliferationsindex

Der Menopausenstatus hat drei Ausprägungsformen: prämenopausal, postmenopausal und perimenopausal, wobei perimenopausale Patientinnen in der vorliegenden Arbeit unter prämenopausal geführt werden. Das Entnahmedatum ist das Datum, an dem die Knochenmarksaspirate entnommen wurden und entspricht dem Datum der Primär-Operation. DTC-Status, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie HER2-Status haben je die Ausprägungsformen „negativ“ und „positiv“. Das Grading ist nach Elston und Ellis in G1 bis G3 eingeteilt und gliedert so die Tumoren in gut differenziert (G1), mäßig differenziert (G2) und gering differenziert (G3), je nach Ausmaß der Kernpolymorphien, Anteil der tubulären Strukturen und Mitoserate.

Innerhalb der TNM-Klassifikation wurden das T-Stadium mit den Ausprägungen T0 bis T4 und das N-Stadium mit den Ausprägungen N0 bis N3 nach WHO-Standard (s. S. 10) erfasst. Der KI67-Proliferationsindex ist in Prozent angegeben und wurde in fünf Gruppen eingeteilt:

I	$\leq 10\%$
II	$> 10 \leq 30\%$
III	$> 30 \leq 60\%$
IV	$> 60 \leq 80\%$
V	$> 80\%$

Die relevanten Informationen über die zugehörige Medikamenteneinnahme der Patientinnen sind in den Patientenakten der Frauenklinik zu finden. Seit 2018 gibt es standardisierte Fragebögen, welche u.a. die Medikamenteneinnahme erfassen und vor jeder Operation vom aufzuklärenden Arzt ausgefüllt werden. Bei Fehlen eines solchen Fragebogens findet sich die Medikamenteneinnahme in Aufklärungsbögen der Anästhesie, in Arztbriefen oder anderen Dokumenten der Krankenakte. Erfasst wurde die Dauermedikation incl. Tagesdosierung.

Als Dauermedikation versteht sich dabei eine Medikation, die in den Patientenakten über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten dokumentiert wurde.

Für die Überlebensanalysen wurden Sterbedatum oder letztes Follow-up-Datum der Patientinnen aus dem Tumorregister der deutschen Krebsgesellschaft oder den Patientenakten herangezogen.

2.3 DTC-Nachweisverfahren im Knochenmark

Zur Detektion disseminierter Tumorzellen wird im Rahmen der Primär-Operation Knochenmark an der Spina iliaca anterior superior entnommen. Für eine saubere, kontaminationsfreie Entnahme (ohne epitheliale Zellen der Haut) wird mit einem Skalpell die Stelle der Aspiration inzidiert. 10 – 20 ml Knochenmark werden mittels Jamshidi-Technik entnommen und binnen 24 Stunden auf disseminierte Tumorzellen untersucht.

Den Goldstandard zur Detektion von DTCs im Knochenmark stellt die Immunzytochemie dar. Dabei kommen Antikörper gegen Zytokeratine zum Einsatz. Der Nachweis zytokeratinpositiver Zellen im Knochenmark gilt als Nachweis von DTCs, da epitheliale Zellen in gesundem Knochenmark nicht vorkommen (Hartkopf et al., 2014).

Mononukleäre Zellen innerhalb dieser Apsirate werden mit Hilfe einer Dichtegradientenzentrifugation isoliert (Ficoll, 1.077 g/ml, Biochrom, Berlin, Deutschland), auf einen

Objektträger aufgetragen (Zytozentrifuge, Hettich, Tuttlingen, Deutschland) und in vierprozentigem Formalin fixiert.

Der DTC-Status wird daraufhin mit Hilfe des DAKO Autostainers (Dako, Glostrup, Denmark) und dem monoklonalen Antikörper Cytokeratin 8/18 Ab-1 (MS-743-S, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) sowie dem DAKO-APAA detection kit (Dako, Glostrup, Dänemark) ermittelt. Der Antikörper richtet sich dabei gegen die Panzytokeratine epithelialer Zellen.

Es werden jeweils zwei Objektträger (je 1×10^6 Zellen) pro Patient/-in incl. Positiv- und Negativkontrolle ausgewertet (Borgen et al., 1999, Fehm et al., 2006).

Die Positivkontrolle stellt dabei die humane Brustkrebszelllinie MCF-7 und SKBR-3 dar. Als Negativkontrolle dienen Leukozyten gesunder freiwilliger Probanden.

2.4 Datenmanagement

Die erfassten Daten wurden in einer Excel Datentabelle zusammengefasst, wobei eingenommene Medikamente nach INN-Name einheitlich aufgelistet und für die folgende Auswertung anonymisiert wurden.

Zur Bereinigung und Auswertung der Daten wurde das Programm R benutzt (R Core Team, 2022).

Die eingenommenen Medikamente wurden in Wirkstoffgruppen eingeteilt, sodass eine statistische Analyse auch anhand der Wirkstoffgruppe möglich ist und auch seltener eingenommene Medikamente in den Analysen vertreten sind. Untersucht wurden Medikamente und Wirkstoffgruppen, die mindestens zehn Patientinnen einnehmen. Eine Übersicht ist auf Seite 65 incl. absoluter Häufigkeit (n) aufgeführt (s. Tab. 13 und 14).

Patientinnen, die mehrere Medikamente einnehmen, wurden mehrfach aufgeführt.

Die Zusammenstellung der Wirkstoffgruppen ist im Folgenden aufgeführt:

Tabelle 1 Gruppierung der eingenommenen Präparate zu Wirkstoffgruppen

Wirkstoffgruppe	Zugehörige Präparate
Thrombozytenaggregationshemmer	Clopidogrel, Dipyridamol, Prasugrel, ASS
Antikoagulantien	Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Dabigatran, Certoparin, Enoxaparin, Tinzaparin, Fondaparinux, Heparin, Dalteparin, Reviparin, Phenprocoumon
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)	Pantoprazol, Omeprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol
Immunsuppressiva	Leflunomid, Methotrexat, Adalimumab, Certolizumab, Fingolimod, Natalizumab, Abatacept, Sulfasalazin, Mesalazin, Hydroxychloroquin
Med. gegen Hypothyreose	L-Thyroxin, Liothyronin, Jod
Med. des RAS-Systems	Candesartan, Irbesartan, Valsartan, Olmesartan, Telmisartan, Losartan, Eprosartan, Ramipril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril
Betablocker	Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol, Atenolol, Propanolol, Carvedilol, Timolol, Betaxolol
Diuretika	Amilorid, Triamteren, Furosemid, Torasemid, Bemetizid, Chlortalidon, Hydrochlorothiazid, Indapamid, Xipamid, Eplerenon, Spironolacton
Antidepressiva	Fluoxetin, Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Sertralin, Amitriptylin, Trimipramin, Doxepin, Opipramol, Mirtazapin, Duloxetin, Venlafaxin, Bupropion, Agomelatin, Trazodon, Moclobemid
Cholesterinspiegel-Senker	Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Bezafibrat, Fenofibrat, Ezetimib
Calcium-Antagonisten	Amlodipin, Nitredipin, Verapamil, Nifedipin, Lercanidipin, Diltiazem
Antidiabetika	Metformin, Sitagliptin, Saxagliptin, Glibenclamid, Dapagliflozin, Liraglutid
Glucocorticoide	Cortison, Fludrocortison, Beclomethason, Betamethason, Budesonid, Ciclesonid, Dexamethason, Fluticason, Methylprednisolon, Prednisolon, Hydrocortison

Beta-2-Sympathomimetika	Fenoterol, Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Vilanterol
NSAR (nonaspirin)	Diclofenac, Ibuprofen, Celecoxib, Etoricoxib, Naproxen, Metamizol, Meloxicam, Indometacin
Opioide	Codein, Buprenorphin, Fentanyl, Morphin, Hydromorphon, Levomethadon, Methadon, Oxycodon, Tapentadol, Tilidin, Tramadol
GABA-Rez.-Agonisten	Brotizolam, Diazepam, Alprozolam, Bromazepam, Zolpidem, Zopiclon, Baclofen, Gabapentin
Aromatasehemmer	Anastrozol, Letrozol, Exemestan
Vit.B-Komplex-Derivate	Vit. B1, Vit. B6, Vit. B7, Vit. B12, Keltican, Tromcardin
Antiepileptika	Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin, Gabapentin, Pregabalin, Levetiracetam
Dopamin-Agonisten	Levodopa, Ropinirol, Pramipexol, Rotigotin, Benserazid, Bupropion
Harnsäurespiegel-Senker	Allopurinol, Febuxostat, Benzbromaron
Antihistaminika	Cetirizin, Levocetirizin, Desloratadin, Fexofenadin, Diphenhydramin, Promethazin, Famotidin, Ranitidin, Betahistin, Montelukast, Theophyllin
Calcium-Derivate	Calcium, Calcitriol
Anticholinergika	Tiotropiumbromid, Ipratropiumbromid, Oxybutynin, Trospiumchlorid, Aclidinium, Glycopyrronium

2.5 Statistische Auswertung

Interaktionen

Voraussetzung für die spätere Regressionsanalyse ist die Unabhängigkeit der Variablen voneinander. Dementsprechend wurden die Variablen, die später in die logistische Regressionsanalyse eingebunden werden, auf Interaktionen getestet.

Dabei wurde untersucht, ob die Integration bestimmter Interaktionsterms die Accuracy oder die Area under the curve (AUC) wesentlich beeinflussen im Vergleich zu einem Basis-Modell, welches keine Interaktionen beinhaltet.

Ein sogenanntes „Basic Interaction Model“ beinhaltet dabei Interaktionsterms mit Wirkstoffgruppen, die aufgrund ihrer Wirkungsweisen als möglich interagierend eingestuft werden sowie als ggf. interagierend eingeschätzte klinische Parameter (s. Tab. 3 und 5 auf Seite 39 bzw. 42).

Für das „Brute Force Model“ wurden zuvor Interaktionsterms ermittelt. Dafür wird ein Datensatz mit allen möglichen Interaktionskonstellationen zwischen jeweils zwei Prädiktoren erstellt. Jegliche Konstellation wurde daraufhin nach fünffacher Kreuzvalidierung im Rahmen eines T-Tests für abhängige Variablen auf Signifikanz untersucht. Bei der Kreuzvalidierung handelt es sich um ein Verfahren die Vorhersagekraft eines statistischen Modells zu prüfen. Die Daten werden in fünf gleich große Blöcke aufgeteilt und je ein Block zum Testen und die restlichen zum Trainieren verwendet. Dieser Vorgang wiederholt sich mit je einem anderen Block zum Testen und den restlichen zum Trainieren, bis jeder Block einmal zum Testen verwendet wurde. Durch die Wiederholung sinkt die Varianz und das Ergebnis wird solider.

Interaktionsterms mit einem p-Wert $< 0,05$ nach Anpassung mittels FDR Methode nach Benjamini Hochberg wurden in das sogenannte „Brute Force Model“ aufgenommen (s. Tab. 4 und 6 auf Seite 40 bzw. 42).

Klinische Parameter

Eine spätere Auswertung des Einflusses der Medikamenteneinnahme auf den DTC-Status bzw. das M-Stadium bei Erstdiagnose fand unter Berücksichtigung etablierter prognostischer Parameter statt. Dabei wurde zu Beginn die Assoziation zwischen diesen klinischen Parametern und dem DTC-Status mittels Kreuztabellen univariat ermittelt und mit Hilfe des Chi-Quadrat oder exakten Tests nach Fisher auf Signifikanz untersucht. Der p-Wert

wurde bei diesen Berechnungen bei einer Fallzahl über 20 Patientinnen mit dem Chi-Quadrat und bei einer Fallzahl unter 20 mittels exaktem Test nach Fisher berechnet. Das Signifikanzniveau wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgelegt.

Um auf Assoziationen zwischen den einzelnen Prädiktoren und dem DTC-Status bzw. M-Stadium unter Berücksichtigung der anderen Prädiktoren zu testen, wurden multiple logistische Regressionsmodelle aufgestellt.

Prädiktoren, die in der univariaten Analyse des gesamten Patientinnenkollektivs bei primärer Testung mittels Chi-Quadrat oder exaktem Test nach Fisher eine signifikante Assoziation mit dem DTC-Status bzw. M-Stadium aufweisen, wurden sukzessive mit dem DTC-Status bzw. M-Stadium als abhängige Variable in Modelle eingebaut. Die Reihenfolge der Prädiktoren richtet sich nach dem univariat ermittelten p-Wert, begonnen mit dem niedrigsten. Im Rahmen eines multivarianten Analyseverfahrens (ANOVA) wurde das Ausgangsmodell ohne Prädiktoren mit komplexeren Modellen (mit mehr Prädiktoren) via Likelihood Ratio Test verglichen.

Die unabhängigen Variablen sind im Folgenden aufgeführt. In Klammern stehen jeweils die Referenz-Ausprägungen der Variablen. So werden beispielsweise Daten bei durchgeführter Neoadjuvanz mit denen bei nicht durchgeführter Neoadjuvanz als Referenz verglichen.

Neoadjuvanz (nicht durchgeführt)

Histologie (NST)

Grading (G1)

T-Stadium (T1)

N-Stadium (N0)

ER-Status (negativ)

PR-Status (negativ)

HER2-Status (negativ)

DTC-Status (negativ) – bei M-Stadium als abhängiger Variable

M-Stadium (0) – bei DTC-Status als abhängiger Variable

Der KI67-Proliferationsindex wurde nicht mit in das Modell aufgenommen, da er bei vielen Patientinnen des untersuchten Kollektivs nicht bekannt war. Das Grading des Primärtumors war dagegen bei fast allen Patientinnen bekannt und berücksichtigt ebenfalls die Mitoserate (Elston and Ellis, 1991).

Medikamenteneinnahme

Für die Auswertung der Assoziation zwischen der Einnahme bestimmter Medikamente und dem Nachweis von DTCs bzw. dem Vorliegen von Fernmetastasen wurden Patientinnen analysiert, die ein Präparat der vier Wirkstoffgruppen aus der Arbeitshypothese einnahmen. Dazu gehören Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Protonenpumpeninhibitoren und Immunsuppressiva.

Die Assoziation wurde ebenfalls mit Hilfe von Kreuztabellen zuerst univariat ermittelt und dann ein p-Wert mit Hilfe des Chi-Quadrat oder exakten Tests nach Fisher (Fallzahl von 20 Patientinnen als Grenzwert, s.o.) zum Nachweis einer Signifikanz berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha < 0,05$ festgelegt.

Nach univariater Auswertung wurden die Wirkstoffgruppen sukzessive in logistische Regressionsmodelle eingebaut. Das Ausgangsmodell stellt das Modell mit den multivariat ermittelten, signifikant mit dem DTC-Status bzw. dem M-Stadium assoziierten klinischen Parametern dar. Im Rahmen der logistischen Regression wird somit der Einfluss der vier Wirkstoffgruppen auf den DTC-Status bzw. das M-Stadium unter Berücksichtigung bereits ermittelter Einflussgrößen untersucht.

Zusätzlich erfolgte eine Analyse des Einflusses aller Medikamente und Wirkstoffgruppen, die von mind. zehn Patientinnen eingenommen wurden, auf den DTC-Status bzw. das M-Stadium.

Präparate bzw. Wirkstoffgruppen, die bei univariater Betrachtung mittels Chi-Quadrat bzw. exaktem Test nach Fisher einen signifikanten Zusammenhang mit dem DTC-Status bzw. dem M-Stadium aufweisen, werden im Folgenden analog zu den klinischen Parametern anhand des p-Werts sukzessive in logistische Regressionsmodelle eingebaut und multivariat analysiert. Das Ausgangsmodell stellt dabei das Modell mit den zuvor multivariat ermittelten Confoundern dar.

Aufgrund voriger Literaturrecherche und der Tatsache, dass viele Frauen L-Thyroxin einnehmen, wird dieses Präparate ebenfalls aufgeführt.

Überlebensanalysen

Zur Durchführung der Überlebensanalysen wurden die zugehörigen Daten des Tumorreisters angefordert. Bei fehlenden Daten im Krebsregister wurden die Daten über das SAP aus den Patientenakten erhoben. Das Datum einer Fernmetastasierung im Verlauf (falls vorhanden) und/oder das Datum des letzten Follow-ups wurden in den erstellten Datensatz importiert. Anschließend wurden anhand der erstellten Datenbank Überlebensanalysen mittels Cox-Regressionsanalysen und Kaplan-Meier-Kurven sowohl für die klinischen Parameter als auch die vier Wirkstoffgruppen der Fragestellung erstellt.

Bei der Untersuchung weiterer Wirkstoffgruppen bzw. Medikamente wurden jene untersucht, die univariat einen signifikanten Einfluss auf DTC-Status oder M-Stadium aufwiesen.

Bei Durchführung der Überlebensanalysen wurden nur primär nicht fernmetastasierte Patientinnen eingeschlossen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Übersicht des Patientinnenkollektivs

2017 und 2018 wurden in der Universitätsfrauenklinik 1394 Frauen aufgrund eines Mammakarzinoms operiert. Nach o.g. Einschlusskriterien konnten 1121 Patientinnen mit durchgeführter Knochenmarkpunktion und 34 Patientinnen ohne durchgeführte Knochenmarkpunktion in die Auswertung mit aufgenommen werden.

Innerhalb des gesamten Patientinnenkollektivs erhielten 740 Patientinnen eine Brusterhaltende Therapie, während 371 Patientinnen eine Mastektomie erhielten. Eine neoadjuvante Therapie wurde bei etwa 18% (207) der eingeschlossenen Patientinnen durchgeführt, eine adjuvant systemische Therapie erhielten insgesamt ca. 84% (969). Ca. 11% (131) der Patientinnen erhielten sowohl eine neoadjuvante als auch eine adjuvante systemische Therapie.

Das Alter der eingeschlossenen Patientinnen beträgt im Mittel 59 Jahre und ein Großteil der Patientinnen (64%) ist postmenopausal und an einem Mammakarzinom mit mäßiger Differenzierung (G2 nach Elston und Ellis) erkrankt (56%). Bei den meisten Patientinnen ist der Tumor dabei bei kleiner Größe (T1/Tis bei 57%) und negativem Nodalstatus (N0 bei 66%) diagnostiziert worden. 10% der Patientinnen wiesen bei Diagnose bereits ein T3 oder T4 Stadium auf. Der Hormonrezeptorstatus der Patientinnen ist überwiegend positiv, wobei der Östrogenrezeptorstatus mit 88% etwas häufiger als der Progesteronrezeptorstatus (78%) positiv ausfällt. Der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) wird bei ca. 14% der Patientinnen vom Primärtumor überexprimiert.

Insgesamt nehmen 725 der 1155 Patientinnen Medikamente ein, wobei 292 unterschiedliche Präparate vertreten sind. 456 Patientinnen nehmen dabei mehr als ein Medikament ein, davon wiederum 222 mehr als drei und 71 Patientinnen mehr als 6 Medikamente.

Tabelle 2 stellt eine Übersicht über die klinischen Parameter sowie die vier im Hinblick auf den DTC-Status und das prätherapeutische M-Stadium zu untersuchenden Wirkstoffgruppen dar.

Tabelle 2 Übersicht über das Patientinnenkollektiv: klinikopathologische Parameter und die vier Wirkstoffgruppen der Arbeitshypothese vs. DTC-Status bzw. M-Stadium (univariat)

Charakteristika	DTC-Status		M-Stadium		p-value ²	q-value ³	p-value ²	q-value ³
	negativ, N = 848 ¹	positiv, N = 273 ¹	0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹				
Menopausenstatus			0.4	>0.9			0.004	0.14
prämenopausal	300 / 404 (74%)	104 / 404 (26%)					398 / 407 (98%)	9 / 407 (2.2%)
postmenopausal	547 / 716 (76%)	169 / 716 (24%)					700 / 744 (94%)	44 / 744 (5.9%)
Neoadjuvanz			<0.001	<0.001			>0.9	>0.9
Keine Neoadjuvanz	739 / 914 (81%)	175 / 914 (19%)					901 / 948 (95%)	47 / 948 (5.0%)
Neoadjuvanz	109 / 207 (53%)	98 / 207 (47%)					197 / 207 (95%)	10 / 207 (4.8%)
Histologie			0.6	>0.9			0.4	>0.9
NST	684 / 904 (76%)	220 / 904 (24%)					888 / 927 (96%)	39 / 927 (4.2%)
ILC	52 / 64 (81%)	12 / 64 (19%)					62 / 64 (97%)	2 / 64 (3.1%)
andere	84 / 113 (74%)	29 / 113 (26%)					111 / 113 (98%)	2 / 113 (1.8%)
Grading			<0.001	<0.001			0.7	>0.9
G1	113 / 124 (91%)	11 / 124 (8.9%)					123 / 127 (97%)	4 / 127 (3.1%)
G2	485 / 635 (76%)	150 / 635 (24%)					623 / 653 (95%)	30 / 653 (4.6%)
G3	248 / 358 (69%)	110 / 358 (31%)					350 / 369 (95%)	19 / 369 (5.1%)
T-Stadium			<0.001	<0.001			<0.001	<0.001
T1	411 / 525 (78%)	114 / 525 (22%)					521 / 526 (99%)	5 / 526 (1.0%)
T2	259 / 366 (71%)	107 / 366 (29%)					359 / 380 (94%)	21 / 380 (5.5%)
T3	26 / 47 (55%)	21 / 47 (45%)					44 / 50 (88%)	6 / 50 (12%)
T4	26 / 49 (53%)	23 / 49 (47%)					42 / 65 (65%)	23 / 65 (35%)
Tis	125 / 132 (95%)	7 / 132 (5.3%)					132 / 132 (100%)	0 / 132 (0%)

N-Stadium			<0.001	<0.001		<0.001	<0.001
N0	614 / 763 (80%)	149 / 763 (20%)			758 / 767 (99%)	9 / 767 (1.2%)	
N1	184 / 271 (68%)	87 / 271 (32%)			264 / 293 (90%)	29 / 293 (9.9%)	
N2	34 / 51 (67%)	17 / 51 (33%)			47 / 56 (84%)	9 / 56 (16%)	
N3	11 / 23 (48%)	12 / 23 (52%)			21 / 26 (81%)	5 / 26 (19%)	
M-Stadium			<0.001	<0.001			
M0	839 / 1,098 (76%)	259 / 1,098 (24%)					
M1	8 / 22 (36%)	14 / 22 (64%)					
ER-Status			0.002	0.061			0.2 >0.9
ER negativ	85 / 131 (65%)	46 / 131 (35%)			128 / 138 (93%)	10 / 138 (7.2%)	
ER positiv	761 / 988 (77%)	227 / 988 (23%)			969 / 1,015 (95%)	46 / 1,015 (4.5%)	
PR-Status			0.001	0.032			0.043 >0.9
PR negativ	160 / 237 (68%)	77 / 237 (32%)			228 / 246 (93%)	18 / 246 (7.3%)	
PR positiv	686 / 882 (78%)	196 / 882 (22%)			869 / 907 (96%)	38 / 907 (4.2%)	
HER2-Status			0.3	>0.9			0.12 >0.9
HER2 negativ	623 / 841 (74%)	218 / 841 (26%)			824 / 867 (95%)	43 / 867 (5.0%)	
HER2 positiv	109 / 156 (70%)	47 / 156 (30%)			151 / 164 (92%)	13 / 164 (7.9%)	
DTCs							<0.001 0.001
negativ					839 / 847 (99%)	8 / 847 (0.9%)	
positiv					259 / 273 (95%)	14 / 273 (5.1%)	

PPI			0.010	0.2		<0.001	0.020
Nicht eingenommen	790 / 1,031 (77%)	241 / 1,031 (23%)			1,012 / 1,057 (96%)	45 / 1,057 (4.3%)	
Eingenommen	58 / 90 (64%)	32 / 90 (36%)			86 / 98 (88%)	12 / 98 (12%)	
Thrombozyten- aggregations- hemmer			0.3	>0.9		0.6	>0.9
Nicht eingenommen	785 / 1,043 (75%)	258 / 1,043 (25%)			1,022 / 1,074 (95%)	52 / 1,074 (4.8%)	
Eingenommen	63 / 78 (81%)	15 / 78 (19%)			76 / 81 (94%)	5 / 81 (6.2%)	
Antikoagulantien			0.6	>0.9		0.007	0.2
Nicht eingenommen	820 / 1,082 (76%)	262 / 1,082 (24%)			1,060 / 1,111 (95%)	51 / 1,111 (4.6%)	
Eingenommen	28 / 39 (72%)	11 / 39 (28%)			38 / 44 (86%)	6 / 44 (14%)	
Immunsuppressiva			0.10	>0.9		<0.001	0.010
Nicht eingenommen	840 / 1,107 (76%)	267 / 1,107 (24%)			1,086 / 1,139 (95%)	53 / 1,139 (4.7%)	
Eingenommen	8 / 14 (57%)	6 / 14 (43%)			12 / 16 (75%)	4 / 16 (25%)	
¹ n / N (%)							
² Pearson's Chi-squared test							
³ False discovery rate correction for multiple testing							

3.2 Interaktionstestung möglicher Prädiktoren für den DTC-Status / das M-Stadium

Zur Untersuchung auf mögliche Interaktionen der Prädiktoren untereinander werden die o.g. Modelle mit je unterschiedlich integrierten Interaktionsterms aufgestellt.

Das „Basis Modell“ beinhaltet alle Prädiktoren ohne Interaktionsterms. Das „Basic Interaction Model“ beinhaltet Interaktionsterms, die aufgrund der Wirkungsweisen als ggf. interagierend eingestuft werden sowie als ggf. interagierend eingestufte klinische Parameter.

Das „Brute Force Model“ beinhaltet alle Interaktionsterms, die bei vorheriger o.g. Interaktionstestung ein p-Value < 0,05 aufwiesen.

Die Interaktionstestung erfolgte sowohl innerhalb des Modells zur Untersuchung des Einflusses auf den DTC-Status als auch auf das M-Stadium.

Die Basic Interaction- und Brute-Force-Modelle zum DTC-Status und M-Stadium sind in den Tabellen 3 bis 6 aufgeführt.

Modelle zur Interaktionstestung der Prädiktoren für den DTC-Status

Tabelle 3 Interaktionsterms des "Basic Interaction Models" (DTC-Status)

Neoadjuvanz <-> ER-Status	Alter <-> Cholesterin-Senker
Alter <-> Calcium	Med. des RAS-Systems <-> Diuretika <-> Calcium-Antagonisten
Med. des RAS-Systems <-> Betablocker <-> Cholesterin-Senker	PPI <-> NSAR
NSAR <-> Glucocorticoide	Anticholinergika <-> Glucocorticoide <-> Beta-2-Sympathomimetika
NSAR <-> Opioide	Antidiabetika <-> Insulin
Thrombozytenaggregationshemmer <-> Cholesterin-Senker	Antikoagulantien <-> Thrombozytenaggregationshemmer

Tabelle 4 Interaktionsterms des "Brute Force Models" (DTC-Status)

Neoadjuvanz <-> ER-Status	Alter <-> Cholesterin-Senker
Alter <-> Antiepileptika	Alter <-> Calcium
Menopausenstatus <-> Antikoagulantien	Histologie <-> Antikoagulantien
Histologie <-> Antiepileptika	Grading <-> Antiepileptika
Grading <-> Antihistaminika	T-Stadium <-> Antiepileptika
N-Stadium <-> PPIs	N-Stadium <-> Calcium-Antagonisten
M-Stadium <-> Immunsuppressiva	Progesteron-Rez.-Status <-> Antikoagulantien
Betablocker <-> Antiepileptika	Betablocker <-> Antidepressiva
Betablocker <-> Beta-2-Sympathomimetika	Betablocker <-> Vit.-B-Komplex
Antiepileptika <-> Diuretika	Antiepileptika <-> Med. des RAS-Systems
Antiepileptika <-> Calcium-Antagonisten	Antiepileptika <-> Vit.-B-Komplex
Med. geg. Hypothyreose <-> Glucocorticoide	Diuretika <-> Vit.-B-Komplex
PPI <-> Glucocorticoide	PPI <-> Beta-2-Sympathomimetika
PPI <-> Vit.-B-Komplex	PPI <-> Antihistaminika
Calcium-Antagonisten <-> Vit.-B-Komplex	Calcium-Antagonisten <-> Calcium
Sympatholytika <-> Harnsäure-Senker	Sympatholytika <-> Calcium
Harnsäure-Senker <-> Calcium	

Die Ergebnisse des Vergleichs der Modelle im Hinblick auf den DTC-Status zeigen, dass beide Modelle, die Interaktionsterms beinhalten, keine wesentliche Besserung der Accuracy oder Area under the curve (AUC) zeigen (s. Abb. 1), weshalb in der weiteren Auswertung aus Gründen der Übersichtlichkeit keine Interaktionsterms mit aufgenommen werden.

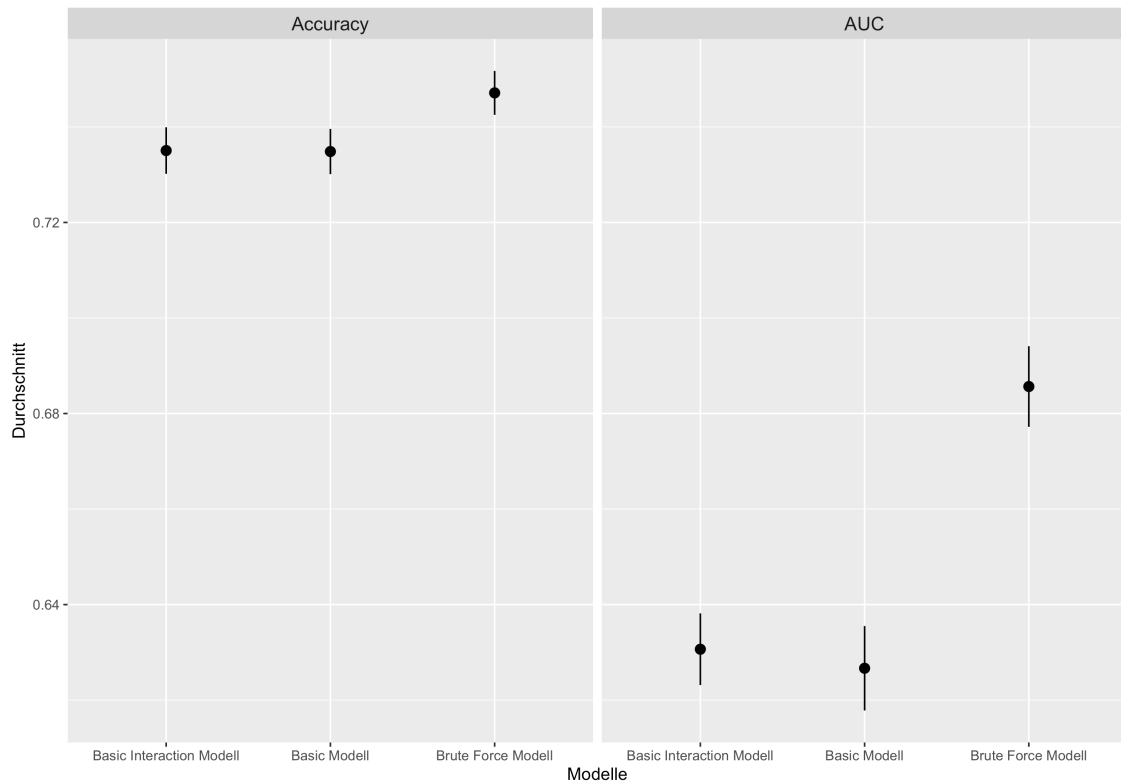


Abbildung 1 Vergleich der Modelle "Basic Model", "Basic Interaction Model" und "Brute Force Model" im Hinblick auf den DTC-Status; Punkte: Median, Striche: Standardabweichung

Modelle zur Interaktionstestung der Prädiktoren für das M-Stadium

Tabelle 5 Interaktionsterms des "Basic interaction Models" (M-Stadium)

Alter <-> Cholesterinsenker	Alter <-> Calcium
Med. des RAS-Systems <-> Diuretika	Med. des RAS-Systems <-> Betablocker
PPI <-> NSAR	NSAR <-> Glucocorticoide
Anticholinergika <-> Glucocorticoide	NSAR <-> Opioide
Betablocker <-> Cholesterinsenker	Antidiabetika <-> Insulin
Thrombozytenaggr.hemmer <-> Cholesterin	Antikoagulantien <-> Thrombozytenaggr.hemmer

Tabelle 6 Interaktionsterms des "Brute Force Models" (M-Stadium)

Alter <-> Menopausenstatus	Alter <-> Cholesterinsenker
Menopausenstatus <-> Histologie	Menopausenstatus <-> Grading
Menopausenstatus <-> Östrogenrezeptorstatus	DTC-Status <-> Östrogenrezeptorstatus
DTC-Status <-> Antikoagulantien	DTC-Status <-> Immunsuppressiva
HER2-Status <-> Östrogenrezeptorstatus	HER2-Status <-> Progesteronrezeptorstatus
HER2-Status <-> Calciumantagonisten	HER2-Status <-> Immunsuppressiva
Grading <-> Östrogenrezeptorstatus	Grading <-> Progesteronrezeptorstatus
Grading <-> Antikoagulantien	Grading <-> Diuretika
Grading <-> Calciumantagonisten	Grading <-> Glucocorticoide
T-Stadium <-> Östrogenrezeptorstatus	N-Stadium <-> Östrogenrezeptorstatus
Östrogenrezeptorstatus <-> Progesteronrezeptorstatus	Östrogenrezeptorstatus <-> Diuretika
Progesteronrezeptorstatus <-> Med. des RAS-Systems	Progesteronrezeptorstatus <-> Med. gegen Hypothyreose
Progesteronrezeptorstatus <-> Diuretika	Progesteronrezeptorstatus <-> Immunsuppressiva
Progesteronrezeptorstatus <-> Calcium	Cholesterinsenker <-> Antikoagulantien
Thrombozytenaggr.hemmer <-> Diuretika	Thrombozytenaggr.hemmer <-> PPI
Med. gegen Hypothyreose <-> Calciumantagonisten	Med. gegen Hypothyreose <-> Calcium
PPI <-> Calcium-Antagonisten	

Beim Vergleich der Modelle zum M-Stadium im Hinblick auf die Accuracy und die Area under the curve (AUC) zeigt sich ebenfalls nur ein minimaler Unterschied (s. Abb. 2), weswegen auch hier das Model ohne Interaktionen für die weitere Auswertung herangezogen wird.

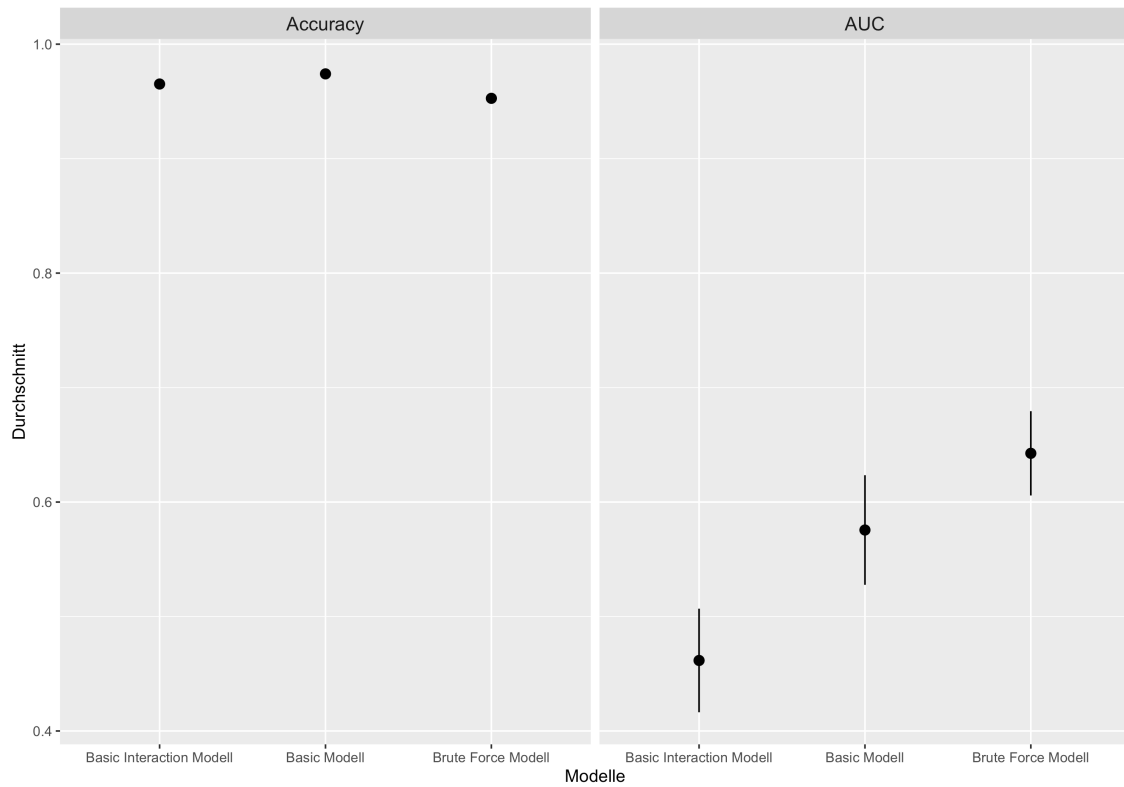


Abbildung 2 Vergleich der Modelle "Basic Model", "Basic Interaction Model" und "Brute Force Model" im Hinblick auf das M-Stadium; Punkte: Median, Striche: Standardabweichung

3.3 Klinische Parameter

3.3.1 Klinische Parameter vs. DTC-Status / M-Stadium (univariat)

Altersverteilung des Patientinnenkollektivs

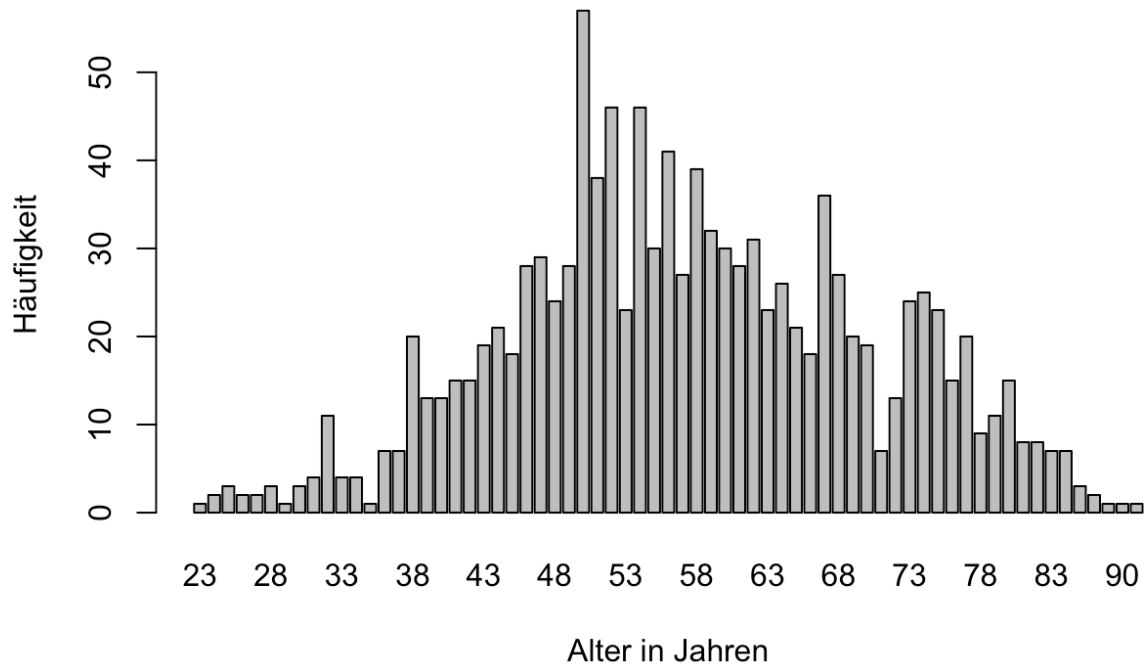


Abbildung 3 Häufigkeitsverteilung des Alters

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Knochenmarkspunktion beträgt im Mittel 59 Jahre. Die jüngste Patientin ist dabei 23 Jahre, die älteste 94 Jahre alt.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen, bei denen disseminierte Tumorzellen im Knochenmark nachgewiesen werden konnten, beträgt 56 Jahre, während bei Patientinnen ohne den Nachweis von DTCs das Alter im Mittel bei 58 Jahren liegt.

Der Altersdurchschnitt in Bezug auf die Metastasierung beträgt bei Patientinnen, die bei Erstdiagnose bereits Metastasen aufwiesen, 64 Jahre und bei Patientinnen ohne nachgewiesene Metastasen 57 Jahre.

Menopausenstatus des Patientinnenkollektivs

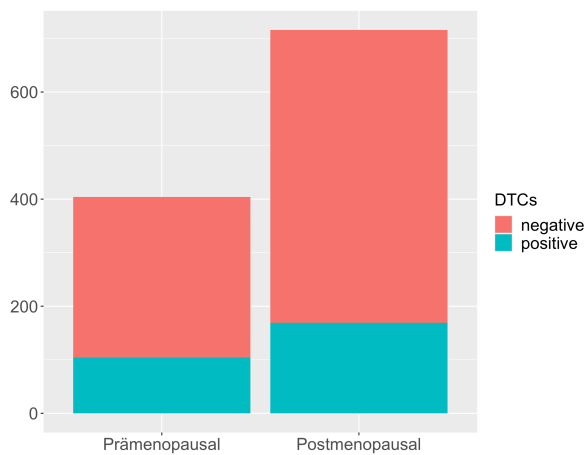


Abbildung 4 Menopausenstatus vs. DTC-Status
(Y in absoluter Häufigkeit)

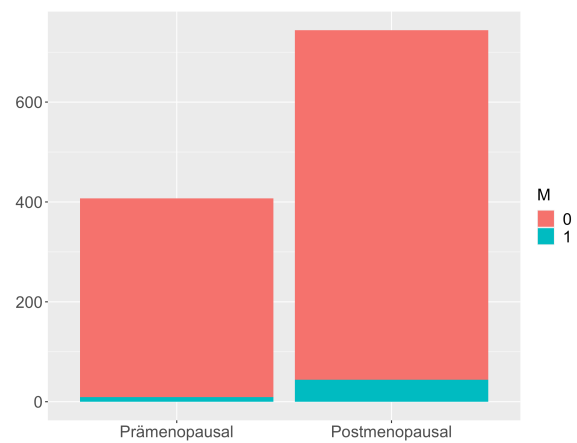


Abbildung 5 Menopausenstatus vs. M-Stadium
(Y in absoluter Häufigkeit)

Zum Zeitpunkt der Knochenmarkpunktion sind ca. 36% der Patientin prä- und ca. 63% der Patientinnen postmenopausal.

Innerhalb der prämenopausalen Patientinnen weisen 26% der Patientinnen DTCs im Knochenmark auf, verglichen mit 24% der postmenopausalen Patientinnen. Der Menopausenstatus korreliert bei einem p-Wert von ungefähr 0,4 nicht signifikant mit dem DTC-Status (nach FDR-Methode nach Benjamini Hochberg $p > 0,9$).

Zum Zeitpunkt der Knochenmarkpunktion konnten bei ca. 2% der prämenopausalen Patientinnen Metastasen nachgewiesen werden, verglichen mit ca. 6% nachgewiesenen Metastasen bei den postmenopausalen Patientinnen. Diese Korrelation ist mit $p \approx 0,004$ statistisch signifikant, nach Anpassung mittels FDR Methode zeigt sich jedoch keine statistische Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 14%.

Neoadjuvanz

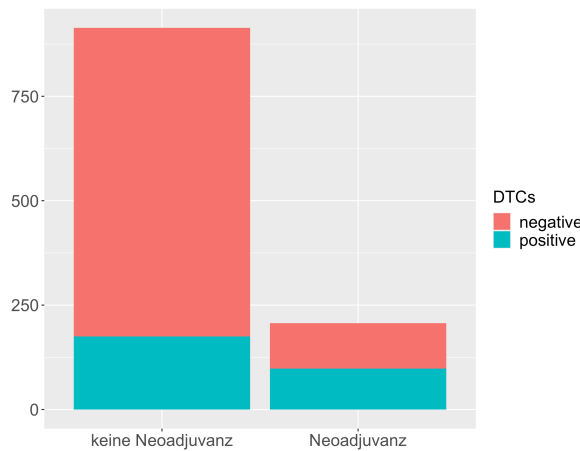


Abbildung 6 Neoadjuvanz vs. DTC-Status
(Y in absoluter Häufigkeit)

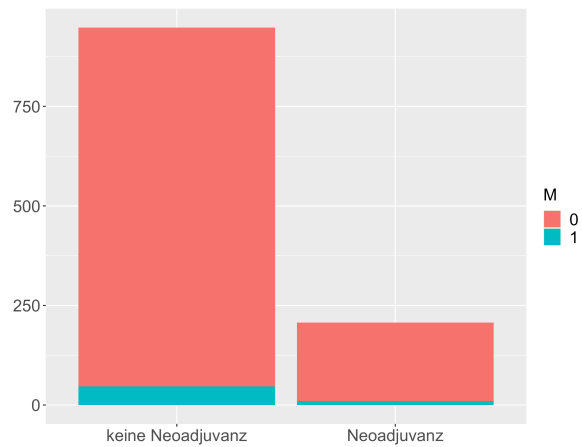


Abbildung 7 Neoadjuvanz vs. M-Stadium
(Y in absoluter Häufigkeit)

Zum Zeitpunkt der Knochenmarkpunktion wurde bei 207 Patientinnen ($\approx 18\%$) bereits eine neoadjuvante systemische Therapie durchgeführt. Bei 98 dieser Patientinnen wurden disseminierte Tumorzellen im Knochenmark nachgewiesen ($\approx 47\%$) verglichen mit 175 Patientinnen der insgesamt 914 Patientinnen ($\approx 19\%$), die keine neoadjuvante Therapie erhielten. Dieser Zusammenhang ist mit $p < 0,001$ statistisch signifikant, auch nach Anpassung mittels FDR Methode.

In Bezug auf das M-Stadium zum Zeitpunkt der Knochenmarkpunktion lässt sich kein signifikanter Zusammenhang mit einer durchgeführten oder nicht durchgeführten Neoadjuvanz nachweisen.

Sowohl bei Patientinnen mit als auch ohne durchgeführte neoadjuvante Therapie wiesen ungefähr 5% der Patientinnen Metastasen auf. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei über 90%.

Grading

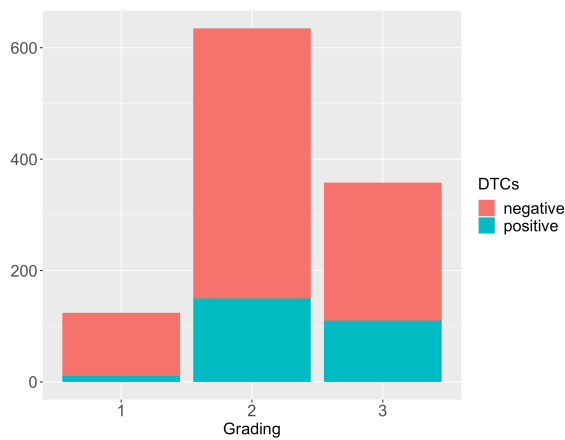


Abbildung 8 Grading vs. DTC-Status
(Y in absoluter Häufigkeit)

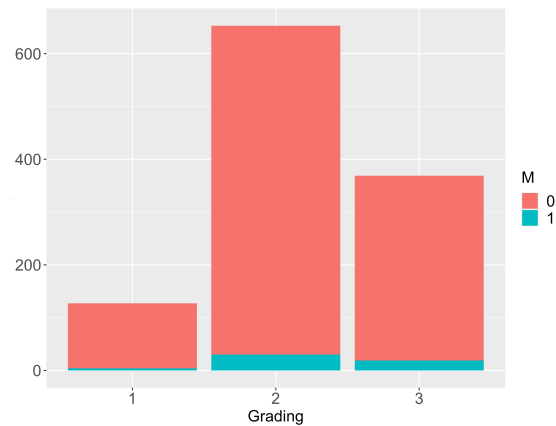


Abbildung 9 Grading vs. M-Stadium
(Y in absoluter Häufigkeit)

Insgesamt ist bei den Patientinnen zum Zeitpunkt der Knochenmarkpunktion das mäßig differenzierte Mammakarzinom (G2) mit ca. 57% am häufigsten vertreten. Die zweithäufigste Gruppe stellt das Mammakarzinom mit schlechter Differenzierung (G3) dar ($\approx 32\%$).

Ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen dem Grading des Primärtumors und dem Vorliegen disseminierter Tumorzellen im Knochenmark nachgewiesen werden. Mit zunehmend entdifferenzierten Primärtumoren steigt dabei die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von DTCs. Bei 120 der 358 Patientinnen (31%) mit einem Primärtumor mit geringer Differenzierung (G3) wurden DTCs detektiert, verglichen mit 11 von 124 G1-Tumoren ($\approx 9\%$) und 150 von 635 G2-Tumoren (24%). Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt dabei unter 0,1%, auch nach Anpassung mittels FDR Methode.

Kein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigt sich zwischen dem Grading des Primärtumors und einem Vorliegen von Metastasen. Trotz deskriptiv seltenerem Vorliegen von Metastasen bei Patientinnen mit G1-Tumoren (3%) verglichen mit G2- oder G3-Tumoren (4,6% bzw. 5,1%) erreicht dieser Zusammenhang mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von über 70% keine statistische Signifikanz.

Histologie

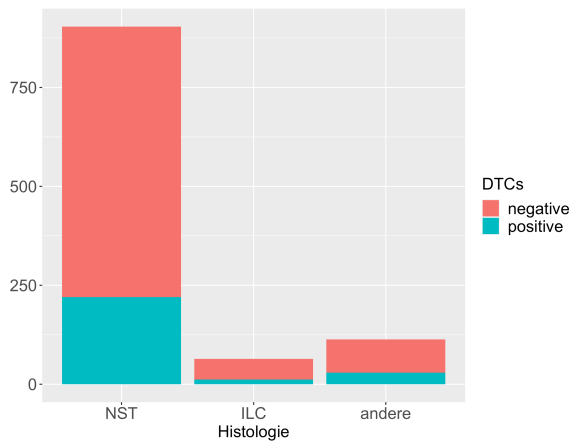


Abbildung 10 Histologie vs. DTC-Status
(Y in absoluter Häufigkeit)

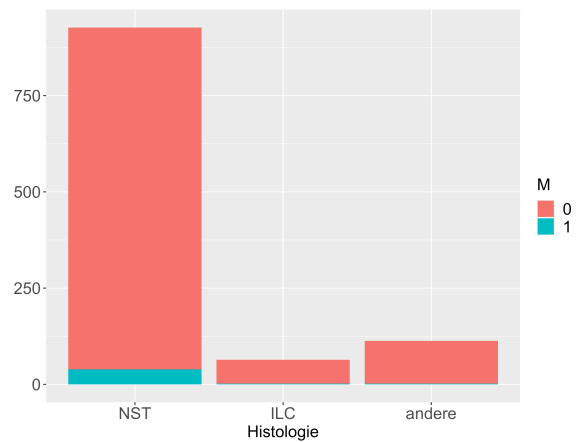


Abbildung 11 Histologie vs. M-Stadium
(Y in absoluter Häufigkeit)

Am häufigsten vertreten ist das Mammakarzinom NST (No special Type) mit ca. 80%. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Histologie des Primärtumors und dem DTC-Status oder der Fernmetastasierung nachgewiesen werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt dabei 60% bzw. 40% (nach Anpassung mittels FDR Methode jeweils über 90%).

T-Stadium

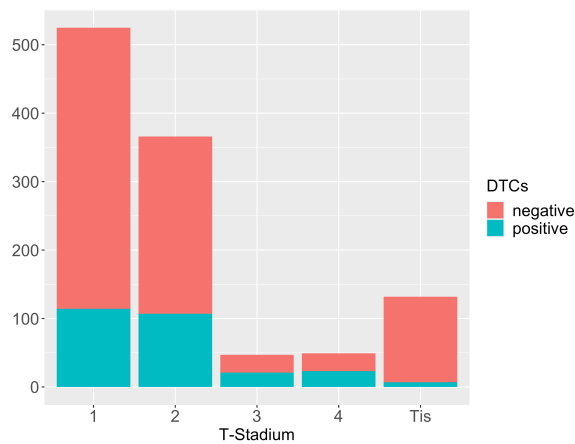


Abbildung 12 T-Stadium vs. DTC-Status
(Y in absoluter Häufigkeit)

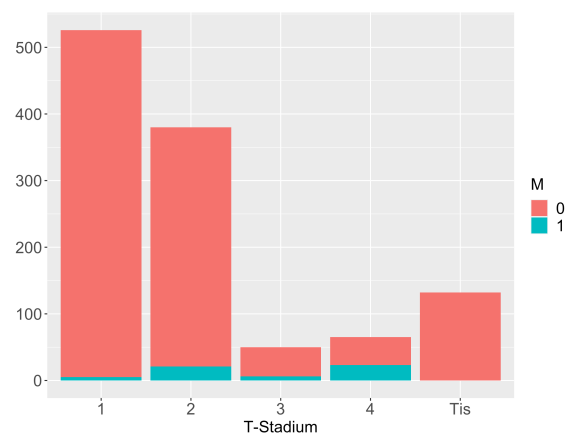


Abbildung 13 T-Stadium vs. M-Stadium
(Y in absoluter Häufigkeit)

Die Patientinnen weisen überwiegend Tumoren mit geringer Größe auf. Ca. 90% der Patientinnen weisen Tumoren mit einem in-situ-T-Stadium (Tis), Tumoren ≤ 2 cm (T1) oder Tumoren ≤ 5 cm (T2) auf. Etwa 10% der Patientinnen weisen zum Zeitpunkt der Knochenmarkpunktion lokal fortgeschrittener Tumoren mit einer Größe über 5cm (T3) oder Infiltrationen der Haut oder Brustwand (T4) auf.

Die Größe des Primärtumors ist sowohl mit dem Vorliegen von DTCs als auch mit dem Vorliegen von Metastasen signifikant assoziiert.

Mit zunehmender Tumorgöße steigt die Anzahl von Patientinnen mit vorliegenden DTCs auf 47% bei einem T4-Tumor, verglichen mit 22% DTCs bei Patientinnen mit T1 und $\approx 5\%$ DTCs bei Patientinnen mit einem in-situ-T-Stadium. Dieser Zusammenhang ist mit $p < 0,001$ auch nach Anpassung mittels FDR Methode statistisch signifikant.

Außerdem liegen Metastasen bei Zunahme der Tumorgöße häufiger vor. Bei keiner Patientin mit einem Tis-Stadium waren Metastasen nachweisbar, verglichen mit 1% Metastasen bei einem T1-, 6% bei einem T2-, 12% bei einem T3- und 35% Metastasen bei Tumoren mit Infiltration der Haut oder Brustwand (T4).

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 0,1% ist auch dieser Zusammenhang statistisch signifikant.

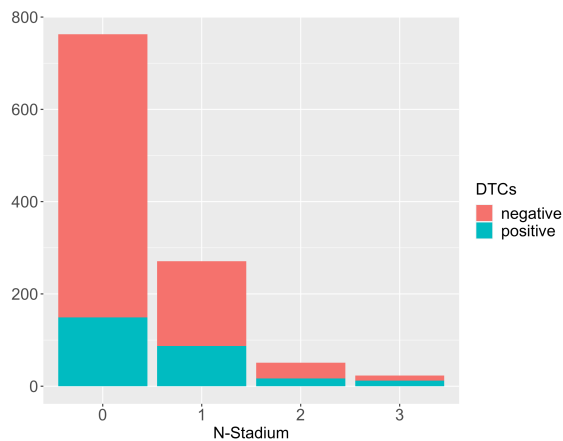
N-Stadium

Abbildung 14 N-Stadium vs. DTC-Status
(Y in absoluter Häufigkeit)

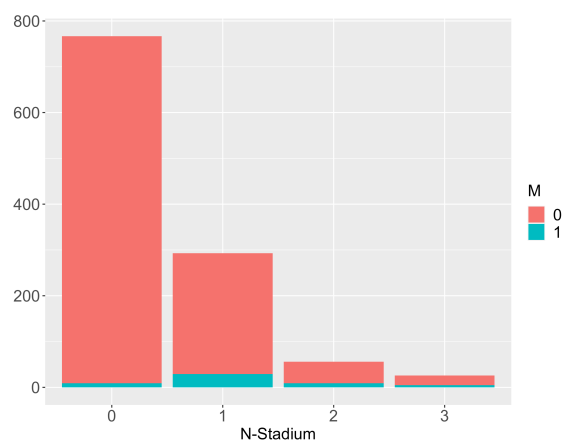


Abbildung 15 N-Stadium vs. M-Stadium
(Y in absoluter Häufigkeit)

Ein Großteil der Patientinnen weist zum Zeitpunkt der Knochenmarkpunktion keine Lymphknoteninfiltrationen auf (N0 ca. 66%). Ein Viertel der Patientinnen weist einen Befall beweglicher, axillärer Lymphknoten der Levels I-II (N1) auf. Nur bei ca. 7% der Patientinnen zeigt sich ein fortgeschrittener Lymphknotenbefall (N2 und N3).

Mit zunehmender Ausbreitung des Lymphknotenbefalls sind innerhalb des Kollektivs signifikant vermehrt Patientinnen mit positivem DTC-Status und nachgewiesenen von Metastasen vertreten ($p < 0,001$, auch nach Anpassung mittels FDR Methode).

20% der Patientinnen ohne Lymphknotenbefall weisen disseminierte Tumorzellen im Knochenmark auf, verglichen mit insgesamt 30% DTC-positiven Patientinnen mit Lymphknotenbefall. Mit zunehmender Ausbreitung des Lymphknotenbefalls steigt dabei auch der Anteil an Patientinnen mit positivem DTC-Status.

Analog dazu zeigen sich auch innerhalb der Patientinnengruppe mit nachgewiesenem Lymphknotenbefall signifikant vermehrt Patientinnen mit Metastasen zum Erhebungszeitpunkt ($p < 0,001$).

32% der Patientinnen mit befallenen Lymphknoten sind bereits zum Erhebungszeitpunkt metastasiert verglichen mit 1,2% der Patientinnen ohne Lymphknotenbefall. Auch hierbei steigt der Anteil mit zunehmender Ausbreitung des Lymphknotenbefalls.

M-Stadium

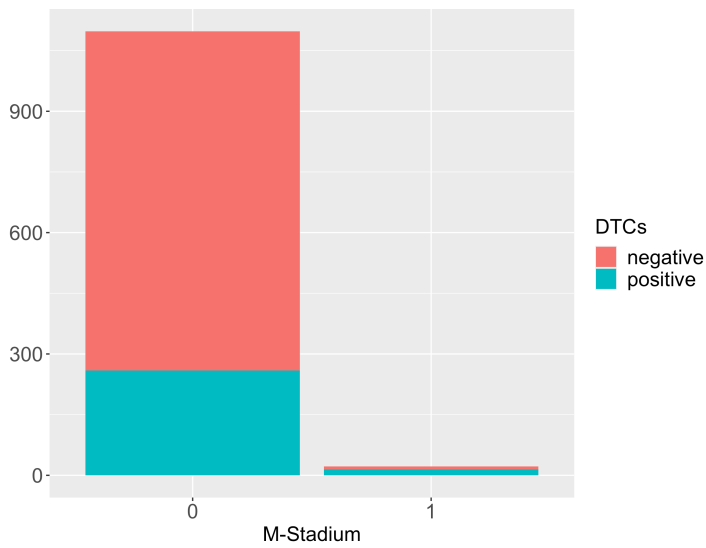


Abbildung 16 M-Stadium vs. DTC-Status
(Y in absoluter Häufigkeit)

Bei 22 der 1156 eingeschlossenen Patientinnen ($\approx 2\%$) wurden zum Erhebungszeitpunkt bereits Metastasen nachgewiesen. Das Vorliegen von Metastasen ist dabei signifikant mit einem vermehrten Vorliegen von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark assoziiert ($p < 0,001$). Bei 64% der Patientinnen mit M1-Stadium konnten DTCs nachgewiesen werden, verglichen mit 24% DTC-positiven Patientinnen bei vorliegendem M0-Stadium.

Hormonrezeptorstatus

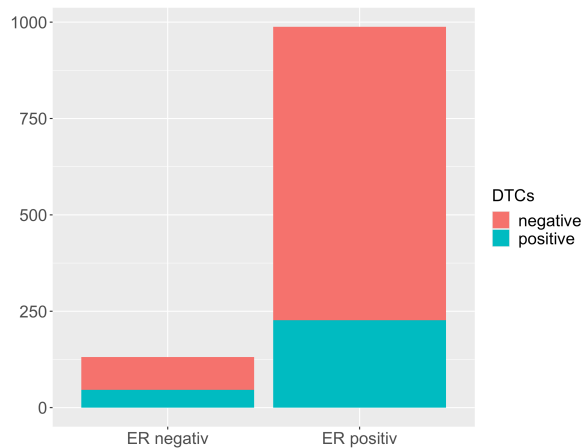


Abbildung 17 ER-Status vs. DTC-Status
(Y in absoluter Häufigkeit)

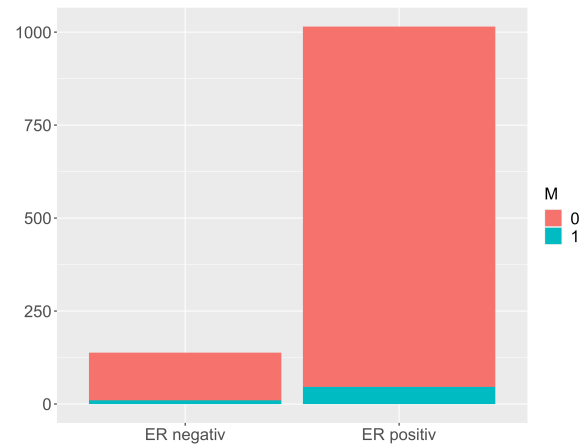


Abbildung 18 ER-Status vs. M-Stadium
(Y in absoluter Häufigkeit)

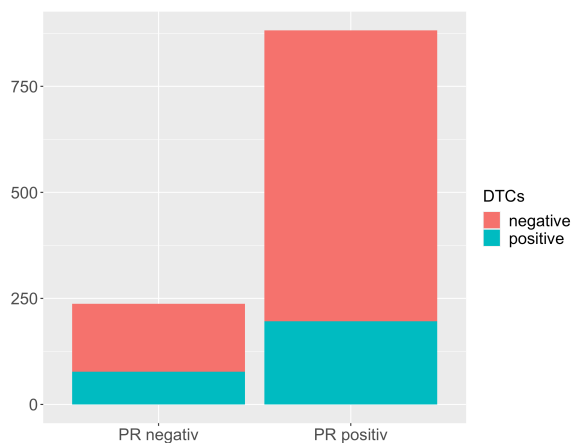


Abbildung 19 PR-Status vs. DTC-Status
(Y in absoluter Häufigkeit)

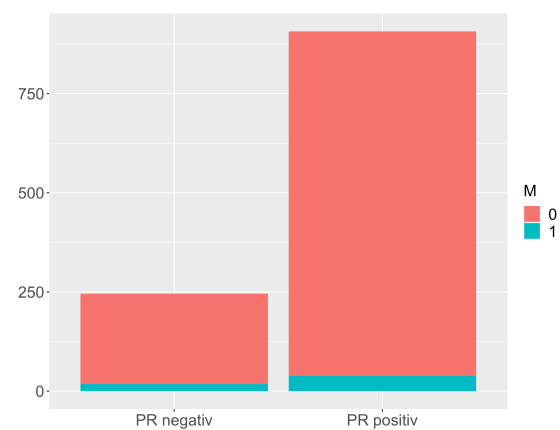


Abbildung 20 PR-Status vs. M-Stadium
(Y in absoluter Häufigkeit)

Ein positiver Östrogenrezeptorstatus ist insgesamt etwas häufiger vertreten als ein positiver Progesteronrezeptorstatus (88% vs. 78%).

Im Zusammenhang mit dem DTC-Status sind sowohl ein positiver ER- als auch PR-Status mit seltener vorliegenden DTCs assoziiert. 23% bzw. 22% der Patientinnen mit positivem ER- bzw. PR-Status weisen DTCs auf, verglichen mit 35% bzw. 32% der Patientinnen mit negativem ER- bzw. PR-Status. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt dabei bei 0,002 bzw. 0,001 (nach Anpassung mittels FDR Methode bei 0,061 bzw. 0,032).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hormonrezeptorstatus und dem Vorliegen von Metastasen zum Erhebungszeitpunkt konnte nach Anpassung mittels FDR Methode weder beim PR-Status, noch beim ER-Status nachgewiesen werden.

Deskriptiv weisen Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus mit 4,5% minimal seltener Metastasen auf, verglichen mit 7,2% bei Patientinnen mit negativem ER-Status. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt dabei 20%, nach Anpassung mittels FDR Methode über 90%.

Bei Patientinnen mit positivem PR-Status weisen 4,2% der Patientinnen, verglichen mit 7,3% der Patientinnen mit negativem PR-Status Metastasen auf bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,043 bzw. über 0,9 nach Anpassung mittels FDR Methode

Her2-Status

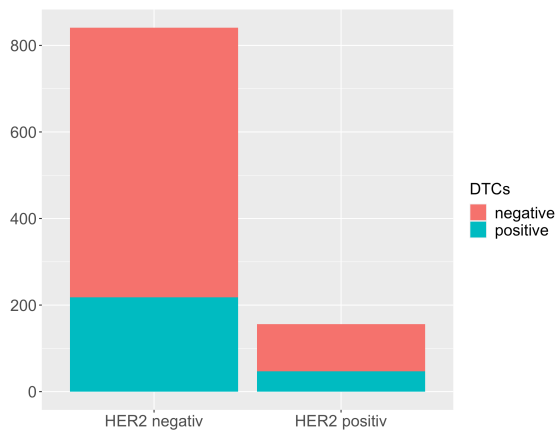


Abbildung 21 HER2-Status vs. DTC-Status
(Y in absoluter Häufigkeit)

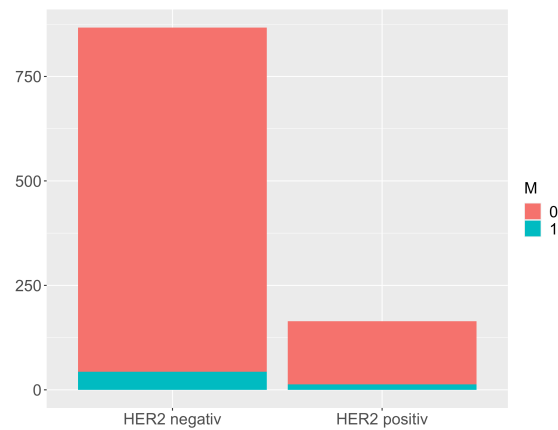


Abbildung 22 HER2-Status vs. M-Stage
(Y in absoluter Häufigkeit)

Insgesamt haben ca. 14% der Patientinnen einen positiven HER2-Status. Deskriptiv weisen diese Patientinnen mit 30% häufiger disseminierte Tumorzellen auf als Patientinnen mit negativem HER2-Status (26%). Der Zusammenhang zwischen dem HER2-Status und dem DTC-Status ist mit $p = 0,3$ (über 0,9 nach Anpassung mittels FDR Methode) jedoch statistisch nicht signifikant.

Auch mit dem Vorliegen von Metastasen ist der HER2-Status nicht signifikant assoziiert. Deskriptiv weisen ca. 8% der Patientinnen mit positivem HER2-Status Metastasen auf verglichen mit 5% primär metastasierten Patientinnen bei negativem HER2-Status ($p = 0,12$ bzw. über 0,9 nach Anpassung).

3.3.2 Multivariate Analyse der Assoziation zwischen den klinischen Parametern und dem DTC-Status

Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen den klinischen Parametern und dem DTC-Status werden alle Variablen, die in der univariaten Untersuchung ein Signifikanzniveau $< 0,05$ aufwiesen, in geschachtelte multiple logistische Regressionsmodelle eingebunden. Das trifft auf die Neoadjuvanz, das T-, N- und M-Stadium, das Grading und den Progesteronrezeptorstatus zu.

Die Variablen werden dabei sukzessive aufgenommen. Die Reihenfolge richtet sich nach dem p-Wert der vorigen univariaten Analyse, beginnend mit dem niedrigsten p-Wert.

Tabelle 7 Log. Regressionsmodelle: DTC-Status in Abhängigkeit der klinikopathologischen Parameter (ANOVA-Vergleich)

Logistische Regressionsmodelle		p-Wert	Güte (r^2)	Güte (AUC)
M ₀	β_0			0,5
M ₁	$\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz	< 0,001	0,078	0,609
M ₂	$\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz + β_2 T-Stadium	< 0,001	0,116	0,662
M ₃	$\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz x β_2 T-Stadium + β_3 N-Stadium	< 0,001	0,122	0,676
M ₄	$\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz x β_2 T-Stadium + β_3 N-Stadium + β_4 Grading	< 0,001	0,136	0,692
M ₅	$\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz x β_2 T-Stadium + β_3 N-Stadium + β_4 Grading + β_5 M-Stadium	< 0,001	0,142	0,694
M ₆	$\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz x β_2 T-Stadium + β_3 N-Stadium + β_4 Grading + β_5 M-Stadium + β_6 PR-Status	< 0,001	0,142	0,693

Der Likelihood Ratio Test zum Vergleich der Modelle ergab, dass alle Modelle das Patientinnenkollektiv signifikant besser als das Ausgangsmodell (ohne Prädiktoren) beschreiben (s. Tab. 7).

Das Modell M₆ ist im Folgenden dargestellt (s. Tab. 8).

Tabelle 8 Log. Regressionsmodell M₅: DTC-Status in Abhängigkeit der Neoadjuvanz, des T-, N- und M-Stadiums, des Gradings und des PR-Status (multivariat)

	p-Wert	OR
(Intercept)	< 0,001	0,105
Neoadjuvanz durchgeführt	< 0,001	2,398
T2-Stadium	0,804	0,957
T3-Stadium	0,117	1,707
T4-Stadium	0,863	0,938
Tis-Stadium	< 0,001	0,207
N1-Stadium	0,254	1,226
N2-Stadium	0,704	1,138
N3-Stadium	0,086	2,207
G2	0,008	2,441
G3	0,002	3,114
M1-Stadium	0,042	2,932
PR positiv	0,986	0,997

In diesem Modell ist eine durchgeführte Neoadjuvanz signifikant mit dem vermehrten Vorliegen disseminierter Tumorzellen assoziiert. Mit der Durchführung einer Neoadjuvanz steigt bei sonst konstanten Variablen die Wahrscheinlichkeit für einen positiven DTC-Status signifikant ($p < 0,001$) um den Faktor $\approx 2,4$.

Mit einem geringeren Risiko für das Vorliegen von disseminierten Tumorzellen ist das in-situ-T-Stadium assoziiert. Bei der intraepithelialen Neoplasie, die die Basalmembran nicht durchbricht, sinkt das Risiko im Vergleich zu einem invasiven Tumor $\leq 2\text{cm}$ (T1) um den Faktor $1/0,207 \approx 4,8$.

Einen statistisch signifikanten Einfluss auf den DTC-Status hat in diesem Modell außerdem das Grading. Ist der Tumor zunehmend undifferenziert, steigt das Risiko für nachgewiesene DTCs signifikant um $\approx 2,4$ ($p=0,008$) bei mäßiger und um $\approx 3,1$ ($p=0,002$) bei schlechter Differenzierung verglichen mit gut differenzierten Tumoren (G1).

Außerdem steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von DTCs im Knochenmark signifikant bei Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Knochenmarkpunktion Metastasen aufweisen. Im Vergleich zu Patientinnen mit M0-Stadium steigt die Wahrscheinlichkeit bei sonst konstanten Variablen um den Faktor $\approx 2,9$ ($p=0,042$).

Bei zunehmend fortschreitendem Lymphknotenbefall weisen Patientinnen ebenfalls vermehrt disseminierte Tumorzellen auf, der Zusammenhang ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\approx 9\%$ jedoch nicht statistisch signifikant.

Nach der multivariaten Analyse stellt die Neoadjuvanz den stärksten Prädiktor für das Vorliegen disseminierter Tumorzellen im Knochenmark dar.

Neben der Neoadjuvanz ist eine zunehmende Entdifferenzierung des Tumors sowie das Vorliegen von Metastasen mit vermehrten DTCs assoziiert. Das Vorliegen eines in-situ-T-Stadiums (Tis) stellt einen protektiven Faktor dar und ist mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von DTCs im Knochenmark assoziiert. Diese Variablen sind unabhängig von anderen möglichen Prädiktoren signifikant mit dem DTC-Status der Patientinnen assoziiert und dienen als Confounder bei der Untersuchung des Einflusses der Medikamenteneinnahme auf den DTC-Status.

3.3.3 Multivariate Analyse der Assoziation zwischen den klinischen Parametern und dem M-Stadium

Die in dieser Dissertation untersuchten disseminierten Tumorzellen dienen als Surrogatparameter für eine MRD. Im folgenden Kapitel soll das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen von Fernmetastasen bei Diagnosestellung multivariat untersucht werden.

Für die multivariate Untersuchung werden analog zur Analyse des DTC-Status ebenfalls die univariat signifikanten Variablen sukzessiv in ein logistisches Regressionsmodell aufgenommen. Die Sortierung erfolgt ebenso anhand des Signifikanzniveaus.

Bei der univariaten Analyse signifikant mit dem prätherapeutischen M-Stadium assoziiert sind dabei das T-Stadium, das N-Stadium und der DTC-Status.

Tabelle 9 Log. Regressionsmodelle: M-Stadium in Abhängigkeit der klinikopathologischen Parameter (ANOVA-Vergleich)

Logistische Regressionsmodelle	p-Wert	Güte (r ²)	Güte (AUC)
M ₇ β ₀			0,5
M ₈ β ₀ + β ₁ T-Stadium	< 0,001	0,146	0,787
M ₉ β ₀ + β ₁ T-Stadium + β ₂ N-Stadium	< 0,001	0,184	0,858
M ₁₀ β ₀ + β ₁ T-Stadium + β ₂ N-Stadium + β ₃ DTC-Status	< 0,001	0,209	0,852

Auch hier beschreiben alle Modelle das Patientinnenkollektiv signifikant besser als das Ausgangsmodell ohne aufgenommene Prädiktoren (p < 0,001).

Das Modell M₁₀ ist im Folgenden aufgeführt (s. Tab. 10).

Tabelle 10 Log. Regressionsmodell M₁₀: M-Stadium in Abhängigkeit des DTC-Status und des T- und N-Stadiums (multivariat)

	p-Wert	OR
(Intercept)	< 0,001	0,004
T2-Stadium	0,451	2,301
T3-Stadium	0,090	5,447
T4-Stadium	0,008	10,744
Tis-Stadium	0,992	< 0,001
N1-Stadium	0,262	1,674
N2-Stadium	0,013	5,272
N3-Stadium	0,186	2,974
DTC positiv	0,042	2,529

Mit zunehmender Größe des Primärtumors steigt das Risiko für das Vorliegen von Metastasen zum prätherapeutischen Zeitpunkt. Bei Infiltration der Brustwand oder Haut (T4) werden signifikant häufiger Metastasen nachgewiesen ($p = 0,008$). Bei Vorliegen eines T4-Stadiums steigt das Risiko für das Vorliegen von Metastasen um den Faktor $\approx 10,7$. Neben der Größe des Primärtumors steht außerdem der Lymphknotenstatus mit dem M-Stadium in Zusammenhang. Mit steigendem Ausmaß der Lymphknoteninfiltration steigt auch das Risiko eines M1-Stadiums. Unabhängig von den anderen Variablen steigt das Risiko für das Vorliegen von Metastasen bei einem N2-Stadium verglichen mit einem N0-Stadium signifikant um den Faktor $\approx 5,3$.

Außerdem weisen Patientinnen, bei denen in der Knochenmarkpunktion disseminierte Tumorzellen nachgewiesen werden, ebenfalls signifikant häufiger Metastasen zum prätherapeutischen Zeitpunkt auf. Die Wahrscheinlichkeit steigt bei Vorliegen von DTCs um den Faktor $\approx 2,5$.

Signifikant mit dem prätherapeutischen M-Stadium assoziiert sind bei multivariater Untersuchung somit das T- und N-Stadium sowie der DTC-Status.

Bei konstanten restlichen Variablen haben diese Prädiktoren einen signifikanten Einfluss darauf, ob Patientinnen prätherapeutisch bereits Metastasen aufweisen. Diese Variablen dienen demnach bei der Untersuchung des Einflusses der Medikamenteneinnahme als Confounder.

3.3.4 Metastasenfreies Überleben und Gesamtüberleben in Abhängigkeit klinikopathologischer Parameter

Metastasenfreies Überleben

Tabelle 11 zeigt den Einfluss der klinikopathologischen Parameter auf das metastasenfreie Überleben.

Hierfür werden nur primär nicht metastasierte Patientinnen betrachtet.

Tabelle 11 Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit klinikopathologischer Parameter

	HR	95% KI	p-Wert
Alter	1,008	0,968-1,049	0,701
Menopausenstatus			
postmenopausal	0,530	0,187-1,505	0,233
Neoadjuvanz durchgeführt	2,182	0,918-5,189	0,077
Grading			
Grad2	1,033	0,127-8,431	0,976
Grad3	1,507	0,175-12,940	0,709
Histologie			
ILC	0,792	0,163-3,850	0,773
andere	0,746	0,205-2,717	0,657
T-Stadium			
T2	1,552	0,618-3,895	0,350
T3	1,703	0,441-6,576	0,440
T4	1,501	0,381-5,918	0,562
N-Stadium			
N1	4,080	1,690-9,850	0,002
N2	5,580	1,796-17,340	0,003
N3	20,329	5,554-74,408	< 0,001
Hormonrezeptor pos.	0,813	0,341-1,937	0,640
HER2 Status			
HER2 positiv	0,387	0,148-1,010	0,052

Bei zunehmend fortgeschrittenem Lymphknotenbefall steigt das Risiko für eine Fernmetastasierung im Verlauf signifikant. Die Hazard Ratio liegt bei ≈ 20 ($p < 0,001$).

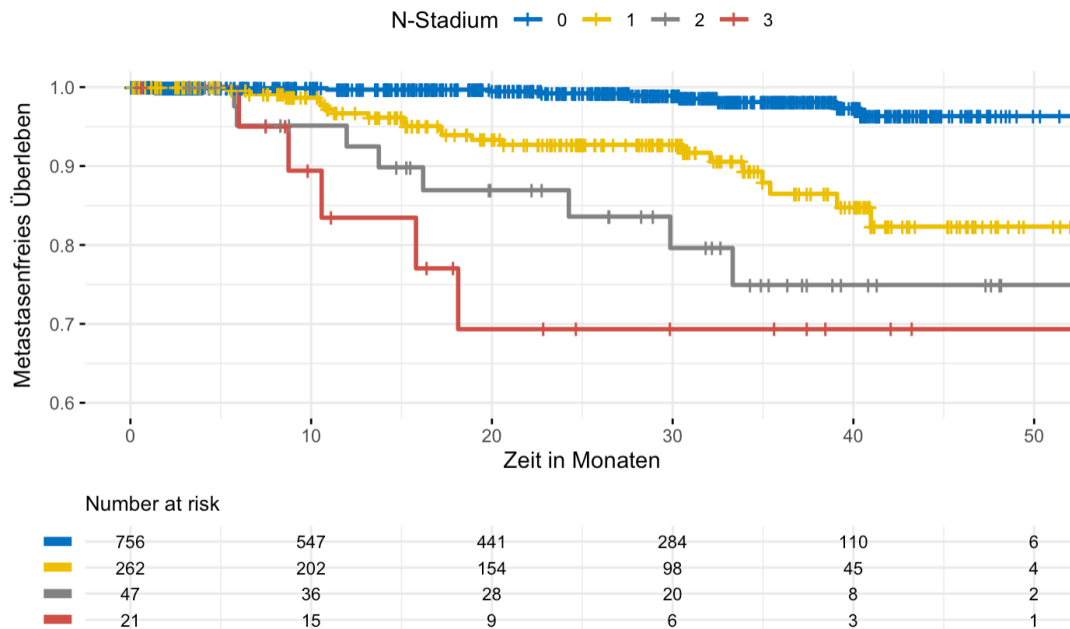


Abbildung 23 Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit des N-Stadiums

Die gleiche Tendenz zeigt sich bei zunehmender Größe sowie zunehmender Entdifferenzierung des Primärtumors, diese Zusammenhänge sind jedoch statistisch nicht signifikant.

Auch Patientinnen mit durchgeführter Neoadjuvantz weisen ein verkürztes metastasenfreies Überleben auf. Die Hazard Ratio liegt bei ≈ 2 ($p \approx 0,077$).

Gegensätzliche Tendenz zeigt sich beim HER2-Status mit annähernder Signifikanz ($p \approx 0,052$), die Hazard Ratio liegt bei $\approx 0,4$.

Gesamtüberleben

Tabelle 12 zeigt den Einfluss der klinikopathologischen Parameter auf das Gesamtüberleben.

Tabelle 12 Gesamtüberleben in Abhängigkeit klinikopathologischer Parameter

	HR	95% KI	p-Wert
Alter	1,065	1,013-1,120	0,014
Menopausenstatus			
postmenopausal	0,691	0,153-3,111	0,630
Neoadjuvant durchgeführt	0,816	0,247-2,695	0,738
Grading			
Grad2	18386023,362	0,000-Inf	0,997
Grad3	28666405,741	0,000-Inf	0,997
Histologie			
ILC	0,612	0,118-3,181	0,560
andere	0,465	0,059-3,687	0,468
T-Stadium			
T2	1,149	0,384-3,439	0,805
T3	4,418	0,951-20,524	0,058
T4	1,368	0,264-7,095	0,709
N-Stadium			
N1	3,791	1,300-11,058	0,015
N2	3,480	0,770-15,723	0,105
N3	10,746	2,448-47,168	0,002
Hormonrezeptor pos.	0,695	0,192-2,517	0,580
HER2 Status			
HER2 positiv	0,868	0,259-2,911	0,819

Auch in Hinblick auf das Gesamtüberleben im weiteren Verlauf ist ein fortgeschrittener Lymphknotenbefall signifikant mit einem verkürzten Gesamtüberleben assoziiert. Bei vorliegendem N3-Stadium zum Zeitpunkt der Knochenmarkpunktion liegt die Hazard Ratio bei ≈ 11 ($p \approx 0,002$).

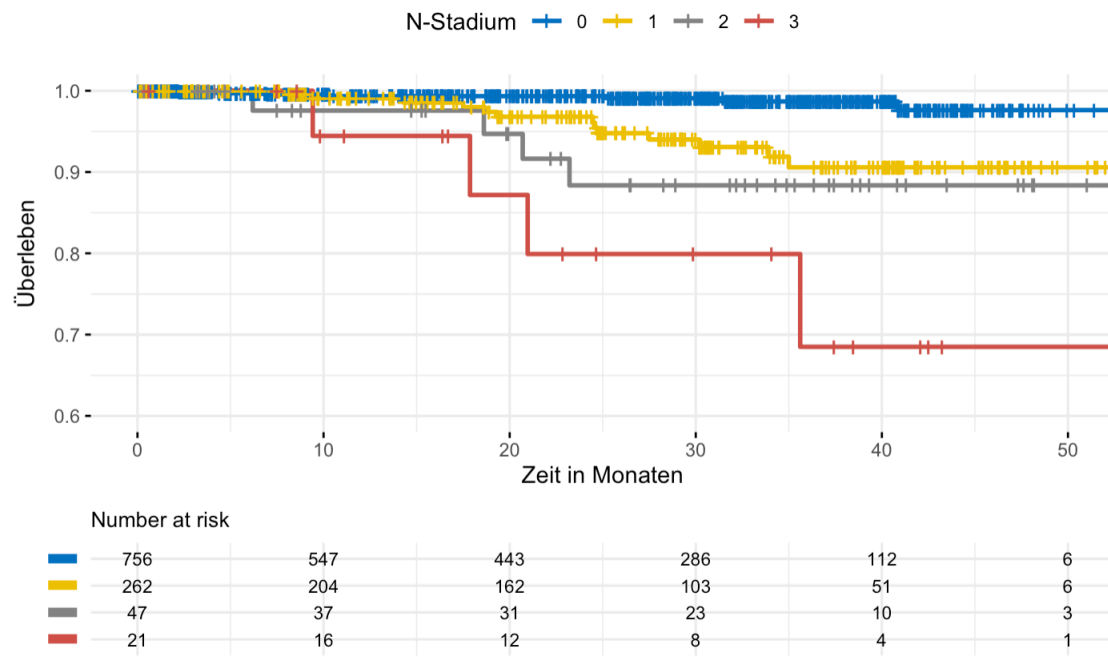


Abbildung 24 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des N-Stadiums

3.4 Medikamenteneinnahme (Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, PPI, Immunsuppressiva)

3.4.1 Übersicht der eingenommenen Medikamente

Die Tabellen 13 und 14 zeigen eine Übersicht der eingenommenen Präparate und Wirkstoffgruppen, die von mindestens zehn Patientinnen eingenommen werden incl. Absoluter Häufigkeit (n).

Tabelle 13 Häufigkeit der eingenommenen Präparate

Medikament	n
L-Thyroxin	289
Bisoprolol	101
Ramipril	89
Hydrochlorothiazid	82
ASS	77
Candesartan	73
Pantoprazol	68
Amlodipin	62
Simvastatin	57
Metoprolol	53
Cholecalciferol	50
Metformin	44
Torasemid	32
Kaliumiodid	31
Valsartan	28
Atorvastatin	27
Formoterol	25
Omeprazol	23
Enalapril	22
Magnesium	17
Rivaroxaban	17
Enoxaparin-Natrium	16
Prednisolon	16
Lercanidipin	15
Allopurinol	14
Calcium	14
Citalopram	14
Nebivolol	14
Opi Pramol	14
Selen	14
Apixaban	13
Beclometason	13
Fluticason	13
Insulin glargin	13
Metamizol	13
Tamoxifen	13
Amitriptylin	12
Letrozol	12
Escitalopram	11
Sitagliptin	11
Spirolacton	11
Insulin	10
Losartan	10
Budesonid	10
Irbesartan	10
Jod	10

Tabelle 14 Häufigkeit der eingenommenen Wirkstoffgruppen

Wirkstoffgruppe	n
Med. gegen Hypothyreose	296
Med. des RAS-System	256
Betablocker	183
Diuretika	119
Protonenpumpeninhibitoren	98
Cholesterinspiegel-Senker	91
Calcium-Antagonisten	87
Antidepressiva	82
Thrombozytenaggr.hemmer	81
Glucocorticoide	60
Antidiabetika	48
Antikoagulantien	44
Beta-2-Sympathomimetika	35
NSAR	30
Insulin	22
Sympatholytika	22
Opioide	21
GABA-Rez.-Agonisten	20
Antiepileptika	18
Immunsuppressiva	16
Harnsäurespiegel-Senker	16
Anticholinergika	15
Vit.B-Komplex-Derivate	14
Antihistaminika	14
Aromatasehemmer	12

3.4.2 Medikamenteneinnahme vs. DTC-Status / M-Stadium (univariat)

Tabelle 15 zeigt eine Übersicht der vier zu untersuchenden Wirkstoffgruppen im Hinblick auf den DTC-Status und das M-Stadium. Darauffolgend werden die Wirkstoffgruppen separiert betrachtet. Übersichtstabellen aller Wirkstoffgruppen bzw. Präparate, die von zehn oder mehr Patientinnen eingenommen wurden, sind am Ende der Arbeit ab Seite 111 angehängt (s. Tab. 34 und 35).

Tabelle 15 Übersicht der vier Wirkstoffgruppen der Arbeitshypothese im Hinblick auf den DTC-Status und das M-Stadium (univariat)

Wirkstoffgruppe	DTC-Status		p-value ²	q-value ³	M-Stadium		p-value ²	q-value ³
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹			0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹		
PPI			0.010	0.5			<0.001	0.011
Nicht eingenommen	790 / 1,031 (77%)	241 / 1,031 (23%)			1,012 / 1,057 (96%)	45 / 1,057 (4.3%)		
Eingenommen	58 / 90 (64%)	32 / 90 (36%)			86 / 98 (88%)	12 / 98 (12%)		
Thrombozyten-aggr.hemmer			0.3	>0.9			0.6	>0.9
Nicht eingenommen	785 / 1,043 (75%)	258 / 1,043 (25%)			1,022 / 1,074 (95%)	52 / 1,074 (4.8%)		
Eingenommen	63 / 78 (81%)	15 / 78 (19%)			76 / 81 (94%)	5 / 81 (6.2%)		
Antikoagulantien			0.6	>0.9			0.007	0.11
Nicht eingenommen	820 / 1,082 (76%)	262 / 1,082 (24%)			1,060 / 1,111 (95%)	51 / 1,111 (4.6%)		
Eingenommen	28 / 39 (72%)	11 / 39 (28%)			38 / 44 (86%)	6 / 44 (14%)		
Immunsupp.			0.10	>0.9			<0.001	0.009
Nicht eingenommen	840 / 1,107 (76%)	267 / 1,107 (24%)			1,086 / 1,139 (95%)	53 / 1,139 (4.7%)		
Eingenommen	8 / 14 (57%)	6 / 14 (43%)			12 / 16 (75%)	4 / 16 (25%)		
¹ n / N (%)								
² Pearson's Chi-squared test								
³ False discovery rate correction for multiple testing								

Protonenpumpeninhibitoren

Anteil DTC-positiver Patientinnen (Abb. 25) bzw. M1-Patientinnen (Abb. 26) an Patientinnen **ohne PPI-Einnahme**:

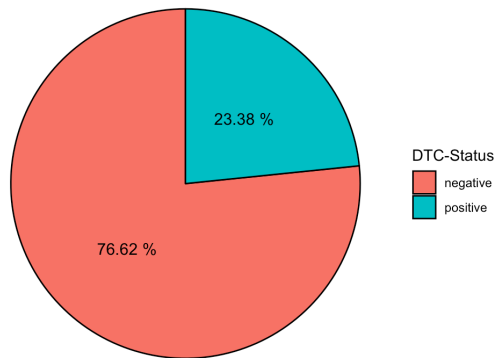


Abbildung 25 Einnahme von PPI vs DTC-Status:
PPI nicht eingenommen

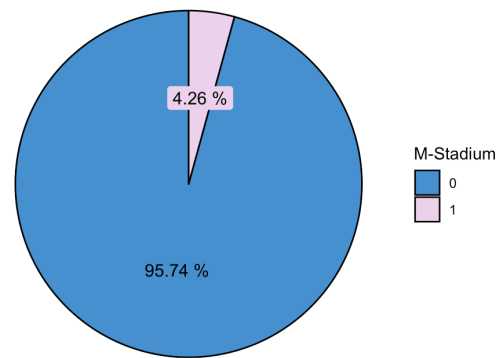


Abbildung 26 Einnahme von PPI vs M-Stadium:
PPI nicht eingenommen

Anteil DTC-positiver Patientinnen (Abb. 27) bzw. M1-Patientinnen (Abb. 28) an Patientinnen **mit PPI-Einnahme**:

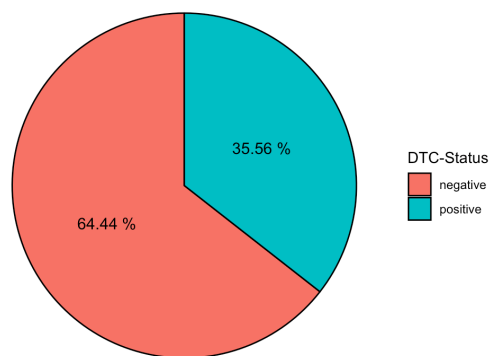


Abbildung 27 Einnahme von PPI vs. DTC-Status: PPI eingenommen

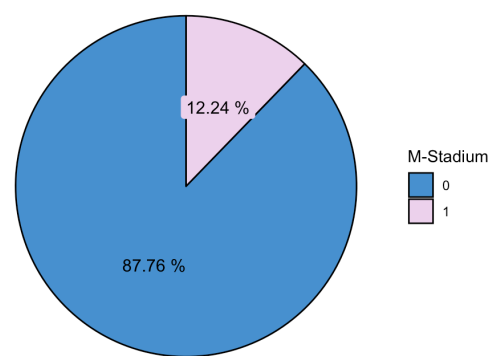


Abbildung 28 Einnahme von PPI vs. M-Stadium: PPI eingenommen

Innerhalb der Wirkstoffgruppe der Protonenpumpeninhibitoren sind Pantoprazol, Omeprazol, Esomeprazol, Rabeprazol und Lansoprazol vertreten. Bei 32 von 90 Patientinnen, bei denen eine Knochenmarkpunktion durchgeführt wurde, konnten disseminierte Tumorzellen im Knochenmark nachgewiesen werden, was einem Prozentsatz von 36% entspricht. Verglichen mit ca. 23% bei Patientinnen, die keinen PPI einnehmen, lässt sich dabei bereits deskriptiv erkennen, dass Patientinnen mit PPI-Einnahme häufiger DTC-positiv sind. Dieser Zusammenhang ist mit $p=0,010$ statistisch signifikant, nicht jedoch nach Anpassung mittels FDR Methode nach Benjamini Hochberg ($p \approx 0,5$).

Im Hinblick auf das prätherapeutische M-Stadium konnten bei etwa 12% der Patientinnen, die PPI einnehmen, bereits prätherapeutisch Fernmetastasen nachgewiesen werden, verglichen mit $\approx 4\%$ Metastasen bei Patientinnen ohne PPI-Einnahme. Dieser Zusammenhang ist mit $p < 0,001$ statistisch signifikant, auch nach Anpassung mittels FDR Methode nach Benjamini Hochberg ($p \approx 0,011$).

Thrombozytenaggregationshemmer

Anteil DTC-positiver Patientinnen (Abb. 29) bzw. M1-Patientinnen (Abb. 30) an Patientinnen **ohne Thrombozytenaggregationshemmer-Einnahme**:

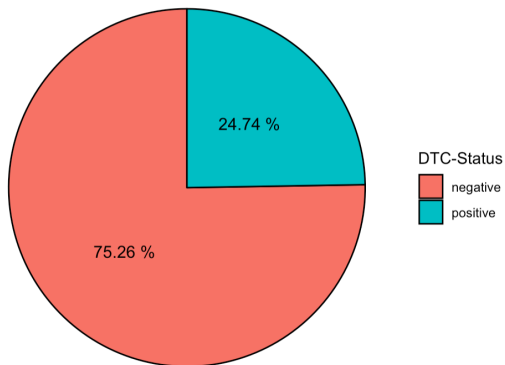


Abbildung 29 Einnahme von Thrombozytenaggr.-hemmer vs. DTC-Status: Med. nicht eingenommen

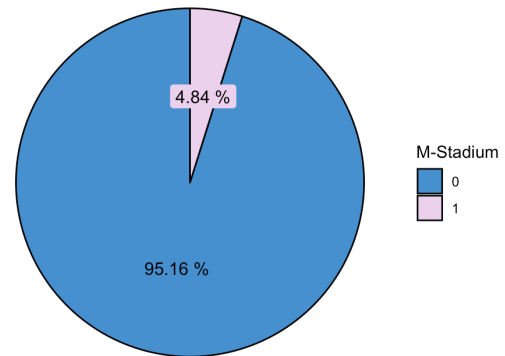


Abbildung 30 Einnahme von Thrombozytenaggr.-hemmer vs. M-Stadium: Med. nicht eingenommen

Anteil DTC-positiver Patientinnen (Abb. 31) bzw. M1-Patientinnen (Abb. 32) an Patientinnen **mit Thrombozytenaggregationshemmer-Einnahme**:

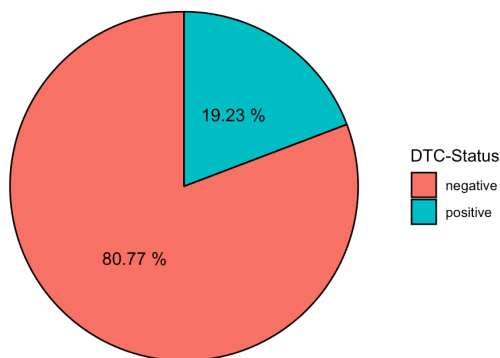


Abbildung 31 Einnahme von Thrombozytenaggr.-hemmer vs. DTC-Status: Med. eingenommen

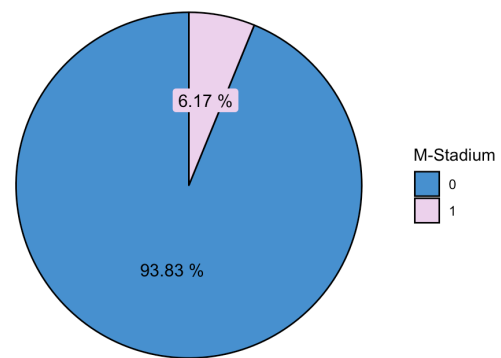


Abbildung 32 Einnahme von Thrombozytenaggr.-hemmer vs. M-Stadium: Med. eingenommen

Innerhalb der Wirkstoffgruppe der Thrombozytenaggregationshemmer sind ASS, Dipyridamol, Clopidogrel und Prasugrel vertreten.

Unter Patientinnen, die die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern anamnestisch angaben, konnten bei ca. 19% der Patientinnen DTCs nachgewiesen werden, verglichen mit 25% bei Patientinnen ohne Thrombozytenaggregationshemmer-Einnahme. Deskriptiv scheint die Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers einen protektiven Faktor darzustellen, der mit seltener detektierten DTCs einhergeht. Der Zusammenhang ist mit $p \approx 0,3$ ($p > 0,9$ nach Anpassung mittels FDR Methode) jedoch nicht statistisch signifikant.

Ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und dem prätherapeutischen M-Stadium (6,2% vs. 4,8% bei Einnahme bzw. Nicht-Einnahme; $p \approx 0,6$ bzw. $> 0,9$ nach Anpassung).

Antikoagulantien

Anteil DTC-positiver Patientinnen (Abb. 33) bzw. M1-Patientinnen (Abb. 34) an Patientinnen **ohne Antikoagulantien-Einnahme**:

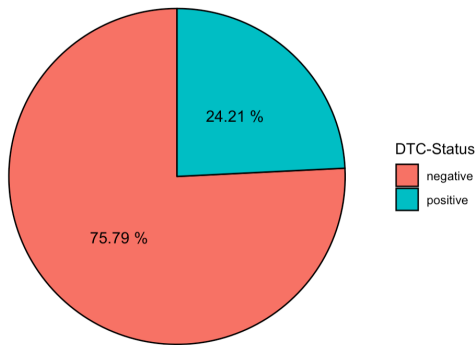


Abbildung 33 Einnahme von Antikoagulantien vs. DTC-Status: Keine Antikoagulantien eingenommen

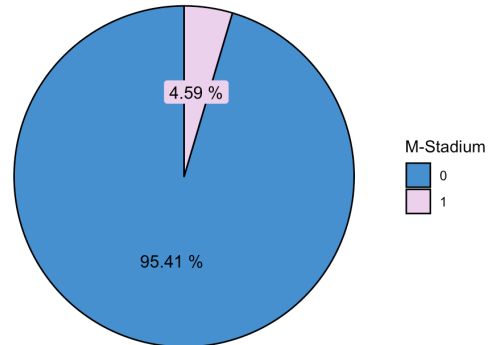


Abbildung 34 Einnahme von Antikoagulantien vs. M-Stage: Keine Antikoagulantien eingenommen

Anteil DTC-positiver Patientinnen (Abb. 35) bzw. M1-Patientinnen (Abb. 36) an Patientinnen **mit Antikoagulantien-Einnahme**:

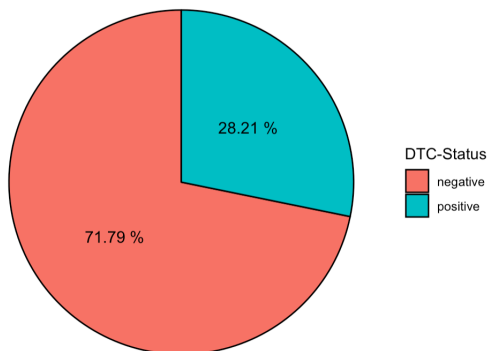


Abbildung 35 Einnahme von Antikoagulantien vs. DTC-Status: Antikoagulantien eingenommen

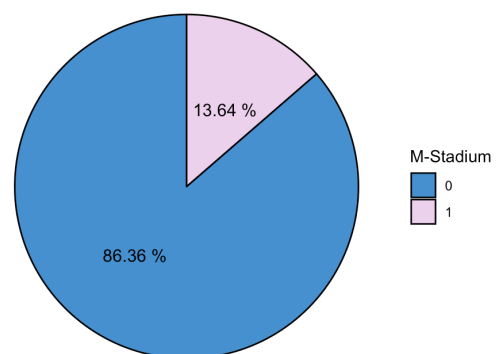


Abbildung 36 Einnahme von Antikoagulantien vs. M-Stage: Antikoagulantien eingenommen

Vertreten sind innerhalb dieser Wirkstoffgruppe Phenprocoumon, Heparin, Dalteparin, Reviparin, Tinzaparin, Enoxaparin, Certoparin, Fondaparinux sowie die DOAKs Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban und Dabigatran.

Von den 39 Patientinnen, bei denen eine Knochenmarkpunktion durchgeführt wurde, konnten bei 11 Patientinnen (28%) DTCs nachgewiesen werden. Deskriptiv zeigt sich dabei nur ein geringer Unterschied zu 24% DTC-positiven Frauen unter denen, die keine Antikoagulantien einnehmen. Dieser Unterschied ist mit $p \approx 0,6$ (bzw. $p > 0,9$ nach Anpassung mittels FDR Methode) nicht statistisch signifikant.

Bei Untersuchung des Einflusses der Einnahme von Antikoagulantien auf das prätherapeutische M-Stadium zeigt sich bei Berechnung auf Signifikanz mittels Chi²-Test ein mit $p \approx 0,007$ signifikanter Zusammenhang. Nach Anpassung mittels FDR Methode nach Benjamini Hochberg zeigt sich jedoch keine statistische Signifikanz bei einem p-Wert von $\approx 0,11$. Deskriptiv weisen 14% der Patientinnen, die Antikoagulantien einnehmen, prätherapeutisch Fernmetastasen auf, verglichen mit $\approx 5\%$ metastasierten Patientinnen ohne Antikoagulantien-Einnahme.

Immunsuppressiva

Anteil DTC-positiver Patientinnen (Abb. 37) bzw. M1-Patientinnen (Abb. 38) an Patientinnen **ohne Immunsuppressiva-Einnahme**:

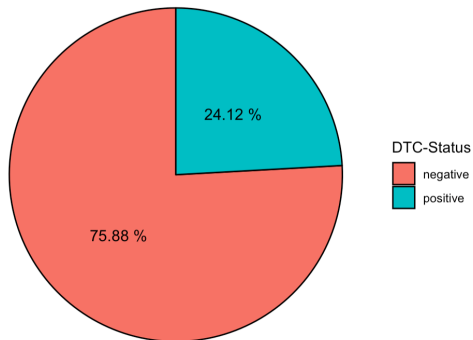


Abbildung 37 Einnahme von Immunsuppressiva vs. DTC-Status: Keine Immunsuppressiva eingenommen

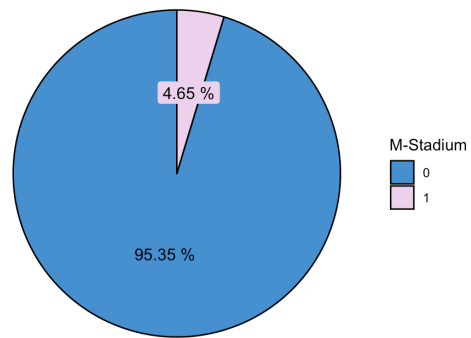


Abbildung 38 Einnahme von Immunsuppressiva vs. M-Stadium: Keine Immunsuppressiva eingenommen

Anteil DTC-positiver Patientinnen (Abb. 39) bzw. M1-Patientinnen (Abb. 40) an Patientinnen **mit Immunsuppressiva-Einnahme**:

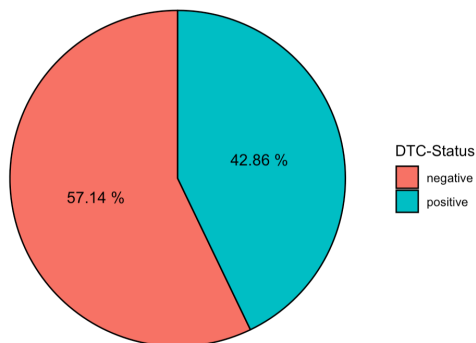


Abbildung 39 Einnahme von Immunsuppressiva vs. DTC-Status: Immunsuppressiva eingenommen

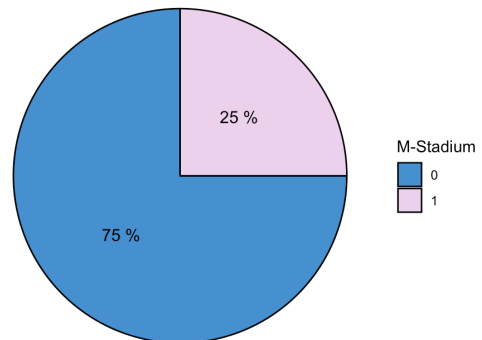


Abbildung 40 Einnahme von Immunsuppressiva vs. M-Stadium: Immunsuppressiva eingenommen

Vertreten sind innerhalb der Wirkstoffgruppe der Immunsuppressiva Leflunomid, Methotrexat, Adalimumab, Certolizumab, Fingolimod, Natalizumab, Abatacept, Sulfasalazin, Mesalazin und Hydroxychloroquin.

Von 14 Patientinnen, bei denen eine Knochenmarkpunktion durchgeführt wurde, konnten bei sechs Frauen disseminierte Tumorzellen im Knochenmark nachgewiesen werden. Das entspricht 43% aller Patientinnen, die Immunsuppressiva einnehmen, und ist verglichen mit 24% der Patientinnen ohne Immunsuppressiva-Einnahme ein erheblich größerer Anteil. Dieser deskriptiv scheinbare Effekt der Medikamenteneinnahme auf den DTC-Status ist mit $p \approx 0,1$ (bzw. $p > 0,9$ nach Anpassung) jedoch nicht statistisch signifikant.

Im Hinblick auf das prätherapeutische M-Stadium ist eine Assoziation mit der Einnahme von Immunsuppressiva mit $p < 0,001$ bzw. $p \approx 0,009$ nach Anpassung statistisch signifikant. 25% der Patientinnen, die Immunsuppressiva einnehmen, sind bereits prätherapeutisch metastasiert, verglichen mit $\approx 5\%$ metastasierten Patientinnen unter denen, die keine Immunsuppressiva einnehmen.

3.4.3 Multivariate Analyse der Assoziation zwischen der Medikamenteneinnahme und dem DTC-Status

Zur Untersuchung des Einflusses der Einnahme von Medikamenten aus der Wirkstoffgruppe der PPIs, der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien und Immunsuppressiva auf den DTC-Status werden geschachtelte logistische Regressionsmodelle aufgestellt. Auch hier erfolgt die Aufnahme der Prädiktoren beginnend mit dem niedrigsten p-Wert bei univariater Analyse. Berücksichtigt werden dabei außerdem die zuvor ermittelten Confounder Neoadjuvanz, T- und M-Stadium und Grading.

Tabelle 16 Log. Regressionsmodelle incl. Confounder und der vier zu untersuchenden Wirkstoffgruppen (DTC-Status)

Logistische Regressionsmodelle	p-Wert	Güte (r^2)	Güte (AUC)
M ₁₁ $\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz + β_2 T-Stadium + β_3 Grading + β_4 M-Stadium			0,688
M ₁₂ $\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz + β_2 T-Stadium + β_3 Grading + β_4 M-Stadium + β_5 Protonenpumpeninhibitoren	0,123	0,150	0,694
M ₁₃ $\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz + β_2 T-Stadium + β_3 Grading + β_4 M-Stadium + β_5 Protonenpumpeninhibitoren + β_6 Immunsuppressiva	0,149	0,152	0,694
M ₁₄ $\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz + β_2 T-Stadium + β_3 Grading + β_4 M-Stadium + β_5 Protonenpumpeninhibitoren + β_6 Immunsuppressiva + β_7 Thrombozytenaggregationshemmer	0,098	0,155	0,696
M ₁₅ $\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz + β_2 T-Stadium + β_3 Grading + β_4 M-Stadium + β_5 Protonenpumpeninhibitoren + β_6 Immunsuppressiva + β_7 Thrombozytenaggregationshemmer + β_8 Antikoagulantien	0,167	0,155	0,697

Bei sukzessiver Aufnahme der zu untersuchenden Wirkstoffgruppen ergibt sich kein signifikant besser zu den Daten passendes Modell, verglichen mit dem Ausgangsmodell, das lediglich die Confounder enthält.

Das logistische Regressionsmodell M₁₅ incl. aller zu untersuchender Wirkstoffgruppen weist unter ihnen die beste Modellgüte auf und ist im Folgenden aufgeführt (s. Tab. 17).

Tabelle 17 Log. Regressionsmodell M_{15} : DTC-Status in Abhängigkeit einer durchgeführten Neoadjuvanz, des T- und M-Stadiums, des Gradings und der Einnahme der vier zu untersuchenden Wirkstoffgruppen (multivariat)

	p-Wert	OR
(Intercept)	< 0,001	0,102
Neoadjuvanz durchgeführt	< 0,001	2.536
T2-Stadium	0,970	1.006
T3-Stadium	0,096	1.746
T4-Stadium	0,708	1.144
Tis-Stadium	< 0,001	0,198
G2-Stadium	0,005	2.599
G3-Stadium	0,001	3.204
M1-Stadium	0,015	3.460
PPI eingenommen	0,082	1.567
Immunsuppressiva eingenommen	0,219	2.045
Thrombozytenaggr.hemmer eingenommen	0,132	0,621
Antikoagulantien eingenommen	0,674	1.179

Unter Berücksichtigung der ermittelten Confounder sowie der vier zu untersuchenden Wirkstoffgruppen zeigt sich eine Assoziation zwischen der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und dem vermehrten Vorliegen von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark ($p \approx 0,082$). Bei Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark um den Faktor $\approx 1,6$.

Die Einnahme von Immunsuppressiva, Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien ist nicht signifikant mit dem DTC-Status assoziiert. Während bei Einnahme von Immunsuppressiva und Antikoagulantien die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von DTCs steigt, sinkt die Anzahl der Patientinnen mit einem Nachweis von DTCs bei Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern.

Weiterhin signifikant mit dem DTC-Status der Patientinnen assoziiert sind die Neoadjuvanz, das T-Stadium, das Grading und das prätherapeutische M-Stadium.

3.4.4 Multivariate Analyse der Assoziation zwischen der Medikamenteneinnahme und dem M-Stadium

Inwiefern die Medikamenteneinnahme der Patientinnen unter Berücksichtigung der ermittelten Confounder Einfluss auf das prätherapeutische M-Stadium haben, wird ebenfalls anhand geschachtelter logistischer Regressionsmodelle untersucht. Die Confounder stellen hierbei das T- und N-Stadium sowie der DTC-Status dar und dienen als zu vergleichendes Ausgangsmodell.

Tabelle 18 Log. Regressionsmodelle incl. Confounder und der vier zu untersuchenden Wirkstoffgruppen (M-Stadium)

Logistische Regressionsmodelle	p-Wert	Güte (r^2)	Güte (AUC)
M ₁₆ $\beta_0 + \beta_1$ T-Stadium + β_2 N-Stadium + β_3 DTC-Status			0,821
M ₁₇ $\beta_0 + \beta_1$ T-Stadium + β_2 N-Stadium + β_3 DTC-Status + β_4 Immunsuppressiva	0,049	0,213	0,822
M ₁₈ $\beta_0 + \beta_1$ T-Stadium + β_2 N-Stadium + β_3 DTC-Status + β_4 Immunsuppressiva + β_5 PPI	0,099	0,217	0,816
M ₁₉ $\beta_0 + \beta_1$ T-Stadium + β_2 N-Stadium + β_3 DTC-Status + β_4 Immunsuppressiva + β_5 PPI + β_6 Antikoagulantien	0,197	0,217	0,818
M ₂₀ $\beta_0 + \beta_1$ T-Stadium + β_2 N-Stadium + β_3 DTC-Status + β_4 Immunsuppressiva + β_5 PPI + β_6 Antikoagulantien + β_7 Thrombozytenaggr.hemmer	0,320	0,217	0,819

Bei Aufnahme der Wirkstoffgruppen in aufsteigender Reihenfolge des jeweiligen p-Values bei univariater Analyse beschreibt das Modell M₁₇, welches zusätzlich zu den Confoundern die Wirkstoffgruppe der Immunsuppressiva enthält, die Daten des Patientinnenkollektivs signifikant besser als das Ausgangsmodell ($p \approx 0,049$) und weist anhand der AUC die beste Modellgüte auf.

Das Modell M₂₀ incl. aller Wirkstoffgruppen der Arbeitshypothese und den ermittelten Confoundern ist im Folgenden aufgeführt (s. Tab. 19).

Tabelle 19 Log. Regressionsmodell M_{20} : M-Stadium in Abhängigkeit des T- und N-Stadiums, des DTC-Status und der Einnahme der vier zu untersuchenden Wirkstoffgruppen (multivariat)

	p-Wert	OR
(Intercept)	< 0,000	0,003
T2-Stadium	0,290	2.191
T3-Stadium	0,109	4.389
T4-Stadium	0,011	9.235
Tis-Stadium	0,988	0,000
N1-Stadium	0,455	1.629
N2-Stadium	0,031	5.194
N3-Stadium	0,211	3.357
DTC-Status positiv	0,083	2.431
Immunsuppressiva eingenommen	0,024	7.891
PPI eingenommen	0,384	1.741
Antikoagulantien eingenommen	0,801	1.313
Thrombozytenaggr.hemmer eingenommen	0,895	1.114

Bei Betrachtung des logistischen Regressionsmodells M_{20} incl. der Confounder und der vier zu untersuchenden Wirkstoffgruppen ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Immunsuppressiva und dem prätherapeutischen M-Stadium. Bei Einnahme eines Medikaments aus dieser Wirkstoffgruppe steigt das Risiko für ein metastasiertes Stadium prätherapeutisch um den Faktor ≈ 8 .

Die Einnahme von PPI, Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregation ist deskriptiv ebenfalls mit einem vermehrten M1-Stadium assoziiert (Faktor $\approx 1,8$; Faktor $\approx 1,3$; Faktor $\approx 1,1$), jedoch nicht signifikant ($p \approx 0,4$; $p \approx 0,8$; $p \approx 0,9$).

3.4.5 Metastasenfreies Überleben und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Einnahme der untersuchten Wirkstoffgruppen

Metastasenfreies Überleben

Bei Betrachtung des metastasenfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Einnahme der in der Fragestellung vertretenen Wirkstoffgruppen, zeigt sich für Patientinnen, die Protonenpumpeninhibitoren einnehmen, ein signifikant größeres Risiko im Beobachtungszeitraum Metastasen zu entwickeln.

Die Hazard Ratio liegt bei $\approx 2,3$ (s. Tabelle 20).

Tabelle 20 Cox-Regression: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit der Einnahme eines Präparats aus genannten Wirkstoffgruppen

Wirkstoffgruppe	HR	95% KI	p-Wert
PPI	2,269	1,002-5,138	0,049
Antikoagulantien	0,591	0,081-4,319	0,604
Thrombozytenaggregationshemmer	0,582	0,139-2,430	0,458
Immunsuppressiva	1,878	0,257-13,701	0,534

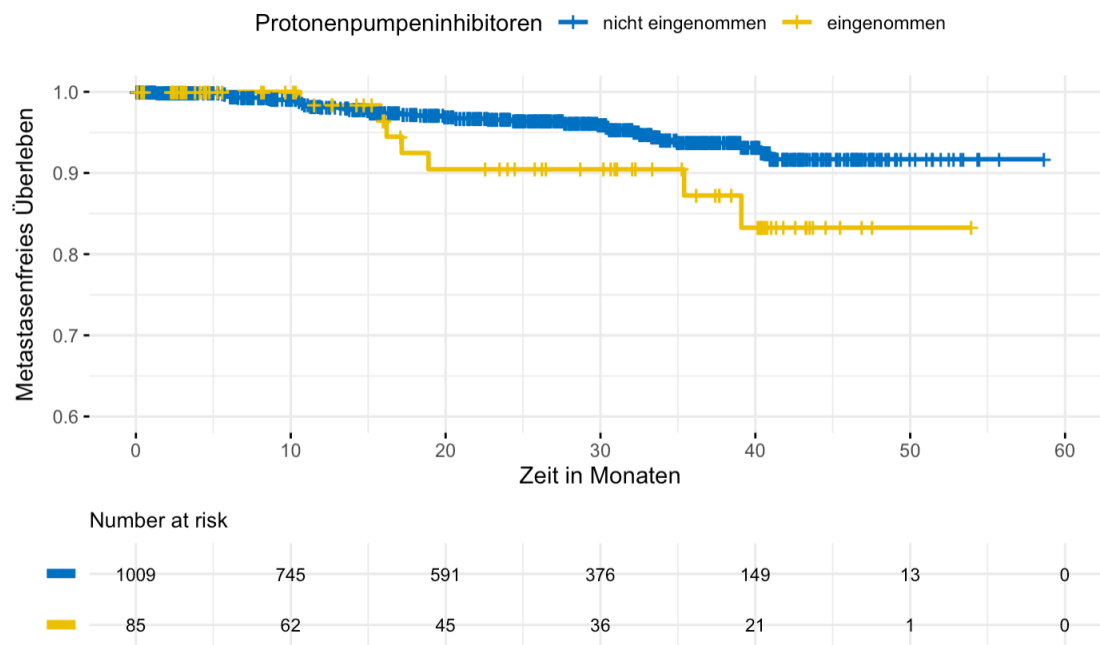


Abbildung 41 Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit der Einnahme von PPI

Gesamtüberleben

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens steigt bei Einnahme von Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern das Risiko zu versterben. Patientinnen, die anamnestisch Antikoagulantien einnehmen, weisen ein ca. 5-fach erhöhtes Risiko auf früher zu versterben als jene, die keine Antikoagulantien einnehmen ($p \approx 0,004$).

Bei Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern steigt das Risiko für ein verkürztes Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von ≈ 3 ($p \approx 0,024$) (s. Tab. 21).

Tabelle 21 Cox-Regression: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Einnahme von PPI, Antikoagulantien und TAH

Wirkstoffgruppe	HR	95% KI	p-Wert
PPI	1,774	0,653-4,820	0,261
Antikoagulantien	4,877	1,658-14,346	0,004
Thrombozytenaggregationshemmer	3,148	1,161-8,533	0,024
Immunsuppressiva	0,000	0,000-Inf	0,997

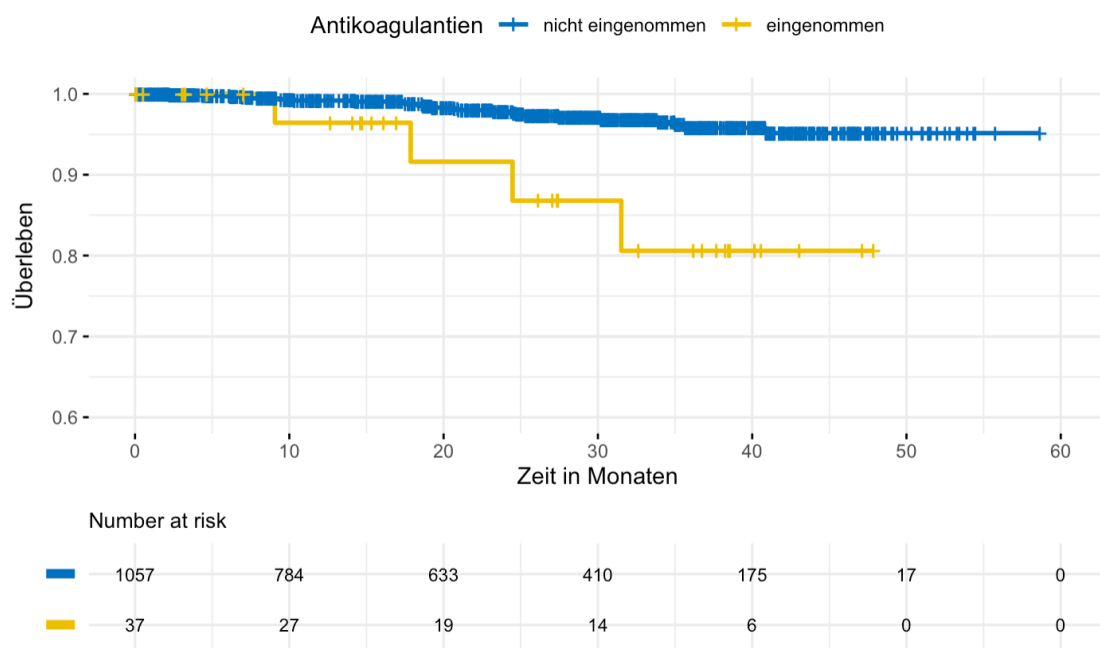


Abbildung 42 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Einnahme von Antikoagulantien

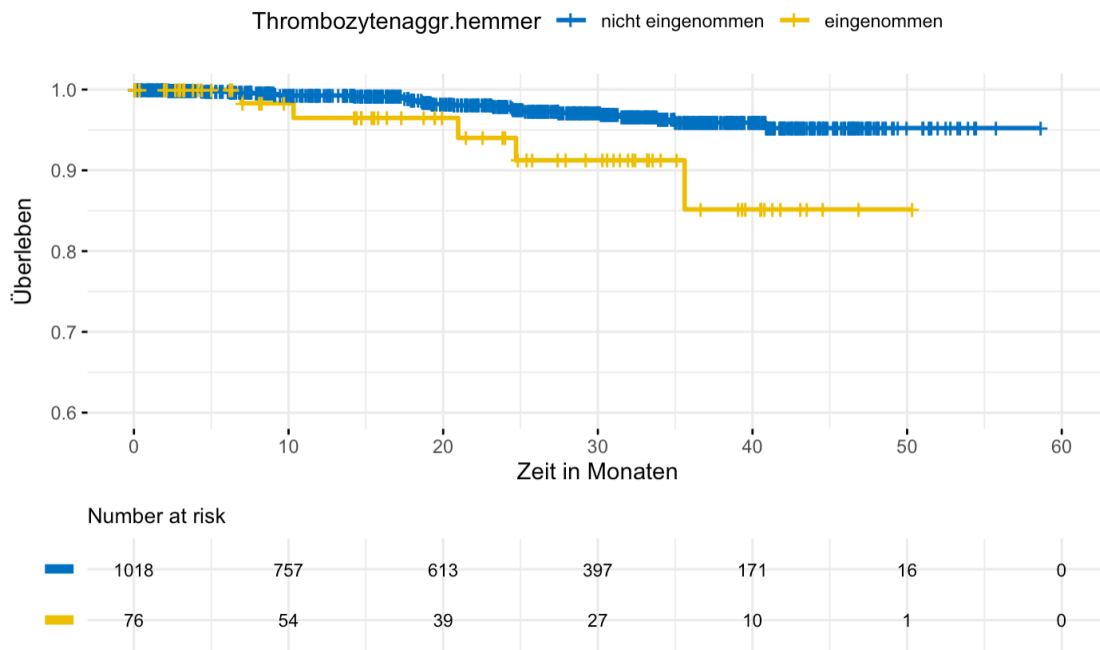


Abbildung 43 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern

3.5 Untersuchung weiterer Medikamente / Wirkstoffgruppen vs. DTC-Status / M-Stadium

Neben den vier untersuchten Wirkstoffgruppen wurden auch weitere Wirkstoffgruppen sowie einzeln vertretene Medikamente innerhalb des Patientinnenkollektivs auf Assoziationen mit dem DTC-Status und dem M-Stadium untersucht. Dabei wurden die Medikamente oder Wirkstoffgruppen berücksichtigt, die von zehn oder mehr Patientinnen eingenommen werden. Im Folgenden aufgeführt sind Medikamente oder Wirkstoffgruppen, die bei univariater Betrachtung signifikant mit dem DTC-Status oder M-Stadium assoziiert sind. Zudem ist das Levothyroxin aufgeführt aufgrund voriger Literaturrecherche und der Tatsache, dass es von vielen Patientinnen eingenommen wird.

3.5.1 Weitere Wirkstoffgruppen / Medikamente vs. DTC-Status / M-Stadium (univariat) DTC-Status

Im Hinblick auf den DTC-Status gibt es keine weitere Wirkstoffgruppe, die univariat signifikant mit einem vermehrten oder selteneren Vorliegen von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark assoziiert ist.

Bei primärer Berechnung mittels Chi-Quadrat bzw. exaktem Test nach Fisher gibt es jedoch einzelne Medikamente, die einen signifikanten Zusammenhang mit dem DTC-Status aufweisen. Dazu gehört das Selen, das Nebivolol und das Torasemid. Bei Anpassung mittels FDR Methode nach Benjamini Hochberg zeigt sich jedoch keine statistische Signifikanz.

Unter den 14 Patientinnen, die eine Einnahme von Selen anamnestisch angaben, konnten bei keiner Patientin DTCs im Knochenmark detektiert werden, verglichen mit 25% DTC-positiven Patientinnen unter denen, die kein Selen einnehmen ($p \approx 0,033$, $p > 0,9$ nach Anpassung).

Ebenso konnte bei keiner der 13 Patientinnen, die Nebivolol einnehmen, DTCs nachgewiesen werden, verglichen mit ebenfalls 25% DTC-positiven Patientinnen ohne Nebivolol-Einnahme ($p \approx 0,04$, $p > 0,9$ nach Anpassung).

Bei den 27 Patientinnen, die eine Einnahme von Torasemid anamnestisch angaben, konnten bei elf Patientinnen disseminierte Tumorzellen im Knochenmark gefunden werden, was bei einem Prozentsatz von $\approx 41\%$ einen deutlich höheren Anteil als die 24% DTC-

positiven Patientinnen ohne Torasemid-Einnahme darstellt ($p \approx 0,045$, $p > 0,9$ nach Anpassung).

M-Stadium

Mit Blick auf das prätherapeutische M-Stadium zeigen sich sowohl einige Wirkstoffgruppen als auch einige einzelne Medikamente bei primärer Berechnung mittels Chi-Quadrat und exaktem Test nach Fisher univariat signifikant mit dem M-Stadium assoziiert. Innerhalb der Wirkstoffgruppen fallen darunter die Gruppe der non-aspirin-NSAR, der Diuretika und der Opioide.

Bei dauerhafter Einnahme von NSAR liegt bei Patientinnen mit einem p-Value von $< 0,001$ ($p \approx 0,004$ nach Anpassung mittels FDR Methode) signifikant häufiger ein M1-Stadium zum prätherapeutischen Zeitpunkt vor. 20% der Patientinnen, die non-aspirin-NSAR einnehmen, weisen ein M1-Stadium auf, verglichen mit $\approx 4,5\%$ der Patientinnen ohne NSAR-Einnahme.

Innerhalb der Patientinnen, die die Einnahme von Diuretika anamnestisch angaben, wurden bei 11% der Patientinnen Metastasen prätherapeutisch nachgewiesen, verglichen mit $\approx 4\%$ M1-Patientinnen ohne Diuretika-Einnahme. Bei einem p-Value von $\approx 0,001$ ($p \approx 0,026$ nach Anpassung) ist dieser Zusammenhang statistisch signifikant.

Ebenso signifikant mit dem M-Stadium assoziiert, ist bei univariater Betrachtung die Einnahme von Opioiden. 19% der Patientinnen, die Opioide einnehmen, weisen prätherapeutisch bereits ein metastasiertes Stadium auf, verglichen mit $\approx 5\%$ M1-Patientinnen unter denen, die keine Opioide einnehmen ($p \approx 0,003$, $p \approx 0,031$ nach Anpassung).

Neben den genannten Wirkstoffgruppen sind außerdem einige einzelne Präparate univariat primär signifikant mit dem M-Stadium assoziiert.

Darunter fallen das Torasemid, das Calcium, das Enoxaparin-Natrium und das Kalium. Bei Einnahme von Torasemid weisen acht von 32 Patientinnen prätherapeutisch bereits Metastasen auf, was mit einem Anteil von $\approx 25\%$ signifikant mehr Patientinnen sind als $4,4\%$ M1-Patientinnen unter denen, die kein Torasemid einnehmen ($p < 0,001$, $p < 0,001$ nach Anpassung).

Außerdem weisen drei der 14 Patientinnen, die anamnestisch die Einnahme von Calcium-Derivaten angaben, Metastasen auf, was mit 21% ein höherer Prozentsatz ist als die $4,7\%$ M1-Patientinnen unter denen ohne Calcium-Einnahme ($p \approx 0,004$). Nach Anpassung

mittels FDR Methode nach Benjamini Hochberg zeigt sich dieser Zusammenhang jedoch mit $p \approx 0,2$ nicht signifikant.

16 Patientinnen nehmen innerhalb des Kollektivs Enoxaparin-Natrium ein. Von diesen 16 Patientinnen wiesen drei ($\approx 19\%$) prätherapeutisch ein M1-Stadium auf, verglichen mit 4,7% metastasierten Patientinnen, die dieses Präparat nicht einnehmen ($p \approx 0,01$, $p \approx 0,3$ nach Anpassung).

Die Einnahme von Kalium ist ebenfalls mit vermehrt vorliegendem metastasiertem Stadium assoziiert ($p \approx 0,038$). 13% der Patientinnen, die Kalium einnehmen, weisen ein metastasiertes Stadium auf, verglichen mit 4,7% M1-Patientinnen ohne Kalium-Einnahme. Auch hier zeigt sich jedoch keine Signifikanz nach Anpassung mittels FDR Methode.

Neben den primär univariat signifikant mit dem DTC-Status oder dem M-Stadium assoziierten Wirkstoffgruppen bzw. einzelnen Präparaten wird außerdem das Levothyroxin aufgeführt. Aufgrund von Ergebnissen der Literaturrecherche sowie der hohen Anzahl an Patientinnen, die dieses Präparat einnehmen, wird auch ein möglicher Einfluss des Levothyroxin auf den DTC-Status sowie das M-Stadium untersucht.

Dabei fand sich weder bezüglich des DTC-Status noch des M-Stadiums ein signifikanter Einfluss der Einnahme von Levothyroxin (s. Tabelle 21).

Die Ergebnisse der univariaten Analyse des Einflusses o.g. Wirkstoffgruppen bzw. einzelner Präparate auf den DTC-Status und das M-Stadium sind in den folgenden Tabellen 22 und 23 aufgeführt.

Tabelle 22 Weitere Wirkstoffgruppen vs. DTC-Status / M-Stadium (univariat)

Wirkstoffgruppen	DTC-Status		M-Stadium		p-value ²	q-value ³	
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹	0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹			
Opioide			0.6	>0.9		0.003	0.031
Nicht eingenommen	836 / 1,104 (76%)	268 / 1,104 (24%)			1,081 / 1,134 (95%)	53 / 1,134 (4.7%)	
Eingenommen	12 / 17 (71%)	5 / 17 (29%)			17 / 21 (81%)	4 / 21 (19%)	
Diuretika			0.8	>0.9		0.001	0.026
Nicht eingenommen	765 / 1,010 (76%)	245 / 1,010 (24%)			992 / 1,036 (96%)	44 / 1,036 (4.2%)	
Eingenommen	83 / 111 (75%)	28 / 111 (25%)			106 / 119 (89%)	13 / 119 (11%)	
NSAR			0.3	>0.9		<0.001	0.004
Nicht eingenommen	832 / 1,097 (76%)	265 / 1,097 (24%)			1,074 / 1,125 (95%)	51 / 1,125 (4.5%)	
Eingenommen	16 / 24 (67%)	8 / 24 (33%)			24 / 30 (80%)	6 / 30 (20%)	
¹ n / N (%)							
² Pearson's Chi-squared test							
³ False discovery rate correction for multiple testing							

Tabelle 23 Weitere Medikamente vs. DTC-Status / M-Stadium (univariat)

Medikament	DTC-Status		p-value ²	q-value ³	M-Stadium			
	negativ, N = 848 ¹	positiv, N = 273 ¹			0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹	p-value ²	q-value ³
Torasemid			0.045	>0.9			<0.001	<0.001
Nicht eingenommen	832 / 1,094 (76%)	262 / 1,094 (24%)			1,074 / 1,123 (96%)	49 / 1,123 (4.4%)		
Eingenommen	16 / 27 (59%)	11 / 27 (41%)			24 / 32 (75%)	8 / 32 (25%)		
Kalium			0.089	>0.9			0.038	0.8
Nicht eingenommen	823 / 1,093 (75%)	270 / 1,093 (25%)			1,071 / 1,124 (95%)	53 / 1,124 (4.7%)		
Eingenommen	25 / 28 (89%)	3 / 28 (11%)			27 / 31 (87%)	4 / 31 (13%)		
Enoxaparin-Natrium			0.6	>0.9			0.010	0.3
Nicht eingenommen	839 / 1,108 (76%)	269 / 1,108 (24%)			1,085 / 1,139 (95%)	54 / 1,139 (4.7%)		
Eingenommen	9 / 13 (69%)	4 / 13 (31%)			13 / 16 (81%)	3 / 16 (19%)		
Selen			0.033	>0.9			0.7	>0.9
Nicht eingenommen	834 / 1,107 (75%)	273 / 1,107 (25%)			1,085 / 1,141 (95%)	56 / 1,141 (4.9%)		
Eingenommen	14 / 14 (100%)	0 / 14 (0%)			13 / 14 (93%)	1 / 14 (7.1%)		
Calcium			0.4	>0.9			0.004	0.2
Nicht eingenommen	837 / 1,108 (76%)	271 / 1,108 (24%)			1,087 / 1,141 (95%)	54 / 1,141 (4.7%)		
Eingenommen	11 / 13 (85%)	2 / 13 (15%)			11 / 14 (79%)	3 / 14 (21%)		

Medikament	DTC-Status		M-Stadium					
	negativ, N = 848 ¹	positiv, N = 273 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³	0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³
Nebivolol			0.040	>0.9			0.7	>0.9
Nicht eingenommen	835 / 1,108 (75%)	273 / 1,108 (25%)			1,085 / 1,141 (95%)	56 / 1,141 (4.9%)		
Eingenommen	13 / 13 (100%)	0 / 13 (0%)			13 / 14 (93%)	1 / 14 (7.1%)		
L-Thyroxin			0.4	>0.9			0.7	>0.9
nicht eingenommen	640 / 839 (76%)	199 / 839 (24%)			822 / 866 (95%)	44 / 866 (5.1%)		
eingenommen	208 / 282 (74%)	74 / 282 (26%)			276 / 289 (96%)	13 / 289 (4.5%)		
¹ n / N (%)								
² Pearson's Chi-squared test								
³ False discovery rate correction for multiple testing								

3.5.2 Multivariate Analyse weitere Wirkstoffgruppen vs. DTC-Status / M-Stadium

DTC-Status

Bereits bei univariater Betrachtung ist keine weitere Wirkstoffgruppe signifikant mit dem DTC-Status assoziiert.

M-Stadium

Auf das prätherapeutische M-Stadium haben bei univariater Betrachtung drei Wirkstoffgruppen einen signifikanten Einfluss auf das M-Stadium und werden im Folgenden multivariat analysiert: Opioide, Diuretika und non-aspirin-NSAR.

Tabelle 24 Log. Regressionsmodelle incl. Confounder und der Einnahme von NSAR, Diuretika und Opioiden (M-Stadium)

Logistische Regressionsmodelle	p-Wert	Güte (r ²)	Güte (AUC)
M ₂₁ $\beta_0 + \beta_1$ T-Stadium + β_2 N-Stadium + β_3 DTC-Status + β_4 Immunsuppressiva			0,822
M ₂₂ $\beta_0 + \beta_1$ T-Stadium + β_2 N-Stadium + β_3 DTC-Status + β_4 Immunsuppressiva + β_5 NSAR	0,306	0,219	0,827
M ₂₃ $\beta_0 + \beta_1$ T-Stadium + β_2 N-Stadium + β_3 DTC-Status + β_4 Immunsuppressiva + β_5 NSAR + β_6 Diuretika	0,217	0,230	0,832
M ₂₄ $\beta_0 + \beta_1$ T-Stadium + β_2 N-Stadium + β_3 DTC-Status + β_4 Immunsuppressiva + β_5 NSAR + β_6 Diuretika + β_7 Opioide	0,283	0,235	0,834

Bei sukzessiver Aufnahme o.g. Wirkstoffgruppen zum Ausgangsmodell M₂₁ mit den ermittelten Confoundern beschreibt kein Modell die Daten signifikant besser. Das Modell M₂₄ weist unter ihnen die beste Modellgüte auf und ist im Folgenden aufgeführt (s. Tab. 25).

Tabelle 25 Log. Regressionsmodell M_{24} : M-Stadium in Abhängigkeit des T- und N-Stadiums, des DTC-Status und der Einnahme von NSAR, Diuretika und Opioiden

	p-Wert	OR
(Intercept)	0,000	0,003
T2-Stadium	0,249	2.344
T3-Stadium	0,119	4.179
T4-Stadium	0,008	9.785
Tis-Stadium	0,992	0,000
N1-Stadium	0,424	1.683
N2-Stadium	0,057	4.417
N3-Stadium	0,279	2.866
DTC-Status positiv	0,056	2.641
Immunsuppressiva eingenommen	0,016	8.681
NSAR eingenommen	0,996	0,000
Diuretika eingenommen	0,108	2.619
Opioid eingenommen	0,996	0,000

Neben dem bereits ermittelten signifikanten Einfluss der Einnahme von Immunsuppressiva auf das prätherapeutische M-Stadium zeigt sich bei multivariater Betrachtung keine der weiteren Wirkstoffgruppen in signifikantem Zusammenhang mit dem M-Stadium.

3.5.3 Multivariate Analyse weiterer Medikamente vs. DTC-Status / M-Stadium

DTC-Status

Bei univariater Analyse via Chi-Quadrat oder exaktem Test nach Fisher sind die Medikamente Torasemid, Selen und Nebivolol signifikant mit dem DTC-Status assoziiert.

Tabelle 26 Log. Regressionsmodelle incl. Confounder und der Einnahme von Torasemid, Selen und Nebivolol (DTC-Status)

Logistische Regressionsmodelle	p-Wert	Güte (r ²)	Güte (AUC)
M ₂₅ $\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz + β_2 T-Stadium + β_3 Grading + β_4 M-Stadium			0,688
M ₂₆ $\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz + β_2 T-Stadium + β_3 Grading + β_4 M-Stadium + β_5 Selen	< 0,001	0,163	0,697
M ₂₇ $\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz + β_2 T-Stadium + β_3 Grading + β_4 M-Stadium + β_5 Selen + β_6 Nebivolol	< 0,001	0,173	0,702
M ₂₈ $\beta_0 + \beta_1$ Neoadjuvanz + β_2 T-Stadium + β_3 Grading + β_4 M-Stadium + β_5 Selen + β_6 Nebivolol + β_7 Torasemid	< 0,001	0,174	0,703

Alle drei Modelle M₂₆₋₂₈ beschreiben die Daten signifikant besser als das Ausgangsmodell mit lediglich den ermittelten Confoundern ($p < 0,001$).

Das Modell M₂₈ incl. aller drei zu untersuchender Präparate weist die beste Modellgüte auf und ist im Folgenden aufgeführt (s. Tab. 27).

Tabelle 27 Log. Regressionsmodell M₂₈: DTC-Status in Abhängigkeit der Durchführung einer Neoadjuvanz, des T- und M-Stadiums, des Gradings und der Einnahme von Selen, Nebivolol und Torasemid

	p-Wert	OR
(Intercept)	< 0,001	0,108
Neoadjuvanz durchgeführt	< 0,001	2.795
T2-Stadium	0,868	1.029
T3-Stadium	0,048	1.949
T4-Stadium	0,783	1.104
Tis-Stadium	< 0,001	0,203
G2-Stadium	0,006	2.521
G3-Stadium	0,002	3.012
M1-Stadium	0,008	4.106
Selen eingenommen	0,978	0,000
Nebivolol eingenommen	0,980	0,000
Torasemid eingenommen	0,337	1.519

Bei multivariater Betrachtung incl. Confounder zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Selen, Nebivolol oder Torasemid und dem DTC-Status.

M-Stadium

Ein signifikanter Zusammenhang mit dem M-Stadium besteht bei univariater Analyse mit der Einnahme von Torasemid, Calcium, Enoxaparin-Natrium und Kalium.

Tabelle 28 Log. Regressionsmodelle incl. Confounder und der Einnahme von Torasemid, Calcium, Enoxaparin-Natrium und Kalium (M-Stadium)

Logistische Regressionsmodelle	p-Wert	Güte (r²)	Güte (AUC)
M ₂₉ $\beta_0 + \beta_1$ T-Stadium + β_2 N-Stadium + β_3 DTC-Status + β_4 Immunsuppressiva			0,822
M ₃₀ $\beta_0 + \beta_1$ T-Stadium + β_2 N-Stadium + β_3 DTC-Status + β_4 Immunsuppressiva + β_5 Torasemid	0,153	0,224	0,840
M ₃₁ $\beta_0 + \beta_1$ T-Stadium + β_2 N-Stadium + β_3 DTC-Status + β_4 Immunsuppressiva + β_5 Torasemid + β_6 Calcium	0,003	0,278	0,870
M ₃₂ $\beta_0 + \beta_1$ T-Stadium + β_2 N-Stadium + β_3 DTC-Status + β_4 Immunsuppressiva + β_5 Torasemid + β_6 Calcium + β_7 Enoxaparin-Natrium	0,005	0,286	0,873
M ₃₃ $\beta_0 + \beta_1$ T-Stadium + β_2 N-Stadium + β_3 DTC-Status + β_4 Immunsuppressiva + β_5 Torasemid + β_6 Calcium + β_7 Enoxaparin-Natrium + β_8 Kalium	0,008	0,291	0,875

Die Modelle M₃₁₋₃₃ beschreiben die Daten signifikant besser als das Ausgangsmodell mit den zuvor ermittelten Confoundern.

Das Modell M₃₃ incl. aller untersuchter Präparate weist die beste Modellgüte auf und ist im Folgenden aufgeführt (s. Tab. 29).

Tabelle 29 Log. Regressionsmodell M_{33} : M-Stadium in Abhängigkeit des T- und N-Stadiums, des DTC-Status, der Einnahme von Immunsuppressiva und der Einnahme von Torasemid, Calcium, Enoxaparin-Natrium und Kalium

	p-Wert	OR
(Intercept)	< 0,001	0,002
T2-Stadium	0,182	2.766
T3-Stadium	0,083	5,182
T4-Stadium	0,006	12.107
Tis-Stadium	0,992	0,000
N1-Stadium	0,679	1.322
N2-Stadium	0,049	4.943
N3-Stadium	0,151	4,125
DTC-Status positiv	0,042	3.008
Immunsuppressiva eingenommen	0,009	11,029
Torasemid eingenommen	0,128	3,232
Calcium eingenommen	< 0,001	47,017
Enoxaparin-Natrium eingenommen	0,997	0,000
Kalium eingenommen	0,287	3,345

Bei multivariater Analyse unter Berücksichtigung der Confounder zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Calcium und dem Auftreten von Metastasen zum prätherapeutischen Zeitpunkt. Bei Einnahme von Calcium steigt innerhalb des Patientinnenkollektivs das Risiko für das Vorliegen von Metastasen um den Faktor ≈ 47 (s. Tab. 29).

3.5.4 Metastasenfreies Überleben und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Einnahme weiterer Wirkstoffgruppen bzw. einzelner Medikamente

Metastasenfreies Überleben

Wirkstoffgruppen bzw. einzelne eingenommene Präparate, die bei voriger univariater Betrachtung mit dem DTC-Status oder M-Stadium assoziiert waren, werden ebenfalls auf einen möglichen Zusammenhang mit einer Fernmetastasierung im Verlauf untersucht.

Bei den Wirkstoffgruppen sind das die Opioide, die Diuretika und die nonaspirin-NSAR, bei den einzelnen Präparaten das Torasemid, das Kalium, das Enoxaparin-Natrium, das Selen, das Calcium und das Nebivolol. Das häufig eingenommene L-Thyroxin wird ebenfalls analysiert.

Tabelle 30 Cox-Regression: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit der Einnahme eines Präparats aus genannten Wirkstoffgruppen

Wirkstoffgruppe	HR	95% KI	p-Wert
Opioide	< 0,001	0,000-Inf.	0,996
Diuretika	1,745	0,738-4,130	0,205
NSAR	1,228	0,168-8,953	0,840

Keine der genannten Wirkstoffgruppen steht in signifikantem Zusammenhang mit einer Fernmetastasierung im Verlauf.

Tabelle 31 Cox-Regression: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit der Einnahme eines der genannten Präparate

Präparat	HR	95% KI	p-Wert
Torasemid	1,043	0,143-7,600	0,967
Kalium	1,354	0,302-6,076	0,692
Enoxaparin-Natrium	< 0,001	0,000-Inf.	0,998
Selen	< 0,001	0,000-Inf.	0,997
Calcium	2,105	0,287-15,434	0,464
Nebivolol	6,209	1,446-26,664	0,014
L-Thyroxin	1,070	0,534-2,144	0,848

Bei Betrachtung der einzelnen Präparate geht die Einnahme von Nebivolol mit einer signifikant häufigeren Fernmetastasierung im Verlauf einher. Die Hazard Ratio liegt bei $\approx 6,4$. Die restlichen untersuchten Präparate, auch das häufig eingenommene L-Thyroxin haben keinen signifikanten Einfluss auf das metastasenfreie Überleben.

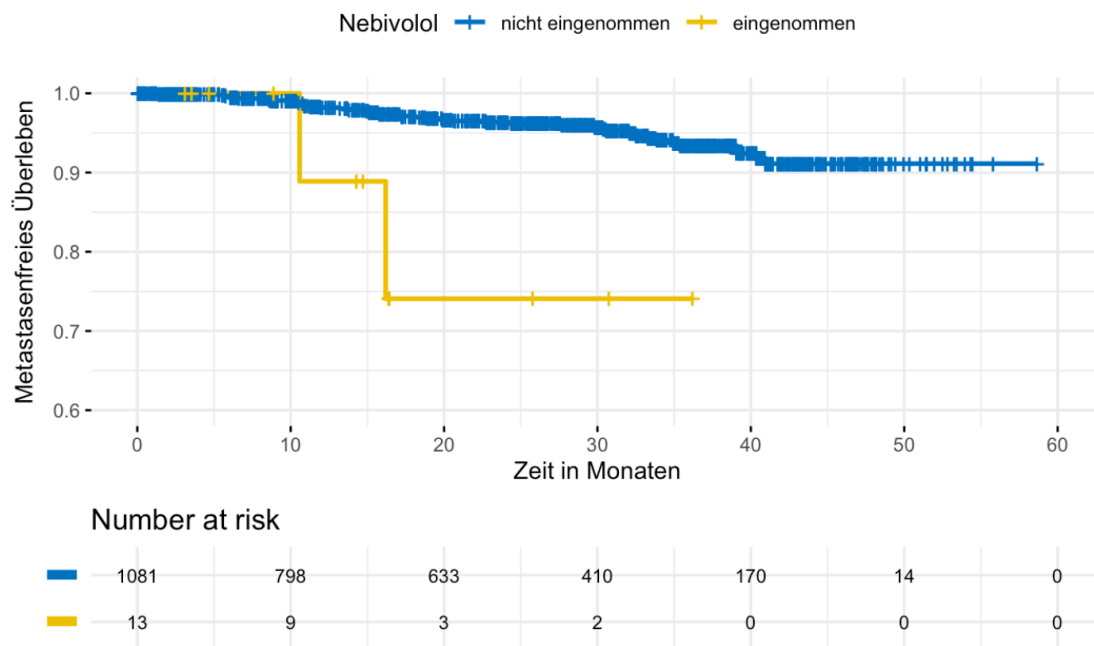


Abbildung 44 Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit der Einnahme von Nebivolol

Gesamtüberleben

Bei Untersuchung des Gesamtüberlebens zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Diuretika und dem Gesamtüberleben ($p < 0,001$). Die Hazard Ratio liegt bei $\approx 4,7$ (s. Tab. 32)

Tabelle 32 Cox-Regression: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Einnahme eines Präparats aus genannten Wirkstoffgruppen

Wirkstoffgruppe	HR	95% KI	p-Wert
Opioide	1,285	0,148-11,150	0,820
Diuretika	4,681	2,108-10,392	< 0,001
NSAR	1,065	0,124-9,132	0,954

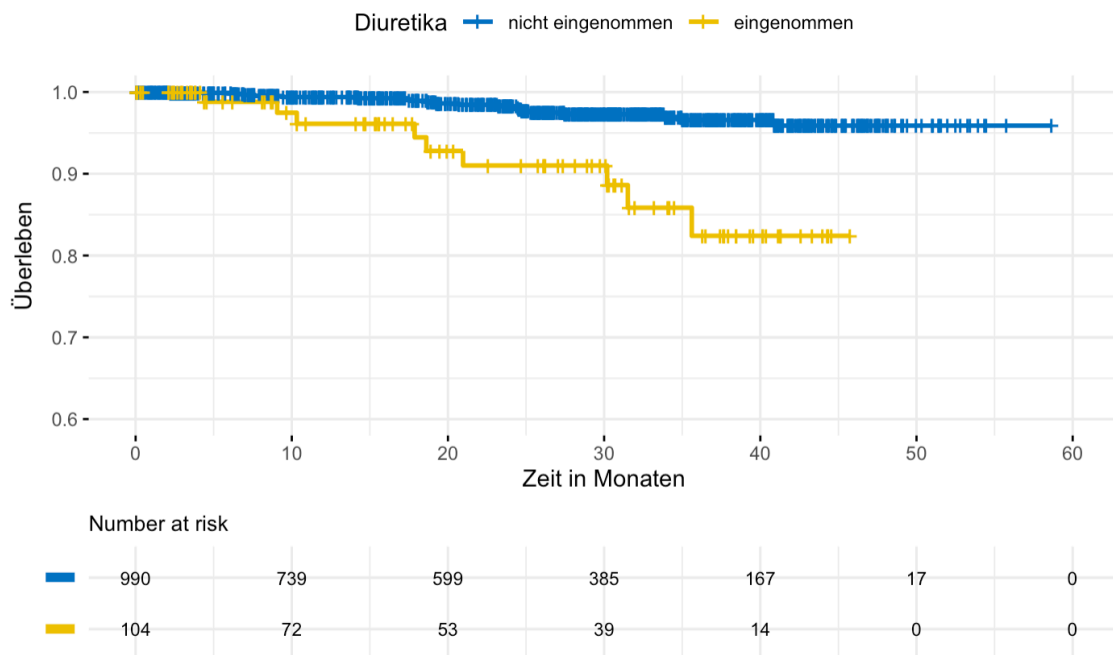


Abbildung 45 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Einnahme von Diuretika

Bei Untersuchung der einzelnen Präparate ist die Einnahme von Torasemid, Enoxaparin-Natrium und Nebivolol signifikant mit einem verkürzten Gesamtüberleben assoziiert. Die Hazard-Ratio beträgt $\approx 6,3$, $\approx 8,1$ und ≈ 13 (s. Tab. 33). Die weiteren untersuchten Präparate, auch das häufig eingenommenen L-Thyroxin weisen keine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben auf.

Tabelle 33 Cox-Regression: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Einnahme eines der genannten Präparate

Präparat	HR	95% KI	p-Wert
Torasemid	6,331	2,159-18,565	< 0,001
Kalium	1,361	0,168-11,053	0,773
Enoxaparin-Natrium	8,075	1,830-35,638	0,006
Selen	< 0,001	0,000-Inf.	0,998
Calcium	< 0,001	0,000-Inf.	0,998
Nebivolol	13,090	2,885-59,359	< 0,001
L-Thyroxin	0,873	0,358-2,124	0,764

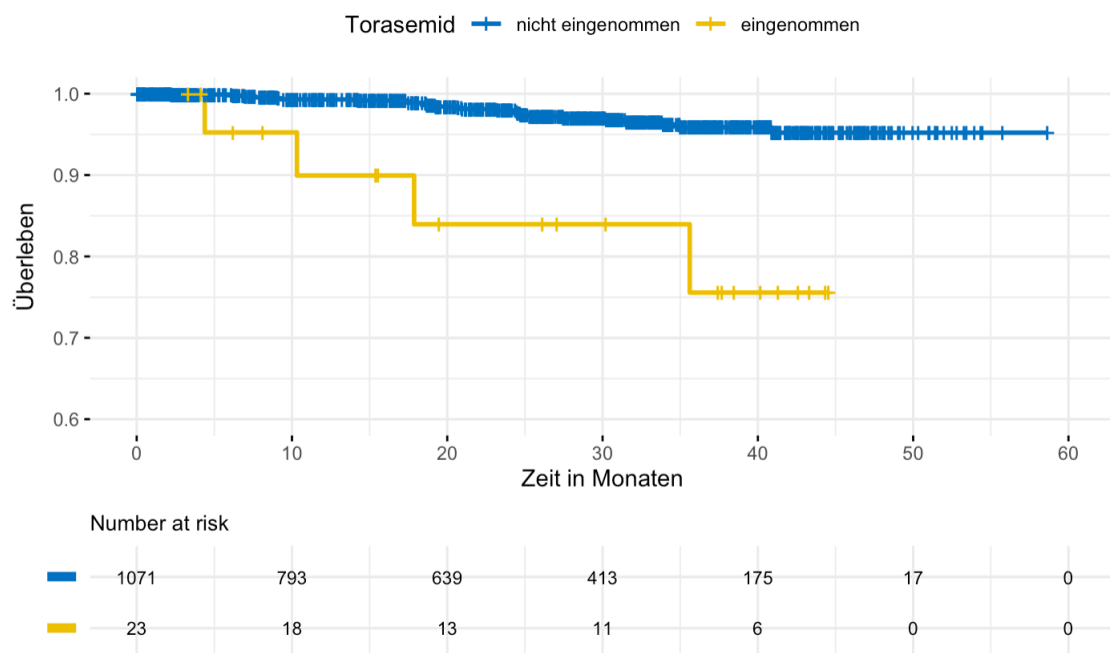


Abbildung 46 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Einnahme von Torasemid

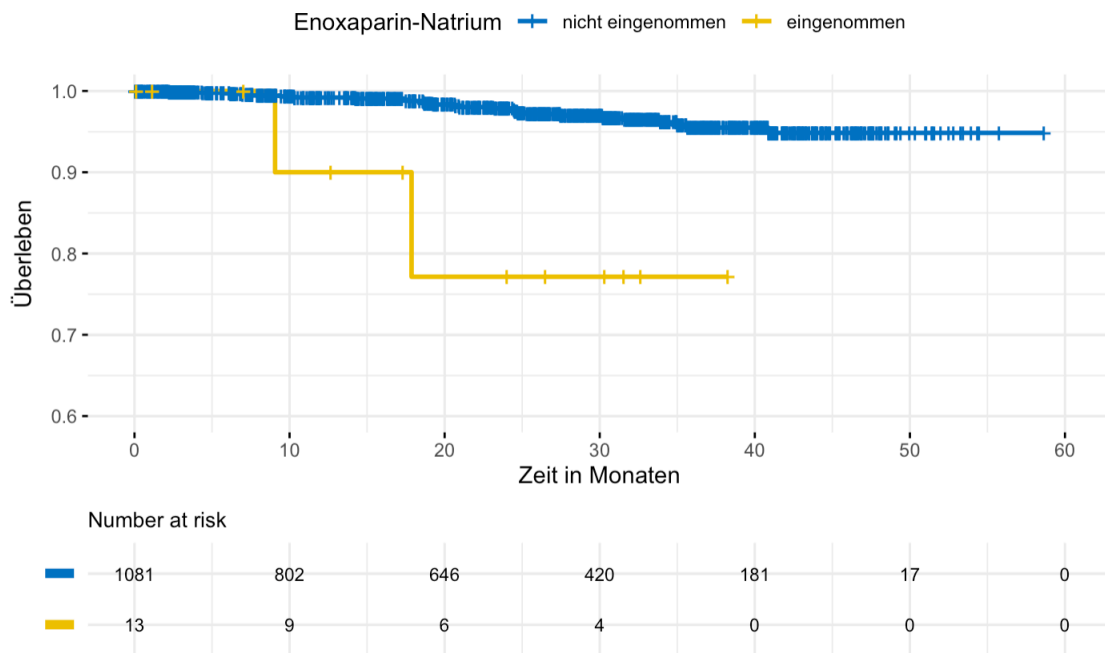


Abbildung 47 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Einnahme von Enoxaparin-Natrium

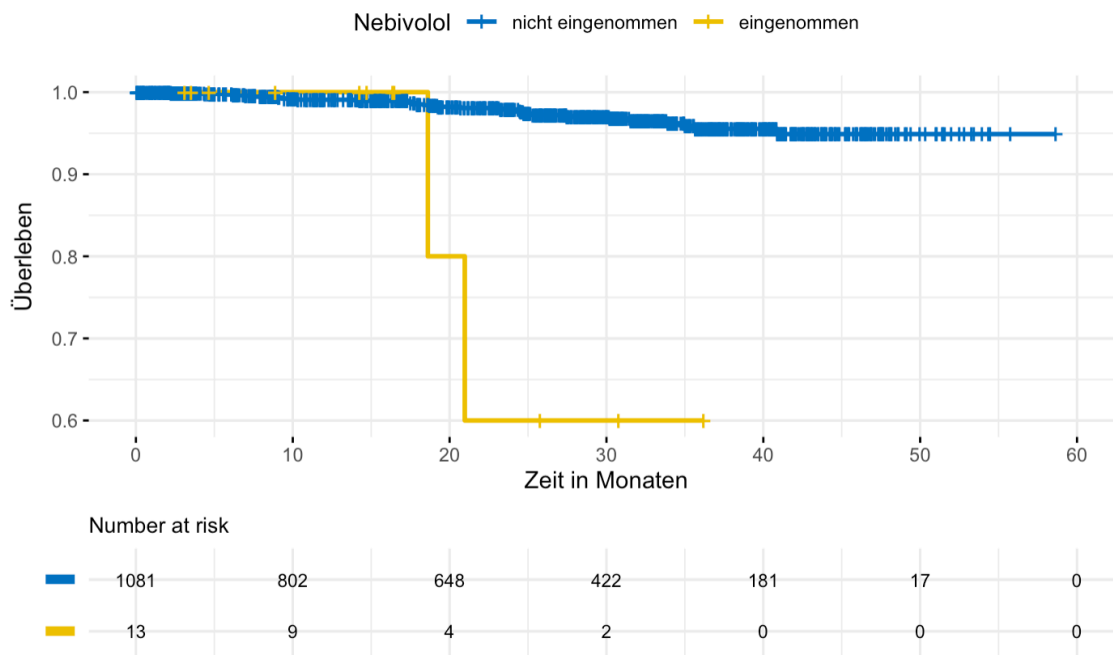


Abbildung 48 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Einnahme von Nebivolol

4. DISKUSSION

4.1 Einfluss Wirkstoffgruppen/Medikamente auf DTC-Status und M-Stage sowie (metastasenfreies) Überleben

Dass die Einnahme bestimmter Medikamente einen Einfluss auf die Karzinogenese und die Metastasierung hat, ist bereits häufig beschrieben (Bosetti et al., 2012, El-Bayoumy, 2001, Falanga and Piccioli, 2005, Rothwell et al., 2011, Tvingsholm et al., 2018, Xu et al., 2022, Obradović et al., 2019).

Dies legt nahe, dass die Einnahme bestimmter Medikamente auch in Zusammenhang mit dem Auftreten disseminierter Tumorzellen oder Fernmetastasen zum Erhebungszeitpunkt stehen könnte.

4.1.1 Protonenpumpeninhibitoren

Der Einfluss von PPIs auf Tumorwachstum bzw. Tumorprogress ist kontrovers diskutiert. Eine Studie konnte beispielsweise eine gesteigerte Mortalität unter Patientinnen, die nach einer Krebsdiagnose PPIs einnahmen, nachweisen (Tvingsholm et al., 2018).

Auf der anderen Seite beschreiben einige Arbeiten, dass durch die Alkalisierung des Milieus bei Einnahme von PPI die Immun- bzw. Chemoresistenz des Tumors sinke (Bellone et al., 2013, Ihraiz et al., 2020, Taylor et al., 2015).

Eine Kohortenstudie von Ding et al. aus Taiwan wies ebenso einen protektiven Einfluss der Einnahme von PPI bezüglich der Entstehung eines Mammakarzinoms bei Patientinnen mit Magenerkrankung auf (Ding et al., 2020).

Bei den Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Tübingen weisen 34% der Patientinnen, die PPIs einnehmen vs. 23%, die keine PPIs einnehmen, DTCs in der Knochenmarkpunktion auf. Dieser Zusammenhang ist univariat signifikant, nicht jedoch nach Anpassung mittels FDR Methode. Bei multivariater logistischer Regressionsanalyse incl. Confounder zeigt sich ebenso ein positiver Zusammenhang jedoch nur bei annähernder Signifikanz ($p \approx 0,08$).

Ursache dieses positiven Zusammenhangs könnte der Einfluss der PPIs auf den Knochenstoffwechsel sein. PPIs verändern nachweislich die Knochenstruktur, wodurch ggf.

Nischen im Knochenmark freiwerden, welche vermehrt von disseminierten Tumorzellen genutzt werden.

Es stellt sich hierbei jedoch die Frage, ob dadurch tatsächlich mehr DTCs vorliegen oder diese bei der Knochenmarkpunktion lediglich leichter detektiert werden können.

Die Tatsache, dass die Einnahme von PPI jedoch univariat auch mit einer signifikant häufigeren Fernmetastasen einhergeht, untermauert die Hypothese der Belegung freiwerdender Nischen im Knochenmark durch disseminierende Tumorzellen.

4.1.2 Thrombozytenaggregationshemmer

Einige Arbeiten beschreiben den protektiven Effekt der langjährigen Einnahme von ASS als Hauptvertreter dieser Gruppe (Rothwell et al., 2011). Bei Einnahme sinkt das Risiko an einigen üblichen Krebsentitäten zu sterben. Einen stärkeren protektiven Effekt konnten Rothwell et al. bei zunehmender Einnahmedauer feststellen. Neben dem Effekt auf die Mortalität konnten Rothwell et al. ein Jahr später auch einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von ASS und einer selteneren Metastasierung feststellen, was die sinkende Mortalität begründen könnte (Rothwell et al., 2012). Übertragen auf die Patientinnen der Universitätsfrauenklinik würde man daher von einem selteneren Nachweis von DTCs im Knochenmark bei Patientinnen mit TAH-Einnahme ausgehen. Deskriptiv weisen 19% bei Einnahme vs. 25% bei Nicht-Einnahme DTCs auf. Dies entspricht den Ergebnissen der Publikationen, der Zusammenhang ist jedoch nicht signifikant. Ursache hierfür könnte die geringe Fallzahl von 81 Patientinnen mit TAH-Einnahme sein, verglichen mit teilweise über 2000 Patient/-innen mit ASS-Einnahme bei eingeschlossenen Studien des Reviews von Rothwell et al. von 2012 oder knapp 100 000 Patient/-innen mit ASS-Einnahme bei der Metaanalyse von Ma et al. (Ma et al., 2021).

Bei Betrachtung der Patientinnen aus Tübingen, bei denen präoperativ ein metastasiertes Stadium vorlag, zeigt sich nur eine minimale Differenz zwischen Einnahme und Nicht-Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern ohne statistische Signifikanz. Patientinnen, die TAH einnehmen, weisen dabei sogar häufiger ein metastasiertes Stadium auf.

Insgesamt konnte bei den Patientinnen aus Tübingen kein signifikanter Einfluss von TAH auf DTC-Status bzw. Metastasierung bei Erstdiagnose festgestellt werden.

Ebenso zeigt sich kein signifikanter Einfluss auf eine Fernmetastasierung im Verlauf. Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens zeigt sich jedoch ein signifikant reduziertes Überleben bei Einnahme von TAH. Die Ursache hierfür sind möglicherweise kardiovaskuläre Grunderkrankungen, die eine Einnahme von TAH indizieren.

4.1.3 Antikoagulantien

Einige Publikationen beschreiben einen protektiven Effekt durch Einnahme von Antikoagulantien bei Krebspatientinnen.

Heparin reduziert die Bildung von Thrombin und Fibrin. Dies sei einer der Hauptmechanismen, über welchen Heparin den Tumorprogress beeinflusse. Thrombin wirke tumorproliferativ und Fibrin induziere die Produktion proangiogenetischer Faktoren (Falanga and Marchetti, 2007).

Deskriptiv fand sich bei den Patientinnen der Universitätsfrauenklinik entgegen oben genannter Erkenntnisse ein positiver Zusammenhang zwischen der Einnahme und dem Vorliegen von DTCs. 28% bei Einnahme vs. 24% bei Nicht-Einnahme weisen disseminierte Tumorzellen im Knochenmark auf. Dieser Zusammenhang ist allerdings nicht signifikant.

Analog hierzu weisen Patientinnen mit Antikoagulantien-Einnahme häufiger bereits prätherapeutisch Fernmetastasen auf (14% vs. 5%). Dieser Zusammenhang ist univariat statistisch signifikant, bestätigt sich jedoch nicht nach Anpassung mittels FDR Methode oder multivariater Betrachtung. Ebenso wenig zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme und einer Fernmetastasierung im Verlauf.

Der Grund hierfür ist evtl. ebenfalls die geringe Anzahl an Patientinnen mit Einnahme von Antikoagulantien.

Bei den meisten vergleichbaren Studien, die beispielsweise in dem Review Artikel von Falanga et al. untersucht wurden, handelt es sich um prospektive randomisiert kontrollierte Studien mit teilweise 300 bis 400 Patientinnen mit Einnahme von Antikoagulantien (Falanga and Piccioli, 2005). Alle eingeschlossenen Studien suggerieren im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit einen Überlebensvorteil bei Einnahme von Antikoagulantien, jedoch unterscheiden sich diese Studien im Hinblick auf die Krebsentität, das Stadium und die krebsspezifische Therapie, was die Übertragbarkeit auf die

Patientinnen in der vorliegenden Arbeit fraglich macht und für die gegenteiligen Ergebnisse ursächlich sein kann.

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben zeigt sich allerdings ein signifikant reduziertes Überleben bei einer Hazard Ratio von ≈ 5 . Die Ursache könnte jedoch wie bei den TAH eine zugrundeliegende Vorerkrankung oder Blutungsrisiken aufgrund der Antikoagulation sein.

4.1.4 Immunsuppressiva

Mit Inhibition der körpereigenen Abwehr geht auch ein wichtiger Schutzfaktor gegen die Tumorentwicklung verloren.

Tumoren können über bestimmte Oberflächenproteine die T-Zell-Antwort des Immunsystems herabregulieren. Diese Tatsache ist die Grundlage der Immuntherapie über Reaktivierung der T-Zell-Antwort und findet auch beim TNBC bereits Anwendung (Bagchi et al., 2021).

Brustkrebszellen sind typischerweise sehr erfolgreich in der Umgehung des Immunsystems. Viele Zellen exprimieren inhibitorische Rezeptoren wie u.a. PD-1 oder CTLA4, infiltrieren regulatorische T-Zellen oder tumorassoziierte Makrophagen und können die Immunantwort durch natürliche Killerzellen verändern (Bates et al., 2018). Ein gut funktionierendes Immunsystem ist demnach besonders für die Abwehr des Mammakarzinoms von großer Bedeutung.

Reguliert man das Immunsystem medikamentös herunter, steigt neben dem Risiko für die Entwicklung von Tumoren ggf. auch das Risiko für eine Dissemination und Metastasierung, was sich deskriptiv bei den Patientinnen der Universitätsfrauenklinik in einer vermehrten DTC-Detektion sowie einem vermehrten metastasierten Tumorstadium bei Einnahme von Immunsuppressiva zeigt. 43% der Patientinnen mit Einnahme vs. 24% ohne Einnahme von Immunsuppressiva weisen disseminierte Tumorzellen im Knochenmark auf. Dieser Zusammenhang ist nicht statistisch signifikant, was allerdings durch die geringe Fallzahl von lediglich 14 Patientinnen mit Immunsuppressiva-Einnahme (und durchgeführter Knochenmarkpunktion) begründet sein könnte.

Ebenso weisen Patientinnen mit Einnahme von Immunsuppressiva signifikant häufiger bereits prätherapeutisch ein metastasiertes Stadium auf. Ein Viertel der Patientinnen, die

Immunsuppressiva regelhaft einnehmen, sind fernmetastasiert, verglichen mit 5% fernmetastasierten Patientinnen unter denen, die keine Immunsuppressiva einnehmen.

Auch bei multivariater logistischer Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der Confounder ist dieser Zusammenhang statistisch signifikant.

Dies legt nahe, dass durch Einnahme von Immunsuppressiva unabhängig von anderen Prädiktoren eine Metastasierung des Mammakarzinoms gefördert wird.

4.1.5 Nonaspirin NSAR

Die Einnahme von TAH, worunter hauptsächlich ASS vertreten ist, ist bei den Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Tübingen deskriptiv mit seltener vorliegenden DTCs assoziiert. Dies entspricht Ergebnissen aus anderen Arbeiten wie u.a. der Metaanalyse von Pedro et al. von 2015 und bestätigt die Hypothese, dass ggf. die Inhibition der Cyclooxygenase 2 durch verminderte antiapoptotische und/oder proöstrogene Wirkung einen protektiven Einfluss auf die Entstehung bzw. Entwicklung eines Mammakarzinoms hat (de Pedro et al., 2015).

Non-Aspirin-NSAR wirken ebenfalls über die Inhibition von Cyclooxygenasen, dennoch ist die Einnahme von nonaspirin NSAR deskriptiv mit einem vermehrten Vorliegen von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark assoziiert. Dies widerspricht Ergebnissen anderer Arbeiten wie u.a. Pedro et al. oder der Theorie, dass eine Hemmung der COX-2 einen protektiven Einfluss hinsichtlich des Brustkrebsrisikos hat.

Univariat zeigt sich außerdem prätherapeutisch eine signifikante Assoziation zwischen der Einnahme von non-aspirin-NSAR und dem Vorliegen von Fernmetastasen. 20% der Patientinnen mit non-aspirin-NSAR-Einnahme weisen Fernmetastasen auf, verglichen mit ca. 5% der Patientinnen, die keine non-aspirin-NSAR einnehmen.

Da ca. die Hälfte der Patientinnen jedoch zusätzlich PPIs einnehmen und bei logistischer Regressionsanalyse incl. der Einnahme von PPI die Irrtumswahrscheinlichkeit für den Einfluss von nonaspirin NSAR steigt, liegt es nahe, dass der negative Einfluss der NSAR auf den DTC-Status bzw. das M-Stadium in der parallelen Einnahme der PPI begründet ist.

Eine Studie mit mehr non-aspirin-NSAR-einnehmenden Patientinnen unter Berücksichtigung einer potenziellen parallelen Einnahme von PPI wäre sinnvoll.

4.1.6 Levothyroxin

Der Einfluss von Levothyroxin auf den Knochenstoffwechsel ist umstritten. Eine Analyse unter Berücksichtigung aller möglicher Confounder ist schwierig, was u.a. von Murphy und Williams 2004 beschrieben wird (Murphy and Williams, 2004). Gäbe es einen destruktiven Einfluss auf die Knochenstruktur wäre ggf. die Dissemination von Tumorzellen gefördert, was eine vermehrte Detektion von DTCs sowie eine vermehrte Fernmetastasierung bedingen würde.

Dies konnte bei den Patientinnen der Universitätsfrauenklinik in Tübingen nicht festgestellt werden. 26% der Patientinnen, die L-Thyroxin einnehmen, weisen verglichen mit 24% ohne L-Thyroxin-Einnahme DTCs auf ($p \approx 0,4$, $p > 0,9$ nach Anpassung). Eine Fernmetastasierung liegt bei jeweils ca. 5% mit bzw. ohne L-Thyroxin-Einnahme vor.

Diese geringen Differenzen zeigen bei einer vergleichsweise hohen Fallzahl von 282 bzw. 289 Patientinnen mit L-Thyroxin-Einnahme keine statistische Signifikanz.

Zudem unterscheidet sich das Gesamtüberleben und metastasenfreie Überleben der Patientinnen mit und ohne L-Thyroxin-Einnahme nicht signifikant.

Zu diesem Ergebnis kommen auch He et al. 2022, die keinen signifikanten Einfluss einer thyreotropin-supprimierenden Therapie mit L-Thyroxin auf die Prognose bei Brustkrebspatientinnen nachweisen konnten (He et al., 2022).

Eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 2018 wies jedoch ein signifikant gesteigertes Risiko zur Entwicklung eines Mammakarzinoms bei L-Thyroxin-Einnahme nach (Wu et al., 2018).

Bei dieser Fall-Kontroll-Studie gibt es jedoch viele andere mögliche Confounder und unbekannt Variablen, die eine Beurteilung der Kausalität erschweren. Bei Wu et al. wurden Fälle und Kontrollen u.a. anhand Alter, Geschlecht und Datum der Diagnose abgestimmt. Ein möglicher nicht berücksichtigter Faktor ist hier beispielweise der Menopausenstatus.

4.1.7 Selen

Viele Arbeiten zeigen einen protektiven Einfluss des Spurenelements Selen auf Karzinogenese oder Metastasierung auf (Chen et al., 2013, Martin et al., 2007, Jiang et al., 2000). Diesen Zusammenhang suggerieren auch die Daten der Patientinnen der Universitätsfrauenklinik in Tübingen im Hinblick auf den DTC-Status. Auch wenn nur 14 Patientinnen Selen anamnestisch angaben, wurden bei keiner dieser Frauen disseminierte Tumorzellen

präoperativ festgestellt. Dieser Zusammenhang ist bei der univariaten Analyse signifikant, nicht jedoch nach Anpassung mittels FDR Methode. Bei Aufnahme der Confounder in ein Regressionsmodell zeigt sich ein starker Effekt mit jedoch fehlender Signifikanz, was vermutlich durch die geringe Fallzahl begründet ist.

Betrachtet man das prätherapeutische M-Stadium der Patientinnen mit bzw. ohne die Einnahme von Selen, wiesen 7% vs. 5% Fernmetastasen auf bei fehlender Signifikanz.

Dies legt entgegen bisheriger Literatur nahe, dass die Einnahme von Selen keinen Einfluss auf das Vorliegen von Fernmetastasen bei den Patientinnen dieser Arbeit hat. Insgesamt ist die Fallzahl mit 14 Patientinnen jedoch sehr gering.

Zudem stellt sich die Frage, inwieweit bei dem Patientinnenkollektiv dieser Arbeit die Einnahme von Selen bestimmte Blutlevel erreicht.

Die Untersuchung einer größeren Fallzahl an Patientinnen mit Einnahme von Selen wäre interessant und ggf. aufschlussreicher.

4.1.8 Diuretika und Calcium

Ein Großteil der eingenommenen Diuretika sind Schleifendiuretika und das Hydrochlorothiazid. Auf den Calciumspiegel haben diese Wirkstoffgruppen bzw. dieses Präparat gegenteilige Wirkung: Während durch die Einnahme von Schleifendiuretika der Calciumspiegel sinkt, steigt er bei der Einnahme von HCT durch eine verminderte Ausscheidung. Unabhängig von der Einteilung in Subgruppen beschreiben einige Arbeiten ein gesteigertes Brustkrebsrisiko bei Einnahme von Diuretika (Xie et al., 2021, Largent et al., 2006). Allerdings ist dieser Zusammenhang kontrovers diskutiert, so gibt es auch Arbeiten mit teils großer Fallzahl, die diesen Zusammenhang nicht feststellen konnten (Coogan et al., 2009, Fitzpatrick et al., 1997, González-Pérez et al., 2004).

Ist die Einnahme mit einem allgemein gesteigerten Brustkrebsrisiko assoziiert, fördern zugrunde liegende Mechanismen ggf. auch die Dissemination bzw. Metastasierung.

Bei dem untersuchten Patientinnenkollektiv zeigt sich die Einnahme von Diuretika nicht mit dem DTC-Status assoziiert. Allerdings weisen Patientinnen, die Diuretika einnehmen, signifikant häufiger ein metastasiertes Stadium auf ($p \approx 0,001$, $p \approx 0,026$ nach Anpassung). Bezüglich des weiteren metastasenfreien Überlebens zeigt sich kein signifikanter Einfluss durch die Einnahme von Diuretika, allerdings ist das Gesamtüberleben bei

dem untersuchten Patientinnenkollektiv bei Einnahme signifikant reduziert ($HR \approx 4,7$). Eine gesteigerte krebsspezifische Mortalität konnte zwar bei Xie et al. beobachtet werden, nicht jedoch ein signifikant reduziertes Gesamtüberleben (Xie et al., 2021). Dabei ist jedoch wieder eine ursächliche Grunderkrankung als möglicher Einflussfaktor zu beachten. Ein häufiger metastasiertes Stadium zeigt sich auch bei Patientinnen, die Calcium substituieren: Es sind mehr Patientinnen mit Calcium-Einnahme bei Erstdiagnose metastasiert ($p \approx 0,004$, $p \approx 0,2$ nach Anpassung). Ein signifikanter Zusammenhang zeigt sich auch bei multivariater Betrachtung.

Es stellt sich die Frage, ob dieser Zusammenhang in der Wirkung der Einnahme von Calcium oder im Serum-Calciumspiegel begründet ist, der Einfluss auf den Knochenstoffwechsel hat. Über potenziell freiwerdende Nischen könnte die Dissemination von Tumorzellen ins Knochenmark begünstigt werden.

In der Literatur gibt es zur Einnahme von Calcium einige Studien mit dem Ergebnis, dass diese mit einem verringerten Risiko für Brustkrebs einhergehe (Braga et al., 1997, Chlebowski et al., 2008, Kesse-Guyot et al., 2007).

In einer randomisiert kontrollierten Studie von 2008 konnte dies jedoch nicht bestätigt werden. Sie wies kein signifikant reduziertes Brustkrebsrisiko bei Calciumeinnahme auf (Chlebowski et al., 2008). Das primäre M-Stadium wird in dieser Arbeit leider nicht betrachtet.

Der beobachtete Einfluss der Einnahme von Calcium könnte auch durch das Patientinnenkollektiv begründet sein, das Calcium substituiert. 80% der Patientinnen sind postmenopausal und Indikation für die Substitution ist häufig eine verringerte Knochendichte, die bei postmenopausalen Frauen nicht selten ist.

Interessant wäre eine Ermittlung des Calciumspiegels, denn trotz Calcium-Einnahme ist der Calciumspiegel bei älteren, postmenopausalen Patientinnen eventuell niedriger als bei prämenopausalen Patientinnen. Dies ist ggf. auch Ursache dafür, dass bei der Arbeit von Kesse-Guyot et al. lediglich bei prämenopausalen Patientinnen ein signifikant reduziertes Brustkrebsrisiko unter Einnahme von Calcium beobachtet wurde (Kesse-Guyot et al., 2007).

Ggf. stellt sowohl bei Betrachtung des allgemeinen Brustkrebsrisikos als auch der Dissemination und Metastasierung der Serum-Calciumspiegel einen entscheidenden Prädiktor dar. Eine randomisiert kontrollierte Studie wie bei Chlebowski et al. von 2008, die sowohl

den DTC-Status als auch das prätherapeutische M-Stadium inclusive des Serum-Calciumspiegels untersucht, wäre eventuell aufschlussreicher.

4.1.9 Nebivolol

Bei Einnahme von Nebivolol konnte bei keiner der Patientinnen DTCs nachgewiesen werden. Dieser Zusammenhang ist primär signifikant, nicht jedoch nach Anpassung mittels FDR-Methode. Dem entgegen steht ein sowohl signifikant reduziertes metastasenfreies als auch Gesamtüberleben bei Einnahme von Nebivolol. Dies widerspricht auch den Ergebnissen der Arbeit von Abdulkareem et al., die bei Einnahme von Nebivolol eine Inhibition des Zellwachstum in Brustkrebszelllinien nachweisen konnten (Abdulkareem et al., 2022) oder Nuevo-Tapioles et al., die z.B. im Mausmodell eine Tumorreduktion und ein verlängertes Überleben unter Nebivolol-Behandlung beobachteten (Nuevo-Tapioles et al., 2020). Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl von 14 Patientinnen, die innerhalb des Patientinnenkollektivs der vorliegenden Arbeit Nebivolol einnehmen.

4.2 Limitationen

Insgesamt lässt sich festhalten, dass für eine aussagekräftige Interpretation der Ergebnisse eine große Fallzahl an Patientinnen mit Einnahme eines bestimmten Medikaments/einer bestimmten Wirkstoffgruppe erforderlich ist. Auch im Kollektiv der 1155 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik von 2017 und 2018 sind teilweise nur wenige Patientinnen mit der Einnahme bestimmter Medikamente/Wirkstoffgruppen vertreten. Um die Aussagekraft zu steigern, wäre es sinnvoll, auch auf andere Datenbanken zurückzugreifen, um ein größeres Patientinnenkollektiv zu erreichen.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit sind die vielen Prädiktoren und Einflussgrößen auf die untersuchten Variablen. Trotz multivariater Analyse lässt sich nie gänzlich ermitteln, ob ein beobachteter Effekt tatsächlich auf diesen oder jenen Prädiktor zurückzuführen ist. Neben weiteren möglichen Einflussfaktoren auf die Dissemination ins Knochenmark oder die Metastasierung ist in Hinblick auf das Gesamtüberleben die Einnahme bestimmter Medikamente beispielsweise mit bestimmten Nebendiagnosen assoziiert, die nicht bekannt sind und dementsprechend nicht berücksichtigt wurden.

Zudem ist dies eine retrospektive Analyse, bei welcher Daten erhoben wurden, die bezüglich ihrer Vollständigkeit und Ätiologie nicht überprüfbar sind.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Brustkrebs ist eine häufige Entität und auch bei primär lokalisierter Situation immer als systemische Erkrankung zu sehen. Eine hämatogene Dissemination einzelner Zellen des Tumors führt zu Fernmetastasen und Rezidiven mit teils großer zeitlicher Latenz.

Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung möglicher Zusammenhänge zwischen der Hausmedikation und dem Auftreten disseminierter Tumorzellen im Knochenmark mit einhergehend erhöhtem Rezidiv- und Sterberisiko (Hartkopf et al., 2014) und dem Vorliegen eines metastasierten Stadiums bei Erstdiagnose.

Das Hauptaugenmerk liegt dabei nach voriger Literaturrecherche auf dem Einfluss folgender vier Wirkstoffgruppen auf das Vorliegen von DTCs und Fernmetastasen zum Zeitpunkt der senologischen Operation:

Protonenpumpeninhibitoren, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien und Immunsuppressiva.

Hierfür wurden retrospektiv die Daten von 1155 Patientinnen, die 2017 und 2018 in Tübingen in der Universitätsfrauenklinik aufgrund einer Brustkrebserkrankung senologisch operiert wurden, ausgewertet.

Eine im Rahmen der Operationen durchgeführte Knochenmarkpunktion dient dem Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark. Für die Ermittlung der Hausmedikation der Patientinnen wurden die zugehörigen Patientenakten verwendet.

Zur Ermittlung anderer möglicher Prädiktoren wurde zunächst der Einfluss klinikopathologischer Parameter auf den DTC-Status und das M-Stadium untersucht. Im Hinblick auf den DTC-Status zeigten sich die Durchführung einer Neoadjuvanz, das T- und M-Stadium sowie das Grading des Primärtumors bei multivariater Analyse signifikant mit dem Vorliegen disseminierter Tumorzellen assoziiert. Die Neoadjuvanz stellt dabei den stärksten Prädiktor dar.

Das T- und N-Stadium sowie der DTC-Status zeigten sich nach multivariater Auswertung signifikant mit dem M-Stadium assoziiert.

Diese ermittelten klinikopathologischen Parameter wurden bei weiterer Untersuchung des Einflusses bestimmter Wirkstoffgruppen bzw. einzelner Präparate auf den DTC-Status und das M-Stadium integriert.

Bei univariater Betrachtung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und vermehrt vorliegenden disseminierten Tumorzellen im Knochenmark sowie einem häufigeren primär metastasierten Tumorstadium. Bei Anpassung mittels FDR Methode nach Benjamini Hochberg ist jedoch lediglich die Assoziation mit dem M-Stadium signifikant. Unter Berücksichtigung der zuvor ermittelten Confounder zeigte sich bei multivariater Betrachtung ebenfalls der positive Zusammenhang mit dem DTC-Status bei einer Odds Ratio von $\approx 1,6$, jedoch bei fehlender statistischer Signifikanz.

Die weitere Auswertung zeigte ein signifikant verkürztes metastasenfrees Überleben bei Einnahme von PPIs (Hazard Ratio $\approx 2,3$).

Insgesamt scheint die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren den Knochenstoffwechsel oder auch die Alkalisierung des Tumormilieus sowie die frühe Dissemination von Tumorzellen zu begünstigen und mit früher Fernmetastasierung einherzugehen.

Bei Einnahme von Antikoagulantien und Immunsuppressiva liegt signifikant häufiger ein metastasiertes Tumorstadium vor, nach Anpassung mittels FDR Methode jedoch lediglich bei den Immunsuppressiva. Unter Berücksichtigung der Confounder weisen die Patientinnen, die Immunsuppressiva einnehmen, signifikant häufiger Fernmetastasen auf (OR ≈ 8). Eine Hemmung der körpereigenen Abwehr u.a. gegen malignes Geschehen könnte demnach die Dissemination und Metastasierung beim Mammakarzinom fördern. Die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern zeigt sich weder mit dem DTC-Status noch dem M-Stadium in signifikantem Zusammenhang.

Bei Betrachtung weiterer Wirkstoffgruppen bzw. Präparate zeigt das am häufigsten eingenommene Medikament, das Levothyroxin, keinen Einfluss auf den DTC-Status oder das primäre M-Stadium. Die häufige Einnahme von L-Thyroxin scheint demnach keinen Einfluss auf die Prognose beim Mammakarzinom zu haben.

Bei Einnahme von Calcium zeigt sich multivariat ein signifikanter Zusammenhang mit einem metastasierten Stadium. Kritisch zu hinterfragen ist jedoch, ob dies tatsächlich auf die Einnahme oder die Indikation für die Substitution zurückzuführen ist.

Dieser Aspekt gilt grundsätzlich auch bei Einnahme anderer Medikamente.

Insgesamt wird deutlich, dass für die Beurteilung von Prädiktoren multiple Einflussgrößen zu berücksichtigen sind. Bei der Betrachtung anderer einschlägiger Arbeiten werden häufig Faktoren oder Einflussgrößen nicht evaluiert oder hinreichend berücksichtigt und haben damit nur eine begrenzte Allgemeingültigkeit.

Dennoch ist es im Sinne der Prognoseverbesserung beim Mammakarzinom wichtig, weitere Einflussgrößen zu untersuchen, um vermeidbare negativ prognostische Faktoren zu eliminieren.

ANHANG

Tabelle 34 Übersicht aller von ≥ 10 Patientinnen eingenommener Wirkstoffgruppen im Hinblick auf den DTC-Status und das M-Stadium

Wirkstoffgruppe	DTC-Status		p-value ²	q-value ³	M-Stadium		p-value ²	q-value ³
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹			0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹		
Betablocker			0.2	>0.9			0.5	>0.9
Nicht eingenommen	709 / 946 (75%)	237 / 946 (25%)			926 / 972 (95%)	46 / 972 (4.7%)		
Eingenommen	139 / 175 (79%)	36 / 175 (21%)			172 / 183 (94%)	11 / 183 (6.0%)		
Cholesterin-Senker			0.2	>0.9			0.4	>0.9
Nicht eingenommen	777 / 1,034 (75%)	257 / 1,034 (25%)			1,013 / 1,064 (95%)	51 / 1,064 (4.8%)		
Eingenommen	71 / 87 (82%)	16 / 87 (18%)			85 / 91 (93%)	6 / 91 (6.6%)		
Dopamin-Agonisten			0.087	>0.9			0.5	>0.9
Nicht eingenommen	839 / 1,112 (75%)	273 / 1,112 (25%)			1,089 / 1,146 (95%)	57 / 1,146 (5.0%)		
Eingenommen	9 / 9 (100%)	0 / 9 (0%)			9 / 9 (100%)	0 / 9 (0%)		
Opioide			0.6	>0.9			0.003	0.15
Nicht eingenommen	836 / 1,104 (76%)	268 / 1,104 (24%)			1,081 / 1,134 (95%)	53 / 1,134 (4.7%)		
Eingenommen	12 / 17 (71%)	5 / 17 (29%)			17 / 21 (81%)	4 / 21 (19%)		
Antiepileptika			0.6	>0.9			0.2	>0.9
Nicht eingenommen	835 / 1,105 (76%)	270 / 1,105 (24%)			1,082 / 1,137 (95%)	55 / 1,137 (4.8%)		
Eingenommen	13 / 16 (81%)	3 / 16 (19%)			16 / 18 (89%)	2 / 18 (11%)		
Med. des RAS-Systems			0.3	>0.9			0.3	>0.9
Nicht eingenommen	655 / 874 (75%)	219 / 874 (25%)			858 / 899 (95%)	41 / 899 (4.6%)		
Eingenommen	193 / 247 (78%)	54 / 247 (22%)			240 / 256 (94%)	16 / 256 (6.2%)		

Wirkstoffgruppe	DTC-Status		p-value ²	q-value ³	M-Stadium		p-value ²	q-value ³
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹			0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹		
Antidiabetika			0.2	>0.9			0.8	>0.9
Nicht eingenommen	809 / 1,074 (75%)	265 / 1,074 (25%)			1,052 / 1,107 (95%)	55 / 1,107 (5.0%)		
Eingenommen	39 / 47 (83%)	8 / 47 (17%)			46 / 48 (96%)	2 / 48 (4.2%)		
Thrombozytenaggr.- hemmer			0.3	>0.9			0.6	>0.9
Nicht eingenommen	785 / 1,043 (75%)	258 / 1,043 (25%)			1,022 / 1,074 (95%)	52 / 1,074 (4.8%)		
Eingenommen	63 / 78 (81%)	15 / 78 (19%)			76 / 81 (94%)	5 / 81 (6.2%)		
Antikoagulantien			0.6	>0.9			0.007	0.3
Nicht eingenommen	820 / 1,082 (76%)	262 / 1,082 (24%)			1,060 / 1,111 (95%)	51 / 1,111 (4.6%)		
Eingenommen	28 / 39 (72%)	11 / 39 (28%)			38 / 44 (86%)	6 / 44 (14%)		
Insuline			0.092	>0.9			>0.9	>0.9
Nicht eingenommen	828 / 1,099 (75%)	271 / 1,099 (25%)			1,077 / 1,133 (95%)	56 / 1,133 (4.9%)		
Eingenommen	20 / 22 (91%)	2 / 22 (9.1%)			21 / 22 (95%)	1 / 22 (4.5%)		
Med. zur Behandlung einer Hypothyreose			0.4	>0.9			0.6	>0.9
Nicht eingenommen	635 / 832 (76%)	197 / 832 (24%)			815 / 859 (95%)	44 / 859 (5.1%)		
Eingenommen	213 / 289 (74%)	76 / 289 (26%)			283 / 296 (96%)	13 / 296 (4.4%)		

Wirkstoffgruppe	DTC-Status		M-Stadium		p-va-lue ²	q-va-lue ³	
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹	0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹			
Diuretika			0.8	>0.9		0.001	0.093
Nicht eingenommen	765 / 1,010 (76%)	245 / 1,010 (24%)			992 / 1,036 (96%)	44 / 1,036 (4.2%)	
Eingenommen	83 / 111 (75%)	28 / 111 (25%)			106 / 119 (89%)	13 / 119 (11%)	
PPI			0.010	0.6		<0.00 1	0.035
Nicht eingenommen	790 / 1,031 (77%)	241 / 1,031 (23%)			1,012 / 1,057 (96%)	45 / 1,057 (4.3%)	
Eingenommen	58 / 90 (64%)	32 / 90 (36%)			86 / 98 (88%)	12 / 98 (12%)	
Calcium-Antagonis- ten			0.7	>0.9		0.7	>0.9
Nicht eingenommen	783 / 1,037 (76%)	254 / 1,037 (24%)			1,016 / 1,068 (95%)	52 / 1,068 (4.9%)	
Eingenommen	65 / 84 (77%)	19 / 84 (23%)			82 / 87 (94%)	5 / 87 (5.7%)	
Antidepressiva			>0.9	>0.9		0.6	>0.9
Nicht eingenommen	788 / 1,042 (76%)	254 / 1,042 (24%)			1,019 / 1,073 (95%)	54 / 1,073 (5.0%)	
Eingenommen	60 / 79 (76%)	19 / 79 (24%)			79 / 82 (96%)	3 / 82 (3.7%)	
Sympatholytika			0.6	>0.9		>0.9	>0.9
Nicht eingenommen	833 / 1,100 (76%)	267 / 1,100 (24%)			1,077 / 1,133 (95%)	56 / 1,133 (4.9%)	
Eingenommen	15 / 21 (71%)	6 / 21 (29%)			21 / 22 (95%)	1 / 22 (4.5%)	
Glucocorticoide			0.2	>0.9		0.5	>0.9
Nicht eingenommen	800 / 1,063 (75%)	263 / 1,063 (25%)			1,042 / 1,095 (95%)	53 / 1,095 (4.8%)	
Eingenommen	48 / 58 (83%)	10 / 58 (17%)			56 / 60 (93%)	4 / 60 (6.7%)	

Wirkstoffgruppe	DTC-Status		p-value ²		q-value ³		M-Stadium	
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹			0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹	p-value ²	q-value ³
Beta-2-Sympathomimetika			0.10	>0.9			0.3	>0.9
Nicht eingenommen	819 / 1,088 (75%)	269 / 1,088 (25%)			1,066 / 1,120 (95%)	54 / 1,120 (4.8%)		
Eingenommen	29 / 33 (88%)	4 / 33 (12%)			32 / 35 (91%)	3 / 35 (8.6%)		
NSAR			0.3	>0.9			<0.00 1	0.015
Nicht eingenommen	832 / 1,097 (76%)	265 / 1,097 (24%)			1,074 / 1,125 (95%)	51 / 1,125 (4.5%)		
Eingenommen	16 / 24 (67%)	8 / 24 (33%)			24 / 30 (80%)	6 / 30 (20%)		
GABA-Rezeptor-Agonisten			0.7	>0.9			>0.9	>0.9
Nicht eingenommen	833 / 1,102 (76%)	269 / 1,102 (24%)			1,079 / 1,135 (95%)	56 / 1,135 (4.9%)		
Eingenommen	15 / 19 (79%)	4 / 19 (21%)			19 / 20 (95%)	1 / 20 (5.0%)		
Vit.B-Komplex			0.065	>0.9			0.7	>0.9
Nicht eingenommen	841 / 1,108 (76%)	267 / 1,108 (24%)			1,085 / 1,141 (95%)	56 / 1,141 (4.9%)		
Eingenommen	7 / 13 (54%)	6 / 13 (46%)			13 / 14 (93%)	1 / 14 (7.1%)		
Antihistaminika			0.8	>0.9			0.4	>0.9
Nicht eingenommen	837 / 1,107 (76%)	270 / 1,107 (24%)			1,084 / 1,141 (95%)	57 / 1,141 (5.0%)		
Eingenommen	11 / 14 (79%)	3 / 14 (21%)			14 / 14 (100%)	0 / 14 (0%)		
Med. zur Senkung der Harnsäure			0.3	>0.9			0.8	>0.9
Nicht eingenommen	835 / 1,106 (75%)	271 / 1,106 (25%)			1,083 / 1,139 (95%)	56 / 1,139 (4.9%)		
Eingenommen	13 / 15 (87%)	2 / 15 (13%)			15 / 16 (94%)	1 / 16 (6.2%)		

Wirkstoffgruppe	DTC-Status		M-Stadium		0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹	p-value ²	q-value ³
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹	p-value ²	q-value ³				
Immunsuppressiva			0.10	>0.9			<0.001	0.020
Nicht eingenommen	840 / 1,107 (76%)	267 / 1,107 (24%)			1,086 / 1,139 (95%)	53 / 1,139 (4.7%)		
Eingenommen	8 / 14 (57%)	6 / 14 (43%)			12 / 16 (75%)	4 / 16 (25%)		
Aromatasehemmer			0.5	>0.9			0.6	>0.9
Nicht eingenommen	840 / 1,109 (76%)	269 / 1,109 (24%)			1,087 / 1,143 (95%)	56 / 1,143 (4.9%)		
Eingenommen	8 / 12 (67%)	4 / 12 (33%)			11 / 12 (92%)	1 / 12 (8.3%)		
Anticholinergika			0.13	>0.9			0.8	>0.9
Nicht eingenommen	835 / 1,107 (75%)	272 / 1,107 (25%)			1,084 / 1,140 (95%)	56 / 1,140 (4.9%)		
Eingenommen	13 / 14 (93%)	1 / 14 (7.1%)			14 / 15 (93%)	1 / 15 (6.7%)		
¹ n / N (%); Mean (SD)								
² Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test								
³ False discovery rate correction for multiple testing								

Tabelle 35 Übersicht aller von ≥ 10 Patientinnen eingenommener Präparate im Hinblick auf den DTC-Status und das M-Stadium

Medikament	DTC-Status		M-Stadium					
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³	0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³
LThyroxin			0.4	>0.9			0.7	>0.9
nicht eingenommen	640 / 839 (76%)	199 / 839 (24%)			822 / 866 (95%)	44 / 866 (5.1%)		
eingenommen	208 / 282 (74%)	74 / 282 (26%)			276 / 289 (96%)	13 / 289 (4.5%)		
Bisoprolol			0.10	>0.9			0.6	>0.9
eingenommen	80 / 97 (82%)	17 / 97 (18%)			95 / 101 (94%)	6 / 101 (5.9%)		
nicht eingenommen	768 / 1,024 (75%)	256 / 1,024 (25%)			1,003 / 1,054 (95%)	51 / 1,054 (4.8%)		
Ramipril			0.3	>0.9			0.5	>0.9
eingenommen	70 / 87 (80%)	17 / 87 (20%)			86 / 89 (97%)	3 / 89 (3.4%)		
nicht eingenommen	778 / 1,034 (75%)	256 / 1,034 (25%)			1,012 / 1,066 (95%)	54 / 1,066 (5.1%)		
ASS			0.2	>0.9			0.5	>0.9
eingenommen	61 / 74 (82%)	13 / 74 (18%)			72 / 77 (94%)	5 / 77 (6.5%)		
nicht eingenommen	787 / 1,047 (75%)	260 / 1,047 (25%)			1,026 / 1,078 (95%)	52 / 1,078 (4.8%)		
Hydrochlorothiazid			0.4	>0.9			0.12	>0.9
eingenommen	61 / 77 (79%)	16 / 77 (21%)			75 / 82 (91%)	7 / 82 (8.5%)		
nicht eingenommen	787 / 1,044 (75%)	257 / 1,044 (25%)			1,023 / 1,073 (95%)	50 / 1,073 (4.7%)		
Candesartan			0.4	>0.9			0.4	>0.9
eingenommen	56 / 70 (80%)	14 / 70 (20%)			68 / 73 (93%)	5 / 73 (6.8%)		
nicht eingenommen	792 / 1,051 (75%)	259 / 1,051 (25%)			1,030 / 1,082 (95%)	52 / 1,082 (4.8%)		

Medikament	DTC-Status		M-Stadium					
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³	0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³
Pantoprazol			0.012	>0.9			<0.00 1	0.037
eingenommen	38 / 61 (62%)	23 / 61 (38%)			58 / 68 (85%)	10 / 68 (15%)		
nicht eingenommen	810 / 1,060 (76%)	250 / 1,060 (24%)			1,040 / 1,087 (96%)	47 / 1,087 (4.3%)		
Amlodipin			>0.9	>0.9			0.6	>0.9
eingenommen	45 / 60 (75%)	15 / 60 (25%)			58 / 62 (94%)	4 / 62 (6.5%)		
nicht eingenommen	803 / 1,061 (76%)	258 / 1,061 (24%)			1,040 / 1,093 (95%)	53 / 1,093 (4.8%)		
Simvastatin			0.4	>0.9			0.6	>0.9
eingenommen	44 / 55 (80%)	11 / 55 (20%)			55 / 57 (96%)	2 / 57 (3.5%)		
nicht eingenommen	804 / 1,066 (75%)	262 / 1,066 (25%)			1,043 / 1,098 (95%)	55 / 1,098 (5.0%)		
Cholecalciferol			>0.9	>0.9			0.8	>0.9
eingenommen	38 / 50 (76%)	12 / 50 (24%)			48 / 50 (96%)	2 / 50 (4.0%)		
nicht eingenommen	810 / 1,071 (76%)	261 / 1,071 (24%)			1,050 / 1,105 (95%)	55 / 1,105 (5.0%)		
Metoprolol			0.8	>0.9			0.8	>0.9
eingenommen	37 / 50 (74%)	13 / 50 (26%)			50 / 53 (94%)	3 / 53 (5.7%)		
nicht eingenommen	811 / 1,071 (76%)	260 / 1,071 (24%)			1,048 / 1,102 (95%)	54 / 1,102 (4.9%)		
Metformin			0.2	>0.9			>0.9	>0.9
eingenommen	36 / 43 (84%)	7 / 43 (16%)			42 / 44 (95%)	2 / 44 (4.5%)		
nicht eingenommen	812 / 1,078 (75%)	266 / 1,078 (25%)			1,056 / 1,111 (95%)	55 / 1,111 (5.0%)		

Medikament	DTC-Status		M-Stadium					
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³	0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³
Torasemid			0.045	>0.9			<0.00 1	<0.001
eingenommen	16 / 27 (59%)	11 / 27 (41%)			24 / 32 (75%)	8 / 32 (25%)		
nicht eingenommen	832 / 1,094 (76%)	262 / 1,094 (24%)			1,074 / 1,123 (96%)	49 / 1,123 (4.4%)		
Tamoxifen			>0.9	>0.9			0.4	>0.9
eingenommen	10 / 13 (77%)	3 / 13 (23%)			13 / 13 (100%)	0 / 13 (0%)		
nicht eingenommen	838 / 1,108 (76%)	270 / 1,108 (24%)			1,085 / 1,142 (95%)	57 / 1,142 (5.0%)		
Valsartan			0.2	>0.9			0.6	>0.9
eingenommen	17 / 26 (65%)	9 / 26 (35%)			26 / 28 (93%)	2 / 28 (7.1%)		
nicht eingenommen	831 / 1,095 (76%)	264 / 1,095 (24%)			1,072 / 1,127 (95%)	55 / 1,127 (4.9%)		
Kalium			0.089	>0.9			0.038	>0.9
eingenommen	25 / 28 (89%)	3 / 28 (11%)			27 / 31 (87%)	4 / 31 (13%)		
nicht eingenommen	823 / 1,093 (75%)	270 / 1,093 (25%)			1,071 / 1,124 (95%)	53 / 1,124 (4.7%)		
Formoterol			0.2	>0.9			0.5	>0.9
eingenommen	21 / 24 (88%)	3 / 24 (12%)			23 / 25 (92%)	2 / 25 (8.0%)		
nicht eingenommen	827 / 1,097 (75%)	270 / 1,097 (25%)			1,075 / 1,130 (95%)	55 / 1,130 (4.9%)		
Omeprazol			0.8	>0.9			0.9	>0.9
eingenommen	17 / 23 (74%)	6 / 23 (26%)			22 / 23 (96%)	1 / 23 (4.3%)		
nicht eingenommen	831 / 1,098 (76%)	267 / 1,098 (24%)			1,076 / 1,132 (95%)	56 / 1,132 (4.9%)		

Medikament	DTC-Status		M-Stadium					
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³	0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³
Atorvastatin			0.3	>0.9			0.13	>0.9
eingenommen	21 / 25 (84%)	4 / 25 (16%)			24 / 27 (89%)	3 / 27 (11%)		
nicht eingenommen	827 / 1,096 (75%)	269 / 1,096 (25%)			1,074 / 1,128 (95%)	54 / 1,128 (4.8%)		
Enalapril			0.11	>0.9			0.4	>0.9
eingenommen	19 / 21 (90%)	2 / 21 (9.5%)			20 / 22 (91%)	2 / 22 (9.1%)		
nicht eingenommen	829 / 1,100 (75%)	271 / 1,100 (25%)			1,078 / 1,133 (95%)	55 / 1,133 (4.9%)		
Magnesium			0.5	>0.9			0.2	>0.9
eingenommen	11 / 16 (69%)	5 / 16 (31%)			15 / 17 (88%)	2 / 17 (12%)		
nicht eingenommen	837 / 1,105 (76%)	268 / 1,105 (24%)			1,083 / 1,138 (95%)	55 / 1,138 (4.8%)		
Rivaroxaban			0.4	>0.9			0.2	>0.9
eingenommen	10 / 15 (67%)	5 / 15 (33%)			15 / 17 (88%)	2 / 17 (12%)		
nicht eingenommen	838 / 1,106 (76%)	268 / 1,106 (24%)			1,083 / 1,138 (95%)	55 / 1,138 (4.8%)		
Prednisolon			>0.9	>0.9			0.8	>0.9
eingenommen	12 / 16 (75%)	4 / 16 (25%)			15 / 16 (94%)	1 / 16 (6.2%)		
nicht eingenommen	836 / 1,105 (76%)	269 / 1,105 (24%)			1,083 / 1,139 (95%)	56 / 1,139 (4.9%)		
Allopurinol			0.4	>0.9			0.7	>0.9
eingenommen	11 / 13 (85%)	2 / 13 (15%)			13 / 14 (93%)	1 / 14 (7.1%)		
nicht eingenommen	837 / 1,108 (76%)	271 / 1,108 (24%)			1,085 / 1,141 (95%)	56 / 1,141 (4.9%)		

Medikament	DTC-Status		M-Stadium		p-value ²	q-value ³	
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹	0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹			
Citalopram			0.2	>0.9		0.10	>0.9
eingenommen	7 / 12 (58%)	5 / 12 (42%)			12 / 14 (86%)	2 / 14 (14%)	
nicht eingenommen	841 / 1,109 (76%)	268 / 1,109 (24%)			1,086 / 1,141 (95%)	55 / 1,141 (4.8%)	
Enoxaparin-Natrium			0.6	>0.9		0.010	>0.9
eingenommen	9 / 13 (69%)	4 / 13 (31%)			13 / 16 (81%)	3 / 16 (19%)	
nicht eingenommen	839 / 1,108 (76%)	269 / 1,108 (24%)			1,085 / 1,139 (95%)	54 / 1,139 (4.7%)	
Lercanidipin			0.8	>0.9		0.8	>0.9
eingenommen	11 / 14 (79%)	3 / 14 (21%)			14 / 15 (93%)	1 / 15 (6.7%)	
nicht eingenommen	837 / 1,107 (76%)	270 / 1,107 (24%)			1,084 / 1,140 (95%)	56 / 1,140 (4.9%)	
Selen			0.033	>0.9		0.7	>0.9
eingenommen	14 / 14 (100%)	0 / 14 (0%)			13 / 14 (93%)	1 / 14 (7.1%)	
nicht eingenommen	834 / 1,107 (75%)	273 / 1,107 (25%)			1,085 / 1,141 (95%)	56 / 1,141 (4.9%)	
Calcium			0.4	>0.9		0.004	0.5
eingenommen	11 / 13 (85%)	2 / 13 (15%)			11 / 14 (79%)	3 / 14 (21%)	
nicht eingenommen	837 / 1,108 (76%)	271 / 1,108 (24%)			1,087 / 1,141 (95%)	54 / 1,141 (4.7%)	
Fluticason			0.2	>0.9		0.6	>0.9
eingenommen	11 / 12 (92%)	1 / 12 (8.3%)			12 / 13 (92%)	1 / 13 (7.7%)	
nicht eingenommen	837 / 1,109 (75%)	272 / 1,109 (25%)			1,086 / 1,142 (95%)	56 / 1,142 (4.9%)	

Medikament	DTC-Status		M-Stadium					
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³	0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³
Nebivolol			0.040	>0.9			0.7	>0.9
eingenommen	13 / 13 (100%)	0 / 13 (0%)			13 / 14 (93%)	1 / 14 (7.1%)		
nicht eingenommen	835 / 1,108 (75%)	273 / 1,108 (25%)			1,085 / 1,141 (95%)	56 / 1,141 (4.9%)		
Escitalopram			0.4	>0.9			0.4	>0.9
eingenommen	7 / 11 (64%)	4 / 11 (36%)			11 / 11 (100%)	0 / 11 (0%)		
nicht eingenommen	841 / 1,110 (76%)	269 / 1,110 (24%)			1,087 / 1,144 (95%)	57 / 1,144 (5.0%)		
Amitriptylin			0.4	>0.9			0.6	>0.9
eingenommen	7 / 11 (64%)	4 / 11 (36%)			11 / 12 (92%)	1 / 12 (8.3%)		
nicht eingenommen	841 / 1,110 (76%)	269 / 1,110 (24%)			1,087 / 1,143 (95%)	56 / 1,143 (4.9%)		
Losartan			0.7	>0.9			0.5	>0.9
eingenommen	8 / 10 (80%)	2 / 10 (20%)			9 / 10 (90%)	1 / 10 (10%)		
nicht eingenommen	840 / 1,111 (76%)	271 / 1,111 (24%)			1,089 / 1,145 (95%)	56 / 1,145 (4.9%)		
Opi Pramol			0.2	>0.9			0.7	>0.9
eingenommen	12 / 13 (92%)	1 / 13 (7.7%)			13 / 14 (93%)	1 / 14 (7.1%)		
nicht eingenommen	836 / 1,108 (75%)	272 / 1,108 (25%)			1,085 / 1,141 (95%)	56 / 1,141 (4.9%)		
Apixaban			0.5	>0.9			0.6	>0.9
eingenommen	10 / 12 (83%)	2 / 12 (17%)			12 / 13 (92%)	1 / 13 (7.7%)		
nicht eingenommen	838 / 1,109 (76%)	271 / 1,109 (24%)			1,086 / 1,142 (95%)	56 / 1,142 (4.9%)		

Medikament	DTC-Status		M-Stadium					
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³	0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³
Insulin glargin			0.2	>0.9			0.6	>0.9
eingenommen	12 / 13 (92%)	1 / 13 (7.7%)			12 / 13 (92%)	1 / 13 (7.7%)		
nicht eingenommen	836 / 1,108 (75%)	272 / 1,108 (25%)			1,086 / 1,142 (95%)	56 / 1,142 (4.9%)		
Sitagliptin			0.8	>0.9			0.5	>0.9
eingenommen	8 / 11 (73%)	3 / 11 (27%)			10 / 11 (91%)	1 / 11 (9.1%)		
nicht eingenommen	840 / 1,110 (76%)	270 / 1,110 (24%)			1,088 / 1,144 (95%)	56 / 1,144 (4.9%)		
Beclomethason			>0.9	>0.9			0.080	>0.9
eingenommen	9 / 12 (75%)	3 / 12 (25%)			11 / 13 (85%)	2 / 13 (15%)		
nicht eingenommen	839 / 1,109 (76%)	270 / 1,109 (24%)			1,087 / 1,142 (95%)	55 / 1,142 (4.8%)		
Insulin			0.3	>0.9			0.5	>0.9
eingenommen	9 / 10 (90%)	1 / 10 (10%)			10 / 10 (100%)	0 / 10 (0%)		
nicht eingenommen	839 / 1,111 (76%)	272 / 1,111 (24%)			1,088 / 1,145 (95%)	57 / 1,145 (5.0%)		
Budesonid			0.3	>0.9			0.5	>0.9
eingenommen	9 / 10 (90%)	1 / 10 (10%)			10 / 10 (100%)	0 / 10 (0%)		
nicht eingenommen	839 / 1,111 (76%)	272 / 1,111 (24%)			1,088 / 1,145 (95%)	57 / 1,145 (5.0%)		
Jod			0.2	>0.9			0.5	>0.9
eingenommen	6 / 10 (60%)	4 / 10 (40%)			10 / 10 (100%)	0 / 10 (0%)		
nicht eingenommen	842 / 1,111 (76%)	269 / 1,111 (24%)			1,088 / 1,145 (95%)	57 / 1,145 (5.0%)		

Medikament	DTC-Status		M-Stadium					
	negative, N = 848 ¹	positive, N = 273 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³	0, N = 1,098 ¹	1, N = 57 ¹	p-va- lue ²	q-va- lue ³
Letrozol			0.5	>0.9			0.6	>0.9
eingenommen	8 / 12 (67%)	4 / 12 (33%)			11 / 12 (92%)	1 / 12 (8.3%)		
nicht eingenommen	840 / 1,109 (76%)	269 / 1,109 (24%)			1,087 / 1,143 (95%)	56 / 1,143 (4.9%)		
¹ n / N (%)								
² Pearson's Chi-squared test								
³ False discovery rate correction for multiple testing								

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1 GRUPPIERUNG DER EINGENOMMENEN PRÄPARATE ZU WIRKSTOFFGRUPPEN	33
TABELLE 2 ÜBERSICHT ÜBER DAS PATIENTINNENKOLLEKTIV: KLINIKOPATHOLOGISCHE PARAMETER UND DIE VIER WIRKSTOFFGRUPPEN DER ARBEITSHYPOTHESE VS. DTC-STATUS BZW. M-STADIUM (UNIVARIAT)	40
TABELLE 3 INTERAKTIONSTERMS DES "BASIC INTERACTION MODELS" (DTC-STATUS)	43
TABELLE 4 INTERAKTIONSTERMS DES "BRUTE FORCE MODELS" (DTC-STATUS)	44
TABELLE 5 INTERAKTIONSTERMS DES "BASIC INTERACTION MODELS" (M-STADIUM)	46
TABELLE 6 INTERAKTIONSTERMS DES "BRUTE FORCE MODELS" (M-STADIUM)	46
TABELLE 7 LOG. REGRESSIONSMODELLE: DTC-STATUS IN ABHÄNGIGKEIT DER KLINIKOPATHOLOGISCHEN PARAMETER (ANOVA-VERGLEICH)	59
TABELLE 8 LOG. REGRESSIONSMODELL M ₅ : DTC-STATUS IN ABHÄNGIGKEIT DER NEOADJUVANZ, DES T-, N- UND M-STADIUMS, DES GRADINGS UND DES PR-STATUS (MULTIVARIAT)	60
TABELLE 9 LOG. REGRESSIONSMODELLE: M-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT DER KLINIKOPATHOLOGISCHEN PARAMETER (ANOVA-VERGLEICH)	62
TABELLE 10 LOG. REGRESSIONSMODELL M ₁₀ : M-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT DES DTC-STATUS UND DES T- UND N-STADIUMS (MULTIVARIAT)	62
TABELLE 11 METASTASENFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT KLINIKOPATHOLOGISCHER PARAMETER	64
TABELLE 12 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT KLINIKOPATHOLOGISCHER PARAMETER	66
TABELLE 13 HÄUFIGKEIT DER EINGENOMMENEN PRÄPARATE	65
TABELLE 14 HÄUFIGKEIT DER EINGENOMMENEN WIRKSTOFFGRUPPEN	69
TABELLE 15 ÜBERSICHT DER VIER WIRKSTOFFGRUPPEN DER ARBEITSHYPOTHESE IM HINBLICK AUF DEN DTC-STATUS UND DAS M-STADIUM (UNIVARIAT)	70
TABELLE 16 LOG. REGRESSIONSMODELLE INCL. CONFUNDER UND DER VIER ZU UNTERSUCHENDEN WIRKSTOFFGRUPPEN (DTC-STATUS)	79
TABELLE 17 LOG. REGRESSIONSMODELL M ₁₅ : DTC-STATUS IN ABHÄNGIGKEIT EINER DURCHGEFÜHRTEN NEOADJUVANZ, DES T- UND M-STADIUMS, DES GRADINGS UND DER EINNAHME DER VIER ZU UNTERSUCHENDEN WIRKSTOFFGRUPPEN (MULTIVARIAT)	80
TABELLE 18 LOG. REGRESSIONSMODELLE INCL. CONFUNDER UND DER VIER ZU UNTERSUCHENDEN WIRKSTOFFGRUPPEN (M-STADIUM)	81
TABELLE 19 LOG. REGRESSIONSMODELL M ₂₀ : M-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT DES T- UND N-STADIUMS, DES DTC-STATUS UND DER EINNAHME DER VIER ZU UNTERSUCHENDEN WIRKSTOFFGRUPPEN (MULTIVARIAT)	82
TABELLE 20 COX-REGRESSION: METASTASENFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER EINNAHME EINES PRÄPARATS AUS GENANNTEN WIRKSTOFFGRUPPEN	83
TABELLE 21 COX-REGRESSION: GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER EINNAHME VON PPI, ANTIKOAGULANTIEN UND TAH	84
TABELLE 22 WEITERE WIRKSTOFFGRUPPEN VS. DTC-STATUS / M-STADIUM (UNIVARIAT)	89
TABELLE 23 WEITERE MEDIKAMENTE VS. DTC-STATUS / M-STADIUM (UNIVARIAT)	90
TABELLE 24 LOG. REGRESSIONSMODELLE INCL. CONFUNDER UND DER EINNAHME VON NSAR, DIURETIKA UND OPIOIDEN (M-STADIUM)	92
TABELLE 25 LOG. REGRESSIONSMODELL M ₂₄ : M-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT DES T- UND N-STADIUMS, DES DTC-STATUS UND DER EINNAHME VON NSAR, DIURETIKA UND OPIOIDEN	93
TABELLE 26 LOG. REGRESSIONSMODELLE INCL. CONFUNDER UND DER EINNAHME VON TORASEMID, SELEN UND NEBIVOLOL (DTC-STATUS)	94
TABELLE 27 LOG. REGRESSIONSMODELL M ₂₈ : DTC-STATUS IN ABHÄNGIGKEIT DER DURCHFÜHRUNG EINER NEOADJUVANZ, DES T- UND M-STADIUMS, DES GRADINGS UND DER EINNAHME VON SELEN, NEBIVOLOL UND TORASEMID	94
TABELLE 28 LOG. REGRESSIONSMODELLE INCL. CONFUNDER UND DER EINNAHME VON TORASEMID, CALCIUM, ENOXAPARIN-NATRIUM UND KALIUM (M-STADIUM)	95
TABELLE 29 LOG. REGRESSIONSMODELL M ₃₃ : M-STADIUM IN ABHÄNGIGKEIT DES T- UND N-STADIUMS, DES DTC-STATUS, DER EINNAHME VON IMMUNSUPPRESSIVA UND DER EINNAHME VON TORASEMID, CALCIUM, ENOXAPARIN-NATRIUM UND KALIUM	96
TABELLE 30 COX-REGRESSION: METASTASENFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER EINNAHME EINES PRÄPARATS AUS GENANNTEN WIRKSTOFFGRUPPEN	97

TABELLE 31 COX-REGRESSION: METASTASENFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER EINNAHME EINES DER GENANNTEN PRÄPARATE	97
TABELLE 32 COX-REGRESSION: GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER EINNAHME EINES PRÄPARATS AUS GENANNTEN WIRKSTOFFGRUPPEN	99
TABELLE 33 COX-REGRESSION: GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER EINNAHME EINES DER GENANNTEN PRÄPARATE	100
TABELLE 34 ÜBERSICHT ALLER VON ≥ 10 PATIENTINNEN EINGENOMMENER WIRKSTOFFGRUPPEN IM HINBLICK AUF DEN DTC-STATUS UND DAS M-STADIUM.....	114
TABELLE 35 ÜBERSICHT ALLER VON ≥ 10 PATIENTINNEN EINGENOMMENER PRÄPARATE IM HINBLICK AUF DEN DTC-STATUS UND DAS M-STADIUM	119

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1 VERGLEICH DER MODELLE "BASIC MODEL", "BASIC INTERACTION MODEL" UND "BRUTE FORCE MODEL" IM HINBLICK AUF DEN DTC-STATUS; PUNKTE: MEDIAN, STRICHE: STANDARDABWEICHUNG	45
ABBILDUNG 2 VERGLEICH DER MODELLE "BASIC MODEL", "BASIC INTERACTION MODEL" UND "BRUTE FORCE MODEL" IM HINBLICK AUF DAS M-STADIUM; PUNKTE: MEDIAN, STRICHE: STANDARDABWEICHUNG	47
ABBILDUNG 3 HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES ALTERS	48
ABBILDUNG 4 MENOPAUSENSTATUS VS. DTC-STATUS (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	49
ABBILDUNG 5 MENOPAUSENSTATUS VS. M-STADIUM (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	49
ABBILDUNG 6 NEOADJUVANZ VS. DTC-STATUS (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	50
ABBILDUNG 7 NEOADJUVANZ VS. M-STADIUM (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	50
ABBILDUNG 8 GRADING VS. DTC-STATUS (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	51
ABBILDUNG 9 GRADING VS. M-STADIUM (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	51
ABBILDUNG 10 HISTOLOGIE VS. DTC-STATUS (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	52
ABBILDUNG 11 HISTOLOGIE VS. M-STADIUM (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	52
ABBILDUNG 12 T-STADIUM VS. DTC-STATUS (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	53
ABBILDUNG 13 T-STADIUM VS. M-STADIUM (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	53
ABBILDUNG 14 N-STADIUM VS. DTC-STATUS (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	54
ABBILDUNG 15 N-STADIUM VS. M-STADIUM (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	54
ABBILDUNG 16 M-STADIUM VS. DTC-STATUS (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	55
ABBILDUNG 17 ER-STATUS VS. DTC-STATUS (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	56
ABBILDUNG 18 ER-STATUS VS. M-STADIUM (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	56
ABBILDUNG 19 PR-STATUS VS. DTC-STATUS (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	56
ABBILDUNG 20 PR-STATUS VS. M-STADIUM (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	56
ABBILDUNG 21 HER2-STATUS VS. DTC-STATUS (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	58
ABBILDUNG 22 HER2-STATUS VS. M-STADIUM (Y IN ABSOLUTER HÄUFIGKEIT)	58
ABBILDUNG 23 METASTASENFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DES N-STADIUMS	65
ABBILDUNG 24 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DES N-STADIUMS	67
ABBILDUNG 25 EINNAHME VON PPI VS DTC-STATUS: PPI NICHT EINGENOMMEN	71
ABBILDUNG 26 EINNAHME VON PPI VS M-STADIUM: PPI NICHT EINGENOMMEN	71
ABBILDUNG 27 EINNAHME VON PPI VS. DTC-STATUS: PPI EINGENOMMEN	71
ABBILDUNG 28 EINNAHME VON PPI VS. M-STADIUM: PPI EINGENOMMEN	71
ABBILDUNG 29 EINNAHME VON THROMBOZYTENAGGR.- HEMMER VS. DTC-STATUS: MED. NICHT EINGENOMMEN	73
ABBILDUNG 30 EINNAHME VON THROMBOZYTENAGGR.- HEMMER VS. M-STADIUM: MED. NICHT EINGENOMMEN	73
ABBILDUNG 31 EINNAHME VON THROMBOZYTENAGGR.- HEMMER VS. DTC-STATUS: MED. EINGENOMMEN	73
ABBILDUNG 32 EINNAHME VON THROMBOZYTENAGGR.- HEMMER VS. M-STADIUM: MED. EINGENOMMEN	73
ABBILDUNG 33 EINNAHME VON ANTIKOAGULANTIEN VS. DTC-STATUS: KEINE ANTIKOAGULANTIEN EINGENOMMEN	75
ABBILDUNG 34 EINNAHME VON ANTIKOAGULANTIEN VS. M-STADIUM: KEINE ANTIKOAGULANTIEN EINGENOMMEN	75
ABBILDUNG 35 EINNAHME VON ANTIKOAGULANTIEN VS. DTC-STATUS: ANTIKOAGULANTIEN EINGENOMMEN	75
ABBILDUNG 36 EINNAHME VON ANTIKOAGULANTIEN VS. M-STADIUM: ANTIKOAGULANTIEN EINGENOMMEN	75
ABBILDUNG 37 EINNAHME VON IMMUNSUPPRESSIVA VS. DTC-STATUS: KEINE IMMUNSUPPRESSIVA EINGENOMMEN	77
ABBILDUNG 38 EINNAHME VON IMMUNSUPPRESSIVA VS. M-STADIUM: KEINE IMMUNSUPPRESSIVA EINGENOMMEN	77
ABBILDUNG 39 EINNAHME VON IMMUNSUPPRESSIVA VS. DTC-STATUS: IMMUNSUPPRESSIVA EINGENOMMEN	77
ABBILDUNG 40 EINNAHME VON IMMUNSUPPRESSIVA VS. M-STADIUM: IMMUNSUPPRESSIVA EINGENOMMEN	77
ABBILDUNG 41 METASTASENFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER EINNAHME VON PPI	83
ABBILDUNG 42 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER EINNAHME VON ANTIKOAGULANTIEN	84
ABBILDUNG 43 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER EINNAHME VON THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMERN	85
ABBILDUNG 44 METASTASENFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER EINNAHME VON NEBIVOLOL	98
ABBILDUNG 45 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER EINNAHME VON DIURETIKA	99
ABBILDUNG 46 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER EINNAHME VON TORASEMID	100
ABBILDUNG 47 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER EINNAHME VON ENOXAPARIN-NATRIUM	101
ABBILDUNG 48 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER EINNAHME VON NEBIVOLOL	101

LITERATURVERZEICHNIS

- ABDULKAREEM, N. M., BHAT, R., POWELL, R. T., CHIKERMANE, S., YANDE, S., TRINH, L., ABDELNASSER, H. Y., TABASSUM, M., RUIZ, A., SOBIESKI, M., NGUYEN, N. D., PARK, J. H., JOHNSON, C. A., KAIPPARETTU, B. A., BOND, R. A., JOHNSON, M., STEPHAN, C. & TRIVEDI, M. V. 2022. Screening of GPCR drugs for repurposing in breast cancer. *Front Pharmacol*, 13, 1049640.
- AGOSTINETTO, E., LOSURDO, A., NADER-MARTA, G., SANTORO, A., PUNIE, K., BARROSO, R., POPOVIC, L., SOLINAS, C., KOK, M., DE AZAMBUJA, E. & LAMBERTINI, M. 2022. Progress and pitfalls in the use of immunotherapy for patients with triple negative breast cancer. *Expert Opin Investig Drugs*, 31, 567-591.
- AHMED, S., SAMI, A. & XIANG, J. 2015. HER2-directed therapy: current treatment options for HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer*, 22, 101-116.
- ALGRA, A. M. & ROTHWELL, P. M. 2012. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol*, 13, 518-27.
- ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE E.V. 2020. *Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma* [Online]. Available: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma> [Accessed October 23, 2020].
- BAGCHI, S., YUAN, R. & ENGLEMAN, E. G. 2021. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu Rev Pathol*, 16, 223-249.
- BARDIA, A., EBBERT, J. O., VIERKANT, R. A., LIMBURG, P. J., ANDERSON, K., WANG, A. H., OLSON, J. E., VACHON, C. M. & CERHAN, J. R. 2007. Association of aspirin and nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs with cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst*, 99, 881-9.
- BATES, J. P., DERAKHSHANDEH, R., JONES, L. & WEBB, T. J. 2018. Mechanisms of immune evasion in breast cancer. *BMC Cancer*, 18, 556.
- BEATSON, G. T. 1911. The Treatment of Inoperable Carcinoma of the Female Mamma. *Glasgow Med J*, 76, 81-87.
- BELLONE, M., CALCINOTTO, A., FILIPAZZI, P., DE MILITO, A., FAIS, S. & RIVOLTINI, L. 2013. The acidity of the tumor microenvironment is a mechanism of immune escape that can be overcome by proton pump inhibitors. *Oncoimmunology*, 2, e22058.
- BENS, A., CRONIN-FENTON, D., DEHLENDORFF, C., JENSEN, M. B., EJLERTSEN, B., KROMAN, N., FRIIS, S. & MELLEMKJAER, L. 2019. Nonaspirin NSAIDs and contralateral breast cancer risk. *Int J Cancer*, 144, 1243-1250.
- BLAMEY, R. W., BATES, T., CHETTY, U., DUFFY, S. W., ELLIS, I. O., GEORGE, D., MALLON, E., MITCHELL, M. J., MONYPENNY, I., MORGAN, D. A., MACMILLAN, R. D., PATNICK, J. & PINDER, S. E. 2013. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer*, 49, 2294-302.
- BORGEN, E., NAUME, B., NESLAND, J. M., KVALHEIM, G., BEISKE, K., FODSTAD, Ø., DIEL, I., SOLOMAYER, E. F., THEOCHAROUS, P., COOMBES, R. C., SMITH, B. M., WUNDER, E., MAROLLEAU, J. P., GARCIA, J. & PANTEL, K. 1999. Standardization of the immunocytochemical detection of cancer cells in BM and blood: I. establishment of objective criteria for the evaluation of immunostained cells. *Cytotherapy*, 1, 377-388.
- BOSETTI, C., ROSATO, V., GALLUS, S., CUZICK, J. & LA VECCHIA, C. 2012. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol*, 23, 1403-15.
- BRAGA, C., LA VECCHIA, C., NEGRI, E., FRANCESCHI, S. & PARPINEL, M. 1997. Intake of selected foods and nutrients and breast cancer risk: an age- and menopause-specific analysis. *Nutr Cancer*, 28, 258-63.
- BRAUN, S., VOGL, F. D., NAUME, B., JANNI, W., OSBORNE, M. P., COOMBES, R. C., SCHLIMOK, G., DIEL, I. J., GERBER, B., GEBAUER, G., PIERGA, J.-Y., MARTH, C., ORUZIO, D., WIEDSWANG, G., SOLOMAYER, E.-F., KUNDT, G., STROBL, B., FEHM, T., WONG, G. Y. C., BLISS, J., VINCENT-SALOMON, A. & PANTEL, K. 2005. A Pooled Analysis of Bone Marrow Micrometastasis in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 353, 793-802.

- CAO, Y., WILLETT, W. C., RIMM, E. B., STAMPFER, M. J. & GIOVANNUCCI, E. L. 2015. Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies. *Bmj*, 351, h4238.
- CAVALIERI, E. L. & ROGAN, E. G. 2012. The etiology and prevention of breast cancer. *Drug Discov Today Dis Mech*, 9, e55-e69.
- CHEANG, M. C., CHIA, S. K., VODUC, D., GAO, D., LEUNG, S., SNIDER, J., WATSON, M., DAVIES, S., BERNARD, P. S., PARKER, J. S., PEROU, C. M., ELLIS, M. J. & NIELSEN, T. O. 2009. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 101, 736-50.
- CHEN, Y. C., PRABHU, K. S. & MASTRO, A. M. 2013. Is selenium a potential treatment for cancer metastasis? *Nutrients*, 5, 1149-68.
- CHIU, S. Y., DUFFY, S., YEN, A. M., TABÁR, L., SMITH, R. A. & CHEN, H. H. 2010. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19, 1219-28.
- CHLEBOWSKI, R. T., JOHNSON, K. C., KOOPERBERG, C., PETTINGER, M., WACTAWSKI-WENDE, J., ROHAN, T., ROSSOUW, J., LANE, D., O'SULLIVAN, M. J., YASMEEN, S., HIATT, R. A., SHIKANY, J. M., VITOLINS, M., KHANDEKAR, J. & HUBBELL, F. A. 2008. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 100, 1581-91.
- COLE, B. F., GELBER, R. D., GELBER, S., COATES, A. S. & GOLDBIRSCHE, A. 2001. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised clinical trials with quality-adjusted survival analysis. *Lancet*, 358, 277-86.
- COMBS, G. F., JR. & GRAY, W. P. 1998. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol Ther*, 79, 179-92.
- COMMITTEE N.C.E. 2015. Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer: national clinical guideline no. 7.
- COOGAN, P. F., STROM, B. L. & ROSENBERG, L. 2009. Diuretic use and the risk of breast cancer. *J Hum Hypertens*, 23, 216-8.
- DARBY, S., MCGALE, P., CORREA, C., TAYLOR, C., ARRIAGADA, R., CLARKE, M., CUTTER, D., DAVIES, C., EWERTZ, M., GODWIN, J., GRAY, R., PIERCE, L., WHELAN, T., WANG, Y. & PETO, R. 2011. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, 378, 1707-16.
- 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.
- DE PEDRO, M., BAEZA, S., ESCUDERO, M. T., DIERSSEN-SOTOS, T., GÓMEZ-ACEBO, I., POLLÁN, M. & LLORCA, J. 2015. Effect of COX-2 inhibitors and other non-steroidal inflammatory drugs on breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 149, 525-36.
- DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT. 2017. *Brustkrebs - Ursachen und Risikofaktoren* [Online]. Available: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/ursachen-und-risikofaktoren.html> [Accessed October 20, 2020].
- DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, D. K., AWMF, 2019. S3 Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.
- DIEL, I. J., KAUFMANN, M., COSTA, S. D., HOLLE, R., VON MINCKWITZ, G., SOLOMAYER, E. F., KAUL, S. & BASTERT, G. 1996. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl Cancer Inst*, 88, 1652-8.
- DING, D. C., SUNG, F. C., CHEN, W., WANG, J. H. & LIN, S. Z. 2020. Proton pump inhibitors reduce breast cancer risk in gastric ulcer patients: A population-based cohort study. *Breast J*, 26, 474-478.
- EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG) 2005. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365, 1687-717.
- EL-BAYOUMY, K. 2001. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat Res*, 475, 123-39.
- 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.

- EOM, C. S., PARK, S. M., MYUNG, S. K., YUN, J. M. & AHN, J. S. 2011. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med*, 9, 257-67.
- FALANGA, A. 2004. The effect of anticoagulant drugs on cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2, 1263-1265.
- FALANGA, A. & MARCHETTI, M. 2007. Heparin in tumor progression and metastatic dissemination. *Semin Thromb Hemost*, 33, 688-94.
- FALANGA, A. & PICCIOLI, A. 2005. Effect of anticoagulant drugs in cancer. *Curr Opin Pulm Med*, 11, 403-7.
- FEHM, T., BRAUN, S., MULLER, V., JANNI, W., GEBAUER, G., MARTH, C., SCHINDLBECK, C., WALLWIENER, D., BORGES, E., NAUME, B., PANTEL, K. & SOLOMAYER, E. 2006. A concept for the standardized detection of disseminated tumor cells in bone marrow from patients with primary breast cancer and its clinical implementation. *Cancer*, 107, 885-92.
- FITZPATRICK, A. L., DALING, J. R., FURBERG, C. D., KRONMAL, R. A. & WEISSFELD, J. L. 1997. Use of calcium channel blockers and breast carcinoma risk in postmenopausal women. *Cancer*, 80, 1438-47.
- FRANKLYN, J., BETTERIDGE, J., HOLDER, R., DAYKIN, J., LILLEY, J. & SHEPPARD, M. 1994. Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 41, 425-32.
- GEBAUER, G., FEHM, T., MERKLE, E., BECK, E. P., LANG, N. & JÄGER, W. 2001. Epithelial cells in bone marrow of breast cancer patients at time of primary surgery: clinical outcome during long-term follow-up. *J Clin Oncol*, 19, 3669-74.
- GIULIANO, A. E., CONNOLLY, J. L., EDGE, S. B., MITTENDORF, E. A., RUGO, H. S., SOLIN, L. J., WEAVER, D. L., WINCHESTER, D. J. & HORTOBAGYI, G. N. 2017. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67, 290-303.
- GLADYSHEV, V. N. & HATFIELD, D. L. 1999. Selenocysteine-containing proteins in mammals. *J Biomed Sci*, 6, 151-60.
- GLYNN, S. A., PRUEITT, R. L., RIDNOUR, L. A., BOERSMA, B. J., DORSEY, T. M., WINK, D. A., GOODMAN, J. E., YFANTIS, H. G., LEE, D. H. & AMBS, S. 2010. COX-2 activation is associated with Akt phosphorylation and poor survival in ER-negative, HER2-positive breast cancer. *BMC Cancer*, 10, 626.
- GOLDHIRSCH, A., WOOD, W. C., COATES, A. S., GELBER, R. D., THÜRLIMANN, 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.
- GONZÁLEZ-PÉREZ, A., RONQUIST, G. & GARCÍA RODRÍGUEZ, L. A. 2004. Breast cancer incidence and use of antihypertensive medication in women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 13, 581-5.
- HAMMOND, M. E., HAYES, D. F., DOWSETT, M., ALLRED, D. C., HAGERTY, K. L., BADVE, S., FITZGIBBONS, P. L., FRANCIS, G., GOLDSTEIN, N. S., HAYES, M., HICKS, D. G., LESTER, S., LOVE, R., MANGU, P. B., MCSHANE, L., MILLER, K., OSBORNE, C. K., PAIK, S., PERLMUTTER, J., RHODES, A., SASANO, H., SCHWARTZ, J. N., SWEEP, F. C., TAUBE, S., TORLAKOVIC, E. E., VALENSTEIN, P., VIALE, G., VISSCHER, D., WHEELER, T., WILLIAMS, R. B., WITTLIFF, J. L. & WOLFF, A. C. 2010. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*, 134, e48-72.
- HANAHAN, D. & WEINBERG, R. A. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57-70.
- HANAHAN, D. & WEINBERG, R. A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144, 646-74.
- HANNA, F. W., PETTIT, R. J., AMMARI, F., EVANS, W. D., SANDEMAN, D. & LAZARUS, J. H. 1998. Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 48, 229-34.
- HARRIS, R. E., ALSHAFIE, G. A., ABOU-ISSA, H. & SEIBERT, K. 2000. Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor. *Cancer Res*, 60, 2101-3.
- HARTKOPF, A. D., TARAN, F.-A., WALLWIENER, M., HAHN, M., BECKER, S., SOLOMAYER, E.-F., BRUCKER, S. Y., FEHM, T. N. & WALLWIENER, D. 2014. Prognostic relevance of disseminated tumour cells from the bone marrow of early stage breast cancer patients – Results from a large single-centre analysis. *European Journal of Cancer*, 50, 2550-2559.

- HE, X., ZHONG, M., ZHANG, Q., AIERKEN, N., CUI, L., XING, Z. & LEI, K. 2022. Thyrotropin suppression therapy using levothyroxine does not negatively affect breast cancer prognosis. *Cancer Treat Res Commun*, 31, 100525.
- HOFBAUER, L. C., BOZEC, A., RAUNER, M., JAKOB, F., PERNER, S. & PANTEL, K. 2021. Novel approaches to target the microenvironment of bone metastasis. *Nat Rev Clin Oncol*, 18, 488-505.
- HOLMES, M. D., CHEN, W. Y., LI, L., HERTZMARK, E., SPIEGELMAN, D. & HANKINSON, S. E. 2010. Aspirin intake and survival after breast cancer. *J Clin Oncol*, 28, 1467-72.
- HOLMES, M. D., OLSSON, H., PAWITAN, Y., HOLM, J., LUNDHOLM, C., ANDERSSON, T. M., ADAMI, H. O., ASKLING, J. & SMEDBY, K. E. 2014. Aspirin intake and breast cancer survival - a nation-wide study using prospectively recorded data in Sweden. *BMC Cancer*, 14, 391.
- HUGH, J., HANSON, J., CHEANG, M. C., NIELSEN, T. O., PEROU, C. M., DUMONTET, C., REED, J., KRAJEWSKA, M., TREILLEUX, I., RUPIN, M., MAGHERINI, E., MACKAY, J., MARTIN, M. & VOGEL, C. 2009. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol*, 27, 1168-76.
- IHRAIZ, W. G., AHRAM, M. & BARDAWEEL, S. K. 2020. Proton pump inhibitors enhance chemosensitivity, promote apoptosis, and suppress migration of breast cancer cells. *Acta Pharm*, 70, 179-190.
- IKUSHIMA, S., ONO, R., FUKUDA, K., SAKAYORI, M., AWANO, N. & KONDO, K. 2016. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Jpn J Clin Oncol*, 46, 204-8.
- INWALD, E. C., KLINKHAMMER-SCHALKE, M., HOFSTÄDTER, F., ZEMAN, F., KOLLER, M., GERSTENHAUER, M. & ORTMANN, O. 2013. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat*, 139, 539-52.
- IP, C. & LISK, D. J. 1997. Modulation of phase I and phase II xenobiotic-metabolizing enzymes by selenium-enriched garlic in rats. *Nutr Cancer*, 28, 184-8.
- JIANG, C., GANTHER, H. & LU, J. 2000. Monomethyl selenium--specific inhibition of MMP-2 and VEGF expression: implications for angiogenic switch regulation. *Mol Carcinog*, 29, 236-50.
- KATALINIC, A., EISEMANN, N., KRAYWINKEL, K., NOFTZ, M. R. & HÜBNER, J. 2020. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer*, 147, 709-718.
- KAUFMANN, M., HORTOBAGYI, G. N., GOLDBIRSCHE, A., SCHOLL, S., MAKRIS, A., VALAGUSSA, P., BLOHMER, J.-U., EIERMANN, W., JACKESZ, R., JONAT, W., LEBEAU, A., LOIBL, S., MILLER, W., SEEBER, S., SEMIGLAZOV, V., SMITH, R., SOUCHON, R., STEARNS, V., UNTCH, M. & MINCKWITZ, G. V. 2006. Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 1940-1949.
- KESSE-GUYOT, E., BERTRAI, S., DUPERRAY, B., ARNAULT, N., BAR-HEN, A., GALAN, P. & HERCBERG, S. 2007. Dairy products, calcium and the risk of breast cancer: results of the French SU.VI.MAX prospective study. *Ann Nutr Metab*, 51, 139-45.
- KLEIN, C. A., BLANKENSTEIN, T. J. F., SCHMIDT-KITTLER, O., PETRONIO, M., POLZER, B., STOECKLEIN, N. H. & RIETHMÜLLER, G. 2002. Genetic heterogeneity of single disseminated tumour cells in minimal residual cancer. *The Lancet*, 360, 683-689.
- KREBSREGISTERDATEN. 2019. *Brustkrebs (Mammakarzinom)* [Online]. Available: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html> [Accessed 04.04. 2020].
- KUCHENBAECKER, K. B., HOPPER, J. L., BARNES, D. R., PHILLIPS, K. A., MOOIJ, T. M., ROOS-BLOM, M. J., JERVIS, S., VAN LEEUWEN, F. E., MILNE, R. L., ANDRIEU, N., GOLDFAR, D. E., TERRY, M. B., ROOKUS, M. A., EASTON, D. F., ANTONIOU, A. C., MCGUFFOG, L., EVANS, D. G., BARROWDALE, D., FROST, D., ADLARD, J., ONG, K. R., IZATT, L., TISCHKOWITZ, M., EELES, R., DAVIDSON, R., HODGSON, S., ELLIS, S., NOGUES, C., LASSET, C., STOPPA-LYONNET, D., FRICKER, J. P., FAIVRE, L., BERTHET, P., HOONING, M. J., VAN DER KOLK, L. E., KETS, C. M., ADANK, M. A., JOHN, E. M., CHUNG, W. K., ANDRULIS, I. L., SOUTHEY, M., DALY, M. B., BUYS, S. S., OSORIO, A., ENGEL, C., KAST, K., SCHMUTZLER, R. K., CALDES, T., JAKUBOWSKA, A., SIMARD, J., FRIEDLANDER, M. L., MCLACHLAN, S. A., MACHACKOVA, E., FORETOVA, L., TAN, Y. Y., SINGER, C. F., OLAH, E., GERDES, A. M., ARVER, B. & OLSSON, H. 2017. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama*, 317, 2402-2416.

- KUNKLER, I. H., WILLIAMS, L. J., JACK, W. J., CAMERON, D. A. & DIXON, J. M. 2015. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 16, 266-73.
- LA VIGNERA, S., VICARI, E., TUMINO, S., CIOTTA, L., CONDORELLI, R., VICARI, L. O. & CALOGERO, A. E. 2008. L-thyroxin treatment and post-menopausal osteoporosis: relevance of the risk profile present in clinical history. *Minerva Ginecol*, 60, 475-84.
- LAKHANI, S. R., ELLIS, I. O., SCHNITT, S., TAN, P. H. & VAN DE VIJVER, M. 2012. WHO Classification of Tumours of the Breast.
- LARGENT, J. A., MCELIGOT, A. J., ZIOGAS, A., REID, C., HESS, J., LEIGHTON, N., PEEL, D. & ANTON-CULVER, H. 2006. Hypertension, diuretics and breast cancer risk. *J Hum Hypertens*, 20, 727-32.
- LEHMANN, B. D., BAUER, J. A., CHEN, X., SANDERS, M. E., CHAKRAVARTHY, A. B., SHYR, Y. & PIETENPOL, J. A. 2011. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*, 121, 2750-67.
- LETAVAYOVÁ, L., VLČKOVÁ, V. & BROZMANOVÁ, J. 2006. Selenium: From cancer prevention to DNA damage. *Toxicology*, 227, 1-14.
- LEVI, F., PASCHE, C., LUCCHINI, F. & LA VECCHIA, C. 2001. Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *Int J Cancer*, 91, 260-3.
- MA, S., GUO, C., SUN, C., HAN, T., ZHANG, H., QU, G., JIANG, Y., ZHOU, Q. & SUN, Y. 2021. Aspirin Use and Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies from 1989 to 2019. *Clin Breast Cancer*, 21, 552-565.
- MANSI, J. L., GOGAS, H., BISS, J. M., GAZET, J.-C., BERGER, U. & COOMBES, R. C. 1999. Outcome of primary-breast-cancer patients with micrometastases: a long-term follow-up study. *The Lancet*, 354, 197-202.
- MARTIN, T. A., DAS, T., MANSEL, R. E. & JIANG, W. G. 2007. Enhanced tight junction function in human breast cancer cells by antioxidant, selenium and polyunsaturated lipid. *J Cell Biochem*, 101, 155-66.
- MCCORMACK, V. A. & DOS SANTOS SILVA, I. 2006. Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15, 1159-1169.
- MCCULLOUGH, M. L., RODRIGUEZ, C., DIVER, W. R., FEIGELSON, H. S., STEVENS, V. L., THUN, M. J. & CALLE, E. E. 2005. Dairy, calcium, and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14, 2898-904.
- MEUILLET, E., STRATTON, S., PRASAD CHERUKURI, D., GOULET, A. C., KAGEY, J., PORTERFIELD, B. & NELSON, M. A. 2004. Chemoprevention of prostate cancer with selenium: an update on current clinical trials and preclinical findings. *J Cell Biochem*, 91, 443-58.
- MICHAELS, L. 1964. CANCER INCIDENCE AND MORTALITY IN PATIENTS HAVING ANTICOAGULANT THERAPY. *The Lancet*, 284, 832-835.
- MITTENDORF, E. A., PHILIPS, A. V., MERIC-BERNSTAM, F., QIAO, N., WU, Y., HARRINGTON, S., SU, X., WANG, Y., GONZALEZ-ANGULO, A. M., AKCAKANAT, A., CHAWLA, A., CURRAN, M., HWU, P., SHARMA, P., LITTON, J. K., MOLLDREM, J. J. & ALATRASH, G. 2014. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res*, 2, 361-70.
- MOJA, L., TAGLIABUE, L., BALDUZZI, S., PARMELLI, E., PISTOTTI, V., GUARNERI, V. & D'AMICO, R. 2012. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, Cd006243.
- MURPHY, E. & WILLIAMS, G. R. 2004. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 61, 285-98.
- NEGRI, E., LA VECCHIA, C., FRANCESCHI, S., D'AVANZO, B., TALAMINI, R., PAPPALÀ, M., FERRARONI, M., FILIBERTI, R., MONTELLA, M., FALCINI, F., CONTI, E. & DECARLI, A. 1996. Intake of selected micronutrients and the risk of breast cancer. *Int J Cancer*, 65, 140-4.
- NEUHOUSER, M. L., ARAGAKI, A. K., PRENTICE, R. L., MANSON, J. E., CHLEBOWSKI, R., CARTY, C. L., OCHS-BALCOM, H. M., THOMSON, C. A., CAAN, B. J., TINKER, L. F., URRUTIA, R. P., KNUDTSON, J. & ANDERSON, G. L. 2015. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*, 1, 611-21.

- NGAMRUENGPHONG, S., LEONTIADIS, G. I., RADHI, S., DENTINO, A. & NUGENT, K. 2011. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*, 106, 1209-18; quiz 1219.
- NUEVO-TAPIOLES, C., SANTACATTERINA, F., STAMATAKIS, K., NÚÑEZ DE ARENAS, C., GÓMEZ DE CEDRÓN, M., FORMENTINI, L. & CUEZVA, J. M. 2020. Coordinate β -adrenergic inhibition of mitochondrial activity and angiogenesis arrest tumor growth. *Nat Commun*, 11, 3606.
- NZGG 2009. Management of Early Breast Cancer. Evidence-based Best Practice Guideline. *New Zealand Guidelines Group (NZGG)*.
- OBRAĐOVIĆ, M. M. S., HAMELIN, B., MANEVSKI, N., COUTO, J. P., SETHI, A., COISSIEUX, M. M., MÜNST, S., OKAMOTO, R., KOHLER, H., SCHMIDT, A. & BENTIRES-ALJ, M. 2019. Glucocorticoids promote breast cancer metastasis. *Nature*, 567, 540-544.
- PANTEL, K., BRAKENHOFF, R. H. & BRANDT, B. 2008. Detection, clinical relevance and specific biological properties of disseminating tumour cells. *Nat Rev Cancer*, 8, 329-40.
- PATERGNANI, S., DANESE, A., BOUHAMIDA, E., AGUIARI, G., PREVIATI, M., PINTON, P. & GIORGI, C. 2020. Various Aspects of Calcium Signaling in the Regulation of Apoptosis, Autophagy, Cell Proliferation, and Cancer. *Int J Mol Sci*, 21.
- PEROU, C. M., SØRLIE, T., EISEN, M. B., VAN DE RIJN, M., JEFFREY, S. S., REES, C. A., POLLACK, J. R., ROSS, D. T., JOHNSEN, H., AKSLEN, L. A., FLUGE, Ø., PERGAMENSCHIKOV, A., WILLIAMS, C., ZHU, S. X., LØNNING, P. E., BØRRESEN-DALE, A.-L., BROWN, P. O. & BOTSTEIN, D. 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406, 747-752.
- PETRELLI, F., VIALE, G., CABIDDU, M. & BARNI, S. 2015. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 153, 477-491.
- POTISCHMAN, N., SWANSON, C. A., COATES, R. J., GAMMON, M. D., BROGAN, D. R., CURTIN, J. & BRINTON, L. A. 1999. Intake of food groups and associated micronutrients in relation to risk of early-stage breast cancer. *Int J Cancer*, 82, 315-21.
- PRAT, A., CHEANG, M. C., MARTÍN, M., PARKER, J. S., CARRASCO, E., CABALLERO, R., TYLDESLEY, S., GELMON, K., BERNARD, P. S., NIELSEN, T. O. & PEROU, C. M. 2013. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*, 31, 203-9.
- PRESS, M. F., SLAMON, D. J., FLOM, K. J., PARK, J., ZHOU, J. Y. & BERNSTEIN, L. 2002. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol*, 20, 3095-105.
- R CORE TEAM, R. D. C. T. 2022. R: A language and environment for statistical computing.: R Foundation for Statistical Computing.
- RHIEM, K. & SCHMUTZLER, R. K. 2015. Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms. *Der Onkologe*, 21, 202-210.
- RICKLES, F. R. & FALANGA, A. 2001. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res*, 102, V215-24.
- ROTHWELL, P. M., FOWKES, F. G., BELCH, J. F., OGAWA, H., WARLOW, C. P. & MEADE, T. W. 2011. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 377, 31-41.
- ROTHWELL, P. M., PRICE, J. F., FOWKES, F. G., ZANCHETTI, A., RONCAGLIONI, M. C., TOGNONI, G., LEE, R., BELCH, J. F., WILSON, M., MEHTA, Z. & MEADE, T. W. 2012. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*, 379, 1602-12.
- SHAMBERGER, R. J. & FROST, D. V. 1969. Possible protective effect of selenium against human cancer. *Can Med Assoc J*, 100, 682.
- SINHA, R. & EL-BAYOUMY, K. 2004. Apoptosis is a critical cellular event in cancer chemoprevention and chemotherapy by selenium compounds. *Curr Cancer Drug Targets*, 4, 13-28.
- SØRENSEN, H. T., FRIIS, S., NØRGÅRD, B., MELLEMKJÆR, L., BLOT, W. J., MCLAUGHLIN, J. K., EKBOM, A. & BARON, J. A. 2003. Risk of cancer in a large cohort of nonaspirin NSAID users: a population-based study. *Br J Cancer*, 88, 1687-92.
- SØRLIE, T., PEROU, C. M., TIBSHIRANI, R., AAS, T., GEISLER, S., JOHNSEN, H., HASTIE, T., EISEN, M. B., VAN DE RIJN, M., JEFFREY, S. S., THORSEN, T., QUIST, H., MATESE, J. C., BROWN, P. O., BOTSTEIN,

- D., LØNNING, P. E. & BØRRESEN-DALE, A. L. 2001. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 10869-74.
- STATISTISCHES BUNDESAMT. 2018. *Häufigste weibliche Todesursachen* [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Grafik/Interaktiv/haeufigste-todesursachen-weiblich.html> [Accessed October 20, 2020].
- STEWART, M. S., DAVIS, R. L., WALSH, L. P. & PENCE, B. C. 1997. Induction of differentiation and apoptosis by sodium selenite in human colonic carcinoma cells (HT29). *Cancer Lett*, 117, 35-40.
- TAYLOR, S., SPUGNINI, E. P., ASSARAF, Y. G., AZZARITO, T., RAUCH, C. & FAIS, S. 2015. Microenvironment acidity as a major determinant of tumor chemoresistance: Proton pump inhibitors (PPIs) as a novel therapeutic approach. *Drug Resist Updat*, 23, 69-78.
- THONG, B. K. S., IMA-NIRWANA, S. & CHIN, K. Y. 2019. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *Int J Environ Res Public Health*, 16.
- TRAPANI, D., RAJASEKAR, A. K. A. & MATHEW, A. 2019. More options for adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: How to choose wisely? *Int J Cancer*, 145, 2901-2906.
- TVINGSHOLM, S. A., DEHLENDORFF, C., ØSTERLIND, K., FRIIS, S. & JÄÄTTELÄ, M. 2018. Proton pump inhibitor use and cancer mortality. *Int J Cancer*, 143, 1315-1326.
- VOLMER, L., KOCH, A., MATOVINA, S., DANNEHL, D., WEISS, M., WELKER, G., HAHN, M., ENGLER, T., WALLWIENER, M., WALTER, C. B., OBERLECHNER, E., BRUCKER, S. Y., PANTEL, K. & HARTKOPF, A. 2022. Neoadjuvant Chemotherapy of Patients with Early Breast Cancer Is Associated with Increased Detection of Disseminated Tumor Cells in the Bone Marrow. *Cancers (Basel)*, 14.
- WANG, H., YANG, X., ZHANG, Z. & XU, H. 2003. Both calcium and ROS as common signals mediate Na(2)SeO(3)-induced apoptosis in SW480 human colonic carcinoma cells. *J Inorg Biochem*, 97, 221-30.
- WIEDSWANG, G., BORGES, E., KÅRESEN, R., KVALHEIM, G., NESLAND, J. M., QVIST, H., SCHLICHTING, E., SAUER, T., JANBU, J., HARBITZ, T. & NAUME, B. 2003. Detection of isolated tumor cells in bone marrow is an independent prognostic factor in breast cancer. *J Clin Oncol*, 21, 3469-78.
- WITTEKIND, C. 2017. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*, Wiley-VCH.
- WU, C. C., YU, Y. Y., YANG, H. C., NGUYEN, P. A., POLY, T. N., ISLAM, M. M., IQBAL, U., KHAN, H. A. A., WANG, Y. C., CHENG, Y. T., LI, Y. C. & JIAN, W. S. 2018. Levothyroxine use and the risk of breast cancer: a nation-wide population-based case-control study. *Arch Gynecol Obstet*, 298, 389-396.
- XIE, Y., WANG, M., XU, P., DENG, Y., ZHENG, Y., YANG, S., WU, Y., ZHAI, Z., ZHANG, D., LI, N., WANG, N., CHENG, J. & DAI, Z. 2021. Association Between Antihypertensive Medication Use and Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*, 12, 609901.
- XU, R., YAN, Y., ZHENG, X., ZHANG, H., CHEN, W., LI, H. & DONG, Z. 2022. Aspirin suppresses breast cancer metastasis to lung by targeting anoikis resistance. *Carcinogenesis*, 43, 104-114.
- YE, X., LIU, H., WU, C., QIN, Y., ZANG, J., GAO, Q., ZHANG, X. & HE, J. 2011. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 23, 794-800.
- YU, E. W., BAUER, S. R., BAIN, P. A. & BAUER, D. C. 2011. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med*, 124, 519-26.
- ZHAO, Y., ZHANG, D., GUO, Y., LU, B., ZHAO, Z. J., XU, X. & CHEN, Y. 2021. Tyrosine Kinase ROR1 as a Target for Anti-Cancer Therapies. *Front Oncol*, 11, 680834.
- ZHOU, B., HUANG, Y., LI, H., SUN, W. & LIU, J. 2016. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int*, 27, 339-47.

ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Andreas Hartkopf (Ärztlicher Direktor Forschungsinstitut für Frauengesundheit) und Dr. Vincent Walter (Arzt in Weiterbildung, Universitäts-Hautklinik Tübingen) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Andreas Hartkopf und Dr. Vincent Walter.

Die statistische Auswertung erfolgte nach anfänglicher Beratung durch das Institut für Biometrie und Anleitung durch Dr. Vincent Walter durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 27.07.2023