

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

**Therapiealgorithmus und Outcome bei metastasiertem
Mammakarzinom mit Hormonrezeptor-positivem Status an der
Frauenklinik der Universität Düsseldorf in den Jahren 2010–2015**

Dissertation

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

vorgelegt von
Marcia Röper
2019

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Eugen Ruckhäberle

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Norbert Gattermann

Meiner Familie gewidmet

Zusammenfassung

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Von diesen Patienten entwickeln etwa 20–30 % Metastasen. Bislang gibt es wenig Daten über den Therapie- und Erkrankungsverlauf bei metastasierten Mammakarzinomen (MBC). Diese Promotionsarbeit legt Ergebnisse zu Patientencharakteristika, Behandlungsrealität und Outcome von Hormonrezeptor-positivem (HR+) MBC an der Frauenklinik der Universität Düsseldorf vor.

Es wurde eine Excel® Datenbank angelegt, in die Patienten- und Therapie-spezifische Befunde der behandelten Patienten eingegeben wurden. Insgesamt wurden vom 01.01.2010 – 31.12.2015 392 Patienten (389 weiblich, 3 männlich) mit MBC erfasst und die Daten mithilfe von Excel® und SPSS *Statistics*® ausgewertet. Von den 392 untersuchten Patienten wiesen 63 % (n = 246) einen HR+ Primärtumor auf und 56 % (n = 220) hatten HR+/Her2/neu– Metastasen. 15 % (n = 38) der Patienten mit HR+ Primarius hatten eine Diskordanz zwischen Primärtumor und Metastase/Rezidiv. 32 % der Patienten waren primär metastasiert (PM) und 67 % sekundär metastasiert (SM). Der mittlere Zeitraum zwischen Erstdiagnose (ED) und Metastasendiagnose (MD) bei sekundärer Metastasierung lag bei 101 Monaten. Die häufigsten Lokalisationen der Metastasen waren Knochen und Leber. Hirnmetastasen waren selten. Das mittlere Alter bei ED betrug 53,8 Jahre und 59,5 Jahre bei MD. 23 % (n = 53) der Patienten sind während des Beobachtungszeitraums verstorben. Das *Overall Survival* (OS) der verstorbenen Patienten lag im Median bei 107 Monaten. Im Median erhielten die Patienten in der palliativen Situation zwei Therapielinien. Insgesamt bekamen 84 % der Patienten eine endokrine Therapie. Davon erhielten 55 % einen Aromataseinhibitor, 16 % Tamoxifen, 22 % Fulvestrant und 7 % Exemestan + Everolimus. 61 % bekamen eine Chemotherapie (CTx). Am häufigsten wurden hier Taxane mit oder ohne Bevacizumab (35 %) und Capecitabin (20 %) verordnet. Bereits in der 1st *line* erhielten 39 % eine CTx.

In unserem Kollektiv metastasieren HR+ MBC Patienten am häufigsten in den Knochen. Die Metastasierung erfolgt häufig erst Jahre nach ED. Zudem erhalten viele HR+ Patienten nach wie vor eine CTx. Die Therapiealgorithmen in unserer Klinik sind mit anderen praxisnahen Studien vergleichbar. Das Gesamtüberleben war im Vergleich zur Literatur verlängert.

Abstract

Breast cancer (BC) is the most frequent malignancy in women and about 20–30 % of patients eventually develop distant metastasis. So far only limited information is available about the course of disease for advanced breast cancer (ABC). Aim of this study was to generate real-world data on treatment patterns and clinical outcome for hormone receptor-positive (HR+) ABC at a large German University Hospital. Retrospective medical record review was conducted and 392 patients (389 female and 3 male) undergoing treatment for ABC between 01.01.2015 – 31.12.2015 were identified and included in the study. Treatment patterns and patient characteristics were analyzed descriptively using Excel® and SSPS® Statistics.

From the total of 392 patients, 63 % (n = 246) had a HR+ primary tumor and 56 % (n = 220) had HR+ metastatic disease. A discordance between primary lesion and metastasis/recurrence was seen in 15 % (n = 38) of cases. 32 % of patients were initially diagnosed with ABC while 67 % had de novo metastasis. Mean time from diagnosis to de novo metastasis was 101 months. Regarding the metastatic pattern, HR+ patients were most likely to develop distant metastasis in bone and liver. CNS involvement was rare. Mean age at diagnosis of early BC was 53,8 years and 59,5 years at diagnosis of ABC, respectively. 23 % of patients died during follow-up. Median Overall Survival (OS) was 107 months after initiation of first-line treatment. Patients in the palliative setting were treated for a median of two lines. Over the course of treatment, 84 % of patients received endocrine therapy.

Aromataseinhibitors were most commonly prescribed (55 %), followed by Fulvestrant (22 %), Tamoxifen (16 %) and Exemestan + Everolimus (7 %). Over all lines, 61 % of patients received chemotherapy (CTx). Taxanes with or without Bevacizumab (30 %) were used most frequently followed by Capecitabine (20 %). 39 % of patients were treated with initial chemotherapy.

This study shows, that the majority of patients with HR+ ABC develop bone metastasis. It is quite common in HR+ BC patients, that disease-free survival lasts for many years before initial diagnosis of ABC. In clinical practice a high percentage of HR+ patients still receive CTx. Nevertheless, treatment patterns in our study were in line with data from similar real-world studies. The survival outcome of our patients was relatively better than most studies in the literature suggest.

Abkürzungsverzeichnis

A	Doxorubicin	EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
A.	Arteria	ER	Östrogenrezeptor
Abb.	Abbildung	ET	Endokrine Therapie
ABC	<i>Advanced Breast Cancer</i>	et al.	und andere
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie	ETC	Epirubicin-Paclitaxel-Cyclophosphamid
AI	Aromataseinhibitor	FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
AK	Antikörper	5-FU	5-Fluoruracil
BC	<i>Breast Cancer</i>	(F)EC	(5-Fluoruracil)-Epirubicin- Cyclophosphamid
BET	Brusterhaltende Therapie	GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
BRCA 1/2	<i>BReast CAncer 1/2</i>	ggf.	gegebenenfalls
bzgl.	bezüglich	Her2/neu	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
bzw.	beziehungsweise	HR	Hormonrezeptor
C	Cyclophosphamid	ICA	<i>Immuno Cytochemical Assay</i>
c.	carcinomatosa	ICH	Immunhistochemie
ca.	circa	i. d. R.	in der Regel
CDK 4/6	Cyclin-abhängige Kinasen 4/6	inkl.	inklusive
CISH	Chromogen-In-Situ-Hybridisierung	IORT	Intraoperative Radiotherapie
CI	Konfidenzintervall	LAW	Lymphabflusswege
CMF	Cyclophosphamid-Methotrexat- 5-Fluoruracil	LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
CTx	Chemotherapie	LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing- Hormon
(c)CT	(zerebrale) Computertomographie	LK	Lymphknoten
CTC	zirkulierende Tumorzellen	M	Fernmetastasen
CUP	<i>Cancer of Unknown Primary</i>	max.	Maximum
D	Docetaxel	MBC	<i>Metastatic Breast Cancer</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure	MD	Metastasendiagnose
DCIS	duktales Carcinoma in situ	MFS	Metastasenfreies Überleben
DOT	<i>Duration of Treatment</i>	min.	Minimum
DFS	<i>Disease free survival</i>	(c)MRT	(zerebrale) Magnetresonanztomographie
E	Epirubicin	mTOR	<i>mechanistic Target of Rapamycin</i>
EC-P/D	Epirubicin-Cyclophosphamid- Paclitaxel/Docetaxel	MTX	Methotrexat
ED	Erstdiagnose	n	Numerus, Anzahl der Fälle

N	Lymphknotenmetastasen	s. o.	siehe oben
NST	<i>No Special Type</i>	s. u.	siehe unten
NW	Nebenwirkung	SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
OFS	Ovarialfunktionssuppression	T	Tumorgroße
OS	<i>Overall Survival</i>	TNBC	<i>Triple Negative Breast Cancer</i>
P	Paclitaxel	TTP	<i>Time to Progression</i>
P(g)R	Progesteronrezeptor	u.	und
PET	Positronen-Emissions-Tomografie	u. a.	unter anderem
PFS	Progressionsfreies Überleben	UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
PM	primär metastasiert	UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
R	Resektionsstatus	vgl.	vergleiche
ROK	Radioonkologische Konferenz	vs.	versus
RT	Radiotherapie	WHO	<i>World Health Organisation</i>
S.	Seite	z. B.	zum Beispiel
SERM	Selektiver Östrogenrezeptor -modulator	ZNS	Zentrales Nervensystem
SERD	Selektiver Östrogenrezeptor <i>Down</i> -Regulator	–	negativ
SLN(E)	Sentinel Node(Ektomie)	+	positiv
SM	sekundär metastasiert	%	Prozent
Patient	der Begriff wird geschlechtsneutral verwendet und beschreibt sowohl weibliche Patientinnen als auch männliche Patienten		

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Einleitung.....	1
1.2	Ätiologie.....	1
1.3	Risikofaktoren	1
1.4	Pathologie des Mammakarzinoms	2
1.4.1	Allgemeine Pathologie	2
1.4.2	<i>Grading</i>	4
1.4.3	TNM-Klassifikation.....	4
1.4.4	UICC-Klassifikation.....	4
1.5	Rezeptorstatus	4
1.5.1	Molekulargenetische Einteilung nach Rezeptorstatus	4
1.5.2	Hormonrezeptorstatus	5
1.5.3	Her2/neu-Status	5
1.5.4	KI67.....	6
1.5.5	Intrinsische molekulare Subtypen des Mammakarzinoms.....	6
1.5.6	Rezeptor-Switch	6
1.6	Rezidive des Mammakarzinoms	7
1.7	Metastasierung des Mammakarzinoms	8
1.8	Diagnostik von Mammakarzinom und Metastasen	8
1.8.1	Primärdiagnostik des Mammakarzinoms	8
1.8.2	<i>Staging</i>	9
1.9	Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.....	9
1.9.1	Allgemeine Therapieprinzipien.....	9
1.9.2	Chemotherapie	10
1.9.3	Endokrine Therapie	13
1.9.4	Bisphosphonate/Rankligand-Inhibitoren.....	18
1.10	Ziel der Arbeit	19
2	Material und Methoden	20
2.1	Patientenkollektiv	20
2.2	Datenerhebung.....	20
2.3	Aufbau und Inhalt der Datenbank	21
2.4	Statistische Auswertung.....	25
3	Ergebnisse.....	26
3.1	Das Gesamtkollektiv	26
3.1.1	Allgemeine Auswertungen	26

3.1.2	Rezeptorstatus der Primärtumore	27
3.1.3	Rezeptorstatus der Metastasen	27
3.1.4	Rezeptorstatus der Rezidive	27
3.1.5	Rezeptor-Switch	27
3.2	Das Kollektiv der HR+ Patienten	28
3.2.1	Das Kollektiv	28
3.2.2	Menopausenstatus	28
3.2.3	Erkrankungsalter	28
3.2.4	Überlebensdaten	29
3.2.5	Merkmale, Histologie und Bildgebung der Primärtumore	32
3.2.6	Metastasierung	33
3.2.7	Rezeptor-Switch	44
3.2.8	BRCA Mutation und familiäres Risiko	45
3.2.9	Operative Therapie der Primärtumore.....	46
3.2.10	Radiotherapie	47
3.2.11	Palliative medikamentöse Therapie und Therapiealgorithmen	49
3.2.12	Palliative Chemotherapie	53
3.2.13	Palliative endokrine Therapie.....	57
3.2.14	Bisphosphonate/Rankligand-Inhibitoren.....	60
3.2.15	Multimodale Therapiekonzepte	61
4	Diskussion	63
4.1	Patientencharakteristika	63
4.2	Metastasierung	65
4.3	Palliative Therapie	67
4.3.1	Therapiealgorithmen	67
4.3.2	Chemotherapie	71
4.3.3	Endokrine Therapie	72
4.3.4	Weitere Therapien	76
4.4	Überlebensdaten	78
4.5	Limitation	85
4.6	Zusammenfassung.....	86
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	88

1 Einleitung

1.1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist mit rund 70.000 Neuerkrankungen jährlich die häufigste Malignomerkrankung bei Frauen in Deutschland. So erkrankt rund jede 8. Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Bei Diagnosestellung sind fast 30 % der Erkrankten jünger als 55 Jahre [1].

Weltweit wurden im Jahr 2012 rund 1,67 Million Neuerkrankungen registriert. Dies entspricht in etwa 25 % aller Krebserkrankungen und ist somit nach Lungenkrebs die zweithäufigste Malignomerkrankung überhaupt [2].

Bei Diagnosestellung weisen etwa 5–6 % der Patienten bereits Metastasen auf, während im Verlauf weitere 20–30 % Metastasen entwickeln [3, 4]. Während die 5-Jahresüberlebensrate bei lokalisiertem Befund noch bei rund 90 % liegt, sinkt sie bei metastasiertem Befund auf nur noch etwa 25 % [3]. Eine Heilung ist, trotz großem therapeutischem Fortschritt während der letzten 30 Jahre, bei Vorlage einer Fernmetastasierung nicht mehr möglich [5, 6].

Bei Männer ist das Mammakarzinom mit einem Anteil von < 1 % aller Karzinome nach wie vor eine Rarität [7]. So erkrankten in Deutschland jährlich nur etwa 600–700 Männer an dieser Erkrankung. Auch ist das mittlere Erkrankungsalter hier mit ca. 71 Jahren deutlich höher als bei der Frau (64 Jahre) [1].

Ethnische Faktoren spielen bei dieser Erkrankung ebenfalls eine Rolle. So tritt sie am häufigsten in der weißen gefolgt von schwarzen Bevölkerung auf und weniger im asiatischen Raum [3].

1.2 Ätiologie

Die Ursache für das Auftreten von Brustkrebs ist bislang ungeklärt. Nur 5 % aller Erkrankungen treten aufgrund einer familiären Häufung auf. Die restlichen 95 % der Brustkrebsfälle sind sporadisch. Für die Ursache dieser Zellveränderung gibt es bis jetzt keine ausreichende wissenschaftliche Erklärung [8].

1.3 Risikofaktoren

Verschiedene Faktoren gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms einher. Der wichtigste Risikofaktor ist hierbei ein hohes Alter. Liegt das Risiko bei einer 30-Jährigen Patientin, in den nächsten 10 Jahren ein Karzinom zu entwickeln, noch bei ca. 0,44 % (1 von 228), steigt es ab dem 70.

Lebensjahr auf etwa 3,89 % (1 von 26) [9]. Zu den weiteren Risikofaktoren zählen unter anderem eine frühe Menarche und späte Menopause, Kinderlosigkeit, ein hohes Alter während der ersten Schwangerschaft sowie wenige Schwangerschaften, aber auch kein Stillen oder eine verkürzte Stillzeit [1]. Auch kann sich eine Hormonsubstitution mit Kombinationspräparaten aus Östrogenen und Gestagenen während und nach der Menopause negativ auf das Erkrankungsrisiko auswirken [1]. Hormonhaltige Ovulationshemmer („die Pille“) hingegen haben kaum einen Einfluss auf die Entstehung einer Brustkrebserkrankung [1]. Zwar treten die meisten Mammakarzinome sporadisch auf (8 von 9), trotzdem haben ca. 5–10 % der Betroffenen eine familiäre Belastung, die somit einen weiteren Risikofaktor darstellt [1]. Besonders Personen mit erstgradigem Verwandtschaftsgrad als auch mit mehr als einem betroffenen Verwandten, zeigen ein erhöhtes Risiko [10]. Bei etwa 15–20 % der familiär gehäuften Brustkrebserkrankungen liegt eine BRCA1/BRCA2 Mutation vor [11, 12]. Das durchschnittliche Risiko der betroffenen Patienten, bis zum 70. Lebensjahr einen Brusttumor zu entwickeln, liegt für die BRCA 1 Mutation bei etwa 57–65 % und für BRCA 2 bei etwa 45–55 %. Ebenfalls besteht bei vorliegender Mutation ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinom [11, 13]. Des Weiteren erhöhen ein sehr dichtes Brustdrüsengewebe, ein Mammakarzinom in Vorgeschichte oder ein benigner Tumor der Brust das Risiko für die Entwicklung eines Malignoms [14–16].

Auch sogenannte „*Lifestyle*-Faktoren“ wie Übergewicht, eine geringe körperliche Aktivität als auch ein erhöhter Alkoholkonsum führen zu einem signifikant erhöhten Brustkrebsrisiko [17, 18]. Studien haben gezeigt, dass insbesondere bei postmenopausalen Frauen das Risiko für die Entstehung von Brustkrebs durch einen gesunden Lebensstil deutlich gesenkt werden kann [19]. Studien haben zudem die Arbeit im Schichtsystem [20] sowie eine hohe Anzahl an zirkulierenden Sexualhormonen im Blut während der Postmenopause [20, 21] als Risikofaktoren für die Entstehung eines Malignoms in der Mamma identifiziert.

1.4 Pathologie des Mammakarzinoms

1.4.1 Allgemeine Pathologie

Als Mammakarzinom werden alle bösartigen Tumore des Brustparenchyms zusammengefasst, die von den Epithelzellen der Milchgänge (= duktales Karzinom) oder von den lobulären Drüsenendstücken (= lobuläres Karzinom) ausgehen [22]. Nicht-invasive Vorstufen des Mammakarzinoms, die nicht über die Grenzen des

Ausgangsgewebes hinausgehen, werden als Carcinoma in situ bezeichnet [8]. Unterschieden werden nach Entstehungsort und Ausbreitung das DCIS (duktales Carcinoma in situ), das mit etwa 85 % der Fälle die häufigere Variante darstellt, die atypische duktale Hyperplasie (ADH), die flache epitheliale Atypie (FEA) und die lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN). Zur LIN zählen das LCIS (lobuläres Carcinoma in situ) sowie die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) [8, 23]. Ein Übergang in ein invasives Karzinom ist häufiger beim DCIS zu beobachten [8]. Als invasiv wird der Tumor bezeichnet, sobald es zu einem Überschreiten der natürlichen Gewebsgrenzen (Basalmembran) durch das Tumorgewebe kommt. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass die Tumorzellen in andere Organe und Gewebe ausstreuen und Fernmetastasen bilden [8]. Nach der aktuellen WHO Klassifikation für Brusttumore aus dem Jahr 2012 werden verschiedene histologische Tumorsubtypen beim Mammakarzinom unterschieden [24, 25]. Zu den zwei großen Übergruppen der invasiven Tumore gehört das invasive Karzinom ohne speziellen Typen (NST), das mit ungefähr 75 % die häufigste Entität beim Mammakarzinom ausmacht und als heterogene Gruppe alle Tumore umfasst, die bei Fehlen von spezifischen histomorphologischen Merkmalen keiner der anderen Tumorentitäten zugeordnet werden können. Vormalig wurde dieser Tumortyp als invasiv-duktales Karzinom nicht anders spezifiziert (NOS) bezeichnet. Die zweite Gruppe, zu der etwa 25 % der Tumore zählen, wird unter dem Überbegriff invasive Karzinome mit speziellen Typen zusammengefasst. Zu dieser Tumorgruppe gehören u. a. das invasiv-lobuläre Karzinom (15 %) sowie verschiedene Sonderformen (medullär, muzinös, tubulär, papillär, kribiform, metaplastisch, apokrin, neuroendokrin, adenoidzystisch, inflammatorisch, u. a.). Die Sonderformen addieren sich auf < 10 % der Mammakarzinome und machen somit nur einen geringen Anteil der Brusttumore aus [24, 25].

Häufigste Lokalisation des Mammakarzinoms stellt der äußere obere Quadrant der Mamma mit 55 % dar, gefolgt vom retromamillären Bereich und dem inneren oberen Quadranten mit jeweils etwa 15 %. Seltener zu beobachten sind die Tumore im äußeren unteren (10 %) und inneren unteren Quadranten (5 %) [26]. Ein multifokales oder beidseitiges Auftreten wird gelegentlich beobachtet [22].

Die pathologische Einteilung der Tumore erfolgt nach Histologie, *Grading*, TNM- u. UICC-Klassifikation.

1.4.2 Grading

Neben der histologischen Klassifizierung des Tumors spielt das Nottingham-*Grading* nach Elston und Ellis [27] eine entscheidende Rolle bei der Einordnung des Primärtumors und sollte laut S3-Leitlinien bei jedem invasiven Karzinom durchgeführt werden [28]. Es handelt sich hierbei um die Beurteilung der Malignität durch die Kriterien Tubulusbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate. Die Tumore werden nach Differenzierungsgrad in Grad 1 (gut differenziert), Grad 2 (mäßig differenziert) und Grad 3 (gering differenziert) eingeteilt. Je höher das *Grading* eingestuft wird, desto geringer ist die Differenzierung und damit die Prognose deutlich schlechter [27].

1.4.3 TNM-Klassifikation

Das TNM-System stellt weltweit das am meisten verbreitete System zur Tumorklassifizierung dar. Es ermöglicht mittels einfacher Codierung die Einteilung der Tumore nach Tumorgroße und Ausbreitung (T) sowie Vorhandensein und Ausbreitung bzw. Fehlen von Lymphknotenmetastasen (N) bzw. Fernmetastasen (M). Es wird zwischen klinischer (cTNM) und pathologischer (pTNM) Klassifikation unterschieden. Während bei der klinischen Klassifikation das Mammakarzinom zwar mittels Biopsie histologisch gesichert wurde, liegen die weiteren Befunde nur durch klinische Untersuchungen und bildgebende Verfahren vor. Bei der pathologischen Klassifikation liegt histologisch untersuchtes Gewebe nach operativer Entnahme vor. Nach operativer Exstirpation des Tumors kann zudem noch der Resektionsstatus (R) ergänzt werden [29].

1.4.4 UICC-Klassifikation

Nach der UICC-Klassifikation lassen sich die TNM-Klassen zu fünf Stadien (0–III) zusammenfassen. Somit kann den einzelnen Merkmalen gemeinsam eine Wichtung verliehen werden.

1.5 Rezeptorstatus

1.5.1 Molekulargenetische Einteilung nach Rezeptorstatus

Wichtiger Bestandteil jeder pathologischen Beurteilung von Tumor, Rezidiv oder Metastasen ist die molekulargenetische Untersuchung des Östrogen- (ER) u. Progesteronrezeptorstatus (PgR) sowie des Her2/neu-Status (*Human epidermal growth factor receptor 2*).

1.5.2 Hormonrezeptorstatus

Etwa 80 % der Mammakarzinome exprimieren Rezeptoren für die weiblichen Geschlechtshormone Östrogen und/oder Progesteron und werden durch diese im Wachstum stimuliert [30]. Östrogen gehört zu der Klasse der Steroidhormone und wird ab der Pubertät bis zur Menopause in den Ovarien, Follikeln und im Gelbkörper produziert. Nach der Menopause übernimmt das Fettgewebe den Großteil der Produktion. Progesteron, ebenfalls ein Steroidhormon, gehört zu den Gestagenen und wird bei Frauen im Corpus luteum gebildet. Während der Schwangerschaft findet die Bildung der Sexualhormone in der Plazenta statt. Die immunhistochemische Untersuchung der Hormonrezeptoren (HR) erfolgt mittels ER-ICA und PgR-ICA (Estrogen-/Progesteron-Rezeptor *Immuno Cytochemical Assay*) unter Ermittlung der positiv reagierenden Tumorzellkerne (in Prozent) und deren Färbeintensivität (0–3). Von einem positiven ER-Rezeptorstatus spricht man bei mindestens 1 % positiver Tumorzellkerne. Der Progesteron-Rezeptor gilt bei ≥ 10 % angefärbter Tumorzellkerne als positiv [28, 31]. Die Bewertung erfolgt mittels *Scoring*-Systemen. Verwendung finden hier der immunreaktive Score nach Remmele und Stegener (0–12) [32] und der Quick (Allred) Score (0–8) [33]. Insgesamt haben etwa 65 % der Patienten einen ER und PgR positiven (+) Tumor, 13 % sind ER+/PgR negativ (–) und 2 % PgR+/ER– [30].

1.5.3 Her2/neu-Status

Bei etwa 18–20 % aller Brustkrebspatienten lässt sich eine Her2/neu-Genamplifikation und Überexpression des Her2/neu-Proteins nachweisen [34]. Her2/neu ist ein transmembraner Tyrosinkinase-Rezeptor, der zu der Gruppe der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren (EGFR) gezählt und durch das c-erb-B2-Gen (*cellular avian erythroblastosis homologue B2*) auf Chromosom 17q21 kodiert wird [35]. Durch die Aktivierung des Rezeptors kommt es zu einem vermehrten Wachstum der (Tumor-)Zellen [36]. Die Untersuchung auf eine HER2/neu-Überexpression wird bei allen Patienten mit invasivem Mammakarzinom mittels Immunhistochemie (IHC) und Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogen-In-Situ-Hybridisierung (CISH) am paraffin-fixierten Gewebe durchgeführt. Die Auswertung der Immunhistochemie erfolgt semiquantitativ mit Hilfe des DAKO-Scores. Beurteilt wird die Färbereaktion mit Werten von 0–3+. Bei einem Wert von 3+ gilt die Her2/neu-Gen-Amplifikation/Her2/neu-Protein-Überexpression als gesichert, ebenso bei einem Wert von 2+ und positivem FISH

Ergebnis. Der FISH-Test gilt als positiv, wenn > 6 Her2/neu-Genkopien pro Zellkern oder eine FISH Ratio (Her2/neu-Gensignale zu Chromosom 17 Signalen) von > 2,2 vorliegen [28, 37].

1.5.4 KI67

Zusätzlich zu den klassischen immunhistochemischen Untersuchungen von Hormon- und Her2/neu-Rezeptoren hat die Bestimmung des KI67-Proteins als Proliferationsmarker in den letzten Jahren, trotz fehlender methodischer Standardisierung, an Bedeutung gewonnen [38]. Laut des „St. Gallen Konsensus 2015“ bedeutet ein Wert < 10 % eine niedrige und > 20–29 % eine hohe Proliferationsrate der Zellen [39]. Anhand dieser Werte ist die Unterteilung der Mammakarzinome in die molekularen Subtypen Luminal A (niedriges KI67) bzw. Luminal B (hohes KI67) möglich (s. u.) [40]. KI67 dient hiermit zusätzlich zum *Grading*, dem HR- und HER2/neu-Status sowie dem Lymphknotenstatus als prognostischer und z. T. prädiktiver Marker der Erkrankung.

1.5.5 Intrinsische molekulare Subtypen des Mammakarzinoms

Die Einteilung des Mammakarzinoms in intrinsische molekulare Subtypen ist in der untenstehenden Tabelle dargestellt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms mit Angabe der Häufigkeit [40, 41]

Luminal A-Typ	ER und/oder PgR positiv, Her2/neu negativ, Ki67 niedrig (< 14 %)	74 %
Luminal B-Typ	<u>Luminal B (Her2/neu neg.)</u> ER und/oder PgR positiv, Her2/neu negativ, Ki67 hoch	
	<u>Luminal B (Her2/neu pos.)</u> ER und/oder PgR positiv, Her2/neu positiv, jedes Ki67	10 %
HER 2-Typ	Her2/neu positiv, ER/PgR negativ	4 %
Basal-like-Typ (triple negativ)	HR und Her2/neu negativ	12 %

1.5.6 Rezeptor-Switch

Eine Diskordanz des Rezeptors zwischen Primarius und Metastase ist gelegentlich zu beobachten. In der Literatur wird dieser sog. Rezeptor-Switch mit einem Prozentsatz von 10–40 % angegeben [42]. Es wird beschrieben, dass ER- und PgR-

positive Primärtumore häufiger Hormonrezeptor-negative Metastasen entwickelten, während eine Veränderung des Her2/neu-Status in beide Richtungen stattfindet, mit einer leicht erhöhten Tendenz für eine Her2/neu-positive Metastasierung bei Rezeptor-negativem Primärtumor [42–44].

1.6 Rezidive des Mammakarzinoms

Als Rezidiv wird das Wiederauftreten des Tumors nach erfolgreicher Erstbehandlung bezeichnet. Ein Rezidiv kann auf der ipsilateralen Seite entweder in der Brust oder im direkten Umfeld des Tumors, z. B. in der Thoraxwand, in der Axilla, im Bereich der Clavicula oder entlang der Mammaria-Interna-Gefäße entstehen [28, 45]. Es kann isoliert oder zusammen mit Fernmetastasen auftreten [46, 47]. Die Rezidivrate ist bei Patienten mit HR-positivem Mammakarzinom geringer als bei Patienten mit Her2/neu-positivem oder *triple* negativem Karzinom [48]. Insgesamt entwickeln etwa 5–10 % der Patienten ein Lokalrezidiv nach brusterhaltender Therapie nach 10 Jahren [49]. Nach einer Mastektomie entwickeln etwa 2–20 % ein Thoraxwandrezidiv und 0,1–8 % ein Rezidiv in der Axilla [49]. Ein gleichzeitiges multifokales Auftreten mehrerer lokoregionärer Rezidive wird mit einer Häufigkeit von 8–1 % beobachtet [50]. Während das 5-Jahres-Überleben bei singulärem Rezidiv bei 50–65 % liegt [49], beträgt es beim Vorliegen mehrerer Rezidive nur noch etwa 21 % [50]. Auch der Zeitpunkt eines Wiederauftretens hat Auswirkung auf die Prognose. Tritt ein „früher“ Rückfall auf (< 2 Jahre nach Primärdiagnose), ist die Heilungsrate geringer und die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Fernmetastasen und eines weiteren Rezidivs höher als bei einem späteren Auftreten (> 2 Jahre) [28]. Aufgrund der zumeist engmaschigen Nachsorge liegt die Rate kurativ behandelter Rezidive derzeit bei etwa 50–70 %. Lediglich etwa 30 % der rezidierten Patienten können nach Diagnose nur noch palliativ therapiert werden [28, 51]. Die Heilungschancen sind umso besser, je kleiner das Rezidiv ist [45]. Ziel der Therapie ist die vollständige operative Entfernung des Tumorrezidivs ggf. mit einer anschließenden Bestrahlung [28, 31]. Ist der Tumor inoperabel, stellt die Bestrahlung die erste Wahl der Therapie dar [28, 31]. Der Anschluss einer systemischen Therapie (Chemotherapie, endokrine Therapie) kann auf individueller Basis erwogen werden [28, 31]. Es gibt jedoch bis jetzt keine Studienergebnisse, die zeigen, dass eine systemische Therapie das Langzeitüberleben oder die Heilungschancen verbessert [45].

1.7 Metastasierung des Mammakarzinoms

Sobald Karzinomzellen lymphogen oder hämatogen über die axillären Lymphknoten hinaus streuen und Tochtergeschwülste in anderen Organen und Geweben bilden, spricht man von einer Fernmetastasierung. Ab diesem Stadium ist die Erkrankung nicht mehr heilbar und kann lediglich palliativ behandelt werden [28]. Die 5-Jahres Überlebensrate liegt in diesem Stadium nur noch bei etwa 25 % [3]. Die mittlere Überlebensrate beträgt etwa 20–28 Monate, ist jedoch stark abhängig von der Tumorbiologie und der Art der Metastasierung [52, 53]. Die luminalen Tumore zeigen hierbei ein deutlich verlängertes Überleben im Gegensatz zum Her2/neu-Typ. Die kürzeste Überlebenszeit haben Patienten mit *triple* negativ metastasiertem Mammakarzinom [54, 55]. Bei etwa 5–6 % der Erkrankten findet sich eine Metastasierung bereits primär bei Diagnosestellung [3, 4]. Bei ca. 20–30 % tritt sie sekundär auf, d. h. im Laufe der Erkrankung [4]. Während bei HR-negativen Patienten ein Wiederauftreten bzw. eine Metastasierung am häufigsten innerhalb der ersten fünf Jahre nach Primärdiagnose festgestellt wird, ist dies bei HR-positiven Betroffenen innerhalb der ersten 5–10 Jahre der Fall. Ein späteres Auftreten von Metastasen ist möglich, allerdings selten [56]. Häufigste Lokalisationen der Fernmetastasen sind das Skelettsystem (50–85 %), Lunge und Pleura (60 %), Leber (40–50 %), ZNS/Meningeosis carcinomatosa (15–20 %) sowie Haut und Weichteile [26]. Abhängig vom Hormonrezeptorstatus variiert das Verteilungsmuster der Metastasen. Während HR-positive Tumore bevorzugt Knochenmetastasen bilden, zeigen *triple* negative Tumore eine höhere Tendenz für die Metastasierung in die Lunge, das ZNS und die peripheren Lymphknoten. Bei Her2/neu-positiven Tumoren finden sich häufig ZNS-, Leber- und Lungenmetastasen [55].

1.8 Diagnostik von Mammakarzinom und Metastasen

1.8.1 Primärdiagnostik des Mammakarzinoms

Neben der klinischen Untersuchung (Inspektion, Palpation) werden für die Diagnostik und Kontrolle des Mammakarzinoms verschiedene bildgebende Verfahren verwendet. Die Mammographie spielt dabei eine besondere Rolle. Seit 2005 wird die Untersuchung für alle Frauen zwischen 50–69 Jahren in einem 2-jährigen Intervall als Screening-Untersuchung empfohlen [57]. Auch bei einem unklaren Tastbefund sollte standardmäßig eine Mammographie durchgeführt werden [28]. Bei Frauen < 40 Jahre und familiärem Risiko sollte die

strahlenbelastungsfreie Mammasonographie als erste Diagnostik durchgeführt werden [28]. Ebenso dient die Sonographie bei unklarem klinischen oder mammographischen Befund als Zusatzuntersuchung [28]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann in Einzelfällen als ergänzende Untersuchung z. B. bei unklarem Ausbreitungsbefund, bei Rezidiv-Verdacht oder bei sehr jungen Patienten herangezogen werden [28]. Bei nicht sicher einstufbaren Befunden und Verdacht auf Malignität wird eine Biopsie (Stanzbiopsie/Vakuumbiopsie/offene Exzisionsbiopsie) zur histologischen Beurteilung angewandt [28].

1.8.2 Staging

Bei jedem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom oder bei Verdacht auf eine Metastasierung sollte vor Therapiebeginn ein *Staging* durchgeführt werden [28]. Die *Staging*-Empfehlung beinhaltet während unseres Beobachtungszeitraums eine Mammographie der nicht betroffenen Brust, eine Skelettszintigraphie zum Ausschluss von Knochenmetastasen, eine Röntgen-Thorax Aufnahme zum Ausschluss von Lungenmetastasen und eine Abdomensonographie, um mögliche Lebermetastasen zu diagnostizieren [28]. Zudem wurde empfohlen, bei Vorlage von suspekten Herden zusätzlich weitere bildgebende Verfahren wie CT, MRT oder Röntgenuntersuchungen einzusetzen [28]. Seit 2017 hat die Durchführung eines CT Thorax/Abdomen sowie einer Skelettszintigraphie das frühere *Staging* mit Abdomensonographie und Röntgen-Thorax als Basisdiagnostik in den Leitlinien ersetzt [23, 58].

1.9 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

1.9.1 Allgemeine Therapieprinzipien

Für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Hierzu zählen neben der zielgerichteten medikamentösen Therapie, der Chemotherapie und der Strahlentherapie auch die operative Resektion von Primärtumor, Rezidiv und Metastasen. Die Therapiewahl sollte stets individualisiert sowie krankheits-adaptiert erfolgen und neben dem Rezeptorstatus auch den Menopausenstatus, die Art und Lokalisation von Tumor und Metastasen, die Wünsche und Komorbiditäten der Patienten sowie bereits stattgefundene kurative und palliative Vorbehandlungen berücksichtigen [28]. Während das Ziel der kurativen Therapie die Reduktion der

Mortalität und der Rezidivrate ist, zielt die palliative Therapie darauf ab, Symptommfreiheit und Lebensqualität zu erhalten [28].

1.9.2 Chemotherapie

Die systemische Chemotherapie stellt für den metastasierten Brustkrebs eine wichtige Therapiemöglichkeit dar. Verschiedene zytostatische Medikamente kommen als Monotherapie oder in Kombination zum Einsatz. Wichtige Gruppen sind u. a. die Taxane, Anthrazykline, Alkylantien und Antimetabolite. Die Therapie-Schemata variieren je nach Rezeptorstatus, Vorbehandlungen, Aggressivität der Erkrankung, Lokalisation von Primärtumor und Metastasen, Komorbiditäten, geschätzter Lebenserwartung und Präferenz der Patienten [31]. Durch die systemische Wirkung der Zytostatika treten während der Chemotherapie Nebenwirkungen auf. Zu den allgemeinen unerwünschten Wirkungen zählen Alopezie, Übelkeit und Erbrechen, Schleimhautveränderungen sowie Blutbildveränderungen [59]. Je nach Medikament kommen weitere spezifische Nebenwirkungen hinzu.

Zytostatische Medikamente in der palliativen Chemotherapie

Taxane sind natürlich vorkommende Zytostatika, die den Abbau des Spindelapparats hemmen und somit die Zellteilung während der Mitose verhindern. Wichtige Vertreter der Gruppe sind Paclitaxel (P) und Docetaxel (D).

Beide Medikamente sind in der *First-Line*-Therapie des MBC zugelassen [60, 61]. Nach Versagen einer Therapie mit Anthrazyklinen oder wenn eine Therapie mit Anthrazyklinen nicht möglich ist, sind Taxane auch als Monotherapie zugelassen. Des Weiteren ist ab der *second-line* eine Kombination mit Capecitabin möglich [60, 61]. Seit 2008 ist ebenfalls nab-Paclitaxel für die Behandlung des MBC nach vorheriger Taxantherapie zugelassen [62]. Durch eine günstigere Pharmakokinetik kann hiermit eine höhere Dosis im Vergleich zum herkömmlichen Paclitaxel verabreicht werden [62]. Darüber hinaus treten Nebenwirkungen wie das *Fluid Retention Syndrome* und die Hypersensitivitätsreaktion seltener oder gar nicht auf.

Anthrazykline sind zytotoxisch wirksame Antibiotika, die aus *Streptomyces* Bakterien isoliert werden. Sie hemmen auf unterschiedliche Weise die Proliferation von Krebszellen. Wichtige Vertreter der Anthrazykline in der Therapie des Mammakarzinoms und des MBC sind Epirubicin (E), Doxorubicin (A) und

Mitoxantron. Sonderformen sind das liposomale Doxorubicin und das glykolisierte liposomale Doxorubicin. Durch die Bindung an Liposomen resultiert eine vermehrte Aufnahme in das Tumorgewebe und zudem ein günstigeres Nebenwirkungsprofil insbesondere in Bezug auf die kardiotoxische Wirkung des Doxorubicins [63–65].

Antimetabolite sind chemische Verbindungen, die strukturell natürlichen Metaboliten wie Aminosäuren, Purinen oder Pyrimidinen ähneln. Anders als andere Zytostatika, wirken Antimetabolite nicht spezifisch auf Tumorzellen, sondern auf alle Körperzellen. In der Therapie des MBC kommen v. a. Pyrimidin-Analoga zum Einsatz: Capecitabin ist beim MBC im Kombination mit Docetaxel nach Versagen einer zytostatischen Therapie mit Anthrazyklinen zugelassen oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen [66]. Gemcitabin ist beim MBC in Kombination mit Paclitaxel nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin zugelassen [67].

Cyclophosphamid (C) gehört zur Gruppe der Alkylanzien [68]. Sein alkylierender Metabolit interagiert mit der DNA. Cyclophosphamid ist in der palliativen Situation bei MBC zugelassen [68].

Weitere Zytostatika, die in der Therapie des fortgeschrittenen metastasierten Mammakarzinoms Verwendung finden, sind Vinorelbin und Eribulin.

Vinorelbin ist ein Vinca-Alkaloid der dritten Generation, das die Bildung der Mikrotubuli während der Zellteilung verhindert [69]. Eribulin ist ein nicht Taxan-basiertes Zytostatikum, dass die Dynamik der Mikrotubuli durch Sequestrierung hemmt [70]. Beide Medikamente sind als Monotherapie für die weitere Behandlung nach einem Progress des MBC unter Anthrazyklin- und Taxan-Therapie zugelassen [69, 70].

Eine Kombination von zielgerichteter Therapie und Chemotherapie kann über den rekombinanten humanisierten monoklonalen Antikörper Bevacizumab (Avastin®) erfolgen. Dieser hemmt die Vaskulogenese und Angiogenese der Tumorzellen [71]. Bevacizumab ist in der *First-Line*-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms in Kombination mit Paclitaxel zugelassen [71]. Auch die Kombination mit Capecitabin kann erwogen werden, wenn Anthrazykline und Taxane als ungeeignet angesehen werden [71]. Beide Kombinationen zeigten in Studien eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur Monotherapie.

Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens war hingegen nicht zu verzeichnen [72, 73].

Leitlinien für die palliative Chemotherapie bei HR+ MBC (2016)

Der Einsatz einer palliativen Chemotherapie sollte sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Patientinnen aufgrund der hohen Toxizität der Medikamente nur bei Progress der Erkrankung, bei Vorliegen einer endokrinen Resistenz und damit Unwirksamkeit einer ET oder in Situationen, in denen lebenswichtige Funktionen bedroht sind, erwogen werden.

Eine Monochemotherapie ist bei langsamem, nicht lebensbedrohlichen Krankheitsprogress oder bei endokriner Resistenz indiziert [31]. Sie ist besser verträglich und hat keinen signifikant negativen Einfluss auf die Überlebenszeit [28]. Wurde keine adjuvante Vortherapie mit einem Taxan oder Anthrazyklin (auch in liposomaler Form) durchgeführt, sollten diese als primäre Therapieoption in der *first-* und *second-line* herangezogen werden, da hierunter das beste Ansprechen zu erwarten ist [28, 31, 74, 75]. Alternativen für eine Monotherapie sind u. a. Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin, Gemcitabin, nab-Paclitaxel oder Mitoxantron [28, 31]. Liegt eine ausgeprägte Symptomatik oder eine lebensbedrohliche Situation vor, sollte eine Polychemotherapie erwogen werden, um eine rasche Remission zu erreichen [31]. Diese Kombination von zwei oder mehreren zytostatischen Medikamenten ist jedoch durch eine hohe Toxizität und deutlich schlechtere Verträglichkeit gekennzeichnet [28]. Es ist nicht bewiesen, dass durch die Polychemotherapie ein Überlebensvorteil im Vergleich zur sequentiellen Gabe der gleichen Substanzen erreicht wird [31, 76]. Die höchste Remissionsrate kann durch eine Kombination von Taxan und Anthrazyklin oder einem Antimetabolit erreicht werden [28]. Eine Kombination von Paclitaxel/Capecitabin und Bevacizumab kann in der *First-Line*-Therapie die Ansprechrate im Vergleich zur Monotherapie erhöhen und das progressionsfreie Überleben verlängern. Eine Wirksamkeit in späteren *lines* ist bisher nicht bewiesen [28].

Es wird empfohlen, die Chemotherapie so lange fortzusetzen, bis es zu einem Progress der Erkrankung kommt oder eine nicht tolerable Toxizität entsteht [31]. Eine Hochdosischemotherapie oder dosisintensivierte Therapien sollten vermieden werden, da sie keine Überlebensverbesserung zeigen [77, 78].

Die Kombination von ET und Chemotherapie hat sich bis dato nicht als Vorteil für Therapieerfolg und Gesamtüberleben erwiesen und sollte daher außerhalb von Studien keine Verwendung finden [74, 75].

1.9.3 Endokrine Therapie

Die endokrine Therapie stellt die Standardtherapie bei Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positivem (fraglich sensitivem) MBC dar [31]. Je nachdem ob sich die Patientin in der prä- oder postmenopausalen Situation befindet, gibt es unterschiedliche Therapieoptionen (s. u.). Ziel der Therapie ist es, die Östrogenlevel im Körper zu senken und somit das Wachstum der östrogenreagiblen Tumorzellen einzudämmen. Bereits 1896 entdeckte Beatson die Hemmung des Brustkrebswachstums durch Ovariectomie [79]. 1971 wurde Tamoxifen als erstes medikamentöses Antiöstrogen im Rahmen einer Studie in England für die Therapie des Mammakarzinoms zugelassen [80].

Medikamente in der palliativen endokrinen Therapie

Der selektive Östrogenrezeptormodulator (SERM) Tamoxifen ist seit nunmehr über 40 Jahren einer der wichtigsten Vertreter in der ET. Tamoxifen wird in der Leber über das Cytochrom-P450-Enzymsystem, insbesondere die Isoenzyme CYP2D6 und CYP3A4, metabolisiert. Der daraus entstehende aktive Metabolit Endoxifen wirkt je nach Gewebe entweder östrogen-agonistisch oder -antagonistisch. Am Brustgewebe zeichnet er sich durch eine kompetitive Hemmung der intrazellulären Östrogenrezeptoren aus, wodurch die wachstumsfördernde Wirkung von Östrogen auf die Tumorzellen unterbunden werden kann [81]. Tamoxifen ist in der metastasierten Situation zugelassen [81]. Sowohl prä- als auch postmenopausale Patientinnen können Tamoxifen erhalten, als Therapie der Wahl gilt es jedoch nur bei prämenopausalen Patientinnen [28]. Bei postmenopausalen Frauen sind Aromataseinhibitoren aufgrund eines längeren krankheitsfreien Überlebens überlegen [82, 83]. Eine Kombination von Aromataseinhibitoren und Tamoxifen zeigte in bisherigen Studien keinen Benefit [84]. Einen deutlichen Nachteil von Tamoxifen stellt das große Nebenwirkungsprofil dar [81, 85, 86]. Durch die agonistische Wirkung auf die Uterusschleimhaut kommt es häufig zu Blutungen sowie Veränderungen wie Neoplasien und Polypen [87]. Auch das relative Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms ist unter der Therapie erhöht [87].

Neben Tamoxifen spielen Aromataseinhibitoren (AI) eine entscheidende Rolle in der Therapie des HR-positiven metastasierten Mammakarzinoms. Bei postmenopausalen Frauen findet die Östrogenproduktion hauptsächlich im peripheren Gewebe statt [88]. Hierzu wandelt ein Aromatase-Enzymkomplex in der Nebenniere gebildete Androgene wie Testosteron und Androstendion in Östradiol und Östron um. Diese werden anschließend zu Östradiol umgewandelt [89]. Ihrem Namen entsprechend hemmen die AI das Enzym Aromatase. Dadurch kommt es bei postmenopausalen Patientinnen bei Inaktivität der ovariellen Östrogenproduktion zu einer fast vollständigen Unterdrückung der Östrogenbiosynthese [88, 90, 91]. Es werden zwei Gruppen von AI unterschieden: Die nicht-steroidalen AI wie Anastrozol und Letrozol binden reversibel an das Hämmolekül der Aromatase [88, 91], während steroidale AI wie Exemestan irreversibel an die aktiven Bildungsstellen der Aromatase binden [90]. Die Einnahme erfolgt oral mit einer Tablette täglich [88, 90, 91]. AI werden hauptsächlich in der Therapie postmenopausaler Frauen angewendet, sind aber mittlerweile, unter der Bedingung einer kompletten ovariellen Unterdrückung, auch in der Therapie prämenopausaler Patientinnen zugelassen [31]. Diese Unterdrückung ist notwendig, da bei funktionellen Ovarien unter AI-Therapie über einen hypophysären Rückkopplungsmechanismus eine Stimulation der Ovarien und damit eine vermehrte Östrogenproduktion angeregt wird [92].

Die Nebenwirkungen von AI sind deutlich geringer als die von Tamoxifen und entsprechen, bedingt durch den Östrogenentzug, in erster Linie klimakterischen Beschwerden. Häufig beobachtet werden u. a. Osteoporose und andere muskuloskelettale Symptome [84, 88, 90, 91].

Für die Unterdrückung der Freisetzung von Östrogenen durch die Ovarien bei prämenopausalen Patientinnen mit HR-positivem MBC stehen GnRH-Agonisten wie u. a. Goserelin zur Verfügung. Bei diesen handelt es sich um synthetisch hergestellte Derivate des natürlichen Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH, LHRH). Bei längerfristiger Einnahme der GnRH-Agonisten kommt es zu einer *Down-Regulation* der GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse, wodurch die Sekretion der Gonadotropine LH und FSH verringert und dadurch die Synthese und Freisetzung von Östrogenen und Androgenen im Körper gehemmt wird [93]. GnRH-Agonisten werden subkutan in Form einer Ein- bzw. Drei-Monatsdepotspritze verabreicht und sind in der Therapie des Mammakarzinoms für die

Ovarialfunktionssuppression (OFS) von prä- u. perimenopausalen Patientinnen zugelassen [94]. Anders als nach chirurgischer Ablation oder Radiomenolyse ist die OFS unter Therapie mit GnRH-Agonisten nach Beendigung der Therapie generell reversibel. Sowohl in Kombination mit einer Chemotherapie [95] als auch mit Tamoxifen zeigte sich bei prämenopausalen Patientinnen unter GnRH-Agonisten-Therapie eine deutliche Reduktion des Rezidivrisikos und der Sterberate. In der Monotherapie war dieser Effekt nicht zu verzeichnen [96]. In Kombination mit Chemotherapie scheinen GnRH-Analoga ebenfalls einen positiven Effekt auf die Protektion der Ovarialfunktion zu haben [95]. Im Vergleich mit Tamoxifen wiesen AI in Kombination mit GnRH-Agonisten eine stärkere Reduktion des Rezidivrisikos auf [97]. Die Nebenwirkungen entsprechen wie bei den AI in erster Linie postmenopausalen Beschwerden und es wird eine häufig auftretende Verringerung der Knochenmineraldichte beschrieben, die zu einer Erhöhung des Frakturrisikos führen kann [94].

Ein relativ neues Antiöstrogen für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms ist Fulvestrant. Wie Tamoxifen blockiert es kompetitiv den Östrogenrezeptor, zeichnet sich jedoch durch eine rein antagonistische Wirkung aus [98]. Aus diesem Grund wird es auch als SERD (selektiver Östrogenrezeptor-*Downregulator*) bezeichnet [99]. Fulvestrant ist für die Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und einem Rezidiv oder Progress bei vorhergehender antiöstrogener Therapie zugelassen [98].

Im Vergleich zu Tamoxifen ist das Nebenwirkungsprofil aufgrund der nicht vorhandenen agonistischen Wirkung von Fulvestrant deutlich geringer [98].

Everolimus ist ein Immunsuppressivum aus der Klasse der selektiven mTOR(*mechanistic Target of Rapamycin*)-Inhibitoren, das sich durch eine starke Proliferations- und Wachstumshemmung von Tumorzellen, Fibroblasten, Endothelzellen und gefäßassoziierten glatten Muskelzellen auszeichnet [100]. Everolimus wird in Tablettenform eingenommen und ist auf Grundlage der BOLERO2-Studie bei postmenopausalen Patientinnen mit HR+/, Her2/neu– fortgeschrittenem Mammakarzinom in Kombination mit Exemestan zugelassen, soweit keine symptomatischen viszerale Metastasen vorliegen und es zu einem Rezidiv oder Progress unter der Therapie mit einem nicht-steroidalen AI gekommen

ist [100]. In der o.g. Studie zeigte die Kombination von Exemestan plus Everolimus eine signifikante Verlängerung des PFS im Vergleich mit Exemestan und Placebo [101]. Als Nebenwirkungen sind durch die immunsuppressive Wirkung von Everolimus vor allem Infektionen vermerkt. Als weitere Nebenwirkungen sind Anämie, Thrombozytopenie, Stomatitis, Pneumonitis, Diarrhoe, Erhöhung der Leberwerte sowie Hautausschläge beschrieben [100].

Palbociclib ist ein selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6), welche Schlüsselregulatoren im Zellzyklus sind [102]. In den USA ist das Medikament seit Februar 2015 in Kombination mit Letrozol für die *First-Line*-Behandlung postmenopausaler Patientinnen mit HR+/Her2/neu– MBC zugelassen [102]. Diese Kombination zeigte in der Studie PALOMA 1 eine deutliche Verlängerung des PFS im Vergleich zu einer Letrozol-Monotherapie [103]. Erste veröffentlichte Ergebnisse der PALOMA 3 Studie demonstrieren ebenfalls eine Verbesserung der Lebensqualität sowie des PFS unter der Therapie mit Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant [104, 105]. Eine Zulassung in Europa erfolgte im November 2016 [106].

Leitlinien für die ET der prämenopausalen Patientin mit HR+ MBC (2016)

Die ET stellt die erste Wahl für die Therapie der prämenopausalen Patientin mit HR+ MBC dar. Ausnahmen sind das Vorliegen einer endokrinen Resistenz, Hirnmetastasen oder eine lebensbedrohliche Situation, die ein schnelles Handeln erfordert. [28, 74, 75]. Die Suppression oder Ablation der Ovarien in Kombination mit anderer ET wird von den Leitlinien als Goldstandard beschrieben [28, 31, 74, 75]. Den höchsten Stellenwert nimmt hierbei die Kombination von GnRH-Analogen und Tamoxifen ein [31]. Alternativen mit niedrigerem Stellenwert sind die alleinige Suppression der Ovarialfunktion mittels GnRH-Analogen, Ovarektomie oder Radiomenolyse, Tamoxifen als Monotherapie oder die Kombination von GnRH-Analogen plus Fulvestrant (plus Palbociclib) [31]. Auch AI stellen unter kompletter OFS eine Alternative dar [74, 75]. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie empfiehlt AI lediglich in Kombination mit einem GnRH-Analogen und nicht als Monotherapie [31]. Die ET sollte so lange fortgeführt werden, bis es zu einem Progress der Erkrankung kommt [28]. In dieser Situation kann der Einsatz alternativer ET erwogen werden. Nach einer primären Therapie mit OFS plus Tamoxifen wird bei einem Progress eine Umstellung auf AI der dritten Generation

und OFS angeraten. Bei erneutem Progress kann der Einsatz von Gestagenen erwogen werden [28]. Erst bei Ausschöpfung aller ET-Maßnahmen oder Nichtansprechen auf die Hormontherapie gilt der Einsatz einer Chemotherapie als indiziert [28].

Leitlinien für die ET der postmenopausalen Patientin mit HR+ MBC (2016)

Auch bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem MBC stellt die ET die erste Wahl der Behandlungsoptionen dar, soweit keine lebensbedrohliche Situation vorliegt oder von einer endokrinen Resistenz auszugehen ist [5, 6, 31, 105]. Für die *First-Line*-Behandlung empfehlen die Leitlinien die Therapie mit einem AI der 3. Generation, Fulvestrant oder Tamoxifen [31, 74, 75]. Die Entscheidung der Medikamentenwahl geschieht unter Berücksichtigung von Vorthapien, Alter und Komorbiditäten [31]. Es sollten bevorzugt nicht-steroidale AI verwendet werden, um bei einem Progress die Therapie mit Exemestan + Everolimus zu ermöglichen [31, 105]. Der Entschluss, diese Kombination zu verwenden, sollte auf individueller Basis getroffen werden, da Everolimus eine hohe Toxizität aufweist [74, 75, 105]. Die Kombination von AI + Fulvestrant hat in den deutschen Therapieempfehlungen kaum Relevanz [105]. Folgende Therapiealgorithmen wurden von den AGO-Leitlinien 2016 nach adjuvanter ET empfohlen:

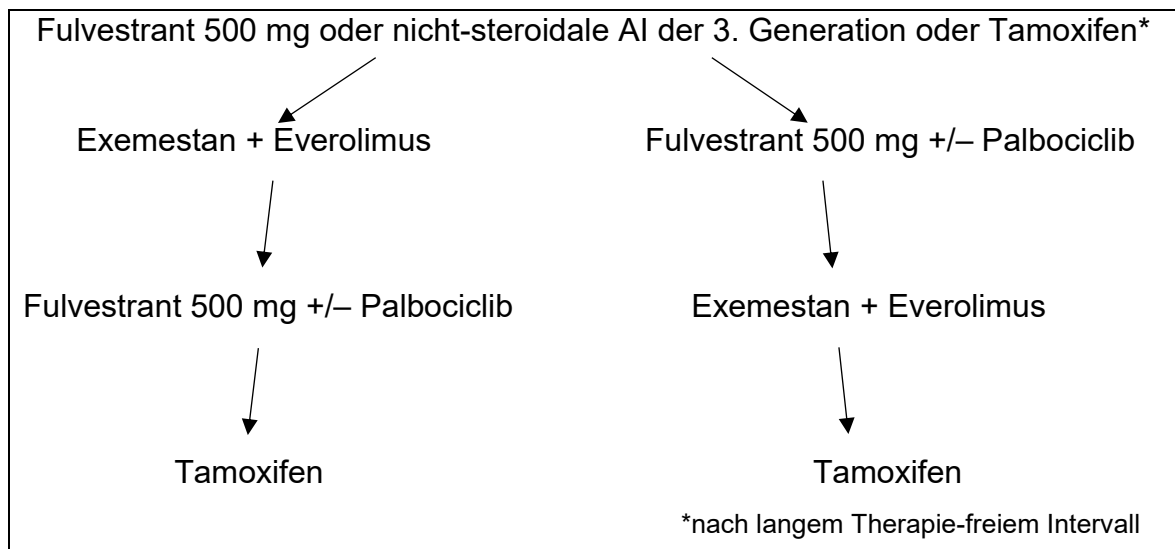


Abb. 1: Therapiealgorithmus nach adjuvanter Tamoxifentherapie [31]

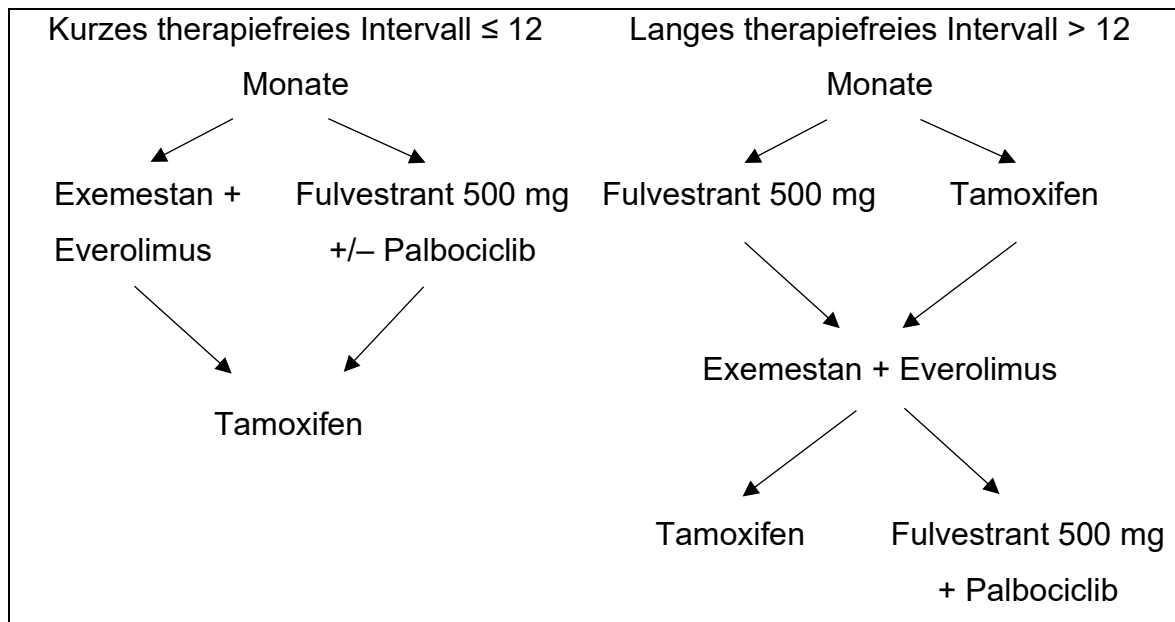


Abb. 2: Therapiealgorithmus nach adjuvanter AI Therapie [31]

Es ist darauf hinzuweisen, dass die AGO im Jahr 2018 eine Änderung der Leitlinie veröffentlicht hat, die fortan explizit die Anwendung von CDK4/6 Inhibitoren in der Therapie des HR+ MBC empfiehlt. Da diese Empfehlung jedoch in dem von uns analysierten Kollektiv noch keine Anwendung gefunden hat, wurde hier die zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültige Leitlinie aus dem Jahr 2016 beschrieben [107].

1.9.4 Bisphosphonate/Rankligand-Inhibitoren

Bisphosphonate und Rankligand-Inhibitoren (z. B. Denosumab) stellen eine spezifische Therapiemöglichkeit bei Vorliegen einer Skelettmetastasierung dar. Bisphosphonate hemmen die Osteoklasten [108]. Der monoklonale IgG2-Antikörper Denosumab wird unter Co-Medikation von Ca^{2+} und Vitamin D verabreicht und verhindert die Resorption von Knochensubstanz durch Wirkung auf Osteoklasten [109]. Beide Wirkstoffe finden vor allem bei osteolytischen Metastasen Verwendung und senken das Risiko für das Auftreten von pathologischen Frakturen und die Erhöhung des Serumcalciumspiegels [28]. Weitere positive Effekte der Therapie sind die Linderung von Knochenschmerzen [110] sowie die Verzögerung eines Progresses und des Auftretens von neuen Läsionen [28]. Die Prävention von Knochenmetastasen durch einen frühzeitigen Einsatz von Bisphosphonaten/ Denosumab konnte bis jetzt jedoch nicht nachgewiesen werden [111]. Als Nebenwirkung wurde bei beiden Substanzen das Auftreten von Kiefernekrosen beobachtet. Vor dem Therapiebeginn wird aus diesem Grund ein zahnärztliches Konsil und ggf. eine Zahnsanierung empfohlen [28, 112, 113].

1.10 Ziel der Arbeit

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Krebserkrankung bei Frauen. Etwa 80 % dieser Tumore sind Hormonrezeptor-positiv. Patienten mit dieser Art von Tumor können u. a. medikamentös mit einer adjuvanten endokrinen Therapie behandelt werden, die bei geringen Nebenwirkungen einen kurativen Ansatz hat oder zumindest die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessert. Im Falle eines Nachweises von Metastasen ist ein kurativer Ansatz nicht mehr zu verfolgen. Ziel der Therapie ist neben der Lebensverlängerung vor allem der Erhalt von Lebensqualität und Symptombefreiheit. Für die deutsche Behandlungssituation existieren bislang wenig belastbare Daten zu Therapieabfolgen und der Prognose metastasierter Patienten außerhalb von klinischen Studien. Ziel der Promotionsarbeit ist die Generierung solcher Daten für ein möglichst großes Kollektiv metastasierter Patienten an der Universitätsklinik Düsseldorf, um Aussagen über Therapieabfolge und -erfolge, Inzidenzen, Überlebensraten und Metastasierung in Bezug auf Unterschiede in der Rezeptorexpression (HR positiv, Her2/neu positiv, *triple* negativ) zu ermöglichen.

An den Universitäten Heidelberg, Tübingen und Erlangen wurden ähnliche Datenanalysen u. a. im Rahmen der PRAEGNANT-Studie bereits durchgeführt. Durch Vergleiche mit den vorliegenden Daten sowie der Literatur wird eine Bewertung der Behandlungsqualität an der Düsseldorfer Klinik angestrebt.

Das erhobene Kollektiv wurde anhand der Rezeptorexpression unterteilt. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Gruppe der Hormonrezeptor-positiven Patienten.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die retrospektive deskriptive Kohortenstudie wurden Patienten einbezogen, die in den Jahren 2010 bis 2015 im Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) aufgrund eines metastasierten Mammakarzinoms in Behandlung waren. Als Einschlusskriterium galt das Vorliegen einer Brustkrebserkrankung mit Fernmetastasierung, unabhängig davon, ob eine primäre oder sekundäre Metastasierung stattgefunden hatte und ob seit Metastasendiagnose ein weiterer Progress zu verzeichnen war. Patienten mit unklarem Rezeptorstatus wurden ausgeschlossen. Insgesamt ist ein Gesamtkollektiv von 392 Patienten entstanden, davon sind 389 weiblich und 3 männlich. Das mittlere Alter des Patientenkollektivs lag bei 60,27 Jahren (Median 60 Jahre).

Für die Studie wurde ein Ethikvotum bei der zuständigen Kommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eingeholt. Es liegt unter der Studiennummer 5136 vor.

2.2 Datenerhebung

Die Daten wurden mithilfe einer Datenbank in Microsoft® Excel (Version 2016, Redmond, WA, USA) erhoben, die von mir und zwei weiteren Doktorandinnen im Vorfeld erstellt wurde. Als Grundlage für die Datenerhebung dienten die Patientenakten, die sich entweder in digitalisierter Form im „Medico“ WMC/WIOP® (Version 22.10, Cerner HS GmbH, Deutschland), dem klinikinternen Patientenverwaltungsprogramm oder in Papierform im Archiv der Universitäts-Frauenklinik befinden. Zudem lieferten die Protokolle der radioonkologischen Konferenzen (ROK) wichtige Informationen in Hinblick auf die Patienten, den Erkrankungsverlauf und die Diagnostik. Weiterhin wurden radiologische Untersuchungsbefunde, Histologiebefunde sowie Entlassbriefe der senologischen Abteilung, der gynäkologischen Ambulanz und der Strahlenklinik gesichtet. Fehlende und nicht in den Akten ersichtliche Informationen wurden, soweit möglich, durch telefonische Nachfragen bei den jeweiligen behandelnden, niedergelassenen Gynäkologen, Onkologen und Hausärzten der Patienten erfragt und so die Informationen der Klinik ergänzt. Alle Daten wurden durch Zuweisung einer individuellen Identifikationsnummer pseudoanonymisiert. Die Tabelle ist so konstruiert, dass durch verschiedene Kodierungen und Zahlenabfragen Datenanalysen für verschiedene Merkmale mittels individueller Filter durchgeführt werden können.

2.3 Aufbau und Inhalt der Datenbank

Die Datenbank ist in folgende Hauptgruppen gegliedert:

1. Stammdaten der Patienten
2. Histologie und Bildgebung der Primärtumore
3. Primäre/sekundäre Metastasierung
4. Rezidive
5. Operative Therapie
6. Radiotherapie
7. Medikamentöse Therapien
8. Zusatzangaben

1. Stammdaten der Patienten

Folgende Stammdaten wurden für alle Patienten aufgenommen:

- Zugewiesene Identifikationsnummer
- Geburtsjahr und Alter der Patienten
- Angabe zum letzten bekannten Lebensdatum bzw. Todesdatum
- Datum der ED und Alter bei ED
- Anzahl der Erkrankungsmonate seit ED
- Dauer der palliativen Situation in Monaten
- Zeitraum zwischen ED und MD in Monaten
- Zeitraum zwischen MD und letztem bekannten Lebensdatum/Todesdatum in Monaten
- Erhebende Institution der ED
- Patient zur Zweitmeinung im UKD
- Familiäre Belastung
- Menopausenstatus zum Zeitpunkt der MD

2. Histologie und Bildgebung der Primärtumore

Es erfolgte eine genauere Abfrage der Differenzierung und der histologischen Merkmale des Primärtumors. Für den Fall, dass ein beidseitiger Befall vorlag, wurden die Merkmale für beide Seiten separat eingetragen. Zusätzlich wurde abgefragt, welche Bildgebung bei der Primärdiagnose stattgefunden hatte.

Folgende Felder stehen für die Abfrage zur Verfügung:

- Tumordifferenzierung

- invasiv duktal, invasiv lobulär, tubulo-lobulär, tubulo-dukta, invasiv
szirrhös, inflammatorisch, muzinös
- Tumorlokalisation
- befallene Seite
- Histologisches Diagnoseverfahren
 - Stanzbiopsie, offene Probenentnahme, Vakuumstanze
- Rezeptorstatus
 - HR positiv, HR und Her2/neu positiv, Her2/neu positiv und HR negativ,
triple negativ
- Hormonstatus
 - ER, PgR, ER und PgR, negativ
- Östrogenrezeptor mit Angabe des Rezeptorstatus nach Remmele und Stegener (s. o.) und Angabe der Östrogen-positiven Zellen in Prozent
- Progesteronrezeptor mit Angabe des Rezeptorstatus nach Remmele und Stegener (s. o.) und Angabe der Progesteron-positiven Zellen in Prozent
- Her2/neu Testung mit Angabe des DAKO-Scores (s. o.)
- FISH-Testung mit Angabe des FISH-Status
- Ki67-Testung mit Angabe des Ki67-Status in Prozent
- Testung zirkulierender Tumorzellen (CTCs) mit Angabe des Status
- Bildgebenden Diagnoseverfahren und *Staging* bei ED
 - Sonographie der Mamma und Lymphknoten, Mammographie, MRT
der Mamma, Leberultraschall, Röntgen-Thorax Aufnahme,
Skelettszintigraphie, CT Abdomen und Thorax, PET-CT, MRT, cMRT,
cCT
- weitere Diagnoseverfahren
 - Knochenmarkstanze, BRCA 1/2 Mutation, Tumormarker mit
quantitativer Bewertung

3. Primäre/Sekundäre Metastasierung

Im nächsten Abschnitt der Tabelle wurde die stattgefundene Metastasierung dokumentiert. Es wurde unterschieden in primäre und sekundäre Metastasierung. Für beide Formen wurden folgende Merkmale erfasst:

- Lokalisation der Metastasierung mit Datum der MD
 - Leber, Knochen, Lunge, Gehirn, Meningeosis carcinomatosa,
Lymphknoten, Pleura, Andere

- Metastasenbiopsie(n)
 - Einrichtungen, in der die Biopsie gewonnen wurde, Art der Filiae, Histologie (ER, PgR, Her2/neu-Testung, FISH-Testung und Ki67-Testung) mit dem jeweiligen Status (vgl. Histologie des Primärtumors unter 2.3.2)
- Bildgebung zur Diagnostik und Kontrolle der Metastasen
 - Sonographie von Mamma und Lymphknoten, Mammographie, Skelettszintigraphie, Leberzonographie, Röntgen-Thorax, CT Abdomen und Thorax, PET-CT, cCT, MRT

4. Rezidive

Folgende Informationen wurden in Hinblick auf mögliche Rezidive erfasst:

- Anzahl
- Diagnosedatum
- Lokalisation
- Biopsien mit Angabe der Histologie (vgl. Histologie des Primärtumors unter 2.3.2)

5. Operative Therapie

Bei operativer Therapie wurden folgende Angaben erfasst:

- Datum der ersten Operation
- Anzahl der Operationen bis zur Tumorfreiheit
- Art der Operation
 - BET (mit Sentinelnodeektomie (SLNE) bzw. Axilladisektion)
 - Mastektomie (mit SLNE bzw. Axilladisektion)
- Angabe des postoperativen Stadiums nach TNM-Klassifikation (s. o.)
 - Lymphknotenstatus mit der Anzahl der befallenen Lymphknoten, Tumorgröße inkl. Angabe der Tumorgröße in cm, Resektionsstatus

6. Radiotherapie

Bei Durchführung einer Radiatio wurden Angaben für bis zu fünf einzelne Bestrahlungen aufgeführt. Folgende Angaben wurden jeweils erfragt:

- Bestrahlungsdatum
- Operationsbezug

- kein OP Bezug, neoadjuvant, adjuvant, intraoperative Radiotherapie (IORT)
- kurative bzw. palliative Bestrahlung
- Angabe des Bestrahlungsortes
 - Restbrust/Brust, Thoraxwand, Axilla, Lymphabflusswege (LAW), Restbrust + LAW, Thoraxwand + LAW, Metastasen, Restbrust + Metastasen, andere Lokalisation

7. Medikamentöse Therapie

Es folgte die Erfassung der medikamentösen Therapien. Dies umfasste sowohl eine neoadjuvante bzw. adjuvante kurative als auch eine palliativ-medikamentöse Therapie nach der Metastasendiagnose. Es wurden bis zu sieben palliative Therapielinien erfasst. Ebenfalls wurden die Teilnahme an Studien, Nebenwirkungen, Therapieabbrüche, Therapiepausen oder ein Wechsel der Therapie unter Angabe der Ursachen und der durchgeführten Zyklen eingetragen. Folgende Medikamente wurde in der Datenerhebung erfasst:

- Chemotherapie:
 - Neoadjuvant: CMF, 4 x EC, 3 x FEC + 3 x D, 4 x EC + 4 x D, 4 x EC + 12x P, 4 x TC, 6 x TCH, ETC, 6 x TAC, 6 x FEC, Andere
 - Adjuvant: Paclitaxel, Caelyx®, Epirubicin, EC, Eribulin, Docetaxel, nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Capecitabin, Andere
- Endokrine Therapie:
 - Tamoxifen, steroidale/nicht-steroidale Aromataseinhibitoren, Fulvestrant, Exemestan + Everolimus, Gestagene
- Antikörper:
 - Trastuzumab, Pertuzumab, Bevacizumab, Trastuzumab-Emantadin
- Tyrosinkinaseinhibitoren:
 - Lapatinib
- Knochenstimulierende Substanzen:
 - Bisphosphonate, Denosumab

8. Zusatzangaben

Folgende Zusatzangaben wurden in der Tabelle berücksichtigt:

- Multimodale Therapiekonzepte: palliative Operation, Neurochirurgie, Orthopädie, Gamma-*Knife*, Pleurodese, Hyperthermie

- Beendigung der Therapie mit Datum
- Therapieablehnung unter Angabe bekannter Details der Ablehnung
- Erkrankungsbezogene Zusatztherapien bzw. Beratungsangebote
- Datum des ersten und letzten Arztbriefes aus dem UKD

2.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel® (Version 2016, Redmond, WA, USA) und IBM SPSS® *Statistics* (Version 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Überlebensfunktionen wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Analysen berechnet. Die Berechnung des OS erfolgte für verstorbene Patienten von Beginn der *First-Line*-Therapie bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, bei denen kein Todesereignis vorlag, wurden zum Zeitpunkt des letzten *Follow-Up* zensiert. Die Definition des PFS war Beginn der jeweiligen Therapielinie bis Beginn der nächsten *line* (bei Vorlage eines Progresses) oder bis zum Eintritt des Todes. Die Dauer der palliativen Situation wurde ab Beginn der *First-Line*-Therapie bis zum Zeitpunkt des letzten *Follow-Up* oder Todeszeitpunkt bestimmt. Vergleiche wurden mit Hilfe des Log-Rank Testes zum Signifikanzniveau $\alpha = 5 \%$ und dem Fisher's-Exact-Test durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Das Gesamtkollektiv

3.1.1 Allgemeine Auswertungen

Das Patientenkollektiv der Studie umfasst 392 Patienten. 3 Patienten waren männlich und 389 weiblich. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 60,3 Jahren (Median 60 Jahre; 95 % *Confidence Intervall* (CI) 59,0–61,6). Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der primären Tumorerkrankung lag bei 53,1 Jahren (Median 52 Jahre; 95 % CI 51,8–54,4) und bei Erstdiagnose der Metastasierung waren die Patienten im Mittel 57,9 (Median 57; 95 % CI 57,6–58,2) Jahre alt. Insgesamt sind während des Beobachtungszeitraums 105 (26,8 %) Patienten verstorben. Das mediane OS lag bei 85 Monaten (95 % CI 52,4–117,6). Die verstorbenen Patienten überlebten im Mittel 25,4 Monate (95 % CI 20,0–30,9). Das mittlere Alter zum Todeszeitpunkt betrug 61,0 Jahre (95 % CI 59,7–62,3). Die jüngste verstorbene Patientin wurde 28 Jahre alt, die Älteste 89 Jahre. 175 (44,6 %) Patienten waren am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben.

Bei 112 (28,6 %) Patienten gelang ein *Follow-Up* nicht bis zum Ende des Beobachtungszeitraums, somit ist nicht genau zu eruieren, ob diese Patienten verstorben sind oder nicht. Insgesamt waren 29,6 % (n = 116) Patienten primär metastasiert und 70,4 % (n = 276) waren sekundär metastasiert.

Das Metastasen-freie Überleben (MFS = *Metastasis Free Survival*) betrug für das Gesamtkollektiv 30 Monate (95 % CI 23,1–36,9) unabhängig davon, ob die Patienten primär oder sekundär metastasiert waren. Das 2-Jahres MFS betrug $55,9 \pm 2,5$ %, das 5-Jahres MFS $34,2 \pm 2,4$ %, das 8-Jahres MFS $22,7 \pm 2,1$ % und das 10-Jahres MFS $16,1 \pm 1,9$ %. Sekundär metastasierte Patienten entwickelten im Mittel 83,2 Monate (95 % CI 74,1–92,3) nach ED Metastasen. Das mediane Überleben nach ED lag im Gesamtkollektiv bei 234 Monaten (95 % CI 197–271) und die mittlere Dauer der palliativen Situation nach MD (entspricht dem *Follow-Up*) betrug 25,7 Monate (Median 18; 95 % CI 23,0–28,5). Das 2-Jahresüberleben erreichten $77,5 \pm 2,5$ % der Patienten. $52,4 \pm 4,2$ % überlebten länger als 5 Jahre nach MD. 28,1 % (n = 110) der Patienten wurde bereits seit der Erstdiagnose in der Frauenklinik der Universität Düsseldorf betreut. 57,9 % wurden zunächst extern behandelt und kamen zu einem späteren Zeitpunkt in die Universitätsklinik. Bei 14,0 % (n = 55) war der Ort der Erstbetreuung retrospektiv nicht mehr zu ermitteln.

3.1.2 Rezeptorstatus der Primärtumore

Insgesamt hatten 62,8 % der Erkrankten (n = 246) einen HR+/Her2/neu– Rezeptorstatus im Primärtumor. 15,1 % (n = 59) hatten einen HR+/ Her2/neu+ Tumor (= *triple* positiv). 7,7 % (n = 30) der Patienten wiesen einen HR–/Her2/neu+ Primärtumor auf und 12,5 % (n = 49) waren *triple* negativ. Bei jeweils zwei Patienten fand sich bei beidseitigem Befall ein HR+/Her2/neu– und ein *triple* negativer Primärtumor bzw. ein HR+/Her2/neu– sowie HR+/Her2/neu+ Primärtumor. Zwei Patienten hatten ein CUP-Syndrom und bei zwei Patienten war das histologische Ergebnis des Primärtumors unbekannt.

3.1.3 Rezeptorstatus der Metastasen

Bei 60,0 % (n = 235) der Patienten wurden Metastasen histologisch gesichert. 54,9 % (n = 129) der Metastasen waren HR+/Her2/neu–, 11,5 % (n = 27) waren HR+/Her2/neu+, 8,1 % (n = 19) waren HR–/Her2/neu+ und 20 % (n = 47) hatten *triple* negative Metastasen. 5,5 % (n = 13) der Patienten zeigten mehrere Metastasen mit unterschiedlichen Rezeptoren. Am häufigsten war dabei die Kombination aus HR+/Her2/neu– und *triple* negativen Metastasen (2,1 %; n = 5). Drei Frauen (1,3 %) hatten jeweils HR+, Her2/neu+ und *triple* negative Metastasen.

3.1.4 Rezeptorstatus der Rezidive

Insgesamt fand sich bei 25 % (n = 98) der Patienten neben der Metastasierung mindestens ein Rezidiv des Mammakarzinoms. Bei 67,4 % (n = 66) lag eine Biopsie plus Histologie des Rezidivs vor. 51,5 % (n = 34) der Rezidive waren HR+/Her2/neu– und 7,6 % (n = 5) waren HR+/Her2/neu+. 7,6 % (n = 5) waren HR–/Her2/neu+ und 28,8 % (n = 19) der Rezidive wiesen einen *triple* negativen Rezeptor auf. 4,5 % (n = 3) der Patienten hatten mehrere Rezidive mit unterschiedlichem Rezeptorstatus.

3.1.5 Rezeptor-Switch

Aus dem Gesamtkollektiv wiesen 16,6 % (n = 65) eine Diskordanz zwischen Primärtumor und Metastase auf, 1,8 % (n = 7) hatten eine Diskordanz zwischen Primärtumor und Rezidiv. Bei 49,7 % der Patienten (n = 195) entsprach der Rezeptorstatus der Metastase(n)/des Rezidivs dem des Primärtumors und bei 31,9 % (n = 125) lag nur eine Biopsie des Primärtumors vor, sodass keine Aussage über eine mögliche Diskordanz getroffen werden kann.

3.2 Das Kollektiv der HR+ Patienten

3.2.1 Das Kollektiv

Die folgende Auswertung bezieht sich auf das Kollektiv der Patienten mit HR+/Her2/neu– Metastasen (n = 220). Dies setzt sich zusammen aus allen Patienten mit histologisch nachgewiesenen HR+/Her2/neu– Metastasen (n = 127) sowie solchen mit HR+/Her2/neu– Primärtumor und/oder Rezidiv soweit keine Biopsie der Metastasen stattgefunden hat (n = 85). Patienten mit verschiedenen Rezeptorstatus wurden zum Kollektiv gezählt, wenn die letzte/n nachgewiesene/n Metastase/n HR+/Her2/neu– war/en und somit eine endokrin ausgerichtete Therapie stattgefunden hat (n = 6). Insgesamt erhielten von den Patienten im HR+ Kollektiv 66,4 % (n = 146) eine Biopsie. In der Gruppe der PM waren es 36,6 % (n = 26) und bei den SM 80,5 % (n = 120). Bei 17 der Biopsien lag kein schriftlicher Befund der Ergebnisse vor.

3.2.2 Menopausenstatus

Im HR+ Kollektiv waren bei Metastasendiagnose 13,6 % (n = 30) prämenopausal, 2,7 % (n = 6) perimenopausal, 82,7 % (n = 182) postmenopausal und 0,9 % (n = 2) männlich (Abb. 3).

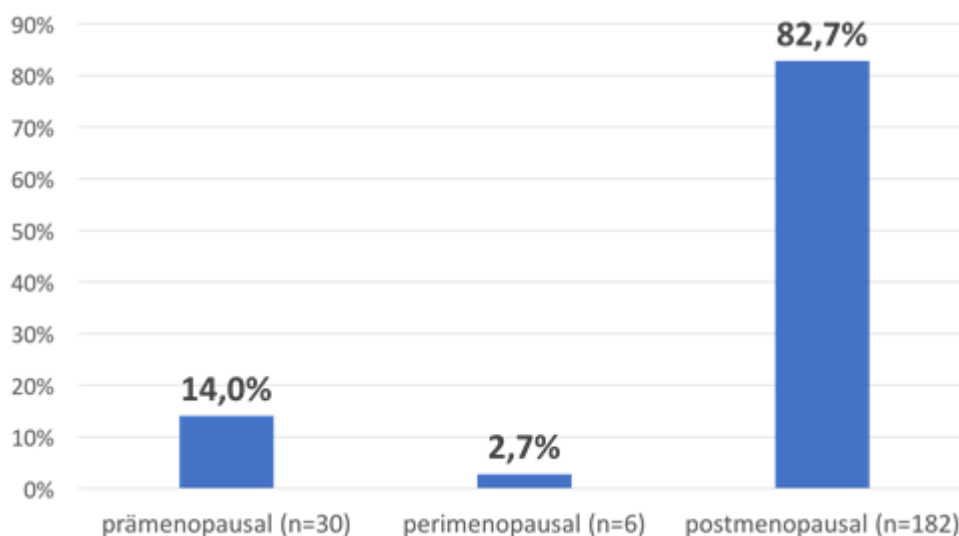


Abb. 3: Menopausenstatus im HR+ Kollektiv (n = 218) in Prozent

3.2.3 Erkrankungsalter

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag im HR+ Kollektiv bei 62,1 Jahren (Median 62; 95 % CI 60,5–63,7). Bei ED des Mammakarzinoms betrug es 53,8 Jahre (Median 54; 95 % CI 52,1–55,5) und 54,1 %

(n = 119) der Patienten waren bei ED ≤ 55 Jahre. Bei Primärdiagnose der Metastasierung betrug das durchschnittliche Alter 59,6 Jahre (Median 60; 95 % CI 57,9–61,2)

Die prä-/perimenopausalen Patientinnen waren im Mittel 40,7 Jahre alt (95 % CI 38,3–43,1) bei ED und 44,5 Jahre bei MD (95 % CI 42,2–46,8). Das mittlere Todesalter lag bei 44,4 Jahren (95 % CI 35,2–53,7).

Die postmenopausalen Patientinnen waren bei ED im Mittel 56,2 Jahre alt (95 % CI 54,5–58,0) und bei MD 62,4 Jahre (95 % CI 60,8–63,9). Das mittlere Alter zum Todeszeitpunkt betrug 67,1 Jahre (95 % CI 64,1–70,2).

Im Kollektiv der PM Patienten lag das mittlere Alter bei ED mit 60,6 Jahren (95 % CI 57,4–63,7) rund 10 Jahre über dem der SM mit 50,6 Jahren (95 % CI 48,8–52,5). Die SM entwickelten jedoch im Durchschnitt ebenfalls im Alter von 59,1 Jahren (95 % CI 57,2–61,0) Metastasen. Sowohl im Kollektiv der PM als auch in der Gruppe der SM waren die Patienten zum Todeszeitpunkt im Mittel 64 Jahre alt (95 % CI 57,1–71,6).

3.2.4 Überlebensdaten

Im Kollektiv der HR+ Patienten lag das mediane OS ab Erstdiagnose der Primärtumorerkrankung bei 390 Monaten (95 % CI 120,4–659,7) (Abb. 4).

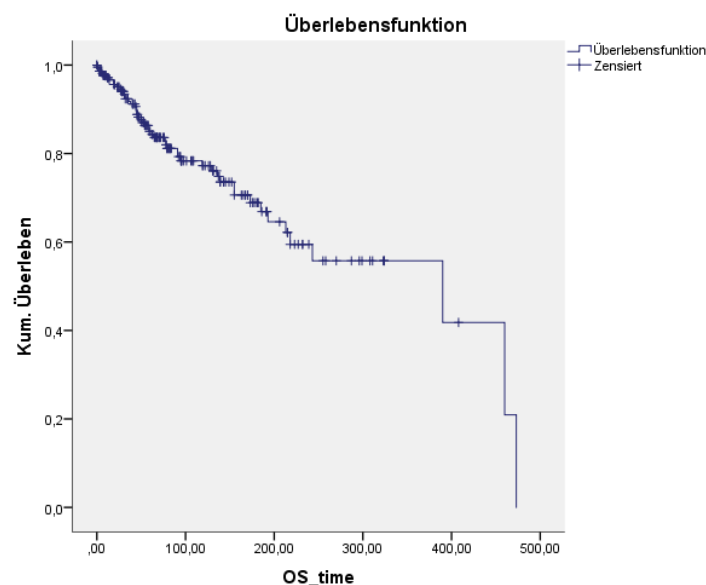


Abb. 4: Kaplan-Meier-Analyse des medianen OS ab ED der Primärtumorerkrankung

Insgesamt sind 22,7 % (n = 50) der HR+ Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben. Das mediane OS ab Beginn der palliativen Therapie betrug für das HR+

Kollektiv 107 Monate (95 % CI 65–149). 90 % (n = 198) der Patienten wurde jedoch bei 63 Monaten zensiert. Betrachtet man nur die verstorbenen Patienten, zeigten diese eine mittlere Überlebensdauer von 30,6 Monaten (95 % CI 21,6–39,7). Unabhängig von Menopausenstatus und Zeitpunkt der Metastasierung lag die 2-Jahresüberlebensrate in der metastasierten Situation bei $83,0 \pm 3,0$ % und die 5-Jahresüberlebensrate lag bei $60,2 \pm 5,3$ % (Abb. 5). Das mediane MFS betrug für das HR+ Kollektiv 41 Monate (95 % CI 28–54).

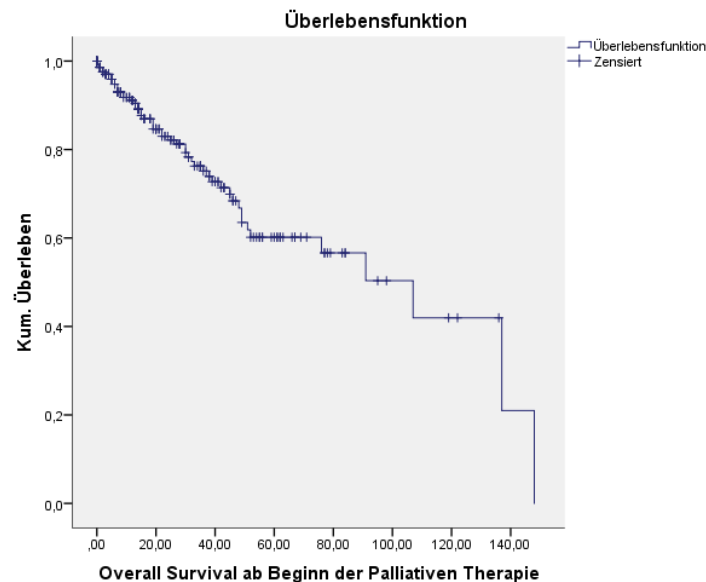


Abb. 5: Kaplan-Meier-Analyse des medianen OS in Monaten im HR+ Kollektiv

In der Gruppe der PM sind 25,4 % (n = 18) der Patienten verstorben. Das mediane OS lag bei 91 Monaten ab Therapiebeginn (95 % CI 34–148). Im Kollektiv der SM sind 21,5 % (n = 32) verstorben. Das mediane OS lag bei 107 Monaten (95 % CI 65–149). Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des OS im Vergleich PM vs. SM ($p = 0,51$) (Abb. 6).

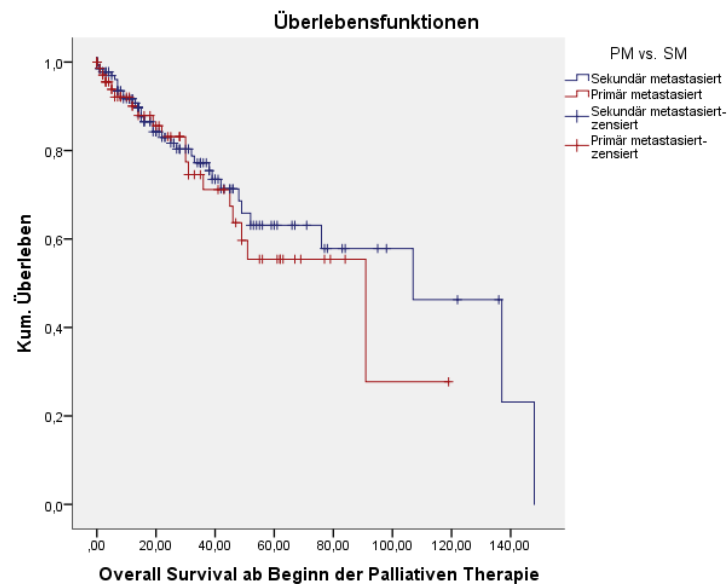


Abb. 6: Kaplan-Meier-Analyse des medianen OS in Monaten im Vergleich PM vs. SM

PM: primär metastasiert, SM: sekundär metastasiert

Insgesamt sind 19,4 % ($n = 7$) der prä-/perimenopausalen Patientinnen gestorben und das mediane *Overall Survival* lag in der metastasierten Situation bei 137 Monaten (95 % CI nicht berechenbar auf Grund geringer Fallzahlen).

In der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen sind 23,6 % ($n = 43$) verstorben. Das mediane OS betrug 107 Monate (95 % CI 36,8–177,2). Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des medianen OS im Vergleich nach Menopausenstatus ($p = 0,71$) (Abb. 7).

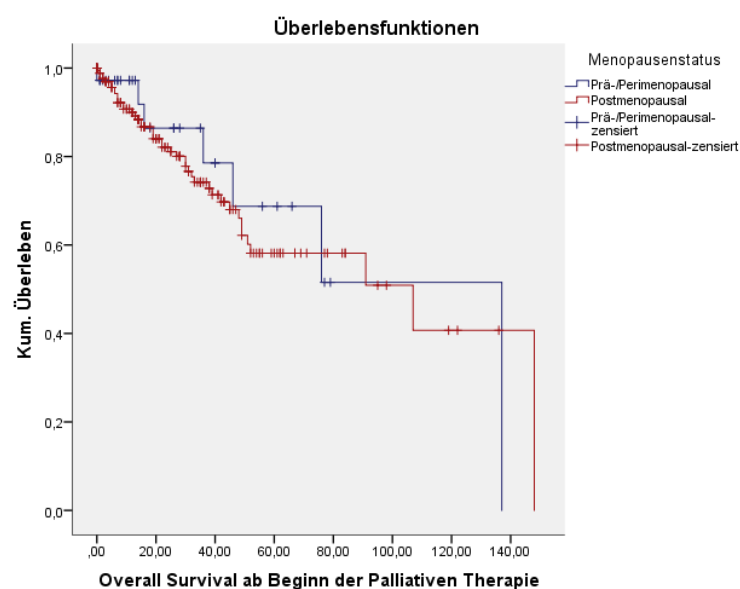


Abb. 7: Kaplan-Meier-Analyse des medianen OS in Monaten im Vergleich nach Menopausenstatus

3.2.5 Merkmale, Histologie und Bildgebung der Primärtumore

Insgesamt waren 248 Primärtumore im HR+ Kollektiv (n = 220) bezüglich des Rezeptorstatus auch hormonsensitiv. Mit 58,2 % (n = 128) wies die Mehrzahl der Tumore eine invasiv-duktaile Differenzierung auf. Am zweithäufigsten waren invasiv-lobuläre Tumore mit 18,2 % (n = 40). Bei 18,2 % (n = 40) der Tumore lag kein histologischer Befund vor. Die Sonderformen addieren sich auf rund 12 %.

Bei 67 % (n = 147) der Patienten waren sowohl die Brust als auch die Axilla vom Primärtumor befallen. Bei 28 % (n = 61) ließen sich Tumorzellen lediglich im Brustgewebe nachweisen. Bei 5 % blieb die Lokalisation des Primärtumors unbekannt (Abb. 8).

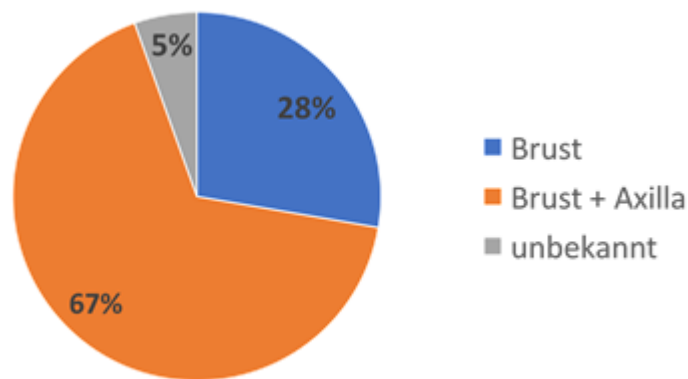


Abb. 8: Lokalisation des Primärtumors in Prozent

Im Kollektiv der HR+ Patienten befanden sich 45 % (n = 100) der Primärtumore in der linken Brust, 39 % (n = 85) in der rechten Brust und 13 % (n = 29) der Patienten hatten einen beidseitigen Befall mit zwei Tumoren. Bei 3 % (n = 6) war die befallene Seite in den Daten nicht vermerkt (n = 3) oder es lag ein CUP-Syndrom (n = 3) vor (Abb. 9).

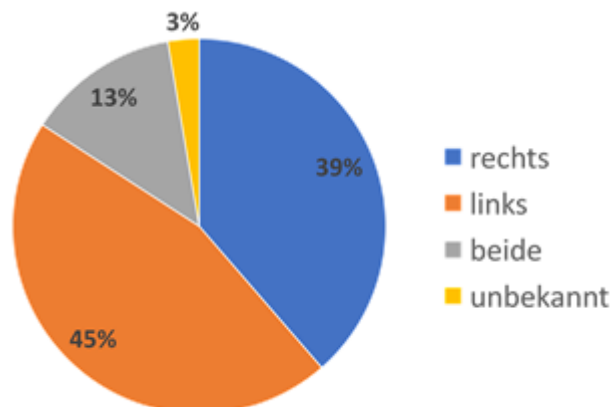


Abb. 9: Befallene Seite durch den Primärtumor in Prozent

Im HR+ Kollektiv waren für 229 Primärtumore Daten zum Hormonrezeptor vorhanden. Insgesamt waren davon 80,8 % (n = 185) ER und PgR positiv, 17,5 % (n = 40) ER positiv und PgR negativ sowie 1,7 % (n = 4) ER negativ und PgR positiv (Abb. 10).

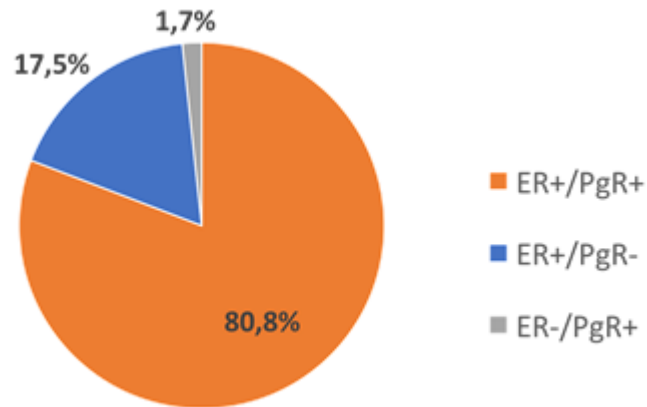


Abb. 10: Hormonrezeptor im Primärtumor in Prozent

ER: Östrogenrezeptor, PgR: Progesteronrezeptor, + (positiv) und – (negativ).

Eine KI67 Bestimmung für den Primärtumor wurde bei 34,1 % (n = 75) der Patienten im HR+ Kollektiv durchgeführt. Davon waren 17,3 % (n = 13) ≤ 14 % und 82,7 % (n = 62) ≥ 15 %.

3.2.6 Metastasierung

32 % (n = 71) der Patienten wiesen bereits bei ED Metastasen auf. Von diesen entwickelten wiederum 31 % (n = 22) im Verlauf weitere Metastasen an anderer Lokalisation. 68 % (n = 149) der Patienten metastasierten sekundär (Abb. 11).

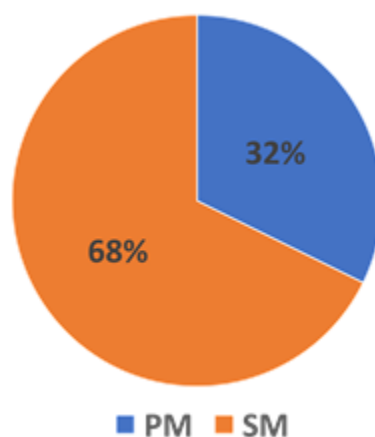


Abb. 11: PM vs. SM in Prozent im HR+ Gesamtkollektiv (n = 220)

PM: primär metastasiert, SM: sekundär metastasiert

Im Kollektiv der prä-/perimenopausalen Patientinnen (n = 36) waren mit 39 % (n = 14) mehr Patientinnen primär metastasiert als im Kollektiv der postmenopausalen Frauen (n = 182) mit 31 % (n = 56) (Abb. 12).

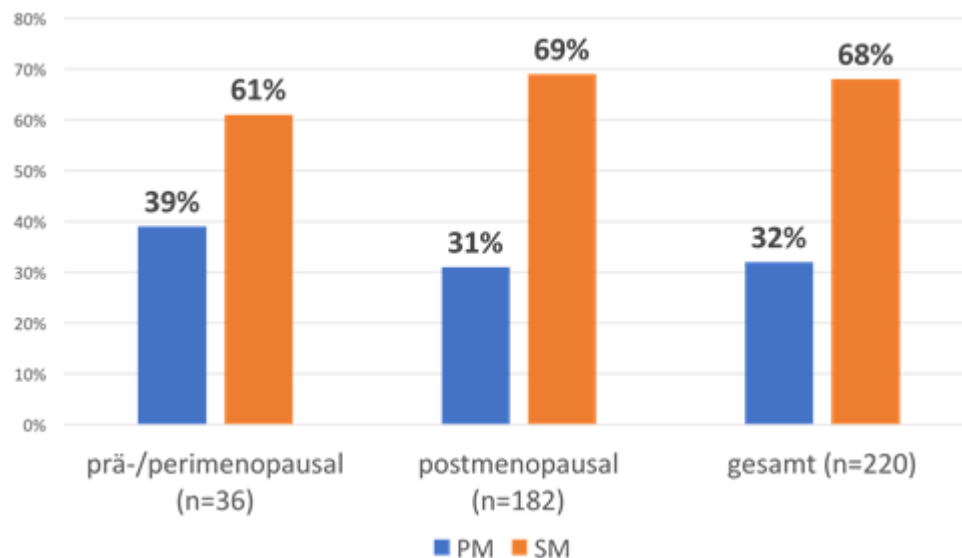


Abb. 12: PM vs. SM in Bezug auf den Menopausenstatus in Prozent

PM: primär metastasiert, SM: sekundär metastasiert

Die Verteilung der Metastasen im HR+ Kollektiv (n = 220) war wie folgt: Knochen (77,7 %), Leber (44,5 %), Lunge (29,5 %), Lymphknoten (30,0 %). Metastasen in der Pleura (16,8 %) sowie im Gehirn (10,0 %) und in den Meningen (4,1%) waren verhältnismäßig selten. 27,7 % hatten Metastasen anderer Lokalisation. Am häufigsten fanden sich diese Metastasen in der Haut und im Peritoneum. Von Patienten mit Lebermetastasen verstarben 27,6 % (n = 27) und von den Patienten mit Knochenmetastasen waren es 25,2 % (n = 43). Am größten war die Letalität bei den Patienten mit Hirnmetastasen (36,4 %, n = 8) und Meningeosis carcinomatosa (66,7 %). Von den Patienten mit Lungenmetastasen verstarben im Vergleich zu den anderen Metastasenlokalisationen am wenigsten Patienten (16,9 %, n = 11). Die Dauer der palliativen Situation betrug je nach Metastasenlokalisation im Mittel 27–34 Monate. Am kürzesten war diese bei Meningeosis carcinomatosa (Tabelle 2).

Tabelle 2: Lokalisation der Metastasen im Gesamtkollektiv (n = 220)

	Anzahl d. Patienten	Prozent	Anzahl verstorbene Patienten	Mittlere Dauer der palliativen Situation
Leber	98	44,5 %	27,6 % (27)	33,87 (CI 27,6–40,2)
Knochen	171	77,7 %	25,2 % (43)	28,47 (CI 24,3–32,6)
Lunge	65	29,5 %	16,9 % (11)	31,1 (CI 23,3–38,9)
Gehirn	22	10,0 %	36,4 % (8)	30,86 (CI 18,8–42,9)
Meningeosis carcinomatosa	9	4,1 %	66,7 % (6)	27,11 (CI 16,5–37,8)
Lymphknoten	66	30,0 %	19,7 % (13)	30 (CI 27,0–38,0)
Pleura	37	16,8 %	32,4 % (12)	33,54 (23,1–44,0)
Andere	61	27,7 %	29,5 % (18)	32,82 (CI 24,3–41,4)

Anzahl in (), CI: 95 % Konfidenzintervall

Im Kollektiv der PM (n = 71) lag der Anteil an Patienten mit Knochenmetastasen (84,5 %) und Lungenmetastasen (36,6 %) über dem im Gesamtkollektiv (n = 220). Metastasen in Leber (39,4 %), Lymphknoten (23,9 %) und Pleura (9,9 %) sowie anderer Lokalisation (16,9 %) waren seltener (Tabelle 3).

In der Gruppe der SM (n = 149) hatten die Patienten im Verhältnis zu den PM (n = 71) mehr Metastasen in der Leber (47 % vs. 39,4 %), in der Pleura (20,0 % vs. 9,9 %) und in den Lymphknoten (32,9 % vs. 23,9 %). Der Anteil an Knochenmetastasen (74,5 % vs. 84,5 %) sowie Lungenmetastasen (26,2 % vs. 36,6 %) war geringer (Tabelle 3, Tabelle 4).

Tabelle 3: Lokalisation der Metastasen im Kollektiv der PM (n = 71)

	Anzahl d. Patienten	Prozent	Anzahl verstorbene Patienten	Mittlere Dauer der palliativen Situation
Leber	28	39,4 %	35,7% (10)	34,8 (CI 24,0–45,6)
Knochen	60	84,5 %	25,0 % (15)	28,5 (CI 22,1–34,8)
Lunge	26	36,6 %	23,1 % (6)	31,8 (CI 22,2–41,5)
Gehirn	7	9,9 %	14,3 % (1)	30,9 (CI 14,3–47,5)
Meningeosis carcinomatosa	2	3,0 %	50,0 % (1)	43 (CI 27,3–58,7)
Lymphknoten	17	23,9 %	23,5 % (4)	24,8 (CI 12,1–37,5)
Pleura	7	9,9 %	42,9 % (3)	31,9 (CI 19,6–44,2)
Andere	12	16,9 %	33,3 % (4)	34,8 (CI 11,1–52,7)

Anzahl in (), CI: 95 % Konfidenzintervall, PM: primär metastasiert

Tabelle 4: Lokalisation der Metastasen im Kollektiv der SM (n = 149)

	Anzahl d. Patienten	Prozent	Anzahl verstorbene Patienten	Mittlere Dauer der palliativen Situation
Leber	70	47,0 %	24,3 % (17)	33,5 (CI 25,7–41,2)
Knochen	111	74,5 %	25,2 % (28)	28,5 (CI 23,0–34,0)
Lunge	39	26,2 %	12,8 % (5)	30,6 (CI 19,2–42,0)
Gehirn	15	10,1 %	46,7 % (7)	30,9 (CI 14,7–47,1)
Meningeosis carcinomatosa	7	4,7 %	71,4 % (5)	22,6 (CI 11,5–33,7)
Lymphknoten	49	32,9 %	18,4 % (9)	31,8 (CI 22,0–41,6)
Pleura	30	20,0 %	30,0 % (9)	33,93 (CI 21,3–46,5)
Andere	49	16,1 %	23,7 % (14)	32,32 (CI 22,9–41,8)

Anzahl in (), CI: 95 % Konfidenzintervall, SM: sekundär metastasiert

Unter Anwendung des Fisher's Exact Testes zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Metastasierungsverhaltens der häufigsten Metastasenlokalisationen im Vergleich zwischen primär- und sekundär metastasierten Patienten. Es zeigte sich lediglich ein nicht-signifikanter Trend bei Pleurametastasen ($p = 0,081$), Knochenmetastasen ($p = 0,0119$) und Lungenmetastasen ($p = 0,117$). Das Metastasierungsverhalten für Metastasen der Lokalisation „Andere“ war signifikant ($p = 0,015$) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Fisher's Exact Test für das Metastasierungsverhalten im Vergleich PM vs. SM

	Anzahl der Metastase im PM Kollektiv (n = 71)	Anzahl der Metastase im SM Kollektiv (n = 149)	p-Wert Fisher's Exact Test
Leber	28	70	0,313
Knochen	60	111	0,119
Lunge	26	39	0,117
Gehirn	7	15	1,000
Meningeosis c.	2	7	0,722
Lymphknoten	17	49	0,209
Pleura	7	30	0,081
Andere	12	49	0,015

PM: primär metastasiert, SM: sekundär metastasiert, c.: carcinomatosa

Vergleicht man die Gruppen der PM und SM, wird deutlich, dass von den PM im Verhältnis mehr Patienten mit Leber-, Lungen- sowie Pleurametastasen verstorben sind. Von den Patienten, die sekundär metastasiert waren, starben hingegen mehr Patienten mit Hirnmetastasen, Meningeosis carcinomatosa sowie Metastasen anderer Lokalisation. Der Anteil an verstorbenen Patienten mit Knochenmetastasen war in beiden Kollektiven nahezu identisch (Abb. 13).

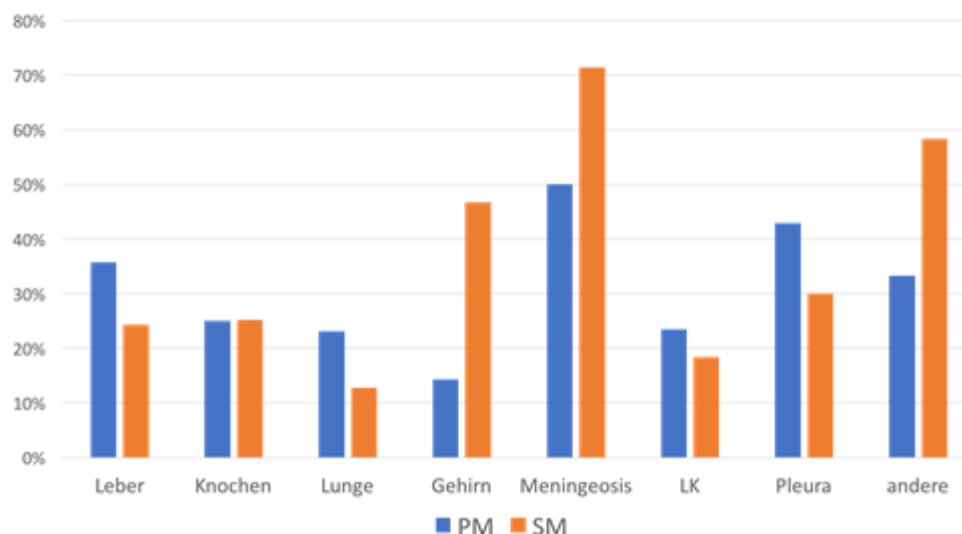


Abb. 13: Anzahl der Verstorbenen PM vs. SM in Prozent

Angaben unabhängig davon, ob weitere Metastasen anderer Lokalisation vorlagen.

PM: primär metastasiert, SM: sekundär metastasiert

Im HR+ Kollektiv lag der Anteil an Patienten mit Knochenmetastasen mit 77,7 % (n = 171) rund 10 % über dem Durchschnitt im Gesamtkollektiv (n = 392) mit 67,9 %. Der Anteil an Metastasen in Lunge, Gehirn und Lymphknoten war im HR+ Kollektiv geringer als im Gesamtkollektiv (Abb. 14).

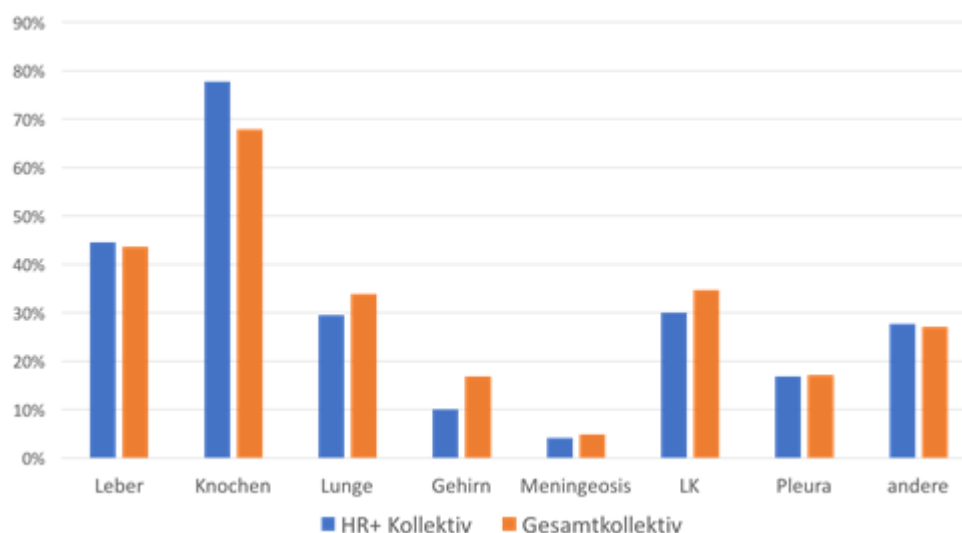


Abb. 14: Metastasierung im HR+ Kollektiv (n = 220) vs. Gesamtkollektiv (n = 392)

Insgesamt hatten im HR+ Kollektiv am Ende des Beobachtungszeitraums 25,9 % (n = 57) eine Metastase, während 74,1 % (n = 163) multipel metastasiert waren. Am häufigsten hatten die Patienten zwei Metastasen (Mittelwert 2,5; Median 2; n = 65). Eine Patientin wies mit sieben Metastasierungslokalisationen die maximale Anzahl auf. Während von den singulär metastasierten Patienten 14,0 % (n = 8) verstarben,

waren es von den mehrfach metastasierten 28,8 % ($n = 42$). Letztere überlebten nach Beginn der palliativen Therapie noch rund 107 Monate (95 % CI 60,5–153,5) (medianes OS). In der Gruppe der Patienten mit einer Metastase lag das mediane OS bei 91 Monaten (95 % CI nicht berechenbar). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens im Vergleich singuläre vs. multiple Metastasierung bestand nicht ($p = 0,84$). Von den Patienten mit zwei oder drei Metastasen verstarben im Mittel 22,5 % ($n = 27$). Bei den Patienten mit ≥ 4 Metastasen überlebte mehr als ein Drittel (34,9 %, $n = 15$) nicht (Abb. 15).

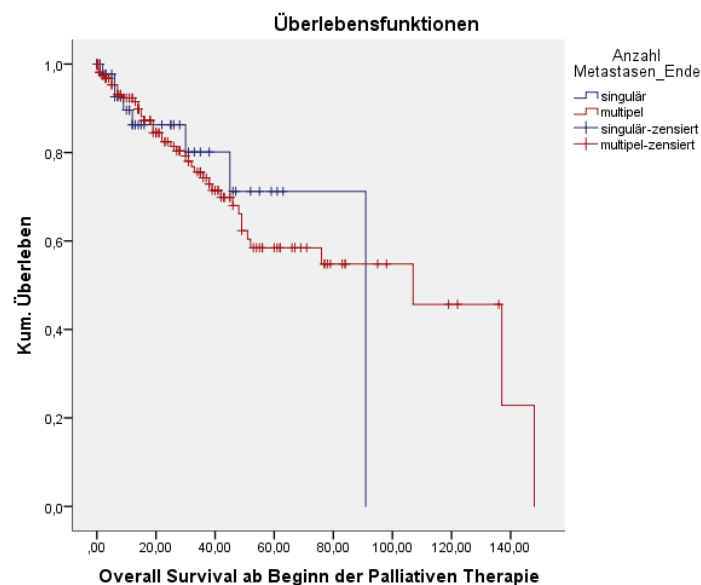


Abb. 15: Kaplan-Meier-Analyse des medianen OS nach Metastasenanzahl (Ende *Follow-Up*)

In der Gruppe der PM ($n = 71$) hatten 36,6 % ($n = 26$) eine singuläre Metastasierung. 46,5 % ($n = 33$) waren bereits bei ED in mehrere Organe metastasiert und 16,9 % ($n = 12$) hatten bei ED zunächst eine singuläre Metastasenlokalisierung, entwickelten im Verlauf jedoch weitere Metastasen in anderen Organen. Die Patienten mit mehrfachen Metastasen hatten überwiegend zwei (22,5 %) oder drei (23,9 %) Lokalisationen, in denen sie Metastasen entwickelten. Zum Zeitpunkt des Todes hatten im Kollektiv der PM ($n = 18$) 44,4 % ($n = 8$) der Patienten eine singuläre Lokalisation, während 55,6 % ($n = 10$) Metastasen in mehreren Organen vorwiesen.

Im Kollektiv der SM ($n = 149$) waren bei ED 20,8 % ($n = 31$) singulär metastasiert und 43 % ($n = 64$) mehrfach. 36,2 % ($n = 54$) entwickelten bei singulärer Metastasierung zum Zeitpunkt der ED noch andere Metastasen im weiteren

Erkrankungsverlauf. 32,9 % der Patienten hatten Metastasen an zwei Orten und 25,5 % in drei Lokalisationen. Unter den verstorbenen Patienten in der Gruppe der SM (n = 32) hatten lediglich 9,4 % (n = 3) Metastasen in nur einem Organ, während 90,6 % (n = 29) multipel metastasiert waren. Im Vergleich zum Kollektiv der PM (n = 71) hatten in der Gruppe der SM (n = 149) mehr Patienten eine mehrfache Metastasierung.

Im Mittel wurde eine sekundäre Metastasierung im HR+ Kollektiv zwischen 8–10 Jahre (104–125 Monate) nach Erstdiagnose der Tumorerkrankung diagnostiziert. 60 % (n = 90) der SM Patienten entwickelten ≥ 5 Jahre nach Diagnose des Primärtumors Metastasen.

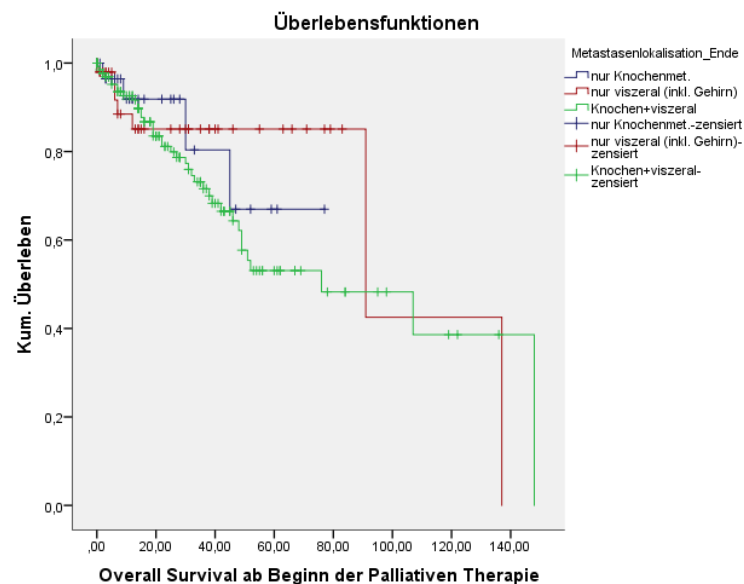
Leber-, Lungen- und Knochenmetastasen traten als erstes, etwa zeitgleich, nach 105–106 Monaten auf. Der mittlere zeitliche Ablauf der Diagnose von weiteren Absiedlungen war wie folgt: Lymphknoten 113,2 Monate, Pleura 115,3 Monate, Hirn 121,6 Monate und Metastasen anderer Lokalisation 125,5 Monate. Patienten mit einer singulären Metastasierung bekamen die Diagnose des MBC nach durchschnittlich 91,9 Monaten. Die Diagnose einer bereits mehrfach metastasierten Erkrankung erfolgte im Mittel nach 103,7 Monaten.

Insgesamt hatten im HR+ Kollektiv 15 % (n = 33) am Ende des Beobachtungszeitraums lediglich Knochenmetastasen. Der Anteil an PM (n = 17) und SM (n = 16) war in dieser Gruppe fast identisch. Die meisten Patienten mit singulärer Knochenmetastasierung bekamen als *First-Line*-Therapie eine endokrine Therapie (97 %). Sie erhielten im Mittel 1,7 *lines*. Vier der Patienten mit Knochenmetastasen sind im Beobachtungszeitraum verstorben (12,1 %). Da die geschätzte Überlebenskurve nicht auf 50 % herabsinkt, ist für diese Gruppe keine Aussage zum medianen OS möglich.

21,4 % (n = 47) hatten ausschließlich viszerale Metastasen (inkl. zwei Patienten mit zusätzlichen Gehirnmetastasen). Die Mehrzahl dieser Patienten war sekundär metastasiert (78,7 %). Jeweils knapp die Hälfte bekam eine Chemotherapie (n = 25) bzw. endokrine Therapie (n = 22) in der 1st *line*. Die mittlere Anzahl der *lines* lag bei 2,6. Insgesamt sind 12,8 % (n = 6) der Patienten mit viszeralen Metastasen gestorben. Das mittlere OS lag bei 91 Monaten (95 % CI 0–201,1).

Die meisten Patienten im HR+ Kollektiv hatten sowohl Knochen- als auch viszerale Metastasen (54,5 %). 16 dieser Patienten hatten zudem Gehirnmetastasen. Die

Anzahl an primär und sekundär metastasierten Patienten entsprach mit 68 % (PM) und 32 % (SM) in etwa dem HR+ Gesamtkollektiv. Mit 55,1 % (n = 75) bekamen etwas mehr Patienten in der 1st *line* eine ET anstatt einer CTx (42,6 %). Insgesamt verstarben 27,9 % (n = 38) dieser Patienten. Das mittlere OS lag bei 76 Monaten (95 % CI 27,1–124,9). Die Patienten mit sowohl Knochen- als auch viszeraler Metastasierung wurden mit 3,5 Therapielinien im Mittel länger therapiert als jene mit nur Knochen- oder viszeraler Metastasierung. (1,7 und 2,6 *lines*). Die sekundär metastasierten Patienten entwickelten am frühesten Knochenmetastasen (94,1 Monate). Patienten, die ausschließlich viszeral metastasiert waren, wurden nach durchschnittlich 108,9 Monaten diagnostiziert (Abb. 16).



**Abb. 16: Kaplan-Meier-Analyse des medianen OS nach Metastasenlokalisation
(Ende *Follow-Up*)**

Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose des MBC lag bei 57,7 % (n = 127) eine singuläre Metastasenlokalisation vor. 24,1 % (n = 53) hatten bereits Metastasen in zwei unterschiedlichen Organen, bei 13,6 % (n = 30) waren drei Metastasen zu verzeichnen und 4,5 % (10) hatten vier oder mehr unterschiedliche Filiae.

Knapp die Hälfte der Patienten (47,7 %, n = 105) entwickelte im Verlauf weitere Metastasen in anderen Organen, während bei 52,3 % (n = 115) die Anzahl im Vergleich zur Ausgangssituation stabil blieb.

Zum Ende des *Follow-Up* hatten noch 25,9 % (n = 57) eine singuläre Metastasierung und die restlichen Patienten waren multipel metastasiert.

Im Mittel hatten die Patienten 1,68 (Median 1; 1–6) Metastasen bei MD. Patienten mit einer Metastasenlokalisierung wurden am häufigsten mit einer endokrinen Therapie behandelt (70,1 %, n = 89), während bei Patienten mit multiplen Metastasen (≥ 2) das Verhältnis von CTx und ET etwa ausgeglichen war (51,6 % bzw. 47,3 %).

Lag bei MD nur eine singuläre Metastase vor, betrug das mediane OS 107 Monate (95 % CI 35,8–178,2). Bei bereits mehrfacher Metastasierung bei MD betrug das mediane OS 148 Monate (95 % CI nicht berechenbar). Es lag jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens vor ($p = 0,48$) (Abb. 17). Hinsichtlich der Anzahl der verstorbenen Patienten gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (singulär 23,6 %; multipel 21,5 %).

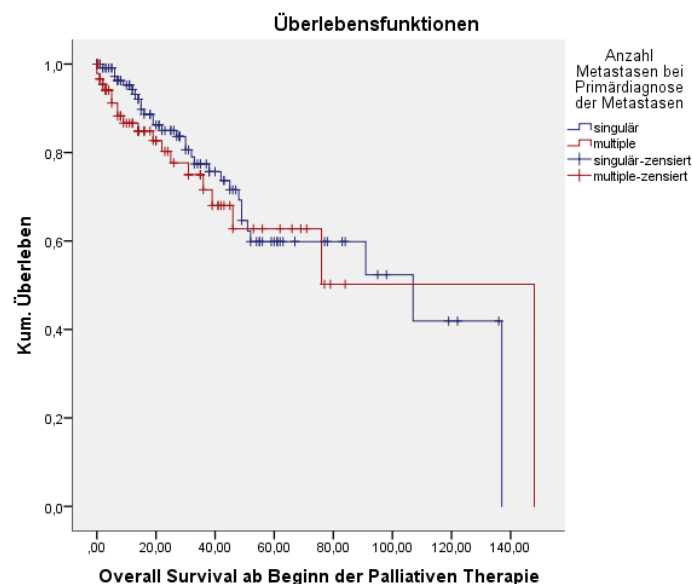


Abb. 17: Kaplan-Meier-Analyse zum OS nach Anzahl der Metastasen bei MD

Etwa ein Drittel der Patienten hatte jeweils nur Knochenmetastasen, nur viszerale Metastasen bzw. viszerale Metastasen plus Knochenmetastasen. Lediglich 3,2 % (n = 7) wiesen bei MD bereits Hirnfiliae auf. Lagen ausschließlich Knochenmetastasen vor, wurden die Patienten in 81,2 % (n = 63) der Fälle in der 1st line mit einer endokrinen Therapie behandelt. Patienten mit ausschließlich viszerale Metastasen bekamen zu 69,6 % (n = 40) eine CTx. Lag sowohl eine Absiedlung in Knochen und viszerale Organen vor, bekam etwas mehr als die Hälfte der Patienten eine endokrine Therapie (55,9 %; n = 38). Bei Vorlage von Hirnmetastasen wurde ebenfalls hauptsächlich endokrin therapiert (85,7 %; n = 6). Im Kollektiv der Patienten mit Knochenmetastasen waren 37,7 % (n = 29) primär

metastasiert und von den Patienten mit gleichzeitiger Metastasierung in Knochen und viszerale Organe waren dies 38,2 % (n = 26). Lagen hingegen nur viszerale Metastasen vor, waren nur 18,2 % PM. Von den Patienten mit Hirnmetastasen wiesen drei eine primäre Metastasierung auf und vier metastasierten sekundär. Knochenmetastasen wurden bei sekundärer Metastasierung nach durchschnittlich 84,4 Monaten am frühesten diagnostiziert. Es folgten Hirnmetastasen nach 94,5 Monaten (n = 4) sowie eine gleichzeitige Metastasierung in Knochen und viszerale Organe nach 96 Monaten. Trat nur eine viszerale Erkrankung auf, wurde diese am spätesten nach durchschnittlich 115,9 Monaten diagnostiziert. Hinsichtlich einer singulären bzw. mehrfachen Metastasierung bei MD gab es keinen signifikanten Unterschied bzgl. primärer bzw. sekundärer Metastasierung sowie Zeitraum zwischen ED und MD.

Patienten mit ausschließlich Knochenmetastasen waren mit durchschnittlich 56,9 Jahren jünger, als Patienten mit viszeraler Metastasierung (59,7 Jahre). Noch älter waren Patienten mit viszeraler Metastasierung plus Knochenmetastasen (61,9 Jahre). Am ältesten waren diejenigen mit Hirnmetastasen bei MD (66,4 Jahre). Betrachtet man die Anzahl der Metastasen bei Diagnose des MBC ist der Altersunterschied zwischen durchschnittlich 58,5 Jahren bei singulärer Metastasierung und 61 Jahre bei mehrfacher Metastasierung nicht besonders groß.

Das mittlere Überleben für Patienten mit Knochenmetastasen betrug 107 Monate (95 % CI 36–178), Knochen + Viszeral 107 Monate (95 % CI 65–149) und andere Metastasen 13 Monate (95 % CI 11–15). Das mittlere OS bei Patienten mit viszeralen Metastasen (inkl. Gehirnmetastasen) lag bei 148 Monaten (95 % CI nicht berechenbar) Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,010$), jedoch ist die Aussagekraft bei geringer Fallzahl und fehlender Berechenbarkeit des 95 % Konfidenzintervalls nicht besonders hoch. Die Anzahl der Verstorbenen in der Gruppe der Patienten mit viszeralen Metastasen lag bei nur 12,1 % (n = 8) und war geringer als bei den Patienten mit Knochenmetastasen (27,3 %) (Abb. 18).

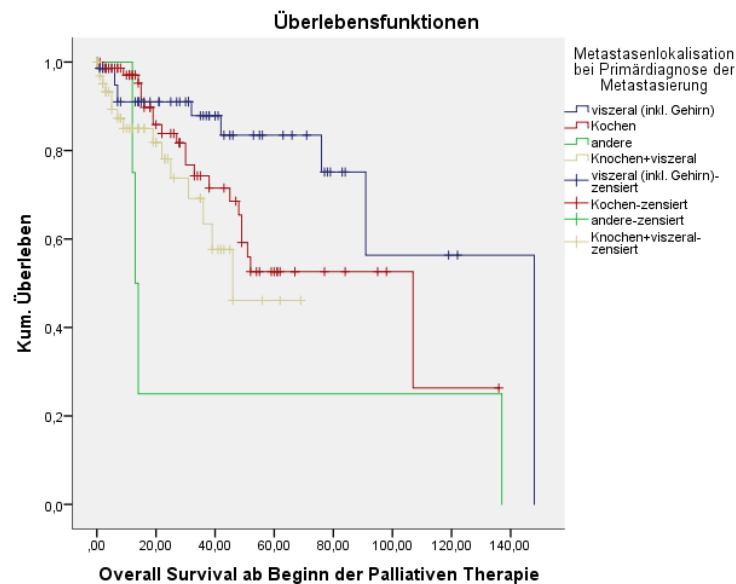


Abb. 18: Kaplan-Meier-Analyse zum OS nach Metastasenlokalisierung bei MD

Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Metastasendiagnose (MD)

3.2.7 Rezeptor-Switch

Von allen Patienten mit HR+ Primärtumor (n = 246) hatten 15,5 % (n = 38) eine Diskordanz zwischen Primärtumor und Metastase. Von diesen erfolgte bei 63,1 % (n = 24) ein *Switch* mit Entstehung von *triple* negativen Metastasen, 29 % (n = 11) wurden *triple* positiv und 7,9 % (n = 3) Her2/neu+ (Abb. 19).

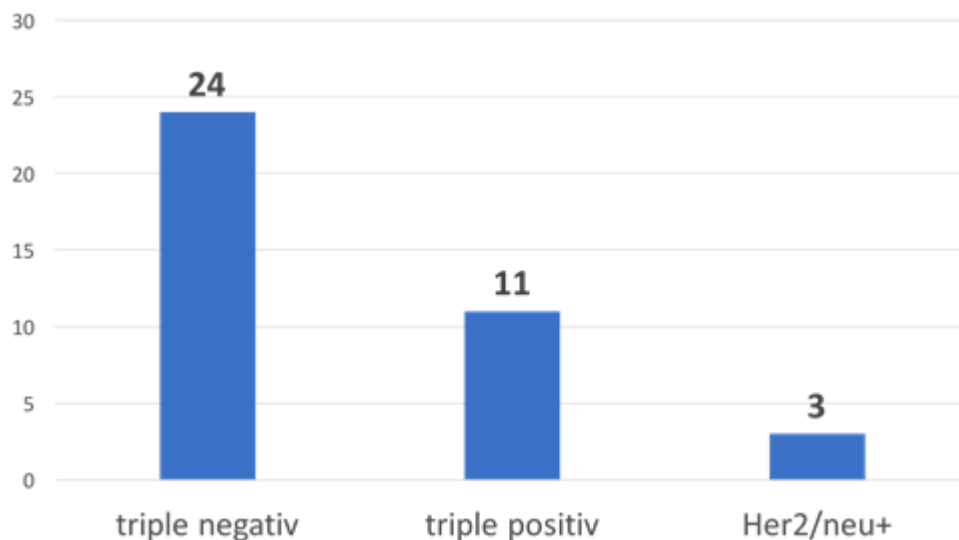


Abb. 19: Rezeptor-Switch HR+ Primarius (n = 246) und Metastase

Betrachtet man Änderungen zwischen Primärtumor und Metastase in Bezug auf einen HR+ Rezeptorstatus im Gesamtkollektiv (n = 392), entsteht eine Gruppe aus insgesamt 43 Patienten (11 %), bei denen ein solcher Rezeptor-Switch zu

verzeichnen war. Hiervon wiesen 4 Patienten einen *Switch* von *triple* positivem Primärtumor zu HR+/Her2/neu– Metastasen sowie zwei mit *triple* negativem Primärtumor zu HR+ Metastasen auf (Abb. 20).

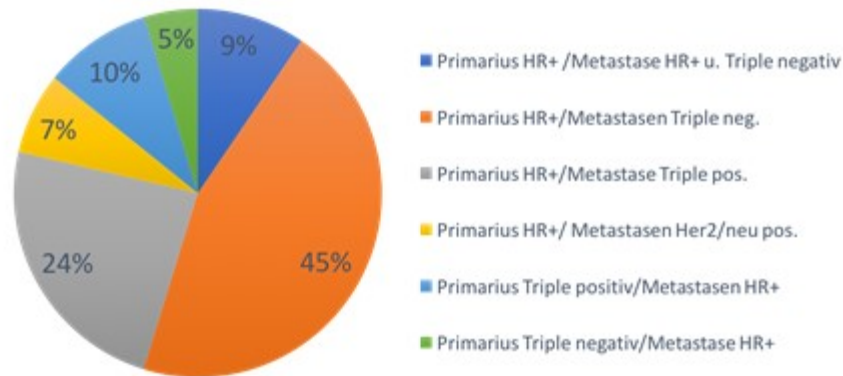


Abb. 20: Rezeptor-Switch (n = 43) in Bezug auf einen HR+ Rezeptorstatus in Prozent

Eine Patientin hatte bei HR+ Primarius sowohl HR+ als auch Her2/neu+ und *triple* negative Metastasen. Sie wird im Diagramm nicht berücksichtigt.

3.2.8 BRCA Mutation und familiäres Risiko

Im HR+ Kollektiv konnte bei insgesamt 3,2 % (n = 7), mittels humangenetischer Untersuchung, eine BRCA1-/2-Mutation nachgewiesen werden. Zwei dieser Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 40 Jahre. Das mittlere Alter bei ED lag bei 43,6 Jahren und somit 10 Jahre unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter im gesamten HR+ Kollektiv (53,8 Jahre). Bei Diagnose der Metastasen waren die Patienten mit BRCA Mutation im Mittel 48 Jahre alt und somit fast 12 Jahre jünger als das HR+ Gesamtkollektiv (59,6 Jahre). Zwei der 7 Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Drei waren bereits bei ED der Tumorerkrankung metastasiert (Tabelle 6).

Unabhängig von einer BRCA Mutation lag bei 22,7 % (n = 50) der Patienten ein familiäres Risiko für eine Brustkrebserkrankung vor.

Tabelle 6: BRCA 1/2 Mutation im HR+ Kollektiv (n = 220)

Anzahl d. Patienten	7 (3,2 %)
Monate seit Primärdiagnose	92,6 (CI 36,6–148,6)
Dauer d. palliativen Situation	35,7 (CI 7,2–64,2)
ED < 40 Jahre alt	2
Mittleres Alter bei ED	43,6 (CI 35,0–52,1)
Mittleres Alter bei MD	48 (CI 38,1–57,9)
Zeitraum ED–MD	95,7 (CI 48,2–143,2)
Anzahl d. verstorbenen Patienten	2
PM	3

CI: 95 % Konfidenzintervall, ED: Erstdiagnose, MD: Metastasendiagnose,
PM: primär metastasiert

3.2.9 Operative Therapie der Primärtumore

Bei 84,6 % (n = 186) aller Patienten im HR+ Kollektiv wurde eine operative Tumorentfernung im Rahmen der primären Brustkrebserkrankung durchgeführt. Im Kollektiv der sekundär metastasierten Patienten (n = 149) waren es 99,3 % (n = 148) und von den primär metastasierten (n = 71) wurden 53,5 % operiert. Betrachtet man die Kollektive nach Menopausenstatus, lässt sich kein deutlicher Unterschied zum Gesamtkollektiv erkennen. Knapp ein Drittel (72,0 %, n = 134) der Patienten wurde einmalig operiert (Tabelle 7).

Tabelle 7: Anzahl der Operationen

	Alle Patienten	PM	SM	Prä-/Peri-menopausal	Postmenopausal
Insgesamt	84,6 % (186)	53,5 % (38)	99,3 % (148)	86,1 % (31)	84,6 % (154)
1	72,0 % (134)	86,8 % (33)	68,2 % (101)	74,2 % (23)	71,4 % (110)
2	21,0 % (39)	13,2 % (5)	23,0 % (34)	19,4 % (6)	21,4 % (33)
3	5,4 % (10)	0	6,8 % (10)	6,4 % (2)	5,8 % (9)
≥ 4	1,6 % (3)	0	2,0 % (3)		1,3 % (2)

Anzahl in (), PM: primär metastasiert, SM: sekundär metastasiert

Der Anteil an Patienten, die eine Mastektomie oder eine BET bekamen, war im HR+ Kollektiv in etwa ausgeglichen (58,6 % vs. 56,5 %). Im Kollektiv der PM war der Anteil an Patienten, die eine primäre Mastektomie bekamen, größer (71,1 %) als der Anteil derjenigen mit primärer BET (36,8 %). Auch von den prämenopausalen Patientinnen wurde der größere Anteil (67,7 %) brusterhaltend operiert. In der Gruppe der sekundär metastasierten erhielten mehr Patienten eine BET (62,0 %).

In den meisten Fällen wurde im Rahmen der Operation eine Axilladisektion durchgeführt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Art der Operation

	Alle Patienten	PM	SM	Prä-/Peri-menopausal	Post-menopausal
BET	56,5 % (105)	36,8% (14)	62,0 % (91)	51,6 % (16)	57,8 % (89)
BET + SLNE	26,7 % (28)	21,4 % (3)	27,5 % (25)	25,0 % (4)	27,0 % (24)
BET + Axilla	53,3 % (56)	50,0 % (7)	53,8 % (49)	43,8 % (7)	55,1 % (49)
BET + Axilla + SLNE	9,5 % (10)	21,4 % (3)	4,7 % (7)	25,0 % (4)	6,7 % (6)
Unbekannt	10,5 % (11)	7,1 % (1)	6,8 % (10)	6,3 % (1)	11,2 % (10)
Mastektomie	58,6 % (109)	71,1 % (27)	54,7 % (81)	67,7 % (21)	55,8 % (86)
Mastektomie + SLNE	12,8 % (14)	22,2 % (6)	11,1 % (9)	9,5 % (2)	14,0 % (12)
Mastektomie + Axilla	69,7 % (76)	66,7 % (18)	74,1 % (60)	66,7 % (14)	70,9 % (61)
Mastektomie + SLNE + Axilla	11,0 % (12)	11,1 % (3)	7,4 % (6)	14,3 % (3)	9,3 % (8)
Unbekannt	6,4 % (7)	0	8,6 % (7)	9,5 % (2)	5,8 % (5)

Anzahl in (), BET: Brusterhaltende Therapie, SLNE: Sentinelnodeektomie, Axilla: Axilladisektion, PM: primär metastasiert, SM: sekundär metastasiert

3.2.10 Radiotherapie

85,9 % (n = 189) der Patienten im HR+ Kollektiv erhielten eine oder mehrere Bestrahlungen. 65,6 % (n = 124) der Patienten wurden dabei palliativ bestrahlt.

Etwa die Hälfte der Patienten (49 %, n = 94) wurden einmalig bestrahlt. 31 % der Patienten (n = 57) wurden zweimalig bestrahlt. Deutlich weniger Patienten erhielten drei oder mehr Radiotherapien (20 %) (Abb. 21, Tabelle 9).

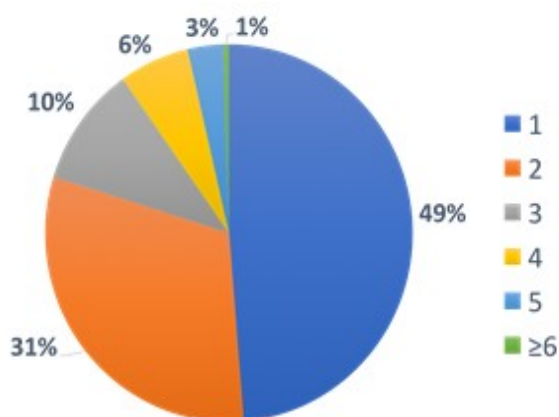


Abb. 21: Anzahl der Bestrahlungen in Prozent

Tabelle 9: Merkmale der Radiatio nach Bestrahlungslinie

	1st	2nd	3rd	4th	5th
Gesamtanzahl	100 % (189)	50,8 % (96)	21,0 % (39)	10,1 % (19)	3,7 % (7)
Neoadjuvant	6,9 % (13)	1,0 % (1)	0	0	0
Adjuvant	70,4 % (133)	19,8 % (19)	0	15,8 % (3)	0
Kein OP Bezug	20,6 % (39)	79,2 % (76)	97,4 % (38)	78,9 % (15)	85,7 % (6)
IORT	2,1 % (4)	0	2,6 % (1)	5,3 % (1)	14,3 % (1)
Kurativ	66,1 % (125)	10,4 % (10)	5,1 % (2)	0	0
Palliativ	33,9 % (64)	89,6 % (86)	94,9 % (37)	100 % (19)	100 % (7)

Anzahl in (), IORT: Intraoperative Radiotherapie

In 22,2 % der Fälle erfolgte im Rahmen der primären Radiatio bereits eine palliative Bestrahlung von Metastasen. Ab der 2nd *line* wurden vorwiegend Metastasen bestrahlt.

Im Rahmen der Metastasen-Radiatio wurden am häufigsten Knochenmetastasen (77 %) bestrahlt. Hirnmetastasen wurden in 12 % der Fälle bestrahlt. Die Radiatio von Leber, Lunge, LK und Weichteilmetastasen war selten (Abb. 22, Tabelle 10).

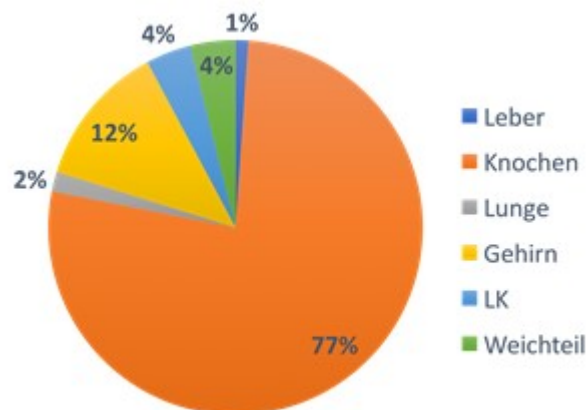


Abb. 22: Metastasenradiatio nach Lokalisation in Prozent

Tabelle 10: Metastasenradiatio je Bestrahlungslinie

	1st	2nd	3rd	4th	5th
Leber	2,2 % (4)	0	2,8 % (1)	0	0
Knochen	88,9 % (40)	81,4 % (57)	71,4 % (25)	62,5 % (10)	71,4 % (5)
Lunge	2,2 % (1)	2,9 % (2)	0	0	0
Gehirn	6,7 % (3)	11,4 % (8)	17,1 % (6)	25 % (4)	14,3 % (1)
Lymphknoten	2,2 % (1)	5,7 % (4)	5,7 % (2)	0	14,3 % (1)
Weichteil	6,7 % (3)	0	5,7 % (2)	6,3 % (1)	0

Anzahl in ()

3.2.11 Palliative medikamentöse Therapie und Therapiealgorithmen

Alle Patienten im HR+ Kollektiv erhielten eine palliative *First-Line*-Therapie. 60,5 % (n = 133) bekamen dabei eine endokrine Therapie und 38,6 % eine Chemotherapie. Zwei Patientinnen erhielten bei *triple* positivem Primärtumor eine zusätzliche Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®). Diese wurde nach Nachweis einer HR positiven, Her2/neu negativen Metastasierung in der 2nd *line* beendet. 15,9 % (n = 35) erhielten neben der Chemotherapie einen weiteren Antikörper. 60,9 % (n = 134) bekamen eine knochenstimulierende Substanz. 65,5 % (n = 144) der Patienten erhielten nach der 1st *line* eine 2nd *line*. Hiervon bekamen 63,2 % (n = 91) eine ET und 35,4 % (n = 51) eine CTx. In der 3rd und 4th *line* bekam etwa die Hälfte der Patienten jeweils eine endokrine Therapie bzw. Chemotherapie (ET: 51,5 %, 48,6 %; CTx: 48,5 %, 51,4 %). Ab der 5th *line* bekamen mehr Patienten eine Chemotherapie als eine endokrine Therapie. Zusätzliche Antikörper wurden am häufigsten in den ersten drei *lines* verabreicht. Der Anteil an Patienten, die knochenstimulierende Substanzen erhielten, lag in den ersten sieben *lines* zwischen 61–73 %. Die maximale Anzahl an Therapielinien lag bei 13 (n = 3). Im Median erhielten die Patienten zwei therapeutische *lines* (Mittelwert 3,02; 1–13). Der Median der CTx sowie der ET betrug eins (0–5 bzw. 0–6). Insgesamt erhielten 84,5 % (n = 186) mindestens eine endokrine Therapie und 61,4 % (n = 135) mindestens eine Chemotherapie.

Rund die Hälfte der Patienten (46,8 %; n = 103) wurde sowohl hormonell als auch chemotherapeutisch behandelt. Diese Gruppe der Patienten erhielt im Mittel 4,7 *lines* (CTx: 2,2; ET: 2,2; 2–13). 37,7 % (n = 83) der HR+/Her2/neu– Patienten erhielten nur eine endokrine Therapie mit durchschnittlich 1,4 *lines* (1–6) und 14,5 % (n = 32) erhielten nur eine Chemotherapie mit 1,8 *lines* (1–5) im Mittel. Drei Patienten (1,4 %) wurden im Beobachtungszeitraum lediglich mit einer *line* knochenstimulierender Substanzen behandelt.

Insgesamt bekam ca. ein Drittel der Patienten (34,5 %, n = 76) eine medikamentöse Therapie während unseres Beobachtungszeitraums. 21,4 % (n = 47) erhielten zwei *lines*. Der Anteil an Patienten, die drei *lines* bzw. vier *lines* bekamen, lag bei jeweils 11,4 % (n = 25). 15,5 % (n = 34) erhielten sechs oder mehr Therapielinien (Abb. 23). Je länger die Patienten therapiert wurden, umso jünger waren sie im Mittel bei der Erstdiagnose ($\geq$ 7th *line* 47,6 Jahre vs. 1st *line* 56,7 Jahre).

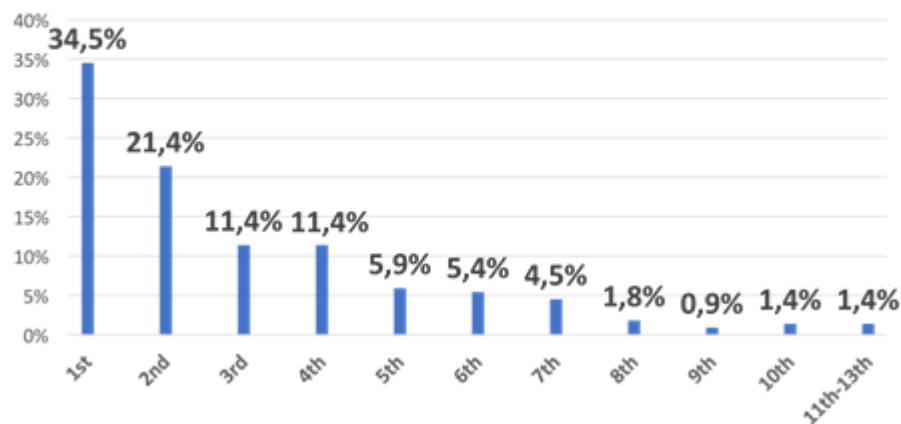


Abb. 23: Anteil der Patienten pro Therapielinie in Prozent

Von den Patienten, die in der 1st *line* eine endokrine Therapie erhielten (60,5 %, n = 133), bekamen 36,1 % (n = 48) auch in der 2nd *line* eine ET. 20,3 % (n = 27) bekamen in der 2nd *line* eine Chemotherapie. 42,1 % (n = 56) der Patienten erhielten keine 2nd *line* im Beobachtungszeitraum.

38,6 % (n = 85) wurden bereits in der 1st *line* mit einer Chemotherapie behandelt. 47,1 % (n = 40) dieser Patienten erhielten anschließend eine endokrine Therapie. 28,2 % (n = 24) erhielten eine weitere Chemotherapie und bei 22,4 % (n = 19) war keine weitere Therapie dokumentiert (Abb. 24).

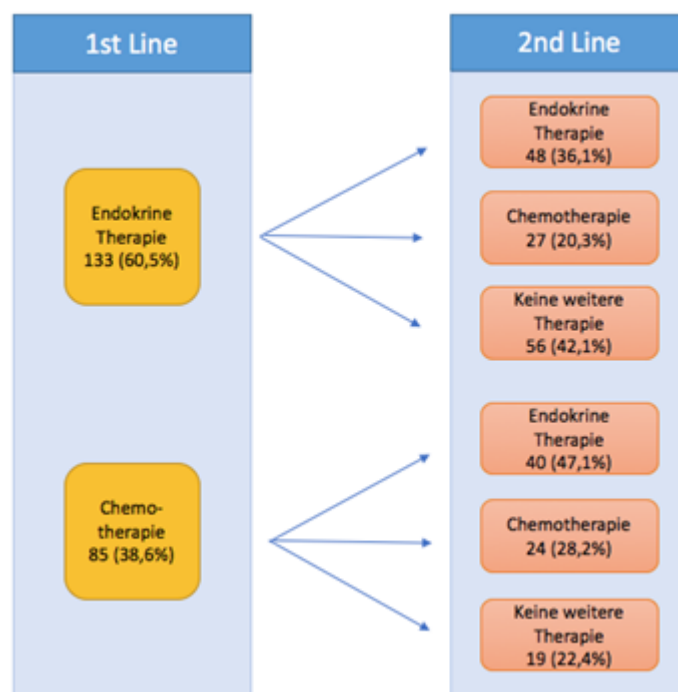


Abb. 24: Therapieabfolge 1st und 2nd *line*, Anzahl und Prozent

Patienten, die in der 1st *line* mit einer Chemotherapie behandelt wurden, waren im Mittel jünger (56,3 Jahre; 95 % CI 53,8–58,8) als jene, die eine endokrine Therapie in der 1st *line* erhielten (61,7 Jahre; 95 % CI 59,6–63,7). In der Gruppe derjenigen, die eine 1st *line* CTx bekamen, betrug der Anteil der prä-/perimenopausalen Patientinnen 55,6 % (n = 20), der der postmenopausalen Frauen 34,6 % (n = 63). Eine viszerale Metastasierung wiesen 47,6 % (n = 40), eine Metastasierung in Knochen und Eingeweide 34,5 % (n = 29) auf, Knochenfiliae fanden sich bei 14,3 % (n = 12) der Patienten. Ob bei den Patienten, die eine viszerale Metastasierung aufwiesen und eine CTx bekamen, eine viszerale Krise bzw. lebensbedrohliche Situation vorlag, konnte retrospektiv nicht evaluiert werden.

Von den Patienten, die eine 1st *line* CTx bekamen, sind 23,8 % (n = 20) verstorben, das mittlere OS lag bei 91 Monaten (95 % CI 57,1–124,9).

Die Letalität in der Gruppe der 1st *line* ET betrug 21,9 % (n = 29), das mediane *Overall Survival* war 107 Monate (95 % CI 36–178). Es lag kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens (CTx vs. ET in der 1st *line*) vor (p = 0,48) (Abb. 25).

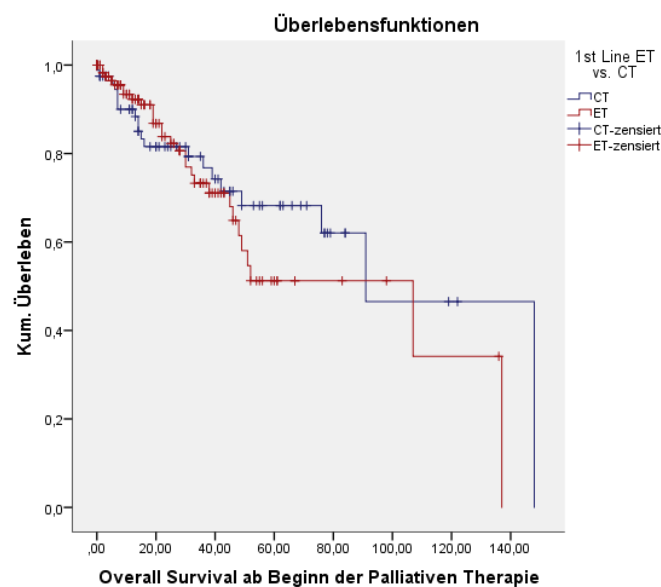


Abb. 25: Kaplan-Meier-Analyse zum medianen OS im Vergleich 1st *line* ET vs. CTx

ET: Endokrine Therapie, CTx: Chemotherapie

Daten für die ersten drei Therapielinien konnten bei 93 Patienten erhoben werden. Insgesamt erhielten 60,2 % (n = 56) zwei oder mehr *lines* endokrine Therapie und 39,8 % (n = 37) erhielten zwei oder mehr *lines* Chemotherapie. Am häufigsten

waren die Sequenzen CTx, ET, ET (19,3 %, n = 18), ET, ET, CTx (16,1 %; n = 15) sowie 3x ET (15,1 %; n = 14) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Therapiesequenzen in den ersten drei Therapielinien (n = 93)

3x ET	15,1 % (14)
3x CTx	11,8 % (11)
ET, ET, CTx	16,1 % (15)
ET, CTx, ET	9,7 % (9)
ET, CTx, CTx	7,5 % (7)
CTx, CTx, ET	7,5 % (7)
CTx, ET, CTx	12,9 % (12)
CTx, ET, ET	19,3 % (18)

Anzahl in (), ET: Endokrine Therapie, CTx: Chemotherapie

Das progressionsfreie Überleben (PFS) für die einzelnen *lines* lag im Median bei 11 Monaten (95 % CI 5,5–11,1). Am längsten war es in der 1st und 2nd *line* mit 22 Monaten (95 % CI 15,8–28,2) bzw. 20 Monaten (95 % CI 15,7–24,3). In der 3rd *line* erfolgte ein Abfall des medianen PFS auf 12 Monate (95 % CI 9,5–14,5). In den weiteren *lines* sank das mediane PFS bis auf 8 Monate (95 % CI 5,7–10,3) in der 6th *line* (Abb. 26).

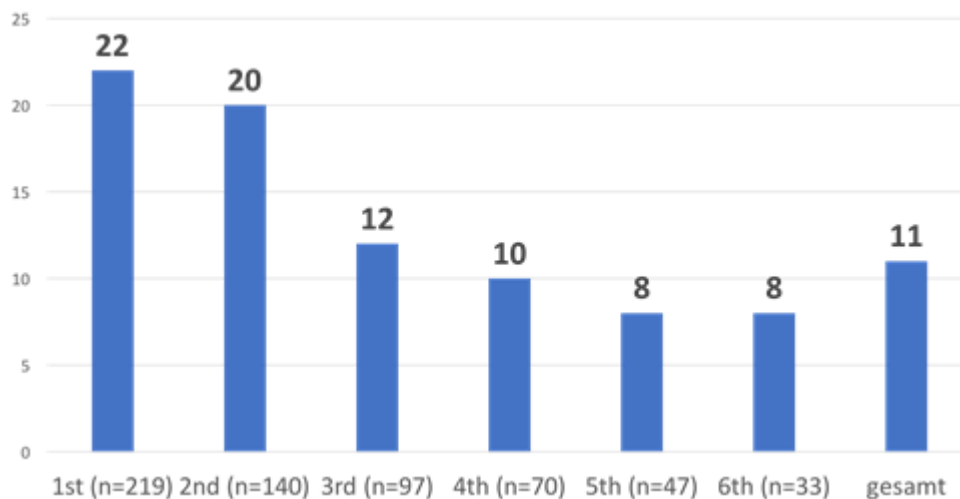


Abb. 26: Medianes progressionsfreies Überleben (PFS) je Therapielinie in Monaten

Leider war es nicht möglich, das mediane PFS für die ET bzw. CTx im Einzelnen mittels Kaplan-Meier-Analyse für alle Therapielinien separat zu berechnen. Die vorhandenen Werte zeigen jedoch, dass das mediane PFS der ET besonders in den ersten beiden *lines* sehr hoch ist (25 Monate und 22 Monate) und in späteren

lines sinkt (7 Monate in der 6th *line*). Das PFS für die CTx zeigt sich niedrig konstant bei 8 Monaten in der 2nd und 6th *line*. Ersichtlich wird auch, dass in frühen Therapielinien ein großer Unterschied im PFS mit deutlich längerer Wirkdauer der endokrinen Therapie besteht, während es in späteren *lines* keinen Unterschied macht, ob eine ET oder CTx verabreicht wird (Tabelle 12).

Tabelle 12: Medianes OS in Monaten der einzelnen Therapielinien für die ET und CTx

	ET	CTx
1st	25	-
2nd	22	8
3rd	-	-
4th	-	-
5th	-	-
6th	7	8

ET: Endokrine Therapie, CTx: Chemotherapie.

Die Berechnung der Werte erfolgte mittels Kaplan-Meier-Analyse, nicht berechenbare Werte sind mit – gekennzeichnet.

3.2.12 Palliative Chemotherapie

In den ersten drei *lines* sowie in der 5th *line* wurden v. a. Taxane verwendet. Ab der 2nd *line* stieg der Anteil der Capecitabin-Verwendung auf etwa 20–30 %. Ab der 3rd *line* wurden zudem vermehrt Anthrazykline eingesetzt. Vinorelbin kam v. a. in der 5th–7th *line* zum Einsatz. Eribulin wurde zunehmend in den späten *lines* angewandt (Abb. 27).

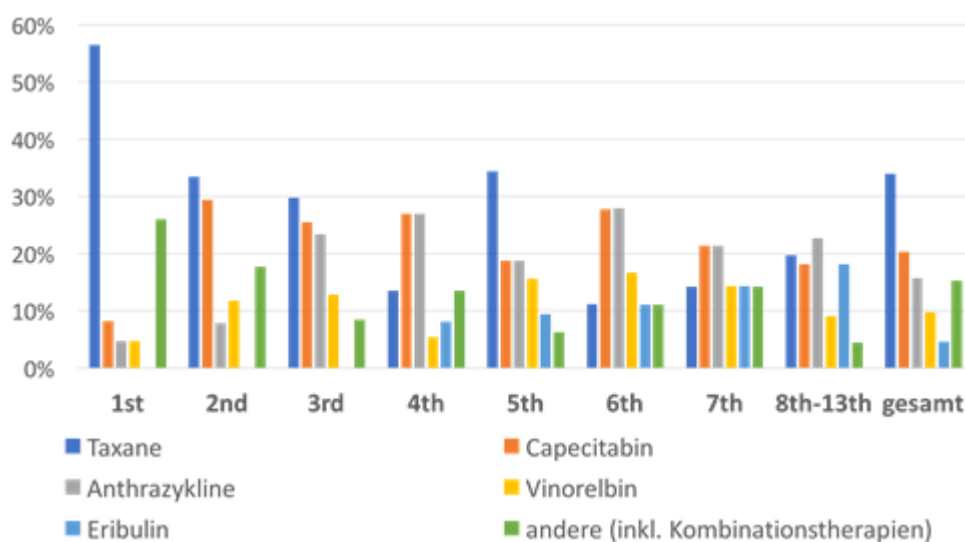


Abb. 27: Chemotherapie pro Therapielinie in Prozent

Unabhängig von der Therapielinie zeigt sich, dass im HR+ Kollektiv 34 % (n = 104) der Chemotherapien Taxane enthielten. Am zweithäufigsten wurde Capecitabin verordnet (20 %, n = 62), gefolgt von Anthrazyklinen (16 %, n = 48) und anderen Substanzen inkl. Kombinationstherapien (15 %, n = 47). Die Verwendung von Vinorelbin (10 %, n = 30) und Eribulin (5 %, n = 14) war selten (Abb. 28).

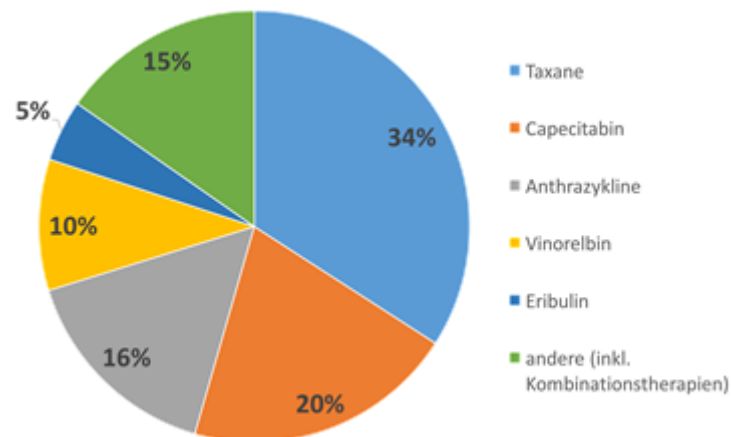


Abb. 28: Palliative Chemotherapie in allen *lines* in Prozent

Mehr als die Hälfte der Patienten, bei denen die palliative Therapie mit einer Chemotherapie begann, erhielten ein Taxan (56 %, n = 48). Capecitabin (8 %, n = 7), Anthrazykline (5 %, n = 4) und Vinorelbin (5 %, n = 4) wurden selten verwendet. Eribulin kam in der 1st *line* nicht zur Anwendung (Abb. 29).

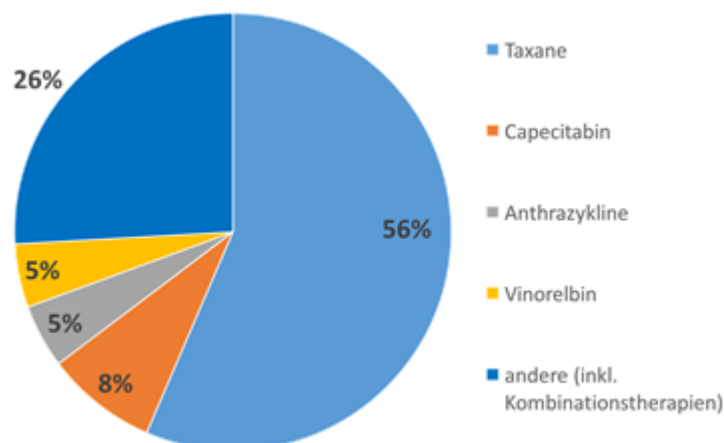


Abb. 29: Chemotherapie in der 1st *line* (n = 85) in Prozent

Wurden Taxane in der 1st *line* angewandt, geschah dies überwiegend in Kombination mit Bevacizumab (Avastin®) (32,9 %, n = 28). Jeweils vier der

Patienten (4,7 %) erhielten Docetaxel, Vinorelbin, EC + Taxan, sowie Capecitabin + Bevacizumab (Abb. 30).

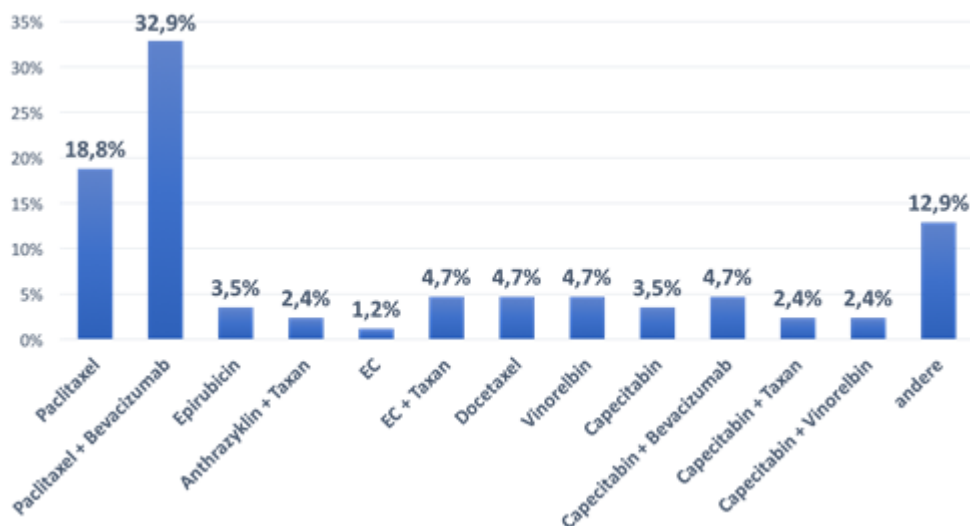


Abb. 30: 1st line Chemotherapie im HR+ Kollektiv in Prozent

Eine Therapieumstellung der CTx erfolgte im Mittel nach 5,9 Monaten. Der häufigste Grund war ein Progress der Erkrankung, gefolgt von einer Unverträglichkeit. Die längste mittlere Therapiedauer (*Duration of Treatment*, DOT) aller Chemotherapeutika zeigte Capecitabin mit 13 Monaten in der 2nd und 5th line. Bei den Taxanen betrug die längste DOT in der 1st line 5,9 Monate. Anthrazykline und Vinorelbin wurden am längsten in der 6th line verabreicht. „Andere Substanzen“ und Kombinationstherapien wurden in den ersten vier lines vergleichsweise lange angewandt (7–9 Monate) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Mittlere Therapiedauer (DOT) je line und Medikament in Monaten

	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	gesamt
Taxane	5,9	4,1	5,4	4,6	4,7	4	4,8
Capecitabin	4,4	13,2	4,5	4,2	13,3	6,5	7,7
Anthrazykline	3,5	-	4,5	4	4,8	7	4,8
Vinorelbin	5,5	3,6	3,75	2,5	5,5	6	4,5
Eribulin	-	-	-	-	2,5	-	2,5
Andere (inkl. Kombinationstherapien)	7,5	7	8,5	9	5	2	6,5
Gesamt	6,3	7,2	4,9	5,5	5,8	5,8	5,9

Die mittlere DOT in der 1st line CTx lag bei 6,3 Monaten (95 % CI 5,3–7,3). Am längsten war die DOT mit 7,5 Monaten (5,4–9,5) bei den Patienten, die

Medikamente der Gruppe „Andere“ sowie Kombinationstherapien erhielten. Es folgten Taxane mit 5,9 Monaten (95 % CI 4,7–7,1) sowie Vinorelbin mit 5,5 Monaten (95 % CI 1,4–9,6). Eine Umstellung in der 1st *line* erfolgte bei Capecitabin nach 4,4 Monaten (95 % CI 2,6–6,2), bei Patienten, die Anthrazykline erhielten, nach 3,5 Monaten (95 % CI 2,5–4,5) (Abb. 31).

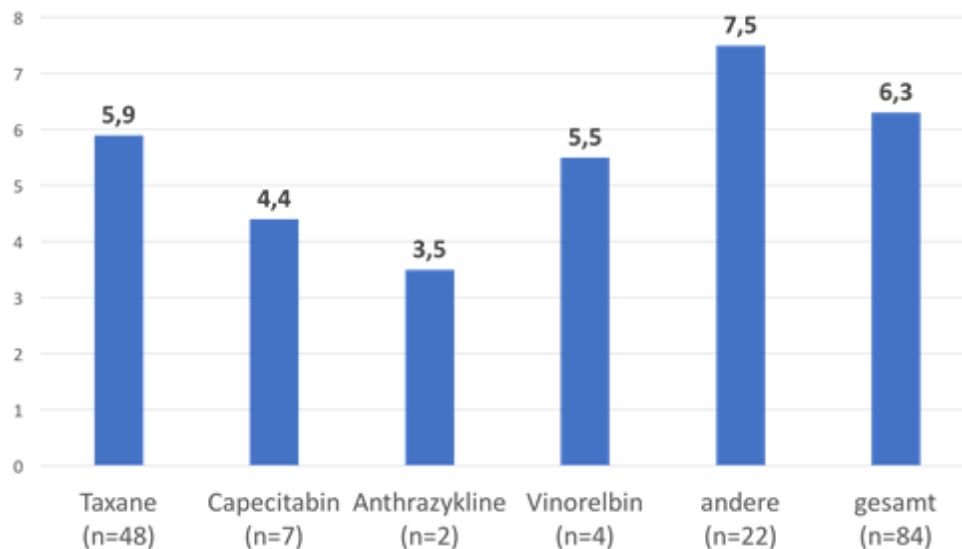


Abb. 31: Mittlere DOT in der 1st *line* in Monaten

DOT: *Duration of Treatment*

Das mediane *Overall Survival* für Patienten, die in der 1st *line* eine Therapie mit Taxanen erhielten, war statistisch nicht berechenbar, jedoch lag das 2-Jahresüberleben für diese Gruppe bei $85,2 \pm 6,2$ %. Unter Capecitabin-Therapie lag das mediane OS bei 16 Monaten und unter Vinorelbin-Therapie bei 42 Monaten. Am kürzesten war das mediane OS unter Behandlung mit Anthrazyklinen mit 7 Monaten und am längsten unter Verwendung von Medikamenten der Gruppe „andere inkl. Kombinationstherapien“ mit 148 Monaten. Die Berechnung der Konfidenzintervalle war auf Grund geringer Fallzahlen nicht möglich (Abb. 32).

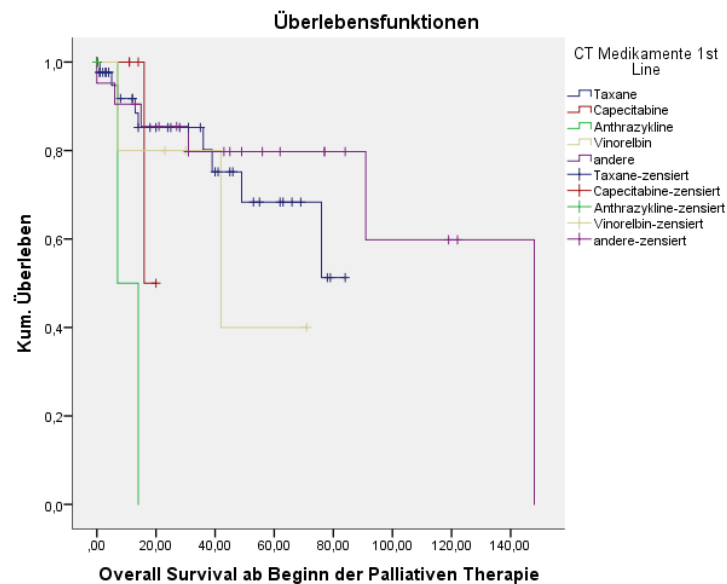


Abb. 32: Kaplan-Meier-Analyse des medianen OS in Monaten nach Chemotherapeutikum in der 1st line

79 Mal wurde Bevacizumab (Avastin®) im Rahmen der palliativen Therapie verabreicht. Am häufigsten war dabei die Kombination aus Bevacizumab und Taxan (54 %, n = 43) gefolgt von Capecitabin + Bevacizumab (21 %, n = 17). 17 % (n = 13) bekamen Avastin® zusammen mit einer endokrinen Therapie und 5 % (n = 4) erhielten Bevacizumab als Monotherapie (Abb. 33).

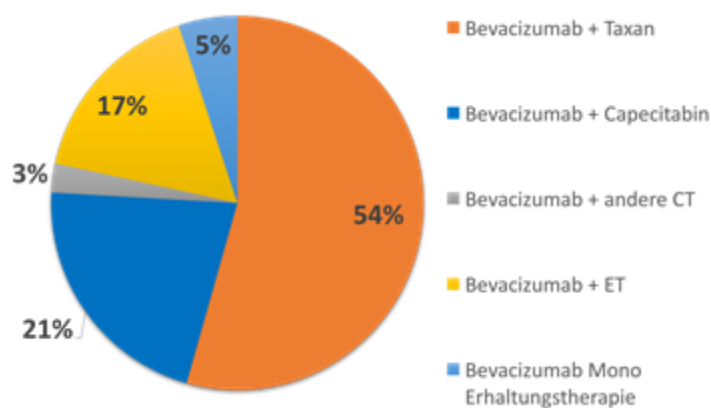


Abb. 33: Bevacizumab Therapie (n = 79) in Prozent

CTx: Chemotherapie, ET: Endokrine Therapie

3.2.13 Palliative endokrine Therapie

Am häufigsten wurden in der palliativen endokrinen Therapie mit 55,3 % (n = 199) Aromataseinhibitoren eingesetzt. In der 1st line betrug der Anteil 72,9 % und in der 2nd line 56,0 %. Insgesamt wurde in 72,9 % (n = 145) der Fälle ein nicht-steroidaler

Aromataseinhibitor und in 26,1 % (n = 52) ein steroidaler Aromataseinhibitor verschrieben. Mit 22,5 % (n = 81) stellte Fulvestrant das am zweithäufigsten verwendete Medikament der endokrinen Therapie dar. Fulvestrant wurde v. a. ab der 4th line ET verabreicht. 15,6 % (n = 56) der Patienten erhielten Tamoxifen und 4,4 % (n = 16) einen GnRH-Agonisten. Die Kombination aus Exemestan + Everolimus wurde in 6,7 % (n = 24) der Fälle eingesetzt.

Von den prä-/perimenopausalen Patientinnen erhielten 36,2 % (n = 17) eine Blockade mit Tamoxifen. Im Kollektiv der postmenopausalen Patientinnen waren dies 11,5 % (n = 34). 29,8 % (n = 14) der prämenopausalen Patientinnen wurde ein GnRH-Agonisten gegeben, 38,3 % (n = 18) der Therapien in dieser Gruppe beinhalteten einen Aromataseinhibitor. Bei den postmenopausalen Frauen waren dies 60,1 % (n = 178). Der Anteil an Therapien mit Exemestan + Everolimus war bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen größer (8,5 % vs. 5,7 %). 17,0 % (n = 8) erhielten Fulvestrant, in der Postmenopause waren es 23,3 % (n = 69) (Abb.34).

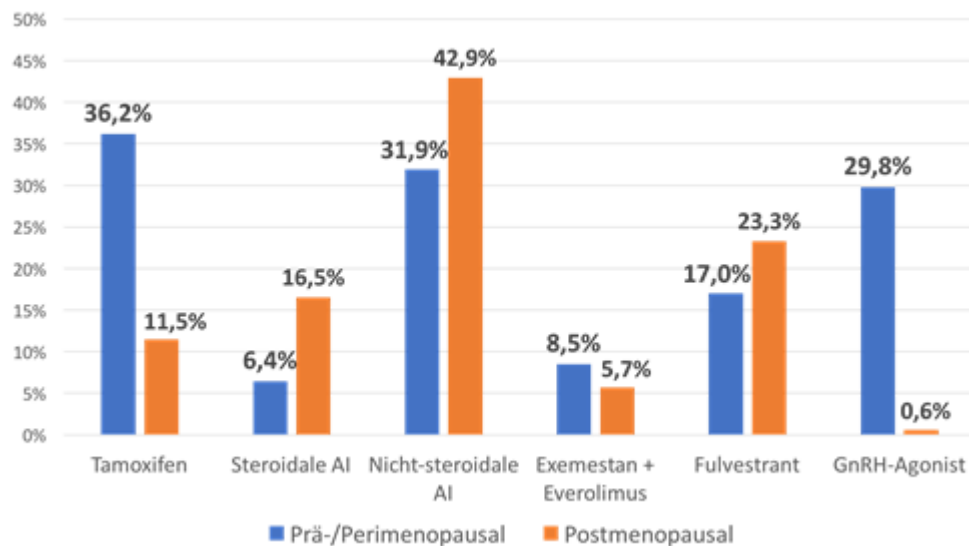


Abb. 34: Endokrine Therapie nach Menopausenstatus in Prozent
Anteilig an allen Therapien im jeweiligen Kollektiv, AI: Aromataseinhibitor

Das mediane *Overall Survival* der Patienten, die in der 1st line einen steroidalen Aromataseinhibitor bekamen, betrug 49 Monate (95 % CI 0–101). Patienten, die in der 1st line einen nicht-steroidalen Aromataseinhibitor bekamen, lebten im Durchschnitt 107 Monate (95 % CI 27–186) und Patienten mit Fulvestrant-Therapie überlebten im Median 38 Monate (95 % CI 10–65). Unter Exemestan + Everolimus-Therapie in der 1st line verstarben die Patienten nach etwa 25 Monaten (95 % CI nicht berechenbar auf Grund geringer Fallzahlen) und unter Tamoxifen Therapie

betrug das mediane OS 46 Monate (95 % CI 18–73). Im Vergleich des OS der einzelnen Medikamentengruppen zeigte sich eine signifikante Heterogenität ($p = 0,021$) (Abb. 35).

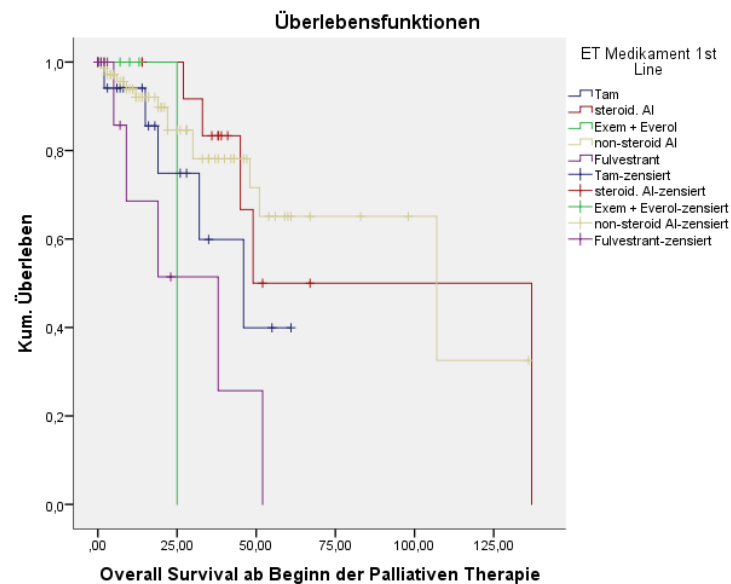


Abb. 35: Kaplan-Meier-Analyse des medianen OS in Monaten nach Medikamenten der endokrinen Therapie der 1st line

Die mittlere *Duration of Treatment* in der endokrinen Therapie war in den ersten zwei *lines* mit fast 15 Monaten am längsten. Ab der 4th *line* sank sie auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes ab (6,2–7,8 Monate). Fulvestrant zeigte im Mittel die kürzeste DOT (7,9 Monate) im Medikamentenvergleich (Tabelle 14).

Tabelle 14: Mittlere DOT in Monaten je Therapielinie

	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	gesamt
Tamoxifen	8,4	17,8	8,1	14,8	13	-	12,4
steroidale AI	16,8	16,2	17,7	2	8	10	11,8
nicht-steroidale AI	16,8	17,3	18	9,3	5,5	6,3	12,2
Exemestan + Everolimus	8	8,8	18	9	-	6,5	10,1
Fulvestrant	10,5	9,7	9	5,8	3,4	8,8	7,9
GnRH-Agonist	7,8	36,7	11,3	9	-	7	14,4
Gesamt	14,6	14,7	11,2	7,2	6,2	7,8	10,3

Zeitangabe in Monaten, AI: Aromataseinhibitor, DOT: *Duration of Treatment*

Bei 84 Fällen konnten Daten zur DOT der 1st *line* ET erhoben werden.

Die mittlere DOT lag bei 14,6 Monaten (95 % CI 11,4–17,8). Am längsten war sie für die Aromataseinhibitoren (n = 96) mit 16,8 Monaten (95 % CI 12,7–20,9). Unterschiede bezüglich steroidal oder nicht-steroidal Aromataseinhibitoren fanden sich nicht. Am zweitlängsten wurde Fulvestrant (n = 15) mit 10,5 Monaten (95 % CI 5,2–15,8) angewandt. Die DOT von Tamoxifen (n = 19), Exemestan + Everolimus (n = 3) sowie die GnRH-Agonisten (n = 5) war in etwa halb so lang wie die der Aromataseinhibitoren (Abb. 36).

Bei 25 % (n = 21) der Patienten war die Behandlungsdauer ≤ 6 Monate und es lag ein Progress bzw. Todesereignis vor. Weitere neun Patienten (10,7 %) wurden ≤ 6 Monate therapiert, ohne dass die Ursache der Therapieumstellung bekannt war.

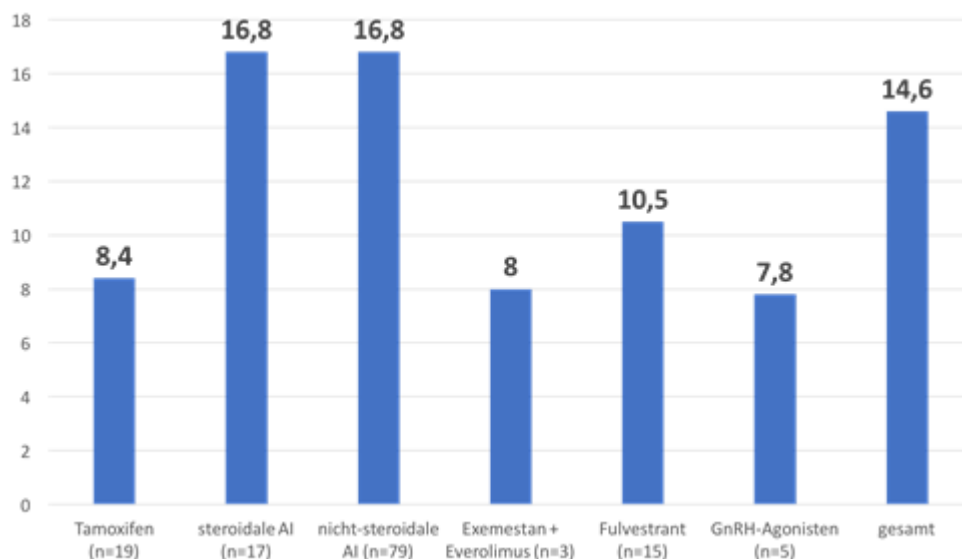


Abb. 36: Mittlere DOT der ET in der 1st line in Monaten

AI: Aromataseinhibitoren, DOT: *Duration of Treatment*, ET: Endokrine Therapie

3.2.14 Bisphosphonate/Rankligand-Inhibitoren

Im HR+ Kollektiv wurden insgesamt 72,3 % (n = 159) der Patienten mit Knochenmetastasen mit Bisphosphonaten oder Denosumab therapiert. Somit wurden 93,0 % der 171 Patienten mit Knochenmetastasen (s. o.) mit knochenstimulierenden Substanzen therapiert. Insgesamt wurden in 60,0 % (n = 253) aller Therapielinien Bisphosphonate verschrieben und in 40,0 % (n = 168) Denosumab. In den ersten drei lines überwogen die Bisphosphonate, danach wurde vermehrt Denosumab eingesetzt (Abb. 37).

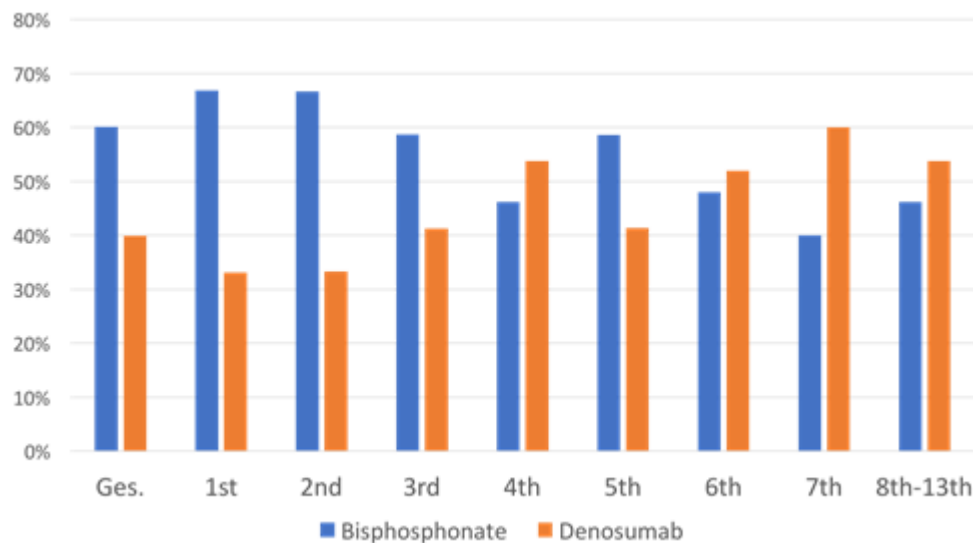


Abb. 37: Knochenstimulierende Substanzen in der palliativen Therapie des MBC in Prozent

3.2.15 Multimodale Therapiekonzepte

Bei den meisten Patienten wurde die palliative medikamentöse Therapie durch ein multimodales Therapiekonzept ergänzt. 56,4 % (n = 124) der Patienten wurden palliativ bestrahlt. Durch Mehrfachbehandlung kam es zu insgesamt 189 palliativen Radiotherapien. 20,0 % der Patienten (n = 44) erhielten eine psychoonkologische Betreuung und 15,5 % (n = 34) wurden an die Palliativmedizin angebunden. 26 Mal wurden Metastasen oder die Brust palliativ operiert und 23 Mal erfolgte eine orthopädische Versorgung von Knochenmetastasen.

Bei 68,2 % (n = 15) der Patienten mit Hirnmetastasen wurden diese palliativ bestrahlt. Neunmal wurde eine neurochirurgische Resektion der Metastasen durchgeführt (Abb. 38).

Insgesamt lehnten 28,2 % (n = 62) mindestens einmalig eine Therapie ab, unabhängig davon, ob die Therapie in kurativer oder palliativer Absicht stattfand und um welche Art der Behandlung es ging.

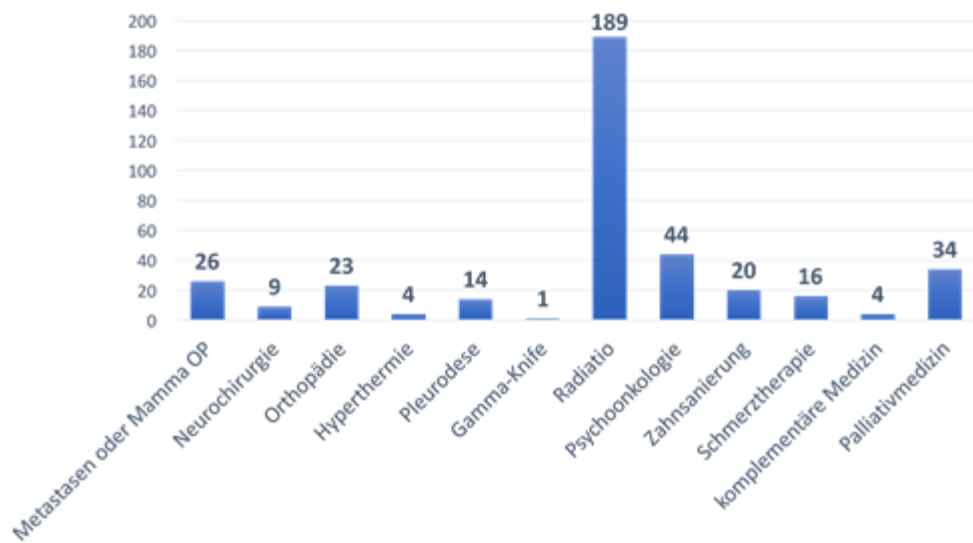


Abb. 38: Multimodale Therapiekonzepte (außer Systemtherapie) des HR+ MBC (n = 220)

4 Diskussion

Es wurden Daten von 220 Patienten mit HR+/Her2/neu– MBC hinsichtlich Patientencharakteristika, Krankheitsverlauf, Therapiealgorithmen sowie *Outcome* aus dem realen klinischen Alltag einer deutschen Universitätsklinik analysiert.

Trotz der hohen Prävalenz für Brustkrebserkrankungen in Deutschland [114] ist bisher wenig über den Krankheitsverlauf und das optimale Management der fortgeschrittenen Erkrankung bekannt. Aussagekräftige Daten zu Prognose und Therapieabfolge sind daher umso wichtiger, um Patienten mit MBC die beste Therapie zu ermöglichen und somit das *Outcome* zu verbessern. Einen großen Beitrag dazu dürften in Zukunft die prospektiven, multizentrischen Daten des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) von iOMEDICO sowie die PRAEGNANT Studie liefern. Das TMK wurden im Jahr 2007 gestartet mit dem Ziel, bis zum Jahr 2020 4500 Probanden mit primärem und fortgeschrittenem Mammakarzinom zu rekrutieren und deren reale klinische Versorgung zu dokumentieren [115]. Das deutsche Studiennetzwerk PRAEGNANT (*Prospective Academic Translational Research Network for the Optimization of Oncological Health Care Quality in the Advanced Therapeutic Setting*) wurde im Jahr 2014 registriert mit dem Ziel, bis 2021 neben klinischen Daten auch molekulare Tumordaten der 3500 vorgesehenen Probanden mit MBC zu erheben und Biomarker zu analysieren [116]. Erste Ergebnisse aus den beiden Studien wurden bereits veröffentlicht und werden in der Diskussion dieser Arbeit herangezogen.

Als Grundlage der Diskussion dienen die zum Zeitpunkt der Verfassung gültigen Leitlinien aus dem Jahr 2017.

4.1 Patientencharakteristika

Die Patienten im HR+/Her2/neu– Kollektiv waren im Mittel bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung 53,8 Jahre alt und 59,5 Jahre bei Diagnose des MBC. Damit waren sie im Vergleich zu anderen Studien vergleichsweise jung. In vergleichbaren Studien lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 56,6–64 Jahren [1, 117–119] bei ED sowie 58–64,3 Jahren [119–122] bei MD. Das von Kurosky et al. [123] analysierte Kollektiv postmenopausaler Frauen mit HR+ MBC war mit 62,7 Jahren bei MD etwa so alt wie die postmenopausalen Frauen in unserer Studie (62,3 Jahre) und auch die postmenopausalen Patientinnen in der Studie von Zanotti et al. waren mit 62,9 Jahren ähnlich alt wie unsere entsprechenden Patientinnen [121].

Einen deutlichen Altersunterschied zwischen primär und sekundär metastasierten Patienten konnten wir nicht feststellen (59,1 vs. 60,5 Jahre).

82,7 % der Patientinnen in unserem Kollektiv waren bei Diagnose der Metastasierung in der Postmenopause. Ähnliche Ergebnisse mit durchschnittlich 80–84,8 % postmenopausaler Patientinnen wurden auch von anderen Autoren publiziert [122, 124, 125].

Die invasiv-duktaile Differenzierung wurde bereits von einigen Studien als häufigster histologischer Subtyp HR+/Her2/neu– Tumore identifiziert [126, 127]. Dies deckt sich mit unseren Daten, da bei ~ 60 % unserer Patienten ein invasiv-duktales Primärtumor vorlag.

Bezüglich der molekulartypischen Einteilung der Metastasen zeigten im Düsseldorfer Gesamtkollektiv 54,9 % einen HR+/Her2/neu– Rezeptorstatus. Diese Anzahl entspricht den Daten von Fietz et al. [119] sowie Andre et al. [120], jedoch wurden auch Studien veröffentlicht, in denen die Anzahl an HR+/Her2/neu– Metastasen mit rund 67–68 % am Gesamtkollektiv beträchtlich höher lag [55, 122, 125].

Mit 20 % hatten deutlich mehr Patienten in unserem Kollektiv *triple* negative Metastasen als in den Studienpopulationen von Fietz et al. [119] und Hartkopf et al. [125] (14 % bzw. 9,1 %). Auch im Vergleich zu den Primärtumoren in unserem Kollektiv (12,5 % TNBC) ist die Anzahl *triple* negativer Tumore bei Vorliegen von Metastasen gestiegen. Eine Erklärung hierfür ist die hohe Zahl an Tumoren, die einen Rezeptor-Switch zwischen Primärtumor und Metastase aufwiesen (16,6 %). Am häufigsten entstanden dabei *triple* negative Metastasen bei vormals positivem Rezeptorstatus (63 % der Diskordanzen im HR+/Her2/neu– Kollektiv). Ein häufiges Konversionsverhalten von HR positiv zu *triple* negativ wurde auch von Hoefnagel et al. [128] beschrieben, die in ihrer Studie 233 Metastasen aus unterschiedlichen Geweben hinsichtlich Rezeptorunterschieden zwischen Primärtumor und Metastasen untersuchten. Die Studien von Van Poznak et al., Schrijver et al. und Karlsson et al. kamen zu demselben Ergebnis [129–131].

Die bedeutende Anzahl an Rezeptorveränderungen unterstreicht die Wichtigkeit einer erneuten Biopsie bei Diagnose der Metastasierung, um Patienten, je nach Rezeptorstatus, mit einer gezielten Therapie bestmöglich behandeln zu können. Die Leitlinien empfehlen eine Biopsie, falls möglich, mindestens einmal in der metastasierten Situation und besonders bei Erstdiagnose des MBC, um die Diagnose zu bestätigen und den Rezeptorstatus zu sichern [5, 6, 58, 105]. Eine

Gruppe deutscher Experten empfiehlt bei Rezeptordiskordanz des Weiteren eine serielle Durchführung von Biopsien, um den Krankheitsverlauf weiter zu analysieren [105]. Im vorliegenden Kollektiv HR+ Patienten wurden Biopsien bei 66,4 % durchgeführt. Bei den sekundär metastasierten Patienten lag der Anteil bei 80,5 %. Trotzdem ist eine Steigerung der Biopsie-Rate weiterhin anzustreben, um eine dem Rezeptorstatus entsprechende gezielte Therapie zu gewährleisten.

4.2 Metastasierung

In unserem Kollektiv waren 32 % der Patienten primär metastasiert. Eine vergleichbare Inzidenz fanden auch Fietz et al., Gerratana et al. und Hartkopf et al., die jeweils große MBC Kollektive analysierten [119, 125, 127].

Eine Signifikanz hinsichtlich Unterschieden im Metastasierungsverhalten der häufigsten Metastasenlokalisationen zwischen primär und sekundär metastasierten Patienten konnten wir in unserer Analyse nicht feststellen. Es zeigte sich lediglich ein nicht-signifikanter Trend bei Pleurametastasen ($p = 0,081$), Knochenmetastasen ($p = 0,0119$) und Lungenmetastasen ($p = 0,117$).

Am häufigsten metastasierten die HR+ Patienten in unserer Analyse in den Knochen (77,7 %), gefolgt von Leber (44,5 %), Lymphknoten und Lunge (~ 30 %). Pleurametastasen sowie Metastasen in Gehirn und Meningen traten selten auf (16,8 %; 14,1 %). Diese Ergebnisse lassen sich gut mit der Literatur vereinbaren: Bei Kennecke et al. wiesen von den HR+ (Luminal A u. Luminal B) Patienten 66,6–71,4 % Knochenmetastasen auf, 28,6–32,0 % hatten Lebermetastasen und der Anteil an Hirnmetastasen lag bei 7,6–10,8 % [55].

In der Analyse von Schröder et al. aus dem TMK Register waren 73 % der 1094 Patienten mit Knochenmetastasen Hormonrezeptor-positiv. Ausschließlich Knochenmetastasen hatten zu Beginn der *First-Line*-Therapie 37 % der Patienten [132]. In der Studie von Kurosky et al. hatten 70,6 % der HR+/Her2/neu-Patientinnen Knochenmetastasen und 40,5 % Lebermetastasen, der Anteil an Lungen- und Pleurametastasen addierte sich auf 44,3 % und der Anteil an ZNS-Filiae war mit 8,6 % ebenfalls gering. Die mittlere Anzahl an Metastasenlokalisationen bei MD lag in ihrem Kollektiv bei 2,01. 66,4 % der untersuchten Patienten wiesen bei Erstdiagnose des MBC bereits viszerale Metastasen auf. Ausschließlich Knochenmetastasen fanden Kurosky et al. nur bei 25,9 % der Patienten [123].

In unserer Analyse lag die mittlere Anzahl an Metastasen bei MD bei 1,68 (1–6). 60,9 % der Patienten hatten eine viszerale Streuung (inkl. der Kombination aus viszerale Filiae + Knochenmetastasen). Der Anteil an Patienten, der bei MD ausschließlich Knochenmetastasen aufwies, war mit 35 % höher als in der Studie von Kurosky et al., jedoch hatten in unserem Kollektiv auch insgesamt mehr Patienten Knochenmetastasen (77,7 % vs. 70,6 %). Ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie veröffentlichten auch Fietz et al., in deren Untersuchung zu Beginn der *First-Line*-Therapie 59,9 % der Patienten viszeral gestreut hatten und 32,5 % nicht-viszeral. Im Mittel hatten die Patienten in ihrer Untersuchung 1,7 Metastasen unterschiedlicher Lokalisation [119].

Bereits zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose hatten 42,3 % der Patienten in unserem Kollektiv eine multiple Metastasierung. Den gleichen Wert beschreiben auch Andre et al. in ihrer Arbeit [120].

Falkson et al. publizierten in ihrer 10-Jahres-*Follow-Up* Studie aus dem Jahr 1995, dass insgesamt 8–24 % der Patienten drei oder mehr Metastasen aufwiesen [133]. Dieses Ergebnis konnten wir in unserem Studienkollektiv bestätigen (18,1 %).

Bereits in der Vergangenheit konnten verschiedene Studien einen signifikanten Unterschied zwischen den unterschiedlichen Rezeptorentitäten und dem Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Metastasierung feststellen. So sind HR-negative Tumore in der Regel mit einer deutlich früheren Wiederkehr assoziiert, während HR-positive Tumore häufig erst 5 Jahre oder später rezidivieren [134].

Saphner et al. kamen in ihrer Analyse zu dem Schluss, dass mehr als 50 % der Rezidive > 5 Jahren nach Primärdiagnose auftreten, ein erneutes Auftreten der Erkrankung jedoch auch 10–20 Jahre später noch möglich ist [135].

Kennecke et al. analysierten in ihrer Studie Daten von 3726 Patienten mit MBC aus der *British Columbia Cancer Agency* hinsichtlich des Metastasierungsverhalten und kamen zu dem Ergebnis, dass HR+ Tumore häufig nach 5–15 Jahren in Form einer metastasierten Erkrankung wiederkehren [55].

Die HR+ Patienten mit sekundärer Metastasierung in unserer Studie entwickelten durchschnittlich 101 Monate (8,4 Jahre) nach Diagnose der Erkrankung Metastasen. Der Anteil an Patienten, die ≥ 5 Jahre nach Erstdiagnose metastasierten, lag bei 60 %.

In anderen Studien werden auch kürzere Intervalle zwischen ED und MD beschrieben. So etwa bei Gerratana et al., die Daten von 544 Patienten analysierten, die zwischen 2004 und 2013 im Universitätsklinikum Udine, Italien mit

einer MBC Erkrankung therapiert wurden. Der Zeitraum zwischen ED und MD wird für dieses Kollektiv mit 42,4–65,8 Monaten (Luminal A bzw. B) angegeben [127]. Auch in der von Hartkopf et al. veröffentlichten Analyse der PRAEGNANT Studie mit Daten von 958 HR+/Her2/neu– Patienten wurde der mittlere Zeitraum bis zur MD mit 55,4 Monaten beschrieben und war damit kürzer als in unserem Kollektiv [125].

Zu den Faktoren, die ein frühes Rezidiv begünstigen, zählt unter anderem ein junges Alter bei ED [136]. Auch in unserem Kollektiv wurde ersichtlich, dass prämenopausale und damit jüngere Frauen (Alter bei ED 40,7 Jahre) im Mittel 2,7 Jahre früher Metastasen entwickelten als postmenopausale Patientinnen (Alter bei ED 56,2 Jahre) (73 vs. 106 Monate).

4.3 Palliative Therapie

4.3.1 Therapiealgorithmen

Die Leitlinien für die Therapie des HR+ MBC empfehlen eine endokrine Therapie als Standardtherapie für alle Patienten, unabhängig von der Lokalisation und Anzahl der Metastasen, außer bei Vorlage einer akuten lebensbedrohlichen Situation (viszerale Krise) oder bei endokriner Resistenz. Auch nach einem Progress unter endokriner Therapie ist zunächst die Umstellung auf eine alternative ET indiziert [5, 6, 23, 58].

Eine Chemotherapie hingegen sollte, trotz bewiesener Effizienz, aufgrund der hohen Toxizität und geringeren Toleranz nur bei rapidem Progress, Nichtansprechen einer ET oder nach Ausschöpfen aller endokrinen Therapiemöglichkeiten zum Einsatz kommen [5, 6, 23, 58].

Die letztendliche Entscheidung, ob eine ET oder eine CTx verabreicht wird, sollte jedoch für jeden Patienten individuell und unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Patientenwunsches und des Remissiondrucks getroffen werden [5, 6, 23, 58].

Daten aus unserer Analyse suggerieren, dass im klinischen Alltag ein Großteil der HR+/Her2/neu– Patienten mittels Chemotherapie behandelt wird. In unserer Studie erhielten, über alle Therapielinien hinweg, insgesamt 84,5 % eine ET und 61,4 % mindestens einmalig eine CTx. Bereits in der 1st *line* erhielten in unserem Kollektiv 38,6 % der Patienten eine CTx und nur 60,5 % eine ET. In der 2nd *line* war der Anteil an CTx und ET ähnlich wie in der 1st *line* (35,4 % vs. 63,2 %). In der 3rd und 4th *line* bekam etwa die Hälfte der Patienten jeweils eine ET bzw. eine CTx und ab

der 5th *line* war der Anteil, der eine CTx erhielt, größer als der Anteil, der eine ET bekam. Aus welchem Grund die Entscheidung, eine CTx zu verabreichen, getroffen wurde, konnte in unserer Studie retrospektiv nicht eruiert werden, jedoch liefert auch die Durchsicht der Literatur Hinweise darauf, dass Zytostatika in der klinischen Realität auch aktuell noch von vielen Onkologen verordnet werden. Caldeira et al. verglichen im Zeitraum von 2012–2014 mehr als 4000 Patienten aus Europa und den USA hinsichtlich des Therapieverlaufs und kamen zu dem Ergebnis, dass insgesamt 37–43 % der europäischen und 45–50 % der amerikanischen Patienten eine Chemotherapie erhielten [137].

Der Anteil an Patienten, der in unserem Kollektiv eine CTx erhielt, liegt deutlich darüber, jedoch war der von Caldeira et al. beobachtete Zeitraum von drei Jahren wesentlich kürzer als in unserem Kollektiv und es ist daher davon auszugehen, dass weniger Therapielinien in die Berechnung eingegangen sind. Ein Vergleich ist daher schwierig, da, wie unsere Studie zeigen konnte, Chemotherapie vor allem in den späteren *lines* zum Einsatz kommt.

Hinsichtlich der Therapiealgorithmen in den einzelnen *lines* fanden Caldeira et al. heraus, dass in der 1st *line* 51–54 % der europäischen Patienten eine ET bekamen und 53–60 % der Amerikanischen. Der Anteil an CTx lag bei 33–35 % (Europa) und 34–42 % (USA). In der 2nd *line* war der Anteil an CTx und ET ausgeglichen und in der 3rd *line* bekamen in ihrer Analyse, sowohl in Europa als auch in den USA, mehr Patienten eine CTx als eine ET [137].

In unserer Analyse wurden in der 2nd *line* noch mehr Patienten mit einer ET behandelt als mit einer CTx und erst ab der 5th *line* war der Anteil an Patienten, die eine CTx erhielten, größer, als der Anteil, der eine ET erhielt.

Fietz et al. verglichen in ihrer Studie das Therapieverhalten von 1395 Patienten aus dem TMK Register in den Jahren 2007–2009 und 2013–2015 und kamen zu dem Ergebnis, dass der Anteil an ET im Kollektiv der HR+/Her2/neu– Patienten in der 1st *line* über die Jahre von 35 % auf 52 % gestiegen ist. Die mittlere Anzahl an ET in der 1st *line* lag jedoch bei 43 % über den gesamten Beobachtungszeitraum und war somit deutlich geringer als in unserer Kohorte [119].

Kurosky et al. analysierten im Jahr 2017 Daten von 901 postmenopausalen Patientinnen aus verschiedenen europäischen Ländern hinsichtlich des Therapiealgorithmus und *Outcome* bei MBC. Sie kamen zu dem Schluss, dass im Mittel 65 % der Patientinnen in der 1st *line* eine ET erhielten. Die restlichen Patientinnen erhielten eine CTx (35 %) [123].

Im Kollektiv der PRAEGNANT Studie lag der Anteil an Patienten, die in der 1st *line* eine CTx bekamen, bei durchschnittlich 44,1 %. Die Forschergruppe fand jedoch heraus, dass die Verwendung von CTx in der 1st *line* im Verlauf der letzten Jahre abgenommen hat. So bekamen im Zeitraum von August 2014 – November 2015 noch 50,3 % der Studienpatienten eine 1st *line* Chemotherapie. Im Zeitraum von November 2016 – November 2017 waren es hingegen nur noch 36,4 % [138].

Eine besonders hohe Anzahl an endokrin therapierten Patienten in der 1st *line* zeigte die Studie von Andre et al., in deren Kohorte 69 % der Patienten initial eine ET erhielten, und auch in der Analyse von Zanotti et al. erhielten lediglich 14 % ausschließlich eine CTx in der 1st *line* [121, 139].

Anders verhält es sich in der Untersuchung von Burton et al., die Daten aus einer großen *US Commercial Health Plan Database* aus den Jahren 2008–2013 analysierten. Von 324 Patienten mit HR+/Her2/neu– metastasiertem Brustkrebs erhielten lediglich 45 % eine ET in der 1st *line*, während 55 % primär eine CTx erhielten [140].

Auch eine von Dalal et al. veröffentlichte Studie aus dem Jahr 2018, die Daten von 3203 prämenopausalen Patienten mit HR+/Her2/neu– fortgeschrittenem Mammakarzinom aus der großen amerikanischen *Truven Health Analytics MarketScan Commercial Database* in den Jahren 2006–2015 analysierten, erbrachte das Ergebnis, dass in den Vereinigten Staaten eine Vielzahl der prämenopausalen Patienten im klinischen Alltag inkongruent zu den Leitlinien bereits initial mittels Chemotherapie behandelt werden. So erhielten in der Studie sowohl in der 1st als auch in der 2nd *line* rund zwei Drittel der Patienten eine CTx (1st: 63,6 %, 2nd: 66,9 %), während nur etwa ein Drittel ein ET erhielt (1st: 34,4 %, 2nd: 30,1 %). In der 3rd *line* hingegen bekamen 73,6 % eine ET und nur 20,9 % eine CTx. Der späte Anstieg der ET-Verwendung in der 3rd *line* ist gegensätzlich zu den Ergebnissen in unserer Studie. In unserem Kollektiv war bei initial vermehrter Anwendung von endokriner Therapie ein Anstieg der Chemotherapie-Verwendung im Verlauf der *lines* zu verzeichnen. Dalal et al. argumentieren in ihrer Diskussion, dass der vermehrte frühe Einsatz von Chemotherapie darauf zurückzuführen seien könnte, dass bei generell schlechter Prognose junger Patienten mit ABC die behandelnden Ärzte, insbesondere bei Vorlage einer ausgeprägten viszeralen Metastasierung, in Annahme eines Therapieansprechens und schlechtem *Overall Survival* bevorzugt auf eine aggressive Chemotherapie zurückgreifen [141]. Übereinstimmend mit dieser Hypothese konnte unsere Studie bezüglich der

Entscheidung zwischen den Therapieoptionen in der *First-Line*-Therapie zeigen, dass Patienten, die in der 1st *line* eine CTx erhielten, in der Regel jünger waren als primär endokrin therapierte Patienten (56,3 Jahre vs. 61,7 Jahre). Zudem hatten Patienten, die eine CTx in der 1st *line* bekamen, häufiger viszerale Metastasen (47,6 %) oder waren multipel (Knochenmetastasen + viszerale Metastasen) metastasiert (34,5 %). Nur 14,3 % der Patienten mit ausschließlich Knochenmetastasen erhielten eine initiale Chemotherapie. Zu demselben Ergebnis kamen auch andere Studien:

Das mittlere Alter von Patienten, die eine CTx bekamen, lag in der Analyse von Lobbezoo et al. bei 52 Jahren vs. 61 Jahren bei ET. Ebenfalls hatten nur 15 % der CTx Patienten ausschließlich Knochenmetastasen. Die restlichen Patienten hatten viszerale Metastasen oder waren multipel metastasiert [142].

In den Daten der PRAEGNANT Studie hatten 61 % der Patienten, die in der 1st *line* eine CTx erhielten, eine viszerale oder zerebrale Metastasierung. Lediglich 21,5 % dieser Therapiegruppe hatten ausschließlich Knochenmetastasen. Des Weiteren war ein junges Alter (58,5 Jahre CTx vs. 63 Jahre ET) sowie das *Grading* (G1 23,1 % CTx vs. G3 62,6 % CTx) mit der frühen Verwendung einer Chemotherapie in der 1st *line* assoziiert [138].

Bei Kurosky et al. waren 70 % der Patienten, die eine 1st *line* CTx erhielten, jünger als 65 Jahre (vs. 55 % ET) und die meisten Patientinnen in der CTx Kohorte hatten eine viszerale Erkrankung. Auch die Analysen von Macalalad et al., Fietz et. al., Swallow et al., und Gao et al. konnten jeweils eine oder beide Hypothesen bestätigen [119, 143–145].

Bonotto et al. analysierten über einen Zeitraum von acht Jahren das *Outcome* und den Therapieverlauf von 472 Patienten mit MBC. Die mediane Anzahl der Therapielinien lag im HR+ Kollektiv ihrer Studie bei drei (1–12). Die Patienten bekamen im Median zwischen 1–2 (0–6) *lines* ET und 1–1,5 (0–7) *lines* CTx [118]. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch die Studien von Swallow et al. (Median 1,36 *lines* ET) und von Macalalad et al., in deren Datenanalyse die mediane Anzahl an ET bei zwei *lines* lag. Zudem beschrieben sie, dass < 10 % der HR+/Her2/neu– Patienten drei aufeinanderfolgende *lines* ET bekamen, bevor auf eine CTx gewechselt wurde [143, 144].

In unserem Kollektiv lag die mediane Anzahl der *lines* bei zwei (1–13). Die Patienten erhielten im Median eine *line* ET (0–6) und eine *line* CTx (0–5). Der Anteil an Patienten, die 3x ET erhielten, lag bei 15,1 % und war somit, wie auch bei Macalalad

et al., gering. Am häufigsten war in unserer Studie die Sequenz von CTx, ET, ET (16,1 %) bzw. ET, ET, CTx (19,3 %) unter den Patienten, die drei oder mehr *lines* erhielten. In der Studie von Dalal et al. war die häufigste Kombination über drei Therapielinien CTx, CTx, ET (19,3 %) und im Kollektiv der PRAEGNANT Studie war die häufigste Abfolge 3x CTx und < 4 % der Patienten jünger als 65 Jahre erhielten 3x ET. Bei den Patienten > 65 Jahre war die Anzahl ebenfalls gering (10,3 %) [125, 141].

4.3.2 Chemotherapie

Chemotherapie sollte in der Therapie des HR+/Her2/neu– MBC in der Regel nur bei Vorlage einer lebensbedrohlichen Situation mit akutem Remissionsdruck oder bei Diagnose einer endokrinen Resistenz Verwendung finden [5, 6, 23, 58].

Eine Monotherapie sollte dabei, falls möglich, zunächst vorgezogen werden. In den ersten Behandlungslinien mit CTx wird zunächst die Gabe von Taxanen oder Anthrazyklinen empfohlen, soweit keine Kontraindikationen vorliegen und keine (neo-)adjuvante Therapie mit diesen Medikamenten stattgefunden hat bzw. ein rezidivfreies Intervall von mindestens einem Jahr nach adjuvanter Therapie vorlag [5, 6, 23, 58].

Weitere Therapieoptionen sind Capecitabin und Vinorelbin. Diese Regime können zudem nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen verwendet werden [5, 6, 23, 58].

Eribulin konnte in einer Studie einen Überlebensgewinn bei stark zytostatisch vorbehandelten Patienten zeigen und wird daher für die Anwendung in späteren CTx-Linien empfohlen [5, 6, 23, 58, 146].

Bevacizumab in Kombination mit CTx zeigte in Studien eine Verlängerung des PFS und der Ansprechrates ohne Auswirkung auf das OS [73]. Aus diesem Grund wird eine Verwendung nur für die 1st und eventuell 2nd *line* empfohlen [5, 6, 23, 58].

Generell sollte eine Chemotherapie, solange der therapeutische Index positiv bleibt, bis zum Progress der Erkrankung oder bis zum Auftreten intolerabler Toxizität fortgesetzt werden [5, 6, 23, 58].

In Übereinstimmung mit den Leitlinien erhielten die meisten Patienten in unserer Studie Taxane als Monotherapie mit oder ohne Bevacizumab in der 1st *line* (56 %). Anthrazykline hingegen wurden nur selten verabreicht (5 %). Vinorelbin, das in Studien eine ähnliche Effektivität zeigte wie Taxane, aber mit weniger Toxizität behaftet ist, wurde nur in 5 % der Therapien verwendet [147]. Capecitabin war mit

20 % das am zweithäufigsten verwendete Medikament in der 1st *line* und stellt bei guter Tolerabilität und vergleichbarem *Outcome* eine gute Alternative zu den Taxanregimen dar [148]. Der Anteil an Patienten, die Kombinations-Chemotherapie erhielten oder Regime, die nicht explizit von den Leitlinien empfohlen werden, war in unserer Studie groß (26 %). Der Grund für diese Therapieentscheidung konnte retrospektiv leider nicht evaluiert werden.

Die Überlegenheit von Taxanen in der 1st *line*, trotz alternativer Therapieregime, wurde auch von anderen praxisnahen Studien beschrieben. Der Anteil an Patienten, die Taxane mit oder ohne Bevacizumab in der 1st *line* erhielten, lag in diesen Studien bei 44–46 % und war somit etwas geringer als in unserer Untersuchung [119, 123, 139].

Sowohl Kurosky et al. als auch Andre et al. beschrieben, dass in ihren Studienpopulationen in der 2nd *line* mit 30 % am häufigsten Capecitabin im Rahmen der zytostatischen Therapie verschrieben wurde [123, 139].

In unserer Analyse erhielten ebenfalls knapp 30 % Capecitabin in der 2nd *line*. Jedoch waren Taxane in unserem Kollektiv nach wie vor das am häufigsten angewandte Medikament (33 %). Eribulin kam, wie auch von den Leitlinien empfohlen, in unserer Studie erst in späteren *lines* zum Einsatz.

4.3.3 Endokrine Therapie

Trotz beträchtlicher Fortschritte in der Behandlung des MBC und Entwicklung vielfältiger und zielgerichteter Therapiemöglichkeiten ist die optimale Behandlungssequenz aus endokriner Monotherapie und Kombination mit zielgerichteten Therapien bisher nicht bekannt [5, 6, 23, 58].

Praxisnahe Daten zu Therapieabfolgen und *Outcome* sind daher essenziell, um in Zukunft akkurate Empfehlungen für die Therapie zu geben und somit allen Patienten die bestmögliche Behandlung zu ermöglichen.

Die Leitlinien empfehlen für postmenopausale Patientinnen eine 1st *line* Therapie mit Aromataseinhibitoren, Tamoxifen oder Fulvestrant. Die Therapieentscheidung sollte dabei unter Berücksichtigung bereits verabreichter adjuvanter Therapien getroffen werden [5, 6, 23, 58].

Ein Therapieüberlegen von Letrozol im Vergleich mit Tamoxifen in der 1st *line* Therapie konnte bereits in verschiedenen prospektiven Studien herausgearbeitet werden [149, 150]. Fulvestrant wiederum zeigte in der Phase II Studie von Robertson et al. einen besseren therapeutischen Effekt in der 1st *line* als Anastrozol

[151]. Die Kombination aus Fulvestrant und Anastrozol in der 1st *line* zeigte in einer Phase III Studie eine signifikante Verlängerung von OS und PFS im Vergleich zu einer Anastrozol Monotherapie. Eine zweite Studie kam jedoch zu dem Ergebnis, dass dieser Vorteil nur bei Patienten bestände, die zuvor keine adjuvante Therapie erhalten haben [152]. Aus diesem Grund wird diese Therapieoption von den Leitlinien nur bedingt empfohlen [5, 6, 23, 58]. Die Kombination aus Exemestan + Everolimus konnte zwar in der BOLERO-2 Studie eine Verlängerung des PFS um ~ 6 Monate zeigen, eine Verbesserung des OS blieb dabei jedoch aus [153]. Bei zusätzlich signifikanter Toxizität wird diese Therapieoption daher erst nach einem Progress in der 1st *line* empfohlen und die Entscheidung sollte unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen für jeden Patienten individuell erfolgen [5, 6].

In der Therapie prämenopausaler Patientinnen stellt die Kombination aus endokriner Therapie und ovarieller Ablation/Suppression die erste Wahl dar [5, 6, 23, 58]. Eine klare Empfehlung für die Behandlung nach der 1st *line* besteht in den Leitlinien derzeit nicht [5, 6, 23, 58].

In unserer Studie und auch im Vergleich mit der Literatur wurde die große Varianz der Leitlinien deutlich. Über alle Leitlinien hinweg erhielten 55,3 % der Patienten einen Aromatasehemmer. In fast drei Viertel der Fälle wurde dabei ein nicht-steroidaler AI verwendet. 22,5 % erhielten Fulvestrant. Dieser Anteil ist deutlich geringer als in der PRAEGNANT Studie. Der Anteil an Fulvestrant wird dort mit 34,1 % angegeben [125]. Die Daten der PRAEGNANT Studie von Hartkopf et al. wurden jedoch im Zeitraum von 2014 bis 2017 generiert, während unsere Daten aus den Jahren 2010–2015 stammen [125].

Es lässt sich argumentieren, dass Robertson et al. ihre Publikation zur Therapieüberlegenheit von Fulvestrant gegenüber AI erst im Jahr 2012 veröffentlichten und erst danach eine deutliche Zunahme der Verordnung von Fulvestrant erfolgte. Diese Hypothese wird zudem dadurch gestützt, dass Fulvestrant in unserem Kollektiv vor allem in späteren Therapielinien Verwendung fand. Ähnlich verhält es sich mit der Kombination von Exemestan + Everolimus. Dieses Therapieregime wurde in unserer Analyse nur in 6,7 % der Therapien eingesetzt; in den Daten von PRAEGNANT jedoch bei 25,9 %. Die Zulassung von Everolimus in der Therapie des Mammakarzinoms erfolgte erst 2012 [100]. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass diese Therapiemöglichkeit für viele

Patienten in unserem Kollektiv noch nicht zur Verfügung stand bzw. sich noch nicht in signifikantem Ausmaß in den klinischen Alltag integriert hatte.

Da die meisten praxisbezogenen Studien zu Therapiealgorithmen nur Daten für die ersten zwei Therapielinien liefern, ist ein detaillierter Vergleich unserer Daten mit der Literatur nur für diese beiden *lines* möglich.

In unserer Analyse erhielten in der 1st *line* die meisten Patienten eine Therapie mit Aromataseinhibitoren (73 %). 12,8 % erhielten dabei Exemestan und 59,4 % Letrozol oder Anastrozol. 14 % erhielten Tamoxifen und 11 % Fulvestrant. Die Kombination aus Exemestan + Everolimus wurde nur in 2 % der Fälle verschrieben. Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Kurosky et al. in deren Kollektiv 69 % der Patienten einen nicht-steroidalen Aromataseinhibitor in der 1st *line* erhielten. Der Anteil an Tamoxifen-Therapie war mit 18 % etwas höher als in unserem Kollektiv, allerdings bekamen in ihrer Kohorte bloß 4 % eine *First-Line*-Therapie mit Fulvestrant (vs. 11 %). In der 2nd *line* hingegen stieg der Anteil an Fulvestrant-Therapien in ihrer Untersuchung auf 23 %. 18 % erhielten jeweils Exemestan und Letrozol. 9 % bekamen Anastrozol und 15 % Tamoxifen [123].

In unserer Studie erhielten gleichermaßen 23 % der Patienten Fulvestrant in der 2nd *line* und auch der Anteil an Tamoxifen war in beiden Kollektiven gleich (15 %). 14,3 % erhielten Exemestan und 41,8 % bekamen einen nicht-steroidalen Aromatasehemmer. Der Anteil an Patienten, die in der 2nd *line* einen AI bekamen, war somit in unserem Kollektiv höher als bei Kurosky et al. (56 % vs. 45 %). Die Patientenanzahl, die Exemestan + Everolimus in der 2nd *line* bekam, war dagegen bei Kurosky et al. etwa doppelt so groß wie bei uns (15 % vs. 7 %) [123].

Fietz et al. publizierten in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2017 Daten zur *First-Line*-Therapie aus dem Beobachtungszeitraum 2013–2015. In dieser Kohorte wurden in der 1st *line* 39 % mit Letrozol behandelt, 19 % erhielten Fulvestrant, 9 % jeweils Anastrozol oder Tamoxifen und 4 % (n = 14) bekamen Exemestan + Everolimus. Im Vergleich zu den Therapien aus den Jahren 2007–2009 beobachteten sie einen signifikanten Anstieg der Fulvestrant-Therapie von 6 % auf 19 %. Hingegen sank der Einsatz von Anastrozol von 22 % auf 9 %. In der 2nd *line* war Letrozol nach wie vor das häufigste Medikament in der ET (27–29 %). Die Verwendung von Exemestan + Everolimus stieg auf 10 % [119].

Im Vergleich zu unserer Studie erhielten im Kollektiv von Fietz et al. weniger Patienten einen nicht-steroidalen AI (48 % vs. 59 %) in der 1st *line*. Der Anteil an

Fulvestrant war hingegen höher (19 % vs. 11 %). In beiden Kollektiven stieg die Verwendung von Exemestan + Everolimus in der 2nd *line* im Vergleich zur 1st *line*. Eine Bewertung der Therapieunterschiede ist schwierig, da in der Literatur keine Informationen zu adjuvanten Therapien vorliegen, die eine Rolle in der Therapieentscheidung gespielt haben könnten. Dennoch zeigt sich, nicht nur in unserer Studie, die Überlegenheit von Aromataseinhibitoren in der palliativen endokrinen Therapie, die bereits von vielen Autoren beschrieben wurde [119, 121, 123–125, 154]. Die hohe Effizienz der Aromataseinhibitoren zeigt sich in unserer Studie besonders in den ersten drei Therapielinien mit einer mittleren Therapiedauer von 16–18 Monaten pro *line*. Dennoch entwickeln die meisten Patienten mit primärem Ansprechen zu einem späteren Zeitpunkt Resistenzen gegen die Hormontherapie [134]. Auch in unserem Kollektiv nahm das PFS in der 3rd *line* deutlich ab. Die Entwicklung einer endokrinen Resistenz ist hierfür eine mögliche Erklärung, aber auch klinische Umstände, wie zum Beispiel kumulative Therapie-nebenwirkungen und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes im Rahmen eines Progresses, sind mögliche Erklärungen. Aus diesem Grund ist die Weiterentwicklung und Ergänzung der Hormontherapien unumgänglich, um auch längerfristig eine Stabilisierung des Krankheitsprozesses und Verbesserung der Überlebensrate unter Beibehaltung der Lebensqualität erreichen zu können. Den wichtigsten Fortschritt in den letzten zwei Jahren stellt in diesem Zusammenhang die Nutzung neuerer zielgerichteter Therapien, wie insbesondere die CDK 4/6 Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib, dar. In den PALOMA I und II Studien konnte in der 1st *line* eine Verlängerung des PFS um 10 Monate unter Verwendung einer Kombination von Letrozol + Palbociclib im Vergleich zu Aromataseinhibitoren alleine gezeigt werden [103]. Über die 1st *line* hinaus wurde in der Kombination von Palbociclib und Fulvestrant eine Verlängerung des PFS um ~ 5 Monate bei gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität beschrieben (PALOMA III Studie) [155, 156]. Die MONALEESA-2 Studie konnte eine Verlängerung des PFS (25,3 vs. 16,0 Monate) für postmenopausale Patientinnen unter der Therapie mit Ribociclib plus Letrozol vs. Placebo plus Letrozol nachweisen [157]. In der MONALEESA-7 Studie konnte die Kombination von Ribociclib mit Goserelin und Tamoxifen bzw. nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren im Vergleich zu Placebo plus o. g. Kombinationen auch bei prä- und perimenopausalen Patientinnen mit HR+/Her2/neu– ABC ein signifikant höheres PFS (23,8 vs. 13,0 Monate) in der *First-Line*-Therapie zeigen [158]. Eine

Kombination aus Abemaciclib und Fulvestrant wurde in der MONARCH-2 Studie getestet. Auch hier zeigte sich eine signifikante Verlängerung des PFS (16,4 vs. 9 Monate) unter Anwendung des CDK4/6 Inhibitors [159]. Denselben Effekt konnte ebenfalls die MONARCH-3 Studie zeigen, die den Einsatz von Abemaciclib in Kombination mit nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren testete [160].

Seit 2017 wird in den Leitlinien der Einsatz von AI + Palbociclib für postmenopausale Patientinnen in der 1st *line* sowie die Kombination von Fulvestrant + Palbociclib unabhängig vom Menopausenstatus für die Behandlung ab der 2nd *line* empfohlen [5, 6, 23, 58].

Seit 2018 werden in Deutschland zudem Kombinationen mit Ribociclib bzw. Abemaciclib analog der o. g. Studien empfohlen [107, 161].

Da eine Zulassung während des Beobachtungszeitraums unserer Studie noch nicht vorlag, konnte eine solche Therapie in unserer Kohorte nicht berücksichtigt werden. Unsere Daten können jedoch in der Zukunft herangezogen werden, um Vergleiche hinsichtlich Progress und Überleben in Kollektiven mit und ohne Hinzunahme von zielgerichteten Therapien anzustreben.

Die neue Therapiemöglichkeit könnte, bei guter Etablierung in den klinischen Alltag, ebenfalls dazu beitragen, den hohen Einsatz von Chemotherapie in der Behandlung des HR+ MBC zu reduzieren.

4.3.4 Weitere Therapien

Die Mehrzahl der Patienten in unserer Studie wurden im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes behandelt. Die multidisziplinäre Gestaltung des Behandlungsvorhabens mit radioonkologischen Konferenzen und enger Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen dürfte zu dieser Entwicklung beigetragen haben.

Ob die multimodale Behandlung Auswirkungen auf das *Overall Survival* zeigt oder eine Verbesserung der Lebensqualität beinhaltet, war nicht Teil dieser Auswertung, stellt jedoch eine interessante Frage für zukünftige Forschung dar.

Insbesondere bei oligometastasierten Patienten bietet die lokale Behandlung mittels Radiotherapie und operativer Ansätze eine sinnvolle Behandlungsmöglichkeit. Speziell bei singulärer hepatischer oder pulmonaler Metastasierung konnte in verschiedenen retrospektiven Studien eine Langzeit-Remission und Verbesserung des OS nach operativer Resektion der Metastasen festgestellt werden [162].

Vergleichbare Langzeitergebnisse, wie durch die chirurgische Metastasektomie, konnten zudem durch ablative Verfahren wie z. B. Radiofrequenzablation, Thermoablation oder auch HIFU (*High Frequenz Focused Ultrasound*) erreicht werden [163, 164].

Weitere vielversprechende nicht-invasive Verfahren in der lokoregionären Therapie von Metastasen in Lunge und Leber stellen die Radiotherapie oder Chemoembolisation dar [165, 166]. Dennoch basieren diese Daten vor allem auf wenigen retrospektiven Studien aus einzelnen Zentren und müssen somit unter Vorbehalt interpretiert werden [5, 6]. Zusätzliche prospektive Studien sind daher ein wichtiges Zukunftsziel, um Patienten fundierte Auskünfte über diese alternativen Therapiemöglichkeiten geben zu können.

Auch in der Therapie von Hirnmetastasen haben lokale Behandlungsmöglichkeiten in den letzten 10 Jahren an Bedeutung gewonnen. Diese Tatsache beruht vor allem auf einer Minderung der perioperativen Mortalität im Rahmen von neurochirurgischen Operationen. Eine Verbesserung des OS konnte jedoch durch eine kraniale Metastasektomie bisher nicht belegt werden [167]. Alternativ können Hirnmetastasen auch mittels intraoperativer Radiotherapie (IORT) oder Ganzhirnbestrahlung behandelt werden [5, 6].

Diese Option war in unserem Kollektiv die beliebteste Therapiemöglichkeit für Hirnmetastasen. Insgesamt erhielten fast 70 % der zerebral metastasierten Patienten eine palliative Bestrahlung. Eine Operation erfolgte in 41 % der Fälle. Knochenmetastasen stellen bei HR+ Patienten die häufigste Lokalisation für Metastasen dar und führen bei vielen Patienten im Laufe der Erkrankung zu Komplikationen wie pathologischen Frakturen, Schmerzen, spinalen Kompressionssyndromen oder Hyperkalzämie. Eine interdisziplinäre Behandlung ist daher in vielen Fällen indiziert [23].

Zur Primärprävention dieser Komplikationen sollten Patienten mit Knochenmetastasen eine Therapie mit knochenmodifizierenden Substanzen wie Bisphosphonaten oder Denosumab in Kombination mit Calcium + Vitamin D erhalten [5, 6, 23, 58].

Denosumab konnte in einer Studie eine leichte Überlegenheit in Bezug auf die Effektivität und Verträglichkeit im Vergleich mit Zoledronat zeigen [168].

Empfehlungen für die Dauer der Therapie mit osteoprotektiven Substanzen bestehen, bei fehlenden Daten, bisher nicht. Die Effektivität sollte, auf individueller

Basis, gegen die Nebenwirkungen, wie Osteonekrosen und atypische Frakturen, aufgewogen werden [5, 6, 23, 58].

Unter Abwägung der Risikokonstellation kann eine knochengerichtete Therapie auch bereits in der adjuvanten Situation zur Prävention von Krebstherapie-assoziiertem Knochendichteverlust eingesetzt werden [23, 58].

In unserer Studie erhielten fast alle Patienten (93 %) mit Knochenmetastasen knochenmodellierende Substanzen. 60 % erhielten dabei Bisphosphonate und 40 % Denosumab. Gründe für den vermehrten Einsatz von Bisphosphonaten können unter anderem die geringeren Therapiekosten und die erst spätere Zulassung von Denosumab im Jahr 2011 sein [109]. Diese Hypothese wird zudem durch den Fakt gestützt, dass Denosumab in unserer Studie vermehrt ab der dritten Therapielinie verabreicht wurde, also erst in späteren Jahren unseres Beobachtungszeitraums. In anderen Studien lag der Anteil an Patienten, die knochenstimulierende Substanzen erhielten, bei 87–96 % [124, 132, 169].

Liegen pathologische Frakturen vor, sind Bestrahlungstherapien und chirurgische Stabilisationsverfahren die Therapie der Wahl [5, 6, 23, 58].

In unserer Studie waren palliative Bestrahlungen in 77 % der Fälle auf den Knochen ausgerichtet. Am zweithäufigsten erfolgte eine Bestrahlung des Gehirns (12 %).

4.4 Überlebensdaten

Trotz beträchtlicher Fortschritte in den Therapiemöglichkeiten des MBC während der letzten 30 Jahre ist die Erkrankung nach wie vor unheilbar und laut Angaben in der Literatur mit einem mittleren Überleben von 2–3 Jahren assoziiert [5, 6, 118, 136, 170].

Obwohl einige veröffentlichte Studien eine Verbesserung des OS im Verlauf der letzten Jahre suggerieren [5, 6, 52, 120, 171], gibt es genug widersprüchliche Daten, die keine Verlängerung des *Overall Survival*s in den letzten 20–30 Jahren sehen [172, 173].

In unserer Studie konnten wir eine Verlängerung des *Overall Survival*s (85 Monate) für die Gesamtkohorte im Vergleich mit älteren Daten aus der Literatur feststellen. Zudem war das OS für die HR+/Her2/neu– Patienten mit durchschnittlich 107 Monaten sowohl im Vergleich mit unserem Gesamtkollektiv als auch im Vergleich mit der Literatur verlängert. Gleichwohl konnten auch andere Studien zum Teil deutlich längere Überlebensdaten für diese Gruppe von Patienten im Vergleich zu den anderen Rezeptorentitäten präsentieren. So etwa Andre et al., die von 1987 bis

2000 die Überlebensdaten von 724 Patienten in verschiedenen Zentren in Frankreich untersuchten und zu dem Ergebnis kamen, dass das mediane Überleben der HR+ Patienten von 28 Monaten (1987–1993) auf 45 Monate (1994–2000) angestiegen ist [120].

Es muss allerdings hervorgehoben werden, dass sich die Analyse von Andre et al. nur auf ein selektives Kollektiv primär metastasierter Patienten bezieht und lediglich eine Unterscheidung zwischen HR+ und HR– erfolgte. Der Her2/neu Status wurde dabei nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund ist ein Vergleich der Daten mit unserem Kollektiv schwierig, da die HR+/Her2/neu+ Patienten in unserem Kollektiv herausgenommen wurden. Wie bereits verschiedene Studien zeigten, sind *triple positive* Tumore seit der Einführung des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab, des Antikörpers Pertuzumab und des Konjugatwirkstoffes T-DM1 mit einem deutlichen Überlebensvorteil behaftet [134, 174] und zeigen zum Teil ein längeres *Overall Survival* als HR+/Her2/neu– metastasierte Patienten [118, 119].

Kurosky et al. präsentierten in ihrer Studie ein Kollektiv postmenopausaler Patientinnen mit HR+/Her2/neu– Rezeptorstatus, das mit 53,9 Monaten im Median deutlich länger überlebte als die Patienten in den anderen aufgeführten Publikationen [123]. Die Ergebnisse von Kurosky et al. basieren auf einer retrospektiven Datensammlung, die in Kanada und Europa durchgeführt wurde. 258 teilnehmende Ärzte wurde hierfür gebeten, Patientenakten in eine anonymisierte Datenbank zu übertragen. Insgesamt lag die mittlere Anzahl an ausgewählten Patienten bei vier pro Arzt [123]. Es lässt sich angesichts des verhältnismäßig langen Überlebenszeitraums und der Fragestellung der Studie (*Treatment Patterns and Outcomes of Patients with Metastatic ER+/Her2– Breast Cancer: A Multicountry Retrospective Medical Record Review*) mutmaßen, dass vor allem Patienten mit langem Behandlungsverlauf und somit langem OS von den teilnehmenden Ärzten ausgewählt wurden.

Die Patienten in der Publikation von Weide et al. zeigten ein medianes OS von 37 Monaten [124]. Es muss jedoch beachtet werden, dass Weide et al. die Patienten über 18 Jahre beobachteten. Auf der einen Seite konnten sie somit mehr Daten zum OS generieren als unsere Studie über fünf Jahre, auf der anderen Seite stammen ihre Daten aus den Jahren 1995–2013 und sind somit zum Teil deutlich älter als unsere. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist somit schwierig.

Weitere Überlebensdaten für HR+/Her2/neu– Kollektive wurden u. a. von Kennecke et al. veröffentlicht, die das OS in ihrer Studie mit 1,6 Jahren (Luminal B) bzw. 2,2

Jahren (Luminal A) angeben. In der Analyse von Clark et al. überlebten die Patienten im Mittel 28 Monate und bei Fietz et al. betrug das mediane *Overall Survival* 33,8 Monate für HR+/Her2/neu– Patienten [55, 119, 122].

Zanotti et al. befragten in ihrer kürzlich veröffentlichten Publikation 103 Onkologen im Jahr 2015 bzgl. ihrer klinischen Erfahrungen hinsichtlich OS und PFS unter aktuellen Standardtherapien. Die Ärzte gaben an, dass das mittlere OS für HR+/Her2/neu– MBC, ihres Erachtens nach, bei durchschnittlich 29 Monaten (2,4 Jahren) liege [121].

Betrachtet man lediglich die Überlebensdaten der verstorbenen Patienten in unserer Studie, zeigt sich, dass das Todesereignis im Mittel 30,6 Monate nach der Erstdiagnose der metastasierten Erkrankung eintrat. Diese Daten sind somit vergleichbar mit den Angaben zum Überleben HR+ MBC Patienten in der Literatur. Dennoch überlebte eine hohe Zahl an Patienten deutlich länger. Das 5-Jahresüberleben in unserer Kohorte betrug $60,2 \pm 5,3$ % und war somit fast doppelt so hoch wie in der Analyse von Fietz et al., die ein 5-Jahresüberleben von 32,6 % für HR+/Her2/neu– Patienten darstellen [119]. Die Daten der PRAEGNANT Studie beschreiben die 2-Jahresüberlebensrate mit 71 % (Luminal B) und 78 % (Luminal A) [175]. In unserer Studie überlebten $83,0 \pm 3,0$ % länger als 2 Jahre.

Der große Unterschied zwischen den einzelnen Studienergebnissen unterstreicht die Widersprüchlichkeit hinsichtlich der Frage, ob es in den letzten Jahren, unter Fortschritt der Therapiemöglichkeiten, zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens gekommen ist oder nicht.

Interessanterweise sind die Daten von Kennecke et al. und Clark et al. bereits über 20 Jahre alt. Im Vergleich mit unseren Daten ist daher von einer Verbesserung des *Overall Survival*s auszugehen oder aber unser Studienkollektiv stellt eine Gruppe von Patienten mit generell guter Prognose dar. Diese Hypothese könnte dadurch gestützt werden, dass unser Kollektiv im Vergleich zu anderen Studien verhältnismäßig jung war und ein junges Patientenalter, wie einige Studien zeigen konnten, mit einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit bei MBC vergesellschaftet ist [176, 177].

Zudem erhielten vielen Patienten eine leitliniengerechte endokrine Therapie, die vor allem in den ersten zwei Therapielinien zu einer sehr guten und langen Stabilisierung der Krankheitssituation führte (das mediane PFS in der 1st *line* betrug 22 Monate und in der 2nd *line* 20 Monate).

Des Weiteren könnte die interdisziplinäre Behandlung und Einbindung in multimodale Therapiekonzepte, wie sie in einem zertifizierten universitären Krebszentrum wie der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf durchgeführt wird, zu einem weiteren Überlebensvorteil geführt haben. Diesen Zusammenhang vermuten auch Zeichner et al., die Überlebensdaten von primär metastasierten Patienten aus einer großen onkologischen Praxis und der *University of Miami/Sylvester Comprehensive Cancer Center* (UM/SCCC) Datenbank mit Daten aus der Literatur verglichen. Sie kamen zum dem Ergebnis, dass HR+ Patienten ein medianes OS von 46 Monaten (onkologische Praxis) bzw. 52 Monate (UM/SCCC) zeigten und somit signifikant länger überlebten, als Daten aus großen nationalen amerikanischen Datenbanken wie der SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) und NCDB (*National Cancer Data Base*) suggerieren. Sie stellten in ihrer Publikation die Hypothese auf, dass die multidisziplinäre Behandlung in Brustkrebs-spezialisierten Zentren zu diesem Überlebensvorteil geführt haben könnte [178]. Dennoch ist der Vergleich von Überlebensdaten aus prospektiven klinischen Studien und der reellen klinischen Praxis, aufgrund der Selektivität der Studienkohorten und limitierter Fragestellungen, schwierig. Des Weiteren beinhaltet unsere Studie lediglich die Analyse einer einzelnen Zeitkohorte. Somit kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob sich das OS der Patienten am UKD in den letzten Jahren tatsächlich verbessert hat. Zudem stellen der geringe Beobachtungszeitraum von fünf Jahren und die hohe Rate an Zensuren in der Berechnung des medianen OS (90 % Zensur bei 63 Monaten) eine Limitation der Studie dar, die in der Interpretation der Ergebnisse nicht außer Acht gelassen werden darf.

Die vorliegende Untersuchung unterstützt die These, dass das mittlere progressionsfreie Überleben der endokrinen Therapie normalerweise im Verlauf der Therapielinien abnimmt.

Besonders lang war das PFS in unserer Studie in der 1st (22 Monate) und 2nd *line* (20 Monate). Nach einem stetigen Abfall lag es schließlich nur noch bei acht Monaten in der 5th und 6th *line*. Die Entstehung einer endokrinen Resistenz ist hierfür eine wahrscheinliche Erklärung. Tritt ein Therapieversagen innerhalb der ersten zwei Jahre einer adjuvanten ET oder innerhalb der erste sechs Monate der 1st *line* ET bei MBC auf, wird von einer primären endokrinen Resistenz gesprochen. Ein späterer Wirksamkeitsverlust der ET wird als sekundäre endokrine Resistenz

bezeichnet [5, 6]. Als mögliche Ursachen für die endokrine Resistenz werden eine HR-Mutation und ein Verlust des Hormonrezeptors beschrieben [179, 180].

Eine primäre endokrine Resistenz wird bei ~ 25–50 % der Patienten mit luminalen Tumoren angenommen [134]. In unserer Studie lag der Anteil an Patienten, bei denen eine primäre endokrine Resistenz in der palliativen Therapie angenommen werden muss, zwischen 25–35 %.

Signifikante Unterschiede zwischen dem PFS der CTx und ET, besonders in den ersten Therapielinien, wurden auch von anderen Autoren untersucht:

Kurosky et al. beschrieben in ihrer Publikation eine mittlere *Time to Progression* (TTP) von 11,3 Monaten für die ET und 7,0 Monaten für die CTx in der 1st *line* und einen Abfall auf 8,1 Monate (ET) und 6,1 Monate (CTx) in der 2nd *line*. Zudem stellten sie fest, dass die Wahrscheinlichkeit eines Progresses nach Beginn einer *First-* oder *Second-Line*-Therapie für Patienten, die eine CTx erhielten, auch unter Berücksichtigung der Vorlage von viszerale Metastasen, höher war als für Patienten, die eine ET erhielten [123].

Zanotti et al. fanden heraus, dass die mittlere TTP für Patienten, die in der 1st *line* einen AI bekamen, bei 12 Monaten lag und Patienten, die eine CTx erhielten, einen Progress im Mittel nach 8 Monaten erfuhren. In der 2nd *line* war das PFS mit rund 7 Monaten sowohl für die ET als auch CTx gleich und in der 3rd *line* war das PFS für Patienten, die eine CTx erhielten, länger als für Patienten unter AI Therapie (9 vs. 8 Monate) [121].

Die Studie von Lobbezoo et al. publizierte ein medianes PFS von 13,3 Monaten für die 1st *line* ET und 5,3 Monate für die 1st *line* CTx [142].

Macalalad et al. analysierten in ihrer Veröffentlichung die mittlere Therapiedauer (DOT) in verschiedenen amerikanischen onkologischen Praxen in den Jahren 2004–2010. In der 1st *line* wurde die Patientenkohorte im Mittel 11,6 Monate endokrin behandelt bzw. 4,9 Monate zytostatisch. Patienten, die in der 1st *line* Aromataseinhibitoren bekamen, wurden dabei am längsten behandelt (Letrozol 18,6 Monate, Anastrozol 13,8 Monate). Die mittlere Therapiedauer unter Fulvestrant betrug lediglich 5,1 Monate. Die mittlere DOT für die 2nd *line* gaben Macalalad et al. mit 4,9 Monaten für die ET und 3,7 Monaten für die CTx an. AI wurden über 7,0–10,5 Monate verabreicht und Fulvestrant nur für 2,9 Monate. In der Untersuchung von Dalal et al. betrug die DOT in der 1st *line* 9,2 Monate für die ET sowie 2,7 Monate für die CTx. In der 2nd *line* wurden die Patienten 9,4 Monate endokrin therapiert und 2,8 Monate chemotherapeutisch und in der 3rd *line* betrug die DOT

für die ET 9,8 Monate und für die CTx 3,2 Monate [141]. Wie auch in unserer Analyse zeigt sich hier, dass die mittlere Behandlungsdauer der ET mehr als doppelt so lang ist wie die der Chemotherapie. Dennoch ist die DOT in der Studie von Dalal et al. sowohl für die CTx als auch für die ET deutlich kürzer als in unserer Kohorte. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass Dalal et al. ausschließlich prämenopausale Patientinnen in ihrem Studienkollektiv analysierten und die behandelnden Onkologen, auf Grund des jüngeren Alters der Patientinnen, evtl. früher dazu geneigt waren, bei Nichtansprechen der Therapie, eine Umstellung vorzunehmen. In unserer Studie war die mittlere DOT mit ~ 14,6 Monaten für die ET sowohl in der 1st als auch in der 2nd *line* beträchtlich höher als in den Studien von Macalalad et al. und Dalal et al.

AI wurden in unserem Kollektiv über die ersten drei Therapielinien hinweg über durchschnittlich 17 Monate verabreicht. Einen bedeutsamen Abfall der DOT konnten wir dabei erst ab der 4th *line* feststellen und ein Unterschied zwischen der DOT von steroidalen und nicht-steroidalen AI zeigte sich nicht. Fulvestrant wurde in den ersten zwei *lines* über 10,5 bzw. 9,7 Monate verabreicht und damit doppelt so lange wie bei Macalalad et al.

Eine Chemotherapie wurde in unserer Studie im Mittel über 5,9 Monate verabreicht. Die DOT schwankte dabei zwischen den einzelnen *lines* zwischen 5,5 und 7,2 Monaten. Somit kann für die Chemotherapie, anders als für die endokrine Therapie, eine relative Stabilität der Wirkung über die verschiedenen Therapielinien hinweg beschrieben werden. Dennoch wirkte die ET besonders in den ersten zwei *lines* mehr als doppelt so lang wie die CTx (mittlere DOT ET vs. CTx 14,6 vs. 5,9 Monate in der 1st *line* und 14,7 Monate vs. 7,2 Monate in der 2nd *line*). Erst ab der vierten Therapielinie nähern sich die Werte der durchschnittlichen Therapiedauer für die ET der CTx an. Während eine CTx in den *lines* vier bis sechs im Mittel 5,7 Monate wirkte, waren es bei der ET 7,1 Monate. Die primäre Überlegenheit der ET zeigt sich in unserer Studie auch im PFS. So betrug das mediane PFS z. B. in der 2nd *line* für die ET 22 Monate und für die CTx nur 8 Monate. In der 6th *line* hingegen betrug das mediane PFS für die ET nur noch 7 Monate, das der CTx weiterhin 8 Monate.

Trotz der unterschiedlichen Ergebnisse der Therapiedauer und des progressionsfreien Überlebens in den einzelnen Studien kommen alle Autoren zu dem Ergebnis, dass die endokrine Therapie mit einem längeren PFS verbunden ist

als die Chemotherapie und dass es über alle *lines* hinweg zu einer beträchtlichen Abnahme der Medikamentenwirksamkeit (besonders der ET) kommt.

Diese Schlussfolgerung unterstreicht die Notwendigkeit der klinischen Forschung, um Resistenzmechanismen besser zu verstehen und neue zielgerichtete Therapien zu entwickeln, die in Zukunft eine längere endokrine Therapiedauer ermöglichen. Eine Studie befragte 282 MBC Patienten in den USA hinsichtlich ihrer Behandlungspräferenzen. Die Mehrzahl der Patienten (63 %) gab an, Behandlungen mit möglichst langem PFS zu bevorzugen. Die längere Krankheitskontrolle war dabei ebenso mit höherer Lebensqualität, besserer Körperfunktion und besserem psychischem Wohlbefinden assoziiert [181].

In einigen Studien wurde das PFS und OS hinsichtlich initialer CTx vs. ET verglichen. Während die Studien von Burton et al., Bonotto et al. und Song et al. keinen Überlebensvorteil für eine der beiden Therapien herausarbeiten konnten, zeigte die Analyse von Lobbezoo et al., auch unter Berücksichtigung prognostischer Faktoren, ein schlechteres *Outcome* für Patienten, die eine CTx in der 1st *line* erhielten [118, 140, 142, 182].

Saad et al. prüften im Jahr 2010 76 klinische Studien hinsichtlich eines Überlebensunterschiedes. In ihrem *Review* kamen sie zu dem Ergebnis, dass das durchschnittliche OS für Patienten, die eine 1st *line* CTx im Rahmen einer klinischen Studie bekamen, bei 21,7 Monaten lag, während Patienten, die eine 1st *line* ET bekamen, in der Regel 31,1 Monate überlebten. Eine Berücksichtigung der Krankheitslast erfolgte in seiner Analyse jedoch nicht [183].

Auch Kurosky et al. beschrieben ein kürzeres Überleben für Patienten, die in der 1st *line* eine CTx erhielten, im Vergleich zu den endokrin behandelten Patienten. Doch auch in ihrer Analyse wurden prognostische Faktoren nicht berücksichtigt [123].

In unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieoptionen feststellen ($p = 0,48$). Das mediane OS lag für Patienten, die in der 1st *line* eine ET erhielten, bei 107 Monaten und bei Patienten, die in der 1st *line* eine CTx bekamen, bei 91 Monaten. Weitere Analysen zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im medianen *Overall Survival* im Vergleich nach Menopausenstatus (Prä-/Perimenopause 137 Monate vs. Postmenopause 107 Monate, $p = 0,71$), Anzahl der Metastasen (singulär 91 Monate vs. multipel 148

Monate, $p = 0,84$) sowie im Vergleich PM vs. SM (91 Monate vs. 107 Monate, $p = 0,51$).

4.5 Limitation

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung anhand von Patientenakten. Die Anzahl der Daten war somit limitiert und einige Informationen waren bei lückenhafter Führung einiger Patientenakten nicht zu generieren.

Mit 220 Patienten wurde zwar ein relativ großes Kollektiv analysiert, bedingt durch viele unterschiedliche Therapieschemata war die Anzahl der Patienten in einzelnen *lines* zum Teil relativ gering. Auch in einigen Subgruppierungen konnte nur ein kleines Kollektiv analysiert werden.

Als Einschlusskriterium galt nur das Vorliegen einer MBC Erkrankung plus ein bekannter Rezeptorstatus, um ein möglichst alltagsnahes Kollektiv zu generieren. Diese Tatsache macht einen Vergleich unserer Daten mit anderen prospektiven und retrospektiven Studien, in denen das Patientenkollektiv zum Teil hoch selektiv war, schwierig.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Arbeit konnten die Faktoren, die die Therapieentscheidung beeinflussten, nicht hinreichend sicher eruiert werden. Aus diesem Grund kann auch keine Beurteilung des leitliniengerechten Therapieverhaltens erfolgen.

Es ist ebenfalls möglich, dass Resultate, vor allem bezüglich Überlebens- und Progressdaten, von anderen Faktoren beeinflusst wurden, die in unserer Studie nicht berücksichtigt werden konnten.

Der relativ kurze Beobachtungszeitraum in unserer Untersuchung führt dazu, dass bei der Angabe des OS lediglich eine geringe Anzahl verstorbener Patienten berücksichtigt wurde. Viele Patienten waren zum Abschluss des *Follow-Up* noch am Leben und wurden somit in der Berechnung des OS zensiert.

Dennoch konnten wir reelle Daten zu Patientencharakteristika, Therapiealgorithmen und *Outcome* aus dem klinischen Alltag generieren, die sich zum Teil gut mit den Ergebnissen aus der Literatur vereinbaren lassen.

4.6 Zusammenfassung

Trotz aller Unterschiede zwischen den Rezeptorentitäten früher Brustkrebs-erkrankungen und MBC aufgrund von Rezeptordiskordanzen weisen auch in der metastasierten Situation die meisten Patienten HR+ Tumore auf. Am häufigsten metastasieren HR+ Patienten in den Knochen. Metastasen im Gehirn sind selten. In unserer Untersuchung wiesen rund 75 % der Patienten bei ED eine ossäre Metastasierung auf. Ausschließlich viszerale Filiae wurden bei 30 % der Patienten zum Zeitpunkt der MBC Diagnose festgestellt. Mehr als 40 % der Patienten hatten schon bei MD multiple Metastasen. Bei 30 % der metastasierten Patienten wurden bereits bei Erstdiagnose der Brustkrebserkrankung Metastasen dokumentiert. Die restlichen Patienten metastasierten durchschnittlich acht Jahre nach Erstdiagnose der Primärtumorerkrankung. Bei fast allen Patienten erfolgte eine Resektion des Brusttumors und eine adjuvante medikamentöse Therapie. Patienten in unserer Studie wurden lange therapiert (mittlere Dauer 27,8 Monate) und erhielten eine Vielzahl von Therapielinien (1–13). Erklären lässt sich dies durch die Vielzahl unterschiedlicher Therapieoptionen, die für die Behandlung des HR+/Her2/neu–MBC zur Verfügung stehen, und gleichzeitig durch ein verhältnismäßig langes Überleben in der metastasierten Situation.

In der palliativen Situation erhielten die meisten Patienten Aromataseinhibitoren. Dennoch ist auch der Einsatz von Chemotherapie in der Behandlung des HR+/Her2/neu–MBC nach wie vor sehr dominant. In der 1st *line* erhielten, wie auch von anderen Studien beschrieben, bereits viele Patienten eine CTx. Diese Patienten waren in der Regel jung und hatten mit hoher Wahrscheinlichkeit viszerale Metastasen und eine Metastasierung an multiplen Lokalisationen. Am häufigsten wurden Taxane und Capecitabin in der zytostatischen Therapie eingesetzt.

Um den Einsatz von Chemotherapie zu senken und ein stärkeres Bewusstsein für andere Therapieoptionen und den leitliniengerechten Einsatz zytostatischer Therapien zu schaffen, ist eine gezielte Aufklärung der behandelnden Ärzte nötig. Die Wirkungsdauer der endokrinen Therapie ist deutlich länger als die der Chemotherapie. Dennoch nimmt die Wirksamkeit der ET über den Verlauf der *lines* stark ab. Die Entstehung einer endokrinen Resistenz ist dafür eine logische Erklärung. Weitere Forschung ist notwendig, um diese Resistenzmechanismen besser zu verstehen und neue zielgerichtete Therapien zu entwickeln, die dazu beitragen, die Wirksamkeit der endokrinen Therapie auch über einen längeren Zeitraum zu gewährleisten.

Die Daten zum *Overall Survival* bei MBC sind in der Literatur widersprüchlich. Während einige Studien von einer Verbesserung des OS über den Verlauf der letzten 20–30 Jahre ausgehen, suggerieren andere Analysen, dass das mittlere OS trotz Verbesserung in der Therapie konstant geblieben ist. In unserer Studie konnten wir eine Verlängerung des OS im Vergleich zu älteren Studien feststellen. Wir präsentieren mit unserer Studie ein reelles Patientenkollektiv, dass die Behandlungssituation an einer großen deutschen Universitätsklinik widerspiegelt. Unsere Daten dienen nicht nur dem besseren Verständnis des MBC und der Therapieoptionen, sondern können auch bei weiterem Fortschritt der Forschung und Einführung neuer Therapiemöglichkeiten als Vergleichskollektiv herangezogen werden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland 2011/2012, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland e.V.* Vol. 10. 2015, Berlin. 74-77.
2. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer, 2015. **136**(5): E359-86.
3. Siegel, R.L., Miller, K.D., and Jemal, A., *Cancer statistics, 2015*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015. **65**(1): 5-29.
4. Tosello, G., et al. *Breast surgery for metastatic breast cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD011276.
5. Cardoso, F., et al., *3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)*. Breast, 2017. **31**: 244-259.
6. Cardoso, F., et al., *3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)*. Ann Oncol, 2017. **28**(1): 16-33.
7. Hofer, C., et al., *Male breast cancer*. Der Urologe, 2010. **49**(9): 1142-1148.
8. Kreienberg, R., et al., *Brustkrebs: Die Ersterkrankung und DCIS – Eine Leitlinie für Patientinnen*. 2009, Berlin: „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Krebshilfe e. V.
9. Howlader N., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012*. 2015, National Cancer Institute: Bethesda, MD.
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, *Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease*. Lancet, 2001. **358**(9291): 1389-99.
11. Antoniou, A., et al., *Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies*. Am J Hum Genet, 2003. **72**(5): 1117-30.
12. Turnbull, C. and Rahman, N., *Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future*. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2008. **9**: 321-45.
13. Mavaddat, N., et al., *Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE*. J Natl Cancer Inst, 2013. **105**(11): 812-22.
14. Boyd, N.F., et al., *Mammographic density: a heritable risk factor for breast cancer*. Methods Mol Biol, 2009. **472**: 343-60.
15. Santen, R.J., De Groot, L.J., Beck- Peccoz, P., Chrousos, G., *Benign breast disease in women*. 2014, South Dartmouth, MA: MDText. com, Inc.
16. American Cancer Society, I., *Cancer Facts & Figures 2009*. 2009, American Cancer Society: Atlanta. 24-40.
17. Smith-Warner, S.A., et al., *Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies*. JAMA, 1998. **279**(7): 535-40.
18. Eliassen, A.H., et al., *Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer*. JAMA, 2006. **296**(2): 193-201.
19. Colditz, G.A. and Bohlke, K., *Priorities for the primary prevention of breast cancer*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2014. **64**(3): 186-194.
20. Schernhammer, E.S., et al., *Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study*. J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(20): 1563-8.

21. Endogenous, H., et al., *Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies*. Br J Cancer, 2011. **105**(5): 709-22.
22. Riede, U.-N. and Bianchi, L., *Allgemeine und spezielle Pathologie : 168 Tabellen*. 5., komplett überarb. Aufl. ed. 2004, Stuttgart: Thieme. XXVII, 1236 S.
23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. 2017. Zugriffsdatum: 20.02.2018 [Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL]; URL: <http://www.leitlinienprogrammmonkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
24. Lakhani, S.R., Ellis. I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J., *WHO Classification of Tumours of the Breast*. Vol. Fourth Edition. 2012, Lyon IARC Press.
25. Sinn, H.P. and Kreipe, H., *A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition*. Breast Care (Basel), 2013. **8**(2): 149-54.
26. Schem, C., Jonat, W., and Maass, N., *Maligne Tumoren der Mamma*, in *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 2014, Springer. 1-30.
27. Elston, C.W. and Ellis, I.O., *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, 1991. **19**(5): 403-10.
28. Kreienberg, R., et al., *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. 2012, Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.: Berlin.
29. Wittekind, C., International Union against Cancer, *TNM-Klassifikation maligner Tumoren. TNM classification of malignant tumours & dt.>. 7. Aufl. ed. TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 2010, Weinheim: Wiley-Blackwell. XIX, 295 S.
30. breastcancer.org. *How to read hormone receptor test results*. 2016. Zugriffsdatum: 24.05.16; URL: http://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/hormone_status/read_results.
31. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). *AGO-Leitlinien, Kommission Mamma: Diagnostik und Therapie primär und metastasierter Mammakarzinome*. 2016; Zugriffsdatum: 09.03.2016; URL: <http://www.ago-online.de/de/infotehek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/>.
32. Remmele, W. and Stegner, H.E., *Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptor-Nachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe*. Pathologe, 1987. **8**(3): 138-140.
33. Allred, D.C., et al., *Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis*. Mod Pathol, 1998. **11**(2): 155-68.
34. Wolff, A.C., et al., *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer*. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2007. **131**(1): 18-43.
35. Kaptain, S., Tan, L.K., and Chen, B., *Her-2/neu and breast cancer*. Diagn Mol Pathol, 2001. **10**(3): 139-52.
36. Hudis, C.A., *Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**(1): 39-51.
37. Meden, H., *Mammakarzinom: Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie*. 2009: Walter de Gruyter.

38. Yerushalmi, R., et al., *Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential*. Lancet Oncol, 2010. **11**(2): 174-83.
39. Gnant, M., Thomssen, C., and Harbeck, N., *St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion*. Breast Care, 2015. **10**(2): 124-130.
40. Goldhirsch, A., et al., *Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011*. Ann Oncol, 2011. **22**(8): 1736-47.
41. American Cancer Society, *Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016*. 2015. Atlanta. American Cancer Society, Inc.
42. Pusztai, L., et al., *Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis*. Oncologist, 2010. **15**(11): 1164-8.
43. Hoefnagel, L.D., et al., *Receptor conversion in distant breast cancer metastases*. Breast Cancer Res, 2010. **12**(5): R75.
44. Gancberg, D., et al., *Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites*. Ann Oncol, 2002. **13**(7): 1036-43.
45. Albert, U.-S., et al., *Brustkrebs II: Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung*. „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Krebshilfe e. V. 2011, Berlin.
46. Kurtz, J.M., et al., *Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis*. Cancer, 1989. **63**(10): 1912-7.
47. Bruce, J., Carter, D.C., and Fraser, J., *Patterns of recurrent disease in breast cancer*. The Lancet, 1970. **1**(7644): 433-435.
48. Lowery, A.J., et al., *Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **133**(3): 831-41.
49. Haffty, B.G., et al., *Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1991. **21**(2): 293-298.
50. Karabali-Dalamaga, S., et al., *Natural history and prognosis of recurrent breast cancer*. Br Med J, 1978. **2**(6139): 730-733.
51. Dunst, J., et al., *Prognostic Significance of Local Recurrence in Breast Cancer after Postmastectomy Radiotherapy*. Strahlentherapie und Onkologie, 2001. **177**(10): 504-510.
52. Gennari, A., et al., *Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies*. Cancer, 2005. **104**(8): 1742-50.
53. Mauri, D., et al., *Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(24): 1780-91.
54. Savci-Heijink, C.D., et al., *Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes*. Breast Cancer Res Treat, 2015. **150**(3): 547-57.
55. Kennecke, H., et al., *Metastatic behavior of breast cancer subtypes*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): 3271-7.
56. Michael, J.H. and Lawrence, N.S., *"Breast Cancer" The Brigham Intensive Review of Internal Medicine*. 2014, Oxford University Press: Oxford, UK.

57. GbR, K.M. *Das Mammographie-Screening Programm*. 2016 Zugriffsdatum: 24.05.16; URL: <http://www.mammo-programm.de/>.
58. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO), *AGO-Leitlinien, Kommission Mamma: Diagnostik und Therapie primär und metastasierter Mammakarzinome*. 2017; Zugriffsdatum: 18.02.2018. URL: <http://www.ago-online.de/de/infotehek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/>.
59. Herold, G., *Innere Medizin*. 2014, Köln. 113-116.
60. European Medicines Agency (EMA), *Taxotere®*, *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. August 2015. Zugriffsdatum: 21.05.16; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf.
61. Hospira. *Paclitaxel Hospira, Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)*. Januar 2011. Zugriffsdatum: 21.05.16; URL: <http://www.detect-studien.de/dokumente/d3/fachinfo/Paclitaxel.pdf>.
62. European Medicines Agency (EMA), *Abraxane®*, *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. 2015. Zugriffsdatum: 21.05.16; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf.
63. European Medicines Agency (EMA), *Myocet®*, *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. März 2015; Zugriffsdatum: 21.05.2016; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/000297/WC500031811.pdf.
64. European Medicines Agency (EMA), *Caelyx®*, *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. Mai 2015; Zugriffsdatum: 21.05.2016; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf.
65. O'Brien, M.E., et al., *Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer*. Ann Oncol, 2004. **15**(3): 440-9.
66. European Medicines Agency (EMA), *Xeloda®*, *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. November 2015; Zugriffsdatum: 21.05.16; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf.
67. Lilly. *Gemzar®*, *Zusammenfassung der Produktmerkmale/Fachinformation*. 2007. Zugriffsdatum: 21.05.16; URL: <http://www.success-studie.de/b/downloads/Fachinfo/GemzarFI07Jan.pdf>.
68. Baxter. *Endoxan®*, *Fachinformation*. Januar 2005. Zugriffsdatum: 25.05.16; URL: <http://www.success-studie.de/b/downloads/Fachinfo/EndoxanFI05Jan.pdf>.
69. Pharma, P.F. *Navelbine®*, *Fachinformation*. März 2012. Zugriffsdatum: 21.05.16; URL: <http://www.detect-studien.de/dokumente/d3/fachinfo/Navelbine.pdf>.
70. European Medicines Agency (EMA), *Halaven®*, *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. März 2016. Zugriffsdatum: 21.05.16; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf.
71. European Medicines Agency (EMA), *Avastin®*, *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. Dezember 2015. Zugriffsdatum: 21.05.16; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.

72. Robert, N.J., et al., *RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(10): 1252-60.
73. Miller, K., et al., *Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**(26): 2666-2676.
74. Cardoso, F., et al., *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. The Breast, 2014. **23**(5): 489-502.
75. Cardoso, F., et al., *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) dagger*. Ann Oncol, 2014. **25**(10): 1871-88.
76. Dear Rachel, F., et al. *Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD008792.pub2.
77. Farquhar, C., et al., *High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): CD003142.
78. Stadtmauer, E.A., et al., *Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer*. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. N Engl J Med, 2000. **342**(15): 1069-76.
79. Beatson, G.T., *On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases*. Lancet, 1896: 104-7 ; 162-5.
80. Cole, M.P., Jones, C.T.A., and Todd, I.D.H., *A New Anti-oestrogenic Agent in Late Breast Cancer: An Early Clinical Appraisal of ICI46474*. British Journal of Cancer, 1971. **25**(2): 270-275.
81. AstraZeneca. *Nolvadex®, Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)*. August 2015. Zugriffsdatum: 01.05.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/pdf/001493>.
82. Howell, A., et al., *Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer*. Lancet, 2005. **365**(9453): 60-2.
83. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative, *A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(26): 2747-57.
84. Baum, M., et al., *Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial*. Lancet, 2002. **359**(9324): 2131-9.
85. Fisher, B., et al., *Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(18): 1371-88.
86. Nayfield, S.G. and Gorin, M.B., *Tamoxifen-associated eye disease. A review*. Journal of clinical oncology, 1996. **14**(3): 1018-1026.
87. Zeimet, A., et al., *Antihormonelle Therapien*, in *Systemische Malignomtherapie in der Gynäkologische Onkologie: Ein Leitfaden für Ärzte und Pflegepersonen*, 2007. Springer Vienna: Vienna. 206-216.
88. AstraZeneca. *Arimidex®, Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)*. September 2014. Zugriffsdatum: 03.05.2016; URL: <http://www.fachinfo.de/pdf/004706>.

89. Löffler, G. and P.E. Petrides, *Biochemie und Pathobiochemie*. Vol. 6. 2013: Springer-Verlag.
90. Pfizer. *Aromasin®*, *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)*. Juli 2015. Zugriffsdatum: 03.05.2016; URL: <http://www.fachinfo.de/pdf/001100>.
91. Pharma, N. *Femara®*, *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)*. Juni 2014. Zugriffsdatum: 03.05.2016; URL: http://www.successstudie.de/b/downloads/Fachinfo/Femara_Juli_2014.pdf.
92. Smith, I.E. and Dowsett, M., *Aromatase Inhibitors in Breast Cancer*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(24): 2431-2442.
93. Furr, B.J.A., *Pharmacology of the Luteinising Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Analogue, Zoladex*. Hormone Research in Paediatrics, 1989. **32**(suppl 1): 86-92.
94. AstraZeneca, *Zoladex®*, *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)*. Mai 2015. Zugriffsdatum 05.05.16; URL: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/60/1-18860.pdf>.
95. Moore, H.C.F., et al., *Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(10): 923-932.
96. Cuzick, J., et al., *Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials*. Lancet, 2007. **369**(9574): 1711-23.
97. Pagani, O., et al., *Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer*. N Engl J Med, 2014. **371**(2): 107-18.
98. European Medicines Agency (EMA), *Faslodex®*, *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. Oktober 2015. Zugriffsdatum: 06.05.16; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/000540/WC500021174.pdf.
99. Lee Clara, I., et al. *Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD011093.
100. European Medicines Agency (EMA), *Afinitor®*, *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. April 2015. Zugriffsdatum: 12.05.16; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf.
101. Baselga, J., et al., *Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer*. New England Journal of Medicine, 2011. **366**(6): 520-529.
102. Pfizer, *Ibrance®*, *Fact Sheet and Prescribing Information*. 2015. Zugriffsdatum: 18.05.16; URL: https://www.pfizer.com/files/news/IBRANCE_Backgrounder_and_Development_Timeline_5_28_15.pdf.
103. Finn, R.S., et al., *The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study*. Lancet Oncol, 2015. **16**(1): 25-35.
104. Cristofanilli, M., et al., *Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis*

- of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. **17**(4): 425-439.
105. Untch, M., et al., *ABC3 Consensus Commented from the Perspective of the German Guidelines: Third International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer (ABC3), Lisbon, 07.11.2015*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2016. **76**(2): 156-163.
 106. European Medicines Agency (EMA), *Ibrance®*, *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. 2016; Zugriffsdatum: 11.03.2018. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf.
 107. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO), *AGO-Leitlinien, Kommission Mamma: Diagnostik und Therapie primär und metastasierter Mammakarzinome*. 2018. Zugriffsdatum: 08.10.18; URL: <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/>.
 108. Flockerzi, V., *Calciumstoffwechsel* Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, ed. K. Aktories, et al. Vol. 10. 2009, München: Elsevier GmbH.
 109. European Medicines Agency (EMA), *XGEVA®*, *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. August 2015. Zugriffsdatum: 19.08.2015; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf.
 110. Wong, M.H.F., Stockler, M.R., and Pavlakakis, N., *Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer*, in *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, John Wiley & Sons, Ltd.
 111. Li, B.T., Wong, M.H., and Pavlakakis, N., *Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice*. *J Clin Med*, 2014. **3**(1): 1-24.
 112. Woo, S.-B., Hellstein, J.W., and Kalmar, J.R., *Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws*. *Annals of Internal Medicine*, 2006. **144**(10): 753-761.
 113. Qi, W.X., et al., *Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials*. *Int J Clin Oncol*, 2014. **19**(2): 403-10.
 114. Barnes, B. and Kraywinkel, K., *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2017.
 115. ClinicalTrials.gov. *Tumor Registry Breast Cancer (TMK)*. 2018. Zugriffsdatum: 09.10.18; URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01351584>.
 116. PRAEGNANT. *PRAEGNANT BREAST CANCER STUDY*. 2015. Zugriffsdatum: 09.10.2018; URL: <http://www.praegnant.org/>.
 117. Chang, J., et al., *Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor*. *Cancer*, 2003. **97**(3): 545-53.
 118. Bonotto, M., et al., *Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario*. *Oncologist*, 2014. **19**(6): 608-15.
 119. Fietz, T., et al., *Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study*. *Breast*, 2017. **34**: 122-130.
 120. Andre, F., et al., *Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(16): 3302-8.

121. Zanotti, G., et al., *Treatment patterns and real world clinical outcomes in ER+/HER2-post-menopausal metastatic breast cancer patients in the United States*. BMC Cancer, 2017. **17**(1): 393.
122. Clark, G.M., et al., *Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients*. J Clin Oncol, 1987. **5**(1): 55-61.
123. Kurosky, S.K., et al., *Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Metastatic ER(+)/HER-2(-) Breast Cancer: A Multicountry Retrospective Medical Record Review*. Clin Breast Cancer, 2017.
124. Weide, R., et al., *Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors*. Springerplus, 2014. **3**: 535.
125. Hartkopf, A.D., et al., *Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry*. Breast, 2018. **37**: 42-51.
126. Press, D.J., et al., *De novo metastasis in breast cancer: occurrence and overall survival stratified by molecular subtype*. Clin Exp Metastasis, 2017.
127. Gerratana, L., et al., *Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer*. Clin Exp Metastasis, 2015. **32**(2): 125-33.
128. Hoefnagel, L.D., et al., *Receptor conversion in distant breast cancer metastases*. Breast Cancer Res, 2010. **12**(5): R75.
129. Van Poznak, C., et al., *Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. J Clin Oncol, 2015. **33**(24): 2695-704.
130. Schrijver, W., et al., *Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2018.
131. Karlsson, E., et al., *Discordance in hormone receptor status in breast cancer during tumor progression*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(15_suppl): 1009-1009.
132. Schroder, J., et al., *Treatment and pattern of bone metastases in 1094 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German Tumour Registry Breast Cancer cohort study*. Eur J Cancer, 2017. **79**: 139-148.
133. Falkson, G., et al., *Ten-year follow-up study of premenopausal women with metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study*. J Clin Oncol, 1995. **13**(6): 1453-8.
134. Senkus, E., Cardoso, F., and Pagani, O., *Time for more optimism in metastatic breast cancer?* Cancer Treat Rev, 2014. **40**(2): 220-8.
135. Saphner, T., Tormey, D.C., and Gray, R., *Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy*. J Clin Oncol, 1996. **14**(10): 2738-46.
136. El Saghir, N.S., et al., *Treatment of metastatic breast cancer: state-of-the-art, subtypes and perspectives*. Crit Rev Oncol Hematol, 2011. **80**(3): 433-49.
137. Caldeira, R. and Scazafave, M., *Real-World Treatment Patterns for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer in Europe and the United States*. Oncol Ther, 2016. **4**(2): 189-197.
138. Huober, J., et al., *Abstract P3-11-07: Factors associated with first line chemotherapy use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer – data from the PRAEGNANT breast cancer registry*. Vol. 78. 2018. 3-11.

139. Andre, F., et al., *Disease management patterns for postmenopausal women in Europe with hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer*. Curr Med Res Opin, 2014. **30**(6): 1007-16.
140. Burton, T., et al., *Clinical and economic outcomes by first-line treatment among women with HR+/HER2- metastatic breast cancer in a large US health plan database*. Curr Med Res Opin, 2016. **32**(8): 1417-23.
141. Dalal, A.A., et al., *Treatment and Monitoring Patterns Among Premenopausal Women with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer*. Adv Ther, 2018. **35**(9): 1356-1367.
142. Lobbezoo, D.J., et al., *In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium*. Ann Oncol, 2016. **27**(2): 256-62.
143. Macalalad, A.R., et al., *Treatment patterns and duration in post-menopausal women with HR+/HER2- metastatic breast cancer in the US: a retrospective chart review in community oncology practices (2004-2010)*. Curr Med Res Opin, 2015. **31**(2): 263-73.
144. Swallow, E., et al., *Real-world patterns of endocrine therapy for metastatic hormone-receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) breast cancer patients in the United States: 2002-2012*. Curr Med Res Opin, 2014. **30**(8): 1537-45.
145. Gao, S., et al., *Tumor hormone/HER2 receptor status and pharmacologic treatment of metastatic breast cancer in Western Europe*. Curr Med Res Opin, 2012. **28**(7): 1111-8.
146. Cortes, J., et al., *Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study*. Lancet, 2011. **377**(9769): 914-23.
147. Andersson, M., et al., *Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study*. J Clin Oncol, 2011. **29**(3): 264-71.
148. Zielinski, C., et al., *Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(9): 1230-9.
149. Mouridsen, H., et al., *Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group*. J Clin Oncol, 2003. **21**(11): 2101-9.
150. Nabholz, J.M., et al., *Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial*. Arimidex Study Group. J Clin Oncol, 2000. **18**(22): 3758-67.
151. Robertson, J.F., et al., *Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **136**(2): 503-11.
152. Mehta, R.S., et al., *Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer*. N Engl J Med, 2012. **367**(5): 435-44.

153. Piccart, M., et al., *Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 dagger*. Ann Oncol, 2014. **25**(12): 2357-62.
154. Yamamoto-Ibusuki, M., Arnedos, M., and Andre, F., *Targeted therapies for ER+/HER2- metastatic breast cancer*. BMC Med, 2015. **13**: 137.
155. Turner, N.C., et al., *Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2015. **373**(3): 209-19.
156. Harbeck, N., et al., *Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial*. Ann Oncol, 2016. **27**(6): 1047-54.
157. Hortobagyi, G.N., et al., *Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer*. Ann Oncol, 2018. **29**(7): 1541-1547.
158. Tripathy, D., et al., *Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2018. **19**(7): 904-915.
159. Sledge, G.W., Jr., et al., *MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy*. J Clin Oncol, 2017. **35**(25): 2875-2884.
160. Goetz, M.P., et al., *MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2017. **35**(32): 3638-3646.
161. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*, 2018. [Version 4.1 AWMF Registernummer: 032-045OL]; Zugriffsdatum: 14.10.2018; URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
162. Pockaj, B.A., et al., *Metastasectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer: time for a second look?* Ann Surg Oncol, 2010. **17**(9): 2419-26.
163. Bergenfeldt, M., et al., *Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases--a systematic review*. Eur J Surg Oncol, 2011. **37**(7): 549-57.
164. Orgera, G., et al., *High-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with solid malignancies: evaluation of feasibility, local tumour response and clinical results*. Radiol Med, 2011. **116**(5): 734-48.
165. Coldwell, D.M., Kennedy, A.S., and Nutting, C.W., *Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **69**(3): 800-4.
166. Vogl, T.J., et al., *Repeated chemoembolization followed by laser-induced thermotherapy for liver metastasis of breast cancer*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(1): W66-72.
167. Cahill, K.S., et al., *Trends in survival after surgery for breast cancer metastatic to the brain and spinal column in medicare patients: a population-based analysis*. Neurosurgery, 2011. **68**(3): 705-13; discussion 713.
168. Stopeck, A.T., et al., *Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(35): 5132-9.

169. Arican, A., et al., *A cross-sectional survey of the diagnosis and management of bone metastasis in breast cancer patients in Turkey*. Support Care Cancer, 2014. **22**(10): 2629-34.
170. Largillier, R., et al., *Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer*. Ann Oncol, 2008. **19**(12): 2012-9.
171. Chia, S.K., et al., *The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer*. Cancer, 2007. **110**(5): 973-9.
172. Holleczer, B., et al., *Trends in breast cancer survival in Germany from 1976 to 2008--a period analysis by age and stage*. Cancer Epidemiol, 2011. **35**(5): 399-406.
173. Schlesinger-Raab, A., et al., *Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren*. Deutsches Ärzteblatt International, 2005. **102**(40): A-2706.
174. Murphy, C.G. and Morris, P.G., *Recent advances in novel targeted therapies for HER2-positive breast cancer*. Anticancer Drugs, 2012. **23**(8): 765-76.
175. Taran, F.A., et al., *Abstract P5-21-09: Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry*. Vol. 78. 2018. 5-21.
176. Eng, L.G., et al., *Ten-year survival in women with primary stage IV breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2016. **160**(1): 145-152.
177. Chen, M.T., et al., *Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis*. Sci Rep, 2017. **7**(1): 9254.
178. Zeichner, S.B., et al., *Survival of patients with de-novo metastatic breast cancer: analysis of data from a large breast cancer-specific private practice, a university-based cancer center and review of the literature*. Breast Cancer Res Treat, 2015. **153**(3): 617-24.
179. Fribbens, C., et al., *Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2016. **34**(25): 2961-8.
180. Weigel, R.J. and deConinck, E.C., *Transcriptional control of estrogen receptor in estrogen receptor-negative breast carcinoma*. Cancer Res, 1993. **53**(15): 3472-4.
181. Hurvitz, S.A., et al., *Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2013. **142**(3): 603-9.
182. Song, Y., et al., *Clinical Outcomes with First-line Endocrine Therapy or Chemotherapy in Postmenopausal HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer*. Breast Cancer (Auckl), 2015. **9**: 67-72.
183. Saad, E.D., Katz, A., and Buyse, M., *Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials*. J Clin Oncol, 2010. **28**(11): 1958-62.