

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe (Direktor: Prof. Dr. med.  
Nicolai Maass) im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

# Überlebensrate von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom nach molekularen Subgruppen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde einer Doktorin der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Lina Nugent

aus Hamburg

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Christoph Mundhenke

2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med Christoph Langer

Tag der mündlichen Prüfung: 27.09.2018

Mündlicher Prüfer: Prof. Dr. Norbert Arnold

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 23.07.2018

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis .....	II
Tabellenverzeichnis .....	III
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Das metastasierte Mammakarzinom .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Entstehungstheorien zur Metastasierung.....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren .....</b>	<b>3</b>
1.4.1 Definition.....	3
1.4.2 Klinische Bedeutung.....	4
<b>1.5 Genetische Subtypen.....</b>	<b>6</b>
<b>1.6 Diagnostik.....</b>	<b>7</b>
<b>1.7 Lokalisation der Metastasen.....</b>	<b>8</b>
<b>1.8 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms .....</b>	<b>8</b>
1.8.1 Die endokrine Therapie .....	9
1.8.2 Chemotherapie .....	10
1.8.3 Operativ.....	10
1.8.4 Gezielte Therapien.....	11
1.8.5 Therapie der Metastasen.....	11
1.8.6 Therapie der molekularen Subtypen.....	12
<b>2. Fragestellung und Zielsetzung.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Material und Methoden.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2 Einschlusskriterien .....</b>	<b>16</b>
<b>3.2 Datenerfassung.....</b>	<b>17</b>
<b>3.3 Statistische Methoden .....</b>	<b>18</b>
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>20</b>
<b>4.1 Übersicht der molekularen Subtypen.....</b>	<b>20</b>
4.1.1 Grading innerhalb der Subtypen.....	21
4.1.2 Rezeptorstatus innerhalb der Subtypen .....	22
4.1.3 Alter innerhalb der Subtypen .....	24
4.1.4 Progressanzahl innerhalb der Subtypen.....	26
4.1.5 Überleben innerhalb der Subtypen.....	27
<b>4.2 Überblick der Therapien nach Erstmetastasierung.....</b>	<b>34</b>
4.2.1 Überleben abhängig von der Therapie.....	35
<b>4.3 Übersicht primär vs. sekundär metastasiert .....</b>	<b>39</b>
4.3.1 Altersunterschied bei Erstmetastasierung primär vs. sekundär .....	39
4.3.2 Überleben primär vs. sekundär metastasiert.....	40
<b>4.4 Altersverteilung .....</b>	<b>43</b>
4.4.1 bei Erstdiagnose .....	43
4.4.2 bei Erstmetastasierung.....	45
<b>4.5 Lokalisation der Metastasen.....</b>	<b>46</b>
4.5.1 Erstmetastasierung.....	46
4.5.2 2. Fernmetastasen.....	46

4.5.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Anzahl und Lokalisation der Metastasen .....	47
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>48</b>
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>58</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>XIII</b>

# Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AI	Aromatase Inhibitor
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
c-src	Tyrosinkinase Src
CTC	Zirkulierende Tumorzellen
DNA	deoxyribonucleic acid
ED	Erstdiagnose
ESO	European Society of Oncology
ER	Östrogenrezeptor
et al.	und andere
FISH	Fluoreszenz In Situ Hybridisierung
HER2	Human Epidermal Growth Factor
MBC	Metastatic Breast Cancer
met.	metastasiert
OS	Overall Survival = Gesamtüberleben
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Progesteronrezeptor
Tab.	Tabelle
ras	rat sarcoma = Proto-Onkogen
UICC	Union internationale contre le cancer
uPA	Urokinase Typ Plasminogen Aktivator

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der molekularen Subgruppen in Prozentzahlen .....	20
Abbildung 2: Prozentuales Verteilungsmuster des Gratings innerhalb der Subgruppen.....	22
Abbildung 3: Verteilung des Rezeptorstatus als Säulendiagramm .....	24
Abbildung 4: Darstellung über die Altersverteilung bei Erstdiagnose innerhalb der Subtypen...	25
Abbildung 5: Verteilungsmuster der Progressanzahlen innerhalb der Subtypen .....	26
Abbildung 6: Kaplan Meyer Kurve über das OS der Patientinnen nach Erstmetastasierung innerhalb der Subtypen.....	29
Abbildung 7: Kaplan Meyer Kurve über das PFS der molekularen Subtypen zwischen Erst-und Zweitmetastasierung.....	31
Abbildung 8: Kaplan Meyer Kurve über das DFS der molekularen Subtypen zwischen Erstdiagnose und Metastasierung .....	33
Abbildung 9: Kreisdiagramm mit prozentualer Übersicht der Therapielinien .....	34
Abbildung 10: Kaplan Meyer Kurve über das OS nach Erstmetastasierung bei unterschiedlichen Therapielinien.....	36
Abbildung 11: Kaplan Meyer Kurve über das PFS nach Erstmetastasierung bei unterschiedlichen Therapielinien.....	38
Abbildung 12: Altersverteilung: primär vs. sekundär metastasiert .....	39
Abbildung 13: Kaplan Meier Kurve über das OS nach erster Metastasierung bei primär und sekundär met. Pat.....	41
Abbildung 14: Kaplan Meier Kurve für das PFS zwischen primärer und sekundärer Metastasierung .....	43
Abbildung 16: Altersverteilung bei Erstmetastasierung als Diagramm .....	45
Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der Lokalisation der Erstmetastasierung .....	46
Abbildung 18: Prozentuale Verteilung der Lokalisation der Folgemetastasen .....	46

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der molekularen Subtypen (modifiziert nach Goldhirsch et al.) 45 .....	6
Tabelle 2 : AGO Empfehlungen zur Chemotherapie bei MBC.....	10
Tabelle 3 <sup>80</sup> : Therapieempfehlung abhängig vom molekularem Subtyp.....	13
Tabelle 4: Übersicht der molekularen Subtypen in Zahlen .....	20
Tabelle 5: Übersicht der Anzahl der Differenzierungsgrade der Tumore.....	21
Tabelle 6: Übersicht des Gradings innerhalb der molekularen Subtypen.....	21
Tabelle 7: Übersicht des ER- Status im Gesamtkollektiv.....	22
Tabelle 8: Verteilung des ER-Status innerhalb der molekularen Subtypen.....	23
Tabelle 9: Übersicht des Progesteronrezeptorstatus im Gesamtkollektiv.....	23
Tabelle 10: Verteilung des PR-Status innerhalb der molekularen Subtypen.....	23
Tabelle 11: Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung innerhalb der molekularen Subtypen.....	24
Tabelle 12: Kruskal-Wallis-Test zur Ermittlung eines signifikanten Zusammenhangs zwischen Alter bei Erstdiagnose innerhalb der Subtypen.....	25
Tabelle 13: Darstellung der Anzahl der Progressverläufe der Pat. im Vergleich der unterschiedlichen Subtypen.....	26
Tabelle 14: Kruskal-Wallis-Test zur Ermittlung eines signifikanten Zusammenhangs zwischen Progressanzahl innerhalb der Subtypen.....	27
Tabelle 15: Anzahl der Pat. zur Berechnung des OS nach Erstmetastasierung innerhalb der Subtypen .....	27
Tabelle 16: mittleres und medianes Gesamtüberleben (Monate) nach Erstmetastasierung innerhalb der Subtypen.....	28
Tabelle 17: Gesamtüberleben (Monate) nach Erstmetastasierung bei 25%, 50% und 75% des Gesamtkollektivs innerhalb der Subtypen .....	28
Tabelle 18: Log Rank Test zum Vergleich des OS innerhalb der Subtypen .....	28
Tabelle 19: Anzahl der Pat. zur Berechnung des PFS zwischen Erst- und Zweitmetastasierung innerhalb der Subtypen.....	30
Tabelle 20: mittleres und medianes PFS (Monate) innerhalb der Subtypen.....	30
Tabelle 21: PFS (Monate) bei 25%, 50% und 75% des Gesamtkollektivs innerhalb der Subtypen	30
Tabelle 22: Log Rank Test zum Vergleich des PFS innerhalb der Subtypen .....	31
Tabelle 23: Anzahl der Pat. zur Berechnung des DFS zwischen Diagnose und Metastasierung innerhalb der Subtypen.....	32
Tabelle 24: mittleres und medianes DFS (Monate) innerhalb der Subtypen .....	32
Tabelle 25:DFS (Monate) bei 25%, 50% und 75% des Gesamtkollektivs innerhalb der Subtypen.	32
Tabelle 26: Log Rank Test zum Vergleich des DFS innerhalb der Subtypen.....	33
Tabelle 27: Einteilung nach unterschiedlichen Therapieformen nach Erstmetastasierung .....	34
Tabelle 28: Anzahl der Pat. nach Therapielinien unterteilt für das OS nach Erstmetastastasierung.....	35

Tabelle 29: mittleres und medianes OS (Monate) nach Unterteilung der Therapielinien .....	35
Tabelle 30: OS (Monate) bei 25%, 50% und 75% des Gesamtkollektivs nach Unterteilung der Therapielinien.....	35
Tabelle 31: Log Rank- Test zum Vergleich des OS innerhalb der Therapielinien.....	36
Tabelle 32: Anzahl der Pat. nach Therapielinien unterteilt für das PFS zwischen Erst-und Zweitmetastasierung.....	37
Tabelle 33: mittlere und mediane PFS (Monate) nach Unterteilung der Therapielinien.....	37
Tabelle 34: OS (Monate) bei 25%, 50% und 75% des Gesamtkollektivs nach Unterteilung der Therapielinien.....	37
Tabelle 35: Log Rank- Test zum Vergleich des OS innerhalb der Therapielinien.....	38
Tabelle 36: Übersicht der primär und sekundär met. Pat. ....	39
Tabelle 37: mittlere und mediane Alter der primär und sekundär met. Pat.....	39
Tabelle 38: T-Test zur Signifikanzmessung des Alters der primär und sekundär met. Pat. zueinander.....	40
Tabelle 39: Anzahl der primär und sekundär met. Pat. zur Berechnung des OS.....	40
Tabelle 40: mittlere und mediane OS bei primär und sekundär met. Pat.....	41
Tabelle 41: OS (Monate) bei 25%, 50% und 75% der primär und sekundär met. Pat. ....	41
Tabelle 42: Log Rank- Test zum Vergleich des OS bei primär und sekundär met. Pat .....	41
Tabelle 43: Anzahl der primär und sekundär met. Pat. zur Berechnung des PFS.....	42
Tabelle 44: mittlere und mediane PFS bei primär und sekundär met. Pat.....	42
Tabelle 45: PFS (Monate) bei 25%, 50% und 75% der primär und sekundär met. Pat.....	42
Tabelle 46: : Log Rank- Test zum Vergleich des PFS bei primär und sekundär met. Pat.....	43
Abbildung 15: Altersverteilung bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms als Diagramm.....	44
Tabelle 47: Altersverteilung bei Erstdiagnose .....	44
Tabelle 48: mittleres und medianes Alter bei Erstdiagnose .....	44
Tabelle 49: mitterles und medianes Alter bei Erstmetastasierung .....	45
Tabelle 50: Grundlage für Cox-Regressionlsanalyse zum OS abhängig von Lokalisation und Anzahl der Met.....	47
Tabelle 51: Übersicht der erfassten Merkmale in dieser Arbeit.....	60



# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist mit 30,8 % aller Tumoren deutschlandweit bei Frauen die häufigste Krebsneuerkrankung und mit 16,7% auch die häufigste Krebstodesursache. Jedes Jahr erkranken rund 70.000 Frauen in Deutschland an Brustkrebs; dies entspricht einer Erkrankungsrate von 117 auf 100 000 Frauen und bedeutet, dass etwa jede 8.-10. Frau in ihrem Leben ein Karzinom der Brustdrüse entwickelt.<sup>1</sup> Laut Statistischem Bundesamt wurden 2013 18.009 Todesfälle verzeichnet. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Frauen mit Brustkrebs hat sich seit Beginn der 1960er von 63% auf 90% im Jahr 2011 verbessert.<sup>2</sup> Generell zählt das steigende Alter zu den wichtigsten Risikofaktoren der Erkrankung mit einem mittleren Erkrankungsalter von 64 Jahren. Dennoch ist im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen jede vierte Frau bei Diagnosestellung unter 55 und jede zehnte unter 45.<sup>3</sup>

## 1.2 Das metastasierte Mammakarzinom

Der metastasierte Brustkrebs betrifft nicht nur ein Organ, sondern ist vielmehr als eine systemische Erkrankung anzusehen, die einen chronischen Krankheitsverlauf zeigt.<sup>4</sup> Bis zu 30% der Patienten mit einem Mammakarzinom entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen<sup>5 6</sup> und etwa 5% sind bereits zum Diagnosezeitpunkt metastasiert.<sup>7</sup> Die 5-Jahres-Überlebensrate bei primär metastasierten Patienten liegt durchschnittlich bei 25 %, wobei in Abhängigkeit vom Alter die <50 Jährigen mit 35% eine etwas höhere Überlebensrate aufweisen.<sup>2</sup> Weitere Faktoren, welche die mittlere Überlebensrate nach Metastasierung beeinflussen, sind die Lokalisation und Tumorbiologie.<sup>8,9</sup>

### 1.3 Entstehungstheorien zur Metastasierung

Die Bildung von Metastasen gehört zu den Hauptursachen von Morbidität und Mortalität bei Patienten mit malignen Tumorerkrankungen.<sup>10</sup> Lange Zeit galt die Annahme, dass der klassische Metastasierungsprozess nur eine Abfolge zusammenhängender Ausbreitungsmechanismen sei, bei denen sich die malignen Zellen vom Primärtumor lösen, sich lokal ausbreiten, ins Gefäß- und Lymphsystem eindringen, sich weiter verbreiten und schließlich im Zielorgan vermehren.<sup>11,12</sup> Doch bis heute sind alle diese Mechanismen immer noch nicht genau belegt, sodass weitere Erklärungsmodelle Beachtung fanden.

Laut der Theorie von *Nowell*<sup>13</sup>, dem klonalen Selektionsmodell, erlangt nur ein geringer Teil des Primärtumors durch somatische Mutationen im späten Krankheitsverlauf die Eigenschaft zu metastasieren. *Weiss* hingegen besagt, dass alle Tumorzellen die gleiche Fähigkeit besitzen Metastasen zu bilden, aber aufgrund von epigenetischen Veränderungen sich nur ein kleiner Teil weiter ausbreiten würde.<sup>14</sup> Das Gen Transfer Model wiederum vermutet, dass die Metastasen nicht vom Primärtumor abstammen sondern durch DNA Veränderungen in zirkulierenden Stammzellen nahe des Zielorgans entstehen.<sup>15</sup> Seit den 1990er Jahren gibt es viele weitere Studien, die zeigen, dass Genexpressionsanalysen von Tumorzellen helfen zu differenzieren, ob der Primärtumor eine höhere Metastasierungswahrscheinlichkeit besitzt.<sup>16</sup> Darauf basierend beruht die Theorie, dass sich das Metastasierungsverhalten bereits während der Initialphase der Karzinomentstehung herausbildet und somit auch im Zusammenhang mit der primären Tumorigenese stehen könnte.<sup>17</sup> All die bisher genannten Modelle vertreten die Meinung, dass hauptsächlich der Primärtumor, die Metastasierungswahrscheinlichkeit reguliert.

Der biologische Prozess ist jedoch weitaus komplexer und beinhaltet die bereits von Paget im 19. Jahrhundert beschriebene Seed and Soil Theorie, die sowohl die Zellen des Primärtumors, als auch die Zellen des Blutsystems und des Zielorgans in den Metastasierungsprozess miteinbezieht.<sup>18</sup> Daraus ergeben sich bestimmte Subpopulationen von Tumorzellen, die eine unterschiedliche Affinität unter anderem gegenüber Knochen-<sup>19</sup>, Lunge-<sup>20</sup>, Leber<sup>21</sup> oder neuralem Gewebe<sup>22</sup> aufweisen und dorthin bevorzugt metastasieren.

Anfang des 21. Jahrhunderts stellten *Bernards und Weinberg* die Hypothese auf, dass die Fähigkeit Metastasen auszubilden sich besonders in der frühen Tumorgenese ausbilde. Sie begründeten ihre Annahme mit molekularpathologischen Prozessen, die durch unterschiedliche Kombinationen veränderter Gene eine Neigung zu oder einen Schutz vor einer Metastasierung hätten.<sup>17</sup> Bestärkt wird diese These dadurch, dass Proto-Onkogene wie *ras*, *HER2* und *c-src*, die für die Tumorbildung wichtig sind, ebenfalls in Metastasen gefunden wurden<sup>23</sup> und anders herum mehrere Proteasen, wie der Urokinase- Typ Plasminogen Aktivator (uPA) und Metalloproteasen nicht nur für die Metastasierung, sondern auch in der frühen Tumorbildung eine Rolle spielen.<sup>24</sup>

Aktuellere Studien zeigen, dass bei der Ausbildung des Primarius und der Ausbreitung der Metastasen Interaktionen mit den Stroma Zellen des Tumors bedeutend sind und aufgrund dieser Voraussetzung auch auf Ebene der Keimbahnen die Metastasierung in Form eines „genetischen Prädispositionsmodells“ beeinflusst werden kann.<sup>25</sup> Trifft dieses zu, so würden bestimmte genetische Beschaffenheiten, unabhängig von anderen Tumoreigenschaften, die Ausbreitung von Metastasen begünstigen. Eindeutig nachgewiesen ist dies jedoch noch nicht.<sup>26</sup> Bei der Heterogenität dieser Krankheit wäre es nicht überraschend anzunehmen, dass eine Kombination und Abfolge mehrerer Kaskaden bei der Bildung von Metastasen involviert ist.

## 1.4 Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren

### 1.4.1 Definition

Laut aktueller Empfehlungen der AGO Kommission Mamma zum Mammakarzinom ist ein prognostischer Faktor ein Parameter, der bei Erstdiagnose vorliegt und sofern keine weitere Therapie erfolgt, mit dem krankheitsfreien oder dem Gesamtüberleben korreliert ist. Ein prädiktiver Faktor hingegen ist ein Parameter, der die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine bestimmte Therapie bestimmt.<sup>27</sup>

### 1.4.2 Klinische Bedeutung

Durch gut validierte prognostische und prädiktive Faktoren ist der Krankheitsverlauf und Therapieerfolg besser vorhersehbar und es lässt sich eine Unter- bzw. Übertherapie vermeiden. Zwar hat sich insgesamt die Prognose von metastasierenden Brustkrebspatientinnen seit den 1990er Jahren signifikant gebessert,<sup>28</sup> der individuelle Verlauf jedoch verschlechtert sich mit Beginn der Ausbildung von Metastasen drastisch. Über 90% der Brustkrebs bedingten Mortalität entsteht durch Metastasen, die resistent gegen systemische Therapien sind.<sup>29</sup>

Trotz einer Entwicklung zu aggressiveren und z.T. auch zielgerichteten Therapieverfahren in den letzten Jahren, variiert die durchschnittliche Überlebensdauer von Patientinnen in Stadium IV nach UICC stark.<sup>30</sup> 10-15% der Brustkrebspatientinnen entwickeln innerhalb der ersten 3 Jahre nach Diagnosestellung Fernmetastasen, andererseits ist aber auch eine Metastasierung erst nach 10 Jahren nicht ungewöhnlich.<sup>31</sup> Somit besitzt eine Frau, insbesondere mit Hormonrezeptor positivem Brustkrebs langfristig das Risiko zu metastasieren. Dieses schlecht vorhersagbare klinische Verhalten der Tumorzellen, spiegelt die große Heterogenität der Krankheit wider. Zusätzlich führt das noch ungenaue Wissen über das direkte Metastasierungsrisiko z.T. zu unnötigen zytotoxischen Therapien bei Patienten.<sup>31</sup> Aus diesem Grund ist es von besonderem Interesse mögliche prognostische Faktoren genauer zu untersuchen, um früh und gezielt den Metastasierungsprozess verhindern zu können und so das bestmögliche therapeutische Ergebnis zu erzielen.

Für das Mammakarzinom im Frühstadium sind schon viele Prognosefaktoren im klinischen Alltag etabliert.<sup>32</sup> Diese werden als Staging durch Parameter wie Tumorgöße, Lymphknotenbefall und Fernmetastasenstatus erfasst und in der TNM Klassifikation nach UICC dargestellt. Das Grading erfolgt nach dem am weitesten genutzten System von *Elston und Ellis*. Es basiert auf 3 Kriterien: der Art der Drüsenbildung, der Kernmorphologie und der Mitoserate. Anhand dessen wird der Differenzierungsgrad der Tumorzellen von 1-3 bewertet, der mit 1 am besten und mit 3 am geringsten differenziert ist.<sup>33</sup> Anders als bei vielen anderen Malignomen, können Tumorzellen der Brustdrüse Hormonrezeptoren für

Östrogen und Progesteron exprimieren. Die Hormonrezeptor positiven Tumoren sind mit einer besseren Prognose vergesellschaftet, als Hormonrezeptor negative Tumore.<sup>5</sup> Auch der epidermale Wachstumsfaktor HER2 gehört zu den prognostischen Biomarkern und wird bei 15% der Mammakarzinome exprimiert.<sup>34</sup> Er greift in den Teilungszyklus der Zelle ein und wird mit einer aggressiveren Verlaufsform in Verbindung gebracht.<sup>34</sup> Obwohl nachgewiesen werden konnte, dass ein hoher Ki67-Index, ein nuklearer Marker für Zellproliferation, mit einem schlechteren Krankheitsverlauf assoziiert<sup>35</sup> und der Marker als ein verlässlicher Parameter vor allem nach neoadjuvanter Therapie anerkannt wird, empfiehlt die AGO die klinische Anwendung nur unter qualitativ kontrollierten Bedingungen.<sup>36,37</sup>

Der Plasminogen- Aktivator vom Urokinasatyp (uPA) und der Plasminogen- Aktivator- Inhibitor 1 (PAI-1) sind prospektiv als verlässliche prognostische und prädiktive Faktoren validiert worden.<sup>37</sup>

Die klinisch pathologischen Prognosefaktoren bei fortgeschrittenem Brustkrebs sind viel weniger intensiv untersucht worden als die im Frühstadium. In mehreren Studien mit Patientinnen in metastasiertem Stadium konnte eine schlechtere Prognose bei höherem Alter, geringerem Differenzierungsgrad, negativem Hormonrezeptorstatus, positivem HER2 Status und bei einem größerem Primärtumor beobachtet werden<sup>30,38,39</sup>. Bestimmte Marker, die Auskunft über die Lokalisation der Metastasierung geben sind ebenfalls rar, wenngleich gezeigt werden konnte, dass Östrogenrezeptor positive Tumore bevorzugt in die Knochen metastasieren. Invasiv lobuläre Karzinome metastasieren häufiger nach intraabdominal, gastrointestinal und ovariell.<sup>40,41</sup> Zirkulierende Tumorzellen (CTCs) im peripheren Blutkreislauf konnten mit einer vermehrten Streuung und einem höheren Progressionsrisiko assoziiert werden.<sup>42</sup> Daher wird angenommen, dass der Nachweis von CTCs ein verlässlicher Parameter für den Krankheitsverlauf bei Patientinnen mit Metastasen ist.<sup>43,44</sup> Laut aktueller Leitlinien sollten folgende prognostische und prädiktive Faktoren vor dem Einsatz einer Therapie des metastasierten Mamma Karzinoms erhoben werden<sup>27</sup>

- der Hormonrezeptorstatus für eine Hormontherapie
- der HER2-Status für eine Therapie mit Anti-HER2-Wirkstoffen

- eine Knochenmetastasierung für den Einsatz von Bisphosphonaten oder ggf. einem Rankligand-Inhibitor
- die vorausgegangene Wirkung einer chemo-endokrinen Therapie für weitere systemische und lokale Therapien
- der Performance-Status für den Effekt und die Sinnhaftigkeit einer Chemotherapie

## 1.5 Genetische Subtypen

Durch molekulare Techniken wie DNA Mikroarrays konnte sich in den letzten Jahren eine ganz neue Tumorklassifikation herausbilden. So wurden durch Genexpressionsanalysen die in Tabelle 1 dargestellten molekularen Subtypen entdeckt. Diese Einteilung öffnet Türen für neue Prognose- und Therapieverfahren, da auf molekularer Ebene viel gezielter die Tumorgenese beeinflusst werden kann. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es das unterschiedliche Verhalten dieser Subgruppen in Bezug auf den Krankheitsverlauf bei metastasierten Brustkrebspatienten zu untersuchen.

<u>Intrinsischer Subtyp</u>	<u>Klinisch-pathologische Definition</u>	<u>Erläuterungen</u>
<u>Luminal A</u>	<u>Luminal A</u> ER- und/oder PR-positiv HER2-negativ Ki-67 gering (<14%)	
<u>Luminal B</u>	<u>Luminal B (HER2-negativ)</u> ER- und/oder PR-positiv HER2-negativ Ki-67 hoch	Bei unzuverlässiger Ki-67 Bestimmung, kann auch das <u>Grading</u> hinzugezogen werden, um zwischen <u>Luminal A</u> und <u>Luminal B</u> zu unterscheiden
	<u>Luminal B (HER2-positiv)</u> ER- und/oder PR-positiv Ki-67 nicht weiter definiert HER2-positiv	
<u>Erb-B2-overexpression</u>	HER2-positiv ( <u>non-luminal</u> )	
Basal-like Typ	Triple negativ ER- und PR-negativ HER2-negativ	Ungefähr 80% Überschneidung zwischen Triple negativ und dem <u>intrinsischen</u> basal-like Typ

Tabelle 1: Einteilung der molekularen Subtypen (modifiziert nach Goldhirsch et al.) 45

## 1.6 Diagnostik

Die European Society of Oncology (ESO) gründete 2005 eine Metastatic Breast Cancer (MBC) Task Force, die 2013 Empfehlungen für das Staging und die Überwachung von Brustkrebspatienten im frühen als auch im fortgeschrittenen Stadium vorlegte.<sup>46</sup> Im Frühstadium wird laut AGO für die ersten drei Jahre nach Diagnosestellung eine körperliche Untersuchung alle drei Monate empfohlen, in den darauffolgenden zwei Jahren reicht ein sechs monatiger Abstand, danach jährlich. Monatlich wird zur Selbstuntersuchung der Brust ermutigt und zudem wird zweimal jährlich für zwei Jahre und danach jährlich eine Mammographie durchgeführt. Des Weiteren erfolgt eine Knochendichtemessung und eine Aufklärung der Patientin über den möglichen Krankheitsverlauf<sup>47</sup>. Überdurchschnittlich häufige Kontrollen und Screening Untersuchungen werden generell und vor allem bei asymptomatischen Patientinnen nicht empfohlen, da erstens kein besseres Outcome beschrieben wird und zweitens eventuelle falsch-positive Ergebnisse die Ängste der Frauen schüren könnten und unnötig die Lebensqualität beeinträchtigen würden. Obwohl es neue, individuelle und gezieltere Behandlungsmethoden gibt, die das durchschnittliche Überleben beim metastasierten Mammakarzinom verbessert haben, kann es durch bessere Screening Methoden mit früherer Diagnosestellung zu einer Vorlaufzeit Verfälschung (lead time bias) führen, die fälschlicherweise die Überlebensrate länger erscheinen lässt.<sup>48</sup>

Im Gegensatz zum heilbaren Frühstadium ist eines der Hauptziele der klinischen Überwachung und Untersuchung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms ein Gleichgewicht zwischen psychologischer und körperlicher Betreuung zu finden, das Lebenszeit und Lebensqualität optimiert. Aufgrund fehlender, randomisierter Studien über die Überwachung metastasierter Brustkrebspatienten, können die Empfehlungen der MBC Task Force nur durch Expertenmeinungen und Erfahrungen aus dem klinischen Alltag ausgesprochen werden. Bei Diagnose der Fernmetastasen sollte das initiale Staging eine komplette körperliche Untersuchung beinhalten und ein umfassendes Blutbild, das die Leber- und Nierenfunktion, den Elektrolyt- und Kalziumhaushalt und den Albuminspiegel überprüft.<sup>49</sup> Vor Therapiebeginn werden standardmäßig ein Röntgenthorax, eine Sonographie

vom Abdomen und eine Skelettszintigraphie durchgeführt.<sup>50</sup> Weitere bildgebende Verfahren erfolgen symptomorientiert.<sup>51</sup> Zudem sollte, wenn möglich, eine Biopsie der Metastase entnommen werden und auf den Hormonrezeptorstatus und HER2 Status neu untersucht werden, da molekularbiologische Unterschiede zwischen Primärtumor und Metastase nachgewiesen werden konnten. Dies dient der individuellen Therapieanpassung.<sup>52</sup> Beim Follow-up sind abhängig vom Therapie- und Krankheitsverlauf regelmäßige Reevaluationen der Lebensqualität, Blut- und Toxizitätskontrollen, sowie körperliche Untersuchungen vorgesehen. Die radiologischen Bildkontrollen werden 2-4 Monate nach Therapiebeginn auf Therapieansprechen untersucht. Es gibt keinen nachgewiesenen Nutzen für eine Therapieumstellung bevor ein Progress auftritt, solange die Therapie verträglich ist.<sup>37</sup>

Zuletzt sollte das Erhalten von Lebensqualität hervorgehoben werden, da dieses bei einer unheilbaren Krankheit wie dem fortgeschrittenen Mammakarzinom an erster Stelle steht und demnach auch eine reduziertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen in Kauf genommen werden kann.

## 1.7 Lokalisation der Metastasen

Nach den interdisziplinären S3-Leitlinien von Juni 2012 werden ossär in abnehmender Häufigkeit Wirbelkörper, proximaler Femur, Becken, Rippen, Sternum, Schädelkalotte und proximaler Humerus befallen. Als Standardscreening wird eine Skelettszintigraphie empfohlen, um das Ausmaß der Metastasierung am besten beurteilen zu können.

Mit Hilfe der Leber-sonographie werden hepatische Herde detektiert, die im Zweifel mit CT oder MRT bestätigt werden können und um Lungenmetastasen zu erkennen, wird ein Röntgenthorax in 2 Ebenen empfohlen.<sup>53</sup>

## 1.8 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Trotz verbesserter prognostischer Marker, bleibt das metastasierte Mammakarzinom weitestgehend unheilbar. Das Hauptziel der Therapie besteht darin, die Lebenszeit, bei möglichst hoher Lebensqualität, zu verlängern.<sup>54</sup> Daher wird sowohl



in Anbetracht von krankheitsbezogenen Faktoren wie krankheitsfreiem Intervall, vorangegangenes Therapieansprechen und tumorbiologischen Eigenschaften als auch von patientenbezogenen Faktoren wie Alter, Menopausen Status, und Wünsche des Patienten, gemeinsam, interdisziplinär ein individuelles Therapiekonzept erarbeitet. <sup>55</sup> Im Gegensatz zum Frühstadium, gelten für die fortgeschrittene Tumorerkrankung weniger standardisierte Therapieverfahren, sondern vielmehr individualisierte Kombinationen aus Antikörper- Chemo- und antihormoneller Therapie sowie Operation und Bestrahlung.

### 1.8.1 Die endokrine Therapie

Nach aktuellen S3- Leitlinien ist die endokrine Therapie die Therapie der Wahl bei HR positiven Tumoren. Aufgrund der geringeren Toxizität gegenüber einer zytostatischen Therapie sollte sie prinzipiell als Erstlinientherapie eingesetzt werden. <sup>56</sup> Insgesamt konnte bei positivem Rezeptorstatus eine Remission bei 60% der Patientinnen nachgewiesen werden, wobei vor allem Patientinnen nach einem langem krankheitsfreien Intervall, mit Knochen- oder Weichteilmetastasen und selbst mit singulären viszerale Metastasen von der endokrinen Therapie profitieren. <sup>49</sup> Bei gutem Ansprechen wird diese bis zum Progress durchgeführt und wenn alle Alternativen einer endokrinen Therapie ausgeschöpft sind, wird auf eine Chemotherapie umgestellt. Wegen einer insuffizienten Therapie bei negativem Hormonrezeptorstatus, einer Hirnmetastasierung und bei schnellem, aggressivem Tumorfortschreiten mit starken Symptomen ist die endokrine Therapie kontraindiziert. Auch eine kombinierte chemo-endokrine Therapie ist nicht von Vorteil. <sup>53</sup>

Prämenopausalen Frauen wird beim Fortschreiben der Erkrankung eine Kombination aus Ovarsuppression (GnRH-Analoga oder Ovariectomie) und einem Aromataseinhibitor (AI) oder Tamoxifen empfohlen. Es ist zu beachten, dass Nebenwirkungen wie Arthralgien und Myalgien, sowie osteoporotische Frakturen gehäuft auftreten können <sup>57</sup>

## 1.8.2 Chemotherapie

Da der Krankheitsverlauf beim fortgeschrittenen Brustkrebs stark variieren kann und die Metastasen eine große Heterogenität aufweisen, wird kein einheitliches zytostatisches Therapieverfahren empfohlen. Stattdessen orientiert man sich an der Lebensqualität und an vorangegangenen Therapien. Dabei sind besonders die toxischen Nebenwirkungen der Therapie entscheidend. Eine Polychemotherapie zeigt zwar höhere Remissionsraten, das Gesamtüberleben wird jedoch, im Vergleich zu Monotherapien, nicht signifikant beeinflusst.<sup>58</sup> Aufgrund dessen werden bevorzugt die besser verträglichen Monotherapien eingesetzt.<sup>58,59</sup> Bei einem ungünstigen therapeutischen Index, der Effektivität, Toxizität und Lebensqualität berücksichtigt, kann auch eine Polychemotherapie indiziert sein. Beispielsweise bei lebensbedrohlichen Metastasen und stark ausgeprägten Symptomen. Die offiziellen AGO Therapie Empfehlungen sind in Tabelle 2 dargestellt.<sup>60</sup>

mBC-HER2-negativ/HR-positiv Palliative Chemotherapie Erstlinienbehandlung*			
	Oxford		AGO
Mono-Therapie	LoE	GR	
<u>Paclitaxel</u> (q1w) (T), <u>Docetaxel</u> (q3w)	1b	A	++
<u>Doxorubicin</u> , <u>Epirubicin</u> , <u>Mitoxantron</u> (A), <u>peg. liposomales Doxorubicin</u> (Alip)	1b	A	++
<u>Vinorelbin</u>	3b	B	+
<u>Capecitabin</u>	2b	B	+
<u>Nab-Paclitaxel</u>	2b	B	+
Poly-Chemotherapie			
A+T	1b	A	++
<u>Paclitaxel</u> + <u>Capecitabin</u>	2b	B	+
<u>Docetaxel</u> + <u>Capecitabin</u> nach <u>adj. A</u>	1b	B	+
T+ <u>Gemcitabin</u> nach <u>adj. A</u>	2b	B	++
A+C oder <u>Alip</u> +C	1b	B	++
*Berücksichtigung der <u>Vorbehandlung</u> : bei ER pos. Erkrankung nur indiziert, wenn eine endokrine Therapie nicht oder nicht mehr in Frage kommt			

Tabelle 2 : AGO Empfehlungen zur Chemotherapie bei MBC

## 1.8.3 Operativ

Laut den „1st International consensus guidelines for advanced breast cancer“ von 2012<sup>49</sup> konnte in mehreren retrospektiven Studien ein Vorteil durch Entfernung

des Primärtumors bei Metastasierung gezeigt werden, um diese Annahme jedoch zu verfestigen sind dringend prospektive Studien notwendig.<sup>61,62</sup>

#### 1.8.4 Gezielte Therapien

##### *HER2-Inhibitoren*

Bei nachgewiesener Überexpression von HER2, bewirkt eine Anti-HER2 Therapie, z.B. mit Trastuzumab als Monotherapie, aber auch in Kombination mit einer Chemotherapie, eine signifikant erhöhte Überlebensrate.<sup>63</sup> Zusätzlich konnte der seit 2013 in Deutschland zugelassene HER2 Dimerisierungsinhibitor Pertuzumab ebenfalls ein längeres Überleben zeigen.<sup>64</sup> Es ist außerdem bewiesen, dass bei Hormonrezeptor positiven Patientinnen, die zusätzlich HER2 überexprimieren, eine Kombination von Aromatasehemmern und Anti HER2 Therapie die progressionsfreie Zeit verlängert.<sup>65,66</sup> Auch eine Doppelblockade mit Trastuzumab und Lapatinib konnte bereits positive Effekte auf das progressionsfreie Überleben zeigen.<sup>67</sup> Aufgrund der potentiell kardiotoxischen Nebenwirkungen, ist eine Überprüfung der Herzfunktion vor und während der Therapie erforderlich.<sup>68</sup>

##### *Antiangiogenese: VEGF-Inhibitoren*

Der VEGF- Inhibitor Bevacizumab verbessert nachweislich das therapeutische Ansprechen beim metastasierten Mamma Karzinom in Form einer Kombinationstherapie mit Paclitaxel/Docetaxel oder Capecitabine.<sup>69</sup>

#### 1.8.5 Therapie der Metastasen

##### *Skelettmastasen*

Ossäre Metastasen können radiär, operativ oder medikamentös mit Bisphosphonaten effektiv behandelt werden. Sie machen sich oft durch starke Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und pathologische Frakturen bemerkbar. Eine Möglichkeit der Symptomlinderung ist die Strahlentherapie, die mit 30Gy in 10 Fraktionen appliziert wird.<sup>70</sup> Indikation für eine Operation sind vor allem pathologische,

instabile oder drohende Frakturen. Ziel ist die Funktion und Stabilität möglichst lange zu erhalten.<sup>71</sup>

Mit Hilfe von Bisphosphonaten und Rankligand Inhibitoren kann der Hyperkalzämie bei ossärer Metastasierung, dem Fortschreiten der Metastasen und aber auch der tumorbedingten Osteoporose effektiv entgegen gewirkt werden.<sup>72 73</sup> Eine mögliche Nebenwirkung dieser Medikamente sind Kiefernekrosen. Von daher ist immer eine zahnärztliche Betreuung, besonders vor Aufnahme der Therapie, indiziert.<sup>74</sup>

### *Hirnmetastasen*

Laut AGO ist das Mamma Karzinom die zweithäufigste Ursache von Hirnmetastasen. Die steigende Inzidenz ist auf die bessere Diagnostik und gezieltere Therapie extrazerebraler Metastasen zurückzuführen.

Risikofaktoren für eine ZNS- Metastasierung sind ein negativer Östrogenrezeptorstatus, ein hohes Grading und eine HER2 Überexpression.<sup>75</sup> Es wird zwischen einem solitären und multiplen Ausbreitungsmuster unterschieden. Während eine isolierte Hirnmetastase, operativ oder radiochirurgisch behandelt werden kann, ist bei multiplen Herden eine perkutane Ganzhirnbestrahlung indiziert.<sup>76 77</sup> Eine zusätzliche Kortikoidtherapie bei perifokalem Ödem, kann die neurologische Symptomatik verbessern.

### *Viszerale Metastasen*

Im Einzelfall kann sowohl für die Leber als auch für die Lunge eine Metastasenresektion erfolgen. Voraussetzung dafür ist eine gute operative Zugänglichkeit, ein solitärer Befall und keine extrahepatische bzw. -pulmonale Manifestation. Außerdem sollte die Metastase frühestens ein Jahr nach Therapiebeginn aufgetreten sein.<sup>78</sup>

## 1.8.6 Therapie der molekularen Subtypen

Aktuelle Therapiekonzepte bestehen aus einer Kombination von klassischen klinischen Kriterien und molekularen Biomarkern.

Durch Genexpressionsanalysen können 5 unterschiedliche Subtypen unterschieden werden, für die angepasst an ihre immunhistologischen Merkmale, spezifische Therapiestrategien entwickelt wurden.<sup>79</sup> Die Einteilung der Subgruppen Luminal A, Luminal B (HER2 negativ), Luminal B (HER2 positiv), HER2-positiv und triple negativ ist in Tabelle 3 dargestellt, gemeinsam mit der Auftrittshäufigkeit und der Therapieempfehlung. Trotz nachgewiesener Effektivität der individuellen Therapie, ist beispielsweise die immunhistologische Analyse, die Luminal A und Luminal B differenziert, noch kein klinisches Standardverfahren.<sup>36</sup>

<b>Klassifikation der molekularen Subtypen anhand immunhistochemischer Faktoren und Empfehlungen für die adjuvante Therapie</b>			
<b>Molekularer Subtyp</b>	<b>Klinisch-pathologische Definition</b>	<b>Ungefähre Häufigkeit</b>	<b>Empfehlung für adjuvante Therapie</b>
<u>Luminal A</u>	ER-und/oder PR-positiv, HER2-negativ, niedrige Proliferation (Ki-67)	25 %	Endokrine Therapie
<u>Luminal B (HER2-negativ)</u>	ER-und/oder PR-positiv, HER2-negativ, hohe Proliferation (Ki-67)	45 %	Endokrine Therapie +/- Chemotherapie (risikoadaptiert)
<u>Luminal B (HER2-positiv)</u>	ER-und/oder PR-positiv, HER2-positiv	5-10%	Chemotherapie + <u>Trastuzumab</u> + endokrine Therapie
HER2-positiv	HER2-positiv, ER und PR-negativ	5-10%	Chemotherapie + <u>Trastuzumab</u>
3-fach negativer Brustkrebs (TNBC)	ER-, PR-, und HER2-negativ	5-15%	Chemotherapie

Tabelle 3<sup>80</sup>: Therapieempfehlung abhängig vom molekularem Subtyp

## 2. Fragestellung und Zielsetzung

Im Fokus dieser retrospektiven Datenanalyse steht die Betrachtung der Überlebenszeit nach Erstmetastasierung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom abhängig von angewandten Therapieverfahren sowie von allgemeinen, histopathologischen und tumorspezifischen Merkmalen. Untersucht werden sowohl das Overall Survival (OS) und das Progression Free Survival (PFS), sodass differenzierte Aussagen über den Krankheitsverlauf getroffen werden können. Das OS dient zur Einschätzung der Prognose einer Erkrankung und beschreibt in dieser Arbeit das Gesamtüberleben nach Erstmetastasierung bis zum Eintritt des Todes. Kann dieser Zeitpunkt nicht als Endereignis festgelegt werden, so wird das Datum der letzten Nachsorge in die Analyse zensiert miteinbezogen. Das PFS beschreibt den Zeitraum zwischen der Erstmetastasierung und Progress, bzw. dem Tod, abhängig davon, was zuerst eintritt. Der Progress wird als Fortschreiten der Erkrankung, in diesem Fall das Auftreten weiterer Metastasen, definiert, das eine Therapieumstellung zur Folge hat.

Diese Überlebenszeitanalysen nicht selektionierter Patientinnen sollen, bezogen auf die molekularen Subgruppen, die Erkenntnisse zur individualisierten Therapie in der Metastasierung verfestigen und einen Überblick der unterschiedlichen Therapierealitäten in den Subkollektiven geben. Zusätzlich zu den Überlebenszeitanalysen sollen deskriptive Diagramme über Alter, Lokalisation der Metastasen, Grading und Hormonstatus bei Erstmetastasierung einen Überblick über das gegenwärtige Verteilungsmuster dieser Faktoren bei den Patientinnen am UKSH Kiel verschaffen, um gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt daraus neue Therapieansätze zu entwickeln.

Durch das statistisch erfassbare univariate Log-Rank-Verfahren können mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben der Patientinnen retrospektiv erfasst werden. Die Ergebnisse werden daraufhin mit Statistiken aktueller Literaturangaben verglichen und die Parallelen oder Abweichungen zu dieser Studie erörtert.

Zusammenfassend stellen sich in dieser Arbeit folgende Schlüsselfragen: Gibt es Unterschiede im OS und PFS innerhalb der molekularen Subtypen, die signifikant die Prognose der Patientinnen beeinflussen?

In wie weit kann durch den Vergleich der unterschiedlichen Therapielinien eine Aussage über den Vorteil einer individuellen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom getroffen werden? Welche Verteilungsmuster der Merkmale der Tumore lassen sich bei den Patientinnen aus Kiel erkennen und sind diese vergleichbar mit denen aus anderen Analysen?

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

Grundlage für diese Arbeit sind Daten von Patientinnen mit Brustkrebs, die im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2013 in der Frauenklinik des UKSH Kiel aufgrund ihrer Tumorerkrankung behandelt wurden und größtenteils aus Schleswig-Holstein stammen. Vor Studienbeginn ist der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts Universität zu Kiel das übergeordnete Projekt zur „Tumorheterogenität beim Mammakarzinom“ zur Beratung vorgelegt worden (D 450/10). Es bestanden keine Einwände gegen die Durchführung der Studie. Die vorliegende Datenerhebung ist Teil des Projekts. Die Patientinnen hatten einer wissenschaftlichen Verwertung ihrer Daten zugestimmt. Dabei handelt es sich ausschließlich um Patientinnen, die in dieser Zeit primär oder sekundär metastasiert sind. Sie sind in einem Alter von 29 bis 88 Jahren (median: 62 Jahre). Alle Patientinnen erhielten eine ihrer Metastasierung entsprechende systemische Therapie, die entweder eine zytostatische, endokrine, anti-HER2-Therapie oder eine Kombination der genannten beinhaltete. 135 Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus erhielten eine endokrine Therapie, während 46 HER2 positive Frauen eine Anti-HER2 Therapie mit Trastuzumab oder Lapatinib in Kombination mit einer Chemotherapie bekamen und 120 eine alleinige Chemotherapie.

### 3.2 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterium der retrospektiven Analyse galt, dass die Patientinnen im vorgegebenen Zeitraum ein histologisch gesichertes Mammakarzinom mit Fernmetastasen aufwiesen oder die Therapie eindeutige Rückschlüsse auf die Art der Tumorerkrankung ziehen ließ. Laut aktueller TNM-Klassifikation gehören neben den Knochen, Haut, Gehirn und viszeralen Organen auch zervikale und juguläre Lymphknoten zu den Fernmetastasen. Regional begrenzte Metastasen, sowie ipsi- und kontralaterale Rezidive, wurden nicht in die Datenbank aufgenommen, da es sich hier nach der Definition nicht um Fernmetastasen handelt. In



Anbetracht der Tatsache, dass neben Alter und Geschlecht der Rezeptorstatus das prägnanteste prognostische Merkmal ist, wurden auch die Patientinnen mit unbekanntem Status ausgeschlossen. Primär- als auch sekundär metastasierte Patientinnen wurden je nach Merkmal zusammen und auch separat betrachtet, um mögliche Einflussfaktoren zu erfassen.

### 3.2 Datenerfassung

Zur Erfassung des Metastasierungsstatus wurden zunächst unter allen Mammakarzinom Patientinnen diejenigen ermittelt, die in dem beschriebenen Zeitraum eine palliative Therapieform aufgrund ihrer Metastasierung erhalten haben.

Mit Hilfe der klinikinternen Apotheke und deren Softwaresystem CATO®, das jedes verabreichte Therapieschema einem speziellen Patienten zuordnet, konnte ein Patientenkollektiv von insgesamt 373 Patientinnen identifiziert werden. Davon waren 96 bereits zum Diagnosezeitpunkt metastasiert und 251 Patientinnen entwickelten während des betrachteten Zeitraums Metastasen. Zusätzlich wurden diese Daten mit dem Tumordokumentationsprogramm ODSeasy® abgeglichen und gegebenenfalls vervollständigt. Anhand der im Klinikprozesssteuerungssystem ORBIS® dokumentierten Informationen in Form von Arztbriefen und histologischen Befunden über Krankheitslauf und Therapie der Patientinnen, wurden unterschiedliche Merkmale genauer erfasst: Das Alter bei Erstdiagnose wurde mit dem Geburts- und Diagnosedatum ermittelt. Die TNM Klassifikation nach UICC, der HER2-neu- und Hormonrezeptorstatus, sowie der Ki67 Index, der Luminal A und B Subtyp als auch das Grading konnten durch die pathologischen Befunde dokumentiert werden. Bei Unvollständigkeit der molekularen luminalen Subtypen wurden diese durch Östrogen- und Progesteronrezeptoren und dem HER2- Status eigenständig berechnet (s. Tabelle 1). Der ER und PR Status wurden vom Pathologen immunhistochemisch und die HER2 Überexpression durch in situ Hybridisierung bestimmt.

Um das OS und PFS bestimmen zu können, wurde neben dem Tag der Diagnose, der Erstmetastasierung und des Todes, jeweils der Zeitpunkt erfasst, an

dem es zum Progress der Krankheit kam. War das Todesdatum nicht vermerkt, so wurde der Tag der letzten Nachsorge dokumentiert. Als Progress wurde das Neuauftreten von Fernmetastasen definiert, das zur Folge eine Therapieumstellung bewirkte. Zudem wurde die Lokalisation der Fernmetastasen durch die Befunde der Staginguntersuchungen zeitlich genau festgehalten. Lebten Patientinnen am Ende des betrachteten Zeitraums noch oder gehörten sie der sogenannten “lost-to follow-up“- Gruppe an, wurden sie in der statistischen Auswertung als zensierte Fälle behandelt. Alle Merkmale wurden mit dem Programm Excel erfasst, verschlüsselt und bildeten dann eine Rohwertetabelle.

### 3.3 Statistische Methoden

Im Rahmen der Beschreibung des Patientenkollektivs wurde das Alter als quantitative Größen anhand von Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie den Quartilen beschreibend dargestellt und mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Dabei zeigten sich keine signifikanten Abweichungen von einer Normalverteilung, sodass die Patientinnen mit primärer und sekundärer Metastasierung mit dem t-Test für unabhängige Stichproben hinsichtlich der Altersverteilung miteinander verglichen werden konnten. Nominal und ordinal skalierte Größen wurden anhand von absoluten und prozentualen Häufigkeiten beschreibend dargestellt und zum Teil in Kontingenztafeln gegenübergestellt. Das zentrale Thema in dieser Arbeit waren Überlebenszeitanalysen, wobei zum einen das Überleben nach erster Metastasierung (hier Overall Survival) betrachtet wurde und andererseits die Zeit zwischen erster und zweiter Metastasierung (hier progressionsfreies Überleben), also ebenfalls eine Ereigniszeitanalyse mit dem Ereignis des Auftretens der zweiten Metastasierung. Es wurden dazu Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und Faktoren wie molekularer Subtyp, primäre vs. sekundäre Metastasierung und Therapie nach Erstmetastasierung mittels Log-Rang-Test auf Einflussnahme geprüft. Um den Einfluss der Metastasenanzahl und der Metastasenarten, die auch gleichzeitig in Kombination auftreten können, zu untersuchen, wurde ein Cox-Regressionsmodell gewählt.

Es wurde zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt. Eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen fand nicht statt, die Ergebnisse haben demnach explorativen und beschreibenden Charakter. Für die Durchführung der statistischen Berechnungen wurde IBM SPSS Statistics 23 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, IL) eingesetzt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Übersicht der molekularen Subtypen

		molekularer Subtyp				
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Prozente	
Gültig	Luminal A	39	10,5	13,3	13,3	
	Luminal B (HER2- negativ)	133	35,7	45,2	58,5	
	Luminal B (HER2- positiv)	50	13,4	17,0	75,5	
	HER2-positiv (non- luminal)	27	7,2	9,2	84,7	
	Triple negativ	45	12,1	15,3	100,0	
	Gesamt	294	78,8	100,0		
Fehlend	System	79	21,2			
Gesamt		373	100,0			

Tabelle 4: Übersicht der molekularen Subtypen in Zahlen

Anhand von Rezeptoreigenschaften des Tumors können die Patientinnen in 5 molekulare Subgruppen unterteilt werden. Mit 45,2 % macht die Luminal B (HER2-negativ) Gruppe den größten Anteil aus, gefolgt von Luminal B (HER2-positiv) mit 17,0%. Der Anteil von Luminal A beträgt 13,3% und der von HER2-positiv 9,2%. Bei 15,3% der Patientinnen konnte keine Expression von Rezeptoren (triple negativ) nachgewiesen werden. Diese Verteilung bezieht sich auf die Patientinnen mit nachgewiesenem Rezeptorstatus. Bei 21,2% des Kollektivs wurde der Subtyp nicht erfasst.

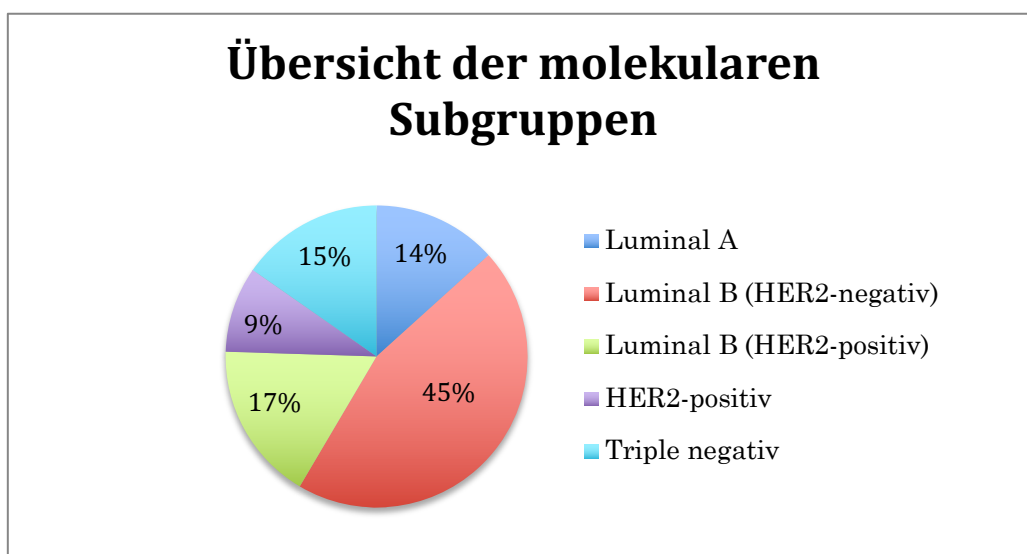


Abbildung 1: Übersicht der molekularen Subgruppen in Prozentzahlen

### 4.1.1 Grading innerhalb der Subtypen

Grading						
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Prozente	
Gültig	I	12	3,2	4,7	4,7	
	II	159	42,6	61,9	66,5	
	III	86	23,1	33,5	100,0	
	Gesamt	257	68,9	100,0		
Fehlend	System	116	31,1			
Gesamt		373	100,0			

Tabelle 5: Übersicht der Anzahl der Differenzierungsgrade der Tumore

Das Grading bestimmt den Differenzierungsgrad der Tumorzellen. 4,7% der untersuchten Zellen waren gut (I), 61,9% mäßig(II) und 33,5% schlecht(III) differenziert. Bei 31,1% konnte ein Grading nicht erfasst werden.

Grading * molekularer Subtyp Kreuztabelle								
		molekularer Subtyp						
		Luminal A	Luminal B (HER2- negativ)	Luminal B (HER2- positiv)	HER2- positiv (non-lu- minal)	Triple negativ	Gesamt	
Grading	I	Anzahl	8	1	2	1	0	12
		% innerhalb von molekula- rer Subtyp	20,5%	1,0%	4,9%	5,3%	0,0%	5,2%
	II	Anzahl	31	67	25	8	12	143
		% innerhalb von molekula- rer Subtyp	79,5%	69,1%	61,0%	42,1%	32,4%	61,4%
	III	Anzahl	0	29	14	10	25	78
		% innerhalb von molekula- rer Subtyp	0,0%	29,9%	34,1%	52,6%	67,6%	33,5%
Gesamt	Anzahl	39	97	41	19	37	233	
	% innerhalb von molekula- rer Subtyp	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 6: Übersicht des Gradings innerhalb der molekularen Subtypen

Die triple negative Gruppe vertritt mit 67,6% den höchsten Anteil an schlecht differenzierten (III) Tumorzellen, während alle anderen molekularen Subgruppen am häufigsten dem Grad II zuzuordnen sind. Ebenfalls hoch ist der Anteil von HER2 positiven Patientinnen an schlecht differenzierten Zellen (52,6 %). Auffallend ist zudem der hohe Anteil an gut differenzierten Zellen in der Luminal A Subgruppe (20%) in Vergleich zu den anderen Gruppen.

## Verteilungsmuster des Gradings innerhalb der Subgruppen

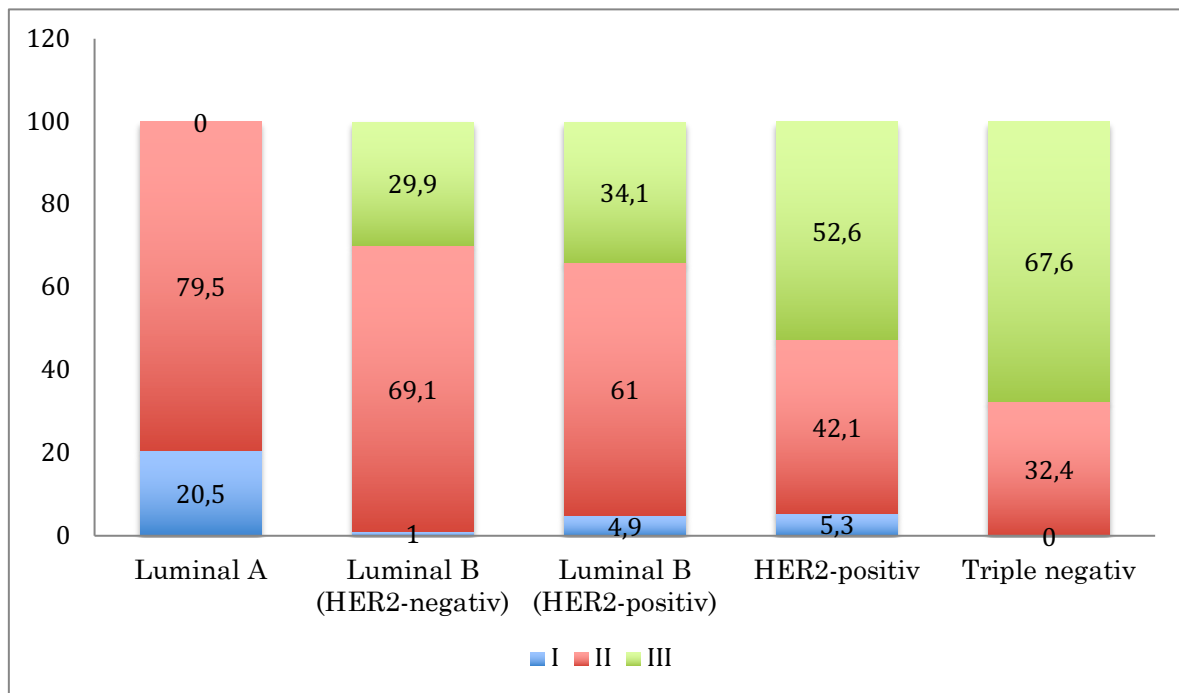


Abbildung 2: Prozentuales Verteilungsmuster des Gradings innerhalb der Subgruppen

### 4.1.2 Rezeptorstatus innerhalb der Subtypen

		ER			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Prozente
Gültig	neg	88	23,6	26,5	26,5
	pos	244	65,4	73,5	100,0
	Gesamt	332	89,0	100,0	
Fehlend	System	41	11,0		
Gesamt		373	100,0		

Tabelle 7: Übersicht des ER- Status im Gesamtkollektiv

73,5% der Patientinnen hatten einen positiven Östrogenrezeptorstatus, während bei 26,5% der Status negativ war.

		ER * molekularer Subtyp Kreuztabelle						
		molekularer Subtyp					Gesamt	
		Luminal A	Luminal B (HER2-negativ)	Luminal B (HER2-positiv)	HER2-positiv (non-luminal)	Triple negativ		
ER	neg	Anzahl	0	7	2	27	45	81
		% innerhalb von molekularer Subtyp	0,0%	5,3%	4,0%	100,0%	100,0%	27,6%

	pos	Anzahl	39	126	48	0	0	213
		% innerhalb von molekularer Subtyp	100,0%	94,7%	96,0%	0,0%	0,0%	72,4%
Gesamt		Anzahl	39	133	50	27	45	294
		% innerhalb von molekularer Subtyp	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 8: Verteilung des ER-Status innerhalb der molekularen Subtypen

Die luminalen Gruppen wiesen überwiegend positive Östrogenrezeptoren auf (Luminal A 100%, Luminal B HER2-negativ 94,7 %, Luminal B HER2-positiv 96%) und bei der HER2-positiven und Triple negativen Gruppen, waren erwartungsgemäß alle negativ (100%).

		PR			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	neg	137	36,7	41,3	41,3
	pos	195	52,3	58,7	100,0
	Gesamt	332	89,0	100,0	
Fehlend	System	41	11,0		
Gesamt		373	100,0		

Tabelle 9: Übersicht des Progesteronrezeptorstatus im Gesamtkollektiv

Der Progesteronrezeptorstatus war zu 58,7% positiv und zu 41,3% negativ.

		PR * molekularer Subtyp Kreuztabelle						
		molekularer Subtyp					Gesamt	
		Luminal A	Luminal B (HER2-negativ)	Luminal B (HER2-positiv)	HER2-positiv (non-luminal)	Triple negativ		
PR	neg	Anzahl	1	43	12	27	45	128
		% innerhalb von molekularer Subtyp	2,6%	32,3%	24,0%	100,0%	100,0%	43,5%
	pos	Anzahl	38	90	38	0	0	166
		% innerhalb von molekularer Subtyp	97,4%	67,7%	76,0%	0,0%	0,0%	56,5%
Gesamt		Anzahl	39	133	50	27	45	294
		% innerhalb von molekularer Subtyp	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 10: Verteilung des PR-Status innerhalb der molekularen Subtypen

Die Luminal B Subgruppen hatten mit 32,3% und 24% einen höheren Anteil an negativen Progesteronrezeptoren als bei den Östrogenrezeptoren. Luminal A war zu 97,4 % rezeptor positiv, während die triple negativen Gruppe keine Progesteronrezeptoren aufwies.

### Übersicht des Hormonrezeptorstatus von ER und PR

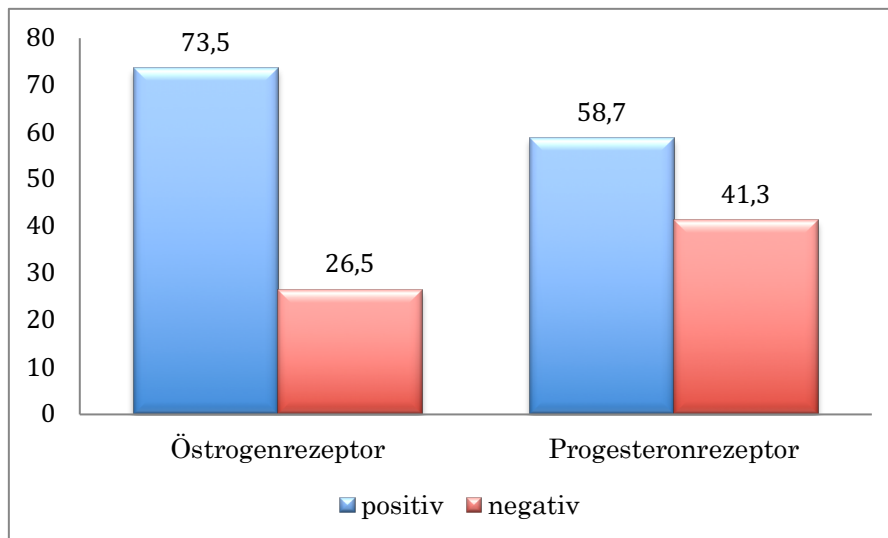


Abbildung 3: Verteilung des Rezeptorstatus als Säulendiagramm

#### 4.1.3 Alter innerhalb der Subtypen

molekularer Subtyp		N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
k.A.	Alter bei Diagnose [Jahre]	72	54,60	10,810	27	79	47,00	55,00	61,00
Luminal A	Alter bei Diagnose [Jahre]	38	56,97	14,149	29	80	44,00	58,50	68,50
Luminal B (HER2-negativ)	Alter bei Diagnose [Jahre]	130	56,88	13,560	25	88	46,00	57,00	66,25
Luminal B (HER2-positiv)	Alter bei Diagnose [Jahre]	45	53,22	12,488	34	83	42,50	52,00	63,00
HER2-positiv (non-luminal)	Alter bei Diagnose [Jahre]	26	59,65	15,155	30	83	48,75	59,50	75,25
Triple negativ	Alter bei Diagnose [Jahre]	43	54,67	12,992	33	87	43,00	54,00	65,00

Tabelle 11: Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung innerhalb der molekularen Subtypen



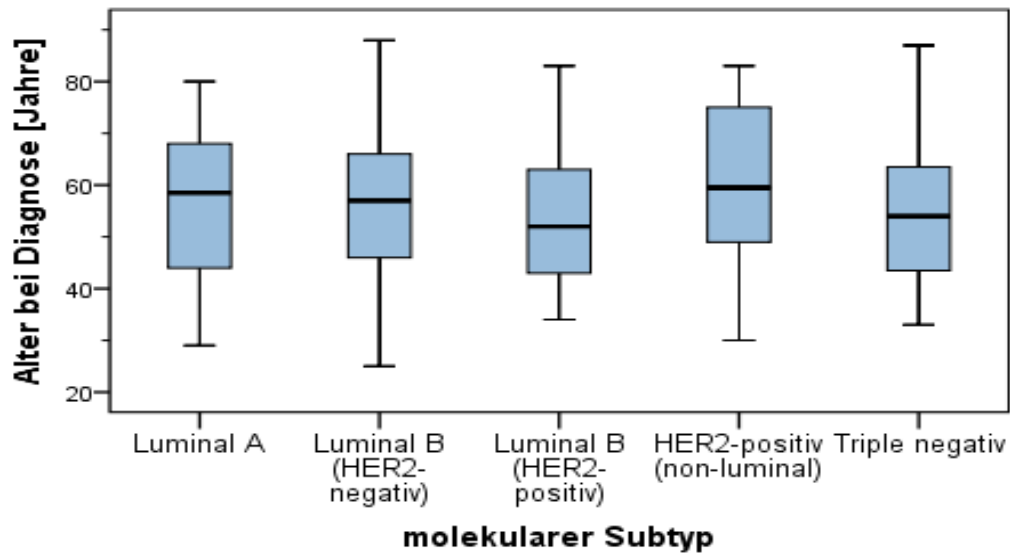


Abbildung 4: Darstellung über die Altersverteilung bei Erstdiagnose innerhalb der Subtypen

**Kruskal-Wallis-Test**

		Ränge	
molekularer Subtyp		N	Mittlerer Rang
Alter bei Diagnose [Jahre]	Luminal A	38	147,01
	Luminal B (HER2-negativ)	130	146,22
	Luminal B (HER2-positiv)	45	122,52
	HER2-positiv (non-luminal)	26	160,54
	Triple negativ	43	130,70
Gesamt		282	

Statistik für Test <sup>a,b</sup>	
Alter bei Diagnose [Jahre]	
Chi-Quadrat	5,222
df	4
Asymptotische Signifikanz	,265

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: molekularer Subtyp

Tabelle 12: Kruskal-Wallis-Test zur Ermittlung eines signifikanten Zusammenhangs zwischen Alter bei Erstdiagnose innerhalb der Subtypen

Es konnte kein signifikanter Altersunterschied bei Erstdiagnose der Brustkrebs-erkrankung zwischen den molekularen Subtypen nachgewiesen werden (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,265$ ). Das durchschnittliche Alter lag zwischen 53 (Luminal B (HER2-positiv)) und 60 Jahren (HER2-positiv).

#### 4.1.4 Progressanzahl innerhalb der Subtypen

molekularer Subtyp		N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile				
							25.	50. (Median)	75.		
k.A.*	Progressanzahl	65	2,94	1,999	0	9	1,00	2,00	4,50		
Luminal A	Progressanzahl	37	2,24	1,921	0	7	1,00	2,00	3,00		
Luminal B (HER2-negativ)	Progressanzahl	127	2,37	1,914	0	10	1,00	2,00	3,00		
Luminal B (HER2-positiv)	Progressanzahl	45	2,64	2,248	0	10	1,00	2,00	4,00		
HER2-positiv (non-luminal)	Progressanzahl	26	1,46	1,334	0	4	0,00	1,00	2,00		
Triple negativ	Progressanzahl			41	1,95	1,465	0	7	1,00	2,00	3,00

Tabelle 13: Darstellung der Anzahl der Progressverläufe der Pat. im Vergleich der unterschiedlichen Subtypen

\*keine Angaben

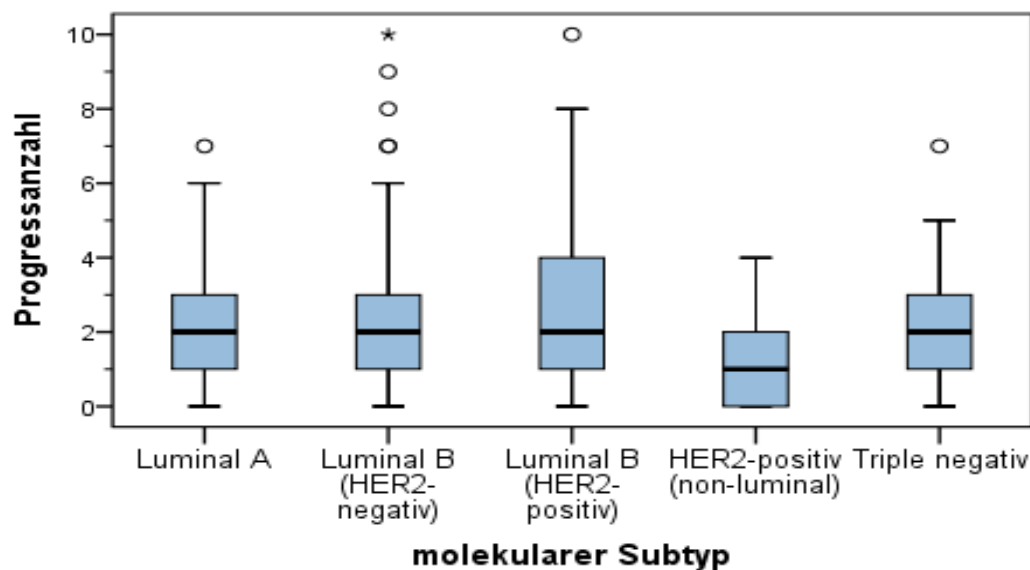


Abbildung 5: Verteilungsmuster der Progressanzahlen innerhalb der Subtypen

## Kruskal-Wallis-Test

		Ränge	
molekularer Subtyp		N	Mittlerer Rang
Progressanzahl	Luminal A	37	136,47
	Luminal B (HER2-negativ)	127	144,72
	Luminal B (HER2-positiv)	45	149,30
	HER2-positiv (non-luminal)	26	105,79
	Triple negativ	41	129,95
Gesamt		276	

Statistik für Test <sup>a,b</sup>	
	Progressanzahl
Chi-Quadrat	6,717
df	4
Asymptotische Signifikanz	,152

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: molekularer Subtyp

Tabelle 14: Kruskal-Wallis-Test zur Ermittlung eines signifikanten Zusammenhangs zwischen Progressanzahl innerhalb der Subtypen

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der molekularen Subgruppen hinsichtlich der Anzahl der Progressen ( $p=0,152$ ). Im Durchschnitt kam es zu 2 Progressen nach Erstmetastasierung, die eine Therapieumstellung erforderten.

## 4.1.5 Überleben innerhalb der Subtypen

### 4.1.5.1 OS: Gesamtüberleben nach Erstmetastasierung

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					
molekularer Subtyp	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		
			N	Prozent	
Luminal A	36	6	30	83,3%	
Luminal B (HER2-negativ)	102	31	71	69,6%	
Luminal B (HER2-positiv)	33	11	22	66,7%	
HER2-positiv (non-luminal)	21	4	17	81,0%	
Triple negativ	37	10	27	73,0%	
Gesamt	229	62	167	72,9%	

Tabelle 15: Anzahl der Pat. zur Berechnung des OS nach Erstmetastasierung innerhalb der Subtypen

### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

molekularer Subtyp	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Luminal A	75,702	9,790	56,515	94,890	100,000	0,000		
Luminal B (HER2-negativ)	51,008	4,662	41,870	60,146	46,000	12,321	21,851	70,149
Luminal B (HER2-positiv)	128,045	29,198	70,818	185,273	83,000	56,430	0,000	193,603
HER2-positiv (non-luminal)	35,003	6,351	22,556	47,450	36,000	13,422	9,692	62,308
Triple negativ	34,328	4,965	24,596	44,060				
Gesamt	81,038	15,162	51,321	110,754	66,000	11,307	43,839	88,161

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 16: mittleres und medianes Gesamtüberleben (Monate) nach Erstmetastasierung innerhalb der Subtypen

molekularer Subtyp	Perzentile					
	25,0%		50,0%		75,0%	
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Luminal A	100,000		100,000		74,000	30,581
Luminal B (HER2-negativ)	82,000	9,080	46,000	12,321	25,000	6,449
Luminal B (HER2-positiv)			83,000	56,430	9,000	10,584
HER2-positiv (non-luminal)			36,000	13,422	18,000	10,102
Triple negativ					13,000	4,143
Gesamt	90,000	10,268	66,000	11,307	24,000	3,476

Tabelle 17: Gesamtüberleben (Monate) nach Erstmetastasierung bei 25%, 50% und 75% des Gesamtkollektivs innerhalb der Subtypen

molekularer Subtyp	Paarweise Vergleiche									
	Luminal A		Luminal B (HER2-negativ)		Luminal B (HER2-positiv)		HER2-positiv (non-luminal)		Triple negativ	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)										
	Luminal A		5,044	,025	1,596	,206	3,156	,076	6,313	,012
	Luminal B (HER2-negativ)	5,044	,025		,460	,498	,088	,767	1,066	,302
	Luminal B (HER2-positiv)	1,596	,206	,460	,498		,089	,765	,070	,791
	HER2-positiv (non-luminal)	3,156	,076	,088	,767	,089	,765		,250	,617
	Triple negativ	6,313	,012	1,066	,302	,070	,791	,250	,617	

Tabelle 18: Log Rank Test zum Vergleich des OS innerhalb der Subtypen

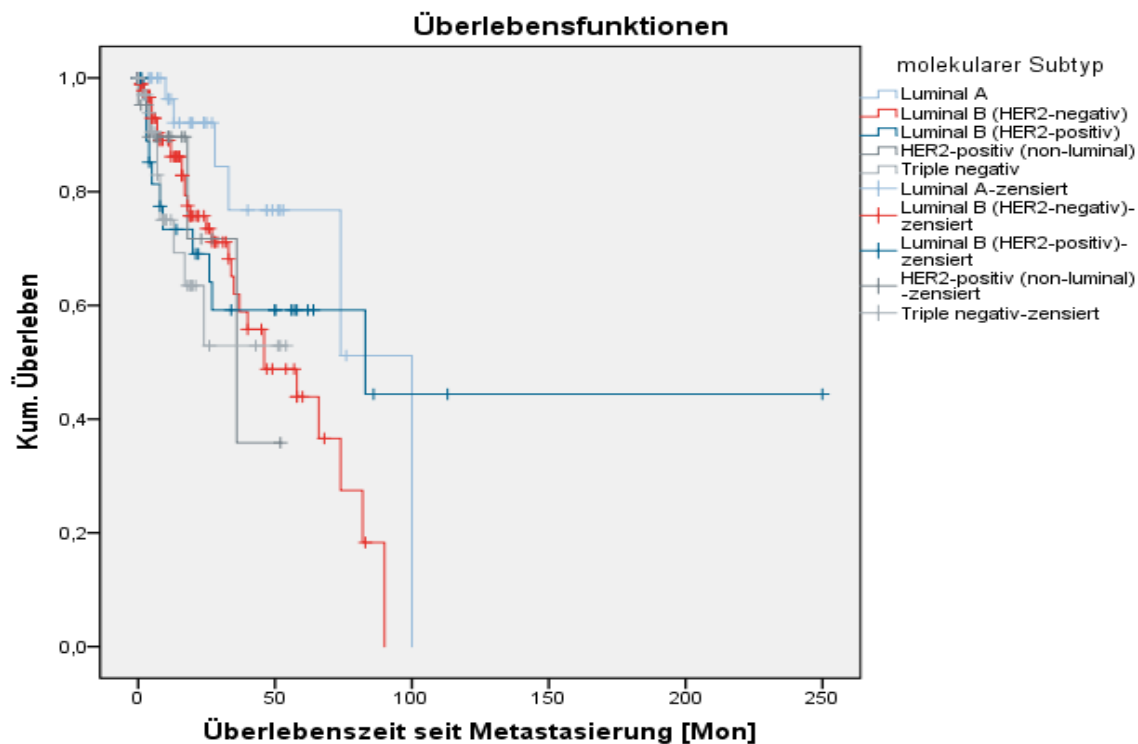


Abbildung 6: Kaplan Meyer Kurve über das OS der Patientinnen nach Erstmetastasierung innerhalb der Subtypen

Das Overall Survival nach Metastasierung ist mit Hilfe der Kaplan Meyer Kurve dargestellt und die verschiedenen molekularen Subgruppen wurden betrachtet. Von einer Gesamtanzahl von 229 Ereignissen, konnte bei nur 62 ein definitiver Todeszeitpunkt beschrieben werden und 167 Ereignisse sind zensiert in die Analyse mit eingeflossen, was einen Anteil von 72,9 % macht. Im Durchschnitt überlebten die Patientinnen 81 Monate nach Metastasierung. Dies ergibt sich aus den mittleren Überlebenszeiten der Subgruppen: Luminal B (HER2-positiv) mit 128 Monaten, gefolgt von Luminal A mit 75, Luminal B (HER2-negativ) mit 51, HER2 positiv mit 35 und triple negativ mit 34 Monaten. Nach 66 Monaten waren die Hälfte aller Patientinnen verstorben. Das längste mediane Überleben lag bei Luminal A mit 100 Monaten. Es konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens nach Metastasierung zugunsten von Luminal A im Vergleich mit Luminal B (HER2- negativ) (p-Wert 0,025) und mit der triple negativen Gruppe (p-Wert 0,012) nachgewiesen werden. Der Median-Wert für die triple negativen Patientinnen konnte nicht berechnet werden, da in dem Beobachtungszeitraum noch nicht mindestens 50% der Betroffenen verstorben waren.

#### 4.1.5.2 PFS: Zeitraum zwischen erster und zweiter Metastasierung

**Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

molekularer Subtyp	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse		Zensiert	
				N	Prozent
Luminal A	37	15	22	59,5%	
Luminal B (HER2-negativ)	114	67	47	41,2%	
Luminal B (HER2-positiv)	38	23	15	39,5%	
HER2-positiv (non-luminal)	22	8	14	63,6%	
Triple negativ	38	16	22	57,9%	
Gesamt	249	129	120	48,2%	

Tabelle 19: Anzahl der Pat. zur Berechnung des PFS zwischen Erst- und Zweitmetastasierung innerhalb der Subtypen

**Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit**

molekularer Subtyp	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Luminal A	44,919	6,650	31,885	57,952	46,000	15,512	15,597	76,403
Luminal B (HER2-negativ)	28,558	2,924	22,827	34,289	19,000	3,566	12,010	25,990
Luminal B (HER2-positiv)	37,718	7,154	23,696	51,739	26,000	3,114	19,897	32,103
HER2-positiv (non-luminal)	27,853	5,819	16,447	39,258	21,000	2,440	16,217	25,783
Triple negativ	24,464	4,222	16,189	32,739	19,000	5,657	7,913	30,087
Gesamt	33,306	2,610	28,191	38,422	24,000	2,411	19,275	28,725

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 20: mittleres und medianes PFS (Monate) innerhalb der Subtypen

**Perzentile**

molekularer Subtyp	25,0%		50,0%		75,0%	
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Luminal A	75,000	11,715	46,000	15,512	20,000	4,426
Luminal B (HER2-negativ)	38,000	4,331	19,000	3,566	11,000	1,357
Luminal B (HER2-positiv)	46,000	17,597	26,000	3,114	8,000	3,487
HER2-positiv (non-luminal)	46,000		21,000	2,440	12,000	4,656
Triple negativ			19,000	5,657	7,000	1,613
Gesamt	46,000	4,754	24,000	2,411	12,000	1,337

Tabelle 21: PFS (Monate) bei 25%, 50% und 75% des Gesamtkollektivs innerhalb der Subtypen

Paarweise Vergleiche											
molekularer Subtyp		Luminal A		Luminal B (HER2-negativ)		Luminal B (HER2-positiv)		HER2-positiv (non-luminal)		Triple negativ	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Luminal A			6,068	,014	,951	,330	2,364	,124	4,467	,035
	Luminal B (HER2-negativ)	6,068	,014			,956	,328	,097	,756	,012	,913
	Luminal B (HER2-positiv)	,951	,330	,956	,328			,006	,936	,189	,664
	HER2-positiv (non-luminal)	2,364	,124	,097	,756	,006	,936			,082	,775
	Triple negativ	4,467	,035	,012	,913	,189	,664	,082	,775		

Tabelle 22: Log Rank Test zum Vergleich des PFS innerhalb der Subtypen

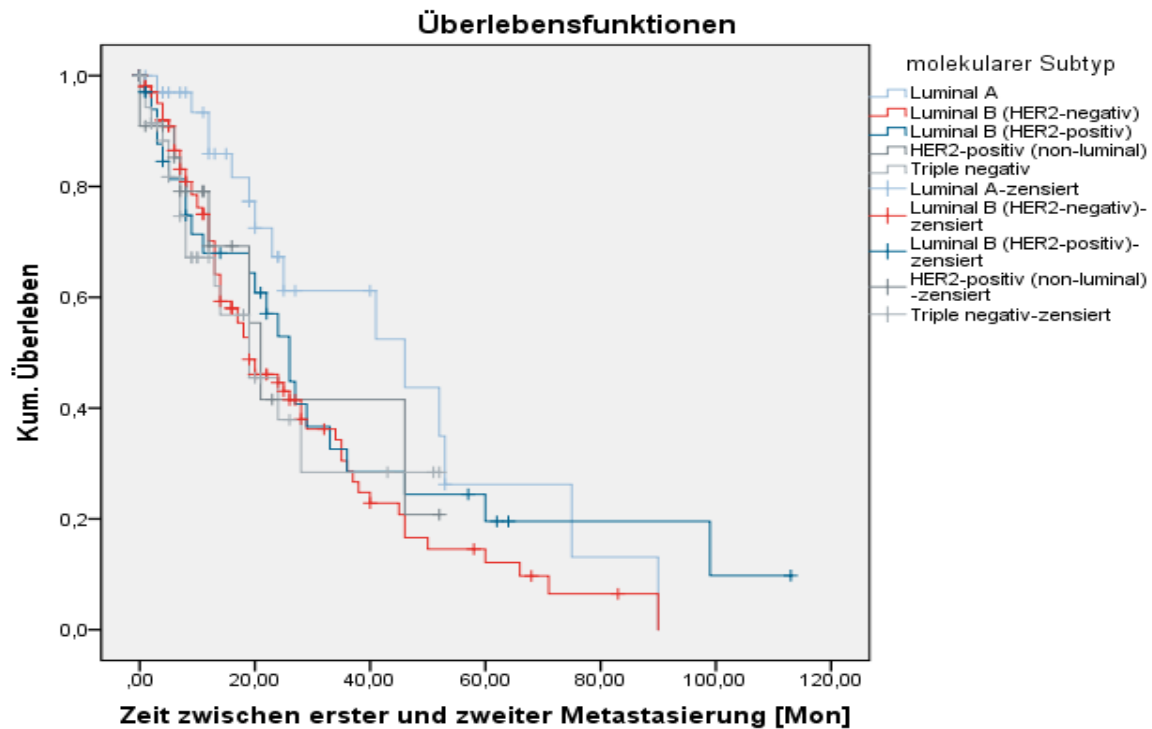


Abbildung 7: Kaplan Meyer Kurve über das PFS der molekularen Subtypen zwischen Erst- und Zweitmetastasierung

Die Zeitspanne zwischen Auftreten der ersten Metastasen und Folgemetastasen konnte bei insgesamt 249 Ereignissen berechnet werden, von denen 120 als zensiert in die Auswertung mit eingingen (48,2 %). Die geschätzte mittlere progressionsfreie Zeit betraf für Luminal A 45 Monate, für Luminal B (HER2-negativ) 29 Monate, für Luminal B (HER2-positiv) 38, für HER2-positiv 28 Monate und Triple negativ 24 Monate. Daraus ergibt sich eine gesamte mittlere PFS von 33 Monaten.

Die mediane Überlebenszeit lag bei 24 Monaten. Signifikant länger lebten auch in diesem Fall Patientinnen der Gruppe Luminal A im Vergleich zu Luminal B (HER2-negativ) (p-Wert 0.014) und triple negativ (p-Wert 0.035)

#### 4.1.5.3 DFS: Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Metastasierung

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					
molekularer Subtyp	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		
			N	Prozent	
Luminal A		37	31	6	16,2%
Luminal B (HER2-negativ)	126		108	18	14,3%
Luminal B (HER2-positiv)	44		43	1	2,3%
HER2-positiv (non-luminal)	24		18	6	25,0%
Triple negativ	41		36	5	12,2%
Gesamt	272		236	36	13,2%

Tabelle 23: Anzahl der Pat. zur Berechnung des DFS zwischen Diagnose und Metastasierung innerhalb der Subtypen

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
molekularer Subtyp	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Luminal A	69,102	9,751	49,991	88,213	57,000	9,919	37,559	76,441
Luminal B (HER2-negativ)	69,109	6,865	55,653	82,565	48,000	7,239	33,811	62,189
Luminal B (HER2-positiv)	55,140	8,134	39,197	71,082	37,000	9,833	17,726	56,274
HER2-positiv (non-luminal)	43,356	8,247	27,192	59,520	31,000	8,489	14,362	47,638
Triple negativ	53,427	11,544	30,801	76,053	33,000	6,007	21,226	44,774
Gesamt	62,367	4,166	54,203	70,532	46,000	4,198	37,773	54,227

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 24: mittleres und medianes DFS (Monate) innerhalb der Subtypen

Perzentile							
molekularer Subtyp	25,0%		50,0%		75,0%		
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	
Luminal A	89,000	23,484	57,000	9,919	26,000	10,133	
Luminal B (HER2-negativ)	86,000	11,237	48,000	7,239	23,000	2,254	
Luminal B (HER2-positiv)	79,000	16,622	37,000	9,833	16,000	4,578	
HER2-positiv (non-luminal)	73,000	8,648	31,000	8,489	20,000	4,439	
Triple negativ	63,000	11,094	33,000	6,007	18,000	2,772	
Gesamt	77,000	5,012	46,000	4,198	21,000	2,002	

Tabelle 25: DFS (Monate) bei 25%, 50% und 75% des Gesamtkollektivs innerhalb der Subtypen



		Paarweise Vergleiche									
		Luminal A		Luminal B (HER2-negativ)		Luminal B (HER2-positiv)		HER2-positiv (non-luminal)		Triple negativ	
molekularer Subtyp		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Luminal A			,015	,902	1,227	,268	3,367	,067	1,685	,194
	Luminal B (HER2-negativ)	,015	,902			1,505	,220	2,803	,094	1,847	,174
	Luminal B (HER2-positiv)	1,227	,268	1,505	,220			,782	,376	,161	,688
	HER2-positiv (non-luminal)	3,367	,067	2,803	,094	,782	,376			,137	,711
	Triple negativ	1,685	,194	1,847	,174	,161	,688	,137	,711		

Tabelle 26: Log Rank Test zum Vergleich des DFS innerhalb der Subtypen

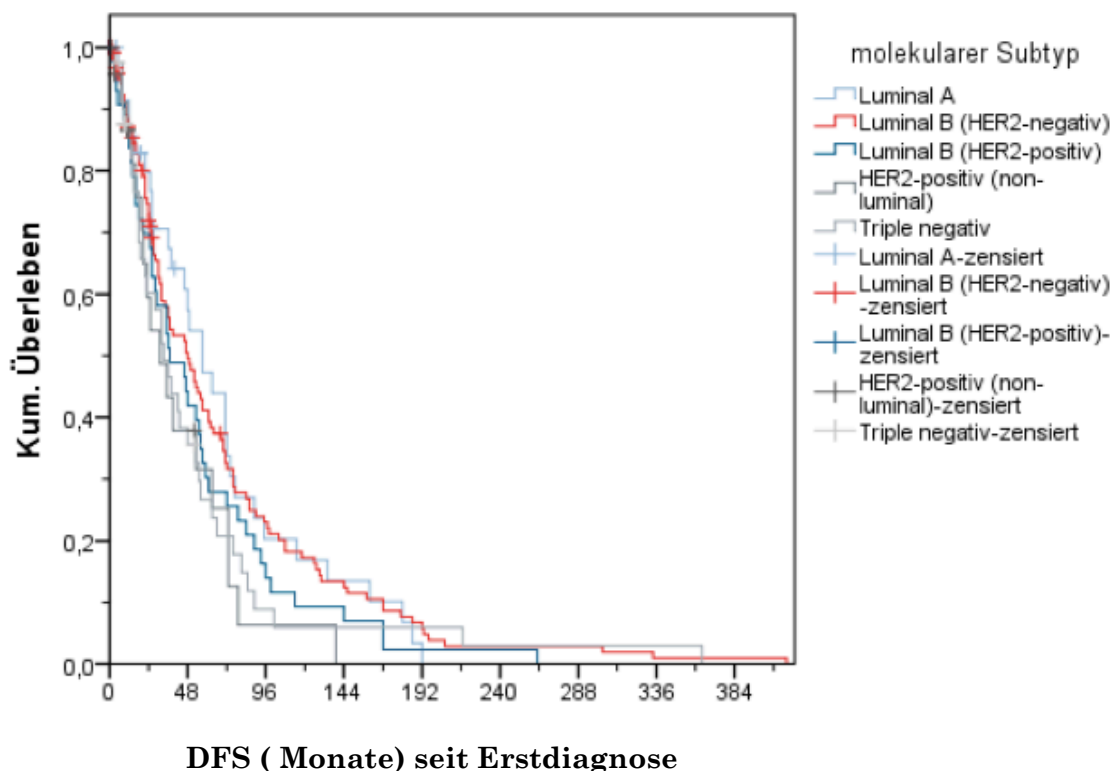


Abbildung 8: Kaplan Meyer Kurve über das DFS der molekularen Subtypen zwischen Erstdiagnose und Metastasierung

Der geschätzte mittlere Zeitraum, in dem es nach Diagnosestellung zur Metastasierung kam, beträgt 62 Monate. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied innerhalb der molekularen Subgruppen belegt werden (s. Tab. 26: p-Wert grau markiert). Nach 46 Monaten hatten 50% der Patientinnen Metastasen ausgebildet.

## 4.2 Überblick der Therapien nach Erstmetastasierung

Therapie nach Erstmetastasierung					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Prozente
Gültig	Chemotherapie	120	32,2	37,9	37,9
	Chemotherapie + anti HER2-Therapie	46	12,3	14,5	52,4
	Endokrine Therapie	135	36,2	42,6	95,0
	Sonstige Therapien	16	4,3	5,0	100,0
	Gesamt	317	85,0	100,0	
Fehlend	System	56	15,0		
Gesamt		373	100,0		

Tabelle 27: Einteilung nach unterschiedlichen Therapieformen nach Erstmetastasierung

Abhängig von der molekularbiologischen **Beschaffenheit** des Tumors, des bisherigen Krankheitsverlaufs und Therapieansprechen und dem körperlichen und psychischen Zustand der Patientinnen, wurden nach Diagnose der Metastasen unterschiedliche Therapien eingeleitet. 135 (42,6%) der metastasierten Patientinnen erhielten eine endokrine Therapie und 120 (37,9%) eine Chemotherapie. Eine Kombination aus zytostatischer und anti- HER2-Therapie wurde bei 46 (14,5%) Patientinnen durchgeführt, während bei 16 (5%) sonstige Therapien mit Bisphosphonaten oder eine alleinige Anti-HER2 Therapie durchgeführt wurden. Bei 56 (15%) Frauen wurde die primäre Therapie nicht am UKSH Kiel durchgeführt.

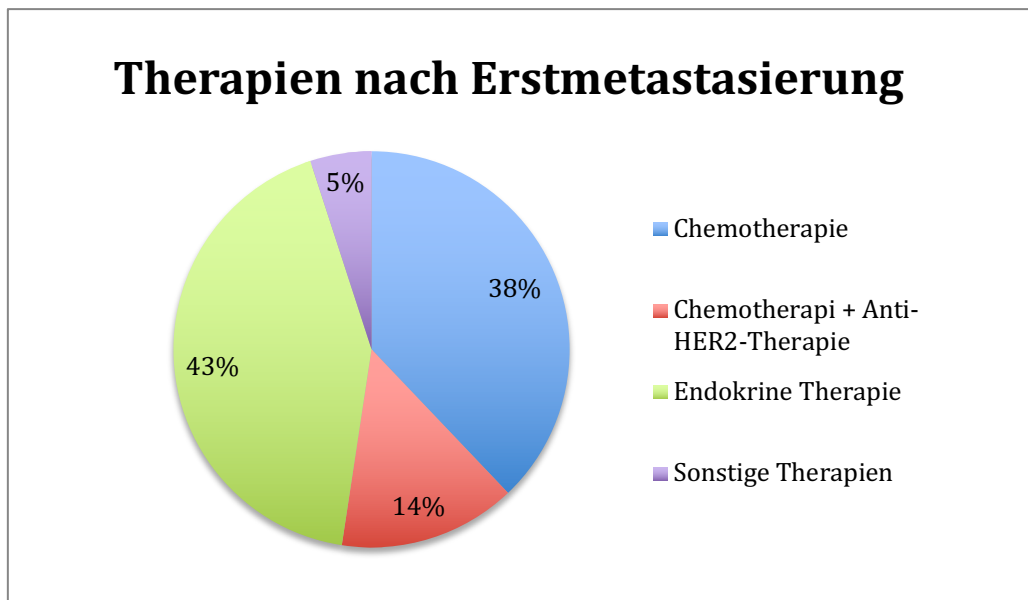


Abbildung 9: Kreisdiagramm mit prozentualer Übersicht der Therapielinien

## 4.2.1 Überleben abhängig von der Therapie

### 4.2.1.1 OS: Gesamtüberleben nach Erstmetastasierung

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Therapie nach Erstmetastasierung	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Chemotherapie	92	39	53	57,6%
Chemotherapie + anti HER2-Therapie	32	10	22	68,8%
Endokrine Therapie	104	25	79	76,0%
Sonstige Therapien	15	4	11	73,3%
<b>Gesamt</b>	<b>243</b>	<b>78</b>	<b>165</b>	<b>67,9%</b>

Tabelle 28: Anzahl der Pat. nach Therapielinien unterteilt für das OS nach Erstmetastastasierung

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Therapie nach Erstmetastasierung	Schätzer	Mittelwert <sup>a</sup>		Median				
		Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		
			Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze	
Chemotherapie	60,535	14,290	32,527	88,543	46,000	12,468	21,562	70,438
Chemotherapie + anti HER2-Therapie	50,750	8,092	34,890	66,610	36,000	6,985	22,309	49,691
Endokrine Therapie	77,698	6,586	64,789	90,606	90,000	11,682	67,103	112,897
Sonstige Therapien	75,667	17,070	42,210	109,123	46,000			
<b>Gesamt</b>	<b>75,968</b>	<b>11,868</b>	<b>52,707</b>	<b>99,230</b>	<b>66,000</b>	<b>6,826</b>	<b>52,622</b>	<b>79,378</b>

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 29: mittleres und medianes OS (Monate) nach Unterteilung der Therapielinien

Perzentile

Therapie nach Erstmetastasierung	25,0%		50,0%		75,0%	
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Chemotherapie	68,000	5,804	46,000	12,468	13,000	3,799
Chemotherapie + anti HER2-Therapie	83,000		36,000	6,985	26,000	6,479
Endokrine Therapie	100,000	11,407	90,000	11,682	38,000	10,696
Sonstige Therapien			46,000		30,000	15,699
<b>Gesamt</b>	<b>94,000</b>	<b>11,864</b>	<b>66,000</b>	<b>6,826</b>	<b>26,000</b>	<b>4,068</b>

Tabelle 30: OS (Monate) bei 25%, 50% und 75% des Gesamtkollektivs nach Unterteilung der Therapielinien

Paarweise Vergleiche

Therapie nach Erstmetastasierung	Chemotherapie	Chemotherapie + anti HER2-Therapie		Endokrine Therapie		Sonstige Therapien			
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.		
		Log Rank (Mantel-Cox)	Chemotherapie			1,531	,216	14,435	,000
	Chemotherapie + anti HER2-Therapie	1,531	,216			3,874	,049	,545	,460

Endokrine Therapie	14,435	,000	3,874	,049	,000	,995
Sonstige Therapien	2,446	,118	,545	,460	,000	,995

Tabelle 31: Log Rank- Test zum Vergleich des OS innerhalb der Therapielinien

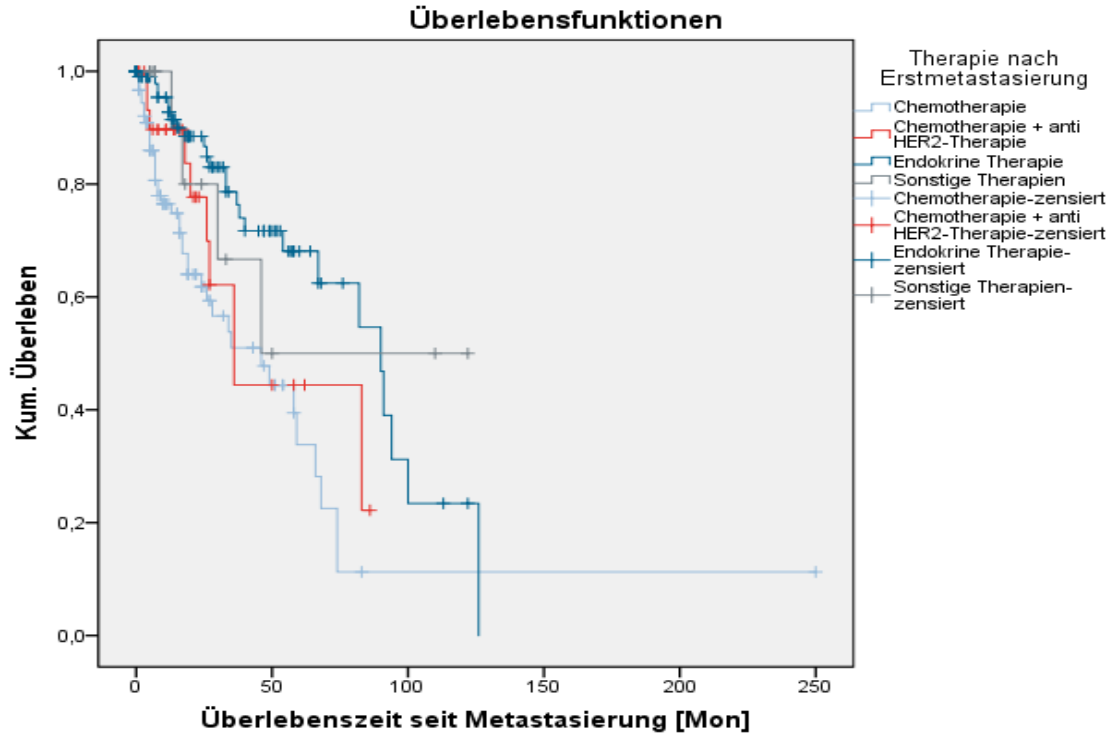


Abbildung 10: Kaplan Meyer Kurve über das OS nach Erstmetastasierung bei unterschiedlichen Therapielinien

Von insgesamt 243 Ereignissen wurden 165 (67,9 %) zensiert betrachtet. Die endokrine Therapie zeigte mit einer geschätzten mittleren Überlebenszeit von 78 Monaten den längsten Zeitraum auf. Patientinnen, die sonstige Therapien erhielten überlebten durchschnittlich 75 Monate, während die alleinige Chemotherapie eine Überlebenszeit von 61 und die kombinierte anti-HER2 Therapie mit Chemotherapie von 51 Monaten hat. Nach 90 Monaten lebten noch 50% der Patientinnen, die eine endokrine Therapie bekamen, während es das mediane Überleben der anderen Therapien mit durchschnittlich 43 Monaten weitaus geringer war. Es ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil bei Patientinnen mit endokriner Therapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie (p-Wert < 0,001) und der kombinierten anti-HER2-Therapie mit Chemotherapie (p-Wert 0,049).

#### 4.2.1.2 PFS: Zeitraum zwischen erster und zweiter Metastasierung

**Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

Therapie nach Erstmetastasierung	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse		Zensiert	
		N	Prozent	N	Prozent
Chemotherapie	99	61	38,4%	38	38,4%
Chemotherapie + anti HER2-Therapie	34	19	44,1%	15	44,1%
Endokrine Therapie	118	72	39,0%	46	39,0%
Sonstige Therapien	15	6	60,0%	9	60,0%
<b>Gesamt</b>	<b>266</b>	<b>158</b>	<b>40,6%</b>	<b>108</b>	<b>40,6%</b>

Tabelle 32: Anzahl der Pat. nach Therapielinien unterteilt für das PFS zwischen Erst- und Zweitmetastasierung

**Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit**

Therapie nach Erstmetastasierung	Schätzer	Mittelwert <sup>a</sup>		Median				
		Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Chemotherapie	32,657	5,452	21,970	43,344	19,000	3,718	11,714	26,286
Chemotherapie + anti HER2-Therapie	22,883	3,122	16,764	29,002	21,000	3,113	14,899	27,101
Endokrine Therapie	39,107	3,740	31,777	46,437	29,000	5,350	18,514	39,486
Sonstige Therapien	61,547	16,895	28,432	94,662	30,000	14,162	2,242	57,758
<b>Gesamt</b>	<b>36,574</b>	<b>3,074</b>	<b>30,549</b>	<b>42,599</b>	<b>24,000</b>	<b>2,449</b>	<b>19,200</b>	<b>28,800</b>

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 33: mittlere und mediane PFS (Monate) nach Unterteilung der Therapielinien

**Perzentile**

Therapie nach Erstmetastasierung	25,0%		50,0%		75,0%	
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
Chemotherapie	40,000	4,325	19,000	3,718	7,000	1,556
Chemotherapie + anti HER2-Therapie	29,000	1,948	21,000	3,113	13,000	1,434
Endokrine Therapie	53,000	4,777	29,000	5,350	13,000	1,817
Sonstige Therapien			30,000	14,162	16,000	2,760
<b>Gesamt</b>	<b>46,000</b>	<b>4,123</b>	<b>24,000</b>	<b>2,449</b>	<b>12,000</b>	<b>1,343</b>

Tabelle 34: OS (Monate) bei 25%, 50% und 75% des Gesamtkollektivs nach Unterteilung der Therapielinien

Paarweise Vergleiche

Therapie nach Erstmetastasierung	Chemotherapie		Chemotherapie + anti HER2-Therapie		Endokrine Therapie		Sonstige Therapien	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)								
Chemotherapie			,016	,90	3,503	,06	2,625	,10
Chemotherapie + anti HER2-Therapie	,016	,900			3,023	,08	1,778	,18
Endokrine Therapie	3,503	,061	3,023	,082			1,105	,29
Sonstige Therapien	2,625	,105	1,778	,182	1,105	,293		

Tabelle 35: Log Rank- Test zum Vergleich des OS innerhalb der Therapielinien

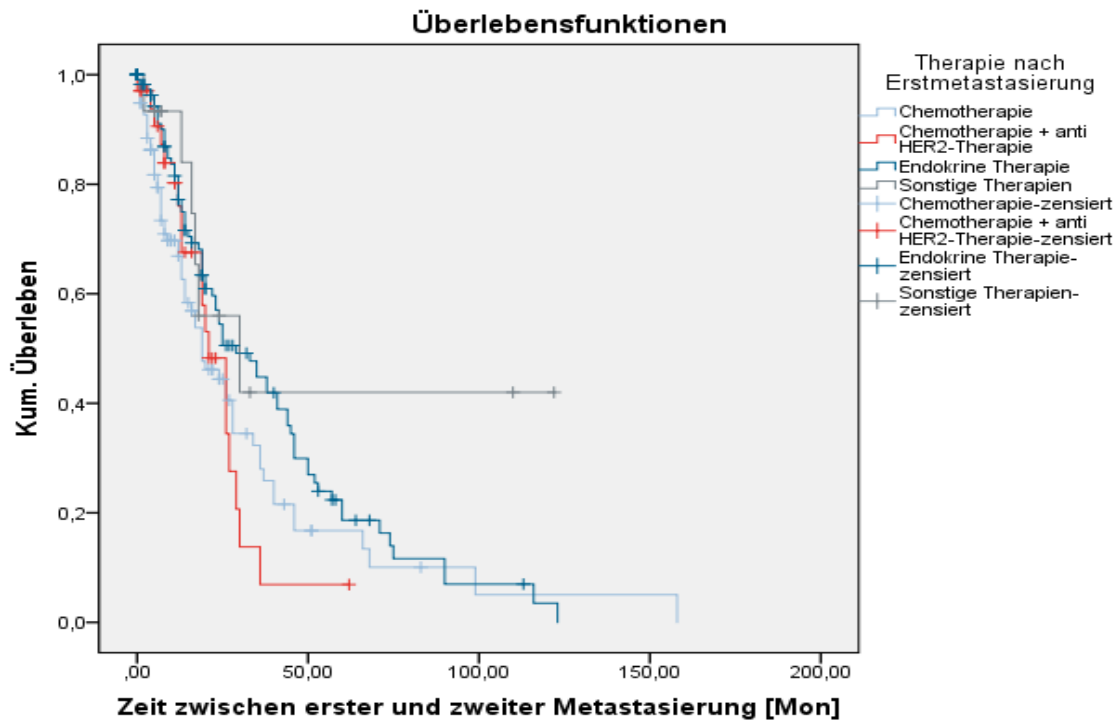


Abbildung 11: Kaplan Meyer Kurve über das PFS nach Erstmetastasierung bei unterschiedlichen Therapielinien

Bezogen auf die progressionsfreie Zeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Therapieverfahren nachgewiesen werden (Log-Rank-Test:  $p > 0,05$ ). Die geschätzte mittlere PFS aller Ereignisse betrug 36 Monate. Der mediane Wert lag bei 24 Monaten.

### 4.3 Übersicht primär vs. sekundär metastasiert

Metastasierung					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Prozente
Gültig	primär	96	25,7	27,7	27,7
	sekundär	251	67,3	72,3	100,0
	Gesamt	347	93,0	100,0	
Fehlend	System	26	7,0		
Gesamt		373	100,0		

Tabelle 36: Übersicht der primär und sekundär met. Pat.

96 (27,7%) der Patientinnen unserer Untersuchung waren bei Erstdiagnose bereits metastasiert, wohingegen sich bei 251 (72,3%) die Metastasen erst im Verlauf der Krankheit ausbildeten. Bei 26 (7%) der Frauen konnte kein Metastasierungszeitpunkt erfasst werden.

#### 4.3.1 Altersunterschied bei Erstmetastasierung primär vs. sekundär

Deskriptive Statistiken									
Metastasierung		N	Mittel- wert	Stan- dardab- wei- chung	Mini- mum	Maxi- mum	Perzentile		
							25.	50. (Me- dian)	75.
primär	Alter bei Erstmetasta- sierung [Jahre]	96	60,58	13,144	35	88	51,00	60,50	71,75
sekundär	Alter bei Erstmetasta- sierung [Jahre]	239	61,18	12,320	29	88	52,00	63,00	70,00

Tabelle 37: mittlere und mediane Alter der primär und sekundär met. Pat.

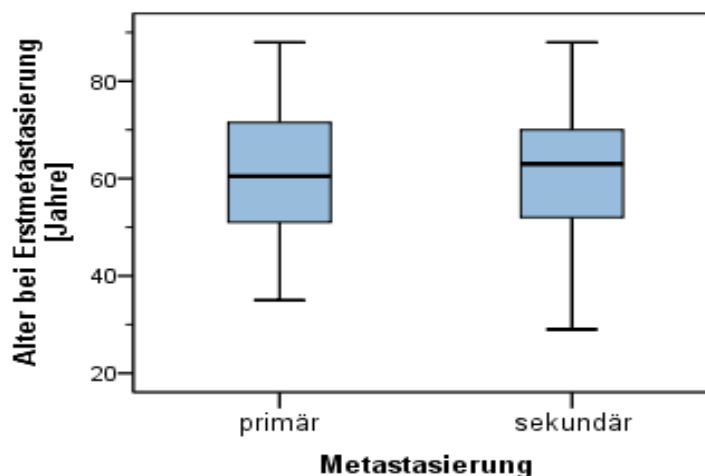


Abbildung 12: Altersverteilung: primär vs. sekundär metastasiert

**T-Test**

Gruppenstatistiken					
Metastasierung		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Alter bei Erstmetastasierung [Jahre]	primär	96	60,58	13,144	1,342
	sekundär	239	61,18	12,320	,797

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit			T-Test für die Mittelwertgleichheit					
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
Alter bei Erstmetastasierung [Jahre]	Varianzen sind gleich	,933	,335	-,396	333	,692	-,601	1,518	-3,586	2,385
	Varianzen sind nicht gleich			-,385	165,638	,701	-,601	1,560	-3,682	2,480

Tabelle 38: T-Test zur Signifikanzmessung des Alters der primär und sekundär met. Pat. zueinander

Das durchschnittliche Alter von primär und sekundär metastasierten Frauen lag bei 61 Jahren. Mit 61 Jahren waren 50% der Patientinnen primär und mit 63 Jahren sekundär metastasiert. Damit ergab sich kein signifikanter Unterschied bezogen auf die unterschiedlichen Metastasierungszeitpunkte ( $p= 0,692$ ).

### 4.3.2 Überleben primär vs. sekundär metastasiert

#### 4.3.2.1 OS: Gesamtüberleben nach erster Metastasierung

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					
Metastasierung	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		
			N	Prozent	
primär	87	25	62	71,3%	
sekundär	191	57	134	70,2%	
Gesamt	278	82	196	70,5%	

Tabelle 39: Anzahl der primär und sekundär met. Pat. zur Berechnung des OS



### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Metastasierung	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
primär	78,704	18,297	42,841	114,566	74,000	8,494	57,352	90,648
sekundär	63,390	5,562	52,488	74,292	59,000	8,734	41,881	76,119
Gesamt	76,442	11,963	52,995	99,889	66,000	6,704	52,860	79,140

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 40: mittlere und mediane OS bei primär und sekundär met. Pat.

Metastasierung	Perzentile					
	25,0%		50,0%		75,0%	
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
primär	91,000	13,254	74,000	8,494	28,000	7,588
sekundär	94,000	10,609	59,000	8,734	24,000	3,985
Gesamt	94,000	11,811	66,000	6,704	26,000	4,116

Tabelle 41: OS (Monate) bei 25%, 50% und 75% der primär und sekundär met. Pat.

Metastasierung	Paarweise Vergleiche				
		primär		sekundär	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	primär			,577	,447
	sekundär	,577	,447		

Tabelle 42: Log Rank- Test zum Vergleich des OS bei primär und sekundär met. Pat

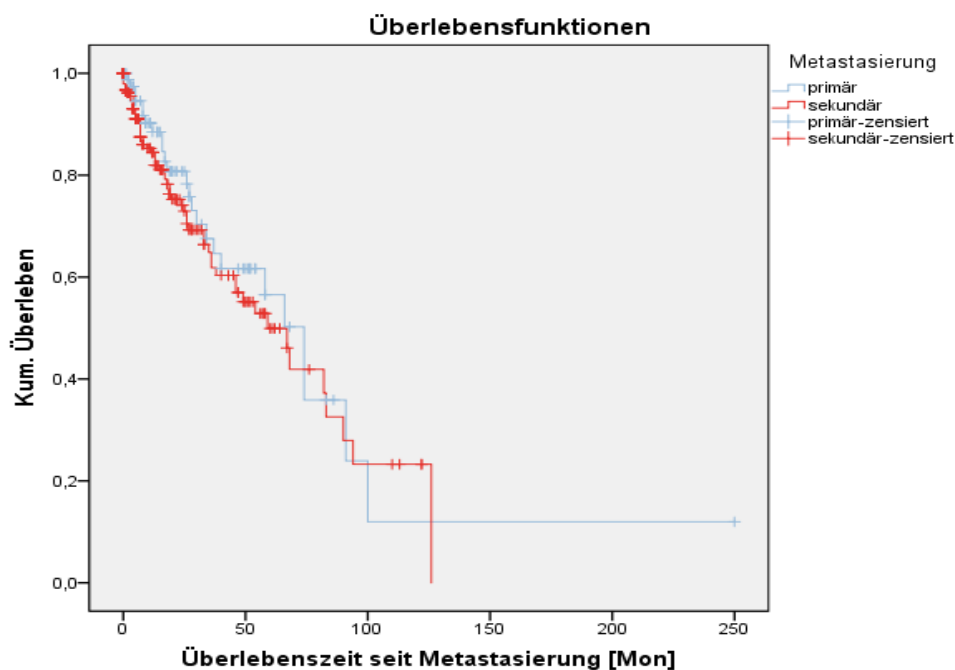


Abbildung 13: Kaplan Meier Kurve über das OS nach erster Metastasierung bei primär und sekundär met. Pat.

Die geschätzte mittlere Überlebenszeit von insgesamt 278 erfassten Patientinnen betrug 76 Monate. 70% der Ereignisse waren zensiert, da kein eindeutiger Todeszeitpunkt nachgewiesen werden konnte. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen den primär und sekundär metastasierten Frauen, jedoch lebten tendenziell die primär metastasierten Patientinnen mit einer mittleren Überlebensdauer von 78 Monaten länger als die sekundäre Gruppe mit 63 Monaten ( $p=0.447$ ).

#### 4.3.2.2 PFS: Zeitraum zwischen erster und zweiter Metastasierung

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					
Metastasierung	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		
			N	Prozent	
primär	88	41	47	53,4%	
sekundär	214	123	91	42,5%	
Gesamt	302	164	138	45,7%	

Tabelle 43: Anzahl der primär und sekundär met. Pat. zur Berechnung des PFS

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Metastasierung	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
primär	37,981	4,658	28,851	47,110	29,000	1,795	25,481	32,519
sekundär	36,404	3,665	29,220	43,587	20,000	1,552	16,958	23,042
Gesamt	37,500	3,141	31,343	43,656	25,000	2,396	20,304	29,696

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 44: mittlere und mediane PFS bei primär und sekundär met. Pat.

Perzentile							
Metastasierung	25,0%		50,0%		75,0%		
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	
primär	46,000	12,844	29,000	1,795	13,000	2,343	
sekundär	46,000	5,593	20,000	1,552	11,000	1,458	
Gesamt	46,000	5,419	25,000	2,396	12,000	1,275	

Tabelle 45: PFS (Monate) bei 25%, 50% und 75% der primär und sekundär met. Pat.

		Paarweise Vergleiche			
		primär		sekundär	
Metastasierung		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	primär			1,308	,253
	sekundär	1,308	,253		

Tabelle 46: : Log Rank- Test zum Vergleich des PFS bei primär und sekundär met. Pat.

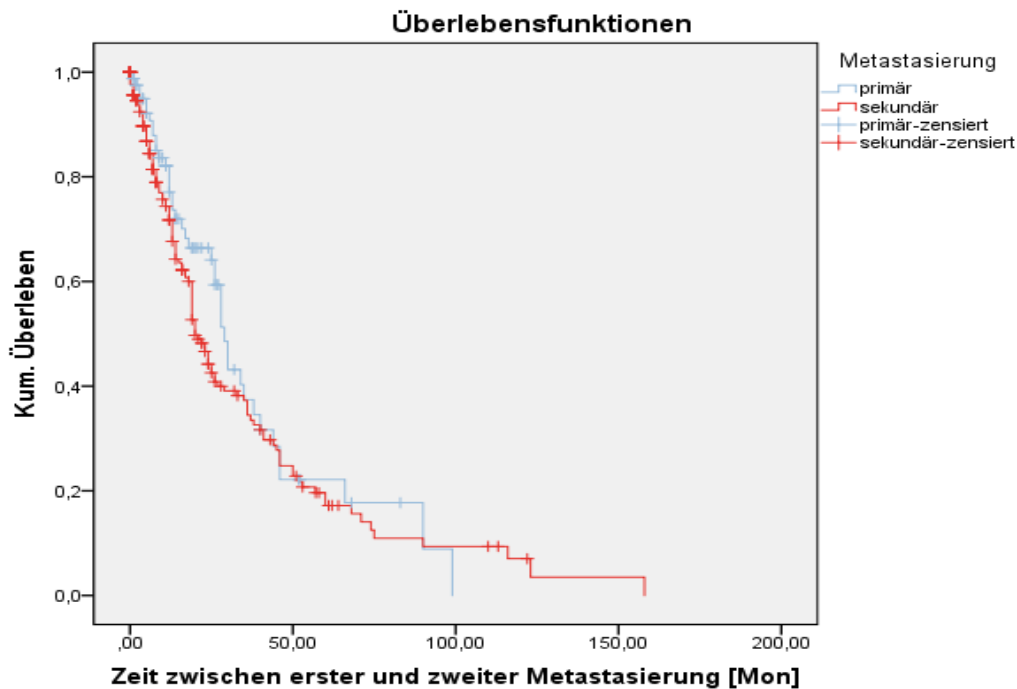


Abbildung 14: Kaplan Meier Kurve für das PFS zwischen primärer und sekundärer Metastasierung

Auch bezogen auf das geschätzte mittlere progressionsfreie Überleben konnte kein signifikanter Unterschied zwischen primär (38 Monate) und sekundär (36 Monate) metastasierten Patientinnen belegt werden. Das mediane PFS betrug 25 Monate.

## 4.4 Altersverteilung

### 4.4.1 bei Erstdiagnose

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms in diese Kollektiv lag bei 56 Jahren.

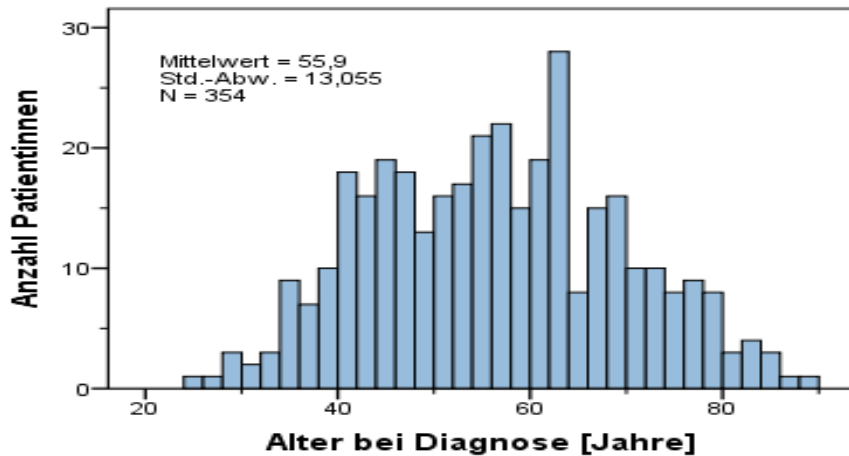


Abbildung 15: Altersverteilung bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms als Diagramm

Alter bei Diagnose [Jahre]		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Prozente
Gültig	< 35	12	3,2	3,4	3,4
	35-39	24	6,4	6,8	10,2
	40-49	84	22,5	23,7	33,9
	50-59	91	24,4	25,7	59,6
	60-69	86	23,1	24,3	83,9
	> 69	57	15,3	16,1	100,0
	Gesamt	354	94,9	100,0	
Fehlend	System	19	5,1		
Gesamt		373	100,0		

Tabelle 47: Altersverteilung bei Erstdiagnose

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Me- dian)	75.
Alter bei Erstmetas- tasierung [Jahre]	335	61,01	12,545	29	88	52,00	62,00	70,00

Tabelle 48: mittleres und medianes Alter bei Erstdiagnose

#### 4.4.2 bei Erstmetastasierung

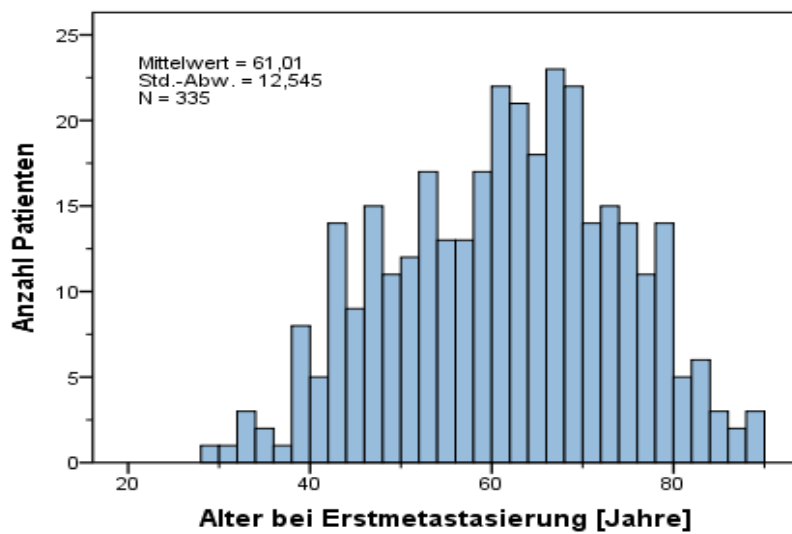


Abbildung 16: Altersverteilung bei Erstmetastasierung als Diagramm

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
Alter bei Diagnose [Jahre]	354	55,90	13,055	25	88	45,00	56,00	65,25

Tabelle 49: mittleres und medianes Alter bei Erstmetastasierung

Abbildung 16 gibt einen Überblick über die Altersverteilung der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung. Das durchschnittlich Alter betrug 62 Jahre, wobei mit 29 die jüngste und mit 88 Jahren die älteste Patientin Metastasen entwickelt hat. Die meisten Frauen metastasierten zwischen 58 und 70 Jahren.

## 4.5 Lokalisation der Metastasen

### 4.5.1 Erstmetastasierung

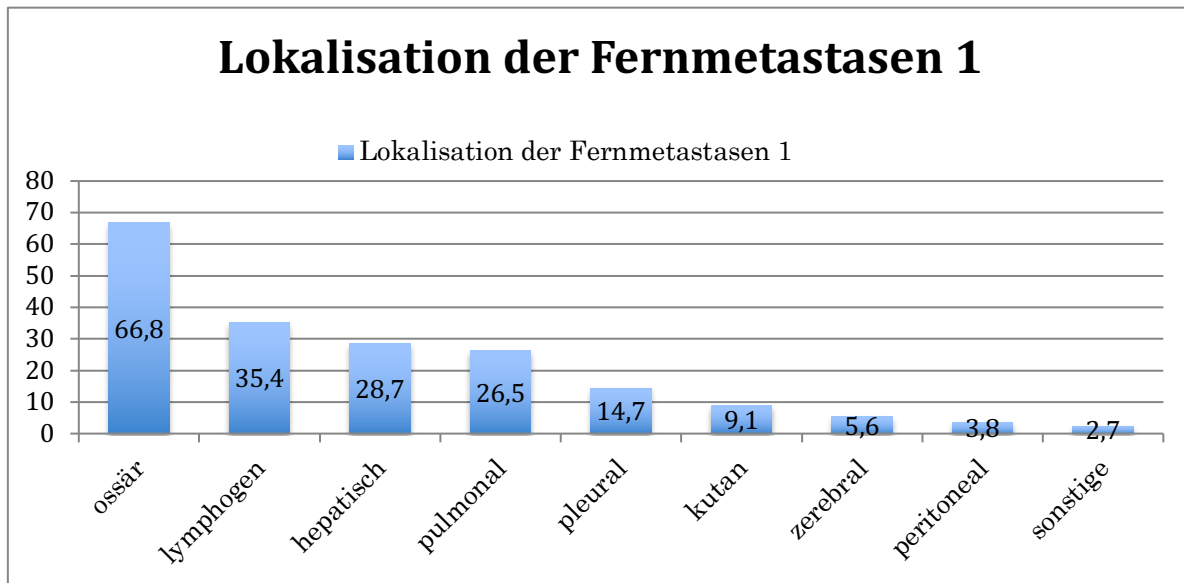


Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der Lokalisation der Erstmetastasierung

66,8% der Patientinnen wiesen Erstmetastasen im Knochen auf, gefolgt von 35,4%, die lymphogen, 28,7%, die hepatisch und 26,5%, die pulmonal metastasiert haben. 14,7% metastasierten in die Pleura und kutane Absiedlungen konnte bei 9,1% nachgewiesen werden. Der Anteil der zerebralen Metastasen lag bei 5,6%. Weitere Metastasierungsorte waren das Peritoneum (3,8%) und die Nebennieren (0,8%).

### 4.5.2 2. Fernmetastasen

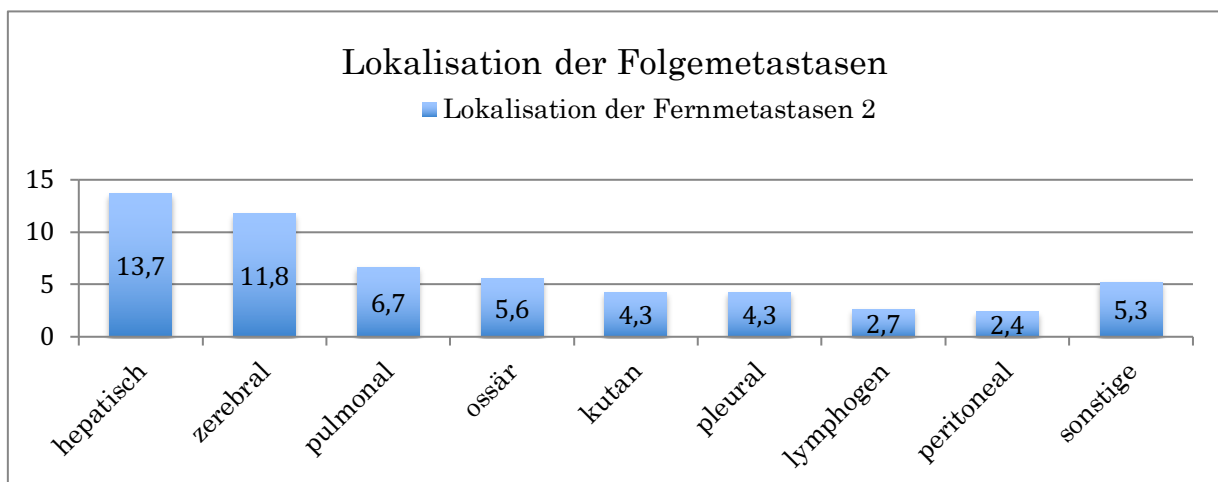


Abbildung 18: Prozentuale Verteilung der Lokalisation der Folgemetastasen

Die Lokalisationen der Folgemetastasen waren zu 13,7% hepatisch, 11,8% zerebral und 6,7% pulmonal. Nur 5,6% der weiteren Metastasen waren ossär, 4,3% kutan und pleural, 2,7 % lymphogen und 2,4% peritoneal.

#### 4.5.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Anzahl und Lokalisation der Metastasen

<b>Auswertung der Fallverarbeitung</b>			
		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis <sup>a</sup>	82	22,0%
	Zensiert	197	52,8%
	Insgesamt	279	74,8%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	94	25,2%
	Fälle mit negativer Zeit	0	0,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	0,0%
	Insgesamt	94	25,2%
Insgesamt		373	100,0%

a. Abhängige Variable: Überlebenszeit seit Metastasierung [Mon]

Tabelle 50: Grundlage für Cox-Regressionlsanalyse zum OS abhängig von Lokalisation und Anzahl der Met.

Mit Hilfe von Cox-RegreSSIONsanalysen kann der Einfluss von Anzahl und Lokalisation der Metastasen auf das Gesamtüberleben betrachtet werden. Hierbei kam es zu keinem signifikanten Unterschied im Überleben bezogen auf die Metastasenanzahl der Patientinnen (Cox-Regression  $p= 0.053$ ). Bei ossären, zerebralen und viszeralen Metastasen, konnte nur beim letzteren ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden (ossär  $p= 0,564$ , zerebral  $p=0,155$  und viszeral  $p < 0,001$ ). Ein direkter Vergleich der Metastasenarten ist nicht möglich, da diese auch kombiniert auftreten können.

## 5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es unterschiedliche Therapielinien und tumorspezifische Merkmale von Frauen mit metastasiertem Brustkrebs auf ihre Überlebenszeit zu untersuchen und diese mit aktuellen Studien mit gleicher Fragestellung zu vergleichen.

### *Verteilung molekularer Subtypen*

Lange Zeit wurden Prognosen über das invasive Mammakarzinom nur anhand klassischer histomorphologischer Merkmale, wie dem duktalem oder luminalen Wachstum und dem TNM Status gemacht. Sie gehören auch heute noch, trotz damit einhergehender begrenzter Aussagekraft, zu den klinischen Standardteilungen.<sup>81</sup> Zusätzlich dazu, gewann im letzten Jahrzehnt die Erkenntnis über die Heterogenität der Tumorzellen auf molekularer Ebene immer mehr an Bedeutung, sodass charakteristische Subgruppen gebildet werden konnten.<sup>82</sup> Mit Hilfe von Hormonrezeptorstatus, dem HER2-Status, sowie dem Proliferations-Index Ki67 kann die Prognose, das Progressionsrisiko und das Therapieansprechen viel genauer eingeschätzt werden. Auch in dieser Arbeit wurde zwischen den Subgruppen Luminal A, Luminal B (Her2-negativ), Luminal B (HER2-positiv), HER2-positiv und triple negativ unterschieden, die bezüglich unterschiedlicher Merkmale verglichen wurden. Das Verteilungsmuster der Subgruppen innerhalb der Gesamtkohorte entspricht den aus der Literatur bekannten Werten.<sup>80</sup> In unserer Arbeit liegt der Anteil der Luminal B (HER2-negativ) Subgruppe bei 45%, der Prozentsatz an triple negativen Tumoren bei 15% und der der HER2-positiven Fälle bei 9,2%. Die Luminal B (HER2-positiv) Subgruppe weicht mit 17% von denen von Goldhirsch et al. angegebenen Werten von 5-10% ab. Die Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren der Subgruppe Luminal A weisen mit 13,3% einen weitaus geringen Anteil im Vergleich zu den bekannten Zahlen auf (vgl. Goldhirsch: 25%).<sup>79</sup> Dadurch, dass mit Beginn dieser statistischen Untersuchung bereits alle Frauen metastasiert waren, wurde in dieser Arbeit eine selektive Vorwahl getroffen. Ein Grund könnte sein, dass die proliferationsarmen Luminal A Tumoren seltener in einem Kollektiv metastasierter Patientinnen vorkommt.



Die sehr genaue Bestimmung gezielter Moleküle oder Rezeptoren durch aufwendige Genexpressionsanalysen wie Mammaprint<sup>83</sup> oder PAM50<sup>84</sup> sind zur Zeit aufgrund der hohen Kosten und geringen Verfügbarkeit kein Standardverfahren in Kliniken. Daher werden vereinfachte Verfahren im klinischen Alltag zur pathologischen Rezeptorbestimmung durchgeführt und ER und PR durch immunhistochemische Färbung und der HER2 -Statuts durch immunhistochemische Färbung oder durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) ermittelt.<sup>45</sup> Auch in dieser Arbeit wurden die Merkmale auf diese Art und Weise bestimmt und vom Pathologen dokumentiert. Diese Methoden können jedoch abhängig vom Betrachter Diskrepanzen aufweisen, sodass einerseits eine mögliche Fehlerquelle für spätere Vergleiche mit Studien entstehen kann und andererseits sich auch Folgen für das weitere therapeutische Vorgehen und die Überlebenszeit entwickeln können.<sup>85</sup> Ebenfalls wird die Messung des Proliferationsindex Ki-67 kontrovers diskutiert, da hiermit eine Erfassungsmethode ohne übergeordnete Qualitätskontrollen besteht, deren Ergebnisse ungenau sein können.<sup>36</sup> Aufgrund molekularer Differenzen innerhalb der einzelnen Subgruppen, die klinisch pathologisch nicht differenziert werden können, ist mit einer hohen Variabilität zwischen den unterschiedlichen Subgruppen zu rechnen. Dies könnte zu suboptimalen Therapieverfahren führen. All diese Faktoren müssen beim Vergleich der Überlebensraten beachtet werden, da sie möglicherweise zu einer ungenauen Einteilung der Subgruppen geführt haben. Neben der Einteilung der Subgruppen wurden auch bestimmte Merkmale wie das Grading, der Rezeptorstatuts, das Alter bei Erstdiagnose und die Progressanzahl innerhalb der Subgruppen dargestellt. Das Alter und die Anzahl der Progressen wurden zusätzlich innerhalb den Gruppen verglichen. Es konnten jedoch kein signifikanter Unterschied bezogen auf die untersuchten Merkmale festgestellt werden (Alter: Kruskal-Wallis-Test  $p=0,255$ , Progressanzahl: Kruskal-Wallis-Test  $p=0,152$ ).

### *Überleben der Subgruppen im Vergleich untereinander*

Im Fokus dieser Arbeit liegt die Betrachtung der Überlebensraten in Bezug auf die molekularen Subgruppen. Es konnte hierbei eine kürzere mittlere Überlebenszeit sowohl bei den triple negativen als auch bei den Luminal B HER2- negativen

Patientinnen im Vergleich mit Frauen der Subgruppe Luminal A nachgewiesen werden. Zu diesem Ergebnis kam auch eine aktuelle schwedische Studie aus 2014, die Daten von metastasierten Frauen von 2002 bis 2007 auswertete. Dieses tumorspezifische Verhalten wird unter anderem durch das erhöhte Proliferationsrisiko von Luminal B (HER2-negativ), HER2-positiven und triple negativen Tumoren begründet, welches einen aggressiveren Tumortyp charakterisiert.<sup>86</sup> Zudem sind die zielgerichteten Therapien bei triple negativen Tumoren begrenzt. In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2010 wurde das Überleben innerhalb der Subgruppen von Patientinnen aus 1986-1992 untersucht. Es ergab sich das längste mediane Überleben für Luminal A (26 Monate), gefolgt von Luminal B HER2-negativ (19 Monate), Luminal B HER2-positiv (17 Monate), HER2-positiv (8 Monate) und triple negativ (11 Monate).<sup>87</sup> Obwohl der Betrachtungszeitraum fast 30 Jahre zurück liegt, bestätigen diese Ergebnisse auch die Daten der vorliegenden Arbeit gewonnen werden, denn mit 75 Monaten hatten Patientinnen des luminalen A Subtyps eine signifikant höhere Überlebensrate als Patientinnen mit triple negativen (34 Monate) und Luminal B (HER2 negativ)(51 Monate) Tumorzellen. Im Allgemeinen hat sich durch optimierte adjuvante und zielgerichtete Therapien sowie verbesserte prädiktive Faktoren und Screeningmethoden die Überlebensdauer nach Metastasierung in den letzten Jahrzehnten erhöht. Dennoch zeigte sich bereits damals eine gleichbleibende Tendenz in der Reihenfolge der Überlebensraten (Luminal A am längsten vs. HER2-positiv und triple negativ am kürzesten). Daraus lässt sich schließen, dass anhand der Subgruppen Aussagen über das Gesamtüberleben getroffen werden können. Eine im Jahr 2015 veröffentlichte retrospektive Studie untersuchte ebenfalls das Überleben nach Metastasierung innerhalb der unterschiedlichen Subgruppen von Patientinnen in dem Zeitraum von 1983- 2009. Wie zu erwarten überlebten die triple negativen Patientinnen mit 10 Monaten im Median am kürzesten, gefolgt von HER2-positiven Patientinnen mit 19 Monaten. Die luminalen Gruppen hingegen, waren mit einem medianen Überleben von 25 Monaten gleichwertig vertreten. Ein Grund für die verbesserte Überlebensrate von HER2-positiven Tumoren ist die standardisierte Anti-HER2 Therapie mit Trastuzumab.<sup>88</sup> Die aktuelle mediane Überlebensdauer bei metastasiertem Brustkrebs liegt abhängig vom Betrachtungszeitraum, Tumoreigenschaften und

angewandter Therapie bei ungefähr 21 Monaten, wobei endokrine Tumoren mit einem medianen Überleben von 35 Monaten nach Metastasierung die beste Prognose haben.<sup>38</sup>

Die Patientinnen dieser Arbeit konnten ein geschätztes medianes Überleben von 66 Monaten nachweisen. Dieser Wert liegt mit Abstand über den aus der Wissenschaft bekannten Ergebnissen. Eine mögliche Erklärung dafür liegt in der Dokumentation und Erfassung der Daten. Außerdem haben viele der Patientinnen unseres Kollektivs an Therapiestudien teilgenommen und haben auch außerhalb von klinischen Studien innovative Therapien erhalten. In der Überlebenszeitanalyse wurden 72,9% (n=167) der ausgewerteten Patientendaten zensiert betrachtet. Das heißt, dass diese Patienten so lange in die Berechnung des Gesamtüberlebens mit einbezogen wurden, wie sie nachweislich noch gelebt haben. Das entsprach dem letzten Follow up Datum. In die Sterbensrate wurden sie daher nicht mit einberechnet (lost to follow up). Für das PFS ergaben sich vergleichbare Ergebnisse wie für das OS. In einem durchschnittlichen Zeitraum von 33 Monaten traten weitere Metastasen nach Erstmetastasierung auf. Signifikante Unterschiede gab es auch hier nur zwischen Luminal A, das ein längeres progressionsfreies Überleben nachwies verglichen mit Luminal B (HER2-negativ, p-Wert 0,014) und triple negativ (p-Wert 0,035). Betrachtet man zusätzlich das DFS, so metastasierten im Durchschnitt die Patientinnen 62 Monate nach Erstdiagnose der Erkrankung. Dieser Wert kann nur eingeschränkt bewertet werden, da es sich selektiv nur um Patientinnen handelt, die Metastasen entwickelt haben. Es gab keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Subgruppen, tendenziell metastasierten aber die triple negativen und die HER2-positiven Patientinnen früher als die luminalen Subgruppen. Diese Tendenz bestätigt sich auch in vergleichbaren Studien der Literatur mit einem mittleren Gesamtüberleben von 73 Monaten. {SavciHeijink:2015cj}

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass abhängig von der Einteilung der molekularen Subtypen, Durchführungszeitpunkt der Studien und dementsprechend angewandten Therapien die durchschnittlichen Überlebensraten der Subgruppen variieren. Die triple negativen Tumoren jedoch einheitlich die

schlechteste Überlebensrate aufweisen und daher eine verbesserte Therapie dieser Subgruppe von besonderem Interesse und Bestandteil aktueller Studien ist.<sup>89</sup>

### *Therapien nach Erstmetastasierung*

Als weiteres Merkmal, dass die Überlebensrate metastasierter Patientinnen beeinflusst, wurde in dieser Arbeit zwischen folgenden unterschiedlichen Therapien nach der Erstmetastasierung differenziert: Chemotherapie, endokrine Therapie, anti-HER2 Therapie und sonstige Therapien. Das Therapieverfahren ist abhängig vom Krankheitsstadium, von den histologischen und molekularen Subtypen und vom Menopausenstatus. Bei fortgeschrittenem Brustkrebs wie in diesen Fällen ist neben der bestmöglichen Erhaltung der Lebensqualität, die systemische Therapie das bevorzugte Verfahren.<sup>79</sup> Es gibt mittlerweile ein weites Spektrum an Therapieoptionen. Allerdings erfolgt in der metastasierten Situation abhängig von vorhergehender adjuvanter oder palliativer Therapie als auch von aktuellen Symptomen und der generellen Verfassung der Patienten, eine interdisziplinäre Therapiefestlegung. Die Patientinnen, die in dieser Arbeit untersucht wurden, hatten ihre Therapien jeweils konform der aktuellen Leitlinien erhalten<sup>60</sup>. Demnach erhielten Patientinnen, deren Tumorzellen HER2-positiv und triple negativ waren eine zytostatische Therapie, bzw. eine Kombination mit einer anti-HER-2 Therapie. Auch hormonpositive Frauen mit endokriner Resistenz oder in akuten lebensbedrohlichen Situationen erhielten eine Chemotherapie. Monotherapien wurden gegenüber Polytherapien bevorzugt, da diese eine geringere Toxizität aufweisen, auch wenn die PFS nachweislich kürzer ist.<sup>90</sup> Bei Hyperkalzämie oder Knochenschmerzen aufgrund von osteolytischen Metastasen wurde zusätzlich eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten oder RANKL-Inhibitoren durchgeführt, da diese das Auftreten von Komplikationen hinauszögern konnten.<sup>91 60</sup>

Von insgesamt 373 Patientinnen erhielten 120 eine alleinige Chemotherapie, unter der sie im Durchschnitt 61 Monate überlebten. Zusätzlich zur Chemotherapie bekamen 46 HER2 positive Patientinnen eine anti-HER2 Therapie. Deren mittlere Überlebensrate lag bei 51 Monaten. In dieser Arbeit wurde nicht zwischen der Art der anti-HER2 Therapie unterschieden, sodass in die Auswertung die Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab und auch der Tyrosinkinase

Inhibitor Lapatinib mit einbezogen wurden. Diese wurde dann entweder mit Docetaxel, Paclitaxel oder Capecitabine kombiniert. In unserem Fall waren nach 36 Monaten 50% der Patientinnen verstorben. In aktuellen Studien variieren die Überlebensraten je nach Kombination von 20 bis 30 Monaten.<sup>92 34</sup> 2014 konnte die beste Überlebensrate von 56,5 Monaten in der CLEOPATRA Studie nachgewiesen werden, indem Docetaxel mit Trastuzumab und Pertuzumab kombiniert wurde<sup>93</sup>. Auch Patientinnen unseres Kollektivs waren bei zutreffender Kriterienauswahl Teil der CLEOPATRA Studie, deren Ergebnis sich vermutlich ebenfalls positiv auf das Gesamtüberleben ausgewirkt hat. Aufgrund der guten Ergebnisse der dualen Blockade mit den anti-HER2 Antikörpern, wird die Notwendigkeit der zusätzlichen zytostatischen Therapie in Frage gestellt, was Bestandteil aktueller Studien ist<sup>94</sup>

135 der Patientinnen wurden nach Metastasierung endokrin therapiert und konnten mit einer durchschnittlichen Überlebensdauer von 78 Monaten die längste Zeitspanne aufweisen. Dieses Ergebnis unterscheidet sich signifikant von den anderen Therapien und war zu erwarten, da hormonpositiven Tumoren besser auf gezielte Therapien ansprechen und sich dadurch das Überleben verlängert.<sup>56</sup> Ihr medianes Überleben lag bei 90 Monaten. Trotz anfänglichem Ansprechen auf die Therapie, kommt es bei den meisten Frauen zu Progression während der ersten 12-24 Monate, sodass die mediane Überlebenszeit bei nicht ansprechender oder resistenter endokriner Therapie 18-24 Monate beträgt.<sup>95</sup> Die zunehmende Resistenzentwicklung endokriner Therapien ist sehr problematisch, sodass auch hier in den letzten Jahren an Alternativen geforscht wurde um neu angepasste Therapieverfahren zu entwickeln. Dies gilt vor allem für sekundär metastasierte Mammakarzinome, da diese bereits initial antihormonell therapiert wurden. Der schon im klinischen Alltag etablierte m-TOR-Inhibitor Everolimus beispielsweise und PI3K-Inhibitoren greifen in die PI3K/AKT/m-TOR Signaltransduktionskaskade ein und bewirken somit eine Hemmung der Tumorzellproliferation. Man konnte einen Crosstalk zwischen dem ER und PI3K Pathway beobachten, was eine Ursache für die endokrine Resistenzentwicklung darstellt. Um diesem Mechanismus vorzubeugen wird standardmäßig bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms der m-TOR Inhibitor Everolimus mit Exemestan, einem

selektiven Aromatasehemmer, kombiniert verabreicht. Die PI3K- Inhibitoren besitzen viele Isomere, so kann man durch die Blockade des Inhibitors eines Isomers eine Hemmung der gesamten Kaskade bewirken. Dies ist klinisch von Vorteil, da eine gezieltere Blockade mit einer geringeren Toxizität für die Patientinnen vereinbart ist.<sup>96 97</sup>

Ebenfalls erforscht wurde die Therapie mit Palbociclip einem CDK4/6-Inhibitor bei dem ein hemmender Effekt auf den Tumorzellzyklus vor allem bei ER und HER2 positiven Tumoren gezeigt werden konnte.<sup>98 99</sup>

16 der 373 therapierten Patientinnen wurden in die Kategorie Sonstige Therapien eingeordnet. Darunter fielen Patientinnen, die eine alleinige Anti-HER2 Therapie erhielten oder nur symptomatisch mit Bisphosphonaten behandelt wurden. Auch bezogen auf die unterschiedlichen Therapien haben die Patientinnen mit einem medianen Überleben von 46 Monaten eine vergleichsweise hohe Überlebensrate. Auch in der Anti-HER2 Therapie ist man mit einer Resistenzentwicklung konfrontiert. Dies wird durch eine zunehmende Herabregulierung der HER2 Überexpression begründet, die bereits primär vorhanden oder sich sekundär im Therapieverlauf entwickeln kann. Mögliche Überwindungsstrategien sind sogenannte T-dependent bispecific Antibodies (TDB), Antikörper mit einem tumorspezifischen und einem lymphozytenspezifischen Antigen, direkt an der Tumorzelle eine T-Zell-Antwort bewirken.<sup>100</sup>

Das PFS konnte im Vergleich zum Gesamtüberleben keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Therapieverfahrens zeigen.

#### *Primär und sekundär metastasierte Patientinnen*

In dieser Aufarbeitung der Daten konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen primär und sekundär metastasierten Patientinnen festgestellt werden. Das Mammakarzinom ist weiterhin Haupttodesursache der malignen Erkrankungen bei Frauen und der metastasierte Brustkrebs mit einer mittleren Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 3 Jahren hat immer noch keine gute Prognose<sup>101</sup> In den 80er Jahren lag der Zeitraum noch bei 18 Monaten.<sup>102</sup> Eine Studie aus Italien konnte zeigen, dass sich in den letzten 15 Jahren das Überleben von primär metastasierten Patientinnen verlängert hat, vor allem durch den

routinierten und gezielten Einsatz von Trastuzumab und Aromataseinhibitoren mit m-TOR, CDK4/CDK6 oder PI3K- Inhibitoren. <sup>103</sup> 27,7% der Patientinnen, die am UKSH aufgrund ihres metastasierten Mammakarzinoms behandelt wurden, waren bei Erstdiagnose bereits metastasiert, wohingegen sich bei 72,3% die Metastasen erst im Verlauf der Krankheit ausbildeten. Generell sind ca. 6 % aller Brustkrebspatientinnen primär und 20-30% sekundär metastasiert.<sup>5</sup> <sup>101</sup>Das durchschnittliche Alter bei Erstmetastasierung betrug für die primär und sekundär metastasierten Frauen 61 Jahre, sodass sich bezogen auf das Alter auch keine signifikanten Unterschiede ergaben. Das mittlere Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose der Erkrankung hingegen lag bei den sekundär metastasierten bei 54 Jahren und damit signifikant unter denen, die primär mit 60 Jahren metastasiert sind.

Neben dem Hauptmerkmal der Überlebenszeitanalysen wurden auch rein deskriptiv die unterschiedlichen Lokalisationen der Fernmetastasen sowie die Altersverteilung innerhalb des Gesamtkollektivs erfasst, sodass diese mit Angaben aus der Literatur verglichen werden können.

#### *Altersverteilung Erstmetastasierung*

Das durchschnittliche Alter bei Erstmetastasierung bei den Patientinnen vom UKSH Kiel betrug 61 Jahre. Die vorliegende Literatur belegt, dass mit steigendem Alter die Überlebensraten sinken. <sup>104</sup> Parallel dazu konnte in einer englischen Studie gezeigt werden, dass unerwartet mit steigendem Alter, die Wahrscheinlichkeit Metastasen zu entwickeln abnimmt. Es wird vermutet, dass sowohl geringer vorhandene Angiogenesefaktoren und T-Zellen im Alter, die für die Metastasierung eine Rolle spielen, das Risiko der Metastasierung vermindern. Ebenso wird angenommen, dass weniger aggressive Therapieverfahren den Verlauf beeinflussen können. <sup>105</sup> Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung beträgt in dem untersuchten Patientenkollektiv 56 Jahre. Diese Patientinnen haben durchschnittlich in einem Zeitraum von 6 Jahren Metastasen entwickelt. Im Gegensatz dazu zeigt eine Studie von 2015 eine mediane Zeit bis zur Metastasierung von 30 Monaten. Dabei entwickeln sich 75% der Fernmetastasen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Therapiebeginn.<sup>88</sup>

### *Lokalisation der Fernmetastasen*

Das Mammakarzinom metastasiert am häufigsten ins Skelettsystem. Bis zu 2,5% aller Patientinnen haben bereits bei der Erstdiagnose Knochenmetastasen und bis zu 15% entwickeln welche innerhalb der folgenden 15 Jahre.<sup>106,107</sup> Neben den Knochenmetastasen gehören Leber, Lunge und das Gehirn zu den häufigsten Metastasierungsstellen.<sup>106</sup> So auch in dieser Studie: 66,8% der Patientinnen wiesen als erste Manifestation Metastasen im Knochen auf, gefolgt von 35,4%, die lymphogen, 28,7%, die hepatisch und 26,5%, die pulmonal metastasiert haben. 14,7% metastasierten in die Pleura und kutane Absiedlungen konnte bei 9,1% nachgewiesen werden. Der Anteil der zerebralen Metastasen lag bei 5,6%. Weitere Metastasierungsstellen waren das Peritoneum (3,8%) und die Nebennieren (0,8%). Durch Cox-Regressionsanalysen wurde ermittelt, ob ein Einfluss zwischen der Metastasenanzahl und der Lokalisation der Metastasen bezogen auf das Überleben besteht. Hierbei konnte nur bei den viszeralen Metastasen ein Zusammenhang nachgewiesen werden. In einer vergleichbaren Studie von Savci-Heijink et al. konnten ebenfalls in Knochen, Leber und Lunge am häufigsten Metastasen nachgewiesen werden. Bezogen auf die Überlebensrate lässt sich feststellen, dass die Anwesenheit von viszeralen, zerebralen und multiplen Erstmetastasen, verglichen mit Knochenmetastasen, mit einer verkürzten Überlebensdauer einhergeht.<sup>88</sup> In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass triple-negative Tumoren vermehrt viszeral und zerebral metastasieren, während Hormonrezeptor positive Tumore eher dazu tendieren ossäre Metastasen auszubilden. Bei HER2-positiven Tumoren konnte ein Zusammenhang zu zerebralen Metastasen hergestellt werden.<sup>87,108</sup>

In der vorliegenden Arbeit war einerseits die Datenerhebung nicht vollständig möglich, da die primäre Falldokumentation z.T. eingeschränkt war, andererseits liegt eine große Fallzahl als Grundlage vor, sodass die getroffenen Aussagen valide sind. Abschließend lässt sich sagen, dass das metastasierte Mammakarzinom eine sehr heterogene Erkrankung mit chronischem Verlauf ist, die durch sehr unterschiedliche klinische Faktoren in ihrem Metastasierungsprozess beeinflusst wird. Es handelt sich um eine nicht heilbare Krankheit, bei der die Erhaltung der Lebensqualität im Zusammenhang mit einer Verlängerung der Lebenszeit im



Vordergrund steht. Um dieses Ziel optimieren zu können wird, wie auch in dieser Arbeit, der Einfluss von molekularen Subgruppen und Therapiekonzepten auf das Überleben, in vielen Studien erforscht, um daraus neue Erkenntnisse für die Zukunft gewinnen zu können.

## 6. Zusammenfassung

In unserer Arbeit wurden tumorspezifische Daten und Therapiekonzepte von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom erfasst, die sich von Januar 2009 bis Dezember 2013 am Uniklinikum Schleswig-Holstein in Kiel in Behandlung waren. Anhand von Überlebenszeitanalysen wurden unterschiedliche Merkmale wie verschiedene molekulare Subgruppen, Therapieverfahren und Metastasierungsart miteinander verglichen. Dabei konnte ein signifikanter Überlebensvorteil bei Patientinnen der Subgruppe Luminal A gegenüber den Gruppen Luminal B-HER2-negativ ( $p=0,025$ ) und triple negativ ( $p=0,012$ ) nachgewiesen werden. Ebenfalls bestätigte sich, dass Patientinnen, die eine endokrine Therapie erhielten, signifikant länger lebten als Empfänger anderer Therapien. Die 2-Jahres-Überlebensrate nach Erstmetastasierung liegt im Durchschnitt im untersuchten Kollektiv bei 75% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 50%. Es traten durchschnittlich nach 2 Jahren bei 50% der Frauen Folgemetastasen auf.

Die häufigsten Metastasierungsorte waren das Skelettsystem, das Lymphsystem, die Lunge und die Leber. Es konnte zudem ein signifikanter Einfluss der viszeralen Metastasen auf das Überleben nachgewiesen werden.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse geben einen Überblick darüber, dass in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv vergleichbare Faktoren, die aus der Literatur bekannt sind, das Überleben beeinflussen. Somit lassen sich auch die zu Beginn der Arbeit gestellten Fragen nach Auswertung der Ergebnisse klar beantworten:

Die Prognose bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs des molekularen Subtyps Luminal A ist für das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben deutlich besser als die des Vergleichskollektivs. Sie leben im Durchschnitt 3,5 Jahre länger als Patientinnen des triple negativen- und 2 Jahre länger als Frauen des Luminal B (HER2-negativ) Subtyps. Ein Progress tritt durchschnittlich erst 16 (Luminal B HER2-negativ), bzw. 21 (triple negativ) Monate später auf.

Der Überlebensvorteil der endokrinen Therapie gegenüber der alleinigen und kombinierten Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom zeigt, dass eine individuelle Therapie wichtig ist.

Die Verteilungsmuster der Tumormerkmale (Lokalisation und Zeitpunkt der Metastasierung, Hormonstatus, Grading, molekulare Subtypen) unseres Kollektivs entsprechen denen vorangegangener Studien.

Diese Kernaussagen implizieren, dass unsere Datenauswertung der mit der aktuellen Literatur vergleichbar ist und ein individuelles auf molekularer Ebene angepasstes Therapiekonzept das Gesamtüberleben positiv beeinflusst. Im Rahmen dieses Therapiekonzepts ergeben sich für Hormon- oder Wachstumsfaktor exprimierende Tumore weitere molekulare Angriffspunkte, die Bestandteil aktueller Forschungen sind. Eine Herausforderung für die Zukunft stellt sich in der Therapie der triple negativen Tumore, denen genau diese individuelle Angriffspunkte fehlen.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die in dieser Arbeit erfassten wichtigsten Merkmale:

	n	%
<b>Grading</b>		
I	12	3,2
I	159	42,6
III	86	23,1
Fehlend	116	31,1
<b>molekulare Subgruppen</b>		
Luminal A	39	10,5
Luminal B (HER2-negativ)	133	35,7
Luminal B (HER2-positiv)	50	13,4
HER2-positiv	27	7,2
Triple negativ	45	12,1
Fehlend	79	21,2
<b>ER</b>		
positiv	244	23,6
negativ	88	65,4
Fehlend	41	11
<b>PR</b>		
positiv	195	52,3
negativ	137	36,7
Fehlend	41	11
<b>Therapie nach Erstmetastasierung</b>		
Chemotherapie	120	32,2
Chemotherapie + Anti-HER2-Therapie	46	12,3
endokrine Therapie	135	36,2
Sonstige Therapie	16	4,3
Fehlend	56	15

Tabelle 51: Übersicht der erfassten Merkmale in dieser Arbeit

## 7. Literaturverzeichnis

1. Albert U-S, Altland H, Duda V, et al. 2008 update of the guideline: early detection of breast cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(3):339–54.
2. Atlanta GA. American Cancer Society; 2011. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures; 2011.
3. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):52–62.
4. Addeo R, Sgambato A, Cennamo G, et al. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010;10(4):301–6.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687–717.
6. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau S-W, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004;100(1):44–52.
7. Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge RM. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 2003;97(3):545–53.
8. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 2005;104(8):1742–50.
9. Duffy MJ, McGowan PM, Gallagher WM. Cancer invasion and metastasis: changing views. *The Journal of Pathology* 2008;214(3):283–93.
10. Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Principles of molecular cell biology of cancer: Cancer metastases, cancer. *Principles and Practice of Oncology*; 1993.
11. Steeg PS. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nature medicine* 2006;
12. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Reviews Cancer* 2002;2(8):563–72.
13. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194(4260):23–8.
14. ADVANCES IN CANCER RESEARCH. 1990;
15. García-Olmo DC, Ruiz-Piqueras R, García-Olmo D. Circulating nucleic acids in plasma and serum (CNAPS) and its relation to stem cells and cancer metastasis: state of the issue. *Histol Histopathol* 2004;19(2):575–83.

16. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360(8):790–800.
17. Bernards R, Weinberg RA. Metastasis genes: A progression puzzle. *Nature* 2002;418(6900):823–3.
18. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. 1989.
19. Kang Y, Siegel PM, Shu W, et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell* 2003;3(6):537–49.
20. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005;436(7050):518–24.
21. Tabaries S, Dong Z, Annis MG, et al. Claudin-2 is selectively enriched in and promotes the formation of breast cancer liver metastases through engagement of integrin complexes. *Oncogene* 2011;30(11):1318–28.
22. Bos PD, Zhang XHF, Nadal C, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature* 2009;459(7249):1005–9.
23. Myoui A, Nishimura R, Williams PJ, et al. C-SRC tyrosine kinase activity is associated with tumor colonization in bone and lung in an animal model of human breast cancer metastasis. *Cancer Res* 2003;63(16):5028–33.
24. Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Curr Pharm Des* 2004;10(1):39–49.
25. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74.
26. Ribelles N, Santonja A, Pajares B, Llácer C, Alba E. The seed and soil hypothesis revisited: current state of knowledge of inherited genes on prognosis in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2014;40(2):293–9.
27. 2016D%2005\_Prognostische%20und%20praediktive%20Faktoren.pdf [Internet]. ago-online.de. [cited 2016 Jul 31]; Available from: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/2016D%2005\\_Prognostische%20und%20praediktive%20Faktoren.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/2016D%2005_Prognostische%20und%20praediktive%20Faktoren.pdf)
28. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110(5):973–9.
29. Bendre M, Gaddy D, Nicholas RW, Suva LJ. Breast cancer metastasis to bone: it is not all about PTHrP. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415(415 Suppl):S39–45.
30. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4891–8.

31. Weigelt B, Peterse JL, Veer LJV. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature Reviews Cancer* 2005;5(8):591–602.
32. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9(6):606–16.
33. Original Paper. *Histopathology* 2002;41(3a):154–61.
34. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783–92.
35. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The Lancet Oncology* 2010;11(2):174–83.
36. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(22):1656–64.
37. Scharl A, Thomssen C, Harbeck N. AGO recommendations for diagnosis and treatment of patients with early breast cancer: update 2013. *Breast Care* 2013;
38. Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141(3):507–14.
39. Tsuji W, Teramukai S, Ueno M, Toi M, Inamoto T. Prognostic factors for survival after first recurrence in breast cancer: a retrospective analysis of 252 recurrent cases at a single institution. *Breast Cancer* 2014;21(1):86–95.
40. Borst MJ, Ingold JA. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 1993;114(4):637–41–discussion641–2.
41. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004;6(3):R149–56.
42. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating Tumor Cells, Disease Progression, and Survival in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2004;351(8):781–91.
43. Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *JCO* 2005;23(7):1420–30.
44. Dawood S, Broglio K, Valero V, et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: from prognostic stratification to modification of the staging system? *Cancer* 2008;113(9):2422–30.
45. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. 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. Oxford

University Press; 2011. p. 1736–47.

46. Lin NU, Thomssen C, Cardoso F, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force: Surveillance, staging, and evaluation of patients with early-stage and metastatic breast cancer. *Breast*. 2013;22(3):203–10.
47. 2016D%2003\_Frueherkennung%20und%20Diagnostik.pdf [Internet]. ago-online.de. [cited 2016 Jul 31]; Available from: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/2016D%2003\\_Frueherkennung%20und%20Diagnostik.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/2016D%2003_Frueherkennung%20und%20Diagnostik.pdf)
48. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110(5):973–9.
49. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *The Breast* 2012;21(3):242–52.
50. Houssami N, Costelloe CM. Imaging bone metastases in breast cancer: evidence on comparative test accuracy. *Ann Oncol* 2012;23(4):834–43.
51. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*. 2009;45(2):228–47.
52. Khasraw M, Brogi E, Seidman AD. The need to examine metastatic tissue at the time of progression of breast cancer: is re-biopsy a necessity or a luxury? *Curr Oncol Rep* 2011;13(1):17–25.
53. 201206LLMammaCa.pdf [Internet]. degro.org. [cited 2016 Jul 31]; Available from: <http://www.degro.org/dav/html/leitlinien/201206LLMammaCa.pdf>
54. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):456–63.
55. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012;23 Suppl 7(suppl 7):vii11–9.
56. Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002747.
57. Gaillard S, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management. *Breast Cancer Res* 2011;
58. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(17):1174–81.



59. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4498–504.
60. Glöggler. *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer*. 2016. p. 1–1863.
61. Ly BH, Vlastos G, Rapiti E, Vinh-Hung V, Nguyen NP. Local-regional radiotherapy and surgery is associated with a significant survival advantage in metastatic breast cancer patients. *Tumori* 2010;
62. Rashaan ZM, Bastiaannet E, Portielje JEA, et al. Surgery in metastatic breast cancer: patients with a favorable profile seem to have the most benefit from surgery. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(1):52–6.
63. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5544–52.
64. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2012;13(1):25–32.
65. Johnston S, Pippin J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5538–46.
66. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study. *JCO* 2009;27(33):5529–37.
67. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1124–30.
68. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity: Clinical and Prognostic Implications of Troponin I Evaluation. *JCO* 2010;28(25):3910–6.
69. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1252–60.
70. Dewis R, Gribbin J. *Breast Cancer: Diagnosis and Treatment: An Assessment of Need*. 2009;
71. Paul Klimo J, Schmidt MH. Surgical Management of Spinal Metastases. *Oncologist* 2004;9(2):188–96.

72. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132–9.
73. Wong MHF, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003474.
74. Mignogna MD, Fedele S, Russo Lo L, Ciccarelli R, Muzio Lo L. Case 2. Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1475–7.
75. 2016D%2023\_ZNS%20Metastasen.pdf [Internet]. ago-online.de. [cited 2016 Jul 31]; Available from: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/2016D%2023\\_ZNS%20Metastasen.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/2016D%2023_ZNS%20Metastasen.pdf)
76. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):427–34.
77. Patil CG, Pricola K, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD006121.
78. Hoffmann K, Franz C, Hinz U, et al. Liver resection for multimodal treatment of breast cancer metastases: identification of prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1546–54.
79. Goldhirsch A, Wood WC. Goldhirsch: Coates AS and panel members et al - Google Scholar. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of ...; 2011.
80. Harbeck PDN, Wuerstlein R. Mammakarzinom. *Internist* 2013;54(2):194–200.
81. Fritz P, Klenk S, Goletz S, et al. Clinical impacts of histological subtyping primary breast cancer. *Anticancer Res* 2010;30(12):5137–44.
82. Curtis C, Shah SP, Chin S-F, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012;486(7403):346–52.
83. Exner R, Bago-Horvath Z, Bartsch R, et al. The multigene signature MammaPrint impacts on multidisciplinary team decisions in ER| [plus] |, HER2| [minus] | early breast cancer. *Br J Cancer* 2014;111(5):837–42.
84. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1160–7.
85. Walker RA. Immunohistochemical markers as predictive tools for breast cancer. *J Clin Pathol* 2008;61(6):689–96.
86. Tobin NP, Harrell JC, Lövrot J, et al. Molecular subtype and tumor characteristics of breast cancer metastases as assessed by gene expression significantly influence patient post-relapse survival. *Ann Oncol* 2015;26(1):81–8.
87. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *JCO* 2010;28(20):3271–7.

88. Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Hooijer GKJ, Horlings HM, Wesseling J, van de Vijver MJ. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150(3):547–57.
89. Andreopoulou E, Schweber SJ, Sparano JA, McDaid HM. Therapies for triple negative breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(7):1–16.
90. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghersi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD003372.
91. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *JCO* 1999;17(3):846–54.
92. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *JCO* 2005;23(19):4265–74.
93. Swain S, Kim S, Cortes J. ... the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer .... European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014 ...; 2014.
94. NCT01835236?term=pertuzumab+breast&rank=25;%20last%20access:%2015.01.2015%20).
95. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005;10 Suppl 3(Supplement 3):20–9.
96. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520–9.
97. Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2014;13(2):140–56.
98. Eichbaum MHR, Eichbaum C. Palbociclib: endokrine Resistenz überwinden. *Info Onkol* 2015;18(7):12–4.
99. Morikawa A, Henry NL. Palbociclib for the Treatment of Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(16):3591–6.
100. Junttila TT, Li J, Johnston J, et al. Abstract S1-07: HER2 T cell dependent bispecific antibody (HER2-TDB) for treatment of HER2 positive breast cancer. *Cancer Res* 2015;75(9 Supplement):S1–07–S1–07.
101. Zeichner SB, Herna S, Mani A, et al. Survival of patients with de-novo metastatic breast cancer: analysis of data from a large breast cancer-specific private practice, a university-based cancer center and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153(3):617–24.

102. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):43–66.
103. Cortesi L, Toss A, Cirilli C, et al. Twenty-years experience with de novo metastatic breast cancer. *Int J Cancer* 2015;137(6):1417–26.
104. Møller H, Sandin F, Bray F, et al. Breast cancer survival in England, Norway and Sweden: a population-based comparison. *Int J Cancer* 2010;127(11):2630–8.
105. Purushotham A, Shamil E, Cariati M, et al. Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer--a surprising inverse relationship. *Eur J Cancer* 2014;50(10):1697–705.
106. Berman AT, Thukral AD, Hwang W-T, Solin LJ, Vapiwala N. Incidence and patterns of distant metastases for patients with early-stage breast cancer after breast conservation treatment. *Clin Breast Cancer* 2013;13(2):88–94.
107. Hagberg KW, Taylor A, Hernandez RK, Jick S. Incidence of bone metastases in breast cancer patients in the United Kingdom: results of a multi-database linkage study using the general practice research database. *Cancer Epidemiol* 2013;37(3):240–6.
108. Koo JS, Jung W, Jeong J. Metastatic breast cancer shows different immunohistochemical phenotype according to metastatic site. *Tumori* 2010;96(3):424–32.

## 8. Danksagung

Hiermit möchte ich Professor Dr. med. Nicolai Maass für die Annahme als Doktorandin an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Kiel und für die Möglichkeit der Nutzung der Räumlichkeiten danken.

Meinem Doktorvater Professor Dr. med. Mundhenke danke ich für die freundliche Unterstützung und Betreuung sowie für die konstruktiven Anregungen während des Verfassens meiner Arbeit.

Für Organisation und wichtige Impulse jeglicher Art danke ich meiner Betreuerin Damaris Freytag, die stets bemüht war mir bei all meinen Fragen zur Seite zu stehen.

Außerdem gilt mein Dank Professor Dr. med. Jonat für die gute Zusammenarbeit im Rahmen seiner Projektgruppe zum Thema „Tumorheterogenität beim Mammakarzinom“, welche die thematische Grundlage meiner Dissertation war.