

# Evaluation der prognostischen Faktoren des primär und sekundär metastasierten Mammakarzinoms

Kim Madeleine Rommel

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der  
Technischen Universität München zur Erlangung einer  
Doktorin der Medizin (Dr. med.)  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Holger Bronger
2. Prof. Dr. Lena Illert

Die Dissertation wurde am 06.06.2023 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am  
04.01.2024 angenommen.

Für meine Familie

# INHALTSVERZEICHNIS

<b><i>I. Abkürzungsverzeichnis</i></b> .....	<b>6</b>
<b><i>II. Einleitung</i></b> .....	<b>7</b>
<b>1. Das frühe Mammakarzinom</b> .....	<b>7</b>
1.1. Epidemiologie.....	7
1.2. Histologische und immunhistochemische Klassifikation des Mammakarzinoms.....	7
1.2.1. Histologische Subtypen .....	7
1.2.2. Histologisches Grading .....	8
1.2.3. Tumorstadium.....	8
1.2.4. Immunhistochemische Klassifikation basierend auf der Rezeptorexpression und molekularen Subtypen .....	8
1.3. Therapie des Mammakarzinoms.....	10
1.4. Prognose .....	11
<b>2. Das metastasierte Mammakarzinom</b> .....	<b>11</b>
2.1. Therapieprinzipien des metastasierten Mammakarzinoms .....	12
2.2. Prognose .....	14
2.2.1. Alter.....	14
2.2.2. Zeitpunkt der Metastasierung.....	14
2.2.3. Histologische und immunhistochemische Klassifikation.....	14
2.2.4. Metastasierungsmuster.....	15
2.2.5. Progressionsfreies Intervall .....	15
<b>3. Zielsetzung der vorliegenden Dissertation</b> .....	<b>15</b>
<b><i>III. Material und Methoden</i></b> .....	<b>17</b>
<b>1. Patientenkollektiv</b> .....	<b>17</b>
<b>2. Ein- und Ausschlusskriterien</b> .....	<b>17</b>
<b>3. Datenerhebung</b> .....	<b>18</b>
<b>4. Statistische Auswertung</b> .....	<b>22</b>
4.1. Deskriptive Statistik.....	22
4.2. Überlebenszeitanalysen .....	22
<b><i>IV. Ergebnisse</i></b> .....	<b>23</b>
<b>1. Deskriptive Auswertung</b> .....	<b>23</b>
1.1. Patientenkollektiv.....	23
1.1.1. Altersverteilung bei Erstdiagnose .....	23
1.1.2. Postmenopausenstatus.....	23
1.2. Metastasierungszeitpunkt.....	23

1.3.	Histologischer Subtyp .....	24
1.4.	Immunhistochemischer Subtyp.....	24
1.5.	Grading .....	25
1.6.	Metastasierungsmuster.....	25
1.7.	Erstlinientherapie im metastasierten Stadium.....	26
1.8.	Neo- bzw. adjuvante Therapie des sekundär metastasierten Mammakarzinoms im nicht metastasierten Stadium .....	27
1.9.	Therapieansprechen auf die Erstlinientherapie.....	28
<b>2.</b>	<b>Überlebenszeitanalysen .....</b>	<b>28</b>
2.1.	Korrelation von Einzelfaktoren mit dem progressionsfreien Überleben (PFÜ) .....	28
2.1.1.	PFÜ abhängig vom Menopausenstatus.....	28
2.1.2.	PFÜ abhängig vom Metastasierungszeitpunkt.....	28
2.1.3.	PFÜ von Erstdiagnose (ED) der Metastasierung bis 1. Progress abhängig vom histologischen-Subtyp .....	33
2.1.4.	PFÜ von ED der Metastasierung bis 1. Progress abhängig vom IHC-Subtyp .....	34
2.1.5.	PFÜ abhängig vom Grading.....	38
2.1.6.	PFÜ abhängig vom Metastasierungsmuster .....	39
2.1.7.	PFÜ abhängig von der Erstlinientherapie .....	40
2.1.8.	PFÜ abhängig von neo- bzw. adjuvanter Therapie des sekundär metastasierten Mammakarzinoms im nicht metastasierten Zustand .....	41
2.1.9.	PFÜ abhängig vom Ansprechen in der ersten Staging-Untersuchung während der Erstlinientherapie.....	42
2.2.	Gesamtüberleben .....	43
2.2.1.	Überleben abhängig vom Alter.....	43
2.2.2.	Überleben abhängig vom Metastasierungszeitpunkt.....	43
2.2.3.	Überleben abhängig vom histologischen Subtyp .....	45
2.2.4.	Überleben abhängig vom IHC-Subtyp .....	45
2.2.5.	Überleben abhängig vom Grading .....	51
2.2.6.	Überleben abhängig vom Metastasierungsmuster.....	51
2.2.7.	Überleben abhängig von der Erstlinientherapie .....	52
2.2.8.	Überleben abhängig von der neo-/adjuvanten Therapie im nicht metastasierten Zustand des sekundär metastasierten Mammakarzinoms.....	53
2.2.9.	Überleben abhängig vom Ansprechen im ersten Staging der Erstlinientherapie .....	53
2.2.10.	Überleben abhängig vom progressionsfreien Überleben im Rahmen der Erstlinientherapie.....	55
<b>V.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>57</b>
<b>1.</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>58</b>
<b>2.</b>	<b>Primäre vs. sekundäre Metastasierung (Metastasierungszeitpunkt) .....</b>	<b>59</b>
<b>3.</b>	<b>Histologischer Subtyp und Grading .....</b>	<b>62</b>

---

<b>4.</b>	<b>Immunhistologischer Subtyp.....</b>	<b>64</b>
<b>5.</b>	<b>Metastasierungsmuster .....</b>	<b>69</b>
<b>6.</b>	<b>Erstlinientherapie.....</b>	<b>70</b>
<b>7.</b>	<b>Adjuvante Therapie im nicht metastasierten Zustand.....</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>Ansprechen im ersten Staging der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms .....</b>	<b>76</b>
<b>9.</b>	<b>Einfluss des progressionsfreien Überlebens auf das Gesamtüberleben.....</b>	<b>78</b>
<b>10.</b>	<b>Schlussfolgerung und Ausblick.....</b>	<b>80</b>
<b>VI.</b>	<b><i>Zusammenfassung.....</i></b>	<b><i>82</i></b>
<b>VII.</b>	<b><i>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</i></b>	<b><i>84</i></b>
<b>VIII.</b>	<b><i>Danksagung.....</i></b>	<b><i>88</i></b>
<b>IX.</b>	<b><i>Literaturverzeichnis .....</i></b>	<b><i>89</i></b>

## I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BC	Brustkrebs, Mammakarzinom
BRCA-Gen	Breast Cancer Gen
CDK 4/6	Cyclin-abhängige Kinasen 4/6
ED	Erstdiagnose
ER	Östrogenrezeptor
ET	Endokrine Therapie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G	Grading
HER2	Human epidermal growth factor receptor-2
HR	Hormonrezeptor
IHC	Immunhistochemisch
KI	Konfidenzintervall
MFÜ	Metastasenfreies Überleben
N	Anzahl
NST	Invasive Carcinoma of No Special Type
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PFÜ	Progressionsfreies Überleben
PR	Progesteronrezeptor
RKI	Robert-Koch-Institut
Std. Fehler	Standardfehler
TNBC	Tripel-negatives Mammakarzinom
TRM	Tumorregister München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

## **II. EINLEITUNG**

### **1. Das frühe Mammakarzinom**

#### **1.1. Epidemiologie**

Das Mammakarzinom (BC) ist weltweit mit 2,1 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr das zweithäufigste Karzinom sowie das häufigste Karzinom der Frau (Bray et al. 2018). Bezüglich der Mortalität belegt das Mammakarzinom unter den Frauen weltweit Platz eins, unter beiden Geschlechtern noch Platz fünf (Bray et al. 2018). Auch in Deutschland ist das Mammakarzinom mit 69.000 Neuerkrankungen pro Jahr seit langem das häufigste Karzinom der Frau (Koch-Institut und e.V. 2019). Nach den aktuellen Daten des Robert-Koch-Instituts erkrankt jede achte Frau in Deutschland in ihrem Leben an Brustkrebs. Das mediane Erkrankungsalter wird hierbei mit 64 Lebensjahren angegeben, die relative 5- bzw. 10-Jahres Überlebensrate liegt bei 87% bzw. 82%. Für männliche Brustkrebserkrankungen liegen hingegen wenig Daten vor. Die aktuelle 10-Jahres-Prävalenz für Männer fällt mit 4200 Erkrankungen im Vergleich zur Frau mit 584.900 Erkrankungen jedoch sehr niedrig aus (Koch-Institut und e.V. 2019).

#### **1.2. Histologische und immunhistochemische Klassifikation des Mammakarzinoms**

Das Mammakarzinom lässt sich histologisch, immunhistochemisch und klinisch klassifizieren. Diese Klassifikation dient der Unterscheidung von aggressiven und weniger aggressiven Tumortypen.

##### **1.2.1. Histologische Subtypen**

Die histologische Klassifikation beruht auf der Differenzierung des Ursprungs des Karzinoms. Die beiden häufigsten Entitäten sind das duktales Mammakarzinom (ca. 80% der Fälle), sowie das lobuläre Mammakarzinom (ca. 10-20% der Fälle). Das duktales Mammakarzinom entsteht hierbei aus den Zellen des Gangepithels, das lobuläre Mammakarzinom hingegen aus den Zellen des Brustdrüsengewebes (Lakhani et al. 2012).

### **1.2.2. Histologisches Grading**

Eine weitere Differenzierung ermöglicht das histologische Grading. Hier wird zwischen gut (G1), mäßig (G2) und gering (G3) differenzierten Karzinomverbänden unterschieden. Auch diese Einteilung dient der prognostischen Beurteilung (Bloom und Richardson 1957, Elston und Ellis 1991).

### **1.2.3. Tumorstadium**

Die klinische Stadieneinteilung erfolgt gemäß der TNM-Klassifikation nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) von 2017 (Wittekind 2016). Dies erlaubt eine kurze und prägnante Darstellung der Tumorausbreitung bezüglich der Parameter T (Tumorgröße), N (Lymphknotenbefall) und M (Fernmetastasierung). Hier sei besonders erwähnt, dass die axillären, infra- und supraklavikulären Lymphknoten auf der ipsilateralen Seite unter N erfasst werden. Es handelt sich hierbei nicht um eine Fernmetastasierung. Aus der TNM-Klassifikation lässt sich abschließend ein Stadium von I-IV gemäß der UICC ableiten. Stadium I-III erfasst das nicht metastasierte Mammakarzinom, während Stadium IV eine Fernmetastasierung bezeichnet. Stadium I fasst hierbei die Tumorgröße T0 bis T1 (bis 2 cm) und den Nodalstatus N0 bis N1 (bis 0,2 cm) zusammen. Stadium II beschreibt eine Tumorgröße bis T2 (bis 5 cm) bei einem positiven Nodalstatus bis N1 (bis zu 3 befallene Lymphknoten) sowie die Tumorgröße T3 (über 5 cm) bei nicht befallenen Lymphknoten und somit N0. Stadium III schließt alle T4-Tumoren ein, welche definitionsgemäß die Haut oder die Brustwand infiltrieren sowie alle kleineren Tumoren mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten (N2 und N3) und die T3-Tumoren mit drei befallenen Lymphknoten (Schmid et al. 2018). In Stadium IV werden alle metastasierten Karzinome erfasst (Giuliano et al. 2017).

### **1.2.4. Immunhistochemische Klassifikation basierend auf der Rezeptorexpression und molekularen Subtypen**

Die immunhistochemische Klassifikation des Mammakarzinoms ist ein entscheidender Faktor für die Prognose. Hierbei wird der Nachweis des Östrogenrezeptors (ER), Progesteronrezeptors (PR) sowie des *human epidermal growth factor receptor-2* (HER2) auf den Tumorzellen untersucht.



Die Östrogen- und Progesteronrezeptoren werden meist als Hormonrezeptoren (HR) zusammengefasst. Sie werden in Prozent der immunhistochemisch positiv gefärbten Zellkerne angegeben. Ab mindestens 1 % gilt die immunhistochemische Reaktion als positiv (Hammond et al. 2010). Der HER2-Rezeptorstatus wird semiquantitativ bestimmt. Hierbei erfolgt ebenfalls eine immunhistochemische Färbung. Zeigen weniger als 10% der Tumorzellen eine inkomplette Membranreaktion gilt der Tumor als HER2-Rezeptor negativ (0 oder 1+). Bei einer kompletten Membranreaktion von mehr als 10 % der Tumorzellen spricht man von einer HER2-Rezeptor Positivität (3+). Im Fall eines intermediären Resultats (2+), wird eine ergänzende Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durchgeführt. Diese entscheidet entsprechend über die HER2-Rezeptor Positivität oder Negativität (Fisher et al. 2002). Aktuell findet ein Umdenken hinsichtlich des HER2-Status statt. Ursächlich hierfür sind Daten aus dem Jahr 2022, die eine Wirkung der HER2-gerichteten Therapie auch bei BC-Erkrankungen mit einem „HER2-low“-Status beschreiben (Modi et al. 2022). Als „HER2-low“ wird hierbei HER2 1+ und 2+ bei negativer FISH-Untersuchung definiert (Fehrenbacher et al. 2020). Aufgrund der Zeitspanne unserer Datenerhebung hatte diese Einteilung keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung im untersuchten Kollektiv, daher wird im Folgenden nur zwischen HER2-positiv und HER2-negativ unterschieden. Entsprechend dieser drei untersuchten Rezeptoren können somit folgende Gruppen gebildet werden (Hugh et al. 2009):

1. ER- und/oder PR-positives und HER2-negatives Mammakarzinom,
2. HER2-positives Mammakarzinom und
3. ER-, PR- und HER2-negatives Mammakarzinom entsprechend tripel-negatives Mammakarzinom (TNBC).

Zusätzlich gibt es eine Gruppierung nach Genexpressionsprofil, welche zu den molekularen Subtypen führt (Perou et al. 2000, Sorlie et al. 2001). Hier wird insbesondere das TNBC als basal-like Mammakarzinom erfasst und häufig synonym verwendet, wobei diese Subgruppen bei genauerer Analyse nicht als äquivalent zu betrachten sind (Prat et al. 2013). Da die Durchführung eines Genexpressionsprofils im täglichen klinischen Alltag keine Bedeutung hat, wird für diese Arbeit die Klassifikation gemäß des

immunhistochemischen Profils verwendet.

### **1.3. Therapie des Mammakarzinoms**

Die Therapieoptionen des nicht metastasierten Mammakarzinoms richten sich nach den vorangehend erörterten Subgruppen. Die operative Therapie im Sinne einer kompletten Tumorsektion stellt unabhängig von jeder Risikokonstellation auch weiterhin den unverzichtbaren Bestandteil der Therapie dar (Moran et al. 2014). Zur Verfügung stehen zusätzlich die Chemotherapie, die endokrine Therapie, die Immuntherapie und die Strahlentherapie. Die Strahlentherapie besitzt insbesondere im Rahmen der brusterhaltenden Operation einen hohen Stellenwert. Nur durch die ergänzende Bestrahlung kann bei brusterhaltender Therapie ein prognostisch gleichwertiges Ergebnis zu einer Mastektomie erzielt werden (Fisher et al. 2002, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative et al. 2011). Zusätzlich spielt die Strahlentherapie bei lokoregionär fortgeschrittenen Mammakarzinomen eine wichtige Rolle (Overgaard et al. 1997, Overgaard et al. 1999, Gradishar et al. 2016). Die Empfehlung bezüglich der systemischen Therapie richtet sich nach dem immunhistochemischen Profil, Grading und TNM-Stadium des Tumors. Das HR-positive Mammakarzinom wird zusätzlich zur Operation und ggf. Strahlentherapie mit einer endokrinen Therapie (ET), wie z.B. einem Aromatasehemmer, Östrogenrezeptormodulator oder Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogen, behandelt. Zusätzliche erleichtern seit einigen Jahren Multigenanalysen des Tumorgewebes zunehmend die Therapieentscheidung für oder gegen eine zusätzliche Chemotherapie in diesen Fällen. Eine Chemotherapie kann vor einer geplanten Operation (neoadjuvant) oder im Anschluss an eine Operation erfolgen (adjuvant) (Davies et al. 2013). Das HER2-positive Mammakarzinom wird zusätzlich zur Strahlentherapie und Operation mit einer Chemotherapie und dem humanisierten monoklonalen Antikörper Trastuzumab und ggf. Pertuzumab behandelt. Ist der Tumor zusätzlich HR-positiv erfolgt auch eine sequenzielle ET. Das TNBC wird neben der Operation und ggf. Strahlentherapie mittels einer Chemotherapie behandelt (Coates et al. 2015, Curigliano et al. 2017). Eine weitere Therapieoption für das TBNC und HR-positive/HER2-negative Mammakarzinom nach einer

neoadjuvanten Chemotherapie im Falle einer pathogenen Veränderung im Breast Cancer (*BRCA*) 1- oder *BRCA2*-Gen ist die Therapie mit einem Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitor (PARP-Inhibitor) (Tutt et al. 2021). Im Jahr 2022 wurde die Zulassung des Immun-Checkpoint-Inhibitors Pembrolizumab auf das frühe TNBC erweitert und stellt somit eine weitere Therapieoption dar (Schmid et al. 2022). Eine hohes Grading (G3) und fortgeschrittenes Tumorstadium prädisponiert ebenfalls für eine Chemotherapie.

#### **1.4. Prognose**

Bei einer relativen 10 Jahres-Überlebensrate von 82% kann die allgemeine Prognose einer Mammakarzinom-erkrankung im Vergleich zu anderen Malignomen als gut bezeichnet werden (Koch-Institut und e.V. 2019). Jedoch ist das initiale TNM-Stadium, das histologische Grading sowie der Subtyp von entscheidender prognostischer Bedeutung. Dem entsprechend wird die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in der Literatur auch sehr unterschiedlich angegeben und variiert zwischen 5-21% (Haffty et al. 1991, Largillier et al. 2008, Cronin-Fenton et al. 2018, Hollecsek et al. 2019, Mamounas et al. 2021, Toi et al. 2022).

## **2. Das metastasierte Mammakarzinom**

Das metastasierte Mammakarzinom (Stadium IV, M1) zeichnet sich durch das Vorhandensein von Fernmetastasen aus. Diese müssen klinisch, histologisch oder radiologisch mit einer Größe von mindestens 0,2 mm gesichert sein (Giuliano et al. 2017). Das Mammakarzinom metastasiert lymphogen und hämatogen und stellt im metastasierten Zustand eine prinzipiell inkurable Erkrankung dar. Allgemeines Therapieziel ist die Verlängerung der Überlebenszeiten unter Berücksichtigung der langfristigen Lebensqualität. Das metastasierte Mammakarzinom kann auf Grundlage des zeitlichen Auftretens der Metastasierung in zwei Gruppen unterteilt werden: Das primär metastasierte Mammakarzinom zeigt bereits bei Diagnosestellung eine Fernmetastasierung, dies betrifft nach der aktuellen Literatur 5-10% aller Mammakarzinom-Patientinnen (Harris et al. 1993, Dawood et al. 2010, Rüterkamp et al. 2011). Das sekundär metastasierte Mammakarzinom hingegen entsteht als Rezidiv eines bei

Erstdiagnose noch nicht metastasierten Mammakarzinoms. Wie bereits unter 1.4 erwähnt, erleiden 5-21% aller Mammakarzinom-Erkrankten ein Rezidiv, welches unter anderem mit Fernmetastasen einhergeht. Das Risiko einer sekundären Metastasierung wird in aktuellen Studien mit 5-10% angegeben (Xiang et al. 2019, Toi et al. 2022).

## **2.1. Therapieprinzipien des metastasierten Mammakarzinoms**

In der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms stellt die Lebensqualität der Patientin auf Grund des palliativen Behandlungskonzepts einen wichtigen Faktor dar (Peppercorn et al. 2011). Die Therapie richtet sich daher immer auch nach den Wünschen, Bedürfnissen und Beschwerden der Patientin, weitaus mehr als bei der Behandlung des frühen Mammakarzinoms. Der wichtigste Grundpfeiler der Behandlung ist die systemische Therapie. Hier wird, wie bereits unter 1.3 erläutert, zwischen Chemotherapie, endokriner Therapie und der Therapie mit anderen zielgerichteten Substanzen wie beispielsweise monoklonale Antikörper, Immuncheckpoint-Inhibitoren, Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4/6-, PARP-, oder Tyrosinkinase-Inhibitoren unterschieden. Die Erstlinientherapie steht in direkter Abhängigkeit zu dem immunhistochemischen Subtyp. Ein HR-positives und HER2-negatives metastasiertes Mammakarzinom sollte mit einer antihormonellen Therapie behandelt werden, sofern aufgrund der klinischen Situation (z.B. im Sinne einer viszeralen Krise) keine schnelle Remission erforderlich ist (Partridge et al. 2014, Rugo et al. 2016). Diese Therapie kann durch CDK4/6-Inhibitoren ergänzt werden (Tripathy et al. 2018). Hierbei ist anzumerken, dass bis zum Jahr 2007 diese Therapie noch den langsam wachsenden HR-positiven und HER2-negativen Mammakarzinomen vorbehalten war. Das HER2-positive metastasierte Mammakarzinom sollte unabhängig vom HR-Status mittels HER2-gerichteter Therapie (z.B. Trastuzumab, Pertuzumab) sowie einer begleitenden Chemotherapie therapiert werden. Bei gutem Therapieansprechen kann die Chemotherapie bei HR-positiven Mammakarzinom-Patientinnen durch eine antihormonelle Erhaltungstherapie ersetzt sowie bei HR-negativen Patientinnen ersatzlos abgesetzt werden (Giordano et al. 2014, Swain et al. 2020). Im Falle eines

Krankheitsprogresses stehen mit den Thyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Lapatinib) weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Des Weiteren werden zusätzlich sogenannte Antikörper-Drug-Konjugate wie beispielsweise Trastuzumab-Emtansin und Trastuzumab-Deruxtecan beim HER2-positiven oder Sacituzumab/Govitecan beim TNBC als neue Medikamenten-Klasse eingesetzt. Für das tripel-negative metastasierte Mammakarzinom verblieb lange Zeit die Chemotherapie als einzige Therapieoption, welche bei hohem Remissionsdruck durch den Angiogenesehemmer Bevacizumab ergänzt werden konnte (Miller et al. 2007, Cardoso et al. 2018). Im Rahmen der Einführung von zielgerichteten Therapien in der allgemeinen onkologischen Praxis zeigt sich auch für das metastasierte TNBC eine steigende Anzahl an Therapieoptionen. Hierunter zählt unter anderem der seit 2020 als Erstlinientherapie zugelassene Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab, welcher im Falle eines positiven programmed death-ligand 1 Status zusätzlich zur Chemotherapie zum Einsatz kommt (Schmid et al. 2018, Shen et al. 2020). Durch die PARP-Inhibitoren stehen insbesondere *BRCA*-Gen-Mutationsträgerinnen mit einem HR-positiven oder einem tripel-negativen metastasierten Mammakarzinom weitere Therapieoptionen zur Verfügung (Robson et al. 2019). Die Therapieoptionen des tripel-negativen metastasierten Mammakarzinoms bleiben allerdings auch weiterhin in Anzahl und Wirkung hinter den Therapiemöglichkeiten des HR-positiven oder auch HER2-positiven Mammakarzinoms zurück. Im Falle von ossären Metastasen kommen zusätzlich zur bisher aufgeführten Therapie die Gabe von antiresorptiven Medikamenten (z.B. Bisphosphonate) zum Einsatz. Diese reduzieren den Knochenabbau durch Hemmung der Osteoklastenaktivität. Alternativ kann bei Progress, Unverträglichkeit oder bestehender Kontraindikation auch der IgG2-anti-Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand -Antikörper (Denosumab) verwendet werden (Goldvaser und Amir 2019). Die systemische Therapie kann bei Beschwerden durch operative Maßnahmen und Strahlentherapie ergänzt werden. Auch lokoregionäre Behandlungsoptionen wie die selektive interne Radiotherapie oder die Elektrochemotherapie erhalten ergänzend zur systemischen Therapie Einzug in das interdisziplinäre Behandlungskonzept.

## **2.2. Prognose**

Das metastasierte Mammakarzinom stellt eine sehr heterogene Gruppe dar, infolgedessen ist die Prognose abhängig von multiplen Faktoren. Die mittlere Überlebenszeit nach Fernmetastasierung wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben mit 23 Monaten (Largillier et al. 2008), 21 bis 29 Monaten (Lobbezoo et al. 2015), 38 Monaten (Frank et al. 2020) oder auch 36 bis 44 Monaten (Grinda et al. 2021).

### **2.2.1. Alter**

Ein höheres Alter wird in der Literatur als prognostisch ungünstiger Faktor aufgeführt (den Brok et al. 2017, Leone et al. 2017, Malmgren et al. 2018).

### **2.2.2. Zeitpunkt der Metastasierung**

Ein weiterer prognostischer Faktor scheint der Zeitpunkt der Metastasierung zu sein. Hierbei haben verschiedene Studien einen Überlebensvorteil für das primär metastasierte Mammakarzinom im Vergleich zum sekundär metastasierten Mammakarzinom gezeigt (Lobbezoo et al. 2015, Malmgren et al. 2018, McKenzie et al. 2020). Zusätzlich konnten Yamamura et al. und Lobbezoo et al. zeigen, dass Patientinnen mit einem längeren metastasenfreien Überleben (MFÜ) ein längeres Überleben ab dem Zeitpunkt des Auftretens der Metastasierung haben (Lobbezoo et al. 2015, Yamamura et al. 2018).

### **2.2.3. Histologische und immunhistochemische Klassifikation**

Die histologische und Immunhistochemisch (IHC)-Klassifikation ist Grundlage der Therapieentscheidung, hat aber ebenso *per se* Einfluss auf die Prognose. Dabei zeichnet sich insbesondere das HR-positiv/HER2-negativ Karzinom durch eine bessere Prognose aus. Für das HER2-positiv Karzinom hat sich seit Einführung der Antikörpertherapie im Jahr 2000 eine deutliche Verbesserung der Prognose ergeben. Einzig das tripel-negativ Mammakarzinom (HER2- und HR-negativ) hat in den letzten Jahrzehnten keine durchgreifende Prognoseverbesserung erfahren und zeigt daher in den meisten Studien weiterhin die schlechteste Prognose (Kennecke et al. 2010, Lobbezoo et al. 2013).

#### **2.2.4. Metastasierungsmuster**

Das Metastasierungsmuster beeinflusst die Prognose maßgeblich. Die Metastasierung ist in 60-90% der Fälle ossär, in 50-75% viszeral (pleural, pulmonal, hepatisch) sowie in 30-50% cerebral. Zudem ist eine lymphogene Metastasierung häufig zu beobachten (Kamby et al. 1988, Christiansen et al. 2008). Es liegen mehrere Studiendaten vor, welche insbesondere einer viszeralen oder cerebralen Metastasierung eine deutlich schlechtere Prognose zuschreiben als der ossären Metastasierung (Lee et al. 2011, Leone et al. 2017).

#### **2.2.5. Progressionsfreies Intervall**

Das progressionsfreie Überleben unter einer Therapie im metastasierten Zustand ist ein Indikator, welcher die Wirksamkeit und Ansprechrate eines Medikaments kurzfristig abbilden kann. Eine Metaanalyse von Liu et al., in der 24 Studien eingeschlossen wurden, zeigt darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben (PFÜ) in der zweiten und dritten Therapielinie und dem Gesamtüberleben (Liu et al. 2016). Eine weitere Metaanalyse von Li und Pan beobachtet einen signifikanten Zusammenhang zwischen PFÜ und Gesamtüberleben nur für zielgerichtete Therapie (Li und Pan 2018). Sherrill et al. zeigten in ihrer Metaanalyse von 67 Studien ebenfalls eine Korrelation zwischen PFÜ in der ersten Therapielinie und Gesamtüberleben (Sherrill et al. 2008).

### **3. Zielsetzung der vorliegenden Dissertation**

Das metastasierte Mammakarzinom stellt eine sehr heterogene Erkrankung dar. Es bedarf daher ein sehr individuelles Therapiekonzept, welches immer den aktuellen Zielen und Wünschen der Patientin angepasst werden sollte. Eine bessere Einschätzung der Prognose kann daher einen direkten Nutzen für die Therapieplanung haben. In der aktuellen Literatur wurden bereits eine Vielzahl an prognostischen Faktoren beschrieben (Dawood et al. 2010, Lobbezoo et al. 2015, den Brok et al. 2017, Leone et al. 2017, Malmgren et al. 2018). Jedoch erfolgte bisher keine hinreichende Analysierung dieser prognostischen Faktoren bezüglich des gesamten Krankheitsverlaufs. Ziel dieser Arbeit war es demnach, eine umfangreiche Evaluation von möglichen prognostischen Faktoren beim metastasierten Mammakarzinom

durchzuführen.

Folgende Fragestellungen sollten untersucht werden:

- 1.) Handelt es sich bei dem an unserer Institution unizentrisch erhobenen Kollektiv um ein repräsentatives Kollektiv?
- 2.) Zeigen sich Unterschiede in der klinischen und histologischen Präsentation des primär und sekundär metastasierten Mammakarzinoms zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Metastasierung?
- 3.) Zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Behandlung und des Gesamtüberlebens zwischen dem sekundär und primär metastasierten Mammakarzinom?
- 4.) Welche Parameter beeinflussen das PFÜ sowie das Gesamtüberleben beim metastasierten Mammakarzinom?
- 5.) Welche Konsequenzen lassen sich durch die Ergebnisse bezüglich der Therapiegestaltung des metastasierten Mammakarzinoms ableiten?



### **III. MATERIAL UND METHODEN**

Es handelt sich hier um eine deskriptiv-retrospektive Studie zum metastasierten Mammakarzinom.

#### **1. Patientenkollektiv**

Das gesamte Studienkollektiv bestand aus 538 Patientinnen, die an der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München auf Grund eines metastasierten Mammakarzinoms behandelt wurden. Der Behandlungsbeginn aller Patientinnen lag im Zeitraum zwischen 1993 und 2016. In einer vorangegangenen Dissertation wurden bereits Daten von 274 dieser Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ausgewertet (Kratz 2016). Hierbei wurde der Schwerpunkt der Auswertung auf die „Darwinistische Selektionsmechanismen in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms“ gelegt und die Patientinnen zufällig ausgewählt. Es erfolgte keine systematische Untersuchung der prognostischen Faktoren des metastasierten Mammakarzinoms. Eine statistische Analyse im Hinblick auf den Unterschied zwischen dem primär und sekundär metastasierten Mammakarzinoms wurde nicht evaluiert. Diese zuvor erfassten Daten wurden nun um 264 Patientinnen erweitert, deren Verlauf bis 2020 erhoben wurde. Von diesen nun insgesamt 538 Patientinnen waren im Oktober 2020 381 Patientinnen bereits verstorben. Die übrigen 157 Patienten lebten noch bzw. es lag zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung keine Information über die Sterblichkeit vor.

#### **2. Ein- und Ausschlusskriterien**

Es wurden alle Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom im beschriebenen Zeitraum, nach zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen. Die Metastasierung musste gemäß der Definition histologisch, radiologisch oder klinisch gesichert sein. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit nicht zugänglicher Krankenakte. Zudem wurden Patientinnen nicht berücksichtigt, für die nur Daten zur Erstdiagnose der Metastasierung vorlagen und kein weiterer

Krankheitsverlauf dokumentiert war. Des Weiteren erfolgte ein Studienausschluss bei männlichen Mammakarzinom-Patienten sowie bei Patientinnen mit einer weiteren Malignomerkrankung in der Anamnese oder im Therapieverlauf des Mammakarzinoms. Eine Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
weiblich	männlich
Metastasiertes Mammakarzinom	weitere Malignomerkrankung
Behandlung in der Frauenklinik rechts der Isar	
vorliegende Dokumentation des Krankheitsverlaufs über mind. einen Progress	vorliegende Dokumentation nur über die Erstdiagnose der Metastasierung

### 3. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus den verfügbaren digitalen und nicht-digitalen Archivakten. Die Datenerhebung bezüglich der Staginguntersuchungen erfolgte hauptsächlich durch die Auswertung der Dokumentationsbögen des interdisziplinären gynäkologischen Tumorboards der Frauenklinik. Diese Dokumentationsbögen wurden bis 2016 im Intranet des Klinikums rechts der Isar sowie anschließend im klinikinternen Datenbankmanagementsystem (Fa. SAP) gespeichert. Zusätzlich wurde das Tumorregister München (TRM) als ergänzende Informationsquelle genutzt. Das TRM ist eine Einrichtung der beiden Universitätskliniken Münchens (Technische Universität und Ludwig-Maximilians-Universität) zur Erfassung aller Patientenverläufe von Tumorpatienten im Raum München.

Alle erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle systematisch zusammengefasst (Excel-Microsoft Version 2019, Fa. Microsoft).

Im Folgenden werden die erhobenen und anschließend ausgewerteten Parameter vorgestellt. Zunächst wurde das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) des metastasierten Mammakarzinoms erhoben. Der Menopausenstatus wurde als prä- oder postmenopausal zum Zeitpunkt der ED des metastasierten Mammakarzinoms dokumentiert. Prämenopausal definiert hierbei, dass sich eine Frau in ihrer fertilen Lebensphase mit

erhaltener ovarieller Funktion befindet. Postmenopausal gibt hingegen an, dass die Ovarialreserve bereits erschöpft ist. Die Menopause wurde in dieser Studie als die letzte stattgehabte uterine Blutung definiert, welche durch die ovarielle Funktion einschließlich einer zwölfmonatigen Amenorrhoe oder durch eine postmenopausale Laborkonstellation hervorgerufen wurde (Shapiro 2012).

Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung des Kollektivs in primär und sekundär metastasierte Mammakarzinom-Patientinnen. Unter den sekundär metastasierten Patientinnen wurde eine weitere Unterteilung entsprechend ihres metastasenfremen Überlebens (MFÜ) vorgenommen. Es wurde zwischen Patientinnen mit einem MFÜ von mehr als zwei Jahren und Patientinnen mit einem MFÜ von zwei oder weniger Jahren nach Erstdiagnose differenziert. Diese Unterteilung hatte sich bereits in mehreren Studien etabliert und zeigte oftmals einen signifikanten, prognostischen Unterschied (Dawood et al. 2010, Lobbezoo et al. 2015, den Brok et al. 2017, Marshall et al. 2017, Yamamura et al. 2018).

Des Weiteren wurden tumorspezifische Parameter erhoben. Hierzu zählt der histologische Subtyp, welcher in die Gruppen „invasiv duktal“ (mittlerweile als invasive carcinoma of no special type (NST) definiert), „invasiv lobulär“, „invasiv duktal und invasiv lobulär“ sowie „andere“ unterteilt wurde.

Als weiterer Parameter wurde der Rezeptorstatus (IHC-Subtyp) des Mammakarzinoms, unterteilt in Östrogen-, Progesteron und HER2-Rezeptorstatus, erhoben. Im Rahmen der Auswertung des Rezeptorstatus wurden in unserem Studiendesign sechs unterschiedliche Gruppen gebildet und folgendermaßen definiert:

1. Hormonrezeptorpositivität (ER oder PR >1%),
2. HER2-Rezeptor-Positivität (HER2 3+ oder HER2 2+ und FISH positiv),
3. Hormonrezeptorpositivität und HER2-Rezeptor-Negativität,
4. und 5. Progesteronrezeptor < bzw. ≥ 20%,
6. Tripelnegativität (ER 0%, PR 0%, HER2 0, 1+ oder 2+, FISH negativ).

Da sich die Gruppen zum Teil überschneiden, wurden für unterschiedliche Fragestellungen jeweils die entsprechenden Gruppen ausgewählt, welche sich nicht überschneiden.

Zudem wurde das Tumorgrading als weiterer Parameter erhoben.

Zur Darstellung des Metastasierungsmusters wurde die Häufigkeit der verschiedenen Metastasierungslokalisationen und deren zeitliches Auftreten dokumentiert. Es wurden folgende Lokalisationen erhoben:

1. Knochen, 2. Leber, 3. Hirn und 4. Lunge.

Zusätzlich wurden eine im Krankheitsverlauf aufgetretene multiple Metastasierung (vier oder mehr Metastasenlokalisationen) sowie eine reine Knochenmetastasierung bei ED gesondert beschrieben.

Das Therapievorgehen bezüglich des metastasierten Mammakarzinoms wurde bei allen Studienpatientinnen detailliert analysiert. Zunächst erfolgte die Analysierung der systemischen Erstlinientherapie im metastasierten Stadium. Die Erstlinientherapie ist hierbei als die Therapie bis zum ersten Progress im Rahmen der Metastasierung definiert. Daher war es möglich, dass Patientinnen im Rahmen der Erstlinientherapie sequenzielle verschiedene Therapieformen erhielten. Es wurde folgende Gruppierung vorgenommen:

1. Chemotherapie, 2. Endokrine Therapie, 3. Anti-HER2-Therapie und 4. Chemotherapie und sequenzielle, endokrine Erhaltungstherapie.

Für die IHC-Untergruppe HR-Positivität und HER2-Negativität erfolgte eine gesonderte Auswertung. Dabei wurde bezüglich der Erstlinientherapie zwischen Patientinnen mit erhaltener endokriner Therapie oder keiner endokrinen Therapie unterschieden.

Zusätzlich zu der Erstlinientherapie wurde die adjuvante und/oder neoadjuvante Systemtherapie für die sekundär metastasierten Patientinnen ausgewertet. Hierbei handelt es sich um die Therapie, die diese Patientinnen im Rahmen ihrer ED des Mammakarzinoms und somit im nicht metastasierten Stadium bereits erhalten hatten. Dabei wurde eine weitere Einteilung bezüglich Chemotherapie, endokriner Therapie und deren Kombination vorgenommen.

Das spezifische Therapieansprechen wurde im Rahmen der ersten Staging-Untersuchung mittels verschiedener Bildgebungen (z.B. Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Positronen-Emissions-Tomographie, Skelettszintigramm und Mammographie) untersucht und dokumentiert. Die fachärztliche Befundung erfolgte im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz der Frauenklinik rechts der Isar. Die Befunde wurden in folgende Gruppen kategorisiert:

1. Stabiler Befund, 2. Gemischtes Ansprechen, 3. Progredienter Befund und 4. Regredienter Befund.

Der Befund des gemischten Ansprechens wurde hierbei durch einen parallel auftretenden sowohl regredienten als auch progredienten Befund an unterschiedlichen Metastasierungslokalisationen definiert.

Zuletzt wurde der Krankheitsverlauf aller Patientinnen bis zum Sterbezeitpunkt oder mindestens über drei Therapielinien mit den oben genannten Parametern dokumentiert und ausgewertet. Zudem wurden das Sterbedatum bzw. das Datum, zu welchem die Patientin noch sicher lebte, erhoben.

Eine Zusammenfassung der erhobenen Parameter zeigt Tabelle 2.

**Tabelle 2: Erhobene Parameter**

Parameter	Einheit/Ausprägung
Alter	In Jahren
Menopausenstatus	Prä-, postmenopausal
Metastasierungszeitpunkt im Kontext der Brustkrebskrankung	Primär, sekundär mit MFÜ > 2 Jahre, sekundär mit MFÜ ≤ 2 Jahre
Histologischer Subtyp	NST, invasiv lobulär, NST und invasiv lobulär, andere
Immunhistochemischer Subtyp	HR-positiv, HER2-positiv HR-positiv und HER2-negativ, PR < bzw. ≥ 20% Tripelnegativität
Tumorgading	G1-G3
Metastasierungsmuster	Knochen, Leber, Hirn, Lunge, nur Knochenmetastasen bei ED, multiple Metastasen
Systemische Erstlinientherapie	Chemotherapie, ET, Anti-HER2-Therapie, Chemo- und endokrine Therapie
Neo-/adjuvante Systemtherapie	Chemotherapie, ET, Chemo- und endokrine Therapie
Therapieansprechen in der ersten Staging-Untersuchung	Stabiler Befund, gemischtes Ansprechen, progredienter Befund, regredienter Befund.
Todesdatum bzw. letztes Datum zu der die Patientin noch lebte	Datum

## **4. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Software-Programm IBM SPSS Statistics 27.0, Version 2020 (Fa. IBM, Armonk).

### **4.1. Deskriptive Statistik**

Bei der deskriptiven Statistikauswertung erfolgte die Beschreibung des Kollektivs anhand von Prozentwerten mit Dezimalstellen sowie anhand von Tabellen und Balkendiagrammen. Zudem wurde der Median mit seinem jeweiligen 95% Konfidenzintervall (KI) berechnet.

### **4.2. Überlebenszeitanalysen**

Es erfolgte eine detaillierte statistische Auswertung des Einflusses der in Tabelle 2 genannten Parameter auf das progressionsfreie Überleben sowie auf das Gesamtüberleben der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) wurde als Zeit zwischen dem Auftreten der metastasierten Erkrankung und dem ersten Progress, bzw. der Zeit zwischen einem Progress bis zum nächsten Progress definiert. Es kann daher für jeden Progress im Einzelnen berechnet werden und wurde für die ersten drei Therapielinien erhoben. Für die Berechnung des Einflusses des PFÜ auf das Gesamtüberleben wurde nur das PFÜ in der Erstlinientherapie berücksichtigt. Hierfür wurde das gesamte untersuchte Kollektiv in zwei gleich große Gruppen unterteilt, der Median diene hierbei als Grenze.

Sollte der Unterschied zwischen zwei Gruppen untersucht werden, wurde zur Berechnung des Signifikanzniveaus der Log-Rank-Test verwendet. Sollte eine Überlebenszeitanalyse mit mehreren Einflussgrößen untersucht werden, wurde die Cox-Regression zur Berechnung des Signifikanzniveaus angewendet. Die graphische Darstellung der Überlebenszeit-Analysen erfolgte anhand der Kaplan-Meier-Kurve. Die zugehörige Signifikanz der jeweiligen Beobachtung wurde mit einem passenden spezifischen mathematischen Test berechnet.

## **IV. ERGEBNISSE**

### **1. Deskriptive Auswertung**

#### **1.1. Patientenkollektiv**

##### **1.1.1. Altersverteilung bei Erstdiagnose**

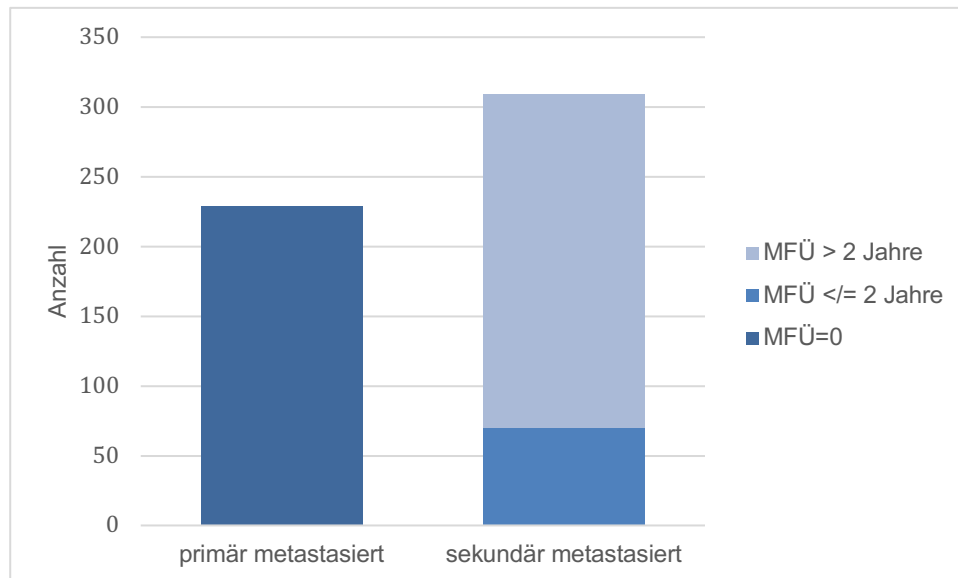
Bezüglich des Alters bei ED der Metastasierung wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen primär und sekundär metastasierten Patientinnen festgestellt. So betrug das Alter bei ED des primär metastasierten Mammakarzinoms im Median 59,75 Jahre (Minimum: 33,25 Jahre, Maximum: 89,75 Jahre) und bei ED des sekundär metastasierten Mammakarzinoms 60,75 Jahre (Minimum: 25,00 Jahre, Maximum: 94,25 Jahre). Die ED des nicht metastasierten Mammakarzinoms im Fall der sekundär metastasierten Patientinnen wurde im medianen Alter von 51,17 Jahren (Minimum: 23,75 Jahre, Maximum: 88,0 Jahre) gestellt. Das mediane Erkrankungsalter bei ED eines Mammakarzinoms (primär metastasiert oder nicht metastasiert) lag im untersuchten Kollektiv bei 54,75 Jahren (Minimum: 23,75 Jahre, Maximum: 89,75 Jahre).

##### **1.1.2. Postmenopausenstatus**

Der Postmenopausenstatus zum Zeitpunkt der ED der Metastasierung zeigte sich passend zur Altersverteilung. So sind 342 Frauen bei ihrer ED der metastasierten Erkrankung postmenopausal und 150 Frauen prämenopausal. Bei 46 Frauen war der Status unbekannt.

#### **1.2. Metastasierungszeitpunkt**

Eine primär metastasierte Mammakarzinomerkrankung wurde bei insgesamt 229 Patientinnen diagnostiziert. Bei den insgesamt 309 sekundär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen zeigten 70 Patientinnen ein MFÜ von zwei oder weniger Jahren. Bei 239 Patientinnen wurde ein MFÜ von mehr als zwei Jahren beobachtet (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1: Primäre und sekundäre Metastasierung im untersuchten Patientinnenkollektiv**

### 1.3. Histologischer Subtyp

Bezüglich des histologischen Subtyps wurde sowohl bei den primär (72,4%) als auch bei den sekundär (81,6%) metastasierten Patientinnen am häufigsten das invasiv duktales/NST Karzinom diagnostiziert. Die Verteilung zwischen invasiv duktalem/NST und lobulärem Karzinom unterscheidet sich zwischen dem primären und sekundären Mammakarzinom signifikant ( $p=0,002$ ). Die detaillierte Verteilung ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Verteilungsmuster nach histologischem Subtyp**

Metastasierung	Invasiv duktal/ NST	Invasiv lobulär	Invasiv lobulär und NST	Andere	Gesamt
Primär	160 (72,4%)	47 (21,3%)	1 (0,5%)	13 (5,9%)	221 (100%)
Sekundär	235 (81,6%)	32 (11,1%)	13 (4,5%)	8 (2,8%)	288 (100%)
Gesamt	395 (77,6%)	79 (15,5%)	14 (2,8%)	21 (4,1%)	509 (100%)

$\text{Chi}^2=9,648, p=0,0019$

### 1.4. Immunhistochemischer Subtyp

Sowohl unter den primär (127 Fälle) als auch den sekundär metastasierten Patientinnen (161 Fälle) war das Mammakarzinom mit Hormonrezeptorpositivität und HER2-Negativität am häufigsten vertreten. Das tripel-negative Mammakarzinom wurde sowohl unter den primär (16 Fälle) als



auch unter den sekundär metastasierten Patientinnen (38 Fälle) am seltensten diagnostiziert, jedoch signifikant häufiger unter den sekundär metastasierten Patientinnen ( $p=0,01$ ). Die detaillierte Verteilung kann der Tabelle 4 entnommen werden.

**Tabelle 4: Verteilungsmuster nach immunhistochemischem Subtyp**

Metastasierung	HR-positiv/ HER2-negativ	HER2- positiv	Tripel-negativ	HR-positiv/ PR <20%	HR-positiv/ PR >=20%
Primär	127 (67,9%)	44 (23,5%)	16 (8,6%)	53	99
Sekundär	161 (65,2%)	48 (19,4%)	38 (15,4%)	69	139

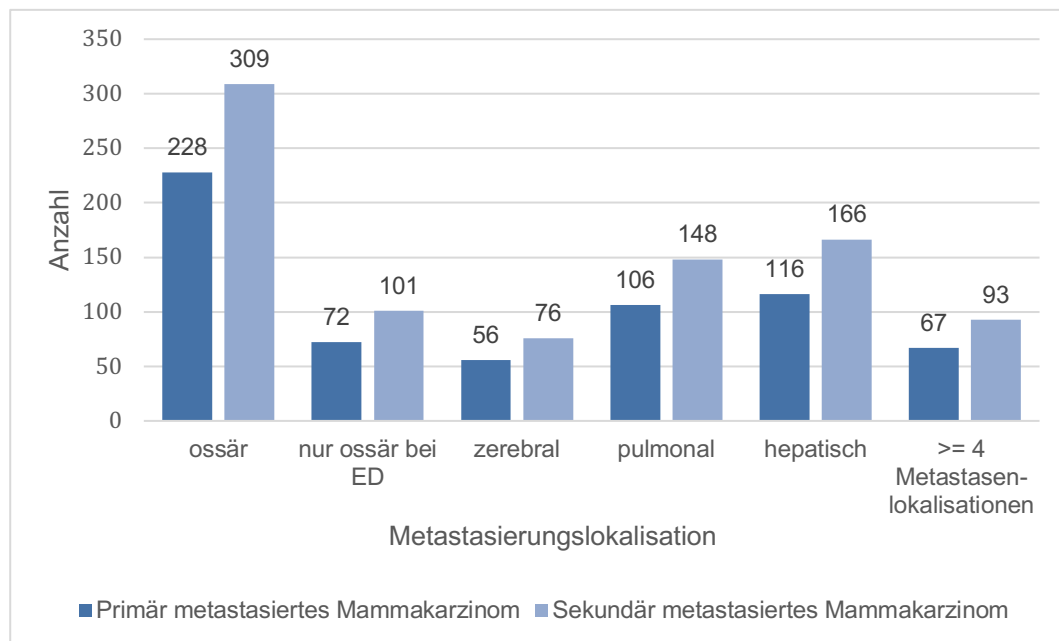
Chi<sup>2</sup>=6,232,  $p=0,0125$

### 1.5. Grading

Am häufigsten wurde bei allen Patientinnen eine schlechte Differenzierung der Tumorentität (G3) mit 118 Fällen (51,5%) bei den primär, sowie 142 Fällen (41,8%) bei den sekundär metastasierten Patientinnen beobachtet. Eine mäßige Differenzierung (G2) wurde bei 89 Fällen (38,9%) unter den primär, sowie bei 134 Fällen (39,4%) der sekundär metastasierten Patientinnen diagnostiziert. Eine gute Differenzierung (G1) war mit lediglich 5 Fällen (2,2%) bei den primär metastasierten, sowie 8 Fällen (2,4%) bei den sekundär metastasierten Patientinnen deutlich unterrepräsentiert.

### 1.6. Metastasierungsmuster

Bezüglich des Metastasierungsmusters zeigte sich im untersuchten Kollektiv im Verlauf der Erkrankung am häufigsten eine ossäre Metastasierung mit 228 Fällen (99,6%) bei primär und 309 Fällen (100%) bei sekundär metastasierten Patientinnen. Selten trat eine zerebrale Metastasierung auf, diese wurde bei 56 Fällen (24,5%) der primär und bei 76 Fällen (24,6%) der sekundär metastasierten Patientinnen diagnostiziert. Die detaillierten Ergebnisse sind der Abbildung 2 zu entnehmen.



**Abbildung 2: Metastasierungsmuster**

### 1.7. Erstlinientherapie im metastasierten Stadium

Im Rahmen der Erstlinientherapie erhielten unter den primär metastasierten Patientinnen 81 (35,4%) eine Chemotherapie, 118 (51,5%) eine endokrine Therapie, 22 (9%) eine sequenzielle Chemo- und endokrine Therapie und 29 (12,7%) eine HER2-gerichtete Therapie. Unter den sekundär metastasierten Patientinnen erhielten im Rahmen der Erstlinientherapie 116 (37,5%) eine Chemotherapie, 146 (47,2%) eine endokrine Therapie, 8 (2,6%) eine Chemo- und endokrine Therapie und 39 (12,6%) eine HER2 gerichtete Therapie.

Zur weiteren Spezifizierung wurde die Erstlinientherapie gemäß dem IHC-Subtyp analysiert. Dies erfolgte jeweils für das primär und sekundär metastasierte Mammakarzinom. Die detaillierte Auswertung ist in den folgenden Tabellen 5, 6 und 7 aufgeführt.

**Tabelle 5: Erstlinientherapie des HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinoms**

Metastasierung	Chemotherapie	ET	Chemotherapie und ET
Primär	27 (21,3%)	88 (69,3%)	12 (9,4%)
Sekundär	53 (32,9%)	100 (62,1%)	4 (2,5%)

**Tabelle 6: Erstlinientherapie des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms**

Metastasierung	Chemotherapie	Nur HER2-gerichtet	Chemotherapie und HER2-gerichtet	ET und HER2-gerichtet
Primär	8 (18,2%)	1 (2,3 %)	22 (50%)	4 (9,1%)
Sekundär	8 (16,7%)	2 (4,2%)	17 (35,4%)	6 (12,5%)

**Tabelle 7: Erstlinientherapie des tripel-negativen metastasierten Mammakarzinoms**

Metastasierung	Chemotherapie	Andere Therapie
Primär	14 (87,5%)	2 (12,5%)
Sekundär	31 (81,6%)	2 (5,3%)

### 1.8. Neo- bzw. adjuvante Therapie des sekundär metastasierten Mammakarzinoms im nicht metastasierten Stadium

Im untersuchten Kollektiv der sekundär metastasieren Patientinnen erhielten 59 Frauen (19,1%) im nicht metastasierten Zustand eine Chemotherapie, 68 Frauen (22%) eine endokrine Therapie und 108 Frauen (34,9%) sowohl eine Chemo- als auch sequenziell eine endokrine Therapie. Es wurde auch hier eine Stratifizierung nach dem IHC-Subtyp vorgenommen, sofern diese Information vorlag. Die detaillierte Auswertung ist Tabelle 8 zu entnehmen.

**Tabelle 8: Neo- und adjuvante Therapie nach IHC-Subtyp**

	Chemotherapie	ET	Chemotherapie und ET	HER2-gerichtet
HR-positiv, HER2 negativ	13 (8,1%)	57 (35,4%)	89 (55,3%)	/
HER2-positiv	14 (29,2%)	11 (22,9%)	19 (39,6%)	19
Tripel-negativ	32 (84,2%)	/	/	/

### 1.9. Therapieansprechen auf die Erstlinientherapie

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich im Rahmen der ersten Staging-Untersuchung nach Beginn der Erstlinientherapie am häufigsten ein progredienter Befund (36,9% der Fälle), gefolgt von einem regredienten Befund (26,1%). Sehr selten wurde ein gemischtes Ansprechen beobachtet (2,8%). Die detaillierte Beschreibung ist in Tabelle 9 aufgeführt.

**Tabelle 9: Verteilungsmuster der Stagingbefunde**

Befund 1. Staging	Anzahl	Prozent	Korrigierte Prozent
Stabil	94	17,5	21
Gemischtes Ansprechen (Progress und Remission)	15	2,8	3,4
Progredienter Befund	198	36,9	44,3
Ansprechen	140	26,1	31,3
Gesamt	447	83,4	100
Fehlend	89	16,6	/

## 2. Überlebenszeitanalysen

### 2.1. Korrelation von Einzelfaktoren mit dem progressionsfreien Überleben (PFÜ)

#### 2.1.1. PFÜ abhängig vom Menopausenstatus

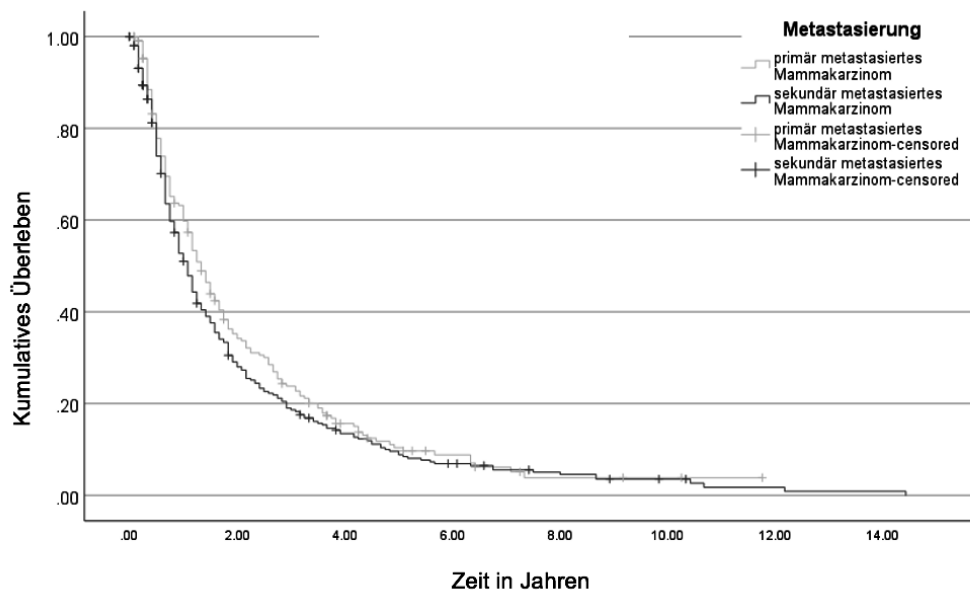
Der Menopausenstatus stellte keine signifikante Einflussgröße auf das PFÜ da (Log-Rank-Test:  $p=0,64$ ). Postmenopausale Patientinnen wiesen ein medianes PFÜ von 14,0 Monaten und prämenopausale Patientinnen ein medianes PFÜ von 13,0 Monaten auf.

#### 2.1.2. PFÜ abhängig vom Metastasierungszeitpunkt

Das PFÜ zwischen primär (16 Monate; 95% Konfidenzintervall (KI): 13,4 Monate bis 18,6 Monate) und sekundär metastasierten Patientinnen (13 Monate; 95% KI: 11,2 bis 14,8 Monate) von der ED der Metastasierung bis zum ersten Progress zeigte im Log-Rank-Test keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,15$ ). Die gesamten Werte sind der Tabelle 10 sowie der Abbildung 3 zu entnehmen.

**Tabelle 10: PFÜ in Monaten von ED bis zum ersten Progress abhängig vom Metastasierungszeitpunkt**

Metastasierung	Anzahl	Median	Standard- fehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Primär	229	16	1,3	13,4	18,6
Sekundär	309	13	0,9	11,2	14,8
Gesamt	538	14	0,9	12,3	15,7

Log-Rank-Test:  $\chi^2=2,047$ ,  $p=0,153$ **Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für des PFÜ von ED auf 1. Progress der primär und sekundär metastasierten Patientinnen**

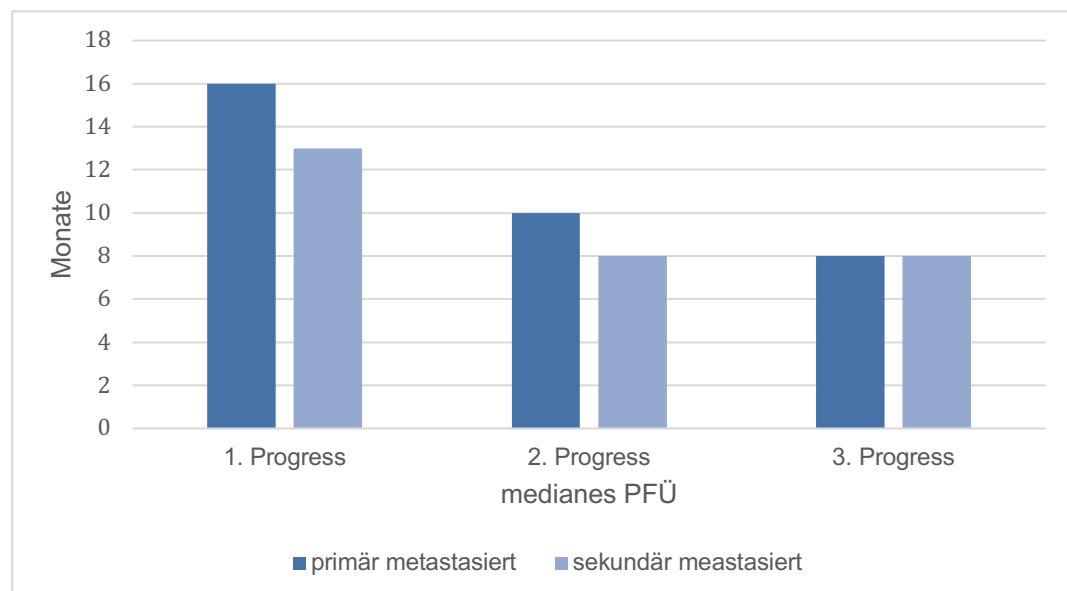
Es erfolgte die gleiche Analyse bzgl. des PFÜ von dem ersten auf den zweiten, sowie von dem zweiten auf den dritten Progress. Auch hier zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie beim oben beschriebenen PFÜ. Die Patientinnen mit einem primär metastasierten Mammakarzinom zeigten numerisch ein längeres PFÜ, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0,08$  bzw.  $p=0,42$ ). Zudem wurde in dieser Analyse das von Progress zu Progress abnehmende PFÜ deutlich. Die ausführlichen Daten sind in Tabelle 11 und 12 sowie Abbildung 4 aufgeführt.

**Tabelle 11: PFÜ in Monaten für den ersten auf den zweiten Progress („Zweite Therapielinie“) abhängig vom Metastasierungszeitpunkt**

Metastasierung	Anzahl	Median	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Primär	97	10	1,4	7,2	12,8
Sekundär	151	8	0,7	6,6	9,4
Gesamt	248	9	0,5	7,9	10,1

Log-Rank-Test:  $\text{Chi}^2=3,090$ ,  $p=0,079$ **Tabelle 12: PFÜ in Monaten für den zweiten auf den dritten Progress („Dritte Therapielinie“) abhängig vom Metastasierungszeitpunkt**

Metastasierung	Anzahl	Median	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Primär	57	8	0,7	6,6	9,4
Sekundär	98	8	0,6	6,9	9,1
Gesamt	155	8	0,5	7,1	8,9

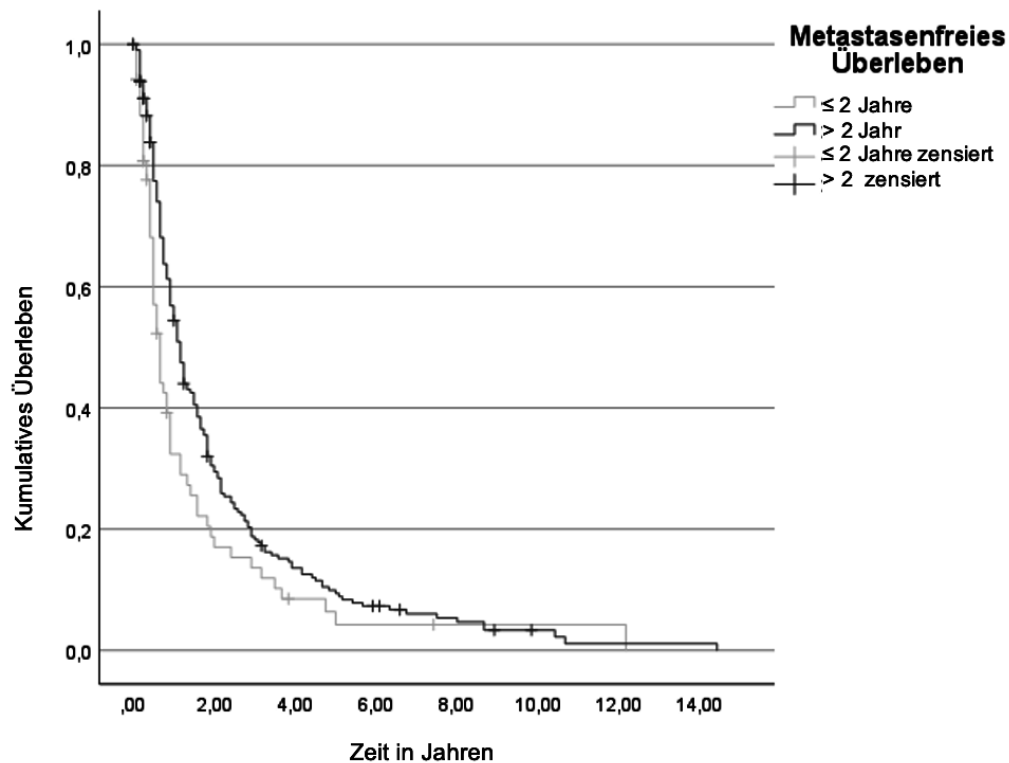
Log-Rank-Test:  $\text{Chi}^2=0,644$ ,  $p=0,422$ **Abbildung 4: Übersicht des medianen PFÜ vom 1. bis 3. Progress: primär versus sekundär metastasiertes Mammakarzinom**

Das PFÜ wurde zudem in zwei Untergruppen des sekundär metastasierten Mammakarzinoms untersucht. Diese unterschieden sich im Zeitpunkt der Metastasierung bezogen auf die ED der nicht metastasierten Mammakarzinomerkrankung und somit im metastasenfreien Überleben (MFÜ). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im PFÜ. Sekundär metastasierte Patientinnen, welche innerhalb von zwei oder weniger Jahren nach ihrer nicht metastasierten Mammakarzinomerkrankung eine Metastasierung entwickelt hatten, wiesen in der Erstlinientherapie der Metastasierung im Median eine PFÜ von 8 Monaten auf (95% KI: 6,1 bis 9,9 Monate). Demgegenüber hatten Patientinnen, bei welchen die Metastasierung erst nach über zwei Jahren nach ihrer nicht metastasierten Mammakarzinomerkrankung diagnostiziert wurde, ein medianes PFÜ von 14 Monaten (95% KI: 11,9 bis 16,1 Monate). Diese Beobachtung erreichte das Signifikanzniveau ( $p=0,01$ ). Die detaillierten Ergebnisse sind der Tabelle 13 und Abbildung 5 zu entnehmen.

**Tabelle 13: PFÜ in Monaten von ED bis zum ersten Progress abhängig vom MFÜ unter den sekundär metastasierten Patientinnen**

Metastasenfreies Überleben	Anzahl	Median	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
≤ 2 Jahre	70	8	1,0	6,1	9,9
> 2 Jahre	239	14	1,1	11,9	16,1

Log-Rank-Test:  $\text{Chi}^2=6,031$ ,  $p=0,014$



**Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für des PFÜ von ED auf den ersten Progress abhängig vom MFÜ unter den sekundär metastasierten Patientinnen**

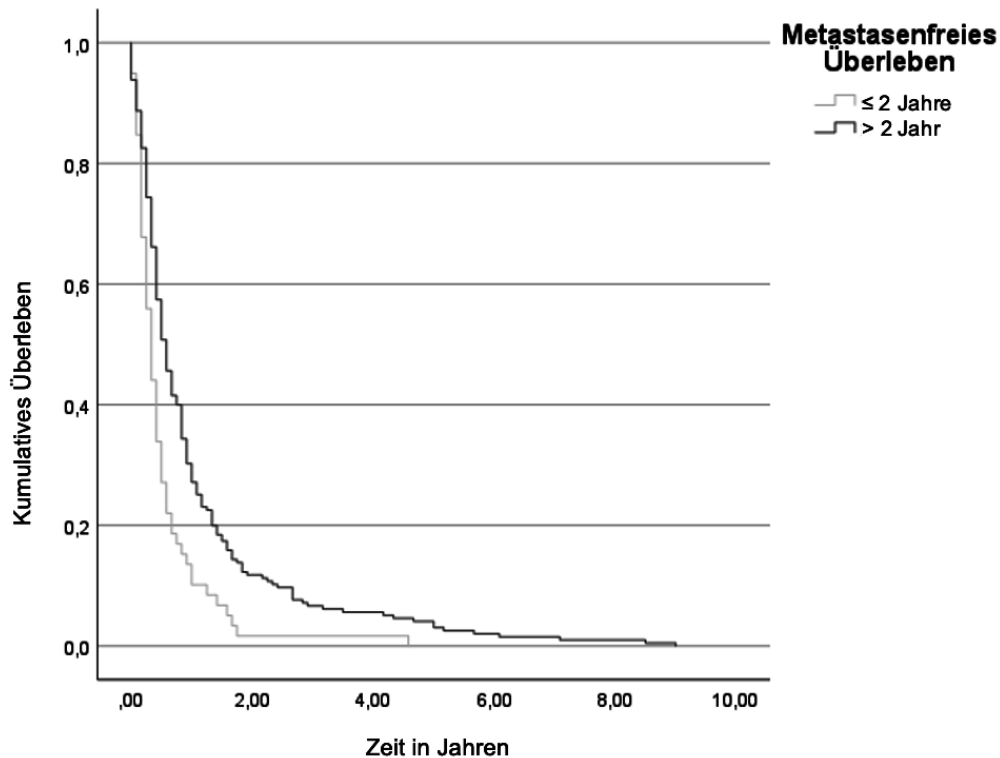
Vom ersten auf den zweiten Progress wurde bezüglich des PFÜ ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet ( $p < 0,001$ ). Das mediane PFÜ der Gruppe mit einem MFÜ von maximal zwei Jahren betrug 4 Monate, das mediane PFÜ der Gruppe mit einem MFÜ von über zwei Jahren hingegen 7 Monate. Die detaillierten Ergebnisse sind der Tabelle 14 und Abbildung 6 aufgeführt.

**Tabelle 14: PFÜ in Monaten vom ersten bis zum zweiten Progress („Zweite Therapielinie“) abhängig vom MFÜ unter den sekundär metastasierten Patientinnen**

Metastasenfreies Überleben	Anzahl	Median	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
≤ 2 Jahre	26	4	0,5	2,9	5,1
> 2 Jahre	125	7	0,7	5,7	8,3

Log-Rank-Test:  $\text{Chi}^2=14,462$ ,  $p= < 0,001$





**Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für des PFÜ vom ersten auf den zweiten Progress abhängig vom MFÜ unter den sekundär metastasierten Patientinnen**

In der dritten Therapielinie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p > 0,05$ ) (Tabelle 15).

**Tabelle 15: PFÜ in Monaten vom zweiten Progress bis zum dritten Progress („Dritte Therapielinie“) abhängig vom MFÜ unter den sekundär metastasierten Patientinnen**

Metastasenfreies Überleben	Anzahl	Median	Standard (Std.) - Fehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
$\leq 2$ Jahre	16	3	0,5	2	4
$> 2$ Jahre	82	7	0,6	5,9	8

Log-Rank-Test:  $\text{Chi}^2=0,733$   $p=0,392$

### 2.1.3. PFÜ von Erstdiagnose (ED) der Metastasierung bis 1. Progress abhängig vom histologischen-Subtyp

Der histologische Subtyp zeigte sich weder für das primär noch für das sekundär metastasierte Mammakarzinom als eine signifikante Einflussgröße auf das PFÜ ( $p=0,32$  und  $p=0,32$ ). Die detaillierte

Auswertung zeigt Tabelle 16.

**Tabelle 16: PFÜ in Monaten von der ED bis zum 1. Progress abhängig vom histologischen Subtyp**

Histologischer Subtyp	Sekundär metastasiertes Mammakarzinom					Primär metastasiertes Mammakarzinom				
	Anzahl	Median	Std. Fehler	95% KI		Anzahl	Median	Std. Fehler	95% KI	
				Untergrenze	Obergrenze				Untergrenze	Obergrenze
Invasiv duktal/ NST	235	7	0,7	5,6	8,4	160	14	1,3	11,5	16,5
Invasiv lobulär	32	15	3	9,2	20,8	47	13	1,5	10	16
Invasiv lobulär und NST	13	11	4,7	1,74	20,3	1	18	6,6	5,2	30,8
Andere	8	10	3,3	3,6	16,4	13	19	7,6	4	34
Gesamt	288	8	0,7	6,6	9,4	221	14	1	12	16

Log-Rank-Test: Chi<sup>2</sup>=3.540, p=0,316

Log-Rank-Test: Chi<sup>2</sup>= 3,505, p=0,320

#### 2.1.4. PFÜ von ED der Metastasierung bis 1. Progress abhängig vom IHC-Subtyp

Der IHC-Subtyp zeigte in den durchgeführten Log-Rank- und Cox-Regressions-Tests keinen signifikanten Einfluss auf das PFÜ in der Gruppe der primär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen. So wiesen die Patientinnen mit einem metastasierten TNBC das kürzeste mediane PFÜ (12 Monate; 95% KI: 3,8 bis 20,2 Monate) und die Patientinnen mit einem HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom das längste mediane PFÜ (17 Monate; 95% KI: 9,7 bis 24,3 Monate) auf. Die Patientinnen mit einem HR-positiven und HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom zeigten ein medianes PFÜ von 15 Monaten (95% KI: 13 bis 17,5 Monate). Im durchgeführten Log-Rank-Test wurde das Signifikanzniveau verfehlt (p=0,7). In der Gruppe der Patientinnen mit HR-positiven Mammakarzinom zeigte sich unabhängig von der Expression des Progesteronrezeptors (PR) ein medianes PFÜ von 18 Monaten. Auch in der Cox-Regressionsanalyse zeigte zwar das metastasierte TNBC im Vergleich zu dem HR-positiven/HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom eine höhere Progressionswahrscheinlichkeit (Hazard Ratio=1,14), allerdings wurde das Signifikanzniveau erneut verfehlt (p=0,67). Bei Patientinnen mit einem

HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom konnte eine geringere Progressionswahrscheinlichkeit (Hazard Ratio=0,89) als bei Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom beobachtet werden. Jedoch wurde auch hier das Signifikanzniveau nicht erreicht ( $p=0,53$ ). Diese detaillierte Auswertung findet sich in Tabelle 17 und 18.

**Tabelle 17: PFÜ in Monaten von der ED bis zum 1. Progress abhängig vom IHC-Subtyp, Log-Rank-Test: Primär metastasierte Patientinnen**

IHC-Subtyp	Anzahl	Median	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
HR-positiv und HER2-negativ	127	15	1,284	13,041	17,509
Triple-negativ	16	12	4,194	3,780	20,220
HER2-positiv	44	17	3,709	9,731	24,269
Gesamt	187	15	1,307	12,439	17,561

Log-Rank-Test:  $\text{Chi}^2=0,713$ ,  $p=0,7$

**Tabelle 18: PFÜ von der ED bis zum 1. Progress abhängig vom IHC-Subtyp, Cox-Regressionsanalyse: Primär metastasierte Patientinnen**

IHC-Subtyp	Signifikanz	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
HR-positiv und HER2-negativ		1	Referenz	
Triple-negativ	0,667	1,141	0,627	2,074
HER2-positiv	0,530	0,886	0,607	1,293

Auch in der Gruppe der sekundär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen zeigten die Patientinnen mit einem metastasierten TNBC ein kürzeres medianes PFÜ (6 Monate; 95% KI: 3,9 bis 8,1 Monate) im Vergleich zu Patientinnen mit einem HR-positiven und HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom (medianes PFÜ=12 Monate; 95% KI: 9,8 bis 14,2 Monate) sowie gegenüber den Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom (medianes PFÜ=12 Monate; 95% KI: 8,7 bis 15,3 Monate). Diese Beobachtung erreichte im Log-Rank-Test das

Signifikanzniveau ( $p < 0,001$ ) und konnte auch in der Cox-Regressionsanalyse bestätigt werden. Hierbei wurde bei Patientinnen mit einem metastasierten TNBC eine signifikant höhere Progressionswahrscheinlichkeit (Hazard Ratio=2,08;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Patientinnen mit einem HR-positiven und HER2-negativen metastasierten Brustkrebs demonstriert. Die Patientinnen mit einem HER2-positiven metastasierten Brustkrebs zeigten in der Cox-Regressionsanalyse keine signifikant, abweichende Progressionswahrscheinlichkeit verglichen mit den Patientinnen mit einem HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs (Hazard Ratio=1,09;  $p = 0,63$ ). Unter den HR-positiven Mammakarzinom-Patientinnen hatte die Expression des PR keinen signifikanten Einfluss auf das mediane PFÜ. Demnach wiesen Patientinnen mit einer Progesteronrezeptorexpression auf 1-19% der Tumorzellen ein medianes PFÜ von 11 Monaten, während bei Patientinnen mit einer Expression des Progesteronrezeptors auf  $\geq 20\%$  der Tumorzellen ein medianes PFÜ von 13 Monaten beobachtet wurde ( $p = 0,36$ ). Die ausführlichen Auswertungen sind Tabelle 19 und 20 sowie Abbildung 7 zu entnehmen.

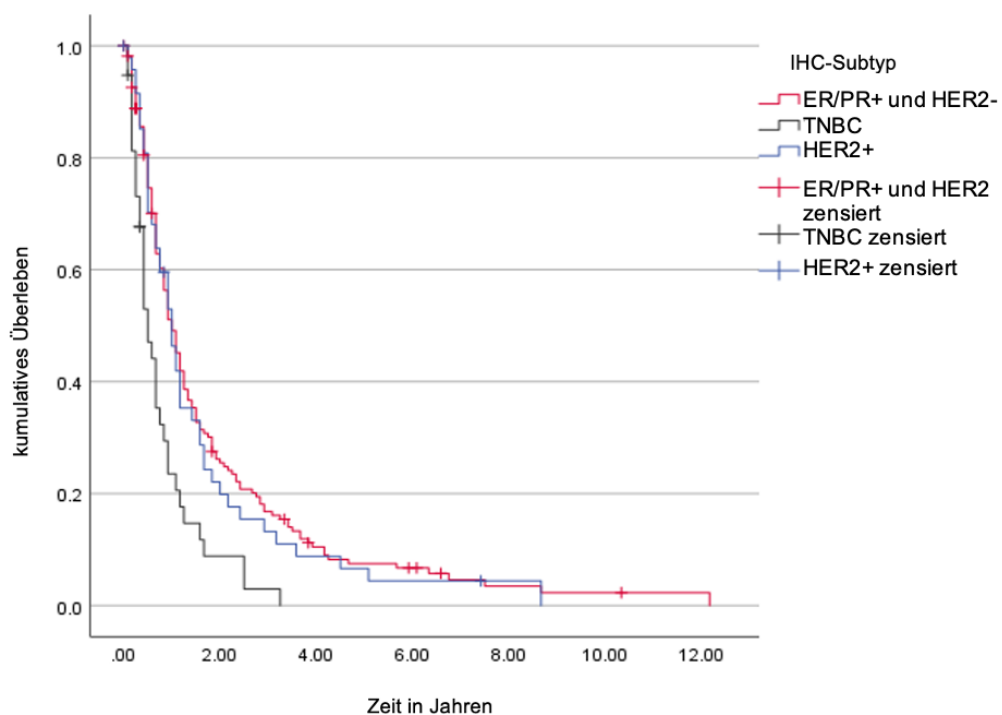
**Tabelle 19: PFÜ in Monaten von der ED bis zum 1. Progress abhängig vom IHC-Subtyp, Log-Rank-Test: Sekundär metastasierte Patientinnen**

IHC-Subtyp	Anzahl	Median	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
HR-positiv und HER2-negativ	161	12	1,116	9,804	14,196
Triple-negativ	38	6	1,068	3,9	8,1
HER2-positiv	48	12	1,656	8,748	15,252
Gesamt	247	11,004	0,876	9,288	12,708

Log-Rank-Test:  $\text{Chi}^2 = 16,236$ ,  $p < 0,001$

**Tabelle 20: PFÜ von der ED bis zum 1. Progress abhängig vom IHC-Subtyp, Cox-Regressionsanalyse: Sekundär metastasierte Patientinnen**

IHC-Subtyp	Signifikanz	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
HR-positiv und HER2-negativ		1	Referenz	
Triple-negativ	<0,001	2,077	1,426	3,026
HER2-positiv	0,634	1,085	0,776	1,516



**Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das PFÜ von der ED bis zum 1. Progress in Abhängigkeit der IHC-Subtypen für sekundär metastasierte Patientinnen**

Weiterhin wurde der Unterschied des PFÜ hinsichtlich der primären und sekundären Metastasierung in der jeweiligen IHC-Subgruppe analysiert. Hierbei konnte mittels Log-Rank-Test in keiner IHC-Subgruppe ein signifikanter Unterschied im PFÜ zwischen den primär und sekundär metastasierten Patientinnen gezeigt werden. Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

**Tabelle 21: PFÜ in Monaten von der ED bis zum 1. Progress abhängig vom Metastasierungszeitpunkt (primär vs. sekundär) für jeden IHC-Subtyp**

IHC-Subtyp	Metastasierung	Anzahl	Median	Standardfehler	95% Konfidenzintervall		Log-Rank-Test
					Untergrenze	Obergrenze	
HR-positiv und HER2-negativ	primär	127	15	1,284	13,041	17,509	Chi <sup>2</sup> =1,968 p=0,161
	sekundär	161	12	1,116	9,804	14,196	
Triple-negativ	primär	16	12	4,194	3,780	20,220	Chi <sup>2</sup> =3,794 p=0,051
	sekundär	38	6	1,068	3,9	8,1	
HER2-positiv	primär	44	17	3,709	9,731	24,269	Chi <sup>2</sup> =2,366 p=0,124
	sekundär	48	12	1,656	8,748	15,252	
Gesamt	primär	187	15	1,307	12,439	17,561	
	sekundär	247	11,004	0,876	9,288	12,708	

### 2.1.5. PFÜ abhängig vom Grading

Das Tumorgrading G1 ist im untersuchten Kollektiv sowohl in der Gruppe des primär als auch des sekundär metastasierten BC deutlich unterrepräsentiert (siehe Abschnitt 1.5). Es zeigte sich weder für das primär noch für das sekundär metastasierte Mammakarzinom ein signifikanter Einfluss des Gradings auf das PFÜ in den ersten drei Therapielinien ( $p=0,1$ ;  $p=0,07$ ;  $p=0,28$ ). Die detaillierten Ergebnisse sind den Tabellen 22 und 23 zusammengestellt.

**Tabelle 22: PFÜ in Monaten abhängig vom Tumorgrading in der Gruppe der primär metastasierten Patientinnen**

Zeitspanne	Grading	Anzahl	Median	Standardfehler	95% Konfidenzintervall		Log-Rang-Test
					Untergrenze	Obergrenze	
ED bis 1. Progress	1	5	32	7,3	17,6	46,4	Chi <sup>2</sup> (2)=3,102 p=0,212
	2	89	14	1,0	12,0	16,0	
	3	118	14	1,8	10,5	17,4	
	Gesamt	212	14	1,0	12,0	16,0	
1. Progress bis 2. Progress	1	0	7				Chi <sup>2</sup> (2)=4,140 p=0,126
	2	39	10	1,1	7,9	12,1	
	3	51	8	0,8	6,4	9,6	
	Gesamt	90	9	0,6	7,8	10,2	
2. Progress bis 3. Progress	1	0	7				Chi <sup>2</sup> (2)=0,196 p=0,907
	2	24	7	1,0	5,0	9,0	
	3	3	8	1,0	6,1	9,9	
	Gesamt	27	8	0,6	6,9	9,1	

**Tabelle 23: PFÜ in Jahren abhängig vom Tumorgrading in der Gruppe der sekundär metastasierten Patientinnen**

Zeitspanne	Grading	Anzahl	Median	Standardfehler	95% Konfidenzintervall		Log-Rang-Test
					Untergrenze	Obergrenze	
ED bis 1. Progress	1	8	8	3,8	0,6	15,4	Chi <sup>2</sup> (2)=4,545 p=0,103
	2	134	14	1,5	11,0	17,0	
	3	142	11	1,3	8,4	13,6	
	Gesamt	284	12	0,9	10,2	13,8	
1. Progress bis 2. Progress	1	3	7	4,4	0	15,6	Chi <sup>2</sup> (2)=4,545 p=0,071
	2	72	9	1,0	7,0	11,0	
	3	60	7	1,1	5,0	9,1	
	Gesamt	135	8	0,7	6,6	9,4	
2. Progress bis 3. Progress	1	2	7	0	0	0	Chi <sup>2</sup> (2)=2,558 p=0,278
	2	49	8	0,8	6,4	9,6	
	3	38	8	0,9	6,3	9,7	
	Gesamt	89	8	0,6	6,8	9,2	

### 2.1.6. PFÜ abhängig vom Metastasierungsmuster

Das PFÜ in der Erstlinientherapie war für Patientinnen mit alleiniger Knochenmetastasierung bei der ED der Metastasierung signifikant länger (Hazard Ratio=0,82; p=0,05) und für Patientinnen mit hepatischer (Hazard Ratio=1,33; p=0,004) oder zerebraler Metastasierung (Hazard Ratio=1,3;

p=0,03) signifikant kürzer. In der Zweitlinientherapie zeigte sich ein signifikant schlechteres PFÜ für Patientinnen mit hepatischer Metastasierung (Hazard Ratio=1,38; p=0,006). In der Drittlinientherapie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen mit unterschiedlichem Metastasierungsmuster beobachtet werden (Tabelle 24).

**Tabelle 24. PFÜ abhängig vom Metastasierungsmuster für alle Patientinnen**

Zeitspanne	Metastasierungsmuster	Signifikanz	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
ED bis 1. Progress	Nur Knochenmetastasen bei ED (ja vs. nein)	0,050	0,82	0,672	1
	Zerebral (ja vs. nein)	0,025	1,3	1,033	1,634
	Hepatisch (ja vs. nein)	0,004	1,33	1,094	1,623
	>= 4 Metastasenlokalisationen (ja vs. nein)	0,365	1,11	0,884	1,397
1. Progress bis 2. Progress	Nur Knochenmetastasen bei ED (ja vs. nein)	0,143	0,84	0,665	1,060
	Zerebral (ja vs. nein)	0,255	1,160	0,898	1,499
	Hepatisch (ja vs. nein)	0,006	1,377	1,098	1,727
	>= 4 Metastasenlokalisationen (ja vs. nein)	0,056	1,279	0,993	1,647
2. Progress bis 3. Progress	Nur Knochenmetastasen bei ED (ja vs. nein)	0,251	0,849	0,642	1,122
	Zerebral (ja vs. nein)	0,057	1,355	0,991	1,852
	Hepatisch (ja vs. nein)	0,994	0,999	0,759	1,314
	>= 4 Metastasenlokalisationen (ja vs. nein)	0,252	1,196	0,880	1,626

### 2.1.7. PFÜ abhängig von der Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapie zeigte sich als entscheidende Einflussgröße auf das PFÜ. Die Signifikanzberechnungen erfolgten hier mittels Cox-Regressions-Analyse. Patientinnen, die in der ersten Therapielinie eine endokrine Therapie erhielten, hatten eine deutlich geringere Progressionswahrscheinlichkeit gegenüber Patientinnen ohne endokrine Therapie (Hazard Ratio=0,41). Diese Beobachtung war hochsignifikant (p<0,001). Auch Patientinnen ohne Anti-HER2-Therapie wiesen ein tendenziell (1,47-fach) schlechteres PFÜ als Patientinnen mit erhaltener Anti-HER2-Therapie auf. Hierbei zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz (p=0,12). Ebenso wurde das PFÜ durch eine Chemotherapie in



der ersten Therapielinie nicht signifikant beeinflusst ( $p=0,32$ ).

Für die Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom wurde der Effekt der Erstlinientherapie gesondert ausgewertet. So zeigten Patientinnen dieser Gruppe mit einer primär metastasierten Mammakarzinom-Erkrankung ein 2,6-fach schlechteres PFÜ ohne endokrine Therapie gegenüber Patientinnen mit endokriner Therapie. Diese Beobachtung war statistisch signifikant ( $p=0,004$ ). Auch Patientinnen mit einer sekundär metastasierten Mammakarzinom-Erkrankung dieser Gruppe hatten ohne endokrine Therapie ein 1,67-fach schlechteres PFÜ als Patientinnen mit endokriner Therapie, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0,4$ ). Wie bereits unter 1.7. und Tabelle 5 erwähnt, erhielten insgesamt 27 (21,3%) primär metastasierte Patientinnen und 53 (32,9%) sekundär metastasierte Patientinnen keine ET. Eine Chemotherapie zeigte sowohl unter den primär als auch unter den sekundär metastasierten Patientinnen keinen signifikanten Einfluss auf das PFÜ (primär metastasiert  $p=0,26$ , sekundär metastasiert  $p=0,94$ ).

#### **2.1.8. PFÜ abhängig von neo- bzw. adjuvanter Therapie des sekundär metastasierten Mammakarzinoms im nicht metastasierten Zustand**

Die Therapie im nicht metastasierten Zustand des sekundär metastasierten Mammakarzinoms zeigte einen großen Einfluss auf der PFÜ. So hatten Patientinnen, die eine neo- oder adjuvante Chemotherapie erhielten, in der Cox-Regressions-Analyse ein signifikant schlechteres PFÜ gegenüber Patientinnen die keine Chemotherapie erhielten (Hazard Ratio=1,41;  $p=0,02$ ). Eine neo-/adjuvante endokrine oder HER2-gerichtete Therapie zeigte keinen signifikanten Einfluss (siehe Tabelle 25).

**Tabelle 25: Multivariate Cox-Regressionsanalyse bzgl. des prognostischen Einflusses der adjuvanten Therapie auf der PFÜ der sekundär metastasierten Patientinnen**

Neo-/adjuvante Therapie	Signifikanz	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Chemotherapie (ja vs. nein)	0,018	1,41	1,06	1,86
ET (ja vs. nein)	0,402	0,89	0,67	1,17
HER2-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	0,564	0,90	0,64	1,27

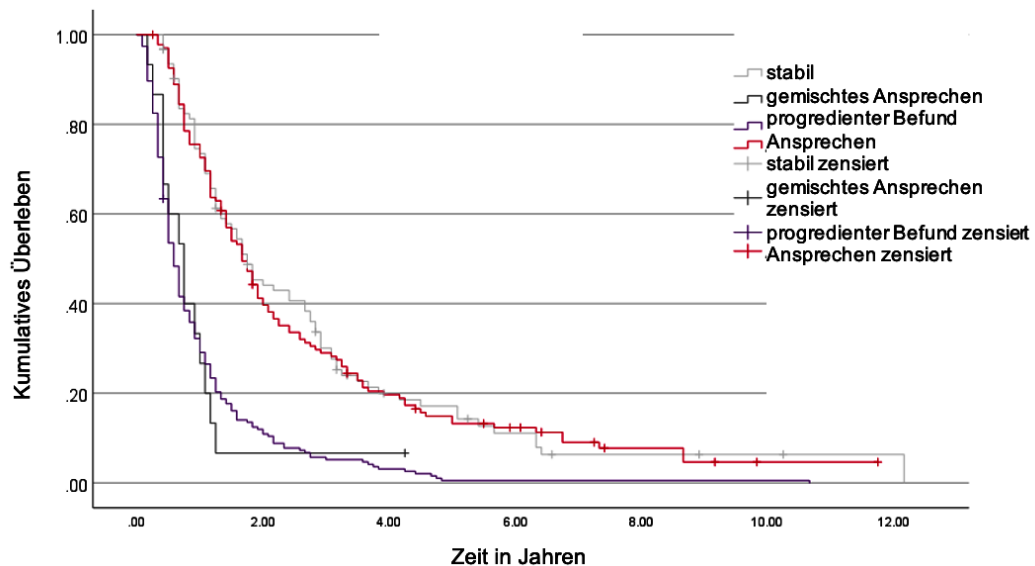
### 2.1.9. PFÜ abhängig vom Ansprechen in der ersten Staging-Untersuchung während der Erstlinientherapie

Das bildgebende Ansprechen auf die Erstlinientherapie im Rahmen der ersten Staging-Untersuchung zeigte einen hohen Stellenwert bezüglich des PFÜ. Patientinnen mit einem Ansprechen oder stabilen Befund im ersten Staging konnten ein signifikant längeres PFÜ gegenüber Patientinnen mit einem progredienten oder gemischten Befund in der Bildgebung nachweisen (Log-Rank-Test,  $p < 0,001$ ). So betrug das mediane PFÜ der Patientinnen mit einem Ansprechen 20 Monate (95% KI: 16,7 bis 23,3 Monate), mit einem stabilen Befund 21 Monate (95% KI: 16,1 bis 25,9 Monate), mit einem gemischten Ansprechen 9 Monate (95% KI: 5,3 bis 12,7 Monate) und das mediane PFÜ der Patientinnen mit einem progredienten Befund 7 Monaten (95% KI: 6 bis 7,9 Monate). Eine Zusammenfassung der Werte zeigt Tabelle 26. Die graphische Darstellung ist Abbildung 8 zu entnehmen.

**Tabelle 26: PFÜ in Monaten abhängig vom Befund in der ersten Staging-Untersuchung für alle Patientinnen**

Staging-Befund	Anzahl	Median	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Stabil	94	21	2,5	16,1	25,9
Gemischtes Ansprechen	15	9	1,9	5,3	12,7
Progredienter Befund	198	7	0,5	6,0	7,9
Ansprechen	140	20	1,7	16,6	23,3
Gesamt	447	13	0,7	11,6	14,4

Log-Rank-Test:  $\text{Chi}^2=111,217$ ,  $p < 0,001$



**Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das PFÜ in Abhängigkeit des Befunds der ersten Staging-Untersuchung**

## 2.2. Gesamtüberleben

### 2.2.1. Überleben abhängig vom Alter

Ein zunehmendes Alter war in der univariablen Cox-Regressions-Analyse mit einem schlechteren Überleben assoziiert (Hazard Ratio=0,99; 95% KI: 0,98-1,0;  $p=0,005$ ).

### 2.2.2. Überleben abhängig vom Metastasierungszeitpunkt

Das mediane Überleben im gesamten untersuchten Kollektiv betrug 3,42 Jahre. Das mediane Überleben der primär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen betrug 3,50 Jahre (95% KI: 3,00 bis 4,00 Jahre), das mediane Überleben der sekundär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen 3,33 Jahre (95% KI: 2,63 bis 4,04 Jahre). Somit zeigte sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen dem primär und sekundär metastasierten Mammakarzinom im medianen Überleben mittels Log-Rang-Test ( $p=0,92$ ).

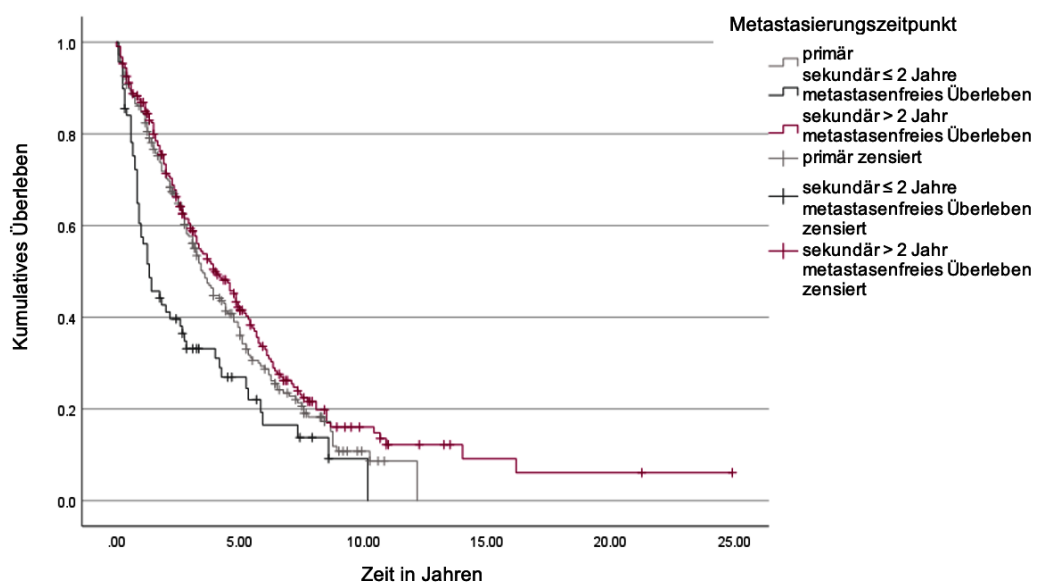
Zudem wurde das Überleben von Patientinnen mit einem primär metastasierten Mammakarzinom, einem sekundär metastasierten Mammakarzinom mit einem metastasenfrem Überleben (MFÜ) von über zwei Jahren und einem sekundär metastasierten Mammakarzinom mit einem MFÜ von zwei oder weniger Jahren untersucht. In dieser Analyse

zeigte sich ein statistisch hochsignifikant schlechteres Überleben für Patientinnen mit einem sekundär metastasierten Mammakarzinom mit einem MFÜ von zwei oder weniger Jahren im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen ( $p < 0,001$ ). Patientinnen mit einem sekundär metastasierten Mammakarzinom und einem MFÜ von zwei oder weniger Jahren wiesen ein medianes Überleben von 1,33 Jahren auf, während bei Patientinnen mit einem primär metastasierten Mammakarzinom ein medianes Überleben von 3,50 Jahren und Patientinnen mit einem sekundär metastasierten Mammakarzinom und einem MFÜ von über zwei Jahren ein medianes Überleben von 4,00 Jahren beobachtet werden konnte. Die Ergebnisse sind den der Tabelle 27 und Abbildung 9 ausführlich aufgeführt.

**Tabelle 27: Medianes Gesamtüberleben in Jahren abhängig vom Metastasierungszeitpunkt**

	Anzahl (N)	Median	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Primär	229	3,500	0,257	2,997	4,003
Sekundär ≤ 2 Jahre metastasenfrees Überleben	70	1,333	0,343	0,662	2,005
Sekundär > 2 Jahre metastasenfrees Überleben	239	4,000	0,451	3,115	4,885
Gesamt	538	3,417	0,232	2,961	3,872

Log-Rank-Test:  $\chi^2 = 16,986$ ,  $p < 0,001$



**Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben abhängig vom Metastasierungszeitpunkt**

### 2.2.3. Überleben abhängig vom histologischen Subtyp

Der histologische Subtyp zeigte sowohl in der Gruppe des primär als auch in der Gruppe des sekundär metastasierten Mammakarzinoms keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die detaillierten Werte sind Tabelle 28 zu entnehmen.

**Tabelle 28: Medianes Gesamtüberleben in Jahren anhängig vom histologischen Subtyp und dem Metastasierungszeitpunkt**

Histo- logischer Subtyp	Sekundär metastasiertes Mammakarzinom					Primär metastasiertes Mammakarzinom				
	N	Median	Std. Fehler	95%- Konfidenzintervall		N	Median	Std. Fehler	95%- Konfidenzintervall	
				Unter- grenze	Ober- grenze				Unter- grenze	Ober- grenze
Invasiv duktal/ NST	235	3,167	0,437	2,309	4,024	160	3,167	0,386	2,410	3,923
Invasiv lobulär	32	3,083	0,699	1,713	4,024	47	2,833	0,353	2,141	3,526
Invasiv lobulär und NST	13	5,750	1,446	2,916	4,024	1	3,333	0,554	2,247	4,420
Andere	8	5,000	2,786	0	4,024	13	2,500	0,644	1,238	3,762
Gesamt	288	3,250	0,369	2,528	4,024	221	3,083	0,229	2,635	3,531

Log-Rank-Test:  
Chi<sup>2</sup>=3,192; p=0,363

Log-Rank-Test:  
Chi<sup>2</sup>=5,588; p=0,133

### 2.2.4. Überleben abhängig vom IHC-Subtyp

Der IHC-Subtyp präsentierte sich nicht als signifikanter Faktor bezüglich des Überlebens der primär metastasierten Patientinnen. So konnte zwar bei Patientinnen mit einem primär metastasierten TNBC ein deutlich schlechteres medianes Überleben (1,8 Jahre, 95% KI: 0 bis 3,8 Jahre) im Vergleich zu Patientinnen mit einem HR-positiven und HER2-negativen metastasierten Brustkrebs (3,7 Jahre, 95% KI: 2,9 bis 4,5 Jahre) beobachtet werden. Auch im Vergleich zu den Patientinnen mit einem HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom (3,4 Jahre, 95% KI: 2,4 bis 4,5 Jahre) zeigten die Patientinnen mit einem metastasierten TNBC ein deutlich kürzeres Überleben. Dieser Unterschied war jedoch im Log-Rank-Test nicht statistisch signifikant (p=0,36).

In der Cox-Regressionsanalyse hatten Patientinnen mit einem metastasierten TNBC eine deutlich höhere Sterbewahrscheinlichkeit im Vergleich zur Referenzgruppe der Patientinnen mit einem metastasierten

HR-positiven und HER2-negativen Mammakarzinom (Hazard Ratio=1,46). Jedoch wurde das Signifikanzniveau auch in dieser Analyse verfehlt ( $p=0,21$ ). Bezüglich des Vorliegens eines HER2-Rezeptors zeigte sich eine geringere Sterbewahrscheinlichkeit für Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom im Vergleich zur Referenzgruppe (Hazard Ratio=0,92). Eine statistische Signifikanz lag jedoch erneut nicht vor ( $p=0,7$ ).

Einen wesentlichen Einfluss auf das Überleben der primär metastasierten Patientinnen zeigte hingegen die Expression des Progesteronrezeptors. Patientinnen, dessen Tumor eine PR-Expression auf 1-19% aller Zellkerne aufwies, hatten eine deutlich geringere Überlebenszeit (2,25 Jahre) im Vergleich zu Patientinnen, dessen Tumor eine PR-Expression auf >20% aller Zellkerne zeigte (3,9 Jahre). Dieser Unterschied war im Log-Rank-Test signifikant ( $p=0,004$ ). Eine detaillierte Auswertung zeigt Tabelle 29 und 30 und ist in Abbildung 10 graphisch dargestellt.

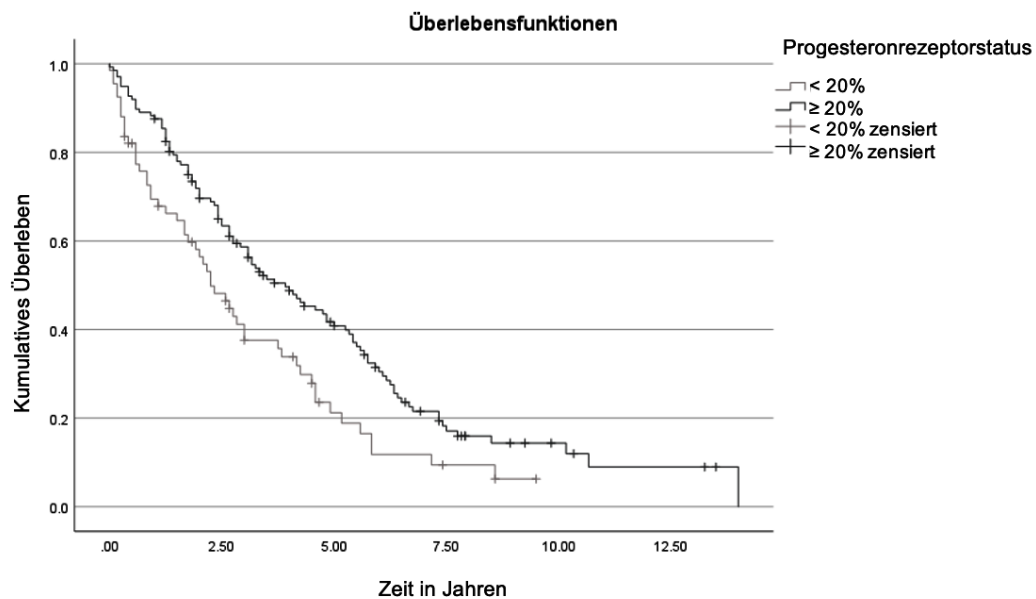
**Tabelle 29: Medianes Gesamtüberleben in Jahren anhängig vom IHC-Subtyp, Log-Rank-Test: Primär metastasierte Patientinnen**

IHC-Subtyp	Anzahl	Median	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
HR-positiv und HER2-negativ	127	3,667	0,407	2,869	4,464
Triple-negativ	16	1,833	1,011	0	3,815
HER2-positiv	44	3,417	0,537	2,365	4,469
Gesamt	187	3,417	0,287	2,855	3,979

Log-Rank-Test:  $\text{Chi}^2=2,032$ ,  $p=0,362$

**Tabelle 30: Sterbewahrscheinlichkeit abhängig vom IHC-Subtyp, Cox-Regressionsanalyse: Primär metastasierte Patientinnen**

IHC-Subtyp	Signifikanz	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
HR-positiv und HER2-negativ		1	Referenz	
Triple-negativ	0,206	1,455	0,813	2,603
HER2-positiv	0,697	0,921	0,606	1,397



**Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben der primär metastasierten Patientinnen, Progesteronrezeptor  $\geq 20\%$  vs.  $<20\%$**

Im Rahmen der sekundären Metastasierung war der IHC-Subtyp sehr bedeutend. So hatten Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom das längste mediane Überleben (4,2 Jahre; 95% KI: 3,3 bis 5,0 Jahre), gefolgt von den Patientinnen mit einem HR-positiven und HER2-negativen Mammakarzinom (medianes Überleben: 3,1 Jahre; 95% KI: 2,4 bis 3,7 Jahre). Patientinnen mit einem TNBC wiesen das kürzeste mediane Gesamtüberleben mit 0,9 Jahren auf (95% KI: 0,8 bis 1,0 Jahren). Diese Beobachtung zeigte sich im Log-Rank-Test hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

In der Cox-Regressionsanalyse konnte diese signifikante Differenz bestätigt werden. So zeigten auch hier Patientinnen mit einem metastasierten TNBC eine 2,5fach höhere Sterbewahrscheinlichkeit im Vergleich zur Referenzgruppe, welche erneut die Patientinnen mit einem HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs bildeten ( $p < 0,001$ ).

Bezüglich des HER2-Status wurde eine geringere Sterbewahrscheinlichkeit im Vergleich zur Referenzgruppe beobachtet (Hazard Ratio=0,77). Dieser Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ( $p=0,19$ ).

Bei ausschließlicher Betrachtung der PR-Expression wiesen Patientinnen mit einer PR-Expression auf 1-19% der Tumorzellen ein kürzeres medianes

Überleben (3,3 Jahre) gegenüber Patientinnen mit einer PR-Expression auf über 20% aller Tumorzellen (4,4 Jahre) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied lag gemäß der Log-Rang-Analyse allerdings nicht vor ( $p=0,547$ ). Alle Auswertungen sind in Tabelle 31 und 32 aufgelistet, sowie in Abbildung 11 veranschaulicht.

**Tabelle 31: Medianes Gesamtüberleben in Jahren abhängig vom IHC-Subtyp, Log-Rank-Test: Sekundär metastasierte Patientinnen**

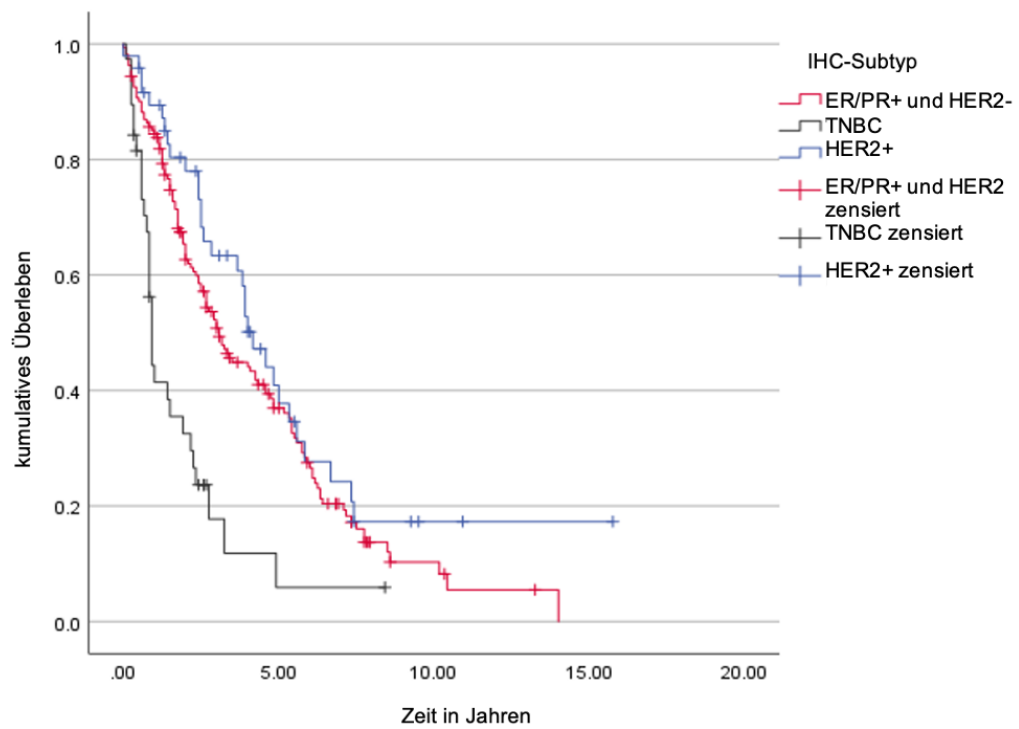
IHC-Subtyp	Anzahl	Median	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
HR-positiv und HER2-negativ	161	3,083	0,334	2,428	3,739
Triple-negativ	38	0,917	0,059	0,801	1,032
HER2-positiv	48	4,167	0,424	3,336	4,997
Gesamt	247	2,917	0,287	2,354	3,479

Log-Rank-Test:  $\text{Chi}^2=26,208$ ,  $p<0,001$

**Tabelle 32: Sterbewahrscheinlichkeit abhängig vom IHC-Subtyp, Cox-Regressionsanalyse: Sekundär metastasierte Patientinnen**

IHC-Subtyp	Signifikanz	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
HR-positiv und HER2-negativ		1	Referenz	
Triple-negativ	<0,001	2,504	1,659	3,779
HER2-positiv	0,185	0,766	0,516	1,136





**Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben abhängig vom IHC-Subtyp für sekundär metastasierten Patientinnen**

Der Zeitpunkt der Metastasierung zeigte für keinen IHC-Subtyp einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die detaillierten Ergebnisse sind Tabelle 33 zusammengefasst.

**Tabelle 33: Gesamtüberleben in Jahren abhängig vom Metastasierungszeitpunkt (primär vs. sekundär) für jeden IHC-Subtyp**

IHC-Subtyp	Metastasierung	Anzahl	Median	Standardfehler	95% Konfidenzintervall		Log-Rank-Test
					Untergrenze	Obergrenze	
HR-positiv und HER2-negativ	primär	127	3,667	0,407	2,869	4,464	Chi <sup>2</sup> =0,525 p=0,469
	sekundär	161	3,083	0,334	2,428	3,739	
Triple-negativ	primär	16	1,833	1,011	0,000	3,815	Chi <sup>2</sup> =0,912 p=0,340
	sekundär	38	0,917	0,059	0,801	1,032	
HER2-positiv	primär	44	3,417	0,537	2,365	4,469	Chi <sup>2</sup> =0,048 p=0,827
	sekundär	48	4,167	0,424	3,336	4,997	
Gesamt	primär	187	3,417	0,287	2,855	3,979	
	sekundär	247	2,917	0,287	2,354	3,479	

Im Folgenden wurde auch das MFÜ der sekundär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen abhängig vom IHC-Subtyp betrachtet. Hierbei zeigte sich für Patientinnen mit einem TNBC das kürzeste MFÜ (1,75 Jahre). Bei Patientinnen mit einem ER-positiven und PR-positiven Mammakarzinom konnte das längste MFÜ (5,33 Jahre und 6,13 Jahre) beobachtet werden. Die detaillierte Analyse zeigt Tabelle 34.

**Tabelle 34: MFÜ in Jahren der sekundär metastasierten Patientinnen abhängig vom IHC-Subtyp**

IHC-Subtyp	Anzahl	Medianes MFÜ	25. Perzentile	75. Perzentile
Triple negativ	38	1,75	1,08	2,67
ER-positiv	241	5,33	2,58	9,75
PR-positiv	207	6,13	3,08	10,21
HER2-positiv	48	3,08	1,58	5,17

### **2.2.5. Überleben abhängig vom Grading**

Bei der Diagnose eines primär metastasierten Mammakarzinoms wurde für Patientinnen mit einem G3 Tumor die kürzeste Überlebenszeit mit einem medianen Überleben von 2,75 Jahren (95% KI: 2,14 bis 3,36) festgestellt. Patientinnen mit einem G2 Tumor zeigten ein medianes Überleben von 3,42 Jahren (95% KI: 2,63 bis 4,20). Patientinnen mit G1 Tumoren wiesen das längste Überleben mit einem Median von 4,75 Jahren (95% KI: 3,9 bis 5,61) auf. Eine statistische Signifikanz zwischen den einzelnen Grading-Stufen war jedoch nicht ersichtlich ( $p=0,16$ ).

Das Grading G3 zeigte auch bei Patientinnen mit einem sekundär metastasierten Mammakarzinom die kürzeste mediane Überlebenszeit mit 2,42 Jahren (95% KI: 1,63 bis 3,21), gefolgt vom G2-Status mit einem medianen Überleben von 4,25 Jahren (95% KI: 3,06 bis 5,45). Die längste Überlebenszeit konnte auch bei dieser Patientengruppe bei einem G1-Status mit einem medianen Überleben von 4,33 Jahren (95% KI: 1,63 bis 7,04) beobachtet werden. Diese Unterschiede bezüglich des Gradings beim sekundär metastasierten Mammakarzinom waren statistisch signifikant ( $p=0,04$ ).

### **2.2.6. Überleben abhängig vom Metastasierungsmuster**

Das Metastasierungsmuster zeigte in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse in zwei Parametern einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. So hatten Patientinnen, die bei der ED nur Knochenmetastasen oder im Verlauf der Erkrankung keine Hirnmetastasen aufwiesen, eine signifikant bessere Überlebensprognose (Hazard Ratio=0,74;  $p=0,01$ ; bzw. Hazard Ratio=1,34;  $p=0,01$ ). Die detaillierte Auswertung ist Tabelle 35 zu entnehmen.

**Tabelle 35: Multivariate Cox-Regressionsanalyse bezüglich des prognostischen Einflusses des Metastasierungsmusters auf das Gesamtüberleben**

Metastasierung	Signifikanz	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Nur ossäre Metastasen bei ED (ja vs. nein)	0,007	0,736	0,590	0,919
Zerebral (ja vs. nein)	0,014	1,342	1,062	1,698
Hepatisch (ja vs. nein)	0,107	1,190	0,963	1,473
>= 4 Metastasen-lokalisierungen (ja vs. nein)	0,140	1,196	0,943	1,515

### 2.2.7. Überleben abhängig von der Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapie zeigte sich ebenfalls in der multivariaten Cox-Regression als bedeutsame Einflussgröße auf das Überleben. Patientinnen, die in der Erstlinientherapie eine endokrine Therapie erhielten, zeigten ein signifikant besseres Überleben (Hazard Ratio=0,54; p=0,002). Ebenso konnte bei Patientinnen, die eine HER2-gerichtete Therapie erhielten, ein signifikant besseres Überleben beobachtet werden (Hazard Ratio=0,45; p=0,009). Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 36 aufgeführt.

**Tabelle 36: Multivariate Cox-Regressionsanalyse bezüglich des prognostischen Einflusses der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben**

Erstlinientherapie	Signifikanz	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Chemotherapie (ja vs. nein)	0,247	1,255	0,854	1,845
HER2-gerichtete Therapie (ja vs. nein)	0,009	0,452	0,251	0,818
ET (ja vs. nein)	0,002	0,539	0,364	0,797

Bei Patientinnen mit einem HR-positiven und HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom konnte bei primär metastasierten Patientinnen im Falle einer endokrinen Therapie eine signifikant längere Überlebenszeit beobachtet werden (Hazard Ratio=0,33; p=0,005). Bei den sekundär metastasierten Patientinnen dieser Gruppe zeigte die endokrine

Therapie keinen statistischen Einfluss auf das Überleben ( $p > 0,05$ ; Tabelle 37).

**Tabelle 37: Multivariate Cox-Regressionsanalyse bezüglich des prognostischen Einflusses der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben in der Gruppe der HR-positiven und HER2-negativen Patientinnen**

Erstlinien- therapie	Primär metastasiertes Mammakarzinom				Sekundär metastasiertes Mammakarzinom			
	Signifikanz	Hazard Ratio	95% KI		Signifikanz	Hazard Ratio	95% KI	
			Unter- grenze	Ober- grenze			Unter- grenze	Ober- grenze
ET (ja vs. nein)	0,005	0,326	0,149	0,710	0,082	0,310	0,083	1,161

### 2.2.8. Überleben abhängig von der neo-/adjuvanten Therapie im nicht metastasierten Zustand des sekundär metastasierten Mammakarzinoms

Die Therapie im nicht metastasierten Stadium des im späteren Verlauf sekundär metastasierten Mammakarzinoms konnte als prognostische Einflussgröße identifiziert werden. In der multivariaten Cox-Regression hatten Patientinnen mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie ein schlechteres Überleben (Hazard Ratio=1,37;  $p=0,03$ ). Eine adjuvante endokrine Therapie war in der Berechnung keine signifikante Einflussgröße ( $p=0,42$ , Tabelle 38).

**Tabelle 38: Multivariate Cox-Regressionsanalyse bezüglich des prognostischen Einflusses der adjuvanten Systemtherapie auf das Gesamtüberleben der sekundär metastasierten Patientinnen**

Therapie	Signifikanz	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Neo-/adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)	0,025	1,366	1,041	1,792
Adjuvante endokrine Therapie (ja vs. nein)	0,416	0,894	0,683	1,171

### 2.2.9. Überleben abhängig vom Ansprechen im ersten Staging der Erstlinientherapie

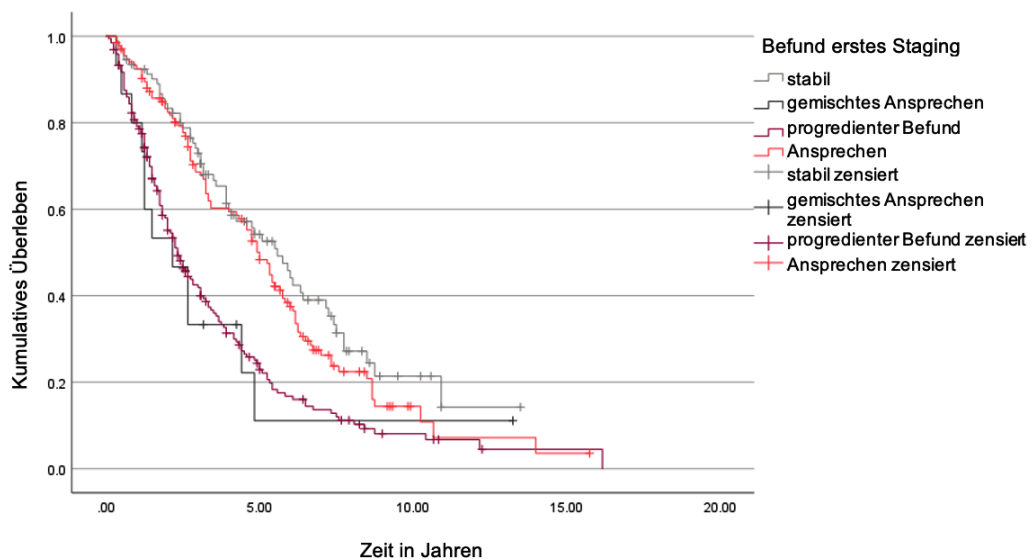
Das Therapieansprechen im Rahmen der ersten bildgebenden Staging-Untersuchung präsentierte sich als ein wesentlicher prognostischer Faktor. Patientinnen mit einem stabilen Befund (medianes Überleben: 5,58 Jahre;

95% KI: 4,36 bis 6,81 Jahre) oder Tumoransprechen (medianes Überleben: 5,00 Jahre; 95% KI: 4,36 bis 5,64 Jahre) zeigten ein signifikant längeres Gesamtüberleben als Patientinnen mit einem Tumorprogress (medianes Überleben: 2,33 Jahre; 95% KI: 1,88 bis 2,79 Jahre) oder einem gemischten Tumoransprechen (medianes Überleben: 2,17 Jahre; 95% KI: 0,83 bis 3,51 Jahre,  $p < 0,001$ ). Die detaillierte Auswertung ist in Tabelle 39 zusammengefasst und Abbildung 12 graphisch dargestellt.

**Tabelle 39: Medianes Gesamtüberleben in Jahren abhängig vom Befund in der ersten Staging-Untersuchung**

Befund der ersten Staging-Untersuchung	Anzahl	Medianes Überleben	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Stabil	94	5,583	0,623	4,362	6,805
Gemischtes Ansprechen	15	2,167	0,684	0,825	3,508
Progredienter Befund	198	2,333	0,232	1,878	2,788
Ansprechen	140	5,000	0,328	4,358	5,642
Gesamt	447	3,583	0,285	3,024	4,143

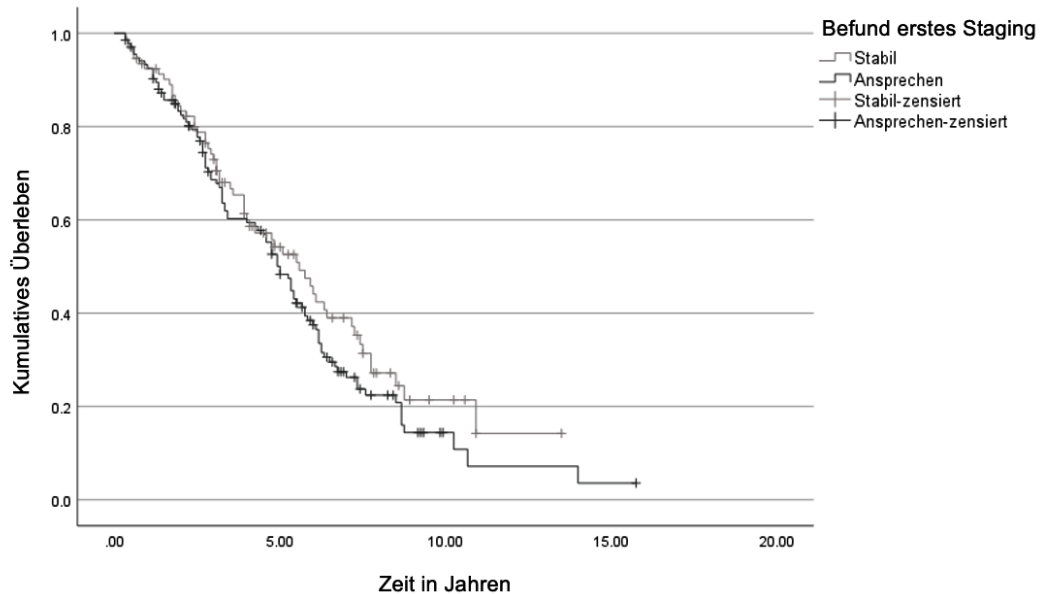
Log-Rank-Test:  $\text{Chi}^2=37,44$ ,  $p < 0,001$



**Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben aller Patientinnen abhängig vom Befund in der ersten Staging-Untersuchung**

Das mediane Überleben von Patientinnen mit einem stabilen Befund war mit 5,58 Jahre geringfügig länger als bei Patientinnen mit einem Tumoransprechen (5,00 Jahre). Es konnte zwischen diesen beiden

Patientengruppen kein signifikanter Unterschied im Überleben gezeigt werden ( $p=0,23$ ). Die grafische Darstellung zeigt Abbildung 13.



**Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben abhängig vom Stagingergebnis „stabil“ oder „Ansprechen“**

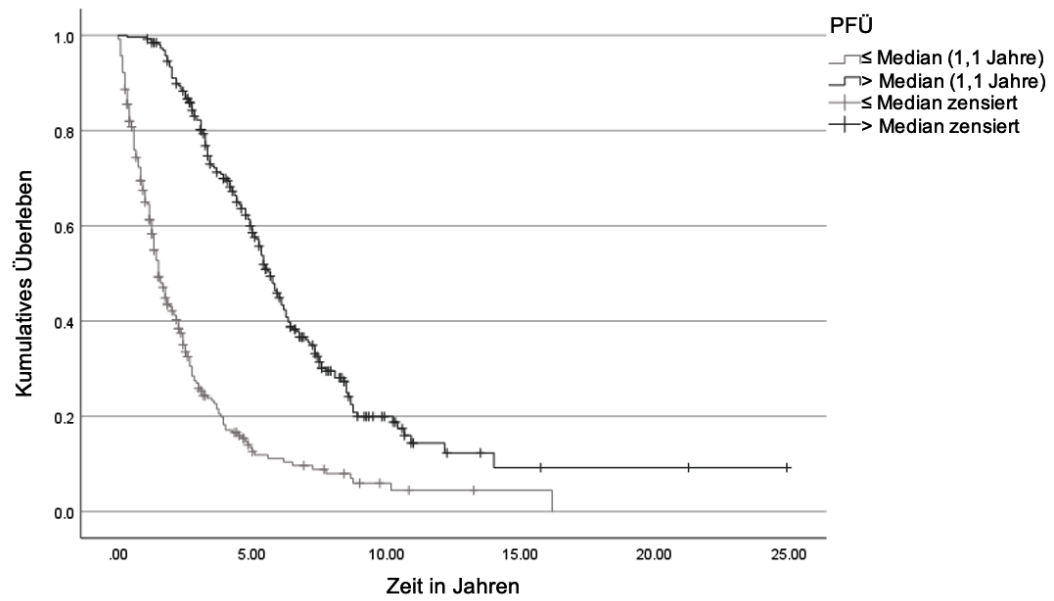
### 2.2.10. Überleben abhängig vom progressionsfreien Überleben im Rahmen der Erstlinientherapie

Das PFÜ im Rahmen der Erstlinientherapie stellte sich als signifikanter prognostischer Faktor dar. Patientinnen mit einem PFÜ größer dem Median wiesen ein signifikant besseres medianes Überleben auf (5,67 Jahre; 95% KI: 5,21 bis 6,12 Jahre) als Patientinnen mit einem PFÜ kleiner dem Median (1,5 Jahre; 95% KI: 1,27 bis 1,73 Jahre,  $p<0,001$ ). Die Auswertung ist in Tabelle 40 und Abbildung 14 dargestellt.

**Tabelle 40: Medianes Gesamtüberleben in Jahren abhängig vom PFÜ im Rahmen der Erstlinientherapie**

Gruppierung	Anzahl	Medianes Überleben	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
PFÜ ≤ Median	253	1,500	0,119	1,266	1,734
PFÜ > Median	81	5,667	0,232	5,213	6,120
Gesamt	334	3,417	0,234	2,958	3,875

Log-Rank-Test:  $\text{Chi}^2=151,612$ ;  $p < 0,001$



**Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben abhängig vom PFÜ kleiner oder gleich dem Median vs. größer dem Median**



## V. DISKUSSION

Das Ziel dieser Studie war die Identifizierung und Analyse prognostischer Faktoren für das primär und sekundär metastasierte Mammakarzinom. In der Literatur finden sich mitunter stark variierende Studienergebnisse, welche auch abhängig von der Länge der Beobachtungszeit, den erhobenen klinischen Parametern, dem Studiendesign und der statistischen Auswertung sind. Im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien (Dawood et al. 2010, den Brok et al. 2017) konnten wir keinen signifikanten Überlebensunterschied zwischen den primär und sekundär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen finden. Im Einklang mit Lobbezoo et al. und Largillier et al. war in unserem Kollektiv das metastasenfreie Überleben (MFÜ) ein wichtiger prognostischer Marker (Largillier et al. 2008, Lobbezoo et al. 2015). So zeigten Patientinnen mit einem sekundär metastasierten Mammakarzinom und einem MFÜ von mehr als zwei Jahren ein ähnlich langes Gesamtüberleben wie primär metastasierte Patientinnen. Patientinnen mit einem MFÜ von weniger oder gleich zwei Jahren hingegen zeigten ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben als primär metastasierten Patientinnen. Als weitere prognostisch günstige Faktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnten wir folgende Faktoren identifizieren: 1. ein hochpositiver Progesteronrezeptor (PR) (>20%) unter den primär metastasierten Patientinnen, 2. ein positiver HER2-Rezeptorstatus, sowie 3. ein positiver Hormon- und negativer HER2-Rezeptorstatus unter den sekundär metastasierten Patientinnen, 4. ein Fehlen von zerebralen Metastasen, 5. eine rein ossäre Metastasierung bei der Erstdiagnose (ED), 6. eine endokrine oder Anti-HER2 gerichtete Erstlinientherapie, 7. das Fehlen einer adjuvanten Chemotherapie unter den sekundär metastasierten Patientinnen, 8. ein Ansprechen oder stabiler Befund im ersten Staging und 9. ein progressionsfreies Überleben (PFÜ) unter der Erstlinientherapie länger als 1,1 Jahre. Es erfolgt nun eine detaillierte Einordnung unserer Ergebnisse in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext.

## 1. Patientenkollektiv

Das mediane Alter bei ED eines Mammakarzinoms wird vom Robert Koch-Institut (RKI) mit 64 Jahren angegeben (Koch-Institut und e.V. 2019). Hierbei erfolgt keine Unterscheidung zwischen metastasiertem oder nicht metastasiertem Mammakarzinom. Fietz et al. beschreiben in ihrem Patientenkollektiv von 1395 Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom ein medianes Erkrankungsalter von 58,2 Jahren (Fietz et al. 2017). Dawood et al. geben ein medianes Alter von 52 bzw. 50 Jahren je nach Metastasierungszeitpunkt an (Dawood et al. 2010). Largillier et al. und Marshall et al. beschreiben ein medianes Alter von 57,8 Jahren (Largillier et al. 2008) bzw. 63 Jahren (Marshall et al. 2017). Das mediane Alter in unserem Kollektiv bei ED der Metastasierung beträgt 59,92 Jahre und entspricht demnach der in der Literatur beschriebenen Altersverteilung. Eine deutliche Abweichung ist jedoch zu den bereits oben genannten Daten des RKI mit einem medianen Erkrankungsalter von 64 Jahren zu beobachten, welches etwa vier Jahre nach dem Erkrankungsalter unserer Ergebnisse liegt. Dies kann ein Hinweis sein, dass Frauen mit einem metastasierten Mammakarzinom insgesamt früher erkranken. Besonders eindrücklich ist diese Annahme in der Gruppe der sekundär metastasierten Patientinnen, welche nach unserer Auswertung mehr als 12 Jahre früher im Vergleich zu den Daten des RKI erkranken. Demnach liegt die Vermutung nahe, dass Frauen mit einem jungen Erkrankungsalter eines Mammakarzinoms ein höheres Risiko zur Metastasierung aufweisen.

Bezüglich des Menopausenstatus wird in der Literatur ein besseres Überleben für prämenopausale Patientinnen unabhängig vom Metastasierungszeitpunkt und immunohistochemischen (IHC)-Subtyp des metastasierten Mammakarzinoms beschrieben (Dawood et al. 2010, Vu Hong et al. 2019). In unserer Studie zeigte sich bezüglich des PFÜ kein signifikanter Unterschied zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen, numerisch war dies bei postmenopausalen Patientinnen sogar geringfügig länger (14 Monate vs. 13 Monate). Im Rahmen der oben genannten Studie wurden deutlich mehr Patientinnen analysiert, sodass unser verfehltes Signifikanzniveau in einer zu kleinen Fallzahl begründet sein kann. Insgesamt ist die Aussagekraft allerdings eingeschränkt, solange

keine Stratifizierung hinsichtlich anderer Einflussgrößen wie z.B. IHC-Subtypen oder auch Metastasierungszeitpunkten vorgenommen werden. Diese Variablen haben einen Einfluss auf das Überleben und sollten daher für eine höhere Aussagekraft in beiden Gruppen prä- wie postmenopausal gleichverteilt sein.

## **2. Primäre vs. sekundäre Metastasierung (Metastasierungszeitpunkt)**

Der Metastasierungszeitpunkt wird in der Literatur als ein wichtiger prognostischer Faktor beschrieben. In vielen Studien weisen Frauen mit einem primär metastasierten Mammakarzinom ein signifikant besseres Überleben gegenüber Frauen mit einem sekundär metastasierten Mammakarzinom auf. Dawood et al. beschreiben einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem medianen Überleben bei primärer und sekundärer Metastasierung ( $p < 0,0001$ ; Dawood et al. 2010). Auch Malmgren et al. konnten einen statistisch signifikanten Unterschied im medianen Überleben zwischen primär und sekundär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen erkennen ( $p < 0,001$ ; Malmgren et al. 2018). Zu den gleichen Erkenntnissen kamen den Brok et al. mit einem signifikant höheren medianen Überleben für primär metastasierte Patientinnen (31 Monate) gegenüber den sekundär metastasierten Patientinnen mit einem Überleben von 20 Monaten ( $p < 0,001$ ; den Brok et al. 2017). Die Ergebnisse von Marshall et al. und Lobbezzo et al. hingegen zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich des medianen Überlebens zwischen primär und sekundär metastasierten Patientinnen (Lobbezzo et al. 2015, Marshall et al. 2017). In der Studie von Lobbezzo et al. wurden jedoch Patientinnen mit einem sekundär metastasierten Mammakarzinom bezüglich des MFÜ weiter unterteilt. Zwischen dem primär und sekundär metastasierten Mammakarzinom mit einem MFÜ unter 2 Jahren konnte hierbei nun ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des medianen Überlebens mit einem medianen Überlebensvorteil für das primär metastasierte Mammakarzinom beobachtet werden (29,4 vs. 9,1 Monate,  $p < 0,001$ ) (Lobbezzo et al. 2015). Largillier et al. zeigten bei ihren Untersuchungen von sekundär metastasierten Mammakarzinom-

Patientinnen ebenfalls einen signifikanten Unterschied im Überleben abhängig vom MFÜ. So wiesen Patientinnen mit einem MFÜ von weniger als zwei Jahren ein medianes Überleben von 12 Monaten, Patientinnen mit einem MFÜ von zwei bis fünf Jahre ein medianes Überleben von 24 Monaten und Patientinnen mit einem MFÜ von über fünf Jahren ein medianes Überleben von 34 Monaten auf ( $p < 0,0001$ ; Largillier et al. 2008).

Bei den Patienten unserer Studie konnte ein medianes Gesamtüberleben von 3,4 Jahren beobachtet werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben zwischen primär und sekundär metastasierten Patientinnen wurde nicht beobachtet. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit einem primär metastasierten Mammakarzinom, sekundär metastasierten Mammakarzinom mit einem MFÜ von mehr oder gleich zwei Jahren und einem sekundär metastasierten Mammakarzinom mit einem MFÜ von weniger als zwei Jahren ( $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse bezüglich des PFÜ abhängig vom Metastasierungszeitpunkt erreichten hingegen nicht das Signifikanzniveau. Im Kontext der aufgeführten Literatur sind die Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens im untersuchten Kollektiv repräsentativ, wobei in manchen Studien ein kürzeres Gesamtüberleben beobachtet wurde (Largillier et al. 2008, Lobbezoo et al. 2015, den Brok et al. 2017, Marshall et al. 2017). Dieser tendenzielle Unterschied lässt sich mitunter durch das unizentrische Design unserer Studie an einer Universitätsklinik in der Bundesrepublik Deutschland begründen. Hier erfolgt in der Regel eine leitliniengerechte Therapie oder ein Studieneinschluss für eine Therapie mit noch nicht zugelassenen Medikamenten. Des Weiteren reicht der Rekrutierungszeitraum unserer Studie bis ins Jahr 2016 zurück. Zudem wurde der Verlauf der Patientinnen bis ins Jahr 2020 nachverfolgt. Die oben genannten Studien hatten einen Rekrutierungszeitraum von 2000 bis maximal 2011, sodass mit unserer Studie eine aktuellere Datenlage präsentiert wird und somit unsere Ergebnisse eine verbesserte Prognose widerspiegeln könnten. Weiterhin ist anzumerken, dass sowohl Malmgren et al. als auch Marshall et al. unter den sekundär metastasierten Patientinnen signifikant häufiger ein triple-negatives Mammakarzinom (TNBC) beobachteten (23% zu 11% und 20,6% zu 10,9%). Diese Erkenntnis konnten wir in unserem Kollektiv auch

signifikant zeigen (15,4% zu 8,6% und  $p=0,0125$ ). Jedoch wurden in unserem Studienkollektiv insbesondere unter den sekundär metastasierten Patientinnen insgesamt weniger TNBC beobachtet. Für das Verfehlen eines signifikanten Überlebensunterschied zwischen primär und sekundär metastasierten Patientinnen kann daher die im Vergleich zur Literatur günstigere Tumorbiologie der sekundär metastasierten Patientinnen in unserem Kollektiv als Ursache aufgeführt werden. Eine Diskussion unserer Ergebnisse entsprechend dem IHC-Subtyp erfolgt gesondert unter Abschnitt 4 der Diskussion.

Die Ergebnisse dieser Studie bezüglich des MFÜ stehen ebenfalls im Einklang mit der aktuellen Literatur. Das deutlich schlechtere Gesamtüberleben für Patientinnen mit einem sekundär metastasierten Mammakarzinom und einem MFÜ von weniger als zwei Jahren lässt sich zum einen durch eine präexistente oder eine durch Vortherapien erworbene Therapieresistenz erklären. Ein weiterer in der Literatur angegebener prognostischer Faktor ist der HR-Status. So wurde bereits beschrieben, dass Patientinnen der Subgruppe eines HR-negativen Mammakarzinoms häufiger frühsekundär metastasieren als Patientinnen der Subgruppe eines HR-positiven Mammakarzinoms (Kennecke et al. 2010, Lobbezoo et al. 2013). Diese Erkenntnisse vorangegangener Studien konnten wir in unserer Studie bestätigen. Einzig die Patientinnen mit einem metastasierten TNBC zeigten im Median ein MFÜ von weniger als 2 Jahren. Die deutlich schlechtere Prognose des frühsekundär metastasierten Mammakarzinoms kann somit auch in einem eher ungünstigen immunhistochemischen Subtyp begründet liegen. Lobbezoo et al. zeigten allerdings bei ihrer Untersuchung, dass auch nach Adjustierung des HR-Status der Überlebensunterschied zwischen primär und frühsekundär metastasierten Patientinnen bestehen bleibt (Lobbezoo et al. 2015). Bei allen Berechnungen der Überlebenswahrscheinlichkeit muss jedoch beachtet werden, dass sich diese im Verlauf der letzten 30 Jahre verändert hat. So beschreiben Malmgren et al. eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit für primär metastasierte Patientinnen während für sekundär metastasierte Patientinnen eine Verschlechterung der Überlebenswahrscheinlichkeit beobachtet wurde (Malmgren et al. 2018). Als mögliche Ursachen führen

die Autoren eine über die Jahre steigende Anzahl an TNBC und abnehmende Anzahl an HER2-positiven Fällen unter den sekundär metastasierten Patientinnen sowie eine aggressivere Erstlinientherapie auf. In unserem Kollektiv wurde keine Adjustierung bezüglich des Jahres der ED vorgenommen, wodurch ein mögliches Bias entstehen könnte. Zusammenfassend kann jedoch unabhängig von der Adjustierung das MFÜ als ein wichtiger prognostischer Faktor des metastasierten Mammakarzinoms bezeichnet werden.

### **3. Histologischer Subtyp und Grading**

Der histologische Subtyp wird in der aktuellen Literatur oftmals lediglich in invasiv duktal/NST, invasiv lobulär und anderen Subtypen unterschieden. Das invasiv duktale und invasiv lobuläre Mammakarzinom machen dabei gemeinsam mehr als 80% der Fälle aus (Lakhani et al. 2012). In der Literatur wird kein signifikanter Einfluss des histologischen Subtyps auf das Überleben beschrieben. Dawood et al. unterscheiden hierbei nur zwischen zwei Subtypen (invasiv duktal und andere Subtypen) und zeigten auch hier keinen signifikanten Unterschied im Überleben (Dawood et al. 2010). Auch Marshall et al. konnten keinen signifikanten Einfluss der histologischen Subgruppen invasiv duktal, invasiv lobulär und anderen Subtypen auf das Überleben feststellen (Marshall et al. 2017).

In beiden Subgruppen unserer Studie (primär und sekundär metastasiert) bildete das invasiv duktale Mammakarzinom die größte Gruppe (72,4% und 81,6%) und deckt sich somit mit den Ergebnissen der oben genannten aktuellen Literatur. Auch war unter den primär metastasierten Patientinnen der Subtyp invasiv lobulär signifikant häufiger vertreten als unter den sekundär metastasierten Patientinnen ( $p=0,002$ ). Diese Beobachtung steht ebenfalls im Einklang mit den Ergebnissen von Marshall et al. (Marshall et al. 2017). Somit decken sich die Ergebnisse unserer Studie mit der aktuellen Literatur und das untersuchte Patientenkollektiv kann für die Aufteilung des histologischen Subtyps als repräsentativ angesehen werden. Auch nach Auswertung der Daten unserer Studie zeigte sich weder bezüglich des PFÜ noch bezüglich des Gesamtüberlebens ein signifikanter Unterschied zwischen den histologischen Subtypen. Zusammenfassend

kann somit davon ausgegangen werden, dass der histologische Subtyp keinen konkreten Einfluss auf das Überleben des metastasierten Mammakarzinoms hat.

Das Tumorigradung ist ein seit langem gut beschriebener prognostischer Marker für das Überleben beim Mammakarzinom (Elston und Ellis 1991). Für das Mammakarzinom insgesamt konnte Rakha et al. in ihrem Review eine gute Differenzierung (G1) in 11-38%, eine mittlere Differenzierung (G2) in 37-49% und eine schlechte Differenzierung (G3) in 19-46 % aller 40 000 Fälle beobachten (Rakha et al. 2010). In der aktuellen Literatur über das metastasierte Mammakarzinom ist die Gruppe G1 in vielen Studien unterrepräsentiert. So berichten Dawood et al. nur von einem G1-Anteil von 4,6 % unter den primär bzw. 2,8 % unter den sekundär metastasierten Patientinnen (Dawood et al. 2010), Marshall et al. von lediglich 10,5 % unter allen metastasierten Patientinnen (Marshall et al. 2017), den Brok et al. von 6,4% (den Brok et al. 2017) und Malmgren et al. von 3% unter den primär und 4% unter den sekundär metastasierten Patientinnen (Malmgren et al. 2018). Entsprechend den allgemeinen Erwartungen haben in der aktuellen Literatur Patientinnen mit einem G1 und G2 metastasierten Mammakarzinom ein besseres Überleben als Patientinnen mit einem G3-Tumor (Dawood et al. 2010, Marshall et al. 2017). In unserer Studie zeigte sich das Grading G1 ebenfalls deutlich unterrepräsentiert mit lediglich 2,4% der primär metastasierten, und 2,8% der sekundär metastasierten Mammakarzinome. In der Subgruppe der sekundär metastasierten Patientinnen zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben für G3-Tumore im Vergleich zur G1- und G2-Gruppe ( $p=0,04$ ). Dieser Trend konnte auch für die Subgruppe des primär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen beobachtet werden. Jedoch wurde für diese Gruppe das Signifikanzniveau nicht erreicht ( $p=0,16$ ). Diese fehlende statistische Signifikanz in der Subgruppe der primär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen bezüglich des Gradings ist womöglich mit der geringeren Fallzahl in dieser Subgruppe zu begründen (G1: 5 Fälle, G2: 89 Fälle, G3: 118 Fälle). Die Ergebnisse veranlassen zu der Annahme, dass Patientinnen mit einem G1-Mammakarzinom ein geringes Metastasierungsrisiko aufgrund der deutlichen Unterrepräsentation dieser Grading-Gruppe in

allen Studien haben. Das Tumorigradung als bekannter prognostischer Marker aller Karzinome kann aber auch eingeschränkt als prognostischer Faktor des metastasierten Mammakarzinoms verwendet werden.

#### **4. Immunhistologischer Subtyp**

Der immunhistochemische Subtyp wird in der Literatur als wichtiger prognostischer Faktor beschrieben. Dawood et al. gaben ein signifikant längeres Überleben für Patientinnen mit einem HR-positiven metastasierten Mammakarzinom im Vergleich zu Patientinnen mit einem HR-negativen metastasierten Mammakarzinom an ( $p < 0,01$ ; Dawood et al. 2010). Auch die Ergebnisse von Largillier et al. zeigten ein signifikant verbessertes medianes Überleben für HR-positive metastasierte Mammakarzinom-Patientinnen im Vergleich zu HR-negativen Mammakarzinom-Patientinnen ( $p < 0,0001$ ; Largillier et al. 2008). In der oben genannten Studie von Largillier et al. bestand jedoch keine signifikante Überlebensdifferenz zwischen HER2-positiven und HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen. In einer weiteren Studie von Marshall et al. wurde ein signifikant schlechteres Überleben für Patientinnen mit einem metastasierten TNBC im Vergleich zu Patientinnen mit einem HR-positiven metastasierten Mammakarzinom postuliert ( $p < 0,01$ ; Marshall et al. 2017). Press et al. berechneten für ihre Untersuchung von primär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen eine signifikant höhere Sterblichkeit für TNBC-Patientinnen ( $p < 0,001$ ; Press et al. 2017). Zudem konnten Press et al. eine signifikant niedrigere Sterblichkeit für HR-positive/HER2-positive Mammakarzinom-Patientinnen im Vergleich zu HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom-Patientinnen feststellen ( $p < 0,001$ ). Lobbezoo et al. konnten für das HR-positive Mammakarzinom im Vergleich zum HR-negativen Mammakarzinom ebenfalls ein signifikant besseres Überleben nachweisen ( $p < 0,0001$ ; Lobbezoo et al. 2015). Zusätzlich beobachteten sie einen signifikanten Einfluss des HER2-Status auf das Überleben mit einer besseren Prognose für die HER2-positive Gruppe ( $p = 0,003$ ). Den Brok et al. zeigten für Patientinnen mit einem primär metastasierten Mammakarzinom ein signifikant besseres Überleben, welches sowohl in der Gruppe der HR-positiven/HER2-negativen Patientinnen (23 vs. 34 Monate;  $p < 0,01$ ), der HER2-positiven Patientinnen (15 vs. 29 Monate;  $p < 0,01$ ) als



auch in der Gruppe der TNBC Patientinnen (8 vs. 11 Monate;  $p=0,02$ ) nachgewiesen wurde (den Brok et al. 2017). Chang et al. demonstrierten mit den Ergebnissen ihrer Studie, dass eine PR-Negativität zu einem signifikant schlechteren Überleben mit einem medianen Gesamtüberleben von 24,7 Monaten bei PR-Positivität gegenüber 13 Monaten bei PR-Negativität führt ( $p<0,01$ ; Chang et al. 2003).

In dem Patientenkollektiv unserer Studie erkrankten Patientinnen am häufigsten an einem HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom. Dieses Erkenntnis steht in Einklang mit der Literatur (den Brok et al. 2017, Marshall et al. 2017, Malmgren et al. 2018). Weiterhin zeigte sich ein höherer Anteil an HER2-positiven Patientinnen unter den primär metastasierten Patientinnen, während unter den sekundär metastasierten Patientinnen ein höherer Anteil an TNBC-Patientinnen zu beobachten war. Die Ergebnisse bezüglich der TNBC-Patientinnen zeigten sich, analog zur aktuellen Literatur, statistisch signifikant ( $p=0,01$ ) (Malmgren et al. 2018, Marshall et al. 2017). Das Verteilungsmuster entspricht allerdings nicht in derselben Deutlichkeit der bereits oben zitierten Literatur. So wurden in unserem Kollektiv anteilig weniger TNBC-Patientinnen eingeschlossen.

Hinsichtlich des PFÜ in der Erstlinientherapie zeigte sich der immunhistochemische Subtyp unter den primär metastasierten Patientinnen nicht als signifikante Einflussgröße. Für das Gesamtüberleben wurde in der Gruppe der primär metastasierten Patientinnen jedoch ein hochpositiver PR-Status ( $\geq 20\%$ ) als positiver prognostischer Faktor identifiziert ( $p=0,004$ ). In unserer Studie konnten wir somit die prognostische Rolle des PR-Status bezüglich der aktuellen Literatur bestätigen (Chang et al. 2003). Ferner zeigten die Ergebnisse unserer Studie, dass nicht nur die Positivität des PR mit einem längeren Überleben einherging, sondern zudem die Höhe der Positivität. So zeigten Patientinnen mit einer PR-Positivität auf 20% und mehr der Tumorzellen ein längeres Überleben als jene Patientinnen mit einer Positivität auf nur 1-19% der Tumorzellen. Diese Beobachtung stärkt die Annahme, dass Patientinnen mit einem PR-positiven Mammakarzinom ein besseres Ansprechen auf eine endokrine Therapie haben und somit konsekutiv ein längeres Überleben aufweisen. Diese Annahme wurde bereits von Ravdin

et al. im Jahre 1992 proklamiert (Ravdin et al. 1992). Die Analysierung des PR-Status ist in der aktuellen Literatur nur geringfügig vertreten. Eine Verifizierung der oben beschriebenen Annahme im Rahmen von Studien mit hohen Fallzahlen wäre wünschenswert.

Neben dem PR-Status zeigte der IHC-Subtyp in dieser Studie jedoch abweichend zur Literatur für das primär metastasierte Mammakarzinom eine geringere prognostische Relevanz. Hierbei ist allerdings das oben bereits angesprochene Verteilungsmuster zu beachten. Unter den primär metastasierten Patientinnen wurden nur 16 Patientinnen mit TNBC eingeschlossen. Da insbesondere die Patientinnen mit TNBC in der sekundären Metastasierung ein signifikant schlechteres Überleben aufwiesen, kann die geringe Anzahl an beobachteten Fällen unter den primär metastasierten Patientinnen die Ursache für das Verfehlen des Signifikanzniveaus sein.

In der Gruppe der sekundären Metastasierung konnte, wie bereits erwähnt, bei Patientinnen mit einem TNBC ein signifikant kürzeres PFÜ und Gesamtüberleben gegenüber den Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen bzw. HER2-positiven Mammakarzinom beobachtet werden ( $p < 0,001$  und  $p < 0,001$ ). Dies spiegelte sich auch in der Progressions- und Sterbewahrscheinlichkeit wider, welche für Patientinnen mit TNBC am signifikant höchsten ( $p < 0,001$  und  $p < 0,001$ ) und für Patientinnen mit HER2+ Mammakarzinom am geringsten ( $p = 0,63$  und  $p = 0,19$ ) waren. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der anfangs aufgeführten Literatur (Dawood et al. 2010, Marshall et al. 2017, Press et al. 2017). Im Unterschied zu Lagillier et al. konnten wir wie auch Press et al. und Lobizzo et al. ein längeres Überleben für Patientinnen der Gruppe mit HER2-positivem Mammakarzinom zeigen (Largillier et al. 2008, Lobbezoo et al. 2015, Press et al. 2017). Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind am ehesten durch die Rekrutierungszeiträume zu erklären. Das Überleben der HER2-positiven Mammakarzinom-Patientinnen wurde durch die Einführung der HER2-gerichteten Therapie 2000 deutlich verbessert (Vogel et al. 2002, Piccart-Gebhart et al. 2005). Largillier et al. schlossen Patientinnen bereits ab 1975 in ihrer Studie mit ein, während Press et al. und Lobizzo et al. Patientinnen erst ab 2010 bzw. 2007

untersuchten. In unserer Studie wurden Patientinnen ab 1993 evaluiert, somit ist unsere Studie eher mit den letztgenannten Studien zu vergleichen. Das deutliche längere Überleben der HER2-positiven sekundär metastasierten Patientinnen im Vergleich zu den HR-positiven/HER2-negativen Patientinnen wird in der Patientengruppe der primär metastasierten Patientinnen nicht bestätigt. Hier kann die Expression des HR eine Rolle spielen. In unserer Studie wurden die HER2-positiven Patientinnen unabhängig von ihrem HR-Status aufgrund der Fallzahl zusammengefasst. Press et al konnten allerdings zeigen, dass nur die HR-positiven/HER2-positiven, nicht aber die HR-negativen/HER2-positiven Patientinnen eine signifikant geringere Sterbewahrscheinlichkeit im Vergleich zu den HR-positiven/HER2-negativen Patientinnen hatten (Press et al. 2017). Somit ist neben der zusätzlichen Auswertung des HR-Status insbesondere für den Parameter HER2-Status für zukünftige Untersuchungen eine zeitliche Adjustierung zu empfehlen, um einen möglichen Bias auszuschließen.

Einen signifikanten Einfluss des Metastasierungszeitpunkts in den einzelnen IHC-Subgruppen konnte nach Auswertung unserer Ergebnisse im Gegensatz zu den Ergebnissen von den Brok et al. nicht festgestellt werden (den Brok et al. 2017). Jedoch wurde speziell beim medianen PFÜ und dem Gesamtüberleben der TNBC-Patientinnen deutliche Differenzen mit nur geringer Verfehlung des Signifikanzniveaus beobachtet. Demnach soll auf diese Analyse genauer eingegangen werden. In unserer Studie zeigten TNBC-Patientinnen mit einer primären Metastasierung ein deutlich längeres medianes PFÜ und Gesamtüberleben als Patientinnen mit einer sekundären Metastasierung (12 vs. 6 Monate;  $p=0,05$  bzw. 1,8 vs. 0,9 Jahre;  $p=0,34$ ). Diese Beobachtung deckt sich mit der oben zitierten Literatur. Diese Ergebnisse bestärken die Annahme, dass Malignome aufgrund einer Vortherapie durch klonale Evolution resistenter werden, da TNBC-Patientinnen mit einer sekundären Metastasierung in der nicht metastasierten Situation im Regelfall bereits eine Chemotherapie erhalten hatten. Wie bereits unter Abschnitt V 2. erwähnt, kann dieser Aspekt eine entscheidende Ursache für die schlechtere Prognose der frühsekundär metastasierten Patientinnen gegenüber den primär metastasierten

Patientinnen sein, da frühsekundär metastasierte Patientinnen häufiger eine TNBC-Erkrankung aufweisen. Es ist jedoch zu beachten, dass die untersuchte Anzahl an TNBC-Patientinnen in unserer Studie zu gering erscheint, um diese These final zu bestätigen. Auch bei Betrachtung der anderen IHC-Subgruppen wiesen Patientinnen mit einer primären Metastasierung ein längeres Überleben gegenüber Patientinnen mit sekundärer Metastasierung auf. Das Verfehlen des Signifikanzniveaus könnte in der zu geringen Fallzahl begründet sein. Weitere Studien mit höherer Fallzahl zu dieser Thematik wären hierfür zu empfehlen.

Bezüglich des MFÜ wird in der Literatur für HR negative Mammakarzinom-Patientinnen allgemein ein kürzeres MFÜ beschrieben (Kennecke et al. 2010). Lobbezoo et al. zeigten bei ihren Untersuchungen für TNBC-Patientinnen ein medianes MFÜ von weniger als 24 Monate, während für alle anderen Subtypen ein medianes MFÜ von gleich oder mehr als 24 Monaten angegeben wurde (Lobbezoo et al. 2013).

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen die Erkenntnisse von Lobbezoo et al. In unserem Patientenkollektiv zeigten ebenfalls die TNBC-Patientinnen das kürzeste MFÜ (1,75 Jahre), während die HR positiven Patientinnen und hier insbesondere die PR positiven Patientinnen das längste MFÜ (6,13 Jahre) aufwiesen. Die aktuelle Literatur liefert hinsichtlich des MFÜ im Zusammenhang mit IHC-Subtypen nur sehr spärliche Aussagen. Wie bereits unter Abschnitt V 2. dargestellt, geht die Verkürzung des MFÜ mit einer deutlichen Verschlechterung des Gesamtüberlebens einher. Demnach ist das MFÜ als ein gewichtiger prognostischer Marker anzusehen. Eine weitere Untersuchung der Einflussfaktoren des MFÜ erscheinen in der Zukunft erstrebenswert. Insbesondere der Einfluss einer weiter zunehmenden und spezifizierten adjuvanten Therapie wird in der Zukunft relevant werden. Die entscheidende Frage wird sein, ob durch eine Verlängerung des MFÜ mittels ausgedehnter adjuvanter Therapien der prognostische Wert des MFÜ erhalten bleibt. Eine weitere Option in der Zukunft wäre jedoch auch, dass aufgrund der klonalen Evolution und der damit erworbenen Therapieresistenz im Rahmen der ausgedehnten Vortherapie ein längeres MFÜ keinen Überlebensvorteil mehr bietet.

## 5. Metastasierungsmuster

Das Metastasierungsmuster wird in vielen Studien als wichtiger prognostischer Faktor beschrieben. Patientinnen mit einem bei ED nur ossär metastasierten Mammakarzinom zeigten hierbei ein signifikant besseres Überleben (Solomayer et al. 2000, Largillier et al. 2008, Lobbezoo et al. 2015, Leone et al. 2017, Marshall et al. 2017). So konnten Solomayer et al. in ihrer Studie ein signifikant schlechteres medianes Überleben für Patientinnen mit einer viszeralen Metastasierung im Vergleich zu Patientinnen mit einer nur ossären Metastasierung nachweisen ( $p < 0,001$ ; Solomayer et al. 2000). Zudem wurde in der Studie beobachtet, dass Patientinnen mit einer rein ossären Metastasierung signifikant häufiger an einem HR-positiven-Mammakarzinom ( $p < 0,001$ ) oder G1/G2-Mammakarzinom ( $p = 0,003$ ) erkrankt waren. Die Ergebnisse von Leone et al. bei einer Studie mit 9143 Patientinnen zeigten ein deutlich kürzeres medianes Gesamtüberleben für viszeral metastasierte Patientinnen im Vergleich zu nur ossär metastasierten Patientinnen ( $p < 0,001$ ; Leone et al. 2017). Das kürzeste mediane Überleben wurde hierbei im Einklang mit Largillier et al. für Patientinnen mit einer zerebralen Metastasierung festgestellt (Largillier et al. 2008). Leone et al. konnten ebenfalls nachweisen, dass eine steigende Anzahl der Metastasierungslokalisation mit einem signifikant schlechteren Überleben korreliert ( $p < 0,0001$ ; Leone et al. 2017). Zudem wurde in der Studie beschrieben, dass tripel-negative, HR-negative und HER2-positive Mammakarzinom-Patientinnen signifikant seltener Knochenmetastasen, jedoch häufiger Hirn-, Leber- oder Lungenmetastasen aufweisen (Leone et al. 2017). Auch Lobbezoo et al. bestätigten eine schlechtere Prognose für Patientinnen mit zerebraler ( $p = 0,001$ ) oder viszeraler Metastasierung ( $p < 0,001$ ) sowie für Patientinnen mit mehreren Metastasenlokalisationen im Vergleich zu rein ossär metastasierten Patientinnen ( $p < 0,0001$ ; Lobbezoo et al. 2015).

In unserer Studie wiesen 99,6% der primär und 100% der sekundär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen im Verlauf ihrer Erkrankung eine ossäre Metastasierung auf. Eine rein ossäre Metastasierung bei ED wurde bei 31,4% der primär und 32,7% der sekundär metastasierten Patientinnen beobachtet. Bezüglich der Metastasenlokalisation wurde am

häufigsten die ossäre Metastasierung beobachtet, gefolgt von einer hepatischen Metastasierung. Am dritthäufigsten zeigte sich im Verlauf eine pulmonale Metastasierung.

Die Ergebnisse unserer Studie decken sich weitestgehend mit den Ergebnissen der oben zitierten Literatur. Lediglich von der Literatur abweichend konnten wir bei Analyse des Einflusses des Metastasierungsmusters auf das PFÜ nur im Rahmen der ersten Therapielinie für eine „bone-only“ Metastasierung bei ED einen statistisch signifikanten Einfluss feststellen. Zudem konnte bezüglich des Überlebens in unserer Studie weder die hepatische noch die multiple Metastasierung hinsichtlich eines prognostischen Einflusses das Signifikanzniveau erreichen.

Zusammenfassend konnten allerdings die rein ossäre Metastasierung bei ED und die zerebrale Metastasierung als wichtigste prognostische Parameter bezüglich des Metastasierungsmusters identifiziert werden.

In der aktuellen Literatur sind nur wenige Studien zu finden, welche den Einfluss des Metastasierungsmusters unter primär und sekundär metastasierten Patientinnen untersuchen. Zudem analysierten viele Studien lediglich das Metastasierungsmuster im Rahmen der ED und stellten keine Berechnungen bezüglich eines prognostischen Einflusses eines zu einem späteren Zeitpunkt eintretenden Metastasierungsmusters an. In unserer Studie hingegen wurde der Einfluss einer rein ossären Metastasierung bei ED sowie die hepatische, zerebrale und multifokale Metastasierung im Verlauf der Erkrankung evaluiert. Somit besteht durch diese Untersuchungen die Möglichkeit, Patientinnen auch im Verlauf ihrer Erkrankung prognostische Parameter aufzuzeigen. Des Weiteren können diese Parameter in einem fortgeschrittenen Studium als Entscheidungshilfe dienen.

## **6. Erstlinientherapie**

Fietz et al. zeigten in einer prospektiven, deutschen Studie mit 1395 Patientinnen, welche von 2007 bis 2015 rekrutiert wurden, dass Patientinnen mit einem HR-positiven metastasierten Mammakarzinom bei

HER2-Negativität in 43% und bei HER2-Positivität in 27% der Fälle eine endokrine Erstlinientherapie erhielten (Fietz et al. 2017). Im Zeitraum von 2013 bis 2015 waren es sogar 52% aller HR-positiven/HER2-negativen Patientinnen. Wurden Patientinnen mit viszeralen Metastasen nicht berücksichtigt, erhielten 63% der HR+/HER2- Patientinnen eine endokrine Therapie (ET). Analog wurde bei 57% bzw. 73% der Patientinnen eine Chemotherapie durchgeführt. Zudem beschrieben die Autoren dieser Studie, dass 83% der HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen eine HER2-gerichtete Therapie erhielten. In Abhängigkeit des HR-Status wurde bei HER2-positiven Patientinnen bei HR-Positivität in 70% und bei HR-Negativität in 100% eine Chemotherapie durchgeführt. Alle Patientinnen mit einem metastasierten TNBC hingegen erhielten eine Chemotherapie. Eine große französische Studie mit 6265 Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs aus dem Jahr 2018, welche zwischen 2008 bis 2014 rekrutierte, konnte zeigen, dass eine endokrine Therapie im Vergleich zu einer Chemotherapie keine Differenz bezüglich des Überlebens aufwies (Jacquet et al. 2018). Auch im Studienkollektiv von Jacquet et al. erhielten 43,6% der HR+/HER2- Patientinnen eine endokrine Erstlinientherapie. Statler et al. postulierten, dass HR+/HER2+ Patientinnen unter einer endokrinen und HER2-gerichteten Therapie das beste Überleben aufweisen (Statler et al. 2019). Demnach war sowohl die Chemotherapie mit HER2-gerichteter Therapie wie auch eine nicht HER2-gerichtete Therapie der erstgenannten Therapieoptionen unterlegen.

Unsere Untersuchungsergebnisse weichen insbesondere in der Gruppe der HR-positiven/HER2-negativen Patientinnen deutlich von der oben zitierten Literatur ab. So erhielten in unserem Kollektiv 69,3% der primär und 62,1% der sekundär metastasierten Patientinnen eine endokrine Erstlinientherapie. Eine HER2-gerichtete Therapie wurde analog zur aktuellen Literatur ähnlich häufig bei HER2-positiven Patientinnen verabreicht. Ebenfalls deckte sich die Therapie der metastasierten TNBC-Patientinnen mit der aktuellen Literatur.

Weiterhin abweichend zur Literatur zeigten in unserer Studie HR-positiv/HER2-negativ primär metastasierte Patientinnen, die eine ET als

Erstlinientherapie erhielten, einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des PFÜ ( $p=0,004$ ) und Gesamtüberlebens ( $p=0,005$ ) gegenüber Patientinnen, die keine ET erhielten. Für die sekundär metastasierten Patientinnen wurde das Signifikanzniveau jedoch knapp verfehlt ( $p=0,36$  und  $p=0,08$ ).

Aufgrund der geringen Fallzahl von HER2-positiven Patientinnen, die keine HER2-gerichtete Therapie erhielten (jeweils 8 Fälle unter primär und sekundär metastasierten Patientinnen) wurde der Effekt der HER2-gerichteten Therapie nicht speziell unter den HER2-positiven Patientinnen beleuchtet. Es zeigte sich aber auch in unserer Analyse unter allen metastasierten BC-Patientinnen eine signifikant geringere Sterbewahrscheinlichkeit für Patientinnen, die eine HER2-gerichtete Therapie erhielten gegenüber denen die keine HER2-gerichtete Therapie erhielten ( $p=0,009$ ).

Insgesamt muss in der Betrachtung der Erstlinientherapie als prognostischer Marker jedoch bedacht werden, dass die Erstlinientherapie stark von dem IHC-Subtyp sowie der Tumorlast abhängig ist. Da in der Gruppe der tripel-negativen und HER2-positiven Patientinnen nur ein verschwindend geringer Anteil keine Chemo- bzw. HER2-gerichtete Therapie erhielt, war hier ein Einfluss der Erstlinientherapie nicht separat zu evaluieren.

In unserem Patientenkollektiv wurde unter den HR-positiven/HER2-negativen Patientinnen ein deutlich höherer Anteil an endokriner Therapie im Vergleich zur aufgeführten Literatur beobachtet. Die Gründe sind zum einen in der Aktualität unserer Daten mit einer Rekrutierung bis 2016 und Erhebung der Therapieverläufe bis 2020 zu sehen. Zum anderen ist auf die Unizentrität unserer Studien an einer deutschen Universitätsklinik hinzuweisen. Hierdurch ist anzunehmen, dass neue Therapieempfehlungen schneller in den klinischen Alltag transferiert werden, die Patientinnen leitliniengerecht behandelt werden und dies in einem besseren Überleben mündet (Vyas et al. 2021). In der leitliniengerechten Therapie könnte auch die Ursache für die deutlich höhere Sterbewahrscheinlichkeit bei primär metastasierten Patientinnen mit einem HR-positiven und HER2-negativen Mammakarzinom liegen, welche keine endokrine Therapie erhalten haben (Partridge et al. 2014, Cardoso et al. 2020). Bei konsequenter Umsetzung



der aktuellen Therapieempfehlung erhalten lediglich die HR-positiven und HER2-negativen Patientinnen keine endokrine Therapie, die sich in einer viszeralen Krise befinden und somit häufig auf Grund ihres Metastasierungsmusters ohnehin eine schlechtere Prognose aufweisen. Unsere Ergebnisse bestätigen in der Summe die bereits empfohlene endokrine Erstlinientherapie und zeigen, dass die Patientinnen, die aufgrund ihrer Tumorbiologie oder Tumorlast bzw. Metastasierungsmusters keine endokrine Therapie erhalten, eine schlechtere Prognose haben. Somit ist die alternativ verabreichte Therapie, wie zum Beispiel eine Chemotherapie, hier nicht als Kausalität für die schlechtere Prognose anzusehen, sondern vielmehr ist von einem Bias durch ein ungünstigeres Metastasierungsmuster bzw. einer höheren Tumorlast auszugehen. Insbesondere Untersuchungen mit Hinblick auf den Einfluss neuerer Therapien im Vergleich zu den Daten voriger Studien würden neue Erkenntnisse für die klinische Praxis liefern.

## **7. Adjuvante Therapie im nicht metastasierten Zustand**

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, richtet sich die Empfehlung bezüglich der systemischen Therapie im Sinne einer neo- und/oder adjuvanten Therapie nach dem IHC-Profil, Grading und TNM-Stadium des Tumors.

Es besteht die Annahme, dass eine Chemotherapie durch das Ausüben eines Selektionsdrucks den malignen Tumor insgesamt therapieresistenter werden lässt. Die Ursachen sind hierbei am ehesten durch die hiermit verbundene Selektion präexistent-resistenter Genotypen oder die Selektion der Tumorzellen mit einer erworbenen Therapieresistenz zu sehen (Shah et al. 2009, Kim et al. 2018). Aufgrund dessen könnte eine neo- oder adjuvante Chemotherapie in der nicht metastasierten Situation des sekundär metastasierten Mammakarzinoms das Überleben im metastasierten Zustand verschlechtern. Den Brok et al. begründen in ihrer Studie das bessere Überleben primär metastasierter Patientinnen im Vergleich zu sekundär metastasierten Patientinnen mit dem hohen Anteil der adjuvanten Chemotherapie unter den sekundär metastasierten Patientinnen (>60%) (den Brok et al. 2017). Die Autoren gehen somit von resistenteren Tumoren bei den sekundär metastasierten Patientinnen aus,

die eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Lobbezzo et al. zeigten, dass Patientinnen mit einem primär metastasierten Mammakarzinom ein besseres Überleben als Patientinnen mit einem frühsekundär metastasierten Mammakarzinom aufweisen (Lobbezzo et al. 2015). Dieser Unterschied blieb auch nach Exklusion der frühsekundär metastasierten Mammakarzinome, welche eine adjuvante Systemtherapie erhielten, statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ). Largillier et al. zeigten in ihrer Studie, dass Patientinnen mit (neo-) adjuvanter Chemotherapie ein signifikant schlechteres Überleben in der metastasierten Situation aufweisen als Patientinnen, die in der nicht metastasierten Situation keine Chemotherapie erhielten ( $p < 0,0001$ ; Largillier et al. 2008). Zudem wurde in dieser Studie beobachtet, dass bei Patientinnen mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie häufiger axilläre Lymphknotenmetastasen diagnostiziert werden. Es konnte daher nicht unterschieden werden, ob die erhaltene Chemotherapie oder der positive Lymphknotenstatus den größeren Einfluss auf das Überleben ausübte. Zu den gleichen Erkenntnissen gelangten Dawood et al., wobei in deren Studie lediglich 19% der sekundär metastasierten Patientinnen keine (neo-) adjuvante Chemotherapie erhielten (Dawood et al. 2010). Basierend auf ihren Ergebnissen gaben Chang et al. an, dass sowohl eine adjuvante Chemotherapie als auch eine adjuvante endokrine Therapie keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ausüben (Chang et al. 2003).

In unserem Patientinnenkollektiv erhielten 54% der sekundär metastasierten Patientinnen eine (neo-)adjuvante Chemotherapie und 57% eine adjuvante endokrine Therapie. Diese Ergebnisse entsprechen den Verteilungen von Largillier et al. und Lobbezzo et al. (Largillier et al. 2008, Lobbezzo et al. 2015). Eine geringfügige Abweichung von der Verteilung des Kollektivs bestand zu der Studie von Brok et al., da hier über 60% der Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie erhielten (den Brok et al. 2017). Zusammenfassend kann unser untersuchtes Kollektiv jedoch als repräsentativ angesehen werden. Auch wurde die adjuvante Therapie als ein prognostischer Faktor bestätigt. Eine adjuvante endokrine Therapie hatte in unserem Kollektiv keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben in der metastasierten Situation. Eine adjuvante Chemotherapie hingegen war mit einer signifikant schlechteren Prognose ab Metastasierung assoziiert

( $p=0,025$ ). Dieser Beobachtung bestärkt die oben genannte These, dass eine Chemotherapie selbst zu einer Verschlechterung der Prognose führt, sollte es trotz dieser zu einer Metastasierung kommen. Zum anderen könnte diese These jedoch auch dadurch erklärt werden, dass Patientinnen mit erhaltener adjuvanter Chemotherapie bereits an einem aggressiveren Tumorsubtyp erkrankt sind bzw. in einem fortgeschrittenen Tumorstadium die ED erhalten haben. Somit ist bei diesen Patientinnen von Beginn an trotz der Chemotherapie von einer schlechteren Überlebensprognose auszugehen. Wir analysierten daher in unserer Studie die (neo-) adjuvante Therapie je nach IHC-Subtyp. Hierbei zeigte sich, dass die HR+/HER2-Patientinnen unter den Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, den numerisch größten Anteil ausmachten (102 von insgesamt 167 Fällen). Es ist daher nicht anzunehmen, dass der Einfluss einer Chemotherapie nur durch ein Bias der ungünstigeren Tumorbiologie hervorgerufen wurde. Weiterführende Studien wären hinsichtlich dieser Differenzierung sinnvoll, allerdings bräuchte man hierzu eine Patientinnengruppe, die bei gleicher Tumorkonstellation im Frühstadium unterschiedlich behandelt wurde (mit oder ohne Chemotherapie). Eine solche Patientinnengruppe dürfte schwierig zusammenzustellen sein und müsste aus Patientinnen rekrutiert werden, die die Chemotherapie trotz einer Risikokonstellation abgelehnt haben. Der oben beschriebene differierende Anteil von Patientinnen mit erhaltener adjuvanter Chemotherapie kann mitunter als Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens aufgeführt werden. So weist ein höherer Anteil von Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie auf ein Patientenkollektiv in der Gruppe der sekundär metastasierten Patientinnen hin, die an einer weiter fortgeschrittenen Tumorerkrankung oder an einem aggressiven Tumortyp erkrankten. Hierbei könnte unter anderem die Ursache liegen, dass den Brok et al. im Vergleich zu den Ergebnissen von Lobizzo et al. ein besseres Überleben für Patientinnen mit einem primär metastasierten Mammakarzinom im Vergleich zu sekundär metastasierten Patientinnen gefunden haben (Lobizzo et al. 2015, den Brok et al. 2017).

## **8. Ansprechen im ersten Staging der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms**

Bei dieser Analyse stellt sich erneut die Frage, welchen Einfluss die klonale Evolution auf die Prognose einer metastasierten Patientin hat. In einer In-vitro-Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine kontinuierliche Therapie alle bezüglich des verwendeten Medikaments sensiblen Zellen eines Tumors absterben, während die resistenten Tumorzellen im Anschluss zu einem Progress führen (Gallagher et al. 2018). Die Autoren schlagen daher eine Therapie mit Dosisanpassung oder Therapiepausen vor, um eine bessere Tumorkontrolle zu generieren. Auch Gatenby und Brown empfehlen in ihrem Review Therapiepausen sowie dosisreduzierte Therapiemodelle zur besseren Tumorkontrolle (Gatenby und Brown 2020). Ein Transfer in den klinischen Alltag ist jedoch nicht trivial: In der klinischen Routine ist es in der Regel nicht möglich, den Anteil an therapiesensiblen und -resistenten Zellen im Therapieverlauf zu bestimmen, um somit als Therapieziel ein Gleichgewicht zwischen diesen beiden Zellgruppen aufrechtzuerhalten. Jedoch könnte am ehesten das Stagingergebnis „stabiler Befund“ als die im Sinne dieses Konzepts geforderte Tumorkontrolle angesehen werden. Somit ist insbesondere der prognostische Unterschied der Stagingergebnisse, die nicht in einer Therapieumstellung münden, interessant. Dies betrifft insbesondere die Befunde „stabil“, „Ansprechen“ und „gemischtes Ansprechen“. Ein Ansprechen könnte gemäß Gallagher et al. zu einer Zunahme der resistenten Zellen führen und somit insgesamt in einem kürzeren Überleben resultieren (Gallagher et al. 2018). Bei einem Progress im ersten Staging ist demnach der Tumor als resistent anzusehen, wodurch sich die Überlebensprognose verschlechtert. Dieser Aspekt wird im folgenden Kapitel diskutiert. Greenberg et al. postulierten, dass der geringe Anteil an Patientinnen mit Komplettremission des Tumors nach initialer Therapie ein überdurchschnittliches Gesamtüberleben zeigen (Greenberg et al. 1996). Unter der Annahme der klonalen Evolution würde diese Erkenntnis einen sensiblen Tumor implizieren, in dem keine Resistenzen vorliegen oder entstehen. Solomayer et al. gelangten in ihrer Studie mit 648 Patientinnen zu dem Ergebnis, dass Patientinnen mit ossären Metastasen signifikant

häufiger ein stabiles Stagingergebnis aufwiesen als viszeral metastasierte Patientinnen ( $p < 0,001$ ; Solomayer et al. 2000). Demnach konnte bei viszeral metastasierten Patientinnen häufiger ein Progress und Regress beobachtet werden ( $p < 0,001$ ). Hierdurch würde, unter der Annahme der bereits beschriebenen Theorie der klonalen Evolution, das längere Überleben der ossär metastasierten Patientinnen erklärt werden. Allerdings ist zu beachten, dass insbesondere computertomographisch zwischen einem ossären Ansprechen und stabilen Befund nur schwer unterschieden werden kann. Diese Tatsache sehen auch die Autoren als eine mögliche Fehlerquelle. Auch könnte sich der Überlebensvorteil durch die verschiedenen Tumorsubtypen erklären, die sich in einem unterschiedlichen Metastasierungsmuster manifestieren.

Bei der Auswertung unserer Patientengruppe zeigte der Großteil der Patientinnen einen progredienten Befund im ersten Staging, gefolgt von einem Ansprechen und einem stabilen Befund. Selten zeigte sich ein gemischtes Ansprechen. Das signifikant längste mediane PFÜ wurde bei Patientinnen mit einem stabilen Befund gefunden, gefolgt von Patientinnen mit einem Ansprechen und gemischtem Ansprechen ( $p < 0,001$ ). Diese Reihenfolge wurde ebenso für das Überleben insgesamt beobachtet ( $p < 0,001$ ). Der prognostische Unterschied zwischen Patientinnen mit einem stabilen Befund und Patientinnen mit einem Ansprechen im ersten Staging präsentierten sich allerdings statistisch nicht signifikant ( $p = 0,23$ ). Weitere klinische Studien, welche den prognostischen Einfluss des Ergebnisses des ersten Staging untersuchen, konnten in der aktuellen Literatur nicht gefunden werden. Unsere Ergebnisse stehen jedoch in Einklang mit der Theorie von Gallaher et al., dass Patientinnen mit einem stabilen Befund das längste Überleben zeigen (Gallaher et al. 2018). Weitere Studien mit prospektivem und multizentrischem Studienansatz sind notwendig, um diese Ergebnisse zu verifizieren. Hierbei wäre insbesondere interessant, ob der Trend bezüglich des längsten Überlebens für Patientinnen mit einem stabilen Befund im ersten Staging bei einer größeren Anzahl an Studienteilnehmerinnen und Stratifizierung nach Tumorbiologie bestätigt werden kann. Hiervon könnten wichtige klinische Implikationen abgeleitet werden. Wäre somit das Ziel einer antitumoralen Therapie nicht ein

Therapieansprechen, sondern ein stabiler Befund, wären Dosisreduktionen und Therapiepausen Teil der optimalen Therapie. Es handelt sich hierbei um Patientinnen, welche aufgrund der unheilbaren Erkrankung im Sinne einer palliativen Versorgung eine antitumorale Therapie erhalten. Daher würde eine spezifische Therapie mit systematischen und ärztlich verordneten Therapiepausen eine deutliche Steigerung der Lebensqualität nach sich ziehen. Da die Lebensqualität, eines der zentralen Therapieziele sein sollte, wären solche Untersuchungen klinisch höchst bedeutsam.

## **9. Einfluss des progressionsfreien Überlebens auf das Gesamtüberleben**

Wie bereits im vorigen Kapitel erwähnt, kann auch der Einfluss des PFÜ auf das Gesamtüberleben unter dem Aspekt der klonalen Evolution beleuchtet werden. So lässt ein rascher Progress auf einen resistenten Tumor schließen, welche unter Umständen durch die klonale Evolution im Rahmen der verschiedenen Therapielinien weiter an Resistenz gewinnt und somit ein kürzeres Überleben resultiert. Zudem kann das PFÜ als prognostischer Marker bereits sehr früh im Krankheitsverlauf als Einschätzung der Prognose fungieren. Es wurde bereits in mehreren Studien der Einfluss des PFÜ in sowohl der ersten wie auch der zweiten und dritten Therapielinie auf das Gesamtüberleben demonstriert. Petrelli und Barni stellten in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2014 fest, dass das PFÜ der Erstlinientherapie mit dem Gesamtüberleben korreliert und somit einen prognostischen Marker insbesondere für Patientinnen mit einer HER2-positiven Erkrankung bietet (Petrelli und Barni 2014). Auch Sherrill et al. konnten in ihrem systematischen Review resümieren, dass ein längeres PFÜ in den meisten Studien mit einem längeren Gesamtüberleben korreliert (Sherrill et al. 2008). In ihrem Model waren die Effekte der untersuchten prognostischen Faktoren auf das PFÜ stärker ausgeprägt als auf das Gesamtüberleben. Wurde allerdings ein prognostischer Effekt auf das PFÜ gezeigt, so konnte dieser Effekt auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens gezeigt werden (Sherrill et al. 2008). Li und Pan konnten die oben genannte Korrelation zwischen PFÜ und Gesamtüberleben nur für eine zielgerichtete Tumorthherapie des metastasierten Mammakarzinoms, wie die HER2-

gerichtete Therapie oder Therapie mit Thyrosinkinaseinhibitoren, finden (Li und Pan 2018). Burzykowski et al. hingegen konnten in ihrer Metaanalyse keinen Zusammenhang zwischen PFÜ und Gesamtüberleben beobachten und kamen daher zu dem Schluss, dass das PFÜ nicht zur Vorhersage des Gesamtüberlebens dient (Burzykowski et al. 2008). Jedoch ist anzumerken, dass in dieser Metaanalyse nur Studien eingeschlossen wurden, in denen Patienten eine Chemotherapie erhalten hatten. Auch Wilkerson und Fojo untersuchten in ihrem Review, inwieweit das PFÜ zur Vorhersage hinsichtlich des Gesamtüberlebens verwendet werden kann (Wilkerson und Fojo 2009). Dabei wurden Studien eingeschlossen, die Patientinnen mit unterschiedlichen soliden Tumoren enthielten. Auch die Autoren dieser Studie kamen analog zu Burzyowski et al. zu dem Ergebnis, dass sich das PFÜ nicht zur Vorhersage des Gesamtüberlebens eignet, da die Verlängerung des PFÜ zwar im gleichen Maße zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führt, dieser Effekt aber nach dem Absetzen der Therapie unmittelbar wegfällt (Wilkerson und Fojo 2009).

Nach Auswertung unseres Patientenkollektivs konnten wir einen prognostischen Einfluss des PFÜ auf des Gesamtüberleben zeigen. Patientinnen mit einem PFÜ über dem Median des gesamten Studienkollektivs zeigten ein längeres Überleben. Dieses Ergebnis war statistisch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) und der Unterschied im Gesamtüberleben ebenfalls deutlich (1,5 vs. 5,67 Jahre). Natürlich muss hierbei beachtet werden, dass das PFÜ selbst durch viele Faktoren beeinflusst wird. Hierbei ist unter anderem die Tumorbiologie und insbesondere in unserer Patientinnengruppe der Nachweis eines TNBC als signifikante Einflussgröße auf das PFÜ zu erwähnen. Es kann hier somit nicht nur von einem Einfluss der erworbenen Resistenz ausgegangen werden.

Es ist anhand unserer Ergebnisse durchaus möglich, Patientinnen bereits nach der ersten Therapielinie eine Einschätzung über den weiteren Verlauf ihrer Erkrankung zu geben. Unsere Ergebnisse bestätigen überdies die Ergebnisse der aktuellen Literatur (Sherrill et al. 2008, Petrelli und Barni 2014, Li und Pan 2018). Um auch in der Zukunft das PFÜ als prognostischen Faktor in die Therapieplanung und -steuerung

aufzunehmen, sind weitere große multizentrische und prospektive Studien (oder zumindest die retrospektive Analyse prospektiv erhobener Registerdaten) wünschenswert. Neue Erkenntnisse sind insbesondere für die Etablierung neuer zielgerichteter Therapieformen des metastasierten Mammakarzinoms unabdingbar.

## **10. Schlussfolgerung und Ausblick**

In dieser Studie konnten viele der bereits in der Literatur beschriebenen prognostischen Faktoren bestätigt und zudem auch weiterer Forschungsbedarf auf diesem Gebiet aufgezeigt werden. So sind weitere Untersuchungen hinsichtlich der Relevanz des Progesteronrezeptors in der Zukunft bedeutsam. Ebenso wäre die weitere Analysierung des Einflusses des Stagingergebnisses auf das Gesamtüberleben von Interesse. In unserer Studie wurde zudem ein Trend beobachtet, welcher Patientinnen mit einer stabilen Erkrankungssituation eine bessere Überlebensprognose gegenüber Patientinnen mit einem Therapieansprechen in Form von einer Tumorregression zuweist. Diesen Trend gilt es in weiteren Studien zu prüfen.

Sollte sich diese Beobachtung bei weiterführenden Studien bestätigen, könnte das Therapieziel einer metastasierten Patientin grundlegend geändert werden. Weitere Untersuchungen sollten sich überdies der Frage widmen, inwieweit sich die aktuelle Verbesserung der adjuvanten Therapie auf das Überleben im Rahmen einer späteren sekundären Metastasierung auswirkt. Wie bereits erwähnt, erhalten Patientinnen gemäß der aktuellen Leitlinienempfehlungen im nicht metastasierten Zustand je nach Rezidivwahrscheinlichkeit eine bereits ausgedehnte adjuvante Therapie. Zudem werden im Rahmen von Studien bereits zielgerichtete Therapien durchgeführt, die bisher nur der metastasierten Erkrankung vorbehalten waren. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass diese Therapien die Prognose der später sekundär metastasierten Patientinnen verschlechtern könnte.

Im Kontext der metastasierten Brustkrebserkrankung kann weiterhin keine konkrete Prognoseeinschätzung und Benennung der Überlebenszeit einer einzelnen Patientin erfolgen. Jedoch liefern die Ergebnisse unserer Studie



einen Beitrag zur besseren Prognoseabschätzung und können somit in der Therapie als wichtige Gesprächsgrundlage und Entscheidungshilfe herangezogen werden.

In der Zukunft sind weiterführende Auswertungen der bei uns behandelten metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen geplant, um zusätzliche Erkenntnisse für die prognostische Einschätzung und mögliche Behandlungskonsequenzen abzuleiten zu können.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Das Mammakarzinom ist weltweit das häufigste Karzinom der Frau. Hierbei ist insbesondere das metastasierte Mammakarzinom eine sehr heterogene Erkrankung, welche für die betroffene Frau oftmals keine Aussicht auf Heilung birgt. In diesem Zusammenhang ist es von essentieller Bedeutung die Therapie an die Erwartungen und Wünsche der Patientin anzupassen. Für diese Anpassung bedarf es einer ausreichenden Erfahrung und fundiertem Wissen hinsichtlich prognostischer Faktoren. Ziel dieser Arbeit war es, die prognostischen Faktoren des metastasierten Mammakarzinoms ausführlich zu evaluieren. Hierbei sollte insbesondere zwischen dem primär und sekundär metastasierten Mammakarzinom differenziert werden.

In einer retrospektiven Studie wurden insgesamt 538 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom untersucht. Die Patientinnen wurden in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar aufgrund dieser Erkrankung zwischen 1993 und 2020 behandelt. Es lag ein Krankheitsverlauf über mindestens ein Progressionsintervall oder bis zum Ableben vor. Als prognostische Faktoren wurden das Erkrankungsalter, Menopausenstatus, Metastasierungszeitpunkt, histologischer und immunhistologischer Tumorsubtyp, Tumorgrading, Metastasierungsmuster, Erstlinientherapie, neo-/adjuvante Therapie und das Therapieergebnis in der ersten Staging-Untersuchung analysiert.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine Vielzahl prognostisch relevanter Faktoren bei der Diagnose eines primär oder sekundär metastasierten Mammakarzinoms. Demnach wurden folgende Faktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens als prognostisch günstig identifiziert: 1. eine primäre Metastasierung, 2. ein metastasenfreies Überleben von mehr oder gleich zwei Jahren unter den sekundär metastasierten Patientinnen, 3. ein hochpositiver Progesteronrezeptor-Status unter den primär metastasierten Patientinnen, 4. ein positiver Hormonrezeptor- und negativer HER2-Status sowie 5. ein positiver HER2-Status unter den sekundär metastasierten Patientinnen, 6. ein Fehlen von zerebralen Metastasen bzw. 7. eine rein ossäre Metastasierung bei der Erstdiagnose (ED), 8. eine endokrine oder

HER2-gerichtete Erstlinientherapie, 9. das Fehlen einer adjuvanten Chemotherapie unter den sekundär metastasierten Patientinnen, 10. ein Ansprechen oder stabiler Befund im ersten Staging und 11. ein progressionsfreies Überleben (PFÜ) in der Erstlinientherapie länger als 1,1 Jahre. Diese Erkenntnisse stehen größtenteils im Einklang mit der aktuellen Literatur, jedoch ist eine hohe Varianz bei den bisherigen Studien zu beobachten. Auch wurde weiterer Forschungsbedarf bezüglich der Rolle des Progesteronrezeptors, sowie des Stagingbefundes identifiziert. Demnach werden weiterführende Studien zur Verifizierung der Ergebnisse dieser Studie empfohlen.

Auch wenn konkrete Angaben zur Prognose und Überlebenszeit bei einem Mammakarzinom weiterhin eine Herausforderung darstellen, können die Erkenntnisse dieser Studie als wertvolles Instrument bei zukünftigen Prognoseabschätzungen und Therapieentscheidungen dienen.

## VII. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Primäre und sekundäre Metastasierung im untersuchten Patientinnenkollektiv .....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 2: Metastasierungsmuster .....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für des PFÜ von ED auf 1. Progress der primär und sekundär metastasierten Patientinnen.....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 4: Übersicht des medianen PFÜ vom 1. bis 3. Progress: primär versus sekundär metastasiertes Mammakarzinom .....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für des PFÜ von ED auf den ersten Progress abhängig vom MFÜ unter den sekundär metastasierten Patientinnen .....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für des PFÜ vom ersten auf den zweiten Progress abhängig vom MFÜ unter den sekundär metastasierten Patientinnen .....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das PFÜ von der ED bis zum 1. Progress in Abhängigkeit der IHC-Subtypen für sekundär metastasierte Patientinnen .....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das PFÜ in Abhängigkeit des Befunds der ersten Staging-Untersuchung .....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben abhängig vom Metastasierungszeitpunkt .....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben der primär metastasierten Patientinnen, Progesteronrezeptor <math>\geq 20\%</math> vs. <math>&lt;20\%</math>.....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben abhängig vom IHC-Subtyp für sekundär metastasierten Patientinnen .....</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben aller Patientinnen abhängig vom Befund in der ersten Staging-Untersuchung .....</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben abhängig vom Stagingergebnis „stabil“ oder „Ansprechen“.....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben abhängig vom PFÜ kleiner oder gleich dem Median vs. größer dem Median .....</i>	<i>56</i>

---

<i>Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabelle 2: Erhobene Parameter.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 3: Verteilungsmuster nach histologischem Subtyp .....</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 4: Verteilungsmuster nach immunhistochemischem Subtyp .....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 5: Erstlinientherapie des HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinoms.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 6: Erstlinientherapie des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms .....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 7: Erstlinientherapie des tripel-negativen metastasierten Mammakarzinoms .....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 8: Neo- und adjuvante Therapie nach IHC-Subtyp .....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 9: Verteilungsmuster der Stagingbefunde.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 10: PFÜ in Monaten von ED bis zum ersten Progress abhängig vom Metastasierungszeitpunkt .....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 11: PFÜ in Monaten für den ersten auf den zweiten Progress („Zweite Therapielinie“) abhängig vom Metastasierungszeitpunkt .....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 12: PFÜ in Monaten für den zweiten auf den dritten Progress („Dritte Therapielinie“) abhängig vom Metastasierungszeitpunkt .....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 13: PFÜ in Monaten von ED bis zum ersten Progress abhängig vom MFÜ unter den sekundär metastasierten Patientinnen.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 14: PFÜ in Monaten vom ersten bis zum zweiten Progress („Zweite Therapielinie“) abhängig vom MFÜ unter den sekundär metastasierten Patientinnen .....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 15: PFÜ in Monaten vom zweiten Progress bis zum dritten Progress („Dritte Therapielinie“) abhängig vom MFÜ unter den sekundär metastasierten Patientinnen .....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 16: PFÜ in Monaten von der ED bis zum 1. Progress abhängig vom histologischen Subtyp .....</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 17: PFÜ in Monaten von der ED bis zum 1. Progress abhängig vom IHC-Subtyp, Log-Rank-Test: Primär metastasierte Patientinnen .....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 18: PFÜ von der ED bis zum 1. Progress abhängig vom IHC-Subtyp, Cox-Regressionsanalyse: Primär metastasierte Patientinnen .....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 19: PFÜ in Monaten von der ED bis zum 1. Progress abhängig vom IHC-Subtyp, Log-Rank-Test: Sekundär metastasierte Patientinnen .....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 20: PFÜ von der ED bis zum 1. Progress abhängig vom IHC-</i>	

<i>Subtyp, Cox-Regressionsanalyse: Sekundär metastasierte Patientinnen</i>	37
<i>Tabelle 21: PFÜ in Monaten von der ED bis zum 1. Progress abhängig vom Metastasierungszeitpunkt (primär vs. sekundär) für jeden IHC-Subtyp</i>	38
<i>Tabelle 22: PFÜ in Monaten abhängig vom Tumorgrading in der Gruppe der primär metastasierten Patientinnen</i>	39
<i>Tabelle 23: PFÜ in Jahren abhängig vom Tumorgrading in der Gruppe der sekundär metastasierten Patientinnen</i>	39
<i>Tabelle 24. PFÜ abhängig vom Metastasierungsmuster für alle Patientinnen</i>	40
<i>Tabelle 25: Multivariante Cox-Regressionsanalyse bzgl. des prognostischen Einflusses der adjuvanten Therapie auf der PFÜ der sekundär metastasierten Patientinnen</i>	41
<i>Tabelle 26: PFÜ in Monaten abhängig vom Befund in der ersten Staging-Untersuchung für alle Patientinnen</i>	42
<i>Tabelle 27: Medianes Gesamtüberleben in Jahren abhängig vom Metastasierungszeitpunkt</i>	44
<i>Tabelle 28: Medianes Gesamtüberleben in Jahren anhängig vom histologischen Subtyp und dem Metastasierungszeitpunkt</i>	45
<i>Tabelle 29: Medianes Gesamtüberleben in Jahren anhängig vom IHC-Subtyp, Log-Rank-Test: Primär metastasierte Patientinnen</i>	46
<i>Tabelle 30: Sterbewahrscheinlichkeit abhängig vom IHC-Subtyp, Cox-Regressionsanalyse: Primär metastasierte Patientinnen</i>	46
<i>Tabelle 31: Medianes Gesamtüberleben in Jahren abhängig vom IHC-Subtyp, Log-Rank-Test: Sekundär metastasierte Patientinnen</i>	48
<i>Tabelle 32: Sterbewahrscheinlichkeit abhängig vom IHC-Subtyp, Cox-Regressionsanalyse: Sekundär metastasierte Patientinnen</i>	48
<i>Tabelle 33: Gesamtüberleben in Jahren abhängig vom Metastasierungszeitpunkt (primär vs. sekundär) für jeden IHC-Subtyp</i>	50
<i>Tabelle 34: MFÜ in Jahren der sekundär metastasierten Patientinnen abhängig vom IHC-Subtyp</i>	50
<i>Tabelle 35: Multivariante Cox-Regressionsanalyse bezüglich des prognostischen Einflusses des Metastasierungsmusters auf das Gesamtüberleben</i>	52
<i>Tabelle 36: Multivariante Cox-Regressionsanalyse bezüglich des</i>	

---

<i>prognostischen Einflusses der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben .....</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 37: Multivariante Cox-Regressionsanalyse bezüglich des prognostischen Einflusses der Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben in der Gruppe der HR-positiven und HER2-negativen Patientinnen .....</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 38: Multivariante Cox-Regressionsanalyse bezüglich des prognostischen Einflusses der adjuvanten Systemtherapie auf das Gesamtüberleben der sekundär metastasierten Patientinnen.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 39: Medianes Gesamtüberleben in Jahren abhängig vom Befund in der ersten Staging-Untersuchung .....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 40: Medianes Gesamtüberleben in Jahren abhängig vom PFÜ im Rahmen der Erstlinientherapie .....</i>	<i>55</i>

## **VIII. DANKSAGUNG**

Mein größter Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Holger Bronger und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Ettl für die Überlassung des sehr interessanten Themas, sowie die Betreuung und Unterstützung während des gesamten Studienzeitraumes.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Frau Univ.-Prof. Dr. med. Marion Kiechle für ihr Engagement für diese Arbeit.

Zudem möchte ich mich bei der gesamten Abteilung für Gynäkologie für die Bereitstellung der Untersuchungsmaterialien danken.

Ein weiterer großer Dank geht an Herrn Klein für die Unterstützung und Überprüfung der statistischen Auswertung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Mann bedanken, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und zu jeder Zeit den Rücken freigehalten hat.



## IX. LITERATURVERZEICHNIS

Bloom, H. J. and W. W. Richardson (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**(3): 359-377.

Bray, F., J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre and A. Jemal (2018). "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." CA Cancer J Clin **68**(6): 394-424.

Burzykowski, T., M. Buyse, M. J. Piccart-Gebhart, G. Sledge, J. Carmichael, H. J. Luck, J. R. Mackey, J. M. Nabholz, R. Paridaens, L. Biganzoli, J. Jassem, M. Bontenbal, J. Bonnetterre, S. Chan, G. A. Basaran and P. Therasse (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**(12): 1987-1992.

Cardoso, F., S. Paluch-Shimon, E. Senkus, G. Curigliano, M. S. Aapro, F. Andre, C. H. Barrios, J. Bergh, G. S. Bhattacharyya, L. Biganzoli, F. Boyle, M. J. Cardoso, L. A. Carey, J. Cortes, N. S. El Saghir, M. Elzayat, A. Eniu, L. Fallowfield, P. A. Francis, K. Gelmon, J. Gligorov, R. Haidinger, N. Harbeck, X. Hu, B. Kaufman, R. Kaur, B. E. Kiely, S. B. Kim, N. U. Lin, S. A. Mertz, S. Neciosup, B. V. Offersen, S. Ohno, O. Pagani, A. Prat, F. Penault-Llorca, H. S. Rugo, G. W. Sledge, C. Thomssen, D. A. Vorobiof, T. Wiseman, B. Xu, L. Norton, A. Costa and E. P. Winer (2020). "5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)." Ann Oncol **31**(12): 1623-1649.

Cardoso, F., E. Senkus, A. Costa, E. Papadopoulos, M. Aapro, F. Andre, N. Harbeck, B. Aguilar Lopez, C. H. Barrios, J. Bergh, L. Biganzoli, C. B. Boers-Doets, M. J. Cardoso, L. A. Carey, J. Cortes, G. Curigliano, V. Dieras, N. S. El Saghir, A. Eniu, L. Fallowfield, P. A. Francis, K. Gelmon, S. R. D. Johnston, B. Kaufman, S. Koppikar, I. E. Krop, M. Mayer, G. Nakigudde, B.

V. Offersen, S. Ohno, O. Pagani, S. Paluch-Shimon, F. Penault-Llorca, A. Prat, H. S. Rugo, G. W. Sledge, D. Spence, C. Thomssen, D. A. Vorobiof, B. Xu, L. Norton and E. P. Winer (2018). "4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)dagger." Ann Oncol **29**(8): 1634-1657.

Chang, J., G. M. Clark, D. C. Allred, S. Mohsin, G. Chamness and R. M. Elledge (2003). "Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor." Cancer **97**(3): 545-553.

Christiansen, P., N. Al-Suliman, K. Bjerre, S. Moller and G. Danish Breast Cancer Cooperative (2008). "Recurrence pattern and prognosis in low-risk breast cancer patients--data from the DBCG 89-A programme." Acta Oncol **47**(4): 691-703.

Coates, A. S., E. P. Winer, A. Goldhirsch, R. D. Gelber, M. Gnant, M. Piccart-Gebhart, B. Thurlimann, H. J. Senn and M. Panel (2015). "Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015." Ann Oncol **26**(8): 1533-1546.

Cronin-Fenton, D., A. Kjaersgaard, M. Norgaard, J. Amelio, A. Liede, R. K. Hernandez and H. T. Sorensen (2018). "Breast cancer recurrence, bone metastases, and visceral metastases in women with stage II and III breast cancer in Denmark." Breast Cancer Res Treat **167**(2): 517-528.

Curigliano, G., H. J. Burstein, E. P. Winer, M. Gnant, P. Dubsy, S. Loibl, M. Colleoni, M. M. Regan, M. Piccart-Gebhart, H. J. Senn, B. Thurlimann, C. St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast, F. Andre, J. Baselga, J. Bergh, H. Bonnefoi, S. Y. Brucker, F. Cardoso, L. Carey, E. Ciruelos, J. Cuzick, C. Denkert, A. Di Leo, B. Ejlersen, P. Francis, V. Galimberti, J. Garber, B. Gulluoglu, P. Goodwin, N. Harbeck, D. F. Hayes, C. S. Huang, J. Huober, K. Hussein, J. Jassem, Z.

Jiang, P. Karlsson, M. Morrow, R. Orecchia, K. C. Osborne, O. Pagani, A. H. Partridge, K. Pritchard, J. Ro, E. J. T. Rutgers, F. Sedlmayer, V. Semiglazov, Z. Shao, I. Smith, M. Toi, A. Tutt, G. Viale, T. Watanabe, T. J. Whelan and B. Xu (2017). "De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017." Ann Oncol **28**(8): 1700-1712.

Davies, C., H. Pan, J. Godwin, R. Gray, R. Arriagada, V. Raina, M. Abraham, V. H. Medeiros Alencar, A. Badran, X. Bonfill, J. Bradbury, M. Clarke, R. Collins, S. R. Davis, A. Delmestri, J. F. Forbes, P. Haddad, M. F. Hou, M. Inbar, H. Khaled, J. Kielanowska, W. H. Kwan, B. S. Mathew, I. Mitra, B. Muller, A. Nicolucci, O. Peralta, F. Pernas, L. Petruzelka, T. Pienkowski, R. Radhika, B. Rajan, M. T. Rubach, S. Tort, G. Urrutia, M. Valentini, Y. Wang, R. Peto and G. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter Collaborative (2013). "Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial." Lancet **381**(9869): 805-816.

Dawood, S., K. Broglio, J. Ensor, G. N. Hortobagyi and S. H. Giordano (2010). "Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer." Ann Oncol **21**(11): 2169-2174.

den Brok, W. D., C. H. Speers, L. Gondara, E. Baxter, S. K. Tyldesley and C. A. Lohrisch (2017). "Survival with metastatic breast cancer based on initial presentation, de novo versus relapsed." Breast Cancer Res Treat **161**(3): 549-556.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., S. Darby, P. McGale, C. Correa, C. Taylor, R. Arriagada, M. Clarke, D. Cutter, C. Davies, M. Ewertz, J. Godwin, R. Gray, L. Pierce, T. Whelan, Y. Wang and R. Peto (2011). "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual

patient data for 10,801 women in 17 randomised trials." Lancet **378**(9804): 1707-1716.

Elston, C. W. and I. O. Ellis (1991). "Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up." Histopathology **19**(5): 403-410.

Fehrenbacher, L., R. S. Cecchini, C. E. Geyer, Jr., P. Rastogi, J. P. Costantino, J. N. Atkins, J. P. Crown, J. Polikoff, J. F. Boileau, L. Provencher, C. Stokoe, T. D. Moore, A. Robidoux, P. J. Flynn, V. F. Borges, K. S. Albain, S. M. Swain, S. Paik, E. P. Mamounas and N. Wolmark (2020). "NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2." J Clin Oncol **38**(5): 444-453.

Fietz, T., H. Tesch, J. Rauh, E. Boller, L. Kruggel, M. Janicke, N. Marschner and T. M. K. Group (2017). "Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study." Breast **34**: 122-130.

Fisher, B., S. Anderson, J. Bryant, R. G. Margolese, M. Deutsch, E. R. Fisher, J. H. Jeong and N. Wolmark (2002). "Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer." N Engl J Med **347**(16): 1233-1241.

Frank, S., M. Carton, C. Dubot, M. Campone, B. Pistilli, F. Dalenc, A. Mailliez, C. Levy, V. D'Hondt, M. Debled, T. Vermeulin, B. Coudert, C. Perrin, A. Goncalves, L. Uwer, J. M. Ferrero, J. C. Eymard, T. Petit, M. A. Mouret-Reynier, A. Patsouris, T. Guesmia, T. Bachelot, M. Robain and P. Cottu (2020). "Impact of age at diagnosis of metastatic breast cancer on overall survival in the real-life ESME metastatic breast cancer cohort." Breast **52**: 50-57.

Gallagher, J. A., P. M. Enriquez-Navas, K. A. Luddy, R. A. Gatenby and A. R. A. Anderson (2018). "Spatial Heterogeneity and Evolutionary Dynamics Modulate Time to Recurrence in Continuous and Adaptive Cancer Therapies." Cancer Res **78**(8): 2127-2139.

Gatenby, R. A. and J. S. Brown (2020). "Integrating evolutionary dynamics into cancer therapy." Nat Rev Clin Oncol **17**(11): 675-686.

Gerlinger, M., A. J. Rowan, S. Horswell, M. Math, J. Larkin, D. Endesfelder, E. Gronroos, P. Martinez, N. Matthews, A. Stewart, P. Tarpey, I. Varela, B. Phillimore, S. Begum, N. Q. McDonald, A. Butler, D. Jones, K. Raine, C. Latimer, C. R. Santos, M. Nohadani, A. C. Eklund, B. Spencer-Dene, G. Clark, L. Pickering, G. Stamp, M. Gore, Z. Szallasi, J. Downward, P. A. Futreal and C. Swanton (2012). "Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing." N Engl J Med **366**(10): 883-892.

Giordano, S. H., S. Temin, J. J. Kirshner, S. Chandarlapaty, J. R. Crews, N. E. Davidson, F. J. Esteva, A. M. Gonzalez-Angulo, I. Krop, J. Levinson, N. U. Lin, S. Modi, D. A. Patt, E. A. Perez, J. Perlmutter, N. Ramakrishna, E. P. Winer and O. American Society of Clinical (2014). "Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline." J Clin Oncol **32**(19): 2078-2099.

Giuliano, A. E., J. L. Connolly, S. B. Edge, E. A. Mittendorf, H. S. Rugo, L. J. Solin, D. L. Weaver, D. J. Winchester and G. N. Hortobagyi (2017). "Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual." CA Cancer J Clin **67**(4): 290-303.

Goldvaser, H. and E. Amir (2019). "Role of Bisphosphonates in Breast Cancer Therapy." Curr Treat Options Oncol **20**(4): 26.

Gradishar, W. J., B. O. Anderson, R. Balassanian, S. L. Blair, H. J. Burstein,

A. Cyr, A. D. Elias, W. B. Farrar, A. Forero, S. H. Giordano, M. Goetz, L. J. Goldstein, C. A. Hudis, S. J. Isakoff, P. K. Marcom, I. A. Mayer, B. McCormick, M. Moran, S. A. Patel, L. J. Pierce, E. C. Reed, K. E. Salerno, L. S. Schwartzberg, K. L. Smith, M. L. Smith, H. Soliman, G. Somlo, M. Telli, J. H. Ward, D. A. Shead and R. Kumar (2016). "Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." J Natl Compr Canc Netw **14**(3): 324-354.

Greenberg, P. A., G. N. Hortobagyi, T. L. Smith, L. D. Ziegler, D. K. Frye and A. U. Buzdar (1996). "Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer." J Clin Oncol **14**(8): 2197-2205.

Grinda, T., A. Antoine, W. Jacot, C. Blaye, P. H. Cottu, V. Dieras, F. Dalenc, A. Goncalves, M. Debled, A. Patsouris, M. A. Mouret-Reynier, A. Mailliez, F. Clatot, C. Levy, J. M. Ferrero, I. Desmoulins, L. Uwer, T. Petit, C. Jouannaud, M. Lacroix-Triki, E. Deluche, M. Robain, C. Courtinard, T. Bachelot, E. Brain, D. Perol and S. Delaloge (2021). "Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort." ESMO Open **6**(3): 100114.

Haffty, B. G., D. Fischer, M. Beinfield and C. McKhann (1991). "Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient." Int J Radiat Oncol Biol Phys **21**(2): 293-298.

Hammond, M. E., D. F. Hayes, M. Dowsett, D. C. Allred, K. L. Hagerty, S. Badve, P. L. Fitzgibbons, G. Francis, N. S. Goldstein, M. Hayes, D. G. Hicks, S. Lester, R. Love, P. B. Mangu, L. McShane, K. Miller, C. K. Osborne, S. Paik, J. Perlmutter, A. Rhodes, H. Sasano, J. N. Schwartz, F. C. Sweep, S. Taube, E. E. Torlakovic, P. Valenstein, G. Viale, D. Visscher, T. Wheeler, R. B. Williams, J. L. Wittliff and A. C. Wolff (2010). "American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and

progesterone receptors in breast cancer." J Clin Oncol **28**(16): 2784-2795.

Harris, J., M. Morrow and G. Bonadonna (1993). "Cancer of the breast." DeVita VT Hellman S Rosenberg SA Cancer Principles and Practice of Oncology. 4th ed. JB Lippincott: 1264-1332.

Holleczek, B., C. Stegmaier, J. C. Radosa, E. F. Solomayer and H. Brenner (2019). "Risk of loco-regional recurrence and distant metastases of patients with invasive breast cancer up to ten years after diagnosis - results from a registry-based study from Germany." BMC Cancer **19**(1): 520.

Hugh, J., J. Hanson, M. C. Cheang, T. O. Nielsen, C. M. Perou, C. Dumontet, J. Reed, M. Krajewska, I. Treilleux, M. Rupin, E. Magherini, J. Mackey, M. Martin and C. Vogel (2009). "Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial." J Clin Oncol **27**(8): 1168-1176.

Jacquet, E., A. Lardy-Cleaud, B. Pistilli, S. Franck, P. Cottu, S. Delaloge, M. Debled, L. Vanlemmens, M. Leheurteur, A. V. Guizard, L. Laborde, L. Uwer, W. Jacot, D. Berchery, I. Desmoulins, J. M. Ferrero, G. Perrocheau, C. Courtinard, E. Brain, S. Chabaud, M. Robain and T. Bachelot (2018). "Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients." Eur J Cancer **95**: 93-101.

Kamby, C., I. Vejborg, B. Kristensen, L. O. Olsen and H. T. Mouridsen (1988). "Metastatic pattern in recurrent breast cancer. Special reference to intrathoracic recurrences." Cancer **62**(10): 2226-2233.

Kennecke, H., R. Yerushalmi, R. Woods, M. C. Cheang, D. Voduc, C. H. Speers, T. O. Nielsen and K. Gelmon (2010). "Metastatic behavior of breast cancer subtypes." J Clin Oncol **28**(20): 3271-3277.

Kim, C., R. Gao, E. Sei, R. Brandt, J. Hartman, T. Hatschek, N. Crosetto, T. Foukakis and N. E. Navin (2018). "Chemoresistance Evolution in Triple-Negative Breast Cancer Delineated by Single-Cell Sequencing." Cell **173**(4): 879-893 e813.

Koch-Institut, R. and G. d. e. K. i. D. e.V. (2019). Krebs in Deutschland 2015/2016, Robert Koch-Institut.

Kratz, T. (2016). "Darwinistische Selektionsmechanismen in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms: Konzept und klinische Beobachtung".

Lakhani, S. R., I. O. Ellis, S. Schnitt, P. H. Tan and M. van de Vijver (2012). "WHO Classification of Tumours of the Breast."

Largillier, R., J. M. Ferrero, J. Doyen, J. Barriere, M. Namer, V. Mari, A. Courdi, J. M. Hannoun-Levi, F. Ettore, I. Birtwisle-Peyrottes, C. Balu-Maestro, P. Y. Marcy, I. Raoust, M. Lallement and E. Chamorey (2008). "Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer." Ann Oncol **19**(12): 2012-2019.

Lee, S. J., S. Park, H. K. Ahn, J. H. Yi, E. Y. Cho, J. M. Sun, J. E. Lee, S. J. Nam, J. H. Yang, Y. H. Park, J. S. Ahn and Y. H. Im (2011). "Implications of bone-only metastases in breast cancer: favorable preference with excellent outcomes of hormone receptor positive breast cancer." Cancer Res Treat **43**(2): 89-95.

Leone, B. A., C. T. Vallejo, A. O. Romero, M. R. Machiavelli, J. E. Perez, J. Leone and J. P. Leone (2017). "Prognostic impact of metastatic pattern in stage IV breast cancer at initial diagnosis." Breast Cancer Res Treat **161**(3): 537-548.

Li, L. and Z. Pan (2018). "Progression-Free Survival and Time to Progression as Real Surrogate End Points for Overall Survival in Advanced



Breast Cancer: A Meta-Analysis of 37 Trials." Clin Breast Cancer **18**(1): 63-70.

Liu, L., F. Chen, J. Zhao and H. Yu (2016). "Correlation between overall survival and other endpoints in metastatic breast cancer with second- or third-line chemotherapy: Literature-based analysis of 24 randomized trials." Bull Cancer **103**(4): 336-344.

Lobbezoo, D. J., R. J. van Kampen, A. C. Voogd, M. W. Dercksen, F. van den Berkmortel, T. J. Smilde, A. J. van de Wouw, F. P. Peters, J. M. van Riel, N. A. Peters, M. de Boer, G. F. Borm and V. C. Tjan-Heijnen (2013). "Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome." Breast Cancer Res Treat **141**(3): 507-514.

Lobbezoo, D. J., R. J. van Kampen, A. C. Voogd, M. W. Dercksen, F. van den Berkmortel, T. J. Smilde, A. J. van de Wouw, F. P. Peters, J. M. van Riel, N. A. Peters, M. de Boer, P. G. Peer and V. C. Tjan-Heijnen (2015). "Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer?" Br J Cancer **112**(9): 1445-1451.

Malmgren, J. A., M. Mayer, M. K. Atwood and H. G. Kaplan (2018). "Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990-2010." Breast Cancer Res Treat **167**(2): 579-590.

Mamounas, E. P., M. Untch, M. S. Mano, C. S. Huang, C. E. Geyer, Jr., G. von Minckwitz, N. Wolmark, X. Pivot, S. Kuemmel, M. P. DiGiovanna, B. Kaufman, G. Kunz, A. K. Conlin, J. C. Alcedo, T. Kuehn, I. Wapnir, A. Fontana, J. Hackmann, J. Polikoff, M. Saghatchian, A. Brufsky, Y. Yang, M. Zimovjanova, T. Boulet, H. Liu, D. Tesarowski, L. H. Lam, C. Song, M. Smitt and S. Loibl (2021). "Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive

breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE." Ann Oncol **32**(8): 1005-1014.

Marshall, E. M., A. Bertaut, I. Desmoulins, A. Darut-Jouve, T. Ponnelle, M. L. Poillot, F. Beltjens and P. Arveux (2017). "Prognostic Factors of Survival among Women with Metastatic Breast Cancer and Impact of Primary or Secondary Nature of Disease on Survival: A French Population-Based Study." Breast J **23**(2): 138-145.

McKenzie, H. S., T. Maishman, P. Simmonds, L. Durcan, P. S. Group, D. Eccles and E. Copson (2020). "Survival and disease characteristics of de novo versus recurrent metastatic breast cancer in a cohort of young patients." Br J Cancer **122**(11): 1618-1629.

Miller, K., M. Wang, J. Gralow, M. Dickler, M. Cobleigh, E. A. Perez, T. Shenkier, D. Cella and N. E. Davidson (2007). "Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer." N Engl J Med **357**(26): 2666-2676.

Modi, S., W. Jacot, T. Yamashita, J. Sohn, M. Vidal, E. Tokunaga, J. Tsurutani, N. T. Ueno, A. Prat, Y. S. Chae, K. S. Lee, N. Niikura, Y. H. Park, B. Xu, X. Wang, M. Gil-Gil, W. Li, J. Y. Pierga, S. A. Im, H. C. F. Moore, H. S. Rugo, R. Yerushalmi, F. Zagouri, A. Gombos, S. B. Kim, Q. Liu, T. Luo, C. Saura, P. Schmid, T. Sun, D. Gambhire, L. Yung, Y. Wang, J. Singh, P. Vitazka, G. Meinhardt, N. Harbeck, D. A. Cameron and D. E.-B. T. Investigators (2022). "Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer." N Engl J Med **387**(1): 9-20.

Moran, M. S., S. J. Schnitt, A. E. Giuliano, J. R. Harris, S. A. Khan, J. Horton, S. Klimberg, M. Chavez-MacGregor, G. Freedman, N. Houssami, P. L. Johnson and M. Morrow (2014). "Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer." Ann Surg Oncol **21**(3): 704-716.

Overgaard, M., P. S. Hansen, J. Overgaard, C. Rose, M. Andersson, F. Bach, M. Kjaer, C. C. Gadeberg, H. T. Mouridsen, M. B. Jensen and K. Zedeler (1997). "Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial." N Engl J Med **337**(14): 949-955.

Overgaard, M., M. B. Jensen, J. Overgaard, P. S. Hansen, C. Rose, M. Andersson, C. Kamby, M. Kjaer, C. C. Gadeberg, B. B. Rasmussen, M. Blichert-Toft and H. T. Mouridsen (1999). "Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial." Lancet **353**(9165): 1641-1648.

Partridge, A. H., R. B. Rumble, L. A. Carey, S. E. Come, N. E. Davidson, A. Di Leo, J. Gralow, G. N. Hortobagyi, B. Moy, D. Yee, S. B. Brundage, M. A. Danso, M. Wilcox and I. E. Smith (2014). "Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline." J Clin Oncol **32**(29): 3307-3329.

Peppercorn, J. M., T. J. Smith, P. R. Helft, D. J. Debono, S. R. Berry, D. S. Wollins, D. M. Hayes, J. H. Von Roenn, L. E. Schnipper and O. American Society of Clinical (2011). "American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer." J Clin Oncol **29**(6): 755-760.

Perou, C. M., T. Sørlie, M. B. Eisen, M. van de Rijn, S. S. Jeffrey, C. A. Rees, J. R. Pollack, D. T. Ross, H. Johnsen, L. A. Akslen, Ø. Fluge, A. Pergamenschikov, C. Williams, S. X. Zhu, P. E. Lønning, A.-L. Børresen-Dale, P. O. Brown and D. Botstein (2000). "Molecular portraits of human breast tumours." Nature **406**(6797): 747-752.

Petrelli, F. and S. Barni (2014). "Surrogate endpoints in metastatic breast

cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials." Med Oncol **31**(1): 776.

Piccart-Gebhart, M. J., M. Procter, B. Leyland-Jones, A. Goldhirsch, M. Untch, I. Smith, L. Gianni, J. Baselga, R. Bell, C. Jackisch, D. Cameron, M. Dowsett, C. H. Barrios, G. Steger, C. S. Huang, M. Andersson, M. Inbar, M. Lichinitser, I. Lang, U. Nitz, H. Iwata, C. Thomssen, C. Lohrisch, T. M. Suter, J. Ruschoff, T. Suto, V. Greatorex, C. Ward, C. Straehle, E. McFadden, M. S. Dolci, R. D. Gelber and T. Herceptin Adjuvant Trial Study (2005). "Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer." N Engl J Med **353**(16): 1659-1672.

Prat, A., B. Adamo, M. C. Cheang, C. K. Anders, L. A. Carey and C. M. Perou (2013). "Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer." Oncologist **18**(2): 123-133.

Press, D. J., M. E. Miller, E. Liederbach, K. Yao and D. Huo (2017). "De novo metastasis in breast cancer: occurrence and overall survival stratified by molecular subtype." Clin Exp Metastasis **34**(8): 457-465.

Rakha, E. A., J. S. Reis-Filho, F. Baehner, D. J. Dabbs, T. Decker, V. Eusebi, S. B. Fox, S. Ichihara, J. Jacquemier, S. R. Lakhani, J. Palacios, A. L. Richardson, S. J. Schnitt, F. C. Schmitt, P. H. Tan, G. M. Tse, S. Badve and I. O. Ellis (2010). "Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade." Breast Cancer Res **12**(4): 207.

Ravdin, P. M., S. Green, T. M. Dorr, W. L. McGuire, C. Fabian, R. P. Pugh, R. D. Carter, S. E. Rivkin, J. R. Borst, R. J. Belt and et al. (1992). "Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study." J Clin Oncol **10**(8): 1284-1291.

Robson, M. E., N. Tung, P. Conte, S. A. Im, E. Senkus, B. Xu, N. Masuda,

S. Delaloge, W. Li, A. Armstrong, W. Wu, C. Goessl, S. Runswick and S. M. Domchek (2019). "OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer." Ann Oncol **30**(4): 558-566.

Rugo, H. S., R. B. Rumble, E. Macrae, D. L. Barton, H. K. Connolly, M. N. Dickler, L. Fallowfield, B. Fowble, J. N. Ingle, M. Jahanzeb, S. R. Johnston, L. A. Korde, J. L. Khatcheressian, R. S. Mehta, H. B. Muss and H. J. Burstein (2016). "Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline." J Clin Oncol **34**(25): 3069-3103.

Ruiterkamp, J., M. F. Ernst, L. de Munck, M. van der Heiden-van der Loo, E. Bastiaannet, L. V. van de Poll-Franse, K. Bosscha, V. C. Tjan-Heijnen and A. C. Voogd (2011). "Improved survival of patients with primary distant metastatic breast cancer in the period of 1995-2008. A nationwide population-based study in the Netherlands." Breast Cancer Res Treat **128**(2): 495-503.

Schmid, P., S. Adams, H. S. Rugo, A. Schneeweiss, C. H. Barrios, H. Iwata, V. Dieras, R. Hegg, S. A. Im, G. Shaw Wright, V. Henschel, L. Molinero, S. Y. Chui, R. Funke, A. Husain, E. P. Winer, S. Loi, L. A. Emens and I. M. T. Investigators (2018). "Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer." N Engl J Med **379**(22): 2108-2121.

Schmid, P., J. Cortes, R. Dent, L. Pusztai, H. McArthur, S. Kummel, J. Bergh, C. Denkert, Y. H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, M. Untch, P. A. Fasching, F. Cardoso, J. Andersen, D. Patt, M. Danso, M. Ferreira, M. A. Mouret-Reynier, S. A. Im, J. H. Ahn, M. Gion, S. Baron-Hay, J. F. Boileau, Y. Ding, K. Tryfonidis, G. Aktan, V. Karantza, J. O'Shaughnessy and K.-. Investigators (2022). "Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer." N Engl J Med **386**(6): 556-567.

Shah, S. P., R. D. Morin, J. Khattra, L. Prentice, T. Pugh, A. Burleigh, A. Delaney, K. Gelmon, R. Guliany, J. Senz, C. Steidl, R. A. Holt, S. Jones, M. Sun, G. Leung, R. Moore, T. Severson, G. A. Taylor, A. E. Teschendorff, K. Tse, G. Turashvili, R. Varhol, R. L. Warren, P. Watson, Y. Zhao, C. Caldas, D. Huntsman, M. Hirst, M. A. Marra and S. Aparicio (2009). "Mutational evolution in a lobular breast tumour profiled at single nucleotide resolution." Nature **461**(7265): 809-813.

Shapiro, M. (2012). "Menopause practice: A clinician's guide, 4th edition." Canadian Family Physician **58**(9): 989-989.

Shen, M., H. Pan, Y. Chen, Y. H. Xu, W. Yang and Z. Wu (2020). "A review of current progress in triple-negative breast cancer therapy." Open Med (Wars) **15**(1): 1143-1149.

Sherrill, B., M. Amonkar, Y. Wu, C. Hirst, S. Stein, M. Walker and J. Cuzick (2008). "Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer." Br J Cancer **99**(10): 1572-1578.

Solomayer, E. F., I. J. Diel, G. C. Meyberg, C. Gollan and G. Bastert (2000). "Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis." Breast Cancer Res Treat **59**(3): 271-278.

Sorlie, T., C. M. Perou, R. Tibshirani, T. Aas, S. Geisler, H. Johnsen, T. Hastie, M. B. Eisen, M. van de Rijn, S. S. Jeffrey, T. Thorsen, H. Quist, J. C. Matese, P. O. Brown, D. Botstein, P. E. Lonning and A. L. Borresen-Dale (2001). "Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(19): 10869-10874.

Statler, A. B., B. P. Hobbs, W. Wei, A. Gupta, C. N. Blake and Z. A. Nahleh (2019). "Real-world Treatment Patterns and Outcomes in HR+/HER2+ Metastatic Breast Cancer Patients: A National Cancer Database Analysis."

Sci Rep **9**(1): 18126.

Swain, S. M., D. Miles, S. B. Kim, Y. H. Im, S. A. Im, V. Semiglazov, E. Ciruelos, A. Schneeweiss, S. Loi, E. Monturus, E. Clark, A. Knott, E. Restuccia, M. C. Benyunes, J. Cortes and C. s. group (2020). "Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study." Lancet Oncol **21**(4): 519-530.

Toi, M., F. Boyle, Y. H. Im, M. Reinisch, D. Molthrop, Z. Jiang, R. Wei, F. Sapunar, B. R. Grimes, S. C. Nabinger and S. R. D. Johnston (2022). "Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy: Efficacy Results in monarchE Cohort 1." Oncologist.

Tripathy, D., S. A. Im, M. Colleoni, F. Franke, A. Bardia, N. Harbeck, S. A. Hurvitz, L. Chow, J. Sohn, K. S. Lee, S. Campos-Gomez, R. Villanueva Vazquez, K. H. Jung, K. G. Babu, P. Wheatley-Price, M. De Laurentiis, Y. H. Im, S. Kuemmel, N. El-Saghir, M. C. Liu, G. Carlson, G. Hughes, I. Diaz-Padilla, C. Germa, S. Hirawat and Y. S. Lu (2018). "Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial." Lancet Oncol **19**(7): 904-915.

Tutt, A. N. J., J. E. Garber, B. Kaufman, G. Viale, D. Fumagalli, P. Rastogi, R. D. Gelber, E. de Azambuja, A. Fielding, J. Balmana, S. M. Domchek, K. A. Gelmon, S. J. Hollingsworth, L. A. Korde, B. Linderholm, H. Bandos, E. Senkus, J. M. Suga, Z. Shao, A. W. Pippas, Z. Nowecki, T. Huzarski, P. A. Ganz, P. C. Lucas, N. Baker, S. Loibl, R. McConnell, M. Piccart, R. Schmutzler, G. G. Steger, J. P. Costantino, A. Arahmani, N. Wolmark, E. McFadden, V. Karantza, S. R. Lakhani, G. Yothers, C. Campbell, C. E. Geyer, Jr., A. C. T. S. C. Olympi and Investigators (2021). "Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer." N Engl J Med **384**(25): 2394-2405.

Vogel, C. L., M. A. Cobleigh, D. Tripathy, J. C. Gutheil, L. N. Harris, L. Fehrenbacher, D. J. Slamon, M. Murphy, W. F. Novotny, M. Burchmore, S. Shak, S. J. Stewart and M. Press (2002). "Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer." J Clin Oncol **20**(3): 719-726.

Vu Hong, T., D. Nguyen Ba, L. Skoog, V. Ta Thanh and E. Tani (2019). "Breast Cancer Survival Defined by Biological Receptor and Menopausal Status in Vietnamese Women." Cancer Control **26**(1): 1073274819865279.

Vyas, A., T. Mantaian, S. Kamat, S. Kurian and S. Kogut (2021). "Association of guideline-concordant initial systemic treatment with clinical and economic outcomes among older women with metastatic breast cancer in the United States." J Geriatr Oncol **12**(7): 1092-1099.

Wilkerson, J. and T. Fojo (2009). "Progression-free survival is simply a measure of a drug's effect while administered and is not a surrogate for overall survival." Cancer J **15**(5): 379-385.

Wittekind, C. (2016). TNM: Klassifikation maligner Tumoren, John Wiley & Sons.

Xiang, H. Y., Y. H. Liu, H. Zhang, S. Zhang, L. Xin, L. Xu, J. M. Ye, T. Li, X. N. Duan and Q. Liu (2019). "Clinicopathologic analysis of 722 breast cancer patients who met the inclusion criteria of the TAILORx trial." Chin Med J (Engl) **132**(24): 2914-2919.

Yamamura, J., S. Kamigaki, J. Fujita, H. Osato and Y. Komoike (2018). "The Difference in Prognostic Outcomes Between De Novo Stage IV and Recurrent Metastatic Patients with Hormone Receptor-positive, HER2-negative Breast Cancer." In Vivo **32**(2): 353-358.