

Frauenklinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)

**Darwinistische Selektionsmechanismen in der Therapie des metastasierten  
Mammakarzinoms: Konzept und klinische Beobachtungen**

Tobias Kratz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle  
2. Priv.-Doz. Dr. M. Niemeyer

Die Dissertation wurde am 04.11.2015 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.07.2016  
angenommen.

Inhaltsverzeichnis:

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	4
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	7
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	8
<b>1. Einleitung und Problemstellung</b> .....	9
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms.....	9
1.2 Biologie des Mammakarzinoms .....	9
1.2.1 Ursprung des Mammakarzinoms .....	9
1.2.2 Histologische Subtypen des Mammakarzinoms .....	10
1.2.3 Stadieneinteilung des Mammakarzinoms .....	11
1.2.4 Rezeptorstatus des Mammakarzinoms .....	13
1.3 Fernmetastasierung .....	13
1.4 Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms .....	15
1.5 Progressionsfreie Überleben (PFÜ) und Gesamtüberleben.....	17
1.6 Klonale Theorien zur Genese und Progression von Tumoren .....	18
1.7 Klonale Evolution, Tumorthherapie und Therapieresistenz.....	22
1.8 Problemstellungen und Zielsetzung dieser Arbeit.....	24
<b>2. Material und Methoden</b> .....	26
2.1 Patientenkollektiv .....	26
2.2 Einschluss-/Ausschlusskriterien .....	26
2.3 Datenerhebungen.....	27
2.4 Statistik.....	28
<b>3. Ergebnisse</b> .....	30
3.1 Patientenkollektiv .....	30
3.1.1 Altersverteilung bei Erstdiagnose Mammakarzinom .....	30
3.1.2 Altersverteilung bei Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom .....	31
3.1.3 Menopausenstatus bei Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom .....	31
3.1.4 BMI bei Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom .....	32
3.2 Tumorklassifikation und Charakteristika.....	33
3.2.1 Histologie .....	33
3.2.2 Tumorgrading.....	34

3.2.3	TNM-Verteilung zum Zeitpunkt Erstdiagnose Metastasiertes Mammakarzinom.....	35
3.2.4	Rezeptorstatus .....	39
3.2.4.1	Hormonrezeptor .....	39
3.2.4.2	HER2-Rezeptor .....	41
3.2.4.3	Zeitliches Auftreten des sekundär metastasierten Mammakarzinom nach Hormonrezeptorstatus.....	44
3.3	Therapieverfahren .....	45
3.3.1	Operationen .....	45
3.3.2	Endokrine Therapie .....	46
3.4	Progress und Metastasierung .....	47
3.4.1	Progress .....	47
3.4.1.1	Progressionsfreies Überleben in den Subkollektiven.....	49
3.4.1.2	Zeitlicher Verlauf des Auftretens eines Progresses nach Hormonrezeptorstatus.....	51
3.4.1.3	Unterschied der progressionsfreien Zeiten zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinom .....	56
3.4.1.4	Zusammenhang von Therapieform und progressionsfreien Überleben.....	57
3.4.1.5	Therapieansprechen .....	59
3.4.2	Metastasierung.....	61
3.4.2.1	Häufigkeitsverteilung der Metastasen nach Tumorbiologie .....	63
3.4.2.2	Auftreten der Metastasen im zeitlichen Verlauf.....	69
3.5	Überleben .....	73
3.5.1	Gesamtüberleben nach Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom .....	73
3.5.2	Gesamtüberleben nach Erstdiagnose „metastasiertes Mammakarzinom“ in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus .....	75
3.5.3.1	Zusammenhang von progressionsfreien Überleben in der Erstlinientherapie und Gesamtüberleben.....	76
3.5.3.2	Beziehungen zwischen dem ersten und dem zweiten Progress und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben .....	77
3.5.4	Einfluss der ersten beiden <i>Staging</i> -Ergebnisse auf das Gesamtüberleben .....	79

3.5.5 Einfluss des ersten Therapieansprechens auf das folgende Überleben .....	80
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>82</b>
4.1 Patientenkollektiv .....	82
4.2 Progressionsfreie Intervall und Tumorbiologie .....	82
4.3 Progressraten in Abhängigkeit von der Therapie .....	83
4.4 Einfluss der Progresszeiten auf das Gesamtüberleben .....	85
4.5 Therapieansprechen und Überleben .....	85
4.6 Einfluss des initialen Therapieansprechens auf das Gesamtüberleben .....	87
4.7 Darwin und das metastasierte Mammakarzinom .....	89
4.8 Zusammenfassende Beurteilungen.....	91
<b>5. Lebenslauf</b> .....	<b>93</b>
<b>6. Danksagung</b> .....	<b>94</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>95</b>

**Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Modell der klonalen Evolution. .... 20

Abb. 2: Darstellung der Tumorstammzelltheorie ..... 21

Abb. 3: Altersverteilung bei ED Mammakarzinom ..... 30

Abb. 4: Alter bei ED metastasiertes Mammakarzinom ..... 31

Abb. 5: Menopausenstatus bei Erstdiagnose des metastasierten  
Mammakarzinoms ..... 32

Abb. 6: BMI bei ED metastasiertes Mammakarzinom ..... 33

Abb. 7: Histologie des metastasierten Mammakarzinoms bei Erstdiagnose ..... 34

Abb. 8: Verteilung Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt ED metastasiertem  
Mammakarzinom ..... 35

Abb. 9: Tumorgröße des Primärtumors bei metastasiertem Mammakarzinom ..... 36

Abb. 10: Tumorgröße des Primärtumors bei primär metastasiertem  
Mammakarzinom ..... 37

Abb. 11: Tumorgröße des Primärtumors bei sekundär metastasiertem  
Mammakarzinom ..... 38

Abb. 12: Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt ED metastasiertem  
Mammakarzinom ..... 38

Abb. 13: Hormonrezeptorstatus im Tumorgewebe bei EDMM ..... 40

Abb. 14: Hormonrezeptorstatus nach Zusammenhang zwischen Progesteron  
(PR)- und Östrogenrezeptor (ER) bei EDMM ..... 41

Abb. 15: HER2-Rezeptorstatus bei EDMM ..... 42

Abb. 16: ER/HER2-Rezeptorstatus bei EDMM ..... 43

Abb. 17: Endokrine Therapien ..... 46

Abb. 18: Krankheitsfreies Überleben (Median) in Abhängigkeit der Zeit bzw.  
die Zeit bis zum Auftreten eines erneuten Progresses. .... 47

Abb. 19: Progressionsfreies Überleben: Häufigkeitsverteilung über alle  
Therapielinie ..... 48

Abb. 20: Häufigkeit der Therapielinien im Kollektive ..... 48

Abb. 21: Dauer bis zum Auftreten des ersten Progresses nach  
Hormonrezeptorstatus und HER2-Status ..... 49

Abb. 22: Dauer bis zum Auftreten des zweiten Progresses nach  
Hormonrezeptorstatus und HER2-Status ..... 50

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 23: Dauer bis zum Auftreten des dritten Progresses nach Hormonrezeptorstatus und HER2-Status .....	51
Abb. 24: Zeitliches Auftreten eines Progresses im Mittel bei HR+ positiven Patientinnen während des gesamten Krankheitsverlaufs.....	52
Abb. 25: Zeitliches Auftreten eines Progresses im Mittel bei HR negativen Patientinnen über den gesamten Krankheitsverlauf .....	53
Abb. 26: Zeitliches Auftreten eines Progresses im Mittel bei HR negativen HER2 positiven Patientinnen über den ganzen Krankheitsverlauf .....	53
Abb. 27: Zeitliches Auftreten eines Progresses im Mittel bei HR positiven HER2 positiven Patientinnen über den ganzen Krankheitsverlauf .....	54
Abb. 28: Zeitliches Auftreten eines Progresses im Mittel bei HR positiven HER2 negativen Tumoren über den ganzen Krankheitsverlauf .....	54
Abb. 29: Zeitliches Auftreten eines Progresses im Mittel bei triple negativen Patientinnen über den ganzen Krankheitsverlauf .....	55
Abb. 30: Progressionsfreie Zeiten über den ganzen Krankheitsverlauf bei primär und sekundär metastasierten Mammakarzinom Patientinnen.....	56
Abb. 31: Einfluss Erstlinien Therapie bis zum zeitlichen Auftreten des ersten Progresses.....	57
Abb. 32: Einfluss Zweitlinien Therapie bis zum zeitlichen Auftreten des zweiten Progresses .....	58
Abb. 33: Einfluss Drittlinien Therapie bis zum zeitlichen Auftreten des dritten Progresses.....	58
Abb. 34: Einfluss Viertlinien Therapie bis zum zeitlichen Auftreten des vierten Progresses.....	59
Abb. 35: Zeit bis zum Auftreten eines Progresses in Abhängigkeit vom ersten <i>Staging</i> -Ergebnis nach Therapiebeginn .....	60
Abb. 36: Häufigkeitsverteilung der Metastasen bezogen auf die Gesamtheit aller Metastasen .....	62
Abb. 37: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Metastasen im Studienkollektive .....	63
Abb. 38: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Metastasen bei HR+ Patientinnen .....	64
Abb. 39: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Metastasen bei HR+/HER2+ Patientinnen .....	65

Abb. 40: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Metastasen bei HR+/HER2- Patientinnen .....	66
Abb. 41: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Metastasen bei HR- Patientinnen .....	66
Abb. 42: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Metastasen bei HR-HER2+ Patientinnen .....	67
Abb. 43: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Metastasen bei triple- negativen Patientinnen .....	68
Abb. 44: Gesamtüberleben aller Patientinnen .....	74
Abb. 45: Gesamtüberleben nach Hormonrezeptorstatus .....	75
Abb. 46: Zusammenhang zwischen dem Auftreten des ersten Progresses und dem Gesamtüberleben .....	76
Abb. 47: Zeitlicher Zusammenhang zwischen dem ersten und dem zweiten Progress und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben. ....	78
Abb. 48: Einfluss der ersten beiden <i>Staging</i> Ergebnisse auf das Gesamtüberleben .....	79
Abb. 49: Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) in Abhängigkeit des <i>Staging</i> Ergebnisses .....	80

## Tabellenverzeichnis

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation nach der Union internationale contre le cancer (UICC) 2010 .....	12
Tabelle 2: Zeitliches Auftreten der Metastasen gesamt (n=300).....	69
Tabelle 3: Zeitliches Auftreten der Metastasen bei HR+ (n=242).....	70
Tabelle 4: Zeitliches Auftreten der Metastasen bei HR+HER2- (n=171).....	70
Tabelle 5: Zeitliches Auftreten der Metastasen bei HR+HER2+ (n=40).....	71
Tabelle 6: Zeitliches Auftreten der Metastasen bei HR- (n=53).....	71
Tabelle 7: Zeitliches Auftreten der Metastasen HR- HER2+ (n=17).....	72
Tabelle 8: Zeitliches Auftreten der Metastasen bei triple negativen Mammakarzinom (n=31).....	72



## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
ED	Erstdiagnose
EDMM	Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom
ER	Östrogenrezeptor
FALSE	Patientinnen bei denen einen vorgegebene Definition nicht zutraf
HR-	Hormonrezeptor negativ (ER- $\alpha$ -; PgR-)
HR+	Hormonrezeptor positiv (ER- $\alpha$ +; PgR+)
JÜR	Jahres-Überlebensrate
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
PFS/PFÜ	<i>Progression free survival</i> = progressionsfreies Überleben = krankheitsfreies Intervall
PR	Progesteronrezeptor
TRUE	Patientinnen bei denen einen vorgegebene Definition zutraf
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung und Problemstellung

### 1. Einleitung und Problemstellung

#### 1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Mit über 71.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in der westlichen Welt (GEKID, 2012). Weltweit sind etwa eine Million Frauen betroffen. Laut den aktuellsten Zahlen des Robert-Koch-Instituts (RKI) von 2008 erkrankt jede achte Frau der westlichen Welt in ihrem Leben an einem Mammakarzinom. Diese Zahl hat sich im Verlauf von 1980 bis 2008 fast verdoppelt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren, und die absolute Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt in Deutschland 78%. Mit über 17.000 Sterbefällen belegt das Mammakarzinom den ersten Platz den tumorabhängigen Sterbefällen und den vierten Platz aller Todesursachen bei Frauen in Deutschland. Die Anzahl von Neuerkrankungen und Sterbefällen in Deutschland liegt im europäischen Vergleich in etwa im Mittelfeld (GEKID, 2012).

#### 1.2 Biologie des Mammakarzinoms

##### 1.2.1 Ursprung des Mammakarzinoms

Der Ursprung von über 90% aller Mammakarzinome liegt im Gängepithel der Milchgänge der Brust (duktales Karzinom), die restlichen haben ihren Ursprung in den Zellverbänden des Brustdrüsengewebes (lobuläres Karzinom) (Fanai, 1993).

## 1. Einleitung und Problemstellung

### 1.2.2 Histologische Subtypen des Mammakarzinoms

Die aktuelle histologische Klassifizierung des Mammakarzinoms erfolgt auf Grundlage der *WHO Classification of tumors of the breast* von 2012 (Lakhani et al., 2012):

#### 1) Nicht invasive Karzinome

- a) Duktales Karzinom in situ (DCIS), solide, comedoartig, papillär und cribriform.
- b) Pleomorphes lobuläres Karzinom in situ (CLIS)

#### 2) Invasive Karzinome

- a) Invasives duktales Karzinom
- b) Tubuläres Karzinom
- c) Cribriformes Karzinom
- d) Karzinom mit medullären Eigenschaften
- e) Metaplastisches Karzinom
- f) Karzinom mit apokriner Differenzierung
- g) Karzinom vom Speicheldrüsen/Adnex-Typ
- h) Adenoid-zystisches Karzinom
- i) Mikoepidermoid-Karzinom
- j) Polymorphes Karzinom
- k) Muzinöses Karzinom und Karzinome mit Siegelringzellen
- l) Karzinom mit neuroendokrinen Eigenschaften
- m) Invasives papilläres Karzinom
- n) Invasives mikropapilläres Karzinom
- o) Inflammatorisches Karzinom
- p) Bilaterales und nicht-synchrones Mammakarzinom
- q) Seltene Typen und Varianten:
  - Sekretorisches Karzinom
  - Lipid-reiches Karzinom
  - Onkozytäres Karzinom
  - Talgdrüsen-Karzinom
  - Glykogenreiches, klarzelliges Karzinom
  - Azinuszell-Karzinom

#### 3) Morbus Paget der Mamille

## 1. Einleitung und Problemstellung

### 1.2.3 Stadieneinteilung des Mammakarzinoms

Die Stadieneinteilung des Mammakarzinoms erfolgt auf der Basis der TNM Klassifikation nach der *Union internationale contre le cancer* (UICC) (Wittekind, 2010). Hierbei wird neben der Tumorgröße (T) und dem regionären Lymphknotenstatus (N) das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) beurteilt.

#### **TNM Klassifikation des Mammakarzinoms nach UICC**

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1 mic	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1a	Tumor mehr als 0,1 cm aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung
T1b	Tumor mehr als 0,5 cm aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
T1c	Tumor mehr als 1 cm aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder die Haut
T4a	mit Ausdehnung auf die Brustwand
T4b	mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
N1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten

## 1. Einleitung und Problemstellung

N2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder in andere Strukturen fixiert oder in klinisch (evtl. auch bildgebend) erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen.
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch (auch bildgebend) erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria in Anwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
<b>M</b>	<b>Fernmetastase</b>
M0	Keine Fernmetastase
M1	Fernmetastase

**Tabelle 1: TNM Klassifikation nach der Union internationale contre le cancer (UICC) 2010**

Neben der TNM Klassifikation ist auch das histologische Grading (G), also das Maß der Differenzierung für die Beurteilung der Prognose des Mammakarzinoms wichtig. Hierbei erfolgt die Einteilung nach Bloom und Richardson (Bloom and Richardson, 1957):

Grading 1 (G1): gut differenziertes Karzinom mit geringer Malignität

Grading 2 (G2): mäßig differenziertes Karzinom mit mittelgradiger Malignität

Grading 3 (G3): schlecht differenziertes Karzinom mit hoher Malignität

## 1. Einleitung und Problemstellung

### 1.2.4 Rezeptorstatus des Mammakarzinoms

Einen weiteren wichtigen Faktor zur prognostischen Beurteilung des Mammakarzinoms und der daraus folgenden Therapieentscheidung (siehe Kapitel 1.4) stellen die auf der Brustkrebszelle exprimierte Rezeptoren dar. Hierbei spielen insbesondere die Östrogen- (ER- $\alpha$ ) und Progesteronrezeptoren (PgR), sowie der HER2-Rezeptor eine entscheidende Rolle. Dabei haben Patientinnen mit rezeptorpositiven Karzinom (HR+, heißt ER- $\alpha$  und/oder PgR überexprimiert) im Vergleich zu rezeptornegativen ein signifikant besseres Überleben (Colleoni et al., 2004). Das Auftreten von HER2-Rezeptoren ist unbehandelt mit einem signifikant schlechteren Überleben und kürzeren krankheitsfreien Intervall assoziiert (Muss et al., 1994). Hierbei werden HER2-Rezeptoren als Aktivator für Differenzierung, Adhäsion und Motilität angesehen (Ignatoski et al., 2000).

Die Analyse des Rezeptorexpressionsstatus erfolgt dabei für alle drei Rezeptoren immunhistochemisch. ER- $\alpha$  und PgR werden dabei als Anteil der immunhistochemisch positiven Zellen an der Gesamtmenge der Tumorzellen angegeben. Beim HER2-Status spielt die Intensität der standardisierten Färbung eine Rolle. Eingeteilt wird semiquantitativ in 0, 1+, 2+, 3+. 0 und 1+ gelten demnach als „HER2-negativ“, während 3+ als positiv gewertet wird. Im Falle einer intermediären Färbung (2+) wird eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) angeschlossen, um zu entscheiden, ob es sich um eine Überexpression handelt. Dies ist als prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine Anti-HER2-Therapie relevant.

### 1.3 Fernmetastasierung

Das Mammakarzinom metastasiert lymphogen und hämatogen. Beim metastasierten Mammakarzinom handelt es sich um eine nicht mehr heilbare, chronische Systemerkrankung. Bei 5% der neu diagnostizierten Mammakarzinomen liegen Metastasen vor, was man als primär metastasiertes Mammakarzinom bezeichnet (Gonzalez-Angulo et al., 2007). Des Weiteren entwickeln sich bei circa 25-40% der Betroffenen mit primär nicht metastasiertem Mammakarzinom im weiteren

## 1. Einleitung und Problemstellung

Erkrankungsverlauf Metastasen. Das mittlere Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Lokalität der Metastase liegt bei zwei bis vier Jahren (Kaufmann et al., 2013). Patientinnen mit zerebralen oder viszeralen Metastasen zeigen eine deutlich kürzere Überlebenschancen (von wenigen Monaten bis zu einem Jahr) als Patientinnen mit Haut oder Knochenmetastasen (bis zu vier Jahren) (Guarneri and Conte, 2004). Die Metastasen befinden sich vor allem in der Lunge (50-75%), der Leber (50-75%), den Knochen (60-90%), der Pleura (50-75%) und dem Gehirn (30-50%) (Gerber et al., 2010).

Neben der Lokalisation der Metastasen gilt auch das krankheitsfreie Intervall als wichtiger prognostischer Faktor beim metastasierten Mammakarzinom. So konnte in mehreren Studien ein positiver Zusammenhang zwischen dem ersten krankheitsfreien Intervall und Gesamtüberleben gezeigt werden (Chang et al., 2003). Das erste krankheitsfreie Intervall bezeichnet dabei die Zeit zwischen Erstdiagnose der metastasierten Erkrankung und Progress unter Erstlinientherapie.

Auch gilt der Hormonrezeptorstatus als prognostischer Faktor, wobei ein Hormonrezeptor-positiver Status mit einem längeren Gesamtüberleben einhergeht als ein Hormonrezeptor-negativer Status beim metastasierten Mammakarzinom. In der Literatur wird dies damit erklärt, dass hormonrezeptorpositive Mammakarzinome meist in den Knochen metastasieren, wobei hormonrezeptornegative Mammakarzinome meist multipel oder ins ZNS metastasieren (Largillier et al., 2008).

Als weiterer ungünstiger prognostischer Faktor gilt ein Alter über 50 Jahre bei der Diagnose des metastasierten Mammakarzinoms. Begründet wird dies durch das schlechte Ansprechen auf Chemotherapeutika in dieser Altersgruppe, wobei die genauen Mechanismen letztlich ungeklärt sind (Largillier et al., 2008).

Auch konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Malignitätsgrad (*Grading*) ein ungünstiger prognostischer Faktor ist, welcher mit einem kürzeren Gesamtüberleben als auch krankheitsfreien Überleben einhergeht (Bundred, 2001)

Ein ebenfalls ungünstiger Prognosefaktor ist der HER2-Rezeptorstatus. Für diesen konnte schon in einer Studie von Slamon et al. aus dem Jahr 1987 gezeigt werden, dass eine Überexpression sowohl mit einem kürzeren Gesamtüberleben als auch mit einem krankheitsfreien Überleben einhergeht (Slamon et al., 1987). Hierbei spielt der Rezeptor eine wichtige Rolle in der Informationsverarbeitung der Zelle. So führt z.B.

## 1. Einleitung und Problemstellung

ein dauerhaft aktivierter HER2-Rezeptor zur Verhinderung der Apoptose (Zhou et al., 2000). Ebenfalls führt eine Überexpression und eine anhaltende Aktivierung des HER2-Rezeptors zur einer Überschreitung der Basalmembran, und so zu einem invasiven Tumorwachstum und Metastasierung (Spencer et al., 2000).

### 1.4 Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms

Das metastasierte Mammakarzinom gilt als eine nicht heilbare Erkrankung und wird daher letztlich palliativ behandelt. Ziel hierbei ist eine langfristige Wiederherstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie eine Linderung der tumorbedingten Symptome und Schmerzen, mit dem primären Ziel die Lebensqualität zu erhalten (Bauerfeind, 2009).

Da das metastasierte Mammakarzinom eine große Heterogenität in seinem Krankheitsverlauf zeigt, sollte möglichst ein individualisiertes Behandlungskonzept Grundlage der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms sein. Bei solchen Konzepten kann es zu einem sequentiellen Einsatz vieler verschiedener Behandlungsmethoden kommen. Die Wahl der Therapie richtet sich primär nach dem Allgemeinzustand, dem Beschwerdebild, dem Metastasierungsmuster, dem Fortschritt der Erkrankung, der Tumorbiologie und den schon vorausgegangenen Therapielinien (Gerber et al., 2010). Die Therapielinien setzen sich zusammen aus Hormontherapien, Chemotherapien, Anti-HER2-Therapien, Anti-VEGFR-Antikörper Strahlentherapien, operative Maßnahmen, Bisphosphonaten und anti-RANKL-Antikörpern. Im Sinne der stratifizierten Therapie befinden sich darüber hinaus zunehmend weitere zielgerichtete Therapien wie CDK4/6-Inhibitoren oder Immuncheckpoint-Inhibitoren (etwa gegen PD-L1, PD-1 oder CTLA-4) in der klinischen Erprobung.

Eine Hormontherapie ist indiziert bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen. Hierbei spielt der Menopausenstatus der Patientin für die Stratifizierung eine wesentliche Rolle. Bei prämenopausalen Patientinnen stehen Gonadotropin-releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga) und selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (z.B. Tamoxifen) als *First-Line* Therapie zu Verfügung. Bei der *Second-*



## 1. Einleitung und Problemstellung

*Line* Therapie erfolgt ein Wechsel von selektiven Östrogenrezeptormodulatoren auf ein Aromataseinhibitor. Im Fall eines postmenopausalen Status der Patientin erfolgt primär eine Therapie mit Aromataseinhibitoren. Bei fehlendem Ansprechen erfolgt zunächst ein Wechsel auf einen anderen Aromataseinhibitor (steroidal auf nicht steroidal oder umgekehrt). Bei Progress stehen selektive Östrogenrezeptormodulatoren oder Östrogenrezeptorantagonisten (z.B. Fluvestrant) zur Verfügung. Bei weiterhin fehlendem Therapieansprechen können bei postmenopausalen als auch prämenopausalen Patientinnen hoch dosierte Gestagene (z.B. Megestrolazetat) gegeben werden. In bis zu 40% der Tumoren kann sich der Rezeptorstatus des Primärtumors hin zur Metastase im Verlauf verändern (Kaufmann et al., 2013).

Von einer Chemotherapie profitieren Patientinnen mit aggressiveren Tumoren und rasch fortschreitenden Metastasen (z.B. Lebermetastasen, Gehirnmastasen), also insbesondere Patientinnen mit hohem Remissionsdruck. Die Wahl der Chemotherapeutika erfolgt hierbei abhängig von der adjuvanten Vorbehandlung, Lokalisation und Aggressivität der Metastasierung, Erwartung der Patientin und dem Alter und dem Allgemeinzustand der Patientin (Kaufmann et al., 2013).

Eine Anti-HER2 Therapie erfolgt bei HER2-positivem Brustkrebs (bei ca. 20-30% aller metastasierten Mammakarzinome). Eine *First-Line* Monotherapie erfolgt meist mit Trastuzumab, ein humaner monoklonaler Antikörper gegen die extrazelluläre Domäne des HER2-Rezeptors, mit dem bei bis zu 20% der Patientinnen mit HER2-positiven Rezeptorstatus eine Remission erreicht werden kann (Vogel et al., 2002). Bei Patientinnen mit HER2-positiven Rezeptorstatus und Progression unter Trastuzumab Therapie, konnte ein verbessertes progressionsfreies Überleben mit einer T-DM1-Therapie (Trastuzumab-Emtansin) erreicht werden (Verma et al., 2012). Dieses Medikament verbindet die Antikörpereigenschaft von Trastuzumab mit der zytotoxischen Substanz DM1 (*Derivative of Maytansine*). Auch besteht die Möglichkeit der Kombination von Trastuzumab mit dem seit 2013 zugelassenen humanisierten Antikörper Pertuzumab. Es konnte dabei ebenfalls ein verbessertes progressionsfreies Überleben nachgewiesen werden (Baselga et al., 2012). Hierbei basiert die Wirkung von Pertuzumab auf der Hemmung der Aktivierung der Signalkaskade und der Dimerisierung des HER2-Rezeptors. Ein weiteres

## 1. Einleitung und Problemstellung

Medikament das bei HER2-positiven Patientinnen zum Einsatz kommt ist Lapatanib, ein Tyrosinkinaseinhibitor (Kaufmann et al., 2013). Besondere Anwendung findet dieser bei Patientinnen mit Hirnmetastasen (Lin et al., 2009).

Bei bis zu 70% aller Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom kommt es zu Knochenmetastasen. Hierbei kommen komplementär zur oben beschriebenen Systemtherapie Bisphosphonate zum Einsatz, welche die Aktivität der Osteoklasten hemmen und auf diese Weise den Knochenstoffwechsel positiv beeinflussen. Zusätzlich haben Bisphosphonate einen hemmenden Einfluss auf die Tumorproliferation. Eine Alternative dazu, etwa bei Progress oder Unverträglichkeit, bietet Denosumab, ein humanisierter Antikörper gegen den RANK-Liganden, welcher die Aktivierung von Osteoklasten hemmt (Kaufmann et al., 2013).

Eine Strahlentherapie kommt bei schmerzhaften Knochenmetastasen, die z.B. zu Frakturen oder Rückenmarkskompressionen geführt haben, inoperablen Haut- und Weichteilmetastasen oder auch bei Gehirnmetastasen zum Einsatz. Ebenso kann in ausgewählten Fällen bei rein solitären Metastasen in z.B. Lunge, Leber, Knochen oder Gehirn eine operative Entfernung sinnvoll sein, insbesondere wenn dies zur Verbesserung der Lebensqualität führen kann (Kaufmann et al., 2013).

### 1.5 Progressionsfreie Überleben (PFÜ) und Gesamtüberleben

Das progressionsfreie Überleben beim metastasierten Mammakarzinom, also der Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung bzw. Wiederauftreten von Metastasen, gilt allgemein als wichtiger Prognosefaktor (Bauerfeind, 2009). Mehrere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem PFÜ und dem Gesamtüberleben beim metastasierten Mammakarzinom aufzeigen (Chang et al., 2003).

In einer Metaanalyse von 67 Studien konnte dieser positive Zusammenhang von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben beim metastasierten Mammakarzinom bestätigt werden (Sherrill et al., 2008). 46 dieser Studien

## 1. Einleitung und Problemstellung

untersuchten allerdings allein den Einfluss einer „*first line*“ (Erstlinientherapie) Therapie, also der Therapie die nach Erstdiagnose (ED) des metastasierten Mammakarzinoms zur Anwendung kam. Der Mittelwert des progressionsfreien Überlebens lag bei Zusammenfassung aller Studien bei 7 Monaten nach der Erstlinientherapie und einem Gesamtüberleben von 20 Monaten. Eine weitere Metaanalyse von 2008 konnte ebenfalls einen mäßigen positiven Zusammenhang zwischen dem PFÜ und dem Gesamtüberleben aufzeigen (Burzykowski et al., 2008). Hierbei wurden 11 Studien untersucht, die einen gemeinsamen Korrelationskoeffizienten von 0,682 und damit einen positiven linearen Zusammenhang zwischen PFÜ und Gesamtüberleben aufzeigten.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit lag keine uns bekannte Arbeit vor, die sich mit dem Zusammenhang des gesamten Krankheitsverlaufes beim metastasierten Mammakarzinom, also auch der nachfolgenden Therapielinien auf das Gesamtüberleben beschäftigt hatte.

### 1.6 Klonale Theorien zur Genese und Progression von Tumoren

Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit der Tumorgenese bzw. Progression von Tumoren nach dem Modell der klonalen Evolution und dem Einfluss der darwinistischen Evolutionstheorie. Dies ist besonders wichtig für das Verständnis der in dieser Arbeit aufgestellten Hypothesen, die auf dieser Theorie basieren.

Das Modell der klonalen Evolution im Tumor wurde maßgeblich von Peter Nowell im Jahre 1976 entwickelt und basiert auf der klassischen Evolutionstheorie, die von Charles Darwin 1859 in seinem Werk "*On the origin of species by means of natural selection*" (Darwin, 1859) erstmalig beschrieben wurde.

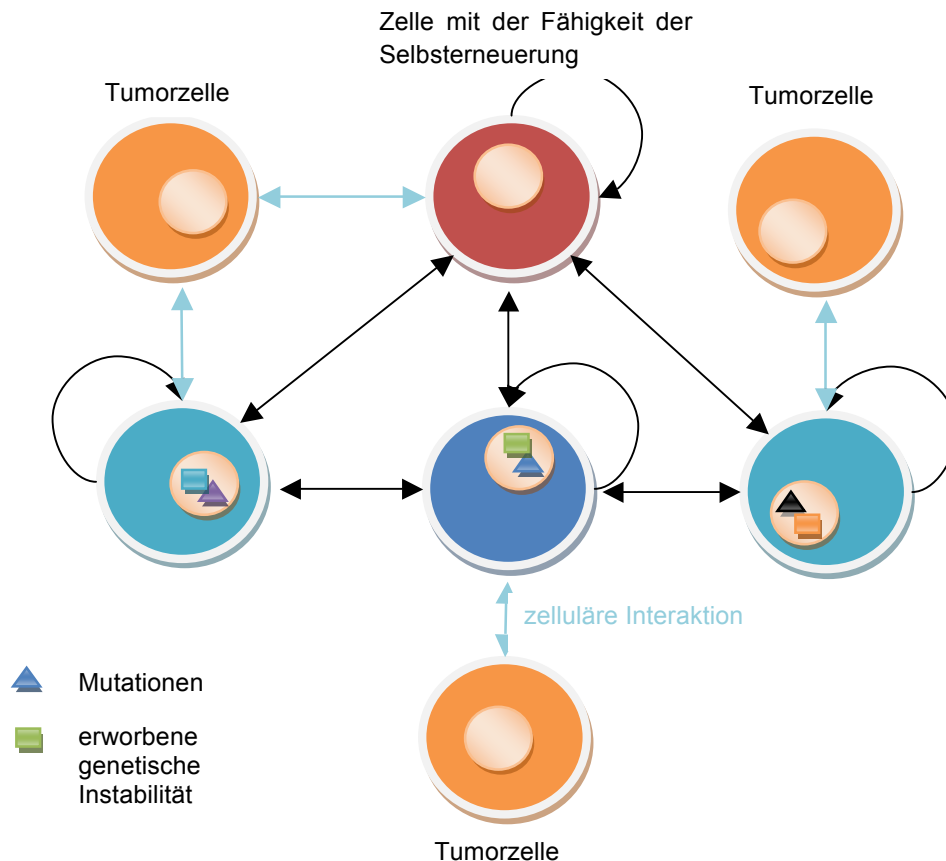
Die Hypothese von Peter Nowell besagt, dass die Entstehung eines Karzinoms auf den Prinzipien der Evolutionstheorie basiert (Nowell, 1976). Danach entsteht ein Tumor durch zufällige Mutation und gerichtete Selektion. Genauer gesagt, eine Ursprungszelle erhält durch ein initiales Ereignis einen Wachstumsvorteil gegenüber

## 1. Einleitung und Problemstellung

ihren umgebenden Zellen. Dieses initiale Ereignis, das die Ursprungszelle trifft, ist Folge einer erhöhten genetischen Instabilität, die angeboren oder erworben sein kann (Schmoll et al., 2006). Erworbene genetische Instabilität kann z.B. durch Zigarettenrauch oder ultraviolettes Licht ausgelöst werden, aber auch durch genotoxische Chemotherapeutika (Stratton, 2011). Dies führt bei Verlust von reparierenden Kontrollmechanismen der Ursprungszelle zu deren klonaler Expansion. Hieraus bildet sich nun eine neue Zellpopulation. In dieser Zellpopulation wird ein Klon der Ursprungszelle durch ein weiteres Ereignis getroffen, was wiederum zu einem Wachstumsvorteil dieses Klons führen kann. Dieses Schema wiederholt sich bis sich schließlich aus einem Klon eine Tumorzellpopulation entwickelt, die sich mehr oder weniger komplett den Kontrollmechanismen entzogen hat (Wagener and Müller, 2010, Merlo et al., 2006).

Ob ein Zellklon sich durchsetzt und zum Tumor wird, hängt auch von den ihn umgebenden Umweltbedingungen ab (Gatenby and Gillies, 2008), wie zum Beispiel einem hypoxischen oder azidotischen Mikromilieu (Gillies et al., 2012). Unter solchen limitierenden Umweltbedingungen können sich stärkere („fittere“) Zellklone, die sich den Umweltbedingungen angepasst haben und so einen selektiven Vorteil gegenüber anderen Zellen haben, durchsetzen (Merlo et al., 2006). Diese Zellklone können also dem durch die Umweltbedingungen aufgebauten stärkeren Selektionsdruck besser entkommen.

## 1. Einleitung und Problemstellung

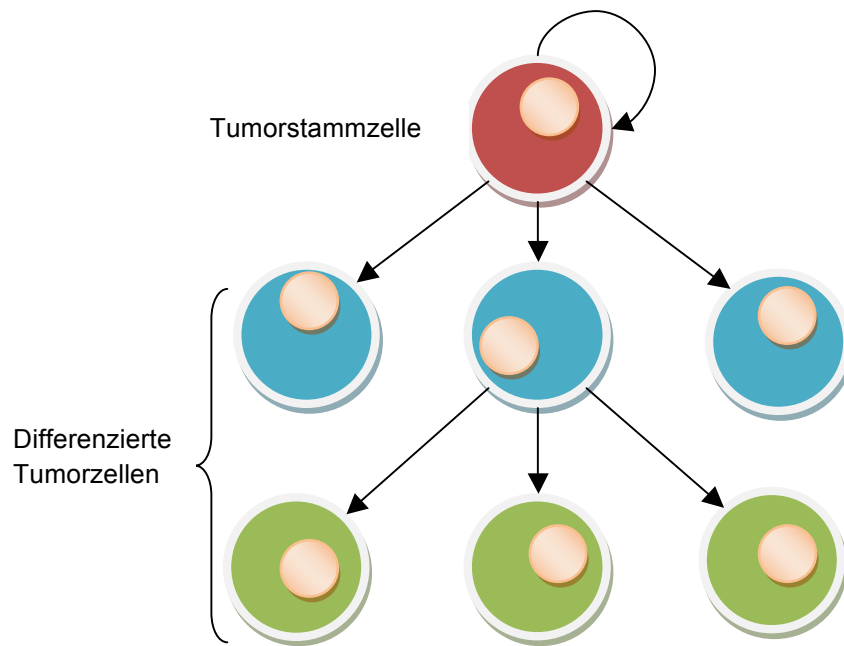


**Abb. 1: Modell der klonalen Evolution in Tumoren:** Hierbei steht im Zentrum eine Ursprungszelle (dunkel blau) welche durch ein initiales Ereignis (Mutation; erworbene genetische Instabilität) zur klonalen Expression und so zu einer neuen Zellpopulation (hell blau) führt, welche ebenfalls zur Mutation fähig sind. All diese Zellen haben die Fähigkeit der Selbsterneuerung (gebogener Pfeil) und Mutation, bis es schließlich zur Ausbildung eines Tumorzelleklons (orange) kommt.

Beide Faktoren, die der Mutation und der klonalen Selektion, führen zum Bild der großen Heterogenität eines Tumors. Dies wurde schon 1930 von Winge in einem Mausmodell gezeigt, in dem die Tumore histologisch untersucht wurden (Winge, 1930). Hierbei zeigte sich, dass sich viele verschieden differenzierte Zellen in einem Tumor auffinden ließen. Die Gruppe um Vogelstein konnte 2010 bei der genetischen Untersuchung eines Pankreastumors an 11 verschiedenen Biopsiestellen eine große Anzahl von verschiedenen Mutationen nachweisen (Yachida et al., 2010).

Das Modell der klonalen Evolution dient nicht nur dem Verständnis zur Entstehung eines Tumors und dessen Heterogenität, sondern auch zur Erklärung, warum es zu neu auftretenden Progressionen kommen kann (Vincent and Gatenby, 2008). So konnte bereits die Beziehung zwischen der genetischen Heterogenität und dem Auftreten von Progressionen und Therapieresistenzen gezeigt werden (Park et al., 2010).

## 1. Einleitung und Problemstellung



**Abb. 2: Darstellung der Tumorstammzelltheorie**

Ein anderes Modell ist das der Tumorstammzelle als Ursprung von Tumoren. Diese Theorie basiert auf dem Modell der „*embryonic rest theory*“ von Rudolf Virchow aus dem Jahr 1858, wobei dieser die histologische Ähnlichkeit zwischen Tumorgewebe und embryonalen Stammzellen beobachtet hatte (Virchow, 1858). Erstmals wurde diese Theorie von Bonnet und Dick 1997 als Erklärung des Ursprungs der Tumorentstehung und zur Erklärung der Resistenzen und Rezidiven von Tumoren postuliert (Bonnet and Dick, 1997). Nach der Tumorstammzelltheorie ist im Gegensatz zur klonalen Evolution nicht jede Zelle in der Lage eine Krebszelle zu werden, sondern nur diejenigen die Stammzeleigenschaften aufweisen (Pietras, 2011). Hierbei entsteht aus einer Stammzelle durch eine Mutation eine Tumorstammzelle, welche ebenfalls wie Stammzellen die Eigenschaften der Selbsterneuerung, Proliferation und Differenzierung besitzt. Auf diese Weise ist die Tumorstammzelle der Ursprung verschiedener maligner Zellpopulationen in einem Tumor, welche z.B. metastasieren, oder welche die Resistenz gegen Chemotherapeutika besitzen und auf diese Weise zu Rezidiven führen können (Hiddemann and Bartram, 2010).

## 1. Einleitung und Problemstellung

### 1.7 Klonale Evolution, Tumorthherapie und Therapieresistenz

Trotz eines besseren Kenntnisstands und Wissens über die Komplexität von Tumoren und spezialisierterer und breiterer Therapiemöglichkeiten, ist es nur in wenigen Fällen möglich, einen fortgeschrittenen bzw. metastasierten Tumor zu kontrollieren oder zu eliminieren (Greaves and Maley, 2012). So konnte bis heute das Gesamtüberleben beim metastasierten Mammakarzinom durch eine Therapie nicht oder nur geringfügig verlängert werden (Jackisch, 2014). Oft ist das Ansprechen auf die Therapie nur vorübergehend und es kommt letztendlich zur Progression und Resistenzbildung des Tumors. Zum Verständnis dieses Problems spielt das Prinzip der klonalen Evolution eine tragende Rolle. Durch eine Chemotherapie wird ein enormer exogener Selektionsdruck auf den Tumor ausgeübt, der zur Selektion und dadurch begünstigt zu einem resistenteren und auch gegebenenfalls aggressiveren Tumorphänotyps führen kann (Greaves and Maley, 2012, Gillies et al., 2012, Engelman and Settleman, 2008, Pepper et al., 2009). Trotz des Verständnisses dieser Problematik und des Wissens über die klonale Evolution ist es bis lang nicht gelungen diesem Problem nachhaltig zu begegnen.

Dennoch gibt es bereits einige Ansätze, die den Gedanken der klonalen Evolution unter Therapiedruck ins Therapiemanagement mit einbeziehen und damit versuchen, das Auftreten von Resistenzen und Progressionen zu verhindern, um auf diese Weise das Gesamtüberleben zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern. Eine theoretische Möglichkeit liegt in der Detektion der verschiedenen Klone innerhalb eines Tumors und der Vorhersage der zu erwartenden Therapieresistenzen. Konsequenz wäre eine darauf basierende Kombinationstherapie, die nicht nur den Primärtumor abtötet, sondern auch gleichzeitig die Entwicklung therapieresistenter Klone und deren Progression verhindert (Gerlinger and Swanton, 2010, Gillies et al., 2012, Greaves and Maley, 2012). Tatsächlich hat diese Therapieweise bislang keine wirklichen Erfolge erbracht.

Ein weiteres alternatives Therapiekonzept, das auf dem Modell der klonalen Evolution basiert, hat das Ziel der Beeinflussung des den Tumor umgebenden Gewebes. Auf diese Weise könnte man indirekt durch Beeinflussung des auf den Tumor wirkenden umgebenden Gewebes, weitere Mutationen, Selektionen und

## 1. Einleitung und Problemstellung

daraus entstehende aggressivere Tumore verhindern (Greaves and Maley, 2012). Ein Beispiel für den Einfluss der Tumormikroumgebung ist die tumorassoziierte hypoxie-bedingte Azidose. Robey und Kollegen konnten diesbezüglich an einem Mausmodell zeigen das mittels Gabe von Bicarbonat im Trinkwasser und der daraus folgenden pH-Erhöhung die Metastasierung von Lungen- und Brustkrebszellen unterdrückt werden konnte (Robey et al., 2009).

Ein weiteres hypothetisches Modell, das auch in der vorliegenden Arbeit untersucht werden soll, schlägt vor, den Tumor in einen Zustand einer chronischen, stabilen Erkrankung zu bringen und ihn so auch zu behandeln. Dies bedeutet, dass nicht die Erradikation sondern die Konstanthaltung („*stable disease*“) des Tumors, in Größe und Therapiesensitivität, das Ziel der Therapie sein sollte. Durch einen solchen verminderten Selektionsdruck soll das Auftreten von therapieresistenten Klonen und deren Progress und das damit verbundene verkürzte Gesamtüberleben verhindert werden. Im Bezug auf das Prinzip der klonalen Evolution bedeutet dies, dass es besonders bei aggressiveren Therapien mittels Chemotherapeutika zu einem höheren Selektionsdruck und somit auch zur vermehrten Bildung von besser angepassten, resistenten Tumorzellklonen, trotz anfänglich verkleinertem Primärtumors, kommt. Erstmalig griffen Gatenby und Kollegen 2009 diese Hypothese auf, und zeigten dies an Mäusen mit einem aggressiven Ovarialkarzinom. Hierbei wurden weiblichen Mäusen Tumorzellen eines Ovarialkarzinoms ins Gewebe gespritzt. Nach Erreichen einer definierten Tumorgöße von 300 mm<sup>3</sup> wurden diese Mäuse in drei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt keine Therapie (Kontrollgruppe). Eine weitere Gruppe erhielt eine Standardtherapie mit Carboplatin (60 mg/kg Körpergewicht). Die letzte und dritte Gruppe wurde mittels adaptiver Therapie behandelt mit dem Ziel einer „*stable disease*“. Dabei wurde nach einer definierten Startdosis von 50 mg/kgKG Carboplatin je nach Größenzunahme oder Größenabnahme eine Dosiserhöhung oder Dosisreduktion durchgeführt, wobei die Tumorgöße stets konstant gehalten wurde. Im Vergleich zeigte sich, dass es in der Gruppe mit der adaptiven Therapie und einem Konstanthalten der Tumorgöße zu einem längeren Gesamtüberleben als in den anderen Gruppen kam (Gatenby et al., 2009).



## 1. Einleitung und Problemstellung

Ein rein hypothetisches und am Computer errechnetes Modell von Silva und Kollegen aus dem Jahr 2012 beschäftigt sich mit dem p-Glycoprotein (MDR1), einem „*Multidrug-Resistance-Protein*“ in Tumorzellen von Brustkrebspatientinnen. Diese Pumpe hat die Aufgabe, Medikamente aus der Zelle zu exportieren und kann somit Resistenzen vermitteln. Die Anzahl der p-Glycoprotein-Pumpen nahm nach der Therapie deutlich zu und führte zur Proliferation resistenter Klone, entsprechend des Modells der klonalen Evolution, also aufgrund des entstandenen Selektionsdrucks. Um nun das Auftreten von Progressen und Resistenzen zu verhindern, wurde mittels adaptiver Therapie der Tumor in einer stabilen Population von therapiesensitiven Zellen gehalten. Dabei wurde das gleiche Prinzip angewendet wie in der Studie von Gatenby et al. von 2009. Das heißt, dass bei der adaptiven Therapie der Tumor in einer konstanten (*stable*) Größe gehalten wurde, indem es je nach Größenzu- bzw. -abnahme des Tumors zur jeweiligen Anpassung der Therapiedosis kam. Rein rechnerisch konnte hierbei eine zwei- bis zehnfache Zunahme der Zeit zur Progression festgestellt werden (Silva et al., 2012). Die Arbeitsgruppe schlug daraufhin eine Anwendung dieser Therapiestrategie auf das metastasierte Mammakarzinom vor. Aktuell gibt es keinerlei Studien die dieses Modell am Menschen untersucht haben.

### 1.8 Problemstellungen und Zielsetzung dieser Arbeit

Ein Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob das Erreichen einer „*stable disease*“ letztlich mit einem verlängerten progressionsfreien und Gesamtüberleben bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom assoziiert ist, ganz im Gegensatz zu Patientinnen die eine Remission unter Therapie erreichen.

In mehreren Studien wurde schon die Bedeutung des ersten progressionsfreien Intervalls für das Gesamtüberleben untersucht, wie in Kapitel 1.4 beschrieben. Hierbei wurde aber hauptsächlich die Zeit bis zum Auftreten der ersten Progression untersucht, bzw. die Therapie bis zum ersten Progress (*First line*-Therapie). Diese Arbeit möchte nun auch die Bedeutung der folgenden Therapieintervalle und deren zeitliches Auftreten auf das Gesamtüberleben untersuchen. Da es theoretisch nach dem Prinzip der klonalen Evolution im Verlauf zu immer neueren und resistenteren

## 1. Einleitung und Problemstellung

Tumorzellklonen kommen müsste, müsste sich auch das Zeitintervall bis zum Auftreten des nächsten Progresses verkürzen. Resultat wäre ein verkürztes Gesamtüberleben.

### **Fragestellungen**

1. Kann im untersuchten Patientenkollektiv beobachtet werden, ob eine *Stable disease* mit einem verzögerten Krankheitsprogress und damit einem längeren Gesamtüberleben bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom vergesellschaftet ist?
2. Welchen Einfluss hat das zeitliche Auftreten von Progressionen über den ganzen Krankheitsverlauf auf das Gesamtüberleben?
3. Kommt es nach dem Prinzip der klonalen Evolution bei Patientinnen mit Chemotherapie, also einer Therapie mit allgemein höherem Selektionsdruck, schneller zu Progressionen als bei Patientinnen mit einer weniger aggressiven Therapie?
4. Welche anderen Parameter haben einen Einfluss auf das Auftreten von Tumorprogressionen?
5. Welche Rolle könnten die Studienergebnisse für zukünftige Therapien des metastasierten Mammakarzinoms spielen?
6. Welche Probleme, besonders ethischer Art, bringen weiterführende Studien mit sich und wie könnten sie gelöst werden?

## 2. Material und Methoden

### 2. Material und Methoden

Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive Datenanalyse von 300 Patientinnen mit der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms. Im Folgenden soll die Methodik der Datenerhebung und die angewendeten statistischen Verfahren erläutert werden. Ebenso folgt eine Beschreibung des Patientenkollektives, sowie der Einschluss- und Ausschlusskriterien dieser retrospektiven Studie.

#### 2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 300 Patientinnen zusammen, die sich mit der Diagnose metastasiertes Mammakarzinom in Behandlung der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München von 1993 bis 2012 befanden. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 211 Patientinnen bereits verstorben und 85 noch am Leben, bei insgesamt 4 Patientinnen lagen zum Ende der Studie keine Daten zur Sterblichkeit vor. Die Therapien wurden größtenteils ambulant durchgeführt. Der Patientenpool stammte hauptsächlich aus München und Umgebung. Bei der Auswahl der Patienten wurde völlig unselektiv vorgegangen.

#### 2.2 Einschluss-/Ausschlusskriterien

In diese Studie wurden Patientinnen aufgenommen, bei denen entweder ein primär oder sekundär metastasiertes histologisch nachgewiesenes Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Zusätzlich wurden Patientinnen aufgenommen, die eine histologisch zu einem Mammakarzinom passende Metastase aufwiesen, ohne dass ein Primärtumor vorlag. Metastasen mussten entweder histologisch oder radiologisch gesichert sein. Patientinnen, bei denen allein der Verdacht auf eine Metastase

## 2. Material und Methoden

bestand, wurden ausgeschlossen. Ebenfalls wurden alle Patientinnen ausgeschlossen, die einen Zweittumor aufwiesen und bei denen die vorliegenden Metastasen nicht eindeutig einem Mammakarzinom zugeordnet werden konnten. Metastasen in regionalen Lymphknoten der ipsilateralen Seite des Primärtumors führten ebenso zum Ausschluss. Gleiches galt für Frauen, bei denen im Verlauf ein Mammakarzinom auf der kontralateralen Seite diagnostiziert wurde, welches als Zweittumor und nicht als Fernmetastase gewertet worden war.

### 2.3 Datenerhebungen

Die Datenerhebung erfolgte durch retrospektive Analyse von Patientenakten, die sich im Archiv der Frauenklinik und im Zentralarchiv des Klinikum rechts der Isar befanden. Des Weiteren wurden aktuelle Ambulanz- und Stationsakten der Frauenklinik berücksichtigt. Erweitert wurden die Patienteninformationen durch die klinikinternen Datenbanken SAP (Datenbankmanagementsystem) und ODS-Easy (onkologisches Dokumentationssystem), durch die Tumorboard-Protokolle und die Daten des Tumorregisters München (TRM). Das TRM ist eine Einrichtung des Tumorzentrums der medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) und der Technischen Universität München (TUM). Es hat die vollständige Erfassung aller Tumorpatienten in der Region München zum Ziel. Die hieraus erfassten Daten wurden in eine gemeinsame Tabelle übertragen (Microsoft Excel Version 2007). Diese Tabelle umfasste folgende Parameter: Patientenbeschreibung (Geburtsdatum, Alter bei Erstdiagnose (ED) Mammakarzinom, Menopausenstatus zum Zeitpunkt ED metastasiertes Mammakarzinom, Größe und Gewicht zum Zeitpunkt ED metastasiertes Mammakarzinom, Familienanamnese), tumorspezifische Informationen (Histologischer Subtyp, Hormonrezeptorstatus, HER2-Rezeptorstatus, TNM-Klassifikation, Grading), Therapieart und -dauer (endokrine Therapie, Chemotherapie (CTX), Anti-HER2-Therapie, Bisphosphonate, RTX), das örtliche und zeitliche Auftreten von Metastasen sowie deren weiterer Verlauf (ED metastasiertes Mammakarzinom, Zeitpunkt des Progress, Ansprechen der Therapie, krankheitsfreies Intervall, Todesdatum, Todesursache).

## 2. Material und Methoden

Beim Großteil der Patientinnen lagen alle oben erwähnten Parameter vor. Vereinzelt konnten aber nicht alle Parameter erhoben werden. Hierbei wurde das jeweilige Feld freigelassen, und nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen:

### 2.4 Statistik

Die Datenerfassung, Auswertung und graphische Darstellung wurde mittels Microsoft Excel 2007 sowie der Programmiersprache „R“ für statistisches Rechnen und statistische Grafiken durchgeführt (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Dieses Statistikprogramm erlaubt die statistische Auswertung aus den in der Exceltabelle erhobenen Daten. Der Einfluss verschiedener erhobener Parameter auf die Überlebenszeit wurde so untersucht. Die Überlebenszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet, die die Wahrscheinlichkeit zeigt, ob ein bestimmtes Ereignis in einem bestimmten Zeitintervall eintritt. In unserer Studie war dieses Ereignis der Tod der Patientin oder das Auftreten eines Progresses. Bei einer zensierten Beobachtung war dieses Ereignis nicht eingetreten oder unbekannt. Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurde für jedes Zeitintervall die Wahrscheinlichkeit für das Überleben bzw. das Auftreten eines Progresses bei einer Patientin berechnet. Bei Patientinnen mit zensierten Daten ging man davon aus, dass deren Daten vorlagen, wenn es zum Auftreten des definierten Ereignisses bei der nächsten Patientin gekommen war und die Zensierung unmittelbar danach vorgenommen wurde. Grundlegend für diese Methode ist, dass nicht der Beobachtungszeitraum sondern das Zielereignis festgeschrieben ist. Durch den Tod bzw. Progress einer Patientin wird somit ein neues Zeitintervall definiert, für welches dann die bedingte Wahrscheinlichkeit für das gewisse Ereignis bei einer Patientin berechnet wird. Das Produkt der entsprechenden Wahrscheinlichkeiten ergibt hieraus die Gesamtwahrscheinlichkeit, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben (Ziegler A, 2007).

Die statistische Signifikanz einer Einflussgröße auf das zu erwartende Ereignis wurde mittels des Log-Rank-Tests berechnet. Der Log-Rank-Test vergleicht die Überlebenszeiten von zwei oder mehreren Gruppen und untersucht ob diese gleich

## 2. Material und Methoden

lang sind (Zwiener et al., 2011). Statistisch signifikant gilt hierbei das Ergebnis, wenn ein p-Wert, die Irrtumswahrscheinlichkeit, als Ergebnis eines Signifikanztests, wie dem Log-Rank-Test, zur Prüfung einer vorab aufgestellten Nullhypothese kleiner als das zuvor definierte Signifikanzniveau von  $\leq 5\%$  ist. Die Nullhypothese ist in diesem Fall, dass kein Unterschied zwischen der zu untersuchenden Einflussgrößen bestand.

### 3. Ergebnisse

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

##### 3.1.1 Altersverteilung bei Erstdiagnose Mammakarzinom

Abb. 3 gibt einen Überblick über die Altersverteilung der Patientinnen bei Erstdiagnose Mammakarzinom in 10-Jahresintervallen. Der Mittelwert lag bei 56,8 Jahren (Standardabweichung 12,6). Die jüngste Patientin erkrankte mit 25 Jahren, die älteste mit 88 Jahren. Die Zeitspanne in der die häufigsten Erstdiagnosen gestellt wurden, lag zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr (28%).

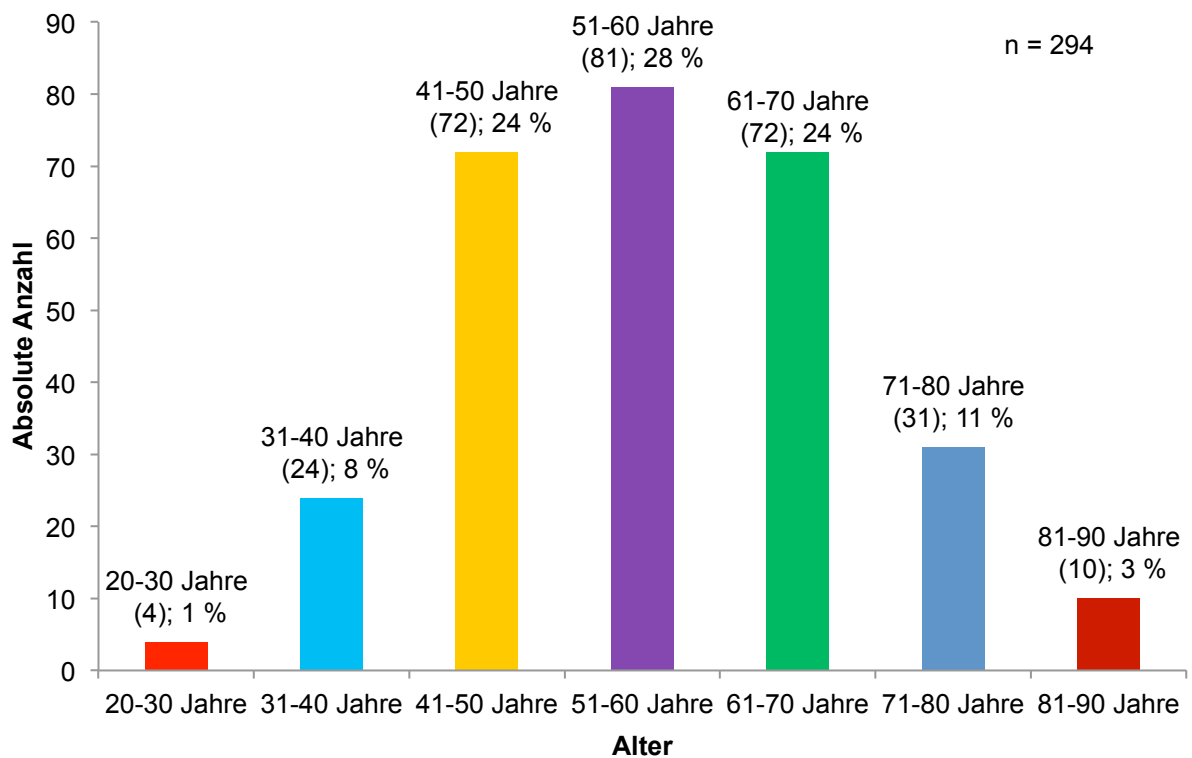
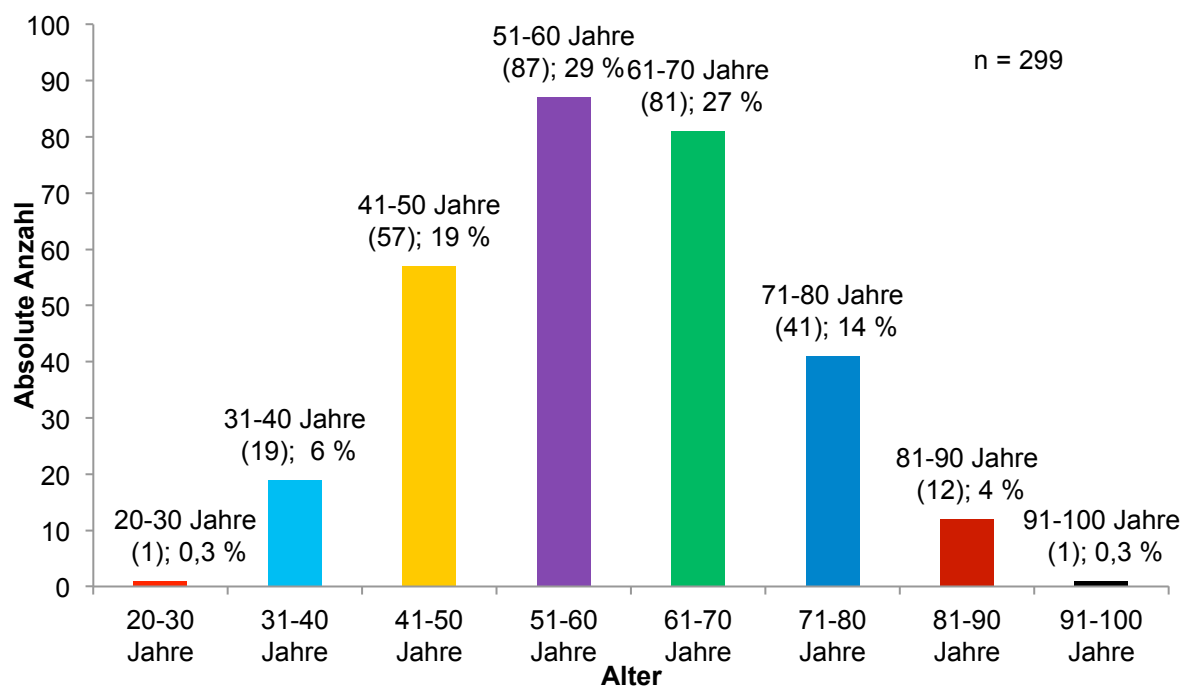


Abb. 3: Altersverteilung bei ED Mammakarzinom

### 3. Ergebnisse

#### 3.1.2 Altersverteilung bei Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom

Abb. 4 zeigt die Altersverteilung der Patientinnen bei Erstdiagnose „metastasiertes Mammakarzinom“ in 10-Jahresintervallen. Der Mittelwert lag bei 59 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,4 Jahren. Die jüngste Patientin mit Diagnose metastasiertes Mammakarzinom war 27 Jahre alt, die älteste 94 Jahre. Die meisten Erstdiagnosen fanden sich zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr mit einem Anteil von 29%.



**Abb. 4: Alter bei ED metastasiertes Mammakarzinom**

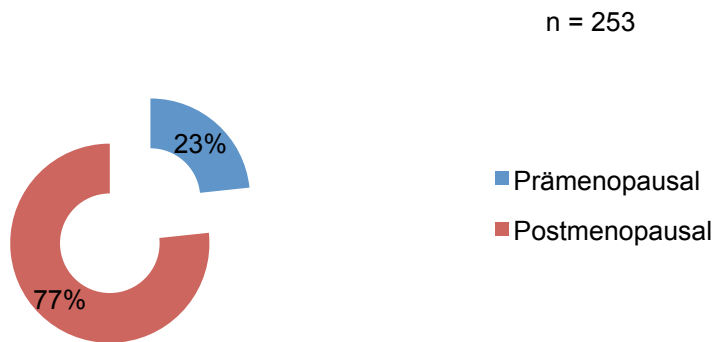
#### 3.1.3 Menopausenstatus bei Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom

Bei 253 der 300 Patientinnen konnte der Menopausenstatus erhoben werden. Hierbei zeigte sich, dass über zwei Drittel der Patientinnen (194) sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „metastasiertes Mammakarzinom“ in der Postmenopause befanden. Hierbei waren bei 114 (59%) Patientinnen das Mammakarzinom primär metastasiert und bei 80 (41%) Patientinnen sekundär metastasiert. Dagegen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom 59 Patientinnen



### 3. Ergebnisse

prämenopausal. Davon 31 (53%) primär metastasiert und 28 (47%) sekundär metastasiert.

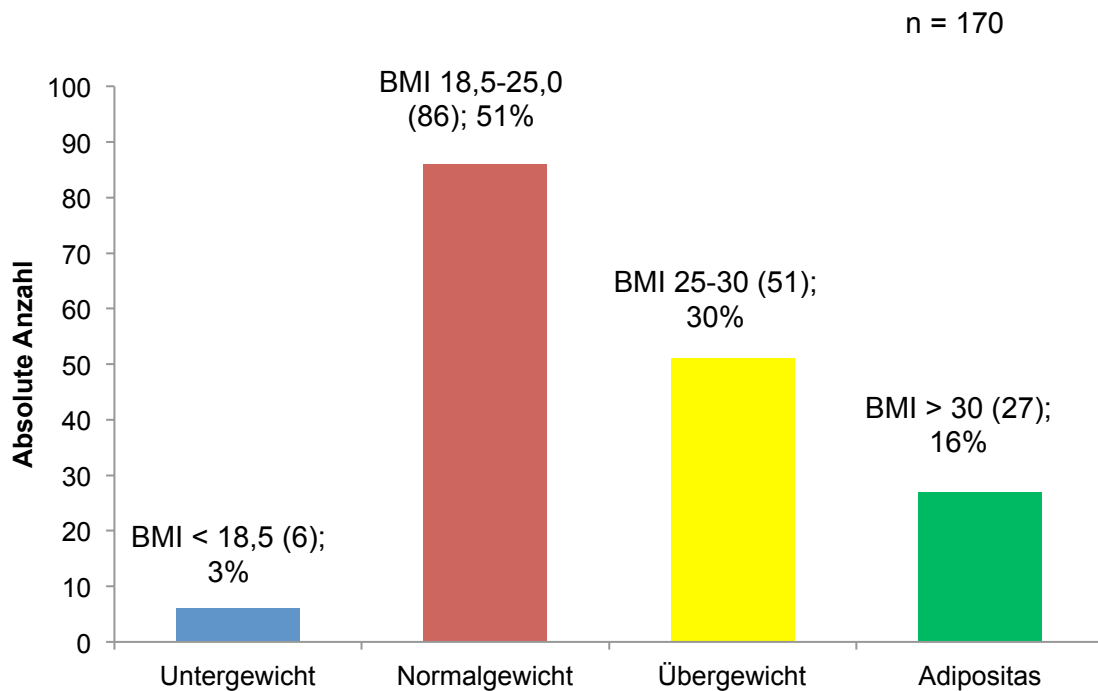


**Abb. 5: Menopausenstatus bei Erstdiagnose des metastasierten Mammakarzinoms**

#### 3.1.4 BMI bei Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom

Der erhöhte Body-Maß-Index (BMI) gilt als wichtiger Risikofaktor für das Auftreten eines Mammakarzinoms. In dieser Studie wurde der BMI zum Zeitpunkt der Metastasierung berechnet. Der BMI wurde nach der Einteilung der deutschen Gesellschaft für Adipositas (<http://www.adipositas-gesellschaft.de>) in 4 Gruppen aufgeteilt: Untergewicht (BMI <16,0 bis 18,5); Normalgewicht (BMI 18,5 bis 25,0); Übergewicht (BMI 25,0 bis 30,0); Adipositas (BMI > 30,0).

### 3. Ergebnisse



**Abb. 6: BMI bei ED metastasiertes Mammakarzinom**

Die größte Gruppe mit 51% waren die Patientinnen mit Normalgewicht. Unter Adipositas litten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom 16% der Patientinnen.

In der Normalbevölkerung ist die größte Gruppe die derer mit Normalgewicht (40,4%). Insgesamt leiden 37,4% der Deutschen unter Übergewicht. 20,8% leiden sogar an Adipositas. Untergewichtig sind 1,4% der deutschen Bevölkerung (<http://www.adipositas-gesellschaft.de>). Hiermit entspricht unser Kollektiv nicht dem der Normalbevölkerung.

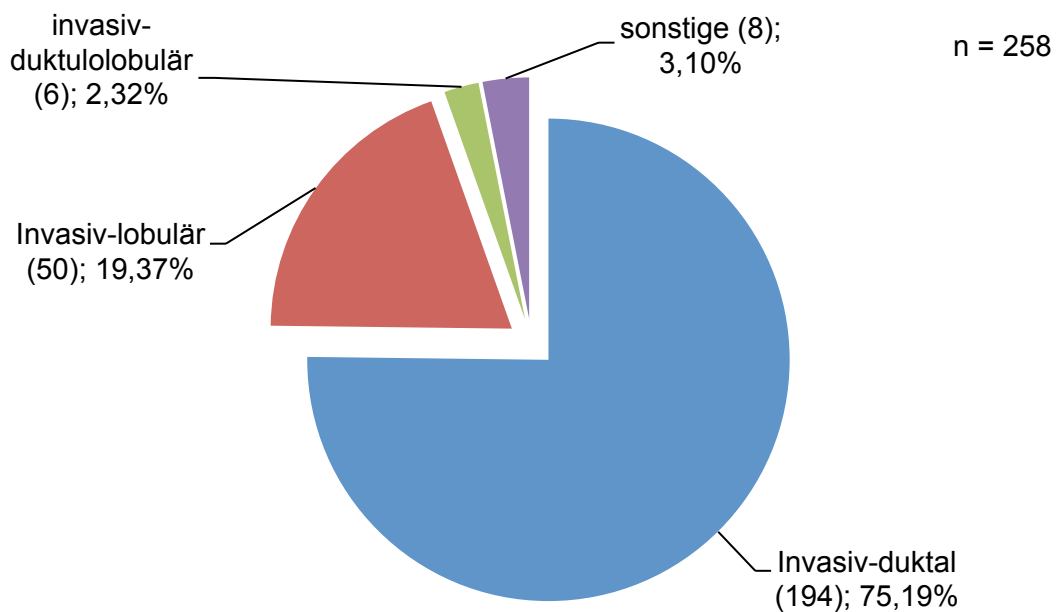
#### 3.2 Tumorklassifikation und Charakteristika

##### 3.2.1 Histologie

Bei Betrachtung der Histologie der metastasierten Mammakarzinome wurden diese in vier verschiedenen Subgruppen unterteilt: invasiv-duktales, invasiv-lobuläres,

### 3. Ergebnisse

invasiv-duktulobuläre und sonstige. In dem untersuchten Studienkollektiv zeigte sich die in Abb. 7 dargestellte Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histologischen Tumortypen zum Zeitpunkt ED metastasiertes Mammakarzinom: Am häufigsten, mit 75,2% aller Patienten, wurde bei der histologischen Untersuchung ein invasiv-duktales Mammakarzinom diagnostiziert. Am zweit häufigsten war das invasiv-lobuläre (19,4%), gefolgt vom invasiv-duktulobulären (2,3%) Mammakarzinom.



**Abb. 7: Histologie des metastasierten Mammakarzinoms bei Erstdiagnose**

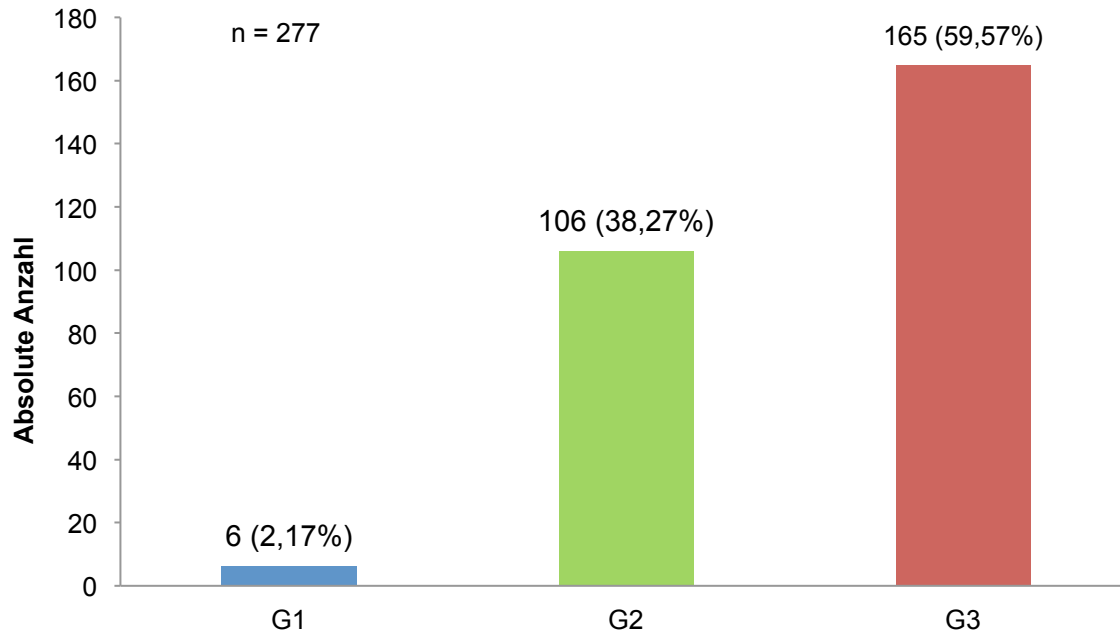
Die Kategorie „sonstige“ umfasst das muzinöse, das medulläre, das intraduktal papilläre Karzinom mit Invasion und das Komedokarzinom mit zusammen 3,1%.

#### 3.2.2 Tumorgrading

Der Differenzierungsgrad ist ein wichtiger Faktor für die Prognose des Mammakarzinoms und hat Einfluss auf die Therapieentscheidung. So ist das Ansprechen auf eine Chemotherapie generell besser bei schlecht differenzierten Tumoren. Das histopathologische Grading nach Bloom und Richardson (Bloom and Richardson, 1957) unterscheidet drei Differenzierungsgrade: G1 (gut differenziertes Mammakarzinom), G2 (mäßig differenziert) und G3 (schlecht differenziert). Im

### 3. Ergebnisse

Patientenkollektiv EDMM (Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom) trat der Differenzierungsgrad G3 mit 59,6% am häufigsten auf. An zweithäufigster Stelle war G2 mit 38,3% zu finden. Mit nur 2,2% kam G1 am seltensten vor.

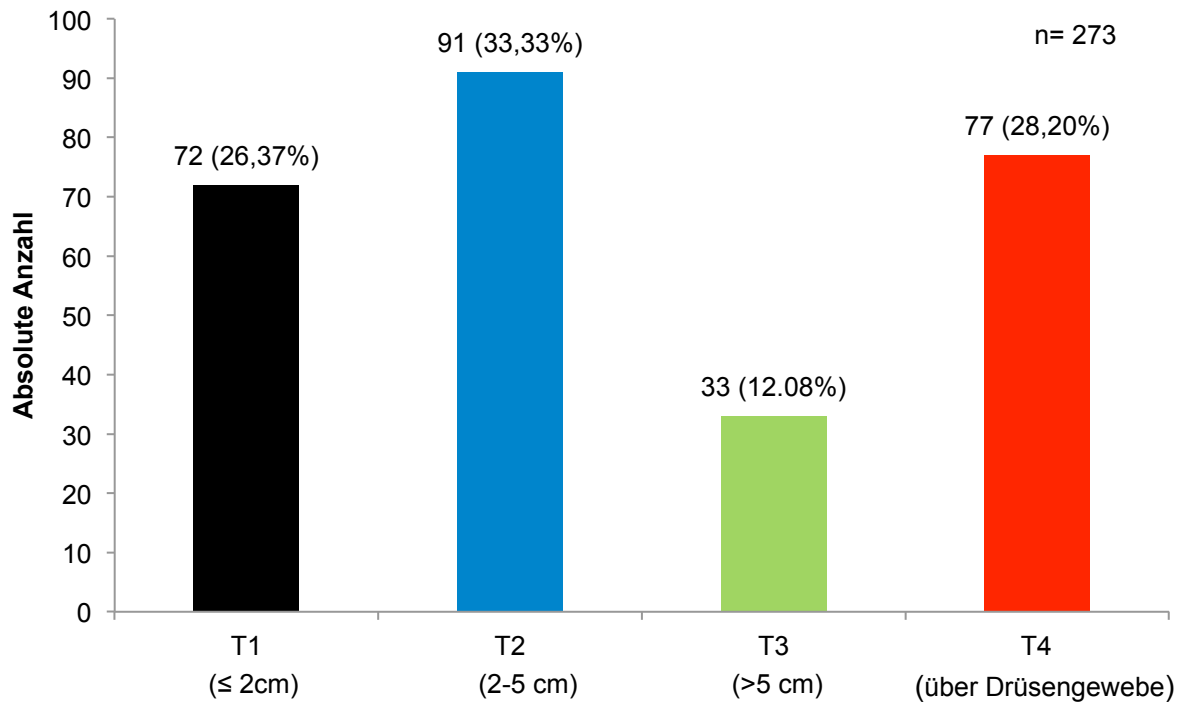


**Abb. 8: Verteilung Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt ED metastasiertem Mammakarzinom**

#### 3.2.3 TNM-Verteilung zum Zeitpunkt Erstdiagnose Metastasiertes Mammakarzinom

Bei der TNM-Klassifikation (Sobin, 2010) handelt es sich um eine von der UICC (*Union Internationale Contre le Cancer*) definierte Stadieneinteilung von Tumoren und deren anatomische Ausbreitung. Die Klassifikation beinhaltet die histopathologische Beurteilung des Tumors im Bezug auf Größe und Ausbreitung des Tumors (T1 bis T4), den Lymphknotenstatus (N0 bis N3), sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (M0 bzw. M1) (siehe Abschnitt 1.2.3.).

### 3. Ergebnisse

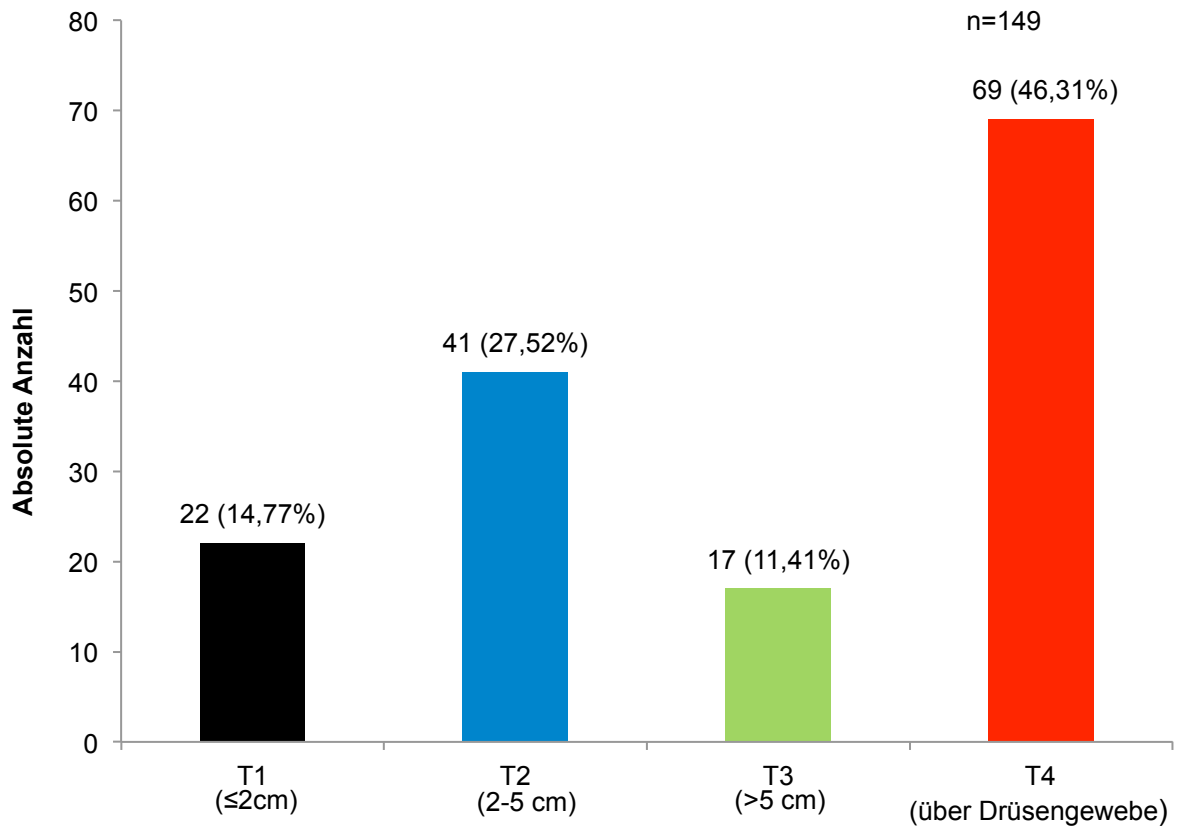


**Abb. 9: Tumorgröße des Primärtumors bei metastasiertem Mammakarzinom**

Wie aus der Abbildung 9 zu entnehmen fand sich im Studienkollektiv mit 33,33% am häufigsten das T-Stadium T2 vor, also eine Tumorgröße zwischen 2 cm und 5 cm. Das Stadium T4 (jede Größe mit Ausdehnung auf die Brustwand oder die Haut) zeigte sich bei 28,20% der Patientinnen, gefolgt vom T1-Stadium (Tumorgröße <2 cm) mit 26,37%. Am seltensten fand sich die Stadieneinteilung T3 (Tumorgröße >5 cm) mit nur 12,08%.

Die Betrachtung der Tumorgröße des Primärtumors differenziert nach primär beziehungsweise sekundär metastasiertem Mammakarzinom ergab die in Abbildung 10 und Abbildung 11 ersichtliche Verteilung.

### 3. Ergebnisse



**Abb. 10: Tumorgröße des Primärtumors bei primär metastasiertem Mammakarzinom**

Hierbei wurde bei Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom am häufigsten das Stadium T4 im Primärtumor diagnostiziert (46,31%). Das Stadium T2 zeigte sich bei 27,52% der Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom, gefolgt vom Stadium T1 mit 14,77%. Am seltensten fand sich das Stadium T3 mit nur 11,41%.

Bei Patientinnen mit sekundär metastasiertem Mammakarzinom fand sich mit 40,32% gleichermaßen im Primärtumor das Stadium T1 und T2. Am seltensten wurde in dieser Gruppe von Patientinnen das Stadium T4 mit 6,45% diagnostiziert.

### 3. Ergebnisse

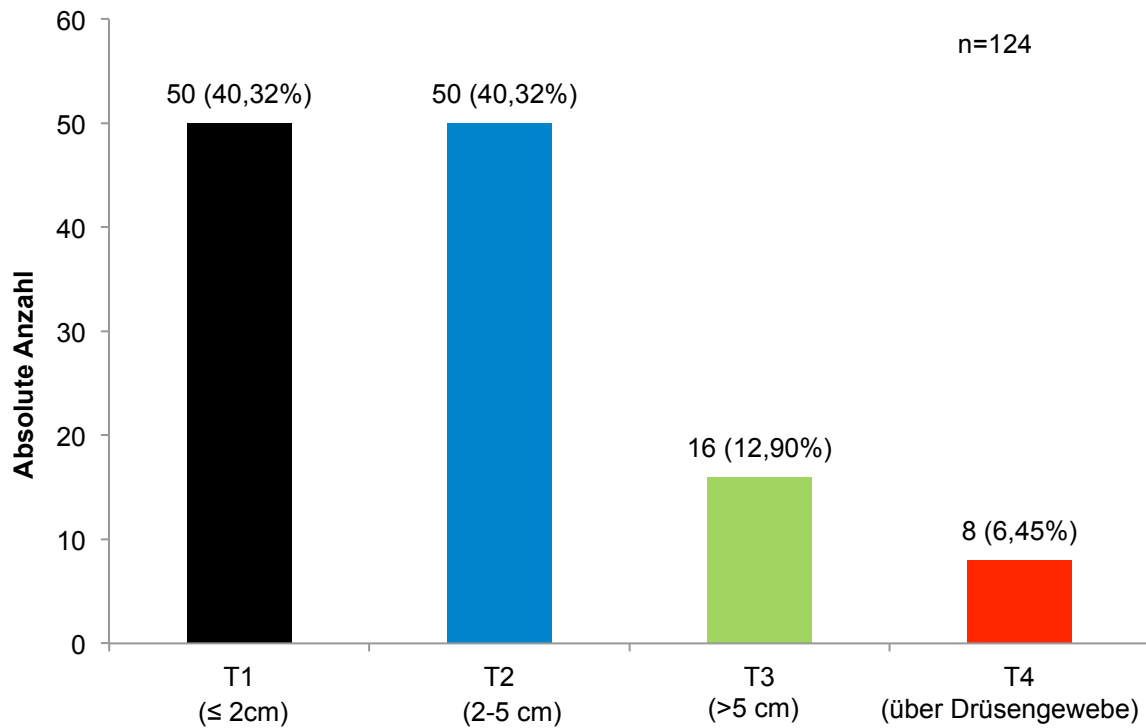


Abb. 11: Tumorgöße des Primärtumors bei sekundär metastasiertem Mammakarzinom

Der Lymphknotenstatus verteilte sich wie folgt:

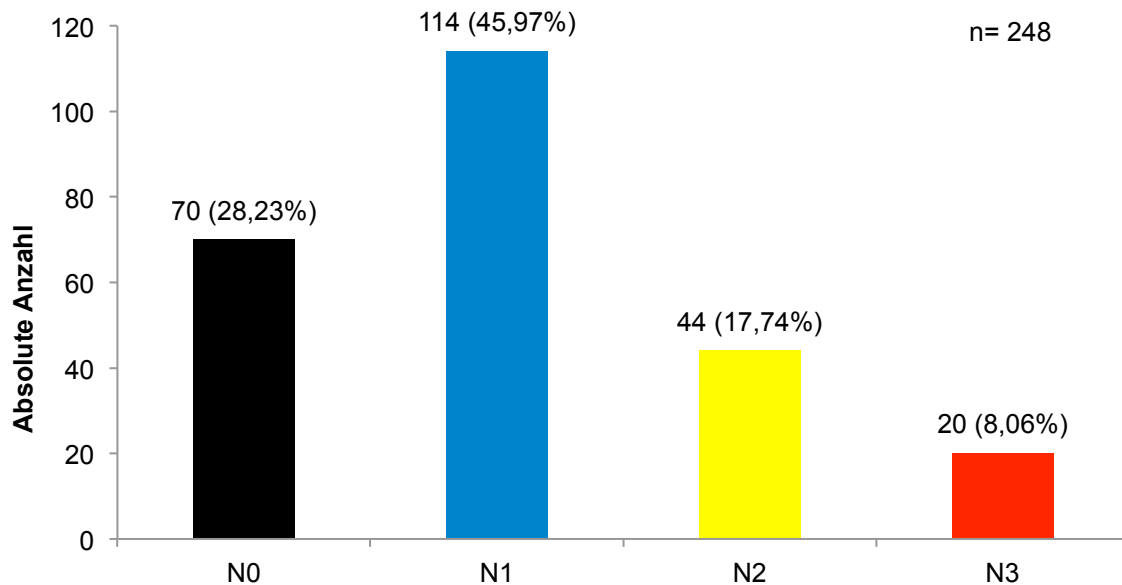


Abb. 12: Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt ED metastasiertem Mammakarzinom

### 3. Ergebnisse

Kein Befall der Lymphknoten konnte bei 28,23% der Patientinnen diagnostiziert werden. Der Befall von 1-3 Lymphknoten in der Achsel (N1) konnte mit 45,97% am häufigsten gefunden werden. 4-9 Lymphknoten (N2) waren bei 17,74% der Patientinnen befallen. Das Stadium N3 mit 10 oder mehr befallenen Lymphknoten axilär oder supraclaviculär ließ sich bei 8,06% finden.

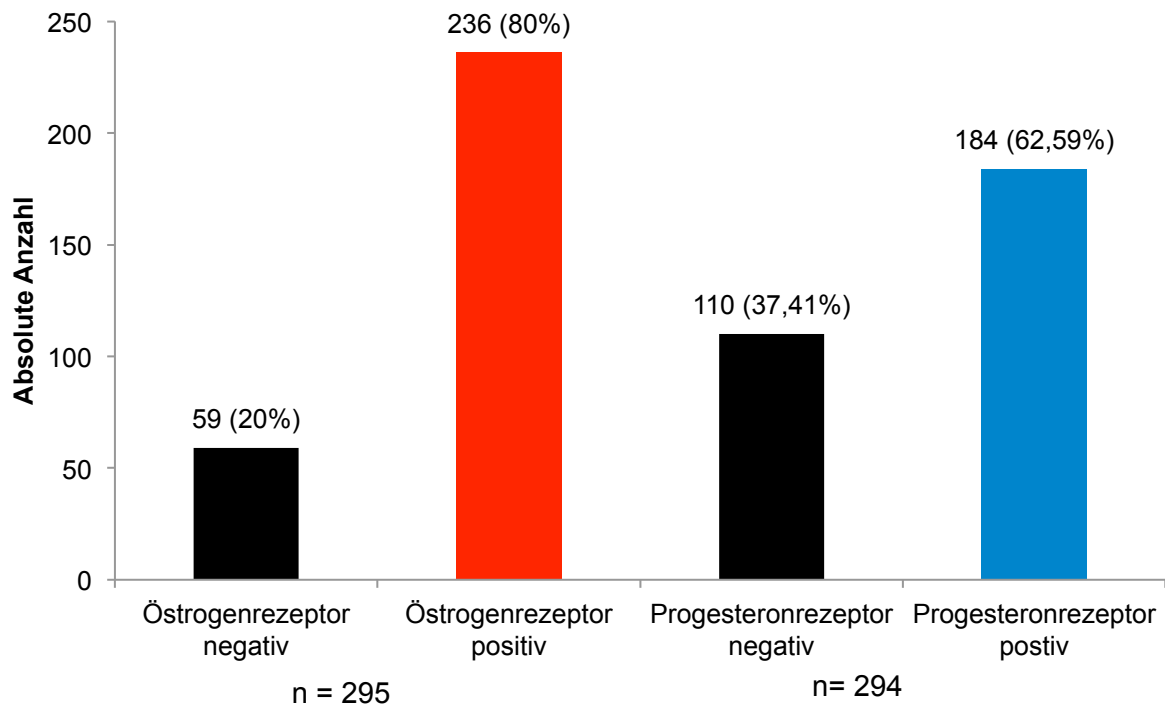
#### 3.2.4 Rezeptorstatus

##### 3.2.4.1 Hormonrezeptor

Mittels eines immunhistochemischen Nachweises können im Tumorgewebe Östrogenrezeptoren (ER) und Progesteronrezeptoren (PR) nachgewiesen werden, wobei der „Östrogenrezeptor“ in diesem Falle den ER- $\alpha$  bezeichnet. Ob ein positiver Hormonrezeptorstatus vorliegt, erfolgt nach dem Immunreaktiven Score (IRS) von Remmele und Stegner (Remmele and Stegner, 1987). Hierbei berechnet sich der Immunreaktive Score aus dem Produkt aus Färbeintensität und Anzahl der positiven Zellen im Tumorgewebe des Mammakarinoms. Dabei wird der Immunreaktive Score in die Grade 0 bis 12 eingeteilt. Liegt der Score bei  $\geq 2$  so gilt das Tumorgewebe als Hormonrezeptor positiv. Im neueren Patientinnenkollektiv wird der Hormonrezeptorstatus nach dem Anteil der in der Immunhistochemie positiven Tumorzellen bestimmt, angegeben in Prozent.



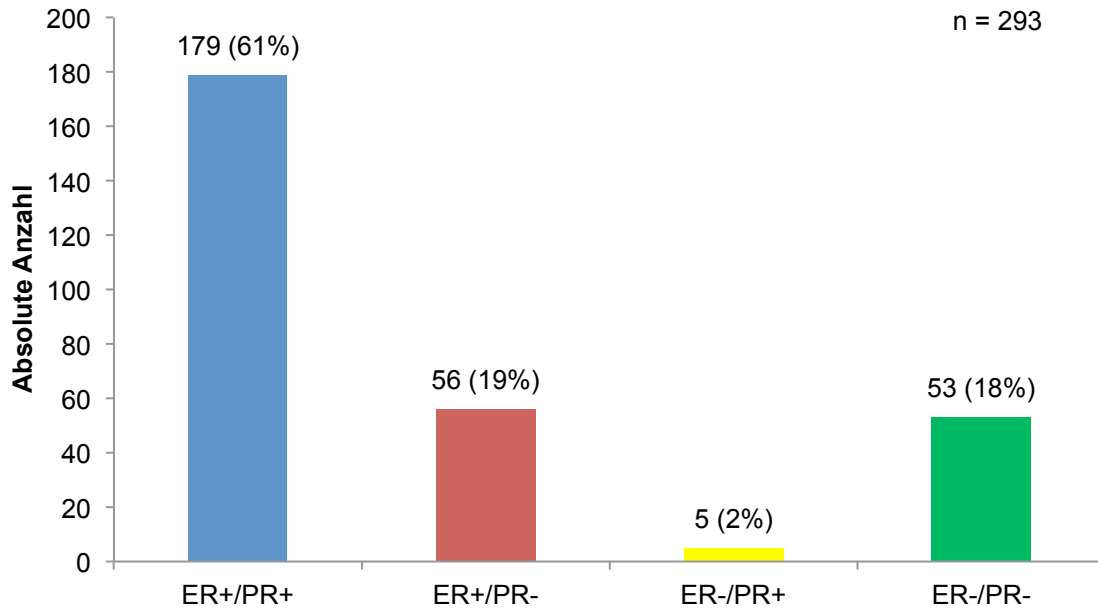
### 3. Ergebnisse



**Abb. 13: Hormonrezeptorstatus im Tumorgewebe bei EDMM**

In unserem Patientenkollektiv zeigten 80% der Tumoren einen ER-positiven Status und 20% einen ER-negativen Status. Bei Betrachtung des PR-Status zeigte sich bei 62,59% ein positiver immunhistochemischer Nachweis und 37,41% ein negativer Nachweis.

### 3. Ergebnisse



**Abb. 14: Hormonrezeptorstatus nach Zusammenhang zwischen Progesteron (PR)- und Östrogenrezeptor (ER) bei EDMM**

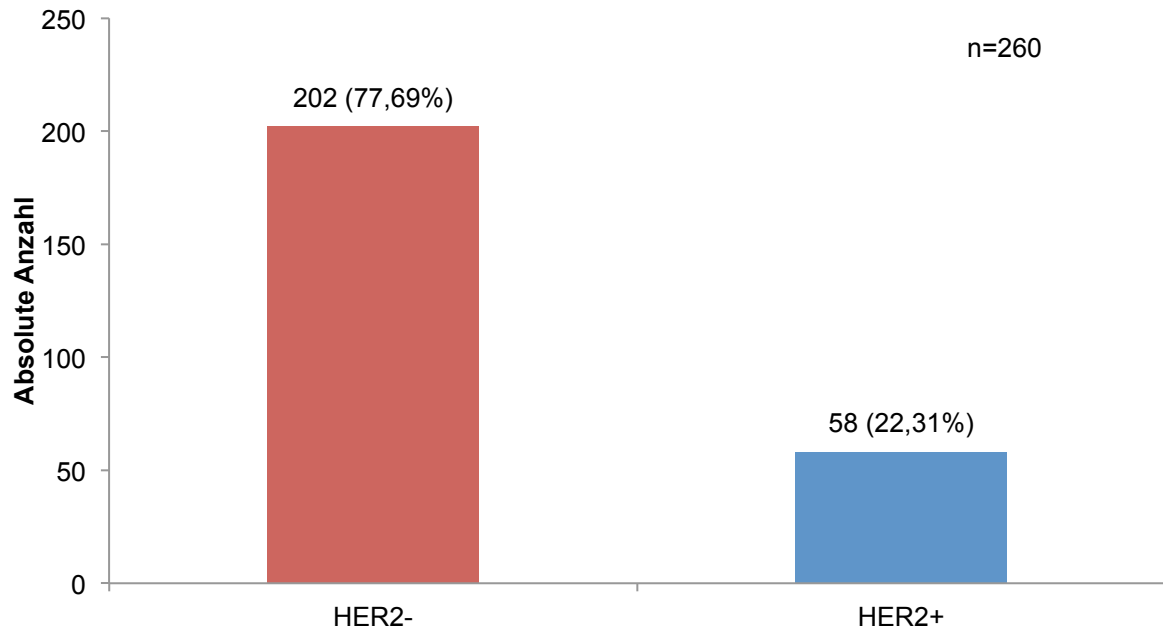
Bei Betrachtung des gemeinsamen Auftretens von Progesteron- (PR) und Östrogenrezeptoren (ER) im Tumorgewebe konnte folgende Verteilung beobachtet werden: ER+/PR+-Status (61%), ER+/PR--Status 19%, ER-/PR--Status 18%. Am seltensten kam ein ER-/PR+ Status mit 5% im Tumorgewebe vor.

#### 3.2.4.2 HER2-Rezeptor

Bei dem HER2-Rezeptor handelt es sich um den „*human epidermal growth factor receptor 2*“, der durch das c-erbB-2-Gen kodiert wird. Der HER2-Rezeptor gehört zur Gruppe der Tyrosinkinase-Rezeptoren. Dieser kann als membranständiger Rezeptor auf der Tumoroberfläche überexprimiert werden. Nachgewiesen wird er entweder durch die immunhistochemische Färbung (IHC), die je nach Färbeergebnis in eine vierstufige Punkteskala (0 bis 3+) eingeteilt wird oder mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Der HER2-Status gilt als positiv bei einer nachgewiesenen Proteinüberexpression mit einem IHC-Score von 3+ oder einem IHC-Score von 2+

### 3. Ergebnisse

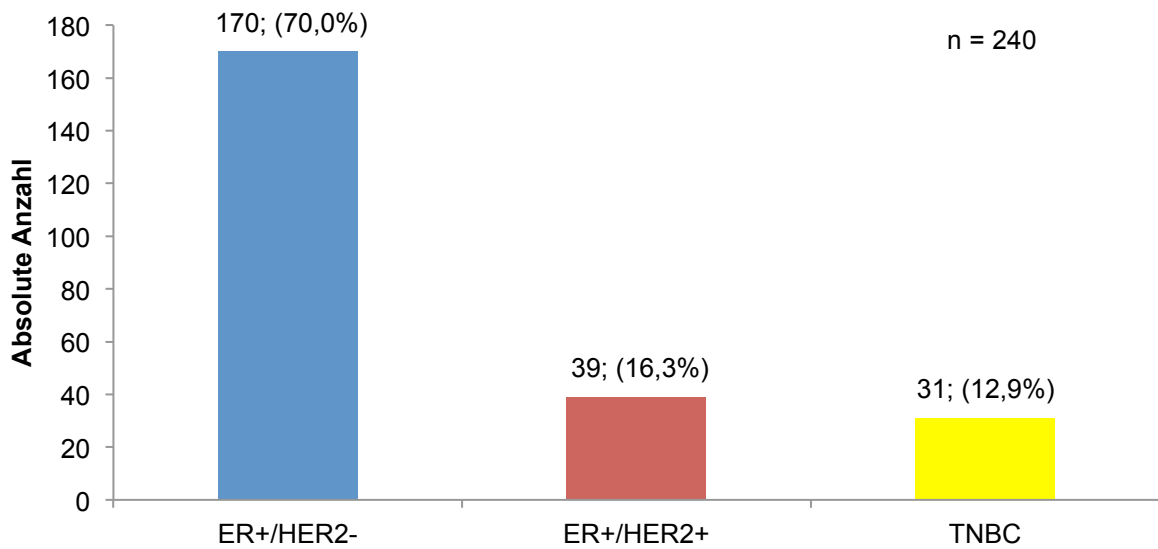
mit einem zusätzlich positiven FISH-Test. Ist der HER2-Status positiv, kann eine anti-HER2-Therapie mit z.B. Trastuzumab, einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen das HER2-Protein, durchgeführt werden.



**Abb. 15: HER2-Rezeptorstatus bei EDMM**

Wie aus der Abbildung 15 zu entnehmen ist, zeigte sich bei 22,31% der Patientinnen ein positiver HER2-Rezeptorstatus.

### 3. Ergebnisse



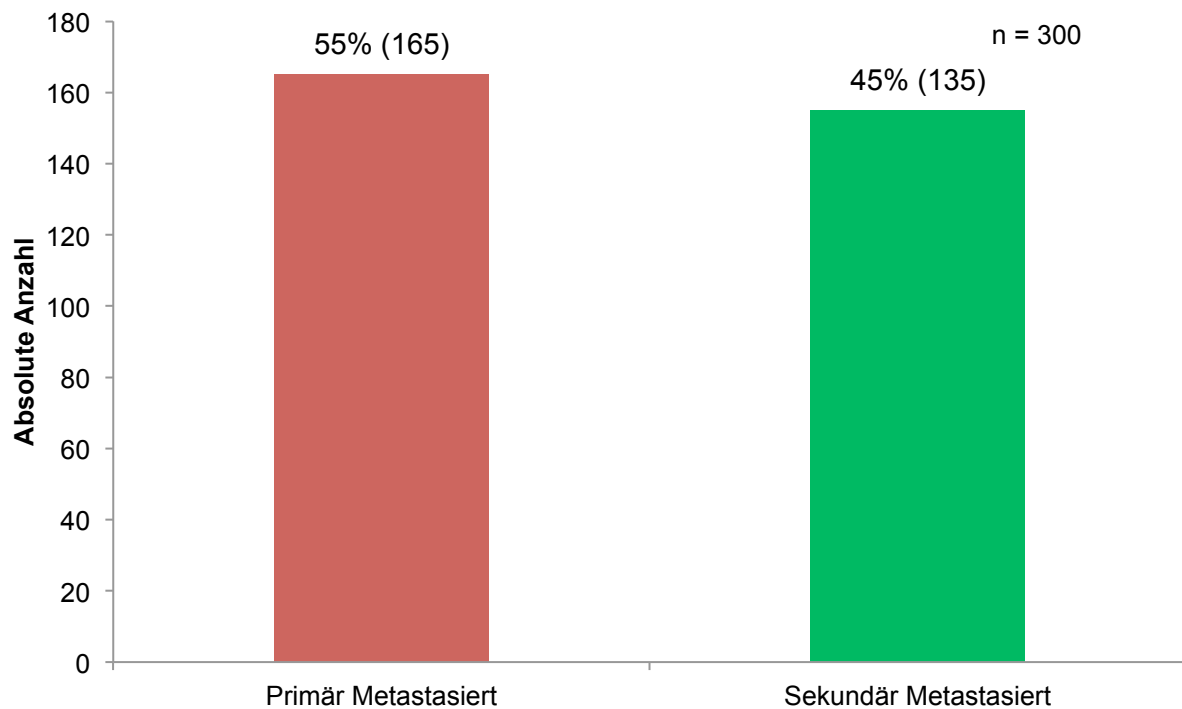
**Abb. 16: ER/HER2-Rezeptorstatus bei EDMM**

Bei der Zusammenfassung vom Auftreten von Östrogenrezeptorstatus und HER2-Rezeptorstatus im Tumorgewebe ergab sich die in Abb.16 gezeigte Verteilung. Am häufigsten war eine ER+/HER2- Konstellation (70,0%) zu finden. In 16,3% der Fälle hatte das Tumorgewebe einen ER+/HER2+ Rezeptorstatus. Am seltensten mit 12,9% zeigte sich ein triple-negativer (TNBC) Rezeptorstatus.

### 3. Ergebnisse

#### 3.2.4.3 Zeitliches Auftreten des sekundär metastasierten Mammakarzinom nach Hormonrezeptorstatus

Hierbei zeigte sich folgende (Abb.17) Verteilung bezüglich primär und sekundär Metastasierung bei Erstdiagnose.



**Abb. 17: Primär bzw. sekundär metastasiert bei Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom**

Bezüglich der Gruppe mit einem sekundär metastasierten Mammakarzinom zeigte sich, dass zwischen der Erstdiagnose Mammakarzinom und dem Auftreten einer sekundären Metastase im Mittel 64 Monate lagen. Die Standardabweichung lag hierbei bei 55 Monaten. Der kürzeste Zeitabstand lag bei 2 Monaten. Der längste bei 276 Monaten.

Im Bezug auf den Hormonrezeptorstatus und den HER2-Rezeptorstatus zeigte sich folgende Verteilung: In der Gruppe mit ER+/HER2+ Rezeptorstatus (n=14) lag der Mittelwert zwischen Erstdiagnose Mammakarzinom und sekundärer Metastasierung bei 42 Monaten. Die Standardabweichung war 19 Monate. Der kürzeste Zeitabstand lag bei 15 Monaten. Der längste lag bei 81 Monaten.

### 3. Ergebnisse

In der Gruppe mit ER+/HER2- Rezeptorstatus (n=78) lag der Mittelwert zwischen Erstdiagnose Mammakarzinom und sekundärer Metastasierung bei 61 Monaten. Die Standardabweichung war 37 Monate. Der kürzeste Zeitabstand lag bei 2 Monaten. Der längste lag bei 153 Monaten.

In der Gruppe mit triple-negativem Rezeptorstatus (n=24) lag der Mittelwert zwischen Erstdiagnose Mammakarzinom und sekundärer Metastasierung bei 32 Monaten. Die Standardabweichung war 25 Monate. Der kürzeste Zeitabstand lag bei 11 Monaten. Der längste lag bei 104 Monaten.

In der Gruppe mit ER-/HER2+ Rezeptorstatus (n=8) lag der Mittelwert zwischen Erstdiagnose Mammakarzinom und sekundärer Metastasierung bei 48 Monaten. Die Standardabweichung war 34 Monate. Der kürzeste Zeitabstand lag bei 6 Monaten. Der längste lag bei 105 Monaten.

#### 3.3 Therapieverfahren

In den folgenden Abschnitten werden die verschiedenen Therapieverfahren im Patientenkollektiv ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose „metastasiertes Mammakarzinom“ aufgeführt.

Bei der Beschreibung der Therapien ist zu beachten, dass es durch das Auftreten von Progressen während des Krankheitsverlaufes natürlich zu mehreren Therapielinien bei ein und derselben Patientin kam. Die Anzahl der Therapien ist daher deutlich höher als die Anzahl der Patientinnen.

##### 3.3.1 Operationen

Bei insgesamt 97 von 126 der Patientinnen im primär metastasierten Stadium wurde eine Resektion des Primarius durchgeführt. In 76 Fällen erfolgte eine Operation mit kompletter Resektion des Primärtumors (R0). Eine inkomplette Resektion (R1) erfolgte bei 21 Patientinnen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.3.2 Endokrine Therapie

Insgesamt wurden 344 (48,66%) endokrine Therapielinien durchgeführt. Innerhalb der Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren wurden 317 (53,46%) endokrinen Therapien angewendet. Unter allen endokrinen Therapien gehörten mit 25,32% die Aromatasehemmer zu den am häufigsten genutzten. Mit 22,21% wurden die selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) Faslodex oder Tamoxifen am zweithäufigsten in die Therapieschemata eingefügt. Am seltensten wurden GnRH-Analoga (0,06%), Gestagene (0,03%) und Progesteronderivate (0,03%) benutzt. In 51,34% aller Therapieschemata kam keine endokrine Therapie zur Anwendung.

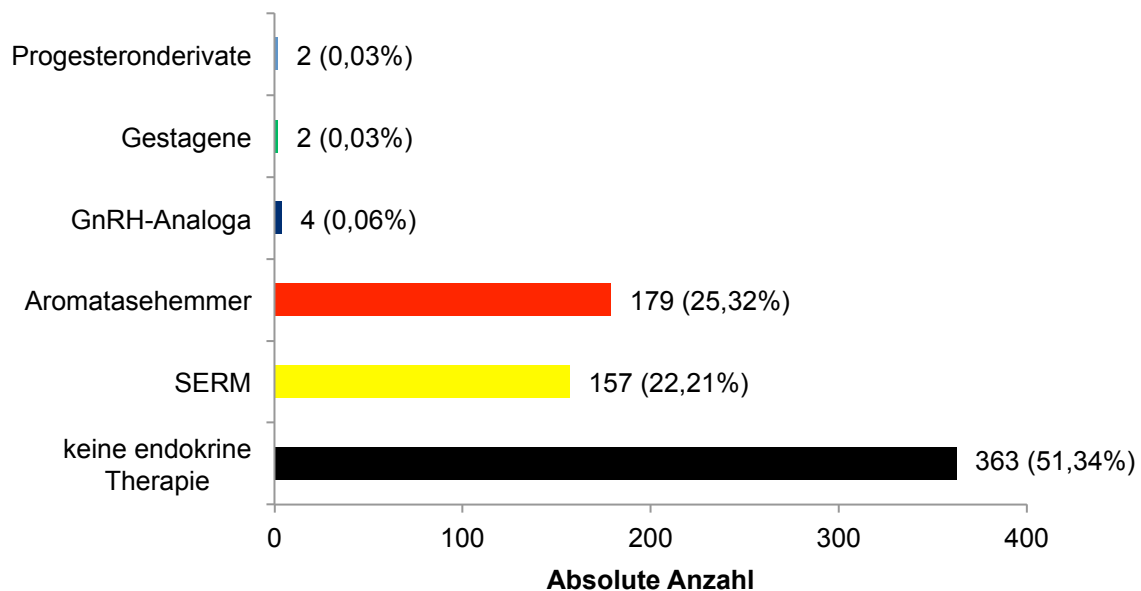


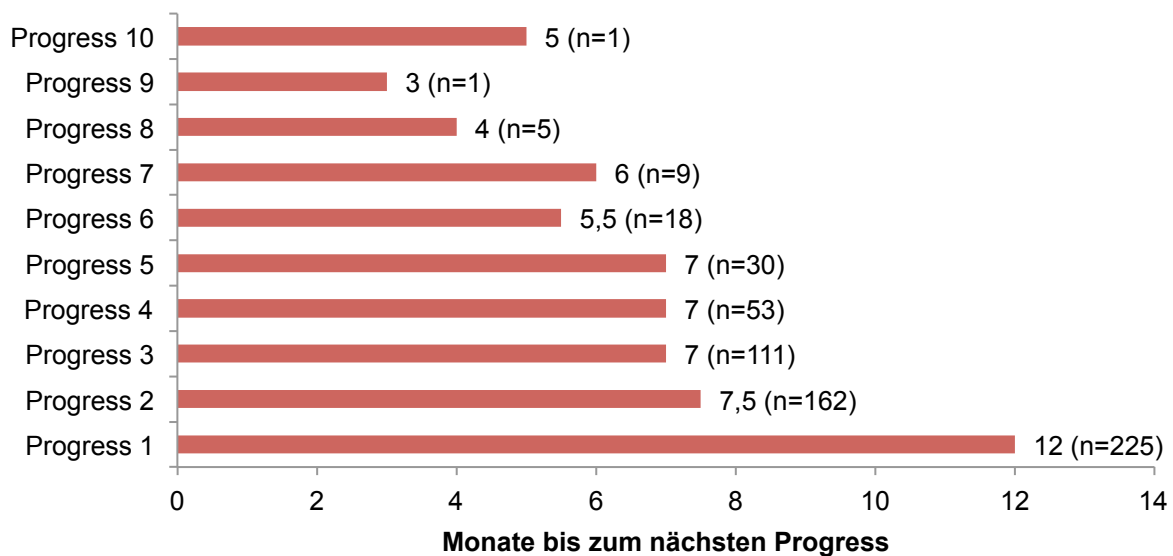
Abb. 17: Endokrine Therapien

### 3. Ergebnisse

#### 3.4 Progress und Metastasierung

##### 3.4.1 Progress

Dieses Kapitel behandelt die Thematik des Progresses, definiert als Vergrößerung des Tumors bzw. Auftreten neuer Metastasen, sein zeitliches Auftreten und dessen Einflussfaktoren. Abbildung 18 gibt einen Überblick über das mediane Auftreten der jeweiligen Progresse. Dies bedeutet beispielweise, dass es im Median nach zwölf Monaten nach dem ersten Progress zu einem erneuten Progress kam.

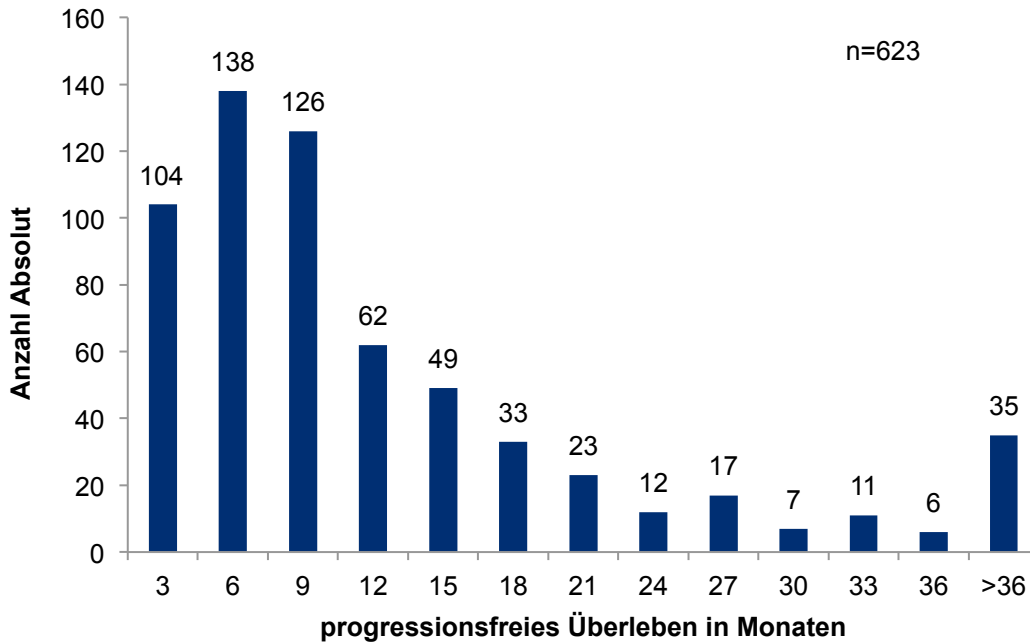


**Abb. 18: Krankheitsfreies Überleben (Median) in Abhängigkeit der Zeit bzw. die Zeit bis zum Auftreten eines erneuten Progresses.**

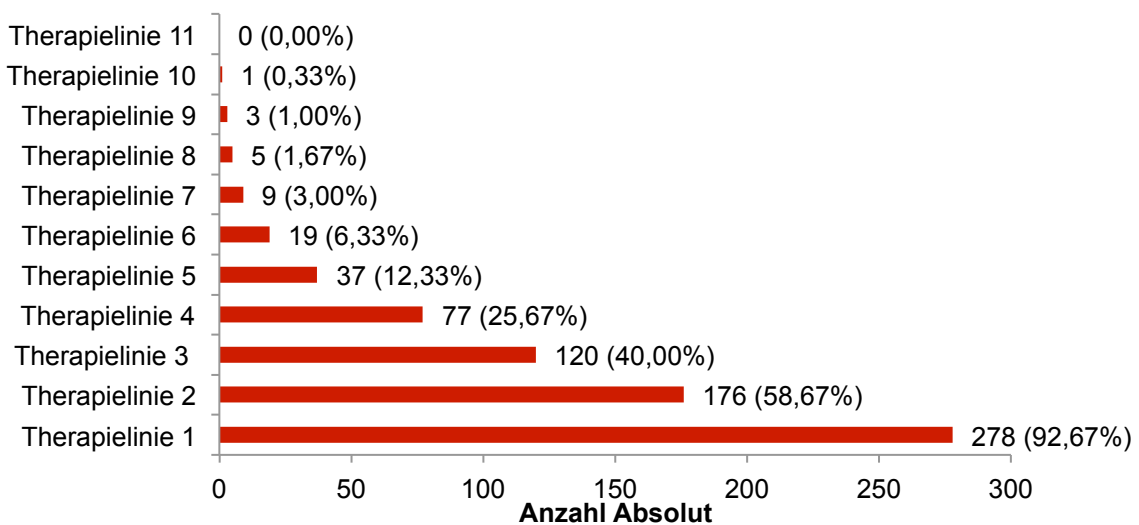
Die folgende grafische Darstellung (Abbildung 19) beschreibt die Häufigkeitsverteilung aller Progresse über die Zeit in 3 Monatsintervallen. Hierbei wurde nicht unterschieden, um welchen Progress es sich handelt. Insgesamt wurden im Studienkollektiv 623 Progresse dokumentiert. Zu den häufigsten Progressen über alle Progresse gesehen kam es nach 4 bis 6 Monaten mit 22,1%. Der Median lag bei 8 Monaten. Das heißt das 50% aller Progresse innerhalb von 8 Monaten auftraten.



### 3. Ergebnisse



**Abb. 19: Progressionsfreies Überleben: Häufigkeitsverteilung über alle Therapielinie**



**Abb. 20: Häufigkeit der Therapielinien im Kollektive**

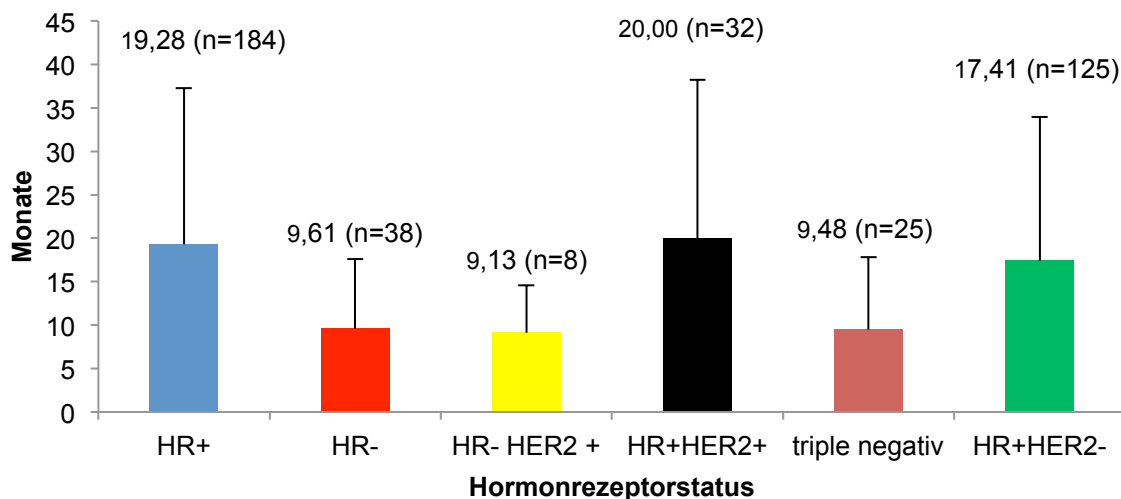
Abb. 20 zeigt die Häufigkeit der Therapielinien im Kollektiv, das heißt wie viele Patientinnen in eine bestimmte Therapielinie gekommen sind. So wurde bei 278 Patientinnen mindestens eine Therapielinie durchgeführt. Eine einzige Patientin durchlief 10 Therapielinien. Im Median erfolgten zwei Therapielinien. Bei 22 Patientinnen wurde nach Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom (scheinbar) keine Therapie durchgeführt. Bei diesen Patientinnen handelte es sich um

### 3. Ergebnisse

Patientinnen, die entweder vor Therapiebeginn schon verstorben waren oder keine Daten dazu vorlagen. Hierbei handelte es sich hauptsächlich um Patientinnen, bei denen zwischen 1993 und 2000 ein metastasiertes Mammakarzinom diagnostiziert wurde.

#### 3.4.1.1 Progressionsfreies Überleben in den Subkollektiven

Als nächstes wurde der Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Hormonrezeptor- und HER2-Status untersucht. Hierbei erfolgte die Aufteilung in sechs verschiedene, teilweise überlappende Gruppen: Hormonrezeptorpositiv (HR+=ER+ oder PR+), Hormonrezeptornegativ (HR-=ER-/PR-), Hormonrezeptornegativ und HER2 positiv (HR-/HER2+), Hormonrezeptorpositive und HER2 negative (HR+/HER2-), triple-positiv (HR+/HER2+) und triple-negativ (HR-/HER2-).

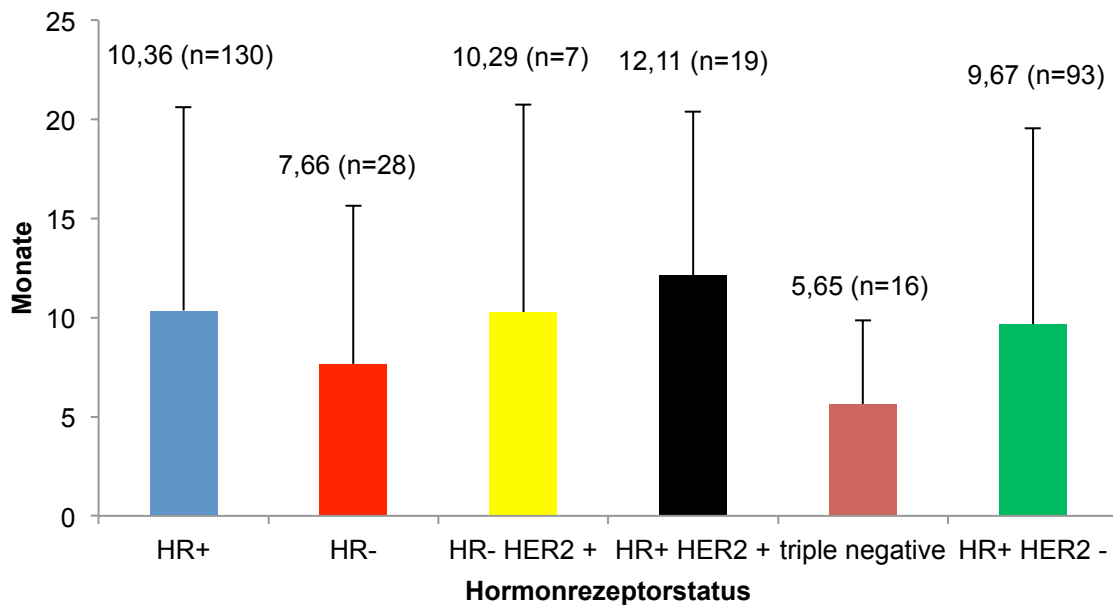


**Abb. 21: Dauer bis zum Auftreten des ersten Progresses nach Hormonrezeptorstatus und HER2-Status**

Wie in Abbildung 21 dargestellt ist, kam es bei den Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Tumor im Mittel nach 19,3 Monaten zum ersten Progress. Bei hormonrezeptornegativem Tumor lag der Mittelwert bei 9,6 Monaten bis zum

### 3. Ergebnisse

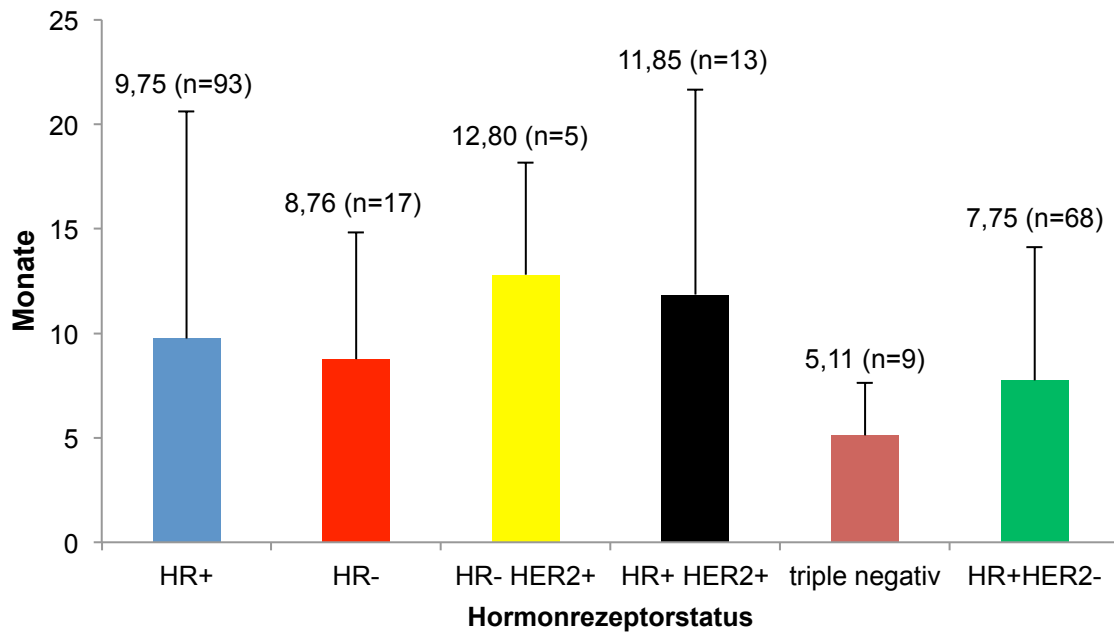
Auftreten des ersten Progresses. 9,1 Monate dauerte es im Durchschnitt bis es bei HR-/HER2+ Status zum Progress kam. Bei triple-positiven Patientinnen kam es im Mittel nach 20 Monaten zum Progress. Im triple-negativen Status dauerte es im Mittel 9,5 Monate bis zum Progress. Wurde ein HR+/HER2- Rezeptorstatus detektiert kam es im Mittel nach 17,4 Monaten zum Progress.



**Abb. 22: Dauer bis zum Auftreten des zweiten Progresses nach Hormonrezeptorstatus und HER2-Status**

Für die Dauer bis zum zweiten Progress zeigte sich der in Abb. 22 dargestellte Trend in Abhängigkeit des Rezeptorstatus. Bei HR+/HER2+ Tumoren dauerte es mit 12,1 Monaten im Mittel am längsten bis zum zweiten Progress, wobei triple-negative Patientinnen mit durchschnittlich 5,7 Monaten das kürzeste Zeitintervall bis zum zweiten Progress aufwiesen.

### 3. Ergebnisse



**Abb. 23: Dauer bis zum Auftreten des dritten Progresses nach Hormonrezeptorstatus und HER2-Status**

Im Vergleich der progressionsfreien Intervalle bis zum dritten Progress, zeigte sich der späteste Progress im Mittel nach 12,8 Monaten in der Gruppe der HR-/HER2+ Tumoren. Das kürzeste progressionsfreie Intervall zeigte sich bei Patientinnen mit einem triple negativen Tumor (5,1 Monate)

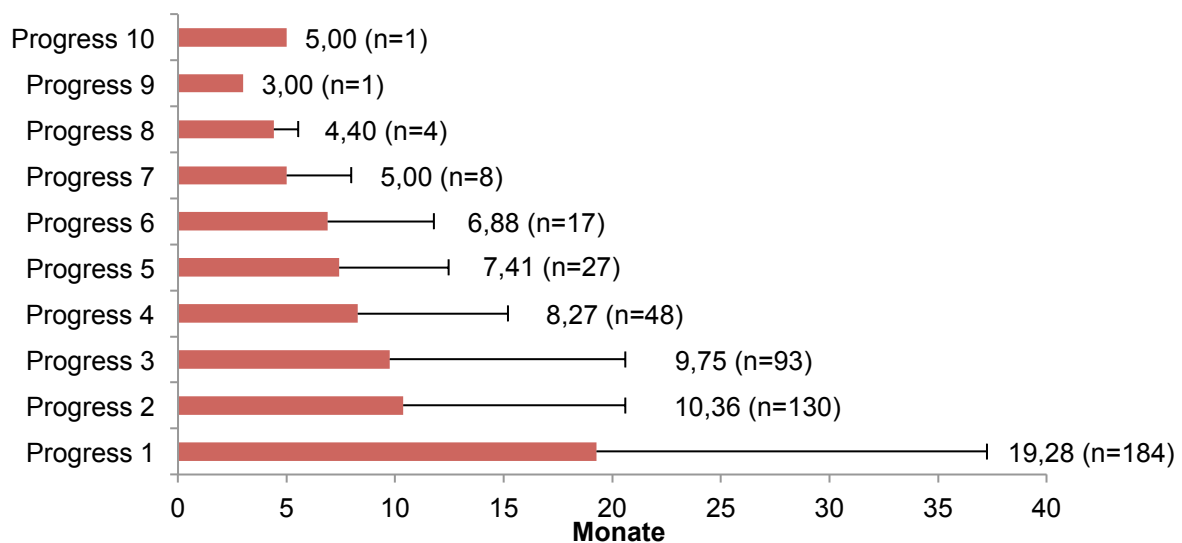
Für eine Vergleichende Analyse der progressionsfreien Intervalle zwischen den Tumoren mit differenten Rezeptorstatus lagen in späteren Therapielinien zu wenige Daten für eine statistische Analyse vor.

#### 3.4.1.2 Zeitlicher Verlauf des Auftretens eines Progresses nach Hormonrezeptorstatus

Abbildung 24 stellt das Auftreten von Progressen während des kompletten Krankheitsverlaufs bei HR+ Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom dar. Hierbei zeigte sich im Mittel die längste progressionsfreie Zeit zwischen der Diagnose metastasiertes Mammakarzinom und dem ersten Progress, die bei 19,3 Monaten lag. Die kürzeste progressionsfreie Zeit lag zwischen dem 8 und 9 Progress mit 3 Monaten. Bei Betrachtung aller Progressionen zeigte sich im gesamten

### 3. Ergebnisse

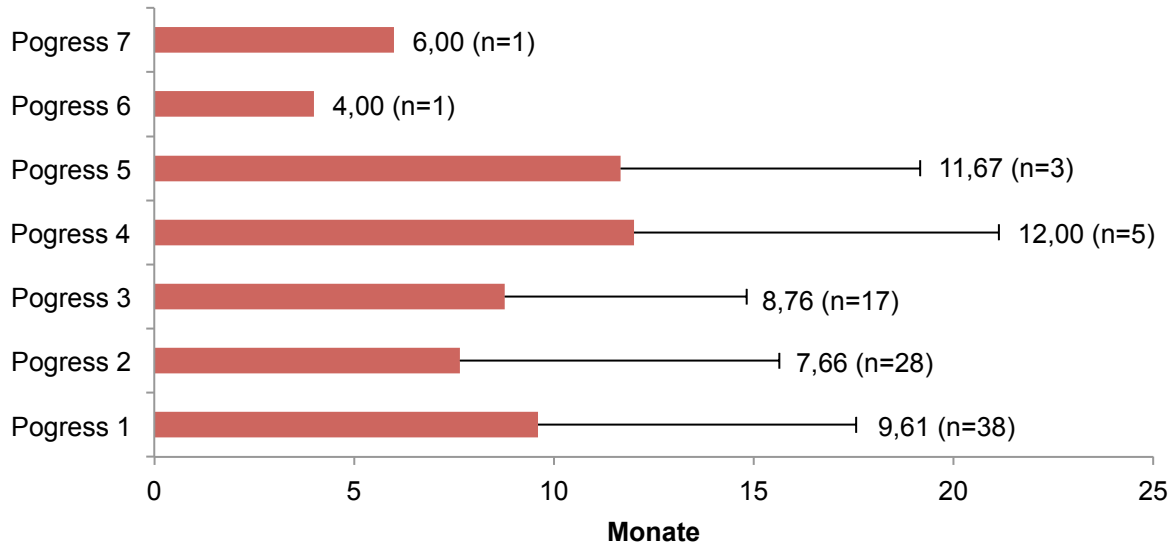
Krankheitsverlauf mit wenigen Ausnahmen eine stetige Abnahme der progressionsfreien Zeit. Maximal wurden bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Karzinom bis zu 10 Therapielinien durchgeführt. Zu beachten bei der Interpretation der Daten ist, dass die Anzahl der verbliebenen Patientinnen bei höherer Progressanzahl sehr niedrig ist und daher nur eine geringe Aussagekraft besitzt.



**Abb. 24: Zeitliches Auftreten eines Progresses im Mittel bei HR+ positiven Patientinnen während des gesamten Krankheitsverlaufs**

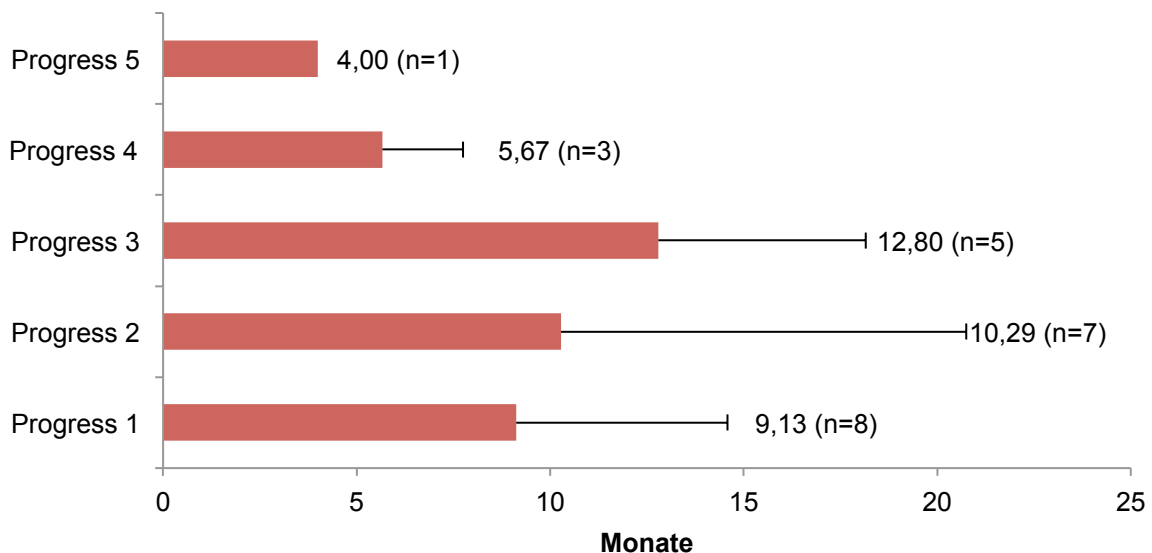
Die gleiche Untersuchung wie bei HR+ Tumoren wurde auch an HR- Tumoren durchgeführt. Die progressionsfreien Intervalle zeigten hier in den ersten 4 Therapielinien praktisch keinen Unterschied. Bei der Betrachtung der Daten ist aber zu beachten, dass es sich bei dem Studienkollektiv ab Progress 4 um nur noch 5 bzw. weniger Patientinnen handelt. Die maximale Anzahl von Therapielinien lag bei HR- Patientinnen bei 7.

### 3. Ergebnisse



**Abb. 25: Zeitliches Auftreten eines Progresses im Mittel bei HR negativen Patientinnen über den gesamten Krankheitsverlauf**

Bei HR-/HER2+ Tumoren lag mit 12,8 Monaten die längste progressionsfreie Zeit im Mittel zwischen dem 2 und 3 Progress. Mit 4 Monaten war die kürzeste progressionsfreie Zeit, die bis zum Auftreten von Progress 5. In dieser Gruppe wurden im Beobachtungszeitraum maximal 5 Therapielinien durchgeführt.

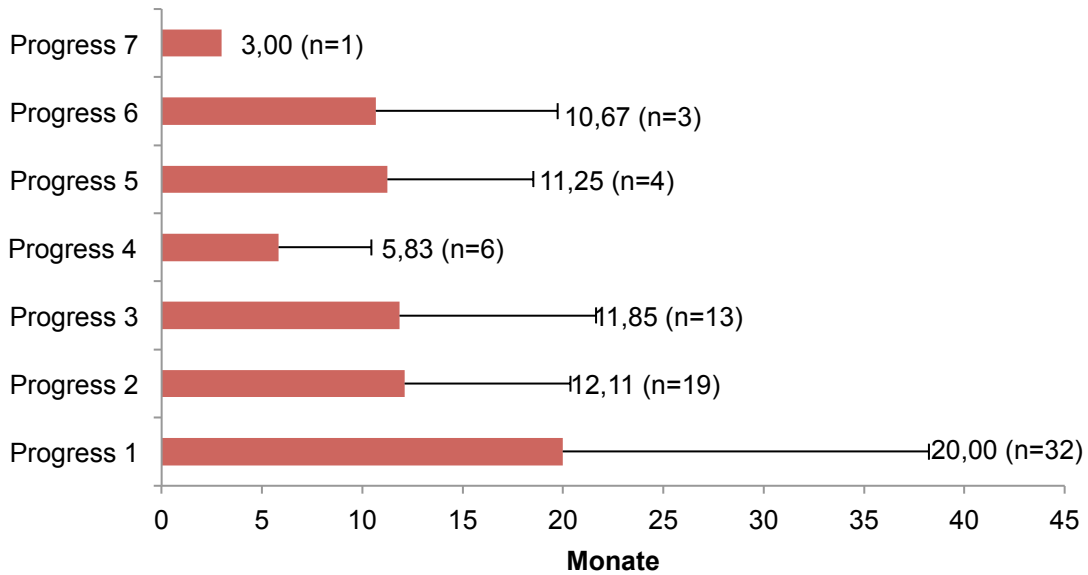


**Abb. 26: Zeitliches Auftreten eines Progresses im Mittel bei HR negativen HER2 positiven Patientinnen über den ganzen Krankheitsverlauf**

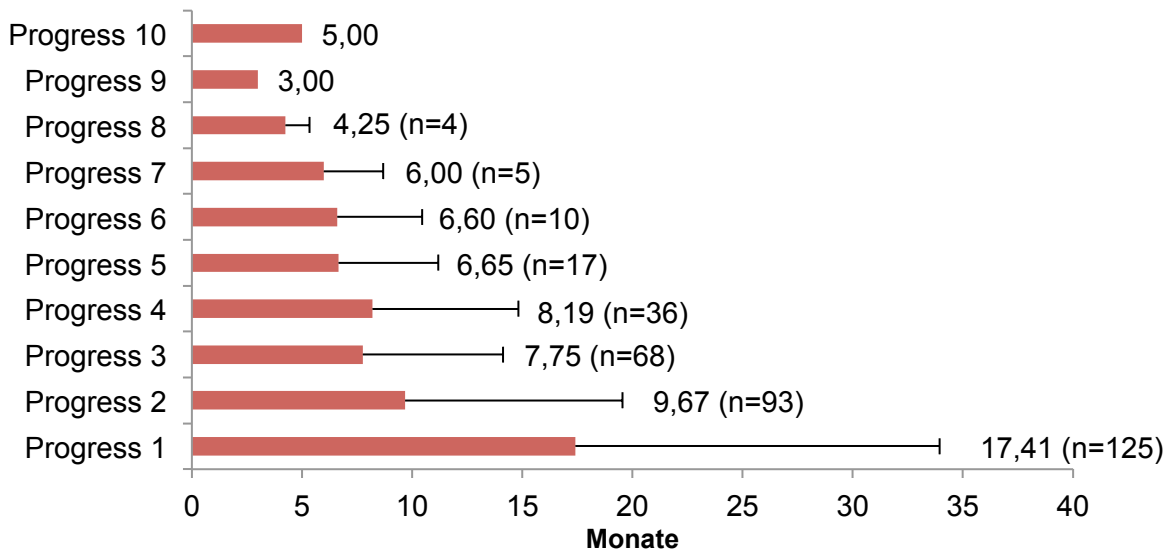
In der Gruppe der HR+ und HER2+ Tumoren lag die längste progressionsfreie Zeit zwischen der Diagnose und dem ersten Progress mit im Mittel 20 Monaten. Die

### 3. Ergebnisse

kürzeste progressionsfreie Zeit lag zwischen dem 6 und 7 Progress mit 3 Monaten. Insgesamt wurden bei Patientinnen mit HR+ und HER2+ Mammakarzinom bis zu 7 Therapielinien durchgeführt.



**Abb. 27: Zeitliches Auftreten eines Progresses im Mittel bei HR positiven HER2 positiven Patientinnen über den ganzen Krankheitsverlauf**

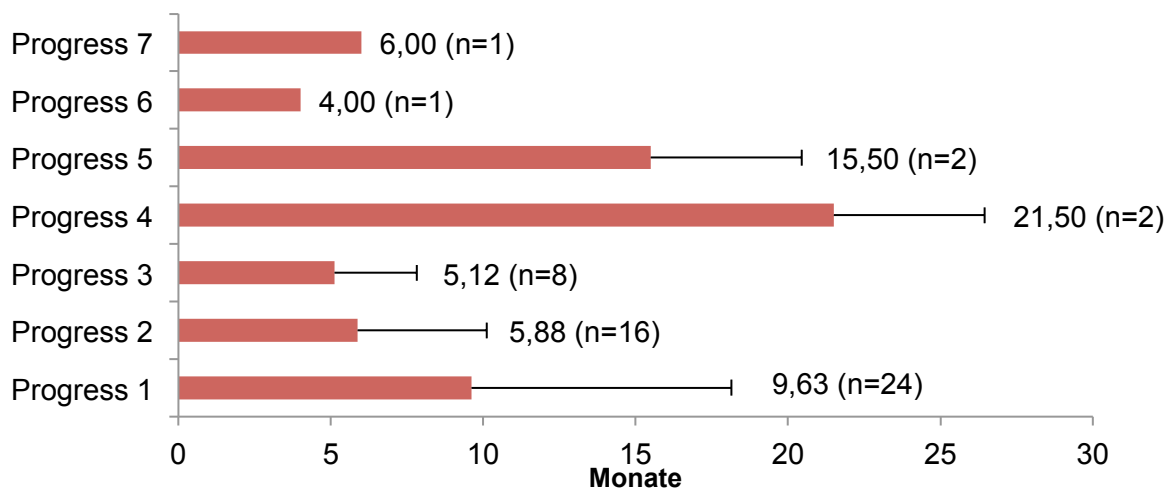


**Abb. 28: Zeitliches Auftreten eines Progresses im Mittel bei HR positiven HER2 negativen Tumoren über den ganzen Krankheitsverlauf**

### 3. Ergebnisse

Bei HR+/HER2- Tumoren kam es zur längsten progressionsfreien Zeit zwischen der Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom und dem ersten Progress nach 17,4 Monaten. Das kürzeste progressionsfreie Intervall trat zwischen dem 8 und 9 Progress mit 3 Monaten auf.

Zuletzt wurde auch die Gruppe der triple-negativen Tumoren untersucht. Hierbei wurden maximal 7 Therapielinien durchgeführt. Die längste progressionsfreie Zeit lag mit 21,5 Monaten zwischen dem 4 und 5 Progress, die kürzeste zwischen dem 5 und 6 Progress. Auch hier ist zu beachten, dass es sich ab Progress 4 nur noch um 2 bzw. 1 Patient handelte. Betrachtet man allein die ersten drei Progresse, in denen sich noch ein ausreichendes Studienkollektiv befand, lässt sich eine stetige Abnahme der progressionsfreien Zeit beobachten.



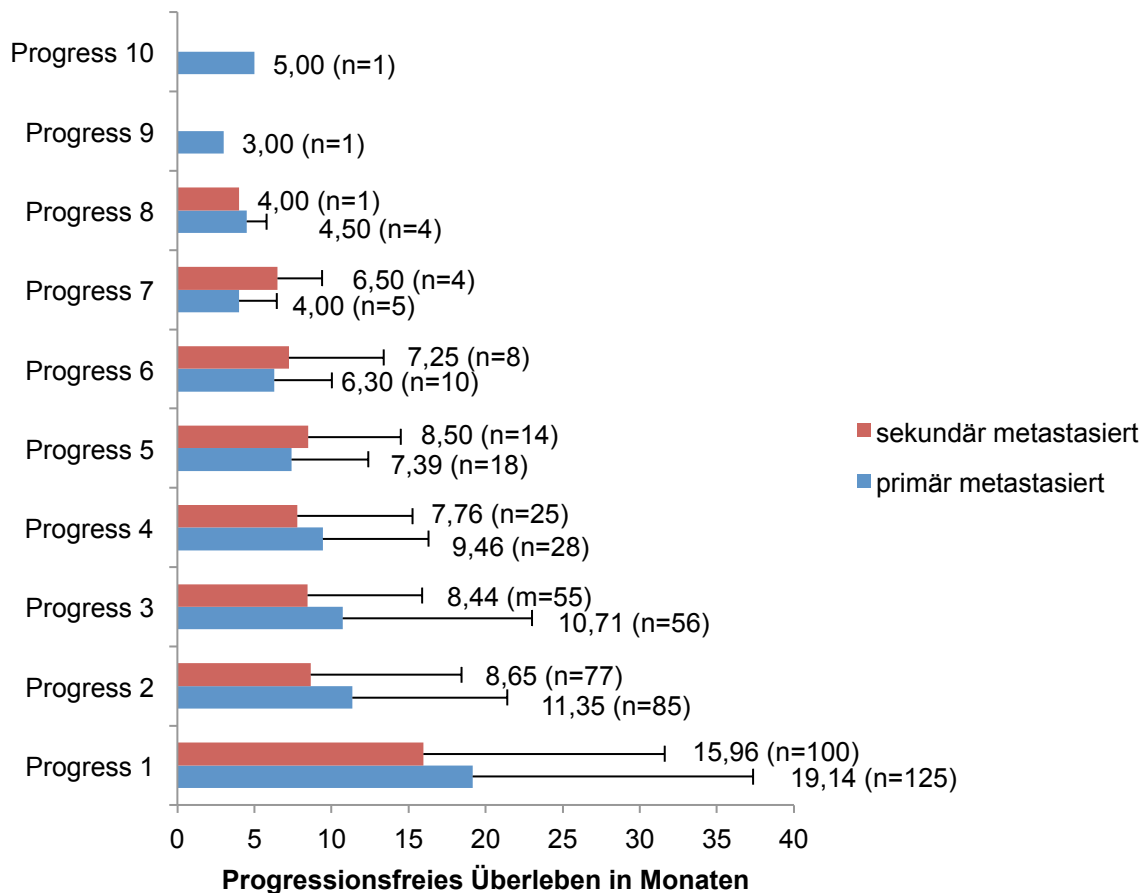
**Abb. 29: Zeitliches Auftreten eines Progresses im Mittel bei triple negativen Patientinnen über den ganzen Krankheitsverlauf**



### 3. Ergebnisse

#### 3.4.1.3 Unterschied der progressionsfreien Zeiten zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinom

Abbildung 30 stellt alle progressionsfreie Intervalle über alle Therapielinien dar, unterteilt in primär und sekundär metastasierte Mammakarzinome. Hierbei zeigte sich eine im Mittel geringfügig längere progressionsfreie Zeit in der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinome in den ersten vier Therapielinien. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine relative gleichlange progressionsfreie Zeit bei Mitbetrachtung der geringen Fallzahlen und der daher geringeren Aussagekraft. Gemeinsam haben beide Gruppen eine stetige Abnahme der progressionsfreien Zeit, über alle Therapielinien gesehen. Insgesamt wurden maximal 10 Therapielinien in der Gruppe der primär metastasierten bzw. 8 Therapielinien bei den sekundär metastasierten Mammakarzinomen durchgeführt.

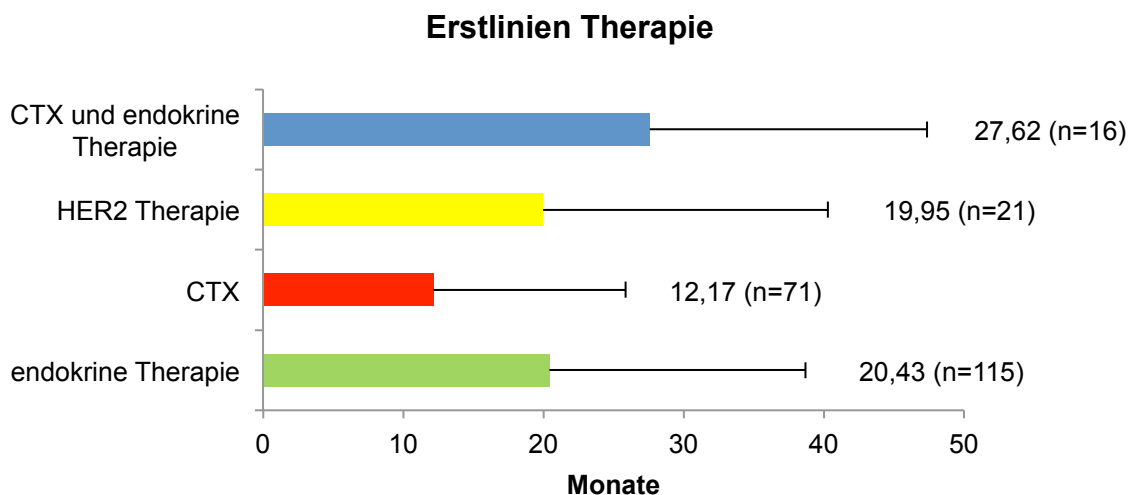


**Abb. 30: Progressionsfreie Zeiten über den ganzen Krankheitsverlauf bei primär und sekundär metastasierten Mammakarzinom Patientinnen**

### 3. Ergebnisse

#### 3.4.1.4 Zusammenhang von Therapieform und progressionsfreien Überleben

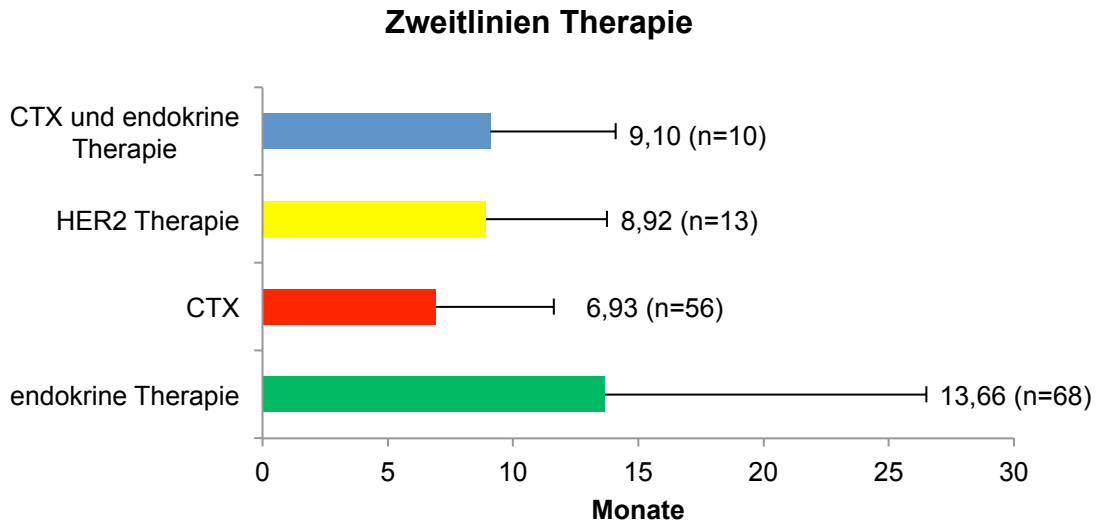
Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit dem zeitlichen Auftreten der Progresse in Abhängigkeit von der jeweiligen Therapie. Hierbei wurde unterschieden, ob eine endokrine Therapie, eine Chemotherapie, eine Kombination aus beiden (z.B. Epirubicin + Cyclophosphamid + Letrozol), meist im Rahmen einer sequentiellen Erhaltungstherapie, oder eine zusätzliche (zu einer Chemotherapie) beziehungsweise alleinige anti-HER2-Therapie (z.B. Trastuzumab) erfolgte. Bei einer Erstlinien-Therapie handelt es sich um die Therapie bis zum ersten Progress, bei der Zweitlinien-Therapie um die Therapie bis zum zweiten Progress und so weiter.



**Abb. 31: Einfluss Erstlinien Therapie bis zum zeitlichen Auftreten des ersten Progresses**

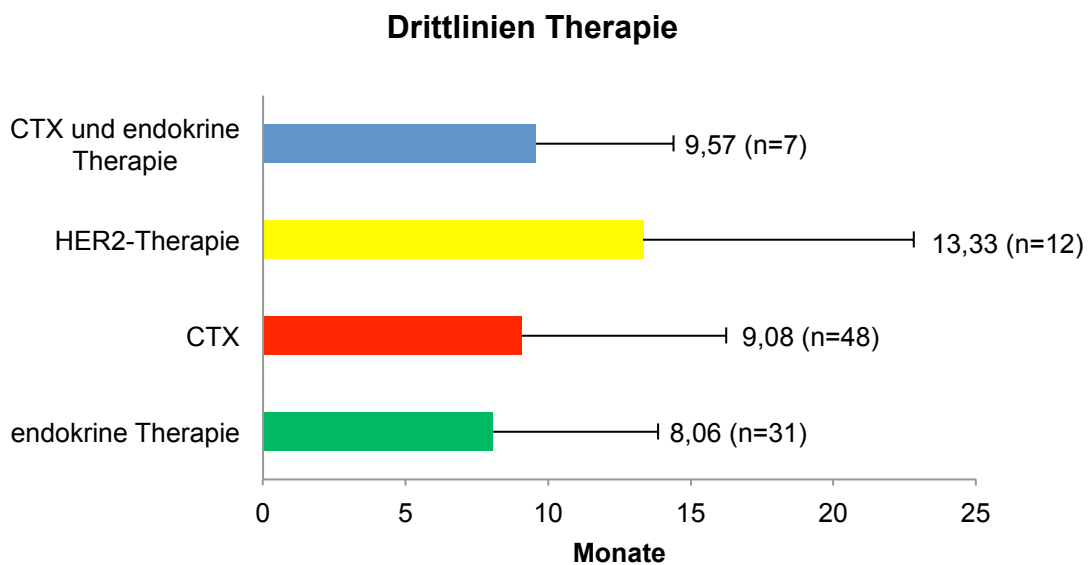
Im Durchschnitt gab es in der Patientengruppe, die mit Chemotherapeutika behandelt wurden mit 12,2 Monaten das kürzeste progressionsfreie Intervall. Im Vergleich dazu kam es in der Gruppe der Patientinnen, die nur mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden, zu einem mit 20,4 Monaten um ca. 8 Monate längeren progressionsfreien Intervall. Am spätesten traten Progresse in der Gruppe auf, die mit endokriner sowie Chemotherapie behandelt wurden, was eigentlich nicht mehr dem heutigen Standard entspricht (27,6 Monate) (siehe Abb. 31).

### 3. Ergebnisse



**Abb. 32: Einfluss Zweitlinien Therapie bis zum zeitlichen Auftreten des zweiten Progresses**

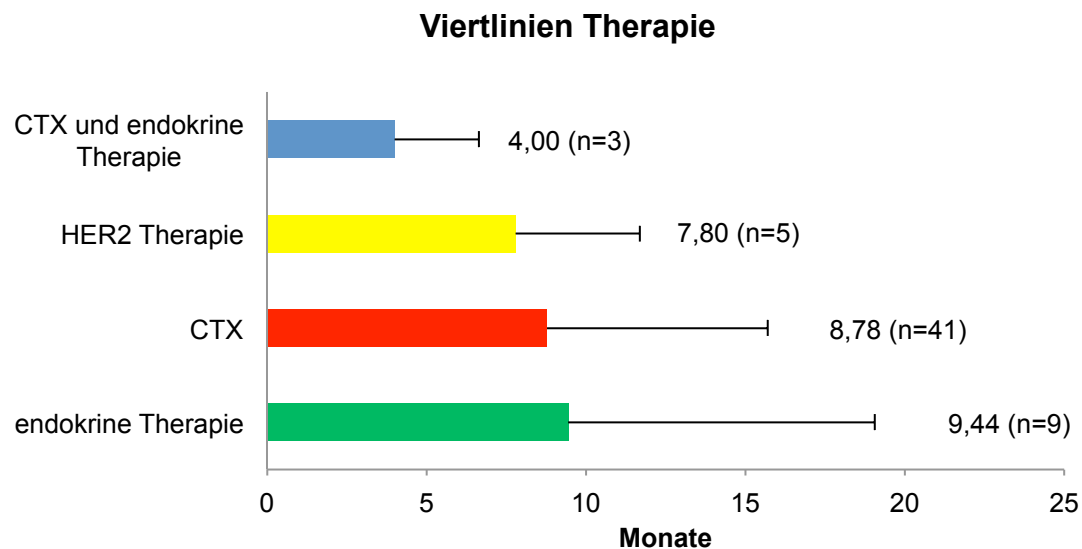
Das Auftreten des zweiten Progresses stratifiziert nach der jeweiligen Therapie zeigt Abb. 32. Im Durchschnitt kam es hier bei Patientinnen mit alleiniger endokriner Therapie zum längsten progressionsfreien Intervall von 13,7 Monaten. Das zweitlängste progressionsfreie Intervall zeigte sich in der Gruppe der Patientinnen, die eine CTX und endokrine Therapie erhielten (9,1 Monate). Zum kürzesten progressionsfreien Intervall kam es in der Gruppe der Patientinnen mit alleiniger CTX Therapie nach 6,9 Monaten, wie auch schon nach Erstlinien Therapie.



**Abb. 33: Einfluss Drittlinien Therapie bis zum zeitlichen Auftreten des dritten Progresses**

### 3. Ergebnisse

Bei Betrachtung der progressionsfreien Zeit bis zum Auftreten des dritten Progresses in Abhängigkeit der Therapielinie stellt Abbildung 33 dar. Dabei zeigte sich im Mittel in der Gruppe der Patientinnen, die eine anti-HER2-Therapie erhielten, die längste progressionsfreie Zeit mit 13,3 Monaten. Die kürzeste progressionsfreie Zeit zeigte sich mit 8,1 Monaten in der Gruppe der Patientinnen mit einer endokrinen Therapie.



**Abb. 34: Einfluss Viertlinien Therapie bis zum zeitlichen Auftreten des vierten Progresses**

In der Viertlinientherapie (siehe Abb. 34), als auch in späteren Therapien zeigte sich kein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen mittels CTX bzw. endokriner Therapie, als auch HER2-Therapie. In höheren Therapielinien wurden die Fallzahlen für eine Vergleichbarkeit zu klein.

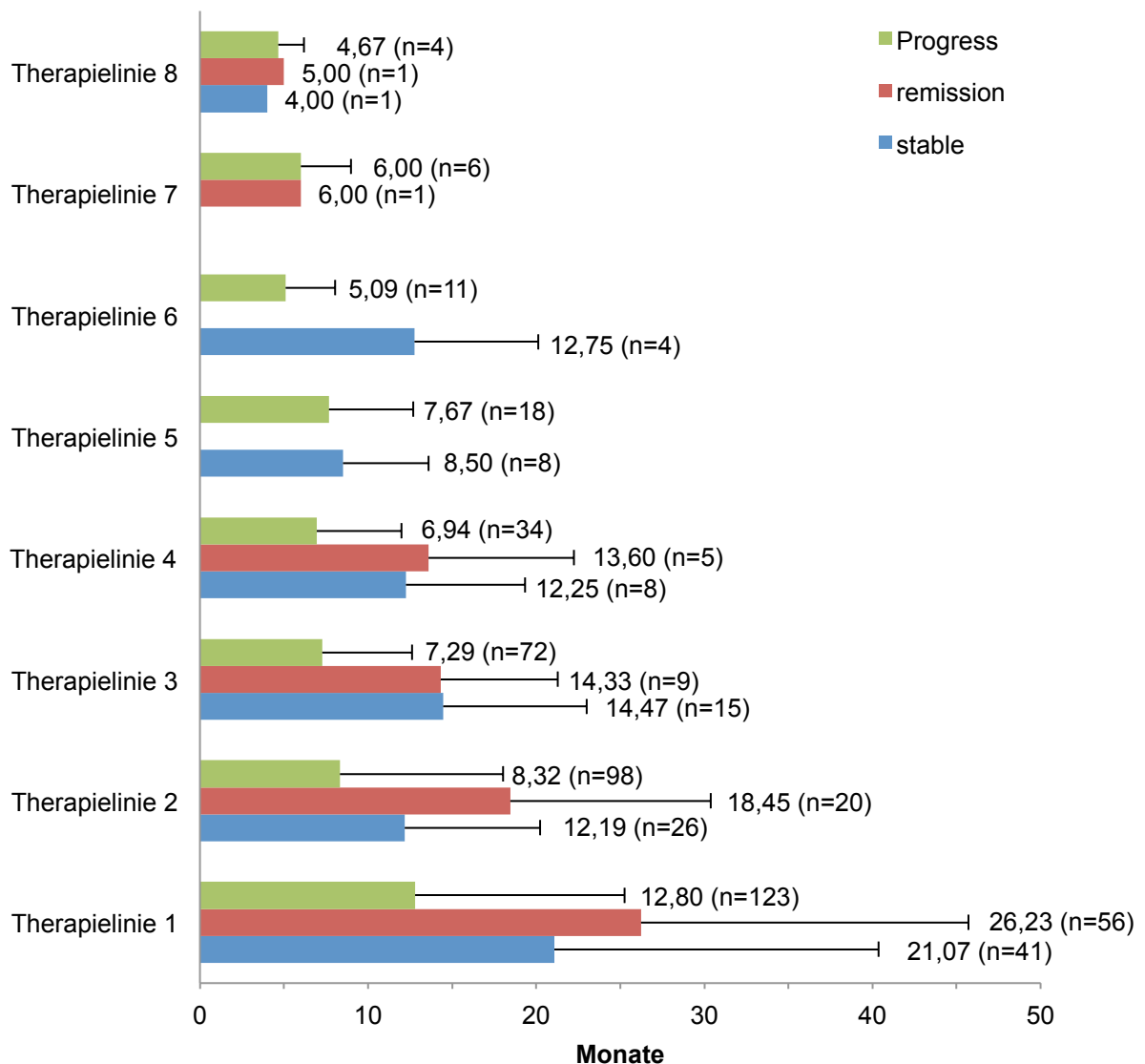
#### 3.4.1.5 Therapieansprechen

Im Rahmen der Verlaufskontrollen unter Therapie beim metastasierten Mammakarzinom gehört es zum Standard, mittels Bildgebung das Ansprechen auf eine Therapie zu beurteilen. Die Überwachung wird klinisch mittels CT, MRT, Röntgen, szintigraphischen Methoden oder Sonografie durchgeführt. Hierbei kann entweder eine Remission (Rückbildung des Tumors oder der Metastase), eine

### 3. Ergebnisse

Progression (Vergrößerung des Tumors oder der Metastase) oder eine stabile Situation (*Stable disease*) beobachtet werden.

In dieser Arbeit erfolgte die Einteilung in diese Gruppen nach dem ersten verfügbaren *Staging*-Ergebnis innerhalb der jeweiligen Therapielinie. Die progressionsfreie Zeit und das Ende der jeweiligen Therapielinie ergab sich in den Gruppen *stable* bzw. Remission mit dem Auftreten eines folgenden Progresses. In der Gruppe mit einem direkten Progress kam es sofort zum Ende des progressionsfreien Intervalls.



**Abb. 35: Zeit bis zum Auftreten eines Progresses in Abhängigkeit vom ersten *Staging*-Ergebnis nach Therapiebeginn**

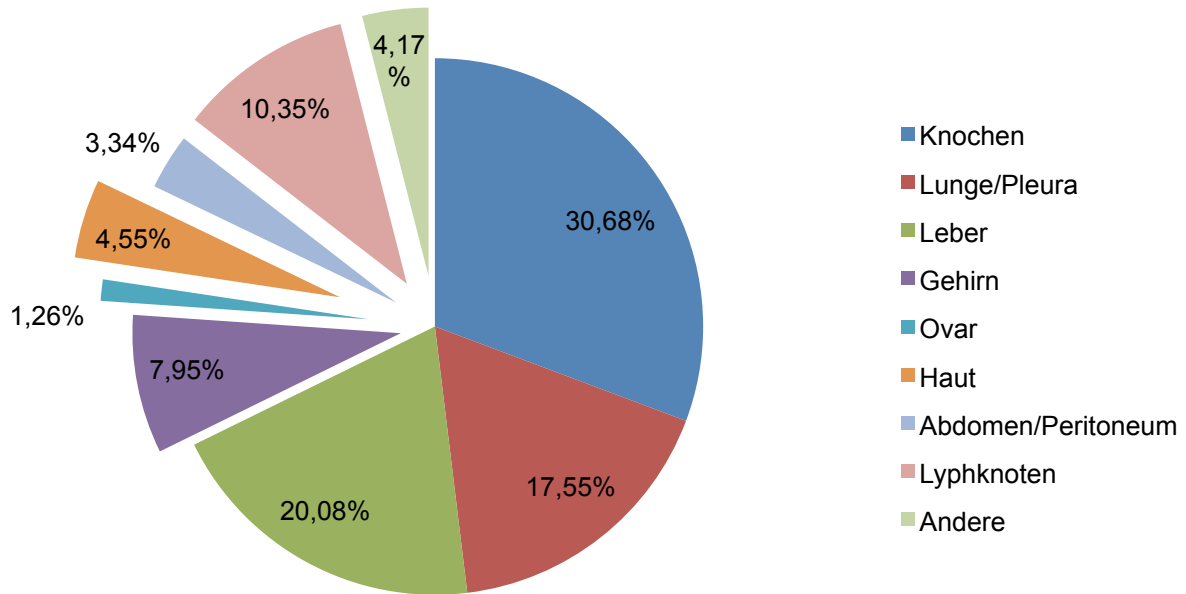
### 3. Ergebnisse

Das Ergebnis dieser Untersuchung ist aus Abbildung 35 zu entnehmen. Es zeigte sich, dass wenn es vor dem ersten bzw. zweiten Progress in der Bildgebung zu einer Remission des Tumors kam im Mittel 26,2 bzw. 18,5 Monate dauerte bis es zu einer Progression kam. Im Vergleich hierzu lag das PFS bei Patientinnen mit einer *stable disease* im ersten *Staging* nach Therapiebeginn bei 21,1 bzw. 12,2 Monaten. Die längste PFS bis zum dritten Progress konnte in der Gruppe der Patientinnen mit einem *stable disease* in der vorherigen Bildgebung gefunden werden. Hier lag die Zeit im Mittel bei 14,5 Monaten bis zum Auftreten eines Progresses. In der Gruppe der Patientinnen mit einer Remission in der Bildgebung lag die Zeit bis zum Auftreten eines Progresses bei 14,3 Monaten.

#### 3.4.2 Metastasierung

Abbildung 36 gibt einen Überblick über Lokalisation und Häufigkeit der Metastasen im Verhältnis zu allen aufgetretenen Metastasen. Bei den meisten Patientinnen waren mehrere Organsysteme befallen. Wichtig ist hierbei auch, dass nur Metastasen unterschiedlicher Herkunft gezählt wurden. So wurde eine erneute Knochenmetastase an anderer Stelle als der primären Knochenmetastase und zu einem späteren Zeitpunkt trotzdem nur als eine Fernmetastase gewertet, da es sich um dasselbe Organsystem handelt.

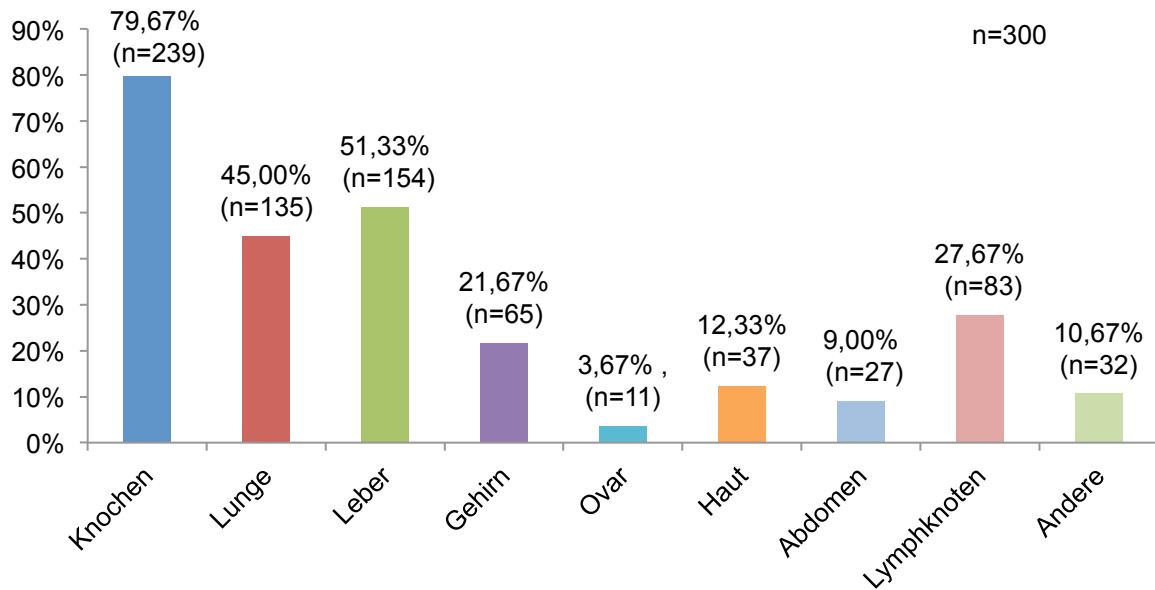
### 3. Ergebnisse



**Abb. 36: Häufigkeitsverteilung der Metastasen bezogen auf die Gesamtheit aller Metastasen**

Am häufigsten zeigten sich Metastasen im Bereich des Skelettsystems (30,68%) gefolgt von Lebermetastasen (20,08%) und Lunge bzw. Pleura (17,55%). Bei insgesamt 10,35% zeigten sich Metastasen in den Lymphknoten. Mit 7,95% kam es eher selten zum Befall des ZNS. Am seltensten waren Metastasen im Bereich der Haut (4,55%), Abdomen (3,34%) und Ovarien (1,26%). In 4,17% der Fälle wurden Metastasen in anderen Organsystemen gefunden.

### 3. Ergebnisse



**Abb. 37: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Metastasen im Studienkollektive**

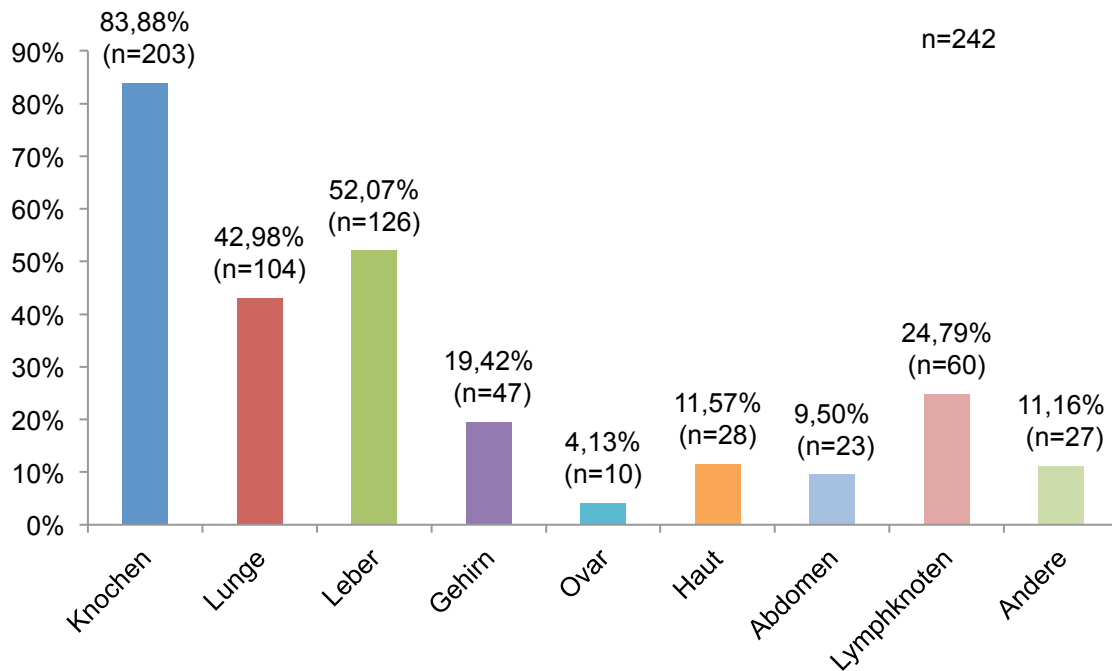
Abb. 37 stellt die Häufigkeitsverteilung der Metastasen im Bezug auf das Studienkollektiv (n=300) dar. Hierbei zeigte sich bei 79,67% der Patientinnen eine Metastase im Skelettsystem. Am zweithäufigsten ließ sich eine Metastase in der Leber finden (51,33%). Pulmonal metastasiert waren 45,00% der Patientinnen, gefolgt von Lymphknotenmetastasen (27,67%), Gehirnmetastasen (21,67%), Haut (12,33%), Abdomen (9%) und Ovarien (3,67%). Bei 10,67% der Patientinnen fanden sich Metastasen in anderen Organsystemen.

#### 3.4.2.1 Häufigkeitsverteilung der Metastasen nach Tumorbiologie

Als nächstes wurde die Häufigkeitsverteilung der Metastasen im Studienkollektiv in Abhängigkeit von der Tumorbiologie untersucht. Dabei ergaben sich die in Abbildung 39 bis 42 dargestellten Ergebnisse.



### 3. Ergebnisse

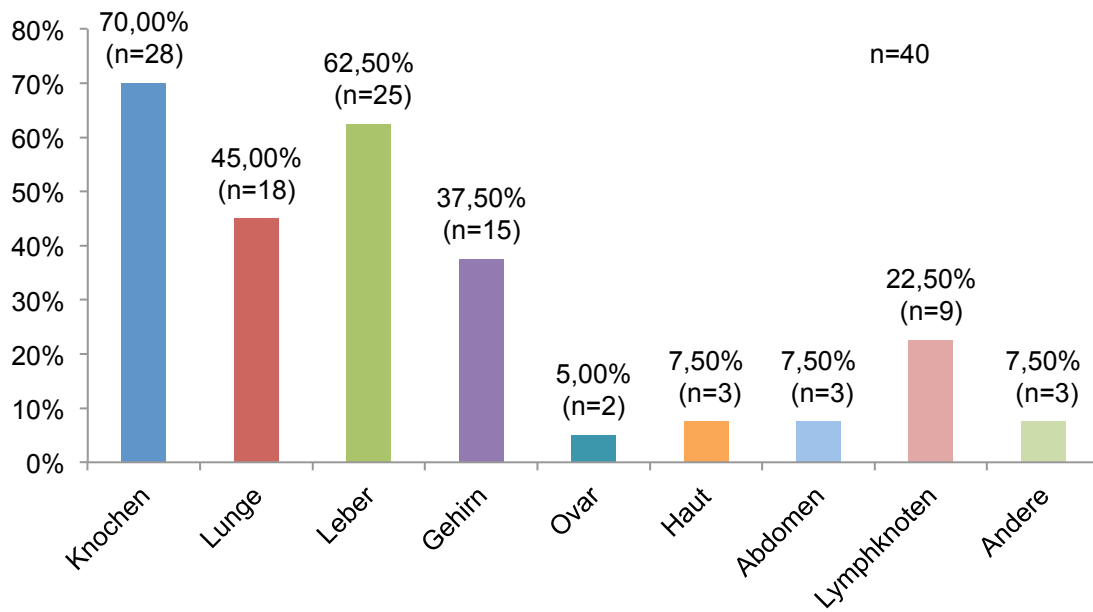


**Abb. 38: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Metastasen bei HR+ Patientinnen**

Bei 83,33% der Tumoren mit HR+ Hormonrezeptorstatus waren Knochenmetastasen am häufigsten zu finden (Abb.38). Am zweithäufigsten traten Metastasen in der Leber (52,07%) auf. In der Lunge hatten 42,98% der Patientinnen mit HR+ Tumor Metastasen, gefolgt von Lymphknotenmetastasen (24,79%), Gehirnmetastasen (19,42%), Haut (11,57%), Abdomen (9,50%) und Ovar (4,13%). Bei 11,16% der Tumoren mit HR+ Status fanden sich auch Metastasen in anderen Organsystemen.

In den Abbildungen 39 und 40 wurde die Häufigkeitsverteilung der Metastasen von Patientinnen mit einem HR+ Tumor noch einmal unterteilt in HER2+ und HER2- Tumoren. Bei Hormonrezeptor positiven Tumoren mit einem HER2+ Rezeptorstatus kam es in 70% und somit am häufigsten zu Metastasen im Skelettsystem. Am zweithäufigsten traten Metastasen in der Leber (62,50%) auf. In der Lunge kam es in 45% der Fälle zu Metastasen, gefolgt von Lymphknotenmetastasen (22,50%), Gehirnmetastasen (37,50%), Haut (7,50%), Abdomen (7,50%) und Ovarien (5,00%). Bei 7,50% der Patientinnen mit HR+/HER2+ Tumoren fanden sich auch Metastasen in anderen Organsystemen.

### 3. Ergebnisse



**Abb. 39: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Metastasen bei HR+/HER2+ Patientinnen**

Im Vergleich zur Metastasenverteilung bei HR+/HER2+ Tumoren zeigte sich folgendes Metastasierungsmuster in der Gruppe der HR+/HER2- Tumoren: Knochen (86,55%); Leber (48,54%); Lunge (42,69%); Lymphknoten (25,15%); Gehirn (15,79%); Haut (12,87%); Abdomen (10,53%); Ovarien (4,09%); Andere (12,28%).

### 3. Ergebnisse

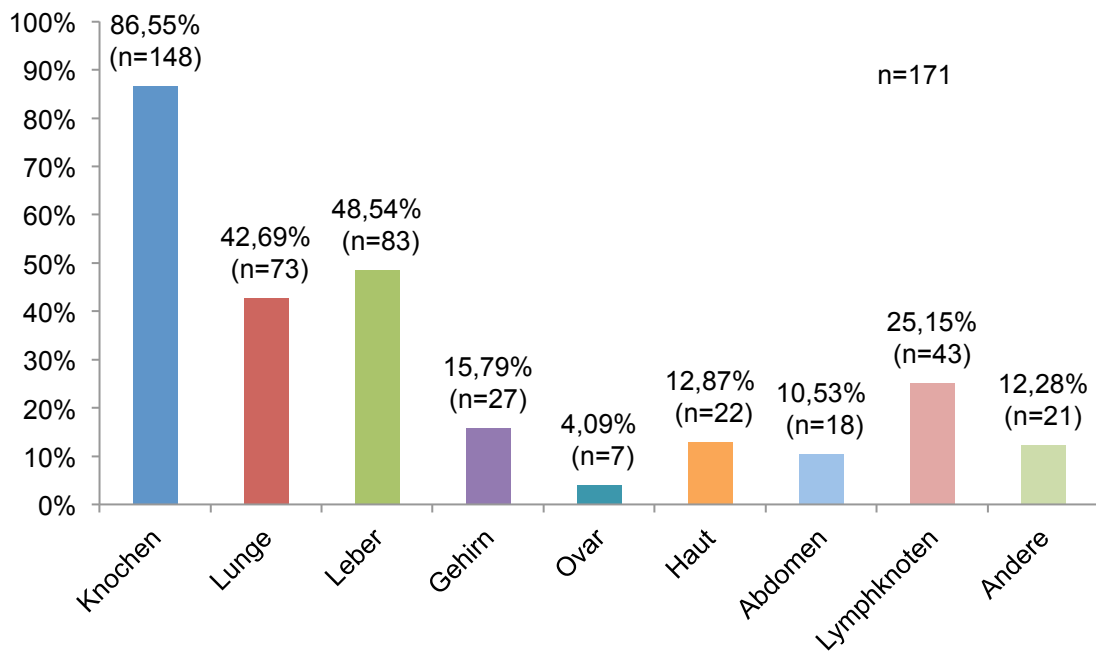


Abb. 40: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Metastasen bei HR+/HER2- Patientinnen

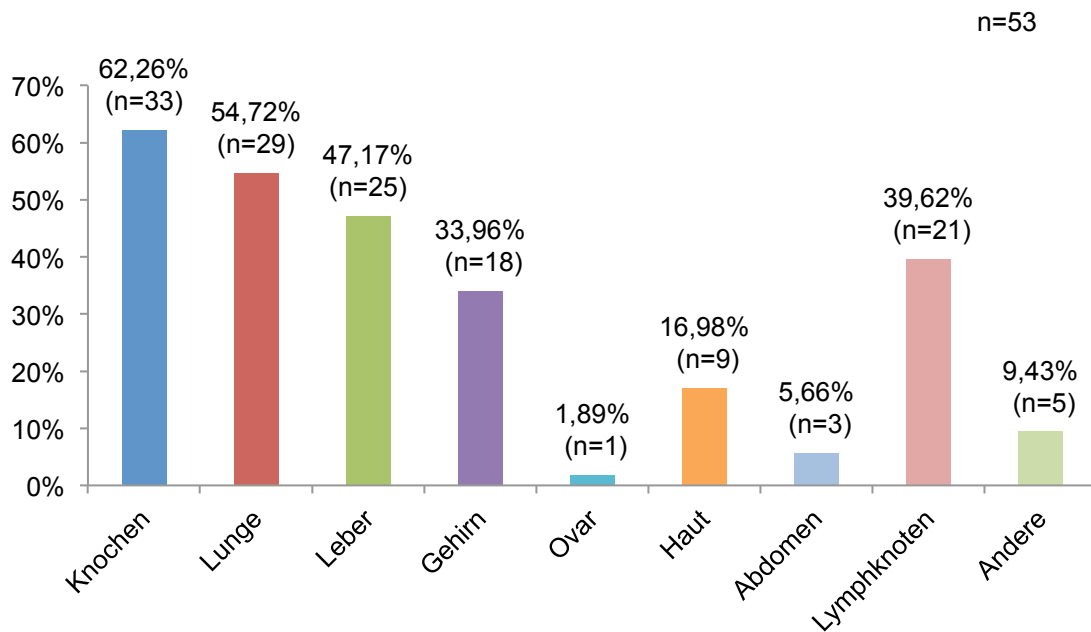
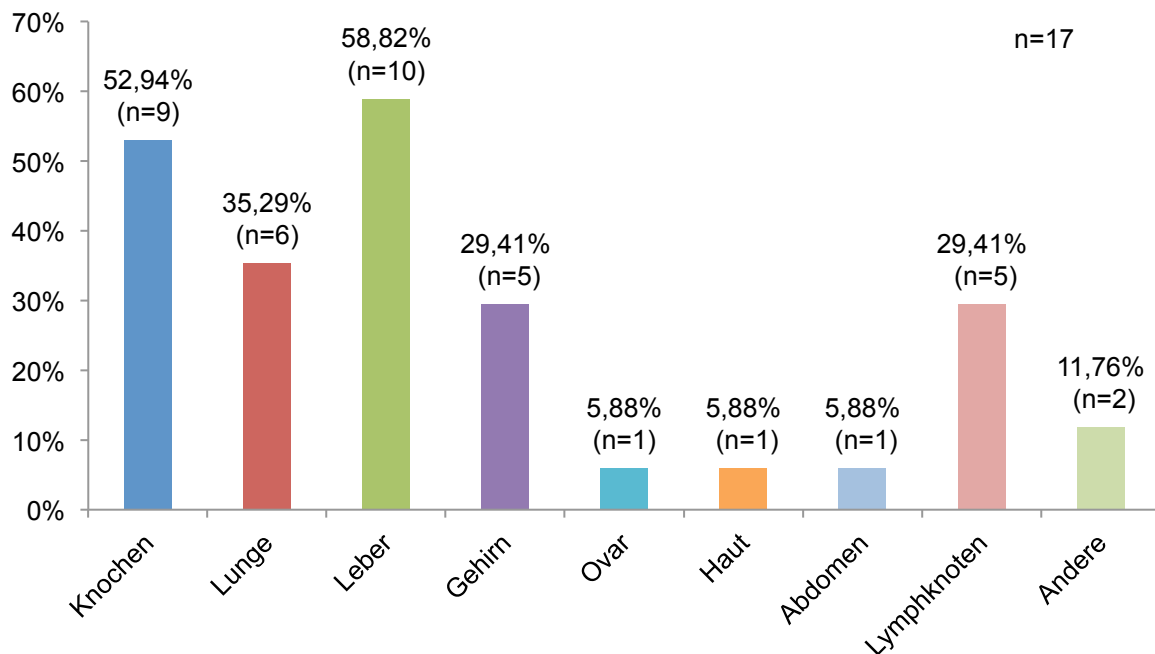


Abb. 41: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Metastasen bei HR- Patientinnen

### 3. Ergebnisse

Bei der Häufigkeitsverteilung der Metastasen bei Patientinnen mit HR- Tumoren ergab sich das in Abb. 41 ersichtliche Ergebnis. Auch hier traten am häufigsten (bei 62,26% der Patientinnen) Metastasen im Knochen auf. Bei 54,72% der HR- Tumoren fanden sich Metastasen in der Lunge und somit am zweithäufigsten. Desweiteren hatten 47,17% Lebermetastasen, 39,62% Lymphknotenmetastasen, 33,96% Gehirnetastasen, 16,98% Hautmetastasen, 5,66% Metastasen im Abdomen und 1,89% Metastasen in den Ovarien. Bei 8,47% der Patientinnen mit HR- Tumoren fanden sich Metastasen in anderen Organsystemen.

In der Gruppe der HR-HER2+ Tumoren (Abb.42), kam es am meisten zu Lebermetastasen (58,82%). Bei insgesamt 52,94% dieser Tumoren und damit am zweithäufigsten fanden sich Knochenmetastasen. Am dritthäufigsten kam es bei HR-HER2+ Tumoren zu Lungenmetastasen (35,29%). Die wenigsten Metastasen bei dieser Tumorengruppe zeigten sich in Ovar, Haut und Abdomen (jeweils 5,88%).

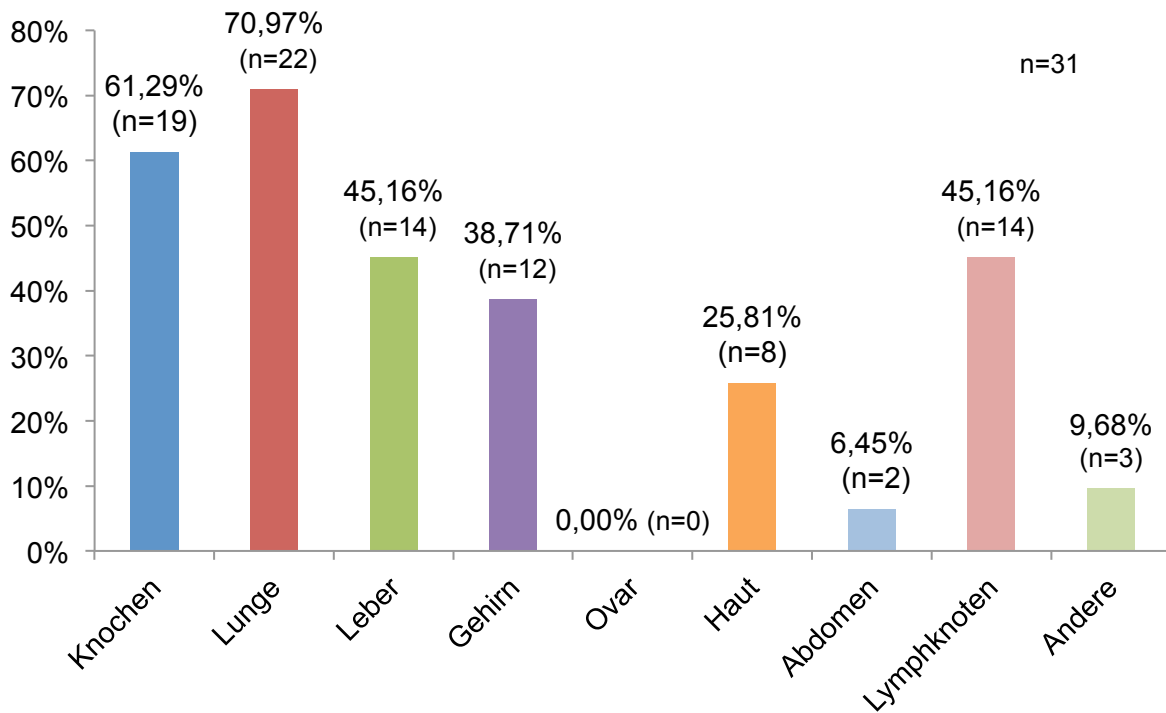


**Abb. 42: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Metastasen bei HR-HER2+ Patientinnen**

Abb. 43 stellt die Häufigkeitsverteilung der Metastasen bei Tumoren mit triple-negativen Hormonrezeptorstatus dar. Hiervon hatten 70,97% und damit am häufigsten Metastasen in der Lunge. Am zweithäufigsten fanden sich in diesem

### 3. Ergebnisse

Tumor Metastasen im Knochen (61,29%). Lymphknotenmetastasen und Lebermetastasen zeigten sich am dritthäufigsten bei 45,16%. Am seltensten befanden sich bei Tumoren mit triple negativen Rezeptorstatus Metastasen im Abdomen. Im Ovar konnte keinerlei Metastase in dieser Gruppe detektiert werden.



**Abb. 43: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Metastasen bei triple-negativen Patientinnen**

### 3. Ergebnisse

#### 3.4.2.2 Auftreten der Metastasen im zeitlichen Verlauf

Dieser Abschnitt befasst sich mit dem zeitlichen Auftreten der Metastasen über den Krankheitsverlauf und in Abhängigkeit von der Tumorbiologie.

In 67,33% der Fälle und damit am häufigsten wurde die erste Metastase im Knochen bei unserem Studienkollektiv diagnostiziert. Bei der zeitlich später auftretenden zweiten Metastase wurde diese am häufigsten im Bereich der Leber (20,00%) gefunden. Bei noch später auftretenden Metastasen konnte diese im Gehirn (7,33%) detektiert werden.

#### **Zeitliches Auftreten der Metastasen gesamt**

Lokalisation	Erste Metastase		Zweite Metastase		Spätere Metastase	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Knochen	202	67,33%	29	9,67%	8	2,67%
Lunge	100	33,33%	30	10,00%	5	1,67%
Leber	79	26,33%	60	20,00%	15	5,00%
Gehirn	13	4,33%	30	10,00%	22	7,33%
Ovar	6	2,00%	5	1,67%	0	0,00%
Haut	18	6,00%	17	5,67%	2	0,67%
Abdomen	14	4,67%	9	3,00%	4	1,33%
Lymphknoten	60	20,00%	18	6,00%	5	1,67%
Andere	18	6,00%	9	3,00%	5	1,67%

**Tabelle 2: Zeitliches Auftreten der Metastasen gesamt (n=300)**

Ein ähnliches Ergebnis zeigte das zeitliche Auftreten der Metastasen bei HR+ Tumoren. Auch hier befand sich die erste Metastase am häufigsten im Knochen (73,55%), die zweite Metastase am häufigsten in der Leber (21,49%) und die späteren Metastasen im Gehirn (6,20%).

### 3. Ergebnisse

#### Zeitliches Auftreten der Metastasen bei HR+ Tumoren

Lokalisation	Erste Metastase		Zweite Metastase		Spätere Metastase	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Knochen	178	73,55%	17	7,02%	8	3,31%
Lunge	75	30,99%	23	9,50%	6	2,48%
Leber	60	24,79%	52	21,49%	14	5,79%
Gehirn	11	4,55%	21	8,68%	15	6,20%
Ovar	5	2,07%	5	2,07%	0	0,00%
Haut	11	4,55%	13	5,37%	4	1,65%
Abdomen	12	4,96%	7	2,89%	4	1,65%
Lymphknoten	39	16,12%	15	6,20%	6	2,48%
Andere	17	7,02%	6	2,48%	4	1,65%

**Tabelle 3: Zeitliches Auftreten der Metastasen bei HR+ Tumoren (n=242)**

Auch bei Patientinnen mit einem HR+/HER2- bzw. HR+/HER2+ metastasierten Mammakarzinom traten im Knochen am häufigsten die Primärmetastasen auf. In der Gruppe der HR+/HER2- Tumoren trat die folgende Metastase am häufigsten in der Leber auf. Wobei in der Gruppe der HR+/HER2+ Tumoren gleichermaßen Leber- bzw. Gehirnetastasen als zweite Metastase auftraten. Bei späteren Metastasen zeigten sich in beiden Gruppen am häufigsten Metastasen im Gehirn.

#### Zeitliches Auftreten der Metastasen bei HR+HER2- Tumoren

Lokalisation	Erste Metastase		Zweite Metastase		Spätere Metastase	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Knochen	128	74,85%	13	7,60%	7	4,09%
Lunge	52	30,41%	18	10,53%	3	1,75%
Leber	39	22,81%	35	20,47%	9	5,26%
Gehirn	7	4,09%	7	4,09%	13	7,60%
Ovar	3	1,75%	4	2,34%	0	0,00%
Haut	9	5,26%	11	6,43%	2	1,17%
Abdomen	9	5,26%	5	2,92%	4	2,34%
Lymphknoten	29	16,96%	10	5,85%	4	2,34%
Andere	12	7,02%	5	2,92%	4	2,34%

**Tabelle 4: Zeitliches Auftreten der Metastasen bei HR+HER2- Tumoren (n=171)**

### 3. Ergebnisse

#### Zeitliches Auftreten der Metastasen bei HR+HER2+ Tumoren

Lokalisation	Erste Metastase		Zweite Metastase		Spätere Metastase	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Knochen	26	65,00%	1	2,50%	1	2,50%
Lunge	13	32,50%	2	5,00%	3	7,50%
Leber	16	40,00%	7	17,50%	2	5,00%
Gehirn	4	10,00%	7	17,50%	4	10,00%
Ovar	1	2,50%	1	2,50%	0	0,00%
Haut	1	2,50%	1	2,50%	1	2,50%
Abdomen	2	5,00%	1	2,50%	0	0,00%
Lymphknoten	6	15,00%	3	7,50%	0	0,00%
Andere	3	7,50%	0	0,00%	0	0,00%

**Tabelle 5: Zeitliches Auftreten der Metastasen bei HR+HER2+ Tumoren (n=40)**

Bei HR- Tumoren kam es bei der ersten Metastase fast gleich häufig zu Knochen- und Lungenmetastasen. Im Gegensatz zu HR+ Tumoren kam es auch insgesamt prozentual häufiger zu Metastasen im Gehirn.

#### Zeitliches Auftreten der Metastasen bei HR- Tumoren

Lokalisation	Erste Metastase		Zweite Metastase		Spätere Metastase	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Knochen	26	49,06%	7	13,21%	0	0,00%
Lunge	25	47,17%	3	5,66%	1	1,89%
Leber	18	33,96%	7	13,21%	0	0,00%
Gehirn	4	7,55%	11	20,75%	3	5,66%
Ovar	1	1,89%	0	0,00%	0	0,00%
Haut	6	11,32%	3	5,66%	0	0,00%
Abdomen	1	1,89%	2	3,77%	0	0,00%
Lymphknoten	19	35,85%	2	3,77%	1	1,89%
Andere	2	3,77%	2	3,77%	1	1,89%

**Tabelle 6: Zeitliches Auftreten der Metastasen bei HR- Tumoren (n=53)**

Knochen-, Leber- und Lungenmetastasen traten bei HR-/HER2+ Tumoren bei Erstmetastase am häufigsten auf. In den zeitlich später auftretenden Metastasen in dieser Gruppe wurde diese am häufigsten im Gehirn gefunden.



### 3. Ergebnisse

#### Zeitliches Auftreten der Metastasen HR- HER2+ Tumoren

Lokalisation	Erste Metastase		Zweite Metastase		Spätere Metastase	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Knochen	8	47,06%	1	5,88%	0	0,00%
Lunge	6	35,29%	0	0,00%	0	0,00%
Leber	9	52,94%	1	5,88%	0	0,00%
Gehirn	2	11,76%	3	17,65%	0	0,00%
Ovar	1	5,88%	0	0,00%	0	0,00%
Haut	1	5,88%	0	0,00%	0	0,00%
Abdomen	0	0,00%	0	0,00%	1	5,88%
Lymphknoten	5	29,41%	0	0,00%	0	0,00%
Andere	2	11,76%	0	0,00%	0	0,00%

Tabelle 7: Zeitliches Auftreten der Metastasen HR- HER2+ Tumoren (n=17)

In der letzten Gruppe der triple-negativen Tumoren kam es insgesamt am häufigsten in der Lunge zu Metastasen. In der Lunge konnte auch am häufigsten die Primärmetastase diagnostiziert werden.

#### Zeitliches Auftreten der Metastasen bei triple-negativen Tumoren

Lokalisation	Erste Metastase		Zweite Metastase		Spätere Metastase	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Knochen	13	41,94%	6	19,35%	0	0,00%
Lunge	17	54,84%	4	12,90%	1	3,23%
Leber	7	22,58%	7	22,58%	0	0,00%
Gehirn	2	6,45%	7	22,58%	3	9,68%
Ovar	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Haut	6	19,35%	2	6,45%	0	0,00%
Abdomen	1	3,23%	1	3,23%	0	0,00%
Lymphknoten	13	41,94%	1	3,23%	0	0,00%
Andere	1	3,23%	2	6,45%	0	0,00%

Tabelle 8: Zeitliches Auftreten der Metastasen bei triple-negativen Mammakarzinom (n=31)

### 3. Ergebnisse

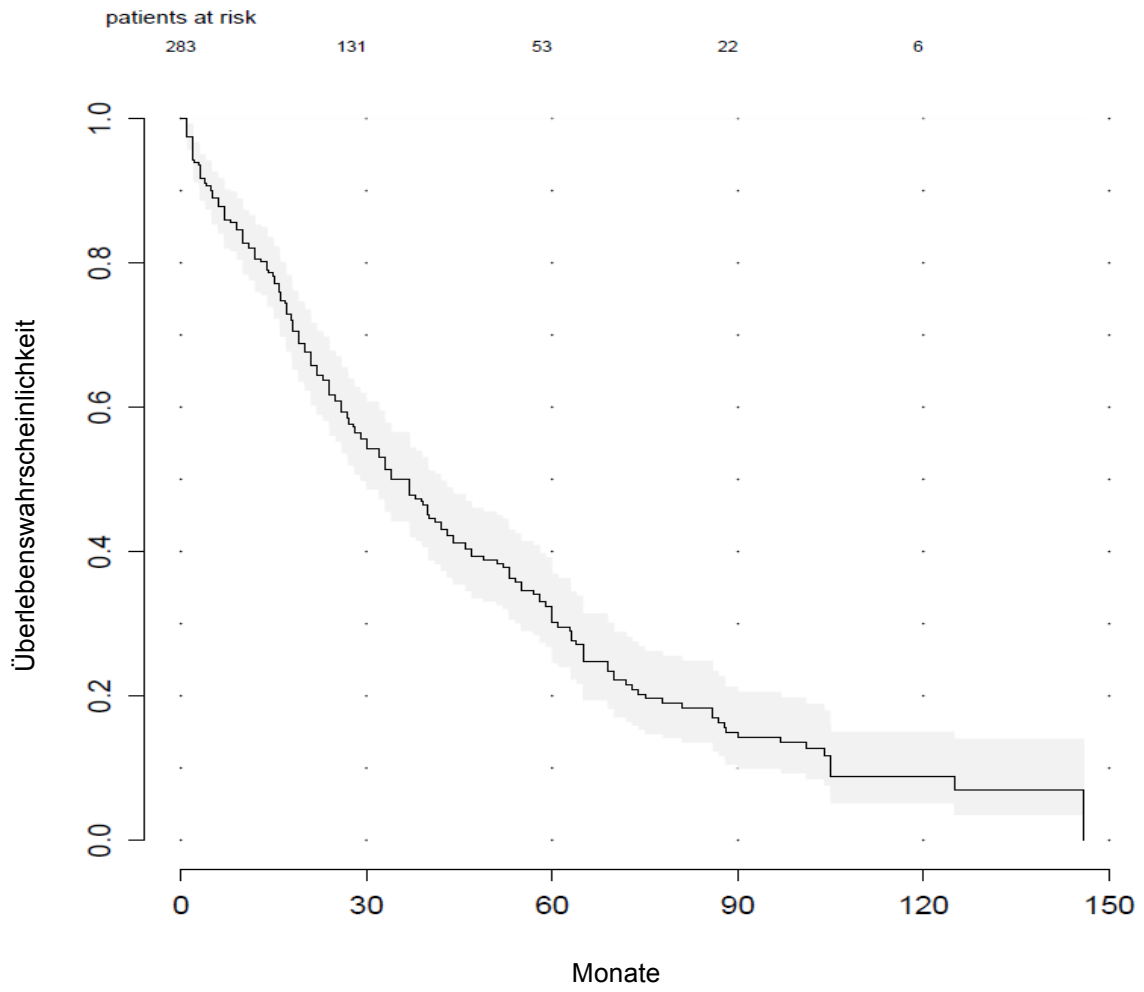
#### 3.5 Überleben

Als nächstes wurde das Überleben des Patientinnenkollektives ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom untersucht. Hierbei liegt der Augenmerk auf der Korrelation von *Staging*-Ergebnis und Krankheitsverlauf auf das Gesamtüberleben. Genauer gesagt soll die Hypothese der klonalen Evolutionstheorie untersucht werden, wonach ein längeres Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einer gleichbleibenden Tumorgröße im Gegensatz zu Patientinnen mit einer primären Reduktion des Tumors zu erwarten wäre.

##### 3.5.1 Gesamtüberleben nach Erstdiagnose metastasiertes Mammakarzinom

Die in Abbildung 44 gezeigte Kaplan-Meier-Kurve stellt das Gesamtüberleben des untersuchten Patientinnenkollektives dar. Insgesamt 70,3% der Patientinnen waren im Beobachtungszeitraum verstorben. Hierbei konnte bei 83,3% der verstorbenen Patientinnen das metastasierte Mammakarzinom als Todesursache festgestellt werden. 19,7% der Patientinnen lebten noch zum Stichtag der Auswertung oder der weitere Verlauf der Erkrankung war nicht zu eruieren. Ausgangszeitpunkt der Berechnung war die Diagnose metastasiertes Mammakarzinom. So ergab sich in unserem Kollektiv ein mittleres Überleben von 36 Monaten. Das längste Überleben lag bei 12,1 Jahren, das kürzeste bei einem Monat. Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) lag bei 32,5% und die 10-Jahres-Überlebensrate (10-JÜR) bei 15%. Nach 15 Jahren lebten weniger als 10% aller Patientinnen.

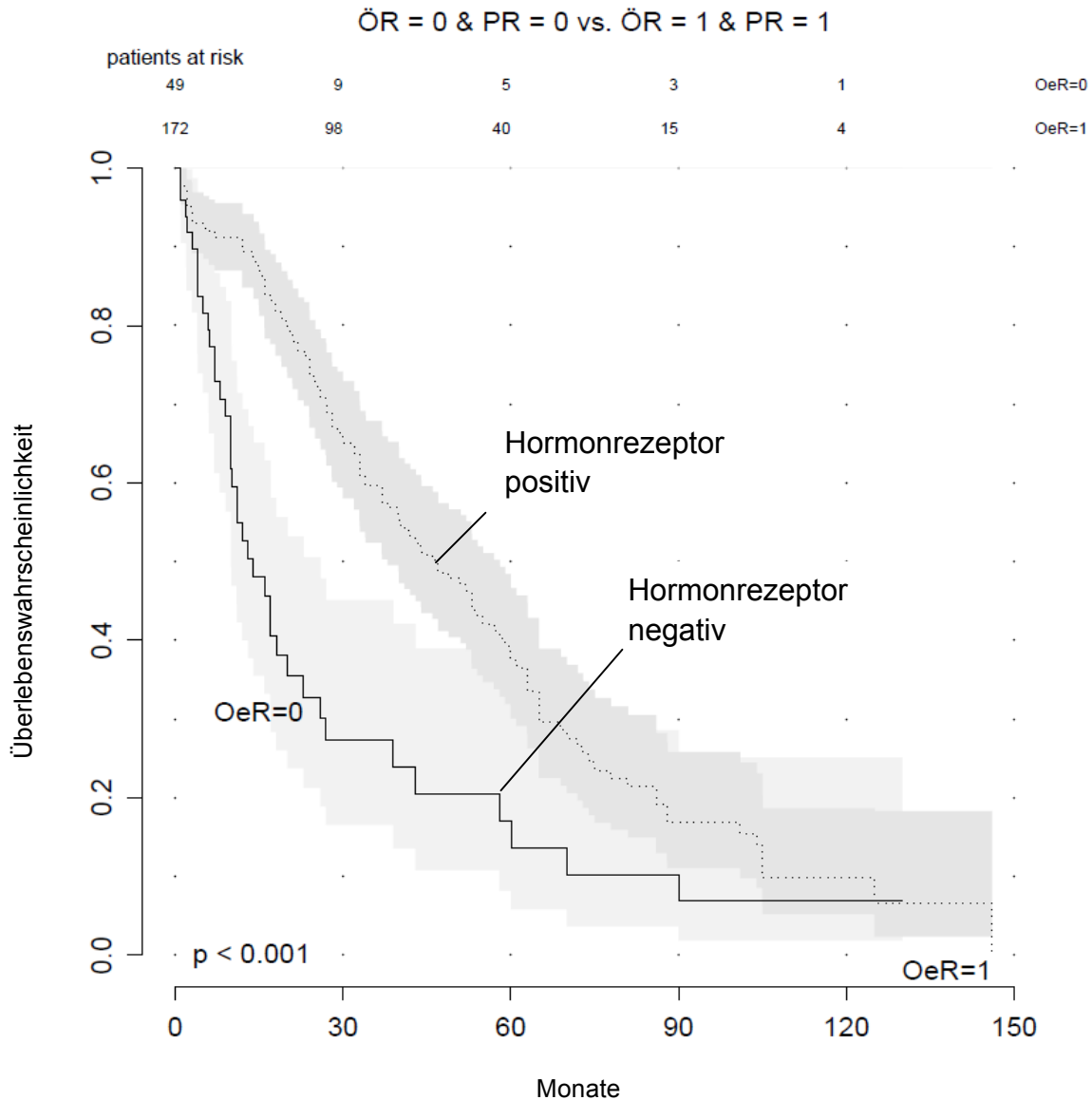
### 3. Ergebnisse



**Abb. 44: Gesamtüberleben aller Patientinnen**

### 3. Ergebnisse

#### 3.5.2 Gesamtüberleben nach Erstdiagnose „metastasiertes Mammakarzinom“ in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus



**Abb. 45: Gesamtüberleben nach Hormonrezeptorstatus**

Die in Abb. 45 dargestellte Kaplan-Meier-Kurve stellt die Überlebenszeiten von Patientinnen mit einem negativen (durchgezogene Linie; ER-/PR-) bzw. einem positiven Hormonrezeptorstatus im Tumor (gepunktete Linie; ER+/PR+) dar. Hierbei zeigte sich in der Gruppe der hormonrezeptornegativen Tumoren eine mittlere Überlebensdauer von 15 Monaten. Im Gegensatz hierzu zeigten Tumoren mit

### 3. Ergebnisse

positiven Hormonrezeptorstatus ein um 33 Monate längeres mittleres Überleben mit 48 Monaten ( $p < 0,001$ ). Die 5-JÜR lag in den Gruppen jeweils bei 17,5% (HR-) bzw. 40% (HR+). 10 Jahre überlebten in der Gruppe der HR- Tumoren 7,5% und in der Gruppe der HR+ Tumoren 10%.

#### 3.5.3.1 Zusammenhang von progressionsfreien Überleben in der Erstlinientherapie und Gesamtüberleben

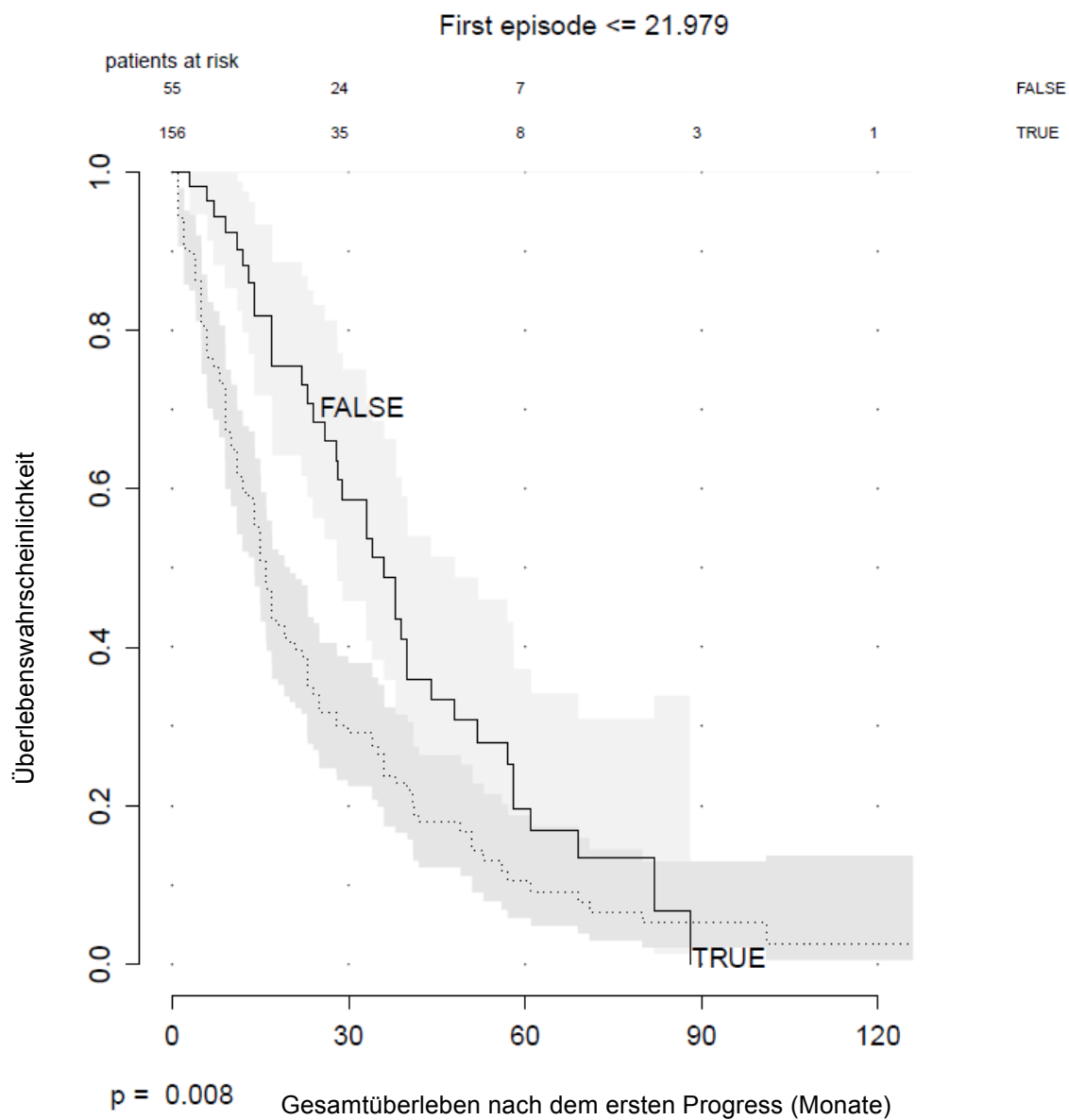


Abb. 46: Zusammenhang zwischen dem Auftreten des ersten Progresses und dem Gesamtüberleben

### 3. Ergebnisse

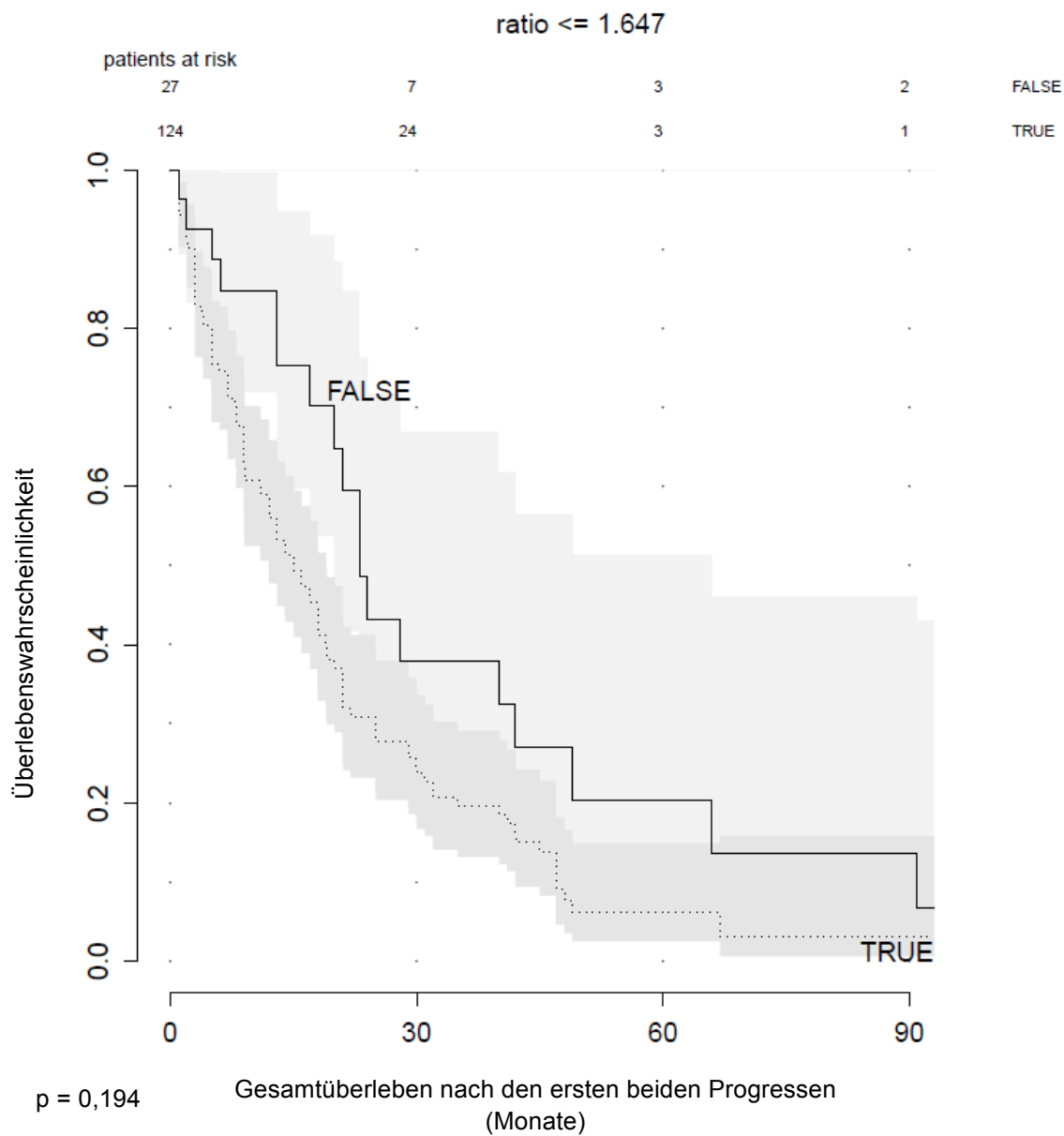
Die Abbildung 46 stellt den Zusammenhang zwischen der Zeit bis zum ersten Progress und dem Gesamtüberleben dar. Zur Differenzierung zwischen kurzem bzw. langem progressionsfreiem Intervall, wurde mathematisch ein Grenzwert ( $\leq 21,979$  Monate) berechnet, welcher eine signifikante Unterscheidung zwischen diesen beiden Gruppen zuließ. Dabei zeigte sich, dass bei denjenigen Patientinnen, bei denen das progressionsfreie Intervall in der ersten Therapielinie über 21,979 Monaten lag (mit „FALSE“ dargestellt) ein signifikant längeres Gesamtüberleben ( $p=0,008$ ) als bei denen, die ein kürzeres progressionsfreies Intervall hatten (Gruppe „TRUE“). So zeigte sich das mediane Überleben in der Gruppe mit einem Progress vor bzw. gleich 21,979 Monaten bei 17 Monaten und in der Gruppe mit einem Progress nach 21,979 Monaten bei 37 Monaten. Im Vergleich der 5-JÜR zeigte sich das 9,6% (Progress  $\leq 21,979$  Monate) bzw. 17,8% (Progress  $> 21,979$  Monate) der jeweiligen Gruppen noch am Leben waren.

#### 3.5.3.2 Beziehungen zwischen dem ersten und dem zweiten Progress und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben

Auf Grundlage der Überlegung, dass nicht nur das zeitliche Auftreten des ersten Progresses einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, sondern auch die folgenden und deren zeitliche Beziehung untereinander, erfolgte die in Abbildung 47 gezeigte Datenanalyse. Hierbei wurde der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Auftreten des ersten und des zweiten progressionsfreien Intervalls und dem Einfluss des Gesamtüberlebens untersucht. Dieser zeitliche Zusammenhang wurde aus dem Quotienten des zweiten progressionsfreien zum ersten progressionsfreien Intervall berechnet. Damit eine Gruppenunterscheidung möglich war, wurde ein Quotient berechnet der eine Signifikante Unterscheidung zwischen diesen beiden Gruppen zuließ. Dieser Wert lag bei kleiner gleich 1,647. In der ersten Gruppe, in der Abbildung 48 mit „TRUE“ bezeichnet, befanden sich die Studienteilnehmerinnen bei denen das Verhältnis des Zeitintervalls vom zweiten zum ersten Progress  $\leq 1,647$  war. Die zweite Gruppe, mit „FALSE“ gekennzeichnet, beinhaltete die Patientinnen bei denen dieses Verhältnis  $> 1,647$  war. In der Grafik ist hierbei abzulesen das in

### 3. Ergebnisse

der Gruppe FALSE nach 22,9 Monaten 50% der Studienteilnehmerinnen am Leben waren. In der Gruppe TRUE war dies nach 15,3 Monaten noch der Fall. Die 5 JÜR lag in der Gruppe TRUE bei 6,25% der Teilnehmerinnen und in der Gruppe FALSE bei 20,7 %. Das Signifikanzniveau zwischen beiden Gruppen lag bei  $p = 0,194$ .



**Abb. 47: Zeitlicher Zusammenhang zwischen dem ersten und dem zweiten Progress und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben.**

### 3. Ergebnisse

#### 3.5.4 Einfluss der ersten beiden *Staging*-Ergebnisse auf das Gesamtüberleben

Abbildung 48 zeigt welcher Unterschied im Gesamtüberleben zwischen denjenigen Studienteilnehmerinnen besteht bei denen mindestens einmal in den ersten beiden *Staging*-Ergebnissen ein *stable disease* dokumentiert wurde (hier mit TRUE gekennzeichnet), im Gegensatz zu den Studienteilnehmerinnen bei denen kein Stillstand des metastasierten Mammakarzinom diagnostiziert wurde (mit FALSE gekennzeichnet), was eine Progression aber auch eine Remission mit einschließt.

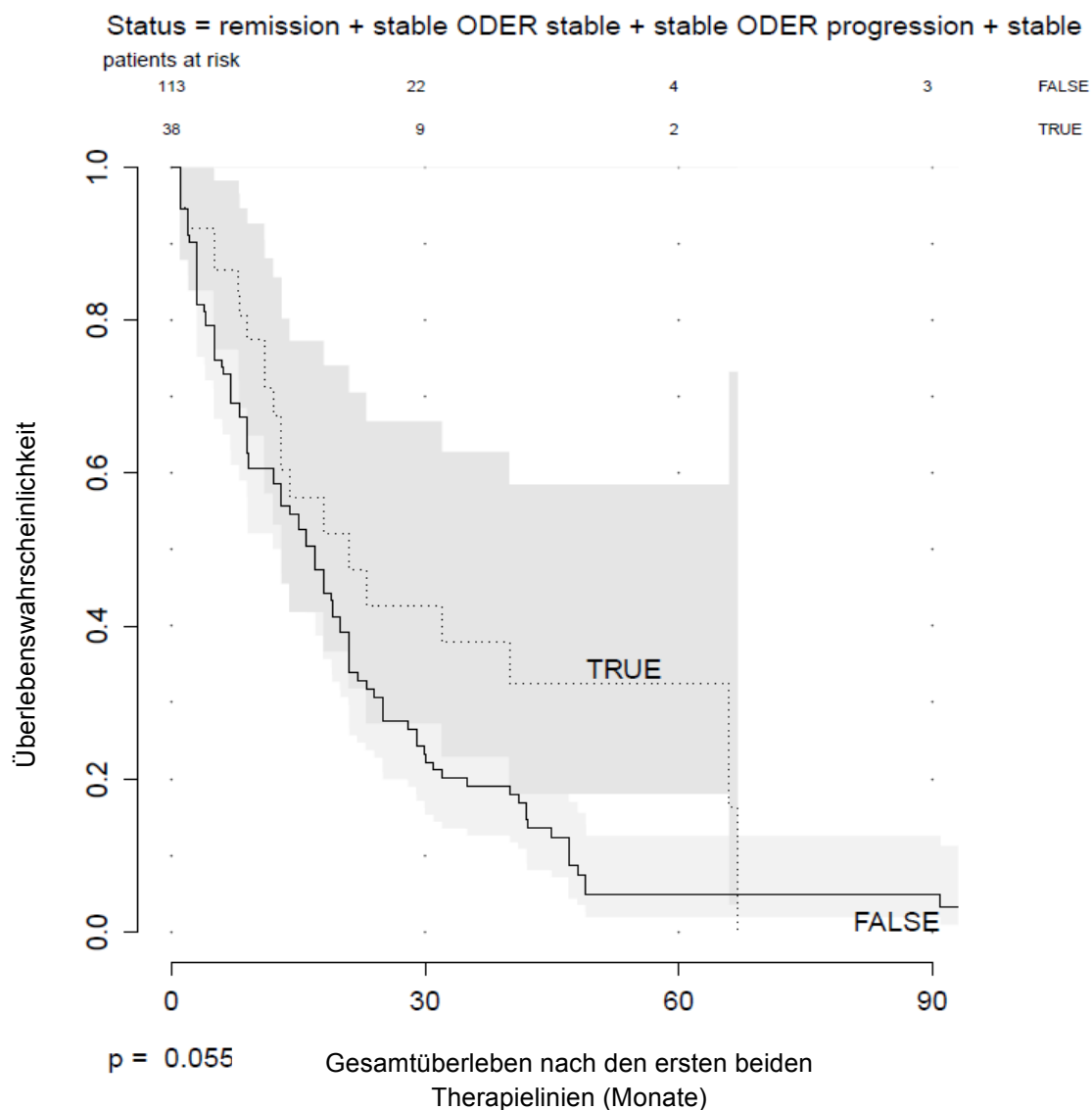


Abb. 48: Einfluss der ersten beiden *Staging* Ergebnisse auf das Gesamtüberleben

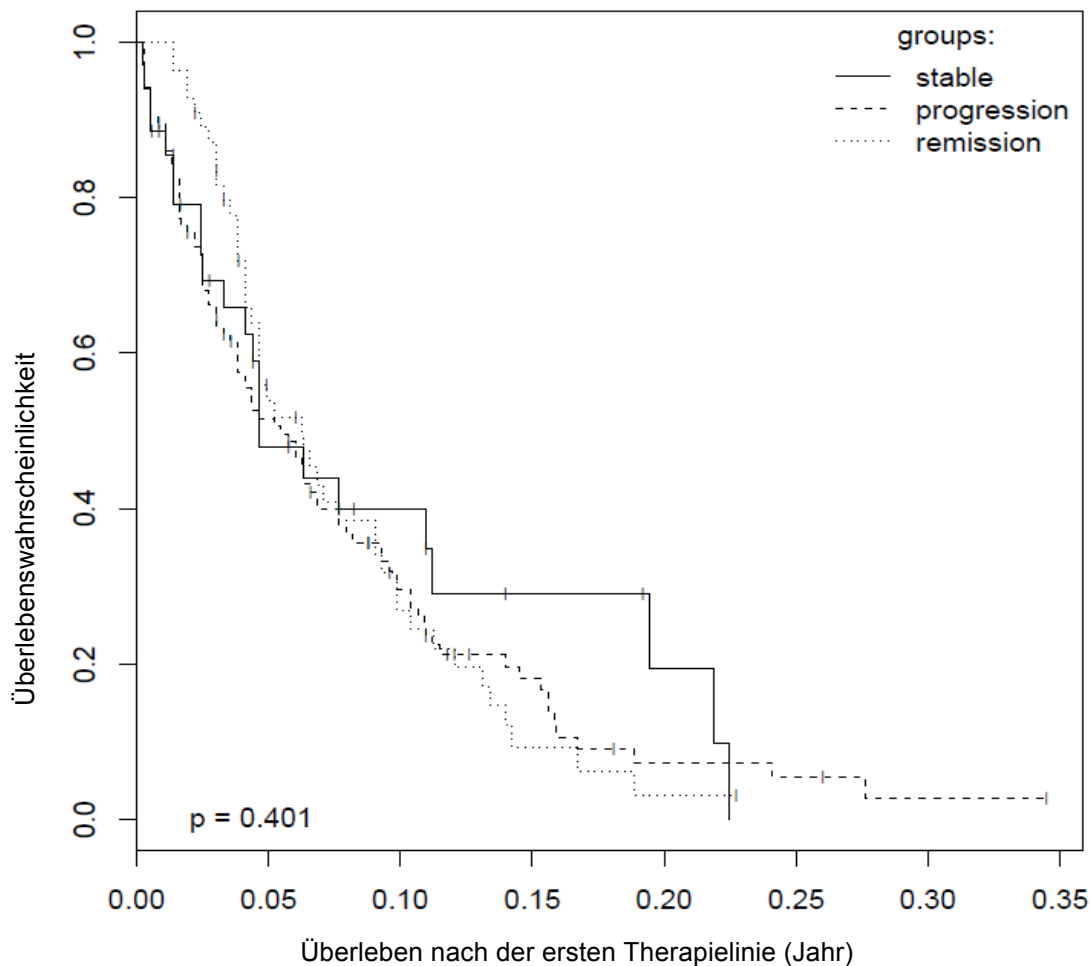


### 3. Ergebnisse

Hierbei lebte in der Gruppe TRUE nach 20,9 Monaten noch die Hälfte der Studienteilnehmerinnen. Bei der Gruppe FALSE war dies bei 17,4 Monaten der Fall. Die 5-JÜR lag bei jeweils 33,3% (TRUE) beziehungsweise bei 4,44% (FALSE). Das Signifikanzniveau zwischen beiden Gruppen lag bei  $p = 0,055$ .

#### 3.5.5 Einfluss des ersten Therapieansprechens auf das folgende Überleben

Als nächstes wurde der Zusammenhang zwischen initialem Therapieansprechen und dem folgenden Überleben untersucht.



**Abb. 49: Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) in Abhängigkeit des *Staging* Ergebnisses**

Unterschieden wurde hierbei das Überleben zwischen den Patientinnengruppen, bei denen im *Staging* entweder eine Remission, eine Progression oder ein *stable disease* gesehen wurde. So zeigte sich, dass in der Gruppe der in Remission gegangenen Patientinnen ein längeres Überleben nach der ersten Therapielinie zu erwarten war als bei Patientinnen mit Progression oder *Stable*.

Im weiteren Verlauf ließ sich rein graphisch vermuten, dass Patientinnen, mit einem *stable disease* in der ersten Therapielinie, einen geringen Vorteil im Bezug auf das Überleben gegenüber den anderen Patientinnengruppen besaßen. Die Unterschiede zeigten jedoch keinerlei statistische Signifikanz ( $p = 0,401$ ). Für eine Subgruppenanalyse (ER+, HER2+/-, TNBC) lagen zu wenig Fallzahlen vor.

### 4. Diskussion

#### 4.1 Patientenkollektiv

Zur Auswertung kamen in dieser Untersuchung die Daten von insgesamt 300 Patientinnen mit der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms. Hierbei lag das Alter bei Erstdiagnose Mammakarzinom bei 56,8 im adjuvanten bzw. 59 Jahren im metastasierten Stadium. Im Vergleich sind diese Werte in etwa gleich mit denen des Tumorzentrums München (TZM), die das Erkrankungsalter bei 58,2 bzw. 61,9 Jahren angaben (Schlesinger-Raab et al., 2005). In dem untersuchten Patientinnenkollektiv waren jedoch mehr T1-Tumore im Vergleich zu denen des TZM vorhanden (26,37% > 16%), jedoch weniger T2-(33,33% < 35,8%) und T3/4-Tumore (40,28% < 48,2%). Ein Lymphknotenbefall (N+) wurde bei uns weniger häufig detektiert (71,77% < 88,7%). Im Vergleich der Metastasenverteilung zeigten sich häufiger Knochenmetastasen in dieser Studie als zu Vergleichswerten in der Literatur (Kaufmann et al., 2013) (79,67% > 59%), wobei weniger Lungenmetastasen auftraten (45% < 71%). Für Lebermetastasen (51,33% < 59%) und Gehirnmastasen (21,67% < 22%) ließen sich annähernd gleiche Häufigkeiten finden. Trotz geringer prozentualer Unterschiede kann man aber von einem repräsentativen Patientinnenkollektiv in dieser Studie ausgehen.

#### 4.2 Progressionsfreie Intervall und Tumorbilogie

Bereits in mehreren Studien konnte der Zusammenhang zwischen dem Hormonrezeptorstatus und dem Gesamtüberleben aufgezeigt werden. Hierbei zeigte sich, dass ein hormonrezeptorpositiver Status mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert ist (Insa et al., 1999, Largillier et al., 2008). Dies konnte auch in der vorliegenden Studie signifikant gezeigt werden ( $p < 0,001$ ). Selbiger Zusammenhang konnte auch in einer Studie von 2006 für die Beziehung zwischen dem Hormonrezeptorstatus und der Zeit zur Progression aufgezeigt werden (Nistico et al., 2006). Auch dies konnte in dieser Studie gezeigt werden: das progressionsfreie

## 4. Diskussion

Überleben nach Erstlinien-Therapie lag bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen ( $21,7 \pm 19,4$  Monate) ca. 10 Monate über denen der anderen Gruppen (hormonrezeptornegativ:  $9,7 \pm 8,1$  Monate; HR-HER2+:  $9,1 \pm 5,5$  Monate; triple-negativ:  $9,6 \pm 8,5$  Monate).

Bei Betrachtung der Progresszeiten über den ganzen Krankheitsverlauf hinweg konnte in der Gruppe der hormonrezeptorpositiven Tumoren eine fast stetige Abnahme der Zeit bis zur Progression von Therapielinie zu Therapielinie beobachtet werden (siehe Abb. 24). Diese Beobachtung unterstützt das Modell der klonalen Evolution, nach der sich durch Therapie oder andere Einflussfaktoren eine resistenterere Tumorzellpopulation durchsetzt und dadurch zur einer schnelleren Progression führt. Eine andere Beobachtung konnte in der Gruppe der triple-negativen Patientinnen gemacht werden. In den Gruppen der HR- bzw. zusätzlich HER2-positiven Patientinnen ließ sich eine solche Dynamik nicht beobachten. Am ehesten lässt sich dieses durch die deutlich niedrigeren Fallzahlen in diesen Gruppen erklären. Um auch für diese Gruppen aussagekräftige Daten zu erhalten, wären weitere Studien mit größeren Fallzahlen notwendig.

### 4.3 Progressraten in Abhängigkeit von der Therapie

Die meisten Studien zum metastasierten Mammakarzinom beschäftigen sich hauptsächlich mit dem Auftreten des ersten Progresses nach Erstlinien-Therapie und vernachlässigen damit die Ursache und den Einfluss der folgenden Progression auf den Krankheitsverlauf und auf das Gesamtüberleben. In einer Metaanalyse wurden 67 Studien untersucht, die sich mit dem progressionsfreien Überleben beim metastasierten Mammakarzinom auseinandersetzten (Burzykowski et al., 2008). In diesen Studien lag das mediane krankheitsfreie Überleben zwischen 3-15 Monaten, im Durchschnitt bei 6,7 Monaten (Burzykowski et al., 2008). Verglichen mit unseren Daten kam es in dieser Analyse 5,2 Monate früher zu einem ersten Progress (in unserer Studie nach Erstlinien-Therapie bei 12 Monaten).

#### 4. Diskussion

Die einzelnen progressionsfreien Intervalle nach Therapielinie und Therapieart wurden in Kapitel 3.4.1.4 untersucht. Hierbei konnte in der ersten Therapielinie bei Unterscheidung zwischen endokriner, anti-HER2- und Chemotherapie, die längste progressionsfreie Zeit in der Gruppe mit endokriner Therapie detektiert werden. Dies lässt sich auf der Grundlage der klonalen Evolutionstheorie mit einem unterschiedlichen Selektionsdruck durch die jeweilige Therapie auf den Tumor erklären. Wobei davon auszugehen ist, dass eine endokrine Therapie im Gegensatz zur einer Chemotherapie einen geringeren Selektionsdruck auf den Tumor auslöst. Andererseits lässt sich dies auch damit erklären, dass in der Regel eine endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen angewendet wird, welche allgemein ein längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu den Gruppen mit einem anderen Hormonrezeptorstatus haben. Dies konnte schon in verschiedenen früheren Studien gezeigt werden (Insa et al., 1999), und wird durch unsere Ergebnisse bestätigt. Des Weiteren erfolgt die Wahl einer Chemotherapie bei eher prognostisch ungünstigeren bzw. aggressiveren metastasierten Mammakarzinomen, was die kürzere progressionsfreie Zeit in der Gruppe der mit Chemotherapie behandelten Patientinnen erklären könnte. Dies ließ sich auch in der zweiten Therapielinie beobachten.

Dieser Zusammenhang konnte im Gegensatz hierzu in den weiteren Therapielinien nicht beobachtet werden. Hier zeigte sich kein deutlicher Unterschied mehr zwischen der Gruppe mit endokriner- bzw. Chemotherapie. Dies ließe sich ggf. dadurch erklären, dass sich über die Zeit auf Grund der medikamentösen Therapie ein Selektionsdruck entwickelt hat, welcher zu resistenteren und aggressiveren Tumorgewebe geführt hat. Was wiederum zu einem schlechteren Ansprechen auf die jeweilige Therapie führt.

Über alle Therapielinien betrachtet zeigt sich in der Regel in allen Therapiegruppen eine stetige Abnahme der progressionsfreien Zeit. Auch dieses ließe sich durch die über die Zeit entstandenen aggressiveren und resistenteren Tumorzellklone erklären, welche auf Grund eines erhöhten Selektionsdrucks durch endokrine Therapie, Chemotherapie aber auch anti-HER2-Therapie entstanden sind. Um dies zu beweisen wäre eine prospektive Studie notwendig, welche die Tumorbiologie des

## 4. Diskussion

metastasierten Mammakarzinoms sequentiell über den ganzen Krankheitsverlauf im Bezug auf die Therapie untersucht.

### 4.4 Einfluss der Progresszeiten auf das Gesamtüberleben

In den retrospektiven Metaanalysen von Sherrill und Burshikowsky konnte ein positiver Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben aufgezeigt werden (Sherrill et al., 2008, Burzykowski et al., 2008). Auch in der vorliegenden Studie konnte bei den Patientinnen, bei denen der erste Progress später als 22 Monate auftrat, ein signifikant längeres Gesamtüberleben nachgewiesen werden (5-JÜR 17,8% vs. 9.6%).

Im Gegensatz zu den zitierten Studien wurde in der vorliegenden Studie auch der Einfluss der progressionsfreien Intervalle in Folgelinien im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben betrachtet. So wird anhand Abb. 48 deutlich, dass auch zwischen dem progressionsfreien Überleben der zweiten Therapielinie ein positiver Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben existiert. Genauer gesagt war, wenn sich ein Zusammenhang zwischen dem ersten und zweiten progressionsfreien Intervall von größer als 1,647 zeigte, ein um 5 Monate höheres Gesamtüberleben zu erwarten (siehe Kapitel 3.5.3.2).

Dieses Ergebnis zeigt, dass nicht nur das erste progressionsfreie Intervall, sondern auch folgende Intervalle in die Prädiktion des Gesamtüberlebens einbezogen werden können.

### 4.5 Therapieansprechen und Überleben

Basierend auf den Grundgedanken der klonalen Evolution und deren Einfluss auf die Entwicklung eines Tumors (siehe Kap. 1.6) sowie den Arbeiten von Gillies et al. und Greaves et al. (Gillies et al., 2012, Greaves and Maley, 2012), die sich ebenfalls mit

#### 4. Diskussion

der Beziehung zwischen der klonalen Evolution und Tumorgenese auseinander setzen, war die zu prüfende Hypothese der vorliegenden Arbeit, dass mittels Erreichen eines *stable disease* beim metastasierten Mammakarzinom ein längeres Gesamtüberleben erreicht werden kann als bei einer schnellen Remission. Erstmals wurde dies an einem rein rechnerischen Modell im Bezug auf die p-Glycoprotein-Pumpe (PGP) von Silva et al. (siehe Kap. 1.6) dargestellt. Hierbei wurde mittels adaptiver Therapie der Tumor in einer stabilen Population von therapiesensitiven Zellen gehalten. Womit ein bis zu zehnfaches längeres Gesamtüberleben erreicht werden konnte.

Bei der Untersuchung des Einflusses des *Staging*-Ergebnisses bzw. des Therapieansprechens auf das progressionsfreie Überleben ergaben sich die in Abbildung 36 dargestellten Ergebnisse. Hierbei wurde das jeweilige progressionsfreie Überleben der unterschiedlichen *Staging*-Ergebnisse innerhalb einer Therapielinie verglichen. Hierbei ergab sich bei Tumoren mit einem *stable disease* kein längeres progressionsfreies Überleben als bei Tumoren mit einer Remission innerhalb der ersten beiden Therapielinien. In Therapielinie 3 und 4 zeigte sich ein etwa gleich langes progressionsfreies Überleben.

Bei der Beziehung zwischen *Staging*-Ergebnis und Gesamtüberleben ließ sich insofern ein Trend nachweisen, als dass die Gruppe mit einer *stable disease* einen Überlebensvorteil gegenüber denen der in Remission gegangenen Patienten hat (Abb.49). Dieser Trend war jedoch nicht signifikant.

Hierfür mag es mehrere Gründe geben. Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Arbeit handelte, konnte allein mit erhobenen Daten gearbeitet werden und kein Einfluss auf die Qualität der primär Datendokumentation genommen werden. So gab es z.B. keine standardisierten Zeitpunkte des *Stagings*, womit eine kontinuierliche Beobachtung des Krankheitsverlaufes möglich gewesen wäre. Meist kam es alleinig bei Verschlechterung des Gesundheitszustandes einer Patientin zum erneuten *Staging*. Dadurch wurden möglicherweise früher aufgetretene Remission oder ein *stable disease* nicht erfasst. Auch die Auswahl der Therapie und die Tumorphistologie spielen eine bedeutende Rolle für das Auftreten eines Progresses (siehe Kap. 3.4), welche im optimalen Falle jeweils einzeln im Bezug auf das *Staging* untersucht werden müssten. Hierfür würden die zu untersuchenden Gruppen aber so klein, dass eine statistische Auswertung nicht mehr möglich wäre. Auch bei

## 4. Diskussion

Betrachtung des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Therapieansprechen in Bezug auf das *Staging* über den ganzen Krankheitsverlauf (Abbildung 35) zeigt sich als problematisch, da die Anzahl der zu untersuchenden Patientinnen von Progress zu Progress abnimmt, so dass gegen Ende (nach Versterben vieler Patientinnen) eine signifikante Datenerhebung nicht mehr möglich war.

Um eine aussagekräftige Datenerhebung durchführen zu können, müsste neben einer viel größeren Studienpopulation im besten Falle eine prospektive Studie durchgeführt werden. Dies sollte Aufgabe nachfolgender Studien sein.

Dennoch lässt sich aus den Daten dieser Arbeit eine Tendenz herausarbeiten, die für das Prinzip der klonalen Evolution spricht. Betrachtet man hierfür die schon oben erwähnte Abbildung 35 so lässt sich erkennen, dass sich erstens nach jedem neu aufgetretenen Progress die Zeit bis zum nächsten Progress verkürzt, was für eine Bildung eines aggressiveren und therapieresistenteren Tumors durch den therapiebedingten Selektionsdruck spricht. Zweitens lässt sich aus der Abbildung 49 vermuten, dass diejenigen Patientinnen mit einem *stable disease* im späteren Krankheitsverlauf ein längeres Überleben gegenüber anderen Gruppen haben. Wobei hier zu erwähnen ist, dass diejenigen Patientinnen mit einer initialen Remission in den ersten Therapielinien ein längeres progressionsfreies Intervall hatten als diejenigen mit einem *stable diseases* (Abbildung 36). Für eine aussagekräftige Analyse späterer Therapielinien lagen zu wenig Fallzahlen vor.

### 4.6 Einfluss des initialen Therapieansprechens auf das Gesamtüberleben

Eine der Hauptfragestellungen dieser Arbeit ist, ob mittels einer *stable disease* im *Staging*-Ergebnis, also dem Gleichbleiben der Ausbreitung des metastasierten Mammakarzinoms, ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben erreicht werden kann. Der Gedanke hierbei ist, dass nach dem Prinzip der darwinistischen Selektionsmechanismen (siehe Kap. 1.6) durch einen erhöhten Selektionsdruck Mutationen bzw. neue Phänotypen entstehen. Auf diese Weise würde aber auf



#### 4. Diskussion

Grundlage der darwinistischen Evolutionstheorie ein starker Selektionsdruck auf das Tumorgewebe einwirken. Das würde zur Ausbildung eines aggressiveren und therapieresistenteren Tumors führen. Dieser wiederum führt zu einem kürzeren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben. Im Umkehrschluss würde dies nun bedeuten, dass, wenn eine *stable disease* des Tumors erreicht wird, ein geringerer Selektionsdruck entstehen würde als bei einer schnellen Remission und es deshalb seltener zur Tumorprogression kommt, was einerseits an einem längeren PFÜ und andererseits Gesamtüberleben zu erkennen wäre.

Hierzu wurde das Gesamtüberleben derjenigen Patientinnen bei denen mindestens ein *stable disease* in den ersten beiden *Staging*-Ergebnissen auftrat mit denjenigen ohne ein *stable disease* in den ersten beiden *Staging*-Ergebnissen verglichen. Dabei zeigte sich ein signifikant längeres Gesamtüberleben bei denjenigen Patientinnen bei denen wenigstens ein *stable disease* detektiert wurde. Dies ist zwar kein Beweis für die Theorie der klonalen Evolution beim metastasierten Mammakarzinom, lässt aber eine Tendenz in diese Richtung erahnen. Dennoch ist es schwer, hieraus abzuleiten, dass dies als allgemein angenommen werden kann. Denn hierfür müssten nicht nur die ersten beiden *Staging*-Ergebnisse, sondern alle *Staging*-Ergebnisse über den ganzen Krankheitsverlauf betrachtet werden. Dies jedoch war in dieser Arbeit aber durch die stark abnehmende Anzahl von Patientinnen und so zu kleinen Studienpopulation limitiert. Desweiteren muss beachtet werden, dass sich in der Vergleichsgruppe derer mit einem *stable disease* auch diejenigen mit einem Progress befanden, welche naturgemäß ein schlechteres Überleben aufweisen. Hierbei ist auch zu beachten, dass eine stringente Trennung der *Staging*-Ergebnisse in ein alleiniges *stable disease*, Progression oder Remission über den vollständigen Krankheitsverlauf nicht möglich ist. Da das metastasierte Mammakarzinom, besonders in einer retrospektiven Studie, niemals nur ein *Staging*-Ergebnis, z.B. nur eine *stable disease*, aufzeigt. Dies wäre das Ziel von prospektiven Studien, in denen das metastasierte Mammakarzinom kontinuierlich in einem *stable disease* gehalten würde, um dieses dann mit den anderen Gruppen zu vergleichen.

## 4. Diskussion

### 4.7 Darwin und das metastasierte Mammakarzinom

Schon Darwin beschrieb, dass es durch spontane Mutationen und gezielte Selektion, zur Entwicklung neuer Spezies kommt welche einen Überlebensvorteil gegenüber anderen Spezies haben. Auf diesem Grundgedanken basiert auch die klonale Evolutionstheorie von Peter Novell (siehe Kapitel 1.6). Nach dieser Theorie entwickeln sich Tumore nach den gleichen Prinzipen.

Im Bezug auf das metastasierte Mamakarzinom stellt sich nun die Frage, welche Bedeutung diese Theorie auf das Fortschreiten der Erkrankung bzw. auf die Möglichkeiten der Therapie hat. Dieses wurde schon in den vorherigen Abschnitten vereinzelt beschrieben und soll hier noch einmal im Ganzen betrachtet und diskutiert werden:

Hierbei spielt die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms eine übergeordnete Rolle. So ist aus dem Kapitel 3.4.1.4 zu entnehmen, dass es bei der Verwendung von Chemotherapeutika schneller zu einem Progress gekommen ist als bei Patientinnen mit einer reinen endokrinen Therapie. Hierbei verursacht das Chemotherapeutikum eine veränderte Umweltbedingung des metastasierten Mammakarzinoms und auf diese Weise einen Selektionsdruck. Dies führt zu resistenteren, den Umweltbedingungen besser angepassten und vermutlich aggressiveren Tumorzellen. Dabei ist zu beachten, dass Chemotherapeutika am ehesten bei Patientinnen mit einem negativen Hormonrezeptorstatus angewendet werden. Bei ihnen ist von vorn herein mit einem früheren Progress bzw. kürzerem Gesamtüberleben zu rechnen, als bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen, die eine endokrine Therapie erhalten. Ob im Ergebnis das Auftreten eines Progresses rein von der Wahl des Therapeutikums und dessen Einfluss abhängt oder doch eher der Hormonrezeptorstatus verantwortlich ist, lässt sich in dieser Arbeit nicht klären. Für die Klärung dieser Frage wäre es notwendig nach jedem Auftreten eines Progresses eine erneute Untersuchung der Tumorhistologie durchzuführen bzw. eine Untersuchung des genetischen Materials. Hierdurch ließe sich der exakte Einfluss der Therapie auf das metastasierte Mammakarzinom beurteilen. Erschwert wird dies unter anderem durch den dadurch entstehenden zeitlichen und finanziellen Aufwand, aber naturgemäß auch durch die Belastung der Patientin. Eine vereinfachte

#### 4. Diskussion

Möglichkeit wäre eine Subgruppenanalyse der Patientinnen mit HR+ bzw HR-metastasierten Mammakarzinom.

Auf der Grundlage, dass ein erhöhter Selektionsdruck (Therapie) zu einem „fitteren“ Tumor führt, welcher zu einem kürzeren Gesamtüberleben und kürzeren progressionsfreien Intervallen führt, wäre nun die Schlussfolgerung, dass der primäre Ansatz in der Verhinderung von neuen Mutationen im Bezug der klonalen Evolution liegt. In Bezug auf das metastasierte Mammakarzinom, bei dem keine Heilungschance besteht, wäre es das Gleichbleiben (*stable*) des Tumors. Genauer gesagt wäre das Ziel, einen erhöhten Selektionsdruck auf den Tumor zu verhindern durch zum Beispiel Reduktion der Dosis von Chemotherapeutika. Ein vollständiges Weglassen von Chemotherapeutika erscheint hierbei nicht sinnvoll, da auch ein Fortschreiten der Tumorgroße verhindert werden sollte. Erste Ansätze in dieser Richtung führten Gatenby und Silva durch, indem sie eine adaptive Therapie anwendeten (siehe Kapitel 1.7). Hierbei wurde die jeweilige Dosierung des Chemotherapeutikums je nach Größen-zu- bzw. -abnahme den jeweiligen Bedingungen angepasst.

Im Bezug auf das Prinzip von Darwin spielt natürlich auch die Anzahl von spontanen Mutationen eine Rolle welche nicht erworben sind. So lässt sich durch eine reine retrospektive Beobachtung nicht zwischen einer angeborenen und einer erworbenen Mutation unterscheiden. Dennoch lassen die in dieser Arbeit erhobenen Daten die Vermutung zu, dass eher erworbene Mutationen zu fitteren Tumorzellen führen.

Zusammengefasst im Bezug auf die Darwinistischen Selektionsmechanismen in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms lassen die Daten folgende Vermutungen zu:

- 1) Ein erhöhter Selektionsdruck durch zum Beispiel Chemotherapeutika führt zu kürzeren progressionsfreien Intervallen (Kapitel 3.4.1.4).
- 2) Ein metastasiertes Mammakarzinom welches in der ersten Therapielinie ein *stable disease* erreicht scheint einen Vorteil bzgl. des progressionsfreien Überlebens zu haben, gegenüber denjenigen mit einer Remission (Abb. 49). Gleiches lässt sich auch im Bezug auf das Gesamtüberleben vermuten, wenn es mindestens einmal in den ersten beiden Therapielinien zu einem *stable disease* kam. Was für den Vorteil einer adaptiven Therapie sprechen würde.

## 4. Diskussion

### 4.8 Zusammenfassende Beurteilungen

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass diese Studie ein Denkanstoß für neue Therapiestrategien sein sollte, welche über Erreichen eines *stable disease* (im Gegensatz zu einer Remission) zu Überlebensverlängerung im palliativen Stadium beim metastasierten Mammakarzinom führen. Mehrere Faktoren limitierten diese Studie und werden auch in Zukunft die Möglichkeiten des Nachweises begrenzen, dass mittels *stable disease* eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden kann. Zuerst wäre hierbei die regelmäßige Untersuchung und *Staging* des Tumors über den ganzen Krankheitsverlauf zu nennen, was logistisch schwer zu verwirklichen ist. Denn einerseits wäre ein hoher zeitlicher Aufwand für die Patientinnen erforderlich, andererseits würde auch der Kostenfaktor größer. So müssten regelmäßig in definierten Abständen bildgebende Verfahren und auch histologische Untersuchungen des metastasierten Mammakarzinoms erfolgen. Im optimalen Falle müsste sogar eine regelmäßige Untersuchung des Phänotyps des Tumors erfolgen, um dessen Veränderung durch äußere Einflüsse (Selektionsdruck) und daraus entstehende Mutationen über die Zeit zu untersuchen. Wobei hierbei auch das Problem der intratumoralen Heterogenität aufgeworfen wird, welche durch einzelne Biopsien nicht erfasst werden kann.

Des Weiteren müssten prospektive Studien so angelegt werden, dass zwischen zwei verschiedenen Subgruppen unterschieden wird, denjenigen, bei denen eine Remission erreicht werden soll und denjenigen, bei denen ein *stable disease* erreicht werden soll, was ein ethisches Problem aufwirft. Hierfür könnten primär Tiermodelle genutzt werden um signifikante Daten zu erhalten.

Ein weiteres Problem stellten auch die große Anzahl der Einflussfaktoren dar, wie z.B. unterschiedliche Therapien und Therapieerfolge, verschiedene Tumorentitäten mit unterschiedlichen Therapieoptionen oder auch Metastasierungsmuster, die für eine bessere Aussagekraft einzeln untersucht werden müssten. Auf Grund der zu geringen Patientinnenzahl konnte die vorliegende Studie dies nicht suffizient berücksichtigen und musste alle Daten zusammenfassend betrachten.

Ebenfalls limitierend für die Aussagekraft der erhobenen Daten ist der Studienzeitraum von 19 Jahren (1993-2012). Dies war notwendig um eine

#### 4. Diskussion

Mindestanzahl von 300 Patientinnen zu erreichen. Hierbei ist zu beachten, dass es im Verlauf der Jahre zum Beispiel zu veränderten Therapiestrategien gekommen ist. Dies hat zu längeren progressionsfreien Überlebenszeiten und auch zu längeren Gesamtüberlebenszeiten geführt. Auch haben sich die diagnostischen und Staging-Methoden über diesen Zeitraum optimiert. Auch dies erschwert die Vergleichbarkeit der Daten. All diese Faktoren sollten deshalb auch in folgenden Studien beachtet werden, um eine bessere Aussagekraft der Daten zu ermöglichen.

## 5. Lebenslauf

### 5. Lebenslauf

#### Studium & Ausbildung

- 1990 – 2003 Schulbildung mit dem Erlangen der Hochschulreife, Bonn
- 03/04 Ausbildung zum Rettungssanitäter
- 10/04 – 02/05 Gesundheitsökonomie und Medizin-Management, Uni Bayreuth
- seit 04/06 Studium der Humanmedizin, LMU München
- Rückwirkende Immatrikulation zum 01.10.2005
- 04/08 1.Staatsexamen (Physikum)
- 04/12 2.Staatsexamen

#### Praktika & Famulaturen

- 05/05 – 08/05 Krankenpflegepraktikum in der **Pädiatrie**, St. Marienhospital, Bonn
- 08/08 – 09/08 Famulatur in der Praxis für **Pädiatrie**, Dr. H. Radinger, Bonn
- 02/09 – 03/09 Famulatur in der **Kinderherzchirurgie**, Kinderklinik St. Augustin
- 08/09 – 10/09 Auslandsfamulatur in Tansania in der **Pädiatrie**
- 02/11 – 01/12 Praktisches Jahr in München
1. Terial **Chirurgie**, Klinikum Pasing
  2. Terial **Pädiatrie**, Klinikum Dritter Orden
  3. Terial **Innere Medizin**, Klinikum Innenstadt der LMU

#### Beruflicher Werdegang

- Seit 03/13 Assistenzarzt der Kinderklinik EVK Hamm

### 6. Danksagung

Mein Dank gehört zuerst Frau Prof. Dr. Kiechle, für die Möglichkeit der Promotion an der Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar.

Auch danke ich meiner Familie die mich stets unterstützt hat und immer für mich da war. Ihnen dank ich einfach für alles.

Mein ganz besonderer Dank gehört Dr. Holger Bronger, dem vermutlich besten Doktorarbeitsbetreuer der Welt. Der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Bezüglich der Unterstützung in statistischen Fragen danke ich Dr. Alexander Hapfelmeier aus dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München.

Danken möchte ich auch Frau Maria Schmitz und Dr. Dorothee Kratz geb. Ehmer für Ihre sprachliche und strukturelle Unterstützung dieser Dissertation.

Zuletzt möchte ich Frau Dr. Ricarda Heck für Ihre moralische Unterstützung bei dieser Arbeit danken.

## Literaturverzeichnis

- BASELGA, J., CORTES, J., KIM, S. B., IM, S. A., HEGG, R., IM, Y. H., ROMAN, L., PEDRINI, J. L., PIENKOWSKI, T., KNOTT, A., CLARK, E., BENYUNES, M. C., ROSS, G. & SWAIN, S. M. 2012. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 366, 109-19.
- BAUERFEIND, T. M. I. 2009. *Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, [s.l.], Zuckschwerdt Verlag.
- BLOOM, H. J. & RICHARDSON, W. W. 1957. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*, 11, 359-77.
- BONNET, D. & DICK, J. E. 1997. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*, 3, 730-7.
- BUNDRED, N. J. 2001. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 27, 137-42.
- BURZYKOWSKI, T., BUYSE, M., PICCART-GEHART, M. J., SLEDGE, G., CARMICHAEL, J., LUCK, H. J., MACKEY, J. R., NABHOLTZ, J. M., PARIDAENS, R., BIGANZOLI, L., JASSEM, J., BONTENBAL, M., BONNETERRE, J., CHAN, S., BASARAN, G. A. & THERASSE, P. 2008. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 26, 1987-92.
- CHANG, J., CLARK, G. M., ALLRED, D. C., MOHSIN, S., CHAMNESS, G. & ELLEDGE, R. M. 2003. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer*, 97, 545-53.
- COLLEONI, M., VIALE, G., ZAHRIEH, D., PRUNERI, G., GENTILINI, O., VERONESI, P., GELBER, R. D., CURIGLIANO, G., TORRISI, R., LUINI, A., INTRA, M., GALIMBERTI, V., RENNE, G., NOLE, F., PERUZZOTTI, G. & GOLDHIRSCH, A. 2004. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res*, 10, 6622-8.
- DARWIN, C. R. 1859. *On the Origin of species by means of natural selection : or the preservation of favored races in the struggle for life*, London.
- ENGELMAN, J. A. & SETTLEMAN, J. 2008. Acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors during cancer therapy. *Curr Opin Genet Dev*, 18, 73-9.
- FANAI, C. A. 1993. *Ratgeber Brustkrebs so handeln Sie richtig ; von der Früherkennung bis zur optimalen Behandlung*, Köln, Dreisam-Verl.
- GATENBY, R. A. & GILLIES, R. J. 2008. A microenvironmental model of carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*, 8, 56-61.
- GATENBY, R. A., SILVA, A. S., GILLIES, R. J. & FRIEDEN, B. R. 2009. Adaptive therapy. *Cancer Res*, 69, 4894-903.
- GEKID 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und das Robert Koch- Institut (RKI).
- GERBER, B., FREUND, M. & REIMER, T. 2010. Rezidiertes Mammakarzinom: Therapiekonzepte zum Erhalt der Lebensqualität. *Dtsch Arztebl International*, 107, 85-91.



- GERLINGER, M. & SWANTON, C. 2010. How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. *Br J Cancer*, 103, 1139-43.
- GILLIES, R. J., VERDUZCO, D. & GATENBY, R. A. 2012. Evolutionary dynamics of carcinogenesis and why targeted therapy does not work. *Nat Rev Cancer*, 12, 487-93.
- GONZALEZ-ANGULO, A. M., MORALES-VASQUEZ, F. & HORTOBAGYI, G. N. 2007. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol*, 608, 1-22.
- GREAVES, M. & MALEY, C. C. 2012. Clonal evolution in cancer. *Nature*, 481, 306-13.
- GUARNERI, V. & CONTE, P. 2004. The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31, S149-S161.
- HIDDEMANN, W. & BARTRAM, C. R. 2010. Die Onkologie. 2., aktualisierte Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- IGNATOSKI, K. M., MAEHAMA, T., MARKWART, S. M., DIXON, J. E., LIVANT, D. L. & ETHIER, S. P. 2000. ERBB-2 overexpression confers PI 3' kinase-dependent invasion capacity on human mammary epithelial cells. *Br J Cancer*, 82, 666-74.
- INSA, A., LLUCH, A., PROSPER, F., MARUGAN, I., MARTINEZ-AGULLO, A. & GARCIA-CONDE, J. 1999. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat*, 56, 67-78.
- JACKISCH, C. 2014. Metastasiertes Mammakarzinom: Längeres und besseres Überleben. *Dtsch Arztebl International*, 111, -18-.
- KAUFMANN, M., COSTA, S. D. & SCHARL, A. 2013. *Die Gynäkologie*, Berlin [u.a.], Springer Medizin.
- LAKHANI, S. R., INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. & WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2012. *WHO classification of tumours of the breast*, Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- LARGILLIER, R., FERRERO, J.-M., DOYEN, J., BARRIERE, J., NAMER, M., MARI, V., COURDI, A., HANNOUN-LEVI, J. M., ETTORE, F., BIRTWISLEPEYROTTE, I., BALU-MAESTRO, C., MARCY, P. Y., RAOUST, I., LALLEMENT, M. & CHAMOREY, E. 2008. Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 19, 2012-2019.
- LIN, N. U., DIERAS, V., PAUL, D., LOSSIGNOL, D., CHRISTODOULOU, C., STEMLER, H. J., ROCHE, H., LIU, M. C., GREIL, R., CIRUELOS, E., LOIBL, S., GORI, S., WARDLEY, A., YARDLEY, D., BRUFISKY, A., BLUM, J. L., RUBIN, S. D., DHARAN, B., STEPLEWSKI, K., ZEMBRYKI, D., OLIVA, C., ROYCHOWDHURY, D., PAOLETTI, P. & WINER, E. P. 2009. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*, 15, 1452-9.
- MERLO, L. M., PEPPER, J. W., REID, B. J. & MALEY, C. C. 2006. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer*, 6, 924-35.
- MUSS, H. B., THOR, A. D., BERRY, D. A., KUTE, T., LIU, E. T., KOERNER, F., CIRRINCIONE, C. T., BUDMAN, D. R., WOOD, W. C., BARCOS, M. & ET AL. 1994. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med*, 330, 1260-6.
- NISTICO, C., CUPPONE, F., BRIA, E., FORNIER, M., GIANNARELLI, D., MOTTOLESE, M., NOVELLI, F., NATOLI, G., COGNETTI, F. & TERZOLI, E.

2006. Ten years of experience with weekly chemotherapy in metastatic breast cancer patients: multivariate analysis of prognostic factors. *Anticancer Drugs*, 17, 1193-200.
- NOWELL, P. C. 1976. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*, 194, 23-8.
- PARK, S. Y., GONEN, M., KIM, H. J., MICHOR, F. & POLYAK, K. 2010. Cellular and genetic diversity in the progression of in situ human breast carcinomas to an invasive phenotype. *J Clin Invest*, 120, 636-44.
- PEPPER, J. W., SCOTT FINDLAY, C., KASSEN, R., SPENCER, S. L. & MALEY, C. C. 2009. SYNTHESIS: Cancer research meets evolutionary biology. *Evolutionary Applications*, 2, 62-70.
- PIETRAS, A. 2011. Cancer stem cells in tumor heterogeneity. *Adv Cancer Res*, 112, 255-81.
- REMMELE, W. & STEGNER, H. E. 1987. [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologe*, 8, 138-40.
- ROBEY, I. F., BAGGETT, B. K., KIRKPATRICK, N. D., ROE, D. J., DOSESCU, J., SLOANE, B. F., HASHIM, A. I., MORSE, D. L., RAGHUNAND, N., GATENBY, R. A. & GILLIES, R. J. 2009. Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. *Cancer Res*, 69, 2260-8.
- SCHLESINGER-RAAB, A., ECKEL, R., ENGEL, J., SAUER, H., LÖHRS, U., MOLLS, M. & HÖLZEL, D. 2005. Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren. *Dtsch Arztebl International*, 102, 2706-.
- SCHMOLL, H.-J., HÖFFKEN, K. & POSSINGER, K. 2006. Kompendium Internistische Onkologie : Standards in Diagnostik und Therapie. Vierte, völlig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- SHERRILL, B., AMONKAR, M., WU, Y., HIRST, C., STEIN, S., WALKER, M. & CUZICK, J. 2008. Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer. *Br J Cancer*, 99, 1572-8.
- SILVA, A. S., KAM, Y., KHIN, Z. P., MINTON, S. E., GILLIES, R. J. & GATENBY, R. A. 2012. Evolutionary approaches to prolong progression-free survival in breast cancer. *Cancer Res*, 72, 6362-70.
- SLAMON, D. J., CLARK, G. M., WONG, S. G., LEVIN, W. J., ULLRICH, A. & MCGUIRE, W. L. 1987. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235, 177-82.
- SOBIN, L. H. G. M. K. W. C. I. U. A. C. 2010. *TNM classification of malignant tumours*, Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ, Wiley-Blackwell.
- SPENCER, K. S., GRAUS-PORTA, D., LENG, J., HYNES, N. E. & KLEMKE, R. L. 2000. ErbB2 is necessary for induction of carcinoma cell invasion by ErbB family receptor tyrosine kinases. *J Cell Biol*, 148, 385-97.
- STRATTON, M. R. 2011. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise. *Science*, 331, 1553-8.
- VERMA, S., MILES, D., GIANNI, L., KROP, I. E., WELSLAU, M., BASELGA, J., PEGRAM, M., OH, D. Y., DIERAS, V., GUARDINO, E., FANG, L., LU, M. W., OLSEN, S. & BLACKWELL, K. 2012. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 367, 1783-91.
- VINCENT, T. L. & GATENBY, R. A. 2008. An evolutionary model for initiation, promotion, and progression in carcinogenesis. *Int J Oncol*, 32, 729-37.

## Literaturverzeichnis

- VIRCHOW, R. 1858. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*, Berlin, Hirschwald.
- VOGEL, C. L., COBLEIGH, M. A., TRIPATHY, D., GUTHEIL, J. C., HARRIS, L. N., FEHRENBACHER, L., SLAMON, D. J., MURPHY, M., NOVOTNY, W. F., BURCHMORE, M., SHAK, S., STEWART, S. J. & PRESS, M. 2002. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 20, 719-26.
- WAGENER, C. & MÜLLER, O. 2010. *Molekulare Onkologie : Entstehung, Progression, klinische Aspekte ; 95 Tabellen*, Stuttgart [u.a.], Thieme.
- WINGE, Ö. 1930. Zytologische Untersuchungen über die Natur maligner Tumoren. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*, 10, 683-735.
- WITTEKIND, C. 2010. [2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors]. *Pathologe*, 31, 331-2.
- YACHIDA, S., JONES, S., BOZIC, I., ANTAL, T., LEARY, R., FU, B., KAMIYAMA, M., HRUBAN, R. H., ESHLEMAN, J. R., NOWAK, M. A., VELCULESCU, V. E., KINZLER, K. W., VOGELSTEIN, B. & IACOBUZIO-DONAHUE, C. A. 2010. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*, 467, 1114-7.
- ZHOU, B. P., HU, M. C., MILLER, S. A., YU, Z., XIA, W., LIN, S. Y. & HUNG, M. C. 2000. HER-2/neu blocks tumor necrosis factor-induced apoptosis via the Akt/NF-kappaB pathway. *J Biol Chem*, 275, 8027-31.
- ZIEGLER A, L. S., BENDER R 2007. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr*, 132, e36-e38.
- ZWIENER, I., BLETTNER, M. & HOMMEL, G. 2011. Überlebenszeitanalyse: Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl International*, 108, 163-9.