

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

**Versorgungsqualität von metastasierten *triple* negativen  
Mammakarzinom-Patienten/innen, die an der Frauenklinik des  
UKD in den Jahren 2010-2015 behandelt wurden**

Dissertation

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

vorgelegt von  
Lena Marie Schneider

2022

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

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

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Für Noemi

## Zusammenfassung

Das Mammakarzinom (BC) ist mit einer jährlichen Inzidenz von 69.000 deutschlandweit die häufigste Tumorerkrankung des weiblichen Geschlechts. Unter den einzelnen Subtypen nimmt das *triple* negative Mammakarzinom (TNBC) eine Sonderstellung ein. Vor allem die metastasierte Situation stellt eine therapeutische Herausforderung dar. Der aktuelle Therapiealgorithmus der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.) ermöglicht die standardisierte Therapie für das fortgeschrittene TNBC. In der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse wurden 392 Patienten/innen mit einem metastasierten BC (MBC) zwischen 2010-2015 an der Frauenklinik Düsseldorf in einer Datenbank gesammelt und mithilfe von Excel® und SPSS® bezüglich Metastasierung, Therapie und Gesamtüberleben ausgewertet. 68 Patienten/innen wiesen einen zuletzt *triple* negativen Rezeptorstatus auf. Eine Diskonkordanz zwischen Primarius und Metastase zeigte sich bei 35,29% (n=24). Ein Rezeptorswitch erfolgte am häufigsten von Hormonrezeptor positivem (HR+) Primarius zu *triple* negativer Metastase. Elf (16,17%) Patienten/innen waren primär (PM) und 57 (83,82%) sekundär metastasiert (SM). Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose (ED) und sekundärer Metastasendiagnose (MD) betrug im Mittel 57,84 Monate (Median 17). Am häufigsten metastasierte das TNBC in das Knochensystem. 83,82% (n=57) erhielten insgesamt eine palliative Therapie und eine Chemotherapie (CTX) in der *1st line*. Zumeist wurde Paclitaxel (24,56%), gefolgt von Capecitabin (21,05%) verabreicht. 38,59% (n=22) wurden zusätzlich mit Bevacizumab behandelt. Eine Mutation im BRCA-1/2-Gen konnte bei 11,76% detektiert werden. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verstarben 54,41% (n=37). Die 1-Jahres-Überlebensrate der therapierten TNBC lag bei 63,1%, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 38,5%. Das mediane *progression free survival* (PFS) ab der 1st line lag bei fünf Monaten, das *overall survival* (OS) der verstorbenen TNBC lag bei zwölf Monaten. Anhand retrospektiver Datenanalysen wie dieser besteht die Möglichkeit des (inter-)nationalen Vergleichs, um zukünftig die bestmögliche Patientenversorgung sicherzustellen. In den vergangenen Jahren wurde immer klarer, dass das TNBC klinisch und molekularbiologisch eine sehr heterogene Erkrankung darstellt, für die nur limitierte Therapiemöglichkeiten bestehen. Trotz neuer Behandlungsoptionen und individualisierter zielgerichteter

Therapieansätze ist das Gesamtüberleben für metastasierte TNBC kurz. Die CTX stellt weiterhin die effektivste Behandlung für die Subgruppe dar. Neue immunmodulatorische Substanzen erzielen vielversprechende Ergebnisse und finden nun ganz aktuell Einzug in den Algorithmus des fortgeschrittenen TNBC.

## Abstract

With an annual incidence of 69.000, breast cancer is the most common carcinosis of the female sex in Germany. Among the individual subtypes, triple negative breast cancer occupies a special position. Especially the metastatic situation represents a therapeutic challenge. The current therapy algorithm of the AGO now allows standardized therapy for advanced TNBC.

In the present retrospective data analysis, 392 patients with metastatic BC were collected in a database at the Düsseldorf Women's Hospital between 2010-2015. It was evaluated with respect to distant metastasis, therapy and survival data using Excel® and SPSS®. 68 patients lastly featured a triple negative receptor status. A discordance between primarius and metastasis was seen in 35.29% (n=24). A receptor switch occurred most frequently from HR+ primarius to triple negative metastasis. 11 (16.17%) patients showed primary and 57 (83.82%) showed secondary metastasis. The mean time between initial diagnosis and secondary metastatic diagnosis was 57.84 months (median 17). Most frequently, TNBC metastasized to the bone system. 83.82% (n=57) received palliative therapy overall and 1st line chemotherapy. Most of the time it was paclitaxel (24.56%), followed by capecitabin (21.05%). 38.59% (n=22) were also treated with bevacizumab. A mutation in the BRCA-1/2 gene was detected in 11.76%. By the end of the observation period, 54.41% (n=37) had died. The 1-year survival rate of all treated patients was 63.1%, and the 2-year survival rate was 38.5%. The median PFS from 1st line was 5 months, the median OS of deceased TNBC was 12 months. Using retrospective data analyses as performed here, there is an opportunity for (inter-)national comparison to ensure the best possible patient care in the future. In recent years, it has become increasingly clear that TNBC is clinically and molecularly a very heterogeneous disease with limited therapeutic options. Despite new treatment options and individualized targeted therapy approaches, overall survival for metastatic TNBC is short. Chemotherapy remains the most effective treatment. New immunomodulatory agents are achieving promising results and are now very recently entering the algorithm of advanced TNBC.

# Abkürzungsverzeichnis

<b>A</b>	Anthrazykline
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AI</b>	Aromataseinhibitor
<b>AGO</b>	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
<b>BC</b>	Mammakarzinom
<b>BET</b>	brusterhaltende Therapie
<b>BL1</b>	<i>basal-like 1</i>
<b>BL2</b>	<i>basal-like 2</i>
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>BRCA</b>	BReast CAncer
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>C</b>	Cyclophosphamid
<b>cCT</b>	zerebrale Computertomographie
<b>CISH</b>	Chromogene-in-situ-Hybridisierung
<b>CPS</b>	<i>combined positive score</i>
<b>CTX</b>	Chemotherapie
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CUP</b>	<i>cancer of unknown primary</i>
<b>CYP</b>	Cytochrom P450
<b>d.h.</b>	das heißt
<b>DCIS</b>	ductales Carcinoma in situ
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>DOC</b>	Docetaxel
<b>E</b>	Epirubicin
<b>E.M.A.</b>	Europäische Arzneimittel Agentur
<b>ED</b>	Erstdiagnose
<b>ER</b>	Östrogenrezeptor
<b>F</b>	5-Fluoruracil
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FISH</b>	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
<b>gez.</b>	gezeichnet
<b>ggf.</b>	gegebenenfalls
<b>GnRH</b>	Gonadotropin-Releasing-Hormone
<b>HR</b>	Hormonrezeptor
<b>HT</b>	Hormontherapie
<b>IBM SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
<b>IgG</b>	Immunglobulin G

<b>IHC</b>	Immunhistochemische Untersuchung
<b>IM</b>	<i>immunomodulatory</i>
<b>inkl.</b>	inklusive
<b>IORT</b>	intraoperative Radiotherapie
<b>IRS</b>	immunreaktiver Score
<b>ISH</b>	In-situ-Hybridisierung
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>L</b>	Lymphgefäßinvasion
<b>LAR</b>	<i>luminal androgen receptor</i>
<b>LK</b>	Lymphknoten
<b>LN</b>	lobuläre Neoplasie
<b>M</b>	Methotrexat
<b>M</b>	Fernmetastasen
<b>M</b>	<i>mesenchymal</i>
<b>M.</b>	Morbus
<b>m<sup>2</sup></b>	Quadratmeter
<b>MBC</b>	metastasierter Brustkrebs
<b>MD</b>	Metastasendiagnose
<b>Meningiosis c.</b>	Meningiosis carcinomatosa
<b>Mono</b>	Monotherapie
<b>MRM</b>	modifizierte radikale Mastektomie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MSL</b>	<i>mesenchymal stem-like</i>
<b>N</b>	Lymphknotenmetastasen
<b>NACT</b>	Neoadjuvante Chemotherapie
<b>neurochir.</b>	neurochirurgisch
<b>NST</b>	invasives Karzinom ohne speziellen Typ
<b>ortho.</b>	orthopädisch
<b>OS</b>	<i>overall survival</i>
<b>PAC</b>	Paclitaxel
<b>PARP</b>	Poly(ADP-Ribose-Polymerase
<b>pCR</b>	<i>pathological complete response</i>
<b>PD-L1 (IC)</b>	<i>programmed cell death 1 ligand (Immune Score)</i>
<b>PET-CT</b>	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
<b>PFS</b>	<i>progression free survival</i>
<b>PM</b>	primär metastasiert
<b>PR</b>	Progesteron
<b>PRAEGNANT</b>	<i>Prospective Academic translational reasearch network for the optimization of oncological health care quality in the advanced setting</i>
<b>R</b>	Spannbreite

<b>RANKL</b>	<i>receptor activator of NF-<math>\kappa</math>B ligand</i>
<b>ROK</b>	Radioonkologische Konferenz
<b>S.</b>	Seite
<b>s.</b>	siehe
<b>s.a.</b>	siehe auch
<b>s.o.</b>	siehe oben
<b>s.u.</b>	siehe unten
<b>SLNB</b>	<i>Sentinel Lymph Node Biopsy</i>
<b>SM</b>	sekundär metastasiert
<b>SN</b>	Sentinel
<b>T</b>	Taxane
<b>T</b>	Tumorgröße
<b>TAM</b>	Tamoxifen
<b>T-DM1</b>	Trastuzumab-Emtansin
<b>TN</b>	<i>triple negativ</i>
<b>TNBC</b>	<i>triple negatives Mammakarzinom</i>
<b>u.a.</b>	unter anderem
<b>UICC</b>	<i>Union internationale contre le cancer</i>
<b>UKD</b>	Uniklinikum Düsseldorf
<b>UNS</b>	<i>unstable</i>
<b>V</b>	Gefäßinvasion
<b>VEGF</b>	<i>vascular endothelial growth factor</i>
<b>vs.</b>	versus
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>
<b>z.B.</b>	zum Beispiel
<b>ZNS</b>	zentrales Nervensystem
<b>n</b>	Häufigkeit
<b>+</b>	plus, positiv
<b>-</b>	negativ
<b>&gt;</b>	größer als
<b>&lt;</b>	kleiner als
<b>%</b>	Prozent

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren des Mammakarzinoms	2
1.3	Klinik und Diagnosestellung	2
1.4	Pathomorphologie des Mammakarzinoms	3
1.5	Tumorbiologie des Mammakarzinoms	4
	Hormonrezeptorstatus	4
	Her2/neu-Status	5
	Molekulare Subtypen	5
	Das <i>triple</i> negative Mammakarzinom	6
	Rezeptorswitch	7
	Proliferationsmarker Ki-67	8
	PD-L1 IC Status	8
1.6	Pathophysiologie	9
	Wachstum und Lokalisation	9
	Metastasierung	9
1.7	Allgemeine Therapieoptionen	10
	Operative Therapie	10
	Radiotherapie	11
	Zielgerichtete Therapie	11
	Hormontherapie	11
	AntiHer2/neu Therapie	12
	Knochenstimulanzen	12
1.8	Chemotherapie	13
	NACT und postneoadjuvante Chemotherapie	14
1.9	Leitliniengerechte palliative Therapie des metastasierten TNBC	15
	Immuncheckpointinhibitoren	15
	PARP-Inhibitoren	16
	Sacituzumab Govitecan	17
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>18</b>
3.1	Patientenkollektiv	19
3.2	Datenerfassung	19
3.3	Aufteilung und statistische Auswertung des Patientenkollektivs	19
3.4	Struktur und Inhalt der Datenbank	20

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
4.1	Ergebnisse metastasiertes Gesamtkollektiv.....	21
4.2	Ergebnisse metastasiertes TNBC-Kollektiv .....	21
	Rezeptorswitch .....	22
	Menopausenstatus .....	23
	BRCA Mutation und familiäre Belastung .....	23
	Metastasierung .....	24
	Allgemeine Therapieoptionen .....	27
	Palliative systemische Therapie .....	29
	Gesamtüberleben .....	34
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>38</b>
5.1	Einleitung .....	38
5.2	Patientenbezogene Daten .....	39
5.3	Metastasierung .....	42
5.4	Gesamtüberleben .....	46
5.5	Therapie.....	49
5.6	Begrenzungen der Analyse .....	54
<b>6</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>58</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>75</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das BC ist die häufigste neudiagnostizierte Tumorlokalisation der Frau in Deutschland. Das allgemeine Lebenszeitrisiko an einem BC zu erkranken beträgt 12,8%. 2018 lag die jährliche Inzidenz deutschlandweit bei knapp 69.900. Bei Männern ist das BC mit einem Lebenszeitrisiko von 0,1% selten. Rund 17,6% der an Brustkrebs erkrankten Frauen versterben (Robert Koch-Institut, 2019). Obwohl sich die Mortalität des BC in den vergangenen Jahren durch die Möglichkeit der frühen Detektion und Weiterentwicklung der Therapien verbessert hat, erfolgt sehr häufig eine Fernmetastasierung im Verlauf. Die 5-Jahresüberlebensrate für Frauen in der metastasierten Situation beträgt ca. 25% (Siegel et al., 2015). Ein primär metastasiertes BC liegt durchschnittlich bei 6-7% der Betroffenen vor (Bonotto et al., 2014). Das fortgeschrittene BC stellt therapeutisch zumeist eine Herausforderung dar, da diese spezifische Patientengruppe in Zulassungsstudien häufig nicht ausreichend repräsentiert wird (Hartkopf et al., 2020). Aufgrund der Heterogenität dieser Erkrankung ist es umso wichtiger, reelle Daten zusammenzutragen, um zukünftig auch diese Patienten/innen evidenzbasiert zu versorgen. Einen großen Beitrag dazu leistet das PRAEGNANT-Netzwerk (*Prospective Academic translational research network for the optimization of oncological health care quality in the advanced setting*).

Ziel dieser prospektiven Studie ist es, insgesamt 5.000 Daten und Biomaterialien von metastasierten BC Patienten/innen bezüglich Tumorcharakteristika, Therapielinien, Nebenwirkungen, Lebensqualität und Outcome zentral zu archivieren (Hartkopf et al., 2020, Taran et al., 2018). Ein solches „real-World Register“ ermöglicht u.a. die Identifikation von bestimmten Patientengruppen und Zuordnung zu Studieneinschlüssen. Außerdem lassen sich anhand der molekularbiologischen Untersuchungen Schlüsse auf prognostisch signifikante Biomarker aufdecken (Hartkopf et al., 2020). Bis Juni 2020 ist es gelungen, knapp 3.600 Patienten/innen einzupflegen. Innerhalb eines Zeitraums von 72,6 Monaten waren es im August 2019 bereits 3.339 Patienten/innen mit einem medianen Alter von 61 Jahren ( $\pm$  12,79 Jahren). Mit 14,25% (n=380) waren die metastasierten

TNBC die kleinste Subgruppe (Hartkopf et al., 2020). Erste Überlebensdaten aus dem PRAEGNANT-Netzwerk von 2017 (n=1854) zeigten die schlechteste 2-Jahresüberlebensrate unter den TNBC mit 60% (Taran et al., 2018).

## **1.2 Ätiologie und Risikofaktoren des Mammakarzinoms**

Die Ätiologie der Erkrankung ist in 95% der Fälle unbekannt. Die meisten BC entstehen sporadisch. Die Inzidenz steigt mit dem Alter und verdoppelt sich alle zehn Jahre bis zum Erreichen der Menopause (McPherson et al., 2000).

Endogene Risikofaktoren wie eine frühe Menarche, späte Menopause, Nulliparität, fehlende Laktation und ein hohes Alter bei Erstgravidität steigern das Risiko für einen malignen Tumor der Brust. Auch ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) fördert durch die gesteigerte Östrogenproduktion im Fettgewebe das Risiko (Ponnath and Ortmann, 2011). Überdies steigern exogene hormonelle Faktoren, wie eine Hormontherapie (HT) das relative Risiko (McPherson et al., 2000). Wie lange angenommen, steigert die Einnahme der „Pille“ unter Frauen zwischen 35 und 64 nicht das Risiko, zu einem späteren Zeitpunkt an Brustkrebs zu erkranken (Marchbanks et al., 2002). In der westlichen Welt sind 10% der BC auf eine genetische Prädisposition zurückzuführen (McPherson et al., 2000). Zu den Hochrisikogenen gehören Mutationen im BRCA-1/2-Gen auf den Chromosomen 13 und 17. Betroffene Frauen haben ein Lebenszeitrisiko von 60 %, an einem BC zu erkranken. Zusätzlich erkranken sie rund 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäres Risiko (Mavaddat et al., 2010).

## **1.3 Klinik und Diagnosestellung**

Verdächtig auf ein BC sind eine Asymmetrie beider Mammae, derbe nicht-verschiebliche Knoten, eine Orangerhaut oder cutane Einziehungen, sowie eine abnorme einseitige Mammillensekretion (Gätje et al., 2015). Zusätzlich können kutane Überwärmung und Rötung Anzeichen eines inflammatorischen BC sein (Droulias et al., 1976). Ein positiver Lymphknotenstatus mit tastbaren nicht-schmerzhaften Lymphknoten (LK) axillär, parasternal, sowie infra- und supraklavikulär gilt als suspekt (Faß and Simon-Oppermann, 1982). Neben der klinischen Untersuchung und Anamnese sind die Mammographie und Mammasonographie die Grundpfeiler der Brustkrebsdiagnostik (Albert and Schreer, 2019). Das Mammographiescreening wird seit 2005 allen Frauen

zwischen dem 50.-69. Lebensjahr in einem 2-Jahresintervall empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020). Die Mamma-MRT kann bei Hochrisiko-Patienten/innen als Zusatzdiagnostik in Betracht gezogen werden (Di Leo et al., 2015). Bei auffällig bildgeberischem Befund wird eine Biopsie empfohlen. Die histologische Abklärung erlaubt die prätherapeutische Erfassung der Tumorbiologie und somit die individuelle Therapieplanung (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020).

#### **1.4 Pathomorphologie des Mammakarzinoms**

Das BC ist ein vom Epithel ausgehender maligner Tumor des Brustdrüsenparenchyms und wird zu 95% als Adenokarzinom klassifiziert. Entartete Zellen entstehen aus dem Milchgangsystem (ductal) oder den Brustdrüsenläppchen (lobulär). Liegen Vorläuferläsionen (Carcinoma in situ) vor, haben maligne Zellen die Basalmembran noch nicht überschritten und gelten somit als nicht-invasiv. Der Übergang in ein invasives Karzinom erfolgt bei Überschreitung durch Tumorzellen. Erst dann kommt es zur Absiedlung in andere Gewebe und somit zur Ausbildung von Fernmetastasen (Riede, 2017). Die *World Health Organisation* (WHO) unterteilt BC nach der Invasivität ihres Wachstums, sowie Sonderformen wie dem inflammatorischen BC oder dem M. Paget (Lakhani et al., 2012). Das invasive Karzinom ohne speziellen Typ (NST) macht mit 75% den größten Anteil aus. Invasiv lobuläre Karzinome kommen zu ca. 5-15% vor (Sinn and Kreipe, 2013). Bei allen invasiven Karzinomen wird ein histologisches *Grading* empfohlen, welches allgemeingültig auf dem System von *Bloom und Richardson* basiert (Lakhani et al., 2012, Bloom and Richardson, 1957). Im Verlauf wurde es von *Elston und Ellies* modifiziert (Elston and Ellis, 1991). Es beurteilt drei wesentliche Merkmale (Tubulusausbildung, Kernpolymorphie, Mitoserate) und schließt daraus auf die Differenziertheit des Tumors (Christgen et al., 2016). Das *Grading* ist ein starker Prognosefaktor (Balslev et al., 1994). Eine weitere Einteilung ist die TNM Klassifikation maligner Tumore. Davon ausgehend entwickelte die *Union International Contre le Cancer* (UICC) eine weitere, gebündeltere Einteilung in fünf klinische Stadien (Gätje et al., 2015).

## 1.5 Tumorbiologie des Mammakarzinoms

Die Charakterisierung des Tumors anhand von immunhistochemischen und molekularbiologischen Untersuchungen ist maßgebend. Man unterscheidet prognostische von prädiktiven Markern. Erstere geben Aufschluss über den Krankheitsverlauf, die Rezidivfreiheit und das Gesamtüberleben. Prädiktive Marker sagen voraus, ob eine bestimmte Therapie im vorliegenden Fall sinnvoll und wirksam sein kann (Decker et al., 2009). Zu den prognostischen Markern hoher Evidenz beim frühen BC zählt die AGO: Tumorgröße, LK-Status, Lymph- oder Blutgefäßinvasion (L1, V1), *Grading*, histologischer Typ, HR- und Her2/neu-Status, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, den histologischen Resektionsrand, pCR (*pathological complete response*), sowie Alter und „Genexpressionsprofile“ („Multigene Assays“). Multigene Assays enthalten verschiedene molekulare Marker und erlauben so eine Prognoseabschätzung. Sie können bei ausgewählten Patienten/innen ermitteln, ob eine (neo-) adjuvante CTX von Nutzen sein kann (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020). Zu den prädiktiven Markern gehören gemäß der neusten AGO Leitlinie der HR- und Her2/neu-Status, sowie der Menopausenstatus. Diese Faktoren sind entscheidend für die Einleitung einer antihormonellen bzw. zielgerichteten Therapie. Unter prämenopausalen Patienten/innen muss ggf. die Funktionsunterdrückung der Ovarien mitbedacht werden. (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020).

### Hormonrezeptorstatus

Die Bestimmung des HR-Status wird vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie bestimmt (Hammond et al., 2010). Dieses biologische Tumormerkmal gilt als Vorhersagewert für das Ansprechen einer endokrinen Therapie und ist daher prognosebestimmend (Edge et al., 2019). Zu den HR zählen der Progesteron (PR)- und Östrogenrezeptor (ER). In der Prämenopause überexprimieren ca. 50-60% der Betroffenen diese Rezeptoren und stimulieren dadurch das Tumorwachstum. Postmenopausale Patienten/innen weisen in ca. 70-80% einen hormonresponsiblen Tumor auf (Gätje et al., 2015). Die Bestimmung erfolgt immunhistochemisch, durch Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne oder durch Darstellung der Färbeintensität (Hammond et al., 2010). Der Cutoff-Wert liegt bei 1% (Nofech-Mozes et al., 2012). Bezüglich der Färbeintensität werden der Allred-Score (Allred et al., 1998) oder der immunreaktive Score (IRS)

nach Remmele und Stegner verwendet (Remmele, 1987). Beide geben die Färbeintensität positiver Tumorzellkerne in einem Scoringsystem an.

### Her2/neu-Status

Ein weiterer Bestandteil der Diagnostik ist die Bestimmung des transmembranösen Wachstumsfaktorrezeptors (epidermal growth factor receptor 2) Her2/neu an der Stanzbiopsie (Wolff et al., 2013). Kodiert wird dieser Rezeptor durch das Protoonkogen c-erb-B2 auf Chromosom 17 (Fukushige et al., 1986). Ca. 18-20% aller BC zeigen eine Amplifikation dieses Gens und überexprimieren somit Her2/neu-Rezeptoren auf der Karzinom-Zelloberfläche (Wolff et al., 2007). Zur Identifikation dieser Karzinome wird zum einen die immunhistochemische (IHC) Untersuchung, und zum anderen die In-Situ-Hybridisierung (ISH) durchgeführt (Lebeau et al., 2010). Bei der IHC werden durch eine spezielle Anfärbung die Her2-Rezeptoren an der Zelloberfläche des Tumors sichtbar gemacht. Die Intensität und das Ausmaß der Anfärbung wird als Membranreaktion im „Dako-Score“ zusammengefasst. Bei einer fraglichen IHC mit einem Score von 2+ wird die weitere Testung der Her2-Genamplifikation per ISH empfohlen (Wolff et al., 2013). Eine Her2-Positivität, ermittelt durch einen 3+ Score in der IHC oder eine nachgewiesene Genamplifikation in der ISH, sind Voraussetzungen für die Therapie mit Trastuzumab (Tanner et al., 2000, Wolff et al., 2013).

### Molekulare Subtypen

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit des BC ermöglicht die Analyse der Tumorbiologie auf molekularer Ebene. *Perou und Sørlie et.al.* identifizierten mithilfe von DNA-Microarrays unterschiedliche molekulare Subtypen anhand ihrer Genexpressionsprofile (Perou et al., 2000, Sørlie et al., 2001).

Luminal-A-Subtyp	ER-und/oder PR+ und Her2/neu- und Ki-67 niedrig
Luminal-B-Subtyp	Her2/neu-: ER-und/oder PR+ und Her2/neu- und Ki-67 hoch
	Her2/neu+: ER-und/oder PR+ und Her2/neu+ und Ki-67 hoch oder niedrig

Her2/neu+-Subtyp	ER- und PR- und Her2/neu+
Basal-like-Subtyp	ER-, PR- und Her2/neu-

**Tabelle 1: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms (Goldhirsch et al., 2011)**

Der ideale Grenzwert für den Proliferationsmarker Ki-67 zur Differenzierung der Luminal-Subtypen wurde noch nicht final festgelegt (s. u. *Proliferationsmarker Ki-67*) (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020). Die Luminal-Subtypen A und B gehören zur Gruppe der hormonsensitiven BC. Sie kommen mit 24-39% und 10-18% sehr häufig vor, gefolgt vom basal-like-Subtyp mit ca. 17-37% und dem Her2+-Subtyp mit 4-10% (Sørli et al., 2003). Diese molekularbiologische Einteilung ist richtungsweisend für die weitere Therapie: Beim Nachweis eines Luminal-A-Subtyps wird eine alleinige endokrine Therapie empfohlen. Bei Her2/neu+ Tumoren wird eine ergänzende Anti-Her2-Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab angeraten und bei den verbleibenden Subtypen eine CTX (Goldhirsch et al., 2011, Gnant et al., 2011, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2021). Die Arbeitsgruppe *Denkert et al.* identifizierte ganz aktuell Unterschiede innerhalb der Subgruppe der Her2/neu-Karzinome. *Her2-low* positive Tumore zeigten im Vergleich zu Her2 negativen eine geringere pCR nach neoadjuvanter CTX, sowie ein längeres OS. Weitere Erkenntnisse bezüglich der Tumorbilogie des BC zur spezifischeren Einteilung einzelner Subtypen sind wichtig um Therapiekonzepte noch effektiver gestalten zu können (Denkert et al., 2021).

#### Das *triple* negative Mammakarzinom

Das TNBC ist gekennzeichnet durch das Fehlen von ER- und PR-Rezeptoren, sowie fehlende Amplifikation von Her2/neu (Dent et al., 2007). Es macht ca. 10-20% aller BC aus (Perou et al., 2000). Weiterhin ist es durch ein aggressiveres Tumorwachstum, einzigartiges molekularbiologisches Muster und fehlende Angriffsmöglichkeit für gängige zielgerichtete Therapien charakterisiert, was gemeinhin in einer schlechteren Prognose resultiert (Brouckaert et al., 2012, Anders and Carey, 2008). Das TNBC tritt gehäuft bei jungen, prämenopausalen

Frauen (Alter bei ED  $\leq$  42 Jahre) mit einem erhöhten BMI  $>$  32,4 kg/m<sup>2</sup> auf (Rauh et al., 2015). Es tritt dreimal häufiger bei Frauen mit afro-amerikanischem Hintergrund auf und wird meist in einem bereits fortgeschrittenen Stadium erstdiagnostiziert (Carey et al., 2006, Stead et al., 2009, Boyle, 2012). Zudem liegt eine familiäre Häufung und eine Assoziation mit einer Mutation im BRCA1-Gen vor. 60-80% der BRCA1-Genmutationsträgerinnen neigen zur Entwicklung eines TNBC (Lakhani et al., 2002). Dieses Tumorsuppressorgen auf Chromosom 17q21 steuert physiologischerweise Vorgänge auf zellulärer Ebene wie DNA-Reparaturmechanismen während des Zellzyklus. Ein Ansatzpunkt, den man sich in der Therapie des TNBC zu Nutze macht (s.u.) (Anders and Carey, 2008).

Die Begriffe basal-like Subtyp und TNBC werden fälschlicherweise häufig synonym verwendet, hingegen beinhaltet das TNBC mehrere heterogene, molekulare Subtypen (Prat et al., 2010, Anders and Carey, 2008). *Lehmann et al* untersuchten retrospektiv *triple* negative Tumore anhand ihrer Genexpressionsprofile. Es wurden sechs stabile Subtypen (ein instabiler Subtyp) mit Unterschieden in der Aktivität ihrer Genmuster identifiziert: basal-like 1 (BL1), basal-like 2 (BL2), immunomodulatory (IM), mesenchymal (M), mesenchymal stem-like (MSL), luminal androgen receptor (LAR) und unstable (UNS). Die Klasse der BL1-Subgruppe zeigte eine Anreicherung innerhalb der Gene, die für Zellzyklus und Zellteilung verantwortlich sind. TNBC vom Typ BL2 zeigten eine abweichend erhöhte Aktivität in Genen, die für Wachstumsfaktoren und deren Signalwege benötigt werden. Trotz fehlender Rezeptoren für Östrogen und Progesteron zeigte die Subgruppe der LAR gesteigerte hormonell getriggerte Signalwege wie zB. die der Steroidsynthese oder des Östrogen/Androgen-Stoffwechsels. Daraus folgend ergaben weitere Analysen der sieben Subgruppen Abweichungen bezüglich der Chemosensitivität (Lehmann et al., 2011). Im Verlauf konnte die Arbeitsgruppe vier Subtypen des TNBC anhand ihres prognostischen und therapeutischen Nutzen eingrenzen: BL1, BL2, M und LAR-Typ. Zusammengefasst zeigten diese unterschiedliche pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT), Metastasierungsmuster, Altersverteilung und *Outcome*.

### Rezeptorswitch

Kommt es zu diskordanten Rezeptorstatus zwischen Primärtumor und Fernmetastasierung und/oder Rezidiv, wird dies als Rezeptorswitch bezeichnet.

Veränderungen im Rezeptorstatus werden seit über 30 Jahren in der Literatur beschrieben (Brennan et al., 1979). Diskonkordanzraten variieren von 10% bis 40% (Pusztai et al., 2010). Eine Studie von *Curtit et al.* zeigte vermehrt Veränderungen im Hormonrezeptorstatus zwischen Primarius und Metastasen (Diskonkordanzraten von ER 17% und PR 29%), wohingegen der Her2/neu-Status relativ konstant blieb (4%) (Curtit et al., 2013, Thompson et al., 2010, Hoefnagel et al., 2010).

#### Proliferationsmarker Ki-67

Ki-67 ist ein Protein, welches während des Zellwachstums aktiv ist. Nur während der Zellteilungsphasen wird es auf die Zelloberfläche transportiert und liegt bei ruhenden Zellen im Inneren. Die immunhistochemische Markierung und Auswertung dieses Markers gibt also indirekt die Wachstumstendenz der Tumorzelle an (Scholzen and Gerdes, 2000). Aufgrund von fehlenden standardisierten Testverfahren und unterschiedlichen Auswertungsstrategien liegt bislang kein allgemeingültiger Grenzwert vor (Varga et al., 2015, Petrelli et al., 2015, Mengel et al., 2002). In einer retrospektiven Metaanalyse konnte allerdings gezeigt werden, dass Tumore mit einer hohen Ki-67-Exprimierung ( $\geq 25\%$ ) eine signifikant höhere Mortalität aufwiesen, als die mit einem niedrigeren Prozentsatz ( $< 25\%$ ) (Petrelli et al., 2015).

#### PD-L1 IC Status

PD-L1 (*programmed cell death 1 ligand*) ist ein Membranprotein, welches physiologisch in unterschiedlichen Zellen und Geweben vorkommt. Durch Bindung von PD-L1 an seinen korrespondierenden Rezeptor PD-1 wird über unterschiedliche Interleukine und Botenstoffe eine überschießende Immunreaktion verhindert. In einigen soliden Tumoren wird PD-L1 verstärkt gebildet, um einer zytotoxischen Immunantwort zu entgehen. Tumorzellen werden nicht als potenziell gefährlich erkannt und vermehren sich ungehindert. Die PD-L1 Überexpression in soliden Tumoren steht als Prognoseparameter zur Diskussion (Wu et al., 2015, Alsaab et al., 2017). Im Rahmen der neusten AGO-Leitlinie wird die Bestimmung von PD-L1 als prädiktiver Faktor für ein Therapieansprechen beim metastasierten TNBC mit der höchsten Evidenz empfohlen. Die immunhistochemische Untersuchung kann bereits am stanzbiptischen Gewebe erfolgen. Eine PD-L1 IC

(Immune Score) Positivität liegt vor, wenn mindestens 1% der Immunzellen im Tumorgewebe angefärbt wurden (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2022). In der Krebsimmuntherapie wurden Immuncheckpoint-Inhibitoren entwickelt, welche mit PD-L1 oder PD-1 in Wechselwirkung treten. Bislang gibt es eine Zulassung für den monoklonalen Antikörper Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel auf dem Boden der IMpassion 130-Studie (Schmid et al., 2018, E.M.A., 2020). Außerdem zeigten Daten aus der KEYNOTE-355 Studie vielversprechende Ergebnisse, sodass der Therapiealgorithmus des fortgeschrittenen TNBC nun auch mit europäischer Zulassung um Pembrolizumab erweitert wurde (E.M.A., 2021, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2022) (s.u. *Leitliniengerechte palliative Therapie des metastasierten TNBC*).

## 1.6 Pathophysiologie

### Wachstum und Lokalisation

Am häufigsten entsteht das BC einseitig im oberen äußeren Quadranten der Brust (55%) (Schem et al., 2019). Ein primär beidseitiger Befall tritt lediglich in ca. 1% der Fälle auf. Eine lokale Ausbreitung der Tumorzellen erfolgt über Milchgänge und das mammäre Bindegewebe (Gätje et al., 2015). Bei neudiagnostiziertem, fortgeschrittenem BC (>T2, N+), dem klinischen Verdacht auf Metastasen oder einer aggressiven Tumorbiologie (z.B. Her2/neu+, *triple* negativ) sollte ein Staging durchgeführt werden. Aufgrund der besseren Sensitivität und Spezifität haben die CT Thorax/Abdomen und die Skelettszintigraphie das frühere Staging mittels Röntgen-Thorax und Leberzonographie ersetzt (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020, Cardoso et al., 2012).

### Metastasierung

Das BC ist eine systemische Erkrankung und neigt relativ frühzeitig zur Metastasierung. Tumorzellen breiten sich lymphogen, hämatogen oder per continuitatem aus. Sobald eine Metastasierung stattgefunden hat, gilt die Erkrankung als nicht mehr heilbar. In 10-15% der Fälle gibt es allerdings Langzeitüberlebende von 10 Jahren oder mehr (Kiely et al., 2011). Metastasen

entstehen bevorzugt in Knochen (50%), Lunge (15%), Pleura (12%), Leber (8%), Gehirn (5%) und Ovarien (Gätje et al., 2015, Goerke et al., 2016, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020). 30% der frühdiagnostizierten BC zeigen im Verlauf eine sekundäre Metastasierung (O'Shaughnessy, 2005). Die 5-Jahresüberlebensrate in der metastasierten Situation beträgt zwischen 21-40%, was mit der Heterogenität der einzelnen Subtypen zusammenhängt (Bayraktar et al., 2013). In einer retrospektiven Studie mit 472 metastasierten Patienten/innen lag das mediane Alter bei MD bei 63 Jahren und die mediane Zeit von ED bis zum Auftreten einer Fernmetastasierung bei 21,7 Monaten (0-175) (Bonotto et al., 2014). In mehreren Studien wurde gezeigt, dass das Metastasierungsmuster je nach Rezeptorstatus und Tumorbiologie des Primarius stark variiert (Savci-Heijink et al., 2015). So neigen HR positive Tumore zur Metastasierung in das Knochensystem. Her2/neu positive Tumore streuen häufiger in das ZNS als Her2/neu negative. *Triple* negative Tumore tendieren eher zur Ausbildung von viszeralen und zerebralen Metastasen und weniger zur Ausbreitung im Knochensystem (Lin et al., 2008, Savci-Heijink et al., 2015, Anders and Carey, 2008, Lehmann et al., 2016). Sobald der Verdacht vorliegt, sollte eine Re-Biopsie erfolgen. Eine Änderung der Tumorbiologie könnte eine Anpassung der Therapie benötigen (Thompson et al., 2010). Das TNBC metastasiert durchschnittlich drei Jahre nach ED. In der metastasierten Situation präsentiert es das schlechteste *Outcome* mit dem kürzesten OS im Vergleich zu anderen Subtypen (Savci-Heijink et al., 2015, Bayraktar et al., 2013, Brouckaert et al., 2012, Dent et al., 2007). Kommt es zu einer Fernmetastasierung, bedarf es neben der Systemtherapie häufig spezieller lokaler Therapien im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020).

## 1.7 Allgemeine Therapieoptionen

### Operative Therapie

Bei der operativen Therapie des invasiven BC ist das Ziel die komplette, mikroskopische Tumorentfernung „*in sano*“ mit einem Sicherheitsabstand von  $\geq$

1mm (R0-Resektion), entsprechend der Zielsetzung „no ink on tumor“ (Moran et al., 2014). In der palliativen Situation ist, bei vorliegender Metastasierung, eine operative Sanierung zur Schmerzreduktion bei zB. Ulzerationen oder aufgrund psychosozialer Gründe empfohlen (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2021).

### Radiotherapie

Die Strahlentherapie beim BC kann in unterschiedlichen Ansätzen erfolgen: primär bei lokal fortgeschrittenem und inflammatorischem BC, adjuvant zur Senkung eines intramammären Rezidivs oder palliativ zur Lokalthherapie distanter Metastasen (Goerke et al., 2016). Am häufigsten kommt die palliative Radiotherapie bei ossären Metastasen vor. Im Fall von zerebralen, singulären Metastasen erlaubt die Radiochirurgie hohe lokale Strahlendosen, ohne dabei das umgebende Gewebe zu zerstören. Liegt eine disseminierte, intrazerebrale Metastasierung bei geschätzt kurzem Gesamtüberleben vor, erfolgt zumeist eine Ganzhirnbestrahlung (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020).

### Zielgerichtete Therapie

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, welcher an VEGF-Rezeptoren (vascular endothelial growth factor) bindet und damit antiangiogenetisch wirkt. Die Hinzunahme von Bevacizumab zur konventionellen Zytostatikatherapie in der *1st line* Therapie des MBC führt zur Verbesserung des PFS und der Remissionsraten, ohne das Gesamtüberleben zu beeinflussen (Lang et al., 2013). In Phase III Studien wurde die Kombination aus Bevacizumab/Paclitaxel vs. Monotherapie Paclitaxel untersucht (Miller et al., 2007).

### Hormontherapie

Ausschlaggebend für die Therapiewahl ist der Menopausenstatus der Patientin (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020). Zu den wichtigsten Vertretern gehören der „selektive Estrogenrezeptormodulator“ Tamoxifen (TAM) und (nicht)-steroidale Aromataseinhibitoren (AI). TAM wird sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Therapie des HR+ BC empfohlen (AstraZeneca, 2015). Trotz des hohen Nebenwirkungsprofils sollte die Einnahme für mindestens fünf Jahre ausgeführt werden, da ein Benefit des krankheitsfreien

Überlebens und des OS gezeigt wurde. Eine simultane chemo-endokrine Therapie ist nicht indiziert (Eisen et al., 2015, AstraZeneca, 2015, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020). Weitere etablierte Therapien, die in der metastasierten Situation bei postmenopausalen Patienten/innen eingesetzt werden, sind der selektive mTOR-Inhibitor Everolimus, Fulvestrant, sowie neuere Substanzen wie CDK4/6-Inhibitoren und PI3-Kinase-Inhibitoren.

#### AntiHer2/neu Therapie

Trastuzumab ist ein monoklonaler IgG-Antikörper und wird in der Therapie des Her2/neu überexprimierenden BC eingesetzt. Aufgrund einer irreversiblen Schädigung der Kardiomyozyten ist eine gute Herzleistung Voraussetzung für die Therapie (E.M.A., 2000). Indikationen bestehen für das Her2/neu+ BC für die neoadjuvante Applikation in Kombination mit einer Anthrazyklin- und Taxan-basierten CTX (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020). Adjuvant sollte Trastuzumab für zwölf weitere Monate angewendet werden. Dadurch zeigte sich eine Reduktion der Rezidivrate und der Mortalität (Gianni et al., 2011). Auch in der Therapie des fortgeschrittenen Her2/neu+ BC ist Trastuzumab zugelassen. Seit 2015 wird es in der metastasierten Situation in Kombination mit Pertuzumab eingesetzt (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020).

#### Knochenstimulanzien

Zu den knochenstimulierenden Substanzen in der Therapie des BC und MBC gehören Bisphosphonate und Denosumab. Der Wirkmechanismus der Bisphosphonate ist noch nicht abschließend geklärt. Ihren knochenstimulierenden Effekt erzielen sie jedoch durch Hemmung der Osteoklastenaktivität. (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020, E.M.A., 2001). Der monoklonale IgG2 Antikörper Denosumab bindet mit hoher Affinität an RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand) und vermindert so den Knochenabbau (E.M.A., 2011). Vor allem endokrine Therapien schädigen zusätzlich das Knöchensystem (Rabaglio et al., 2009, Hadji et al., 2011), sodass knochengerichtete Therapien präventiv zum Einsatz kommen (Pfeilschifter and

Diel, 2000, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020). Sowohl in der Prä- als auch in der Postmenopause zeigte sich unter Therapie mit Zoledronat eine Verbesserung der Knochendichte (Eidtmann et al., 2010, Brufsky et al., 2012, Hadji et al., 2014). Denosumab führte zudem zu einer Reduzierung des Frakturrisikos in der Postmenopause (Gnant et al., 2015). Im adjuvanten Therapiesetting resultierte der Einsatz von Bisphosphonaten in einer Verbesserung des OS unter postmenopausalen Patienten/innen (Ben-Aharon et al., 2013). Die prophylaktische Gabe konnte bislang keine Verzögerung bezüglich neuer ossärer Metastasen beweisen (Li et al., 2014). Therapieindikationen für das ossär metastasierte BC sind u.a. tumorassoziierte Hyperkalzämie, pathologische Frakturen oder Wirbelkompression (Coleman et al., 2014, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020).

## **1.8 Chemotherapie**

Die systemische Chemotherapie kann (neo-)adjuvant oder palliativ erfolgen. Verschiedene Zytostatika werden als Mono- oder Polychemotherapie verabreicht (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020, Cardoso et al., 2020).

Zur Gruppe der häufig genutzten Anthrazykline gehören Doxorubicin, die Sonderformen liposomales, pegyliertes Doxorubicin und liposomales, nicht-pegyliertes Doxorubicin, Mitoxantron und Epirubicin. Diese zum größten Teil antibiotisch wirkenden Substanzen sind in der kurativen und palliativen Erstlinientherapie zugelassen und werden unabhängig vom HR- und Nodalstatus standardisiert eingesetzt. Zur Gruppe der Taxane gehören Paclitaxel, Doxetaxel und Albumin-gebundenes nab-Paclitaxel. Eingesetzt werden sie in der kurativen oder metastasierten Situation als Monotherapie nach Anthrazyklin-Vorbehandlung. Nab-Paclitaxel zeigt durch selektive Proteinbindung eine deutlich bessere Gewebegängigkeit ins Tumorgewebe und ist seit 2008 für die Therapie des fortgeschrittenen MBC zugelassen (E.M.A., 2015b).

Capecitabin gehört zur Gruppe der Antimetabolite und wird als Strukturanalogon von Uracil in die RNA eingebaut. Eingesetzt wird es in der palliativen Situation nach Anthrazyklin/Taxan-Vorbehandlung oder in Kombination mit Docetaxel (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020, E.M.A., 2015a).

Gemcitabin ist ein Pyrimidinanalogon. Eine Zulassung besteht für das primär inoperable, rezidierte oder metastasierte BC in Kombination mit nab-Paclitaxel nach Anthrazyklin-Therapie (E.M.A., 2008).

Die Wirkung des Alkylanz Cyclophosphamid entfaltet sich erst nach CYP-Aktivierung in der Leber. In der adjuvanten Therapie wird Cyclophosphamid in Kombination mit u.a. Anthrazyklinen und Taxanen standardisiert genutzt (TAC-Schema, EC-Schema). Eine Zulassung besteht aber auch in der palliativen Therapie (Baxter Oncology®, 2005). Zu den gängigen Platinverbindungen in der Therapie des BC gehören Carboplatin und Cisplatin. Eingesetzt werden sie in der Neoadjuvanz nach einer Anthrazyklin/Taxan-basierten Chemotherapie und in der palliativen Situation (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020). Weitere Substanzen sind Eribulin und Vinorelbin. Eribulin findet in der Therapie des fortgeschrittenen BC ab der *2nd line* nach Anthrazyklin und Taxan-Vorbehandlung Verwendung (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020, Eisai®, 2011).

#### NACT und postneoadjuvante Chemotherapie

Eine NACT ist u.a. für das inflammatorische und primär nicht resektable BC indiziert. Der *triple* negative Rezeptorstatus gilt als prädiktiver Faktor für eine pCR. Dabei ist die pCR nach Neoadjuvanz einer der wichtigsten Prognoseparameter für die Rezidivfreiheit (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2021, Untch et al., 2016, von Minckwitz et al., 2012). TNBC mit einer pCR zeigten im Vergleich zu non-pCR ein 3-Jahres *event free survival* von 92% vs. 67% und ein 3-Jahres *distant recurrence free survival* von 94% vs. 70% (Yee et al., 2018). Neben der standardisierten Anthrazyklin/Taxan-basierten Chemotherapie sind beim TNBC sowohl Platinsalze unabhängig vom BRCA-1/2-Status, als auch die Hinzunahme von Immuncheckpointinhibitoren zur NACT indiziert (Mittendorf et al., 2020, Schmid et al., 2020, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2021). Regelmäßige Kontrollen unter laufender NACT sind zur Überprüfung des Therapieansprechens obligat (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2021). Bei vorliegender non-pCR, wenn postoperativ ein Residualtumor in Brust oder LK nachgewiesen wird, sollte eine postneoadjuvante Therapie mit mindestens acht Zyklen Capecitabin angeschlossen bzw. gemäß der aktuellsten Leitlinien von März 2022 die Immuncheckpointtherapie weitergeführt oder bei

nachgewiesener BRCA-1/2-Mutation mit Olaparib (s.u.) therapiert werden (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2022).

Die Rekrutierung zur Phase III der SASCIA-Studie läuft aktuell seit November 2020. Eingeschleust werden Her2/neu- Patienten/innen mit einem hohen Rückfallrisiko nach taxanhaltiger Neoadjuvanz, also u.a. non-pCR TNBC-Patienten/innen. Es wird die Gaben von acht Zyklen Sacituzumab Govetican als postneoadjuvante Therapie nach operativer Therapie im ersten, gegenüber CTX nach Wahl des Arztes (Capecitabin, Carboplatin) im zweiten Arm untersucht ((GBG), 2020).

### **1.9 Leitliniengerechte palliative Therapie des metastasierten TNBC**

Die Heterogenität der Erkrankung macht die Therapie in der metastasierten Situation komplex. Zahlreiche Vortherapien fördern die Resistenzentwicklung und damit das Fortschreiten der Erkrankung (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020). Ein patientenorientiertes Konzept unter Berücksichtigung möglicher Vorerkrankungen sollte im Vordergrund stehen. Dabei sollte das Erreichen der bestmöglichen Lebensqualität und gleichzeitig die Verlangsamung des Tumorprogresses angestrebt werden. Die Verlängerung des OS und PFS sind maßgebend. Eine Monochemotherapie ist aufgrund des geringeren Nebenwirkungsprofils vorzuziehen. Eine Kombinationstherapie ist bei starkem Remissionsdruck, ausgeprägter Symptomatik oder viszeraler Krise indiziert (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020). Die Therapie mit Anthrazyklinen/Taxanen ist in der M1-Situation ohne Vortherapie Standard. Taxane gehen mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben einher (Gherzi et al., 2015). Bei raschem, aggressivem Tumorwachstum und Beschwerden wird die Kombination aus Paclitaxel und Bevacizumab in der Erstlinientherapie empfohlen (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020, E.M.A., 2005).

#### **Immuncheckpointinhibitoren**

Die neusten Leitlinien der AGO von Februar 2021 bzw. März 2022 erweitern das Therapiekonzept um neue immunmodulatorische Antikörpertherapien. Mit dem

höchsten Empfehlungsgrad wird die Bestimmung von PD-L1 auf der Immunzelle und die Untersuchung auf eine Keimbahnmutation für das BRCA1/2-Gen empfohlen. Bei Nachweis der PD-L1 Expression besteht die Indikation für Pembrolizumab plus CTX bzw. nab-Paclitaxel plus Atezolizumab in der *1st line* (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2021). Atezolizumab aus der Gruppe der Immunmodulatoren steht für das metastasierte TNBC seit 2020 zur Verfügung und ist ein monoklonaler IgG-Antikörper, der die Aktivität von PDL-1 hemmt (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020, Cardoso et al., 2020, Schmid et al., 2018). Die IMpassion-130 Studie zeigte bei PDL-1 positiven Tumoren einen Vorteil bezüglich des PFS (7,5 Monate vs. 5,0 Monate (HR 0,62; 95%-KI 0,49–0,78)) und OS (25,0 Monate vs. 15,5 Monate (Hazard Ratio 0,62; 0,45 bis 0,86)) im Atezolizumab/nab-Paclitaxel-Arm verglichen mit nab-Paclitaxel alleine (Schmid et al., 2018). Daten aus der Phase III KEYNOTE-355 Studie zeigten eine Verbesserung des PFS unter Hinzunahme von Pembrolizumab zur *1st line* Chemotherapie beim PD-L1 positivem, nicht-vortherapiertem fortgeschrittenem TNBC. Hier spielt allerdings der CPS Score als prädiktiver Marker die entscheidende Rolle. Die Expression von PDL-1 mit einem „Combined Positive Score“ (CPS)  $\geq 10$  zeigte im Pembrolizumab/CTX-Arm (Paclitaxel/nab-Paclitaxel) eine statistisch signifikante Verlängerung des medianen PFS auf 9,7 Monate gegenüber 5,6 Monate bei alleiniger CTX (Carboplatin/Gemcitabin). Eine alleinige PD-L1-Hemmung in späteren *lines* wird aufgrund von niedrigen Ansprechraten nicht empfohlen (Cortes et al., 2020, Winer et al., 2021).

#### PARP-Inhibitoren

Im Falle eines PD-L1 negativen Tumors wird die Kombination von Paclitaxel oder Capecitabin plus Bevacizumab empfohlen, Cisplatin plus Gemcitabin oder Carboplatin mit/ohne nab-Paclitaxel. Liegt bei PD-L1 negativem Tumor eine Mutation im BRCA1/2-Gen vor, wird ohne stattgehabter (neo-)adjuvanter Vortherapie, sowohl die CTX mit/ohne Bevacizumab, als auch Carboplatin empfohlen. Bei Vortherapie mit einer Anthrazyklin/Taxan-basierten CTX werden PARP-Inhibitoren empfohlen (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2021). Diese stellen eine weitere Möglichkeit der zielgerichteten Therapiestrategie dar. PARP Enzyme sorgen für die physiologische DNA-Reparatur während des Zellzyklus, ähnlich den BRCA-Proteinen, die mithilfe

homologer Rekombinationsreparatur DNA-Einzelstrangbrüche ausbessern. Liegt eine Mutation im BRCA-1/2-Gen vor, welches die BRCA-Reparaturenzyme kodiert, versucht die Zelle auf anderen fehlerbehafteten Wegen die Reparaturmechanismen vorzunehmen, was in einer Genomveränderung resultiert und zu Malignomen führt. Durch exogene PARP-Hemmung fallen in der Tumorzelle vermehrt DNA-Schäden an, sodass die Apoptose erzwungen wird. (E.M.A., 2019, Khosravi-Shahi et al., 2017). Der Effekt von PARP-Inhibitoren beim TNBC ohne vorliegende BRCA-Mutation ist Ziel laufender Studien.

Bei PD-L1 positiven Tumoren mit BRCA-1/2-Mutationsnachweis sollte, nach Anthrazyklin/Taxan-Vortherapie, in der *1st line* die PARP-Inhibition oder die Gabe von Pembrolizumab plus CTX erfolgen (E.M.A., 2018, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2021). Olaparib erhielt erst im April 2019 die deutsche Zulassungserweiterung für das fortgeschrittene Her-2/neu-, BRCA-mutierte BC. Talazoparib ist der zweite PARP-Inhibitor, der seit Juni 2019 für den deutschen Markt zugänglich ist (Litton et al., 2018). Die Kombination aus Platinanaloga und PARP-Inhibitoren ist Gegenstand laufender Studien (Cardoso et al., 2020).

#### Sacituzumab Govitecan

Ab der Drittlinien-Behandlung liegt neben alternativen Chemotherapien zusätzlich die mögliche Verabreichung des *antibody drug conjugate* Sacituzumab Govitecan vor (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2021). In der ASCENT-Studie zeigte sich ein Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie. Das mediane PFS lag im Sacituzumab Govitecan-Arm bei 5,6 Monaten (95% KI 4,3-6,3, 166 *events*) und im Chemotherapie-Arm (Wahl des betreuenden Arztes/Ärztin) bei 1,7 Monaten (95% KI, 1,5-2,6; 150 *events*). Dieser *Benefit* ließ sich in allen vordefinierten Subgruppen verzeichnen, darunter u.a. auch Patienten/innen mit mehr als drei Vortherapielinien, PD-L1 Hemmung und Patienten/innen mit Rezeptordiskordanz. Das mediane OS erreichte 12,1 Monate (95% KI, 10,7-14,0) unter Antikörpertherapie und 6,7 Monate (95% KI, 5,8-7,7) unter konventioneller zytostatischer Therapie (Bardia et al., 2021). In Deutschland ist diese Biomarker-unabhängige Therapieoption nun ganz aktuell zugelassen. Diese Fortschritte in der Therapiekonzeptentwicklung zeigen, wie wichtig die Identifikation von neuen Biomarkern für die zukünftige Therapie in der

metastasierten Situation ist. Das neuste Update der AGO Leitlinien von März 2022 festigen diese Algorithmen und bieten eine Richtlinie (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2022).

## 2 Zielsetzung

Aktuelle Zahlen des Robert-Koch-Instituts unterstreichen die Relevanz dieser malignen Erkrankung. Allerdings existieren (inter-)national bislang nur wenige Daten zum Therapiealgorithmus und Krankheitsverlauf des MBC, insbesondere für das fortgeschrittene TNBC, dessen *Outcome* und Prognose weiterhin schlecht ist. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Versorgung aller Patienten/innen mit metastasiertem TNBC zu untersuchen, die in den Jahren 2010 bis 2015 an der Frauenklinik Düsseldorf therapiert wurden. Die Analyse beinhaltet neben patienten- und tumorspezifischen Charakteristika auch jede therapeutische Intervention und ist damit sehr ausführlich gestaltet. Transparente Zahlen bezüglich Therapiemanagement und *Outcome* dieses heterogenen Subtyps könnten helfen, klinikintern und -extern Vergleiche zu ziehen. Dies ist bislang nur wenigen deutschen Zentren möglich. Außerdem ist eine gezielte Datenabfrage zur Vorbereitung auf Studien und Vorstellung klinikinterner Therapieergebnisse im Rahmen von Fortbildungen oder Kongressen möglich. Vor dem Hintergrund der Qualitätssicherung ist diese Methode der Datensammlung äußerst gewinnbringend. Prätherapeutische Untersuchungen *triple* negativer Tumore auf bestimmte, prognostische Biomarker soll jedem/r Patienten/in deutschlandweit ein maßgeschneidertes Therapiekonzept ermöglichen. In der Therapie des metastasierten TNBC sind in den vergangenen Jahren bahnbrechende Fortschritte gemacht worden. Die flächendeckende Testung *triple* negativer Tumore ist ganz aktuell etablierter Standard der fortgeschrittenen Therapie und sollte im klinischen Alltag umgesetzt werden.

## 3 Material und Methoden

Die Daten, auf die sich die vorliegende Arbeit stützt, stammen aus einer retrospektiv erhobenen Kohortenstudie der Frauenklinik Düsseldorf. Mit zwei

weiteren Doktorandinnen gelang im Team die Erhebung einer großen Datenmenge an der Frauenklinik Düsseldorf. Die Analyse und Auswertung der einzelnen Kollektive erfolgte in Eigenleistung.

### **3.1 Patientenkollektiv**

In der Frauenklinik Düsseldorf wurden Datensätze von 392 Patienten/innen mit metastasiertem BC aus den Jahren 2010-2015 erfasst. In die Studie wurden alle Patienten/innen mit histologisch gesichertem invasivem BC ab einem UICC Stadium III eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden alle Patienten/innen mit nicht-invasivem, nicht-metastasiertem BC und/oder fehlendem histologischen Nachweis.

### **3.2 Datenerfassung**

Es wurden sowohl schriftliche, als auch digitale Patientenakten untersucht. Die relevanten Informationen wurden anhand senologischer und gynäkologischer Arztbriefe, aus Protokollen der klinikinternen Tumorkonferenzen und radiologischen und histopathologischen Befunden zusammengetragen. Außerdem wurde nach Therapieende oder bei unklarem Status des/r Patienten/in, der/die weiterbehandelnde Hausarzt/ärztin kontaktiert, um ein mögliches Versterben der Patienten/innen dokumentieren zu können. Die Erstellung der Tabelle und die Eingabe der Daten erfolgte manuell mit der Software Microsoft® Excel® für Mac 2011 (Version 14.7.7). Die Datenbank wurde nach Abschluss der Auswertung pseudonymisiert. Ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Düsseldorf (Studiennummer 5134) zur Nutzung und Auswertung der Daten wurde erteilt.

### **3.3 Aufteilung und statistische Auswertung des Patientenkollektivs**

Das Gesamtkollektiv teilten wir ein nach den bekannten immunhistochemisch definierten Subtypen. Das Kollektiv der Hormonrezeptor positiven Patienten/innen umfasst somit alle ER und PR positiven Patienten/innen, gemäß der Einteilung nach dem Allred-Score oder IRS nach Remmele und Stegner. Ein weiteres Kollektiv umfasst alle MBC mit Her2/neu+ Status wobei ein zweifach positiver Status, erst nach Kontrolle der Überexpression mittels FISH-Testung als Her2/neu+ anerkannt wurde. Das Kollektiv der TNBC schließt alle Patienten/innen

mit einem negativen Hormon- und Her2/neu-Status ein. Alle Patienten/innen, die in die Datenanalyse eingehen, wiesen zwischen 2010-2015 mindestens eine Metastase auf, primär oder sekundär. Entscheidend für die Zuteilung ist der zuletzt nachgewiesene histopathologische Befund. Das vorliegende Kollektiv der TNBC umfasst somit alle metastasierten Patienten/innen mit einem zuletzt nachgewiesenen negativen Hormon- und Her2/neu-Status. Die Daten lassen sich somit hinsichtlich eines möglichen Rezeptorswitches untersuchen. Die Auswertung und Berechnung erfolgte primär über die Filterfunktion spezieller Kriterien in Excel. Wenn nicht anders angegeben, werden die Daten als Häufigkeiten (n), als prozentualer Anteil (%) oder als Zeitraum in Monaten angegeben. Wichtige Endpunkte der Analyse sind das OS und das PFS. Das OS definierten wir als Zeitspanne in Monaten zwischen dem erstmaligen Nachweis einer Metastasierung und dem Tod der Patienten/innen; unabhängig von der Todesursache. Das PFS definierten wir als Zeitspanne in Monaten zwischen dem Beginn einer Therapielinie und der nächsten oder dem Beginn der Therapie und dem Tod des/r Patienten/in. Es ist zu beachten, dass nur Patienten/innen mit erhaltener palliativer Therapie in die Überlebensanalyse eingehen. In Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. phil. nat. Dr. med. habil. Thomas Karn aus dem Fachbereich für translationale Forschung erfolgte die genauere Überlebenszeitanalyse mittels IBM SPSS® *Statistics* (Version 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Vergleiche wurden mithilfe des Log-Rank Testes zum Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  durchgeführt.

### **3.4 Struktur und Inhalt der Datenbank**

Die Datenbank gliedert sich in folgende Hauptbereiche

1. Patientenbezogene Daten
2. Primärtumor
3. Metastasierung
4. Rezidivierung
5. Therapien
6. Zusätzliche Informationen

(s. Anhang 1, Tabelle 1 und 2)

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse metastasiertes Gesamtkollektiv

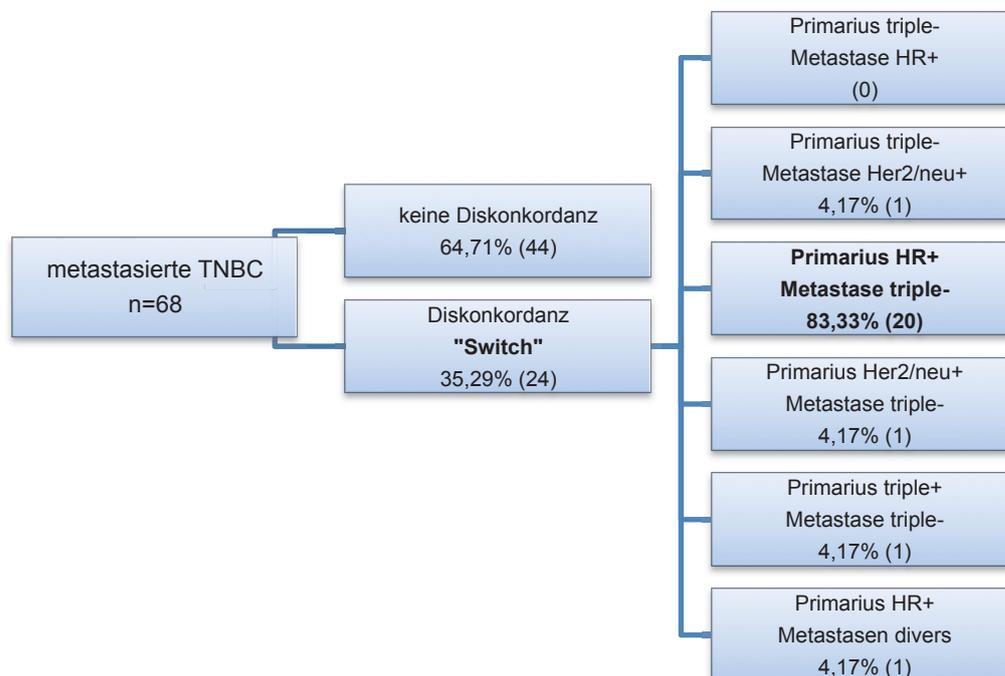
392 Patienten/innen wurden insgesamt in die Datenbank eingepflegt; davon 389 Frauen (99,23%) und drei Männer (0,01%). 77 Patienten/innen (19,64%) waren bei ED prämenopausal, 10 (2,55%) peri- und 299 postmenopausal (76,28%). Bei drei Patienten/innen war der Menopausenstatus unbekannt. Das mittlere Alter bei ED der Patienten/innen betrug 53,1 Jahre (Median 52, 95%KI 51,8-54,4). Insgesamt verstarben 109 Patienten/innen (27,81%) im Alter von 61,08 Jahren (Median 62, Spannweite (R) 28-89; 95%KI 58,55-63,49) im Mittel 28,31 Monate nach MD (Median 19, 95%KI 23,12-34,56). Das mediane OS nach ED des primären BC betrug 85 Monate (95%KI 52,4-117,6). Die 2-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv lag bei 77,74%±2,5% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 52,4±4,2%. 176 Patienten/innen lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes. Bei 107 (27,3%) war kein *Follow-up* bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes möglich. Einen *triple* negativen Primarius wiesen 49 Patienten/innen auf (12,5%). 72 Patienten/innen (18,37%) entwickelten im Krankheitsverlauf einen Rezeptorswitch. 29,59% (n=116) der Patienten/innen im Gesamtkollektiv waren PM. Im weiteren Verlauf entwickelten 23,28% (n=27) von diesen weitere Metastasen. Eine SM zeigten 70,41% (n=276) der Patienten/innen. Am häufigsten metastasierte das invasive BC ins Knochensystem mit 67,86% (n=266), gefolgt von Leber mit 43,62% (n=171) und Lymphsystem mit 34,69% (n=136). Der Zeitraum zwischen ED und sekundärer Metastasierung betrug 82,83 Monate (Median 30, R 6-418, 95%KI 74,1-92,3). 25% der Patienten/innen (n=98) entwickelten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv (Röper, 2019).

### 4.2 Ergebnisse metastasiertes TNBC-Kollektiv

Der folgende Ergebnisteil bezieht sich auf das Kollektiv der metastasierten TNBC. Darunter fallen alle Patienten/innen des Gesamtkollektivs (n=392) mit einer zuletzt nachgewiesenen *triple* negativen Histologie, sei es Primarius, Metastase oder Rezidiv. Insgesamt umfasst das Kollektiv eine Patientenanzahl von n=68. Insgesamt verstarben 37 Patienten/innen (54,41%) sicher bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes, 30,88% der Patienten/innen (n=21) lebten. Bei 14,71% (n=10) der Patienten/innen bestand ein „*lost to follow-up-Status*“. Es lässt sich bis

zum 31.12.2015 keine sichere Aussage bezüglich des Lebensstatus treffen. Grund dafür sind Schwierigkeiten bei der Kontaktaufnahme der niedergelassenen Gynäkologen/innen und Patienten/innen, die das UKD nur zur Zweitmeinung aufgesucht haben und die weitere Therapie wohnortnah durchführen ließen. In die Überlebenszeitanalyse s. *Kapitel Gesamtüberleben* und die Ergebnisse bezüglich der palliativen Therapie s. *Kapitel palliative systemische Therapie* erhalten nur die Patienten/innen Einzug, die auch eine palliative Therapie erhalten haben (n=57).

## Rezeptorswitch

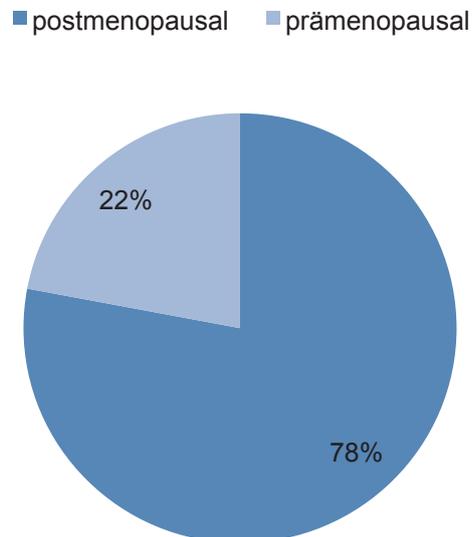


**Abb. 1: Übersicht der Rezeptordiskonkordanzen zwischen Primärtumor und Metastase im Kollektiv der metastasierten TNBC, Angaben in Häufigkeiten () und %**

Im Kollektiv kam es in 35,29% der Fälle (n=24) zu einem Rezeptorswitch zwischen Primärtumor und Metastase/n und dies bei 83,33% (n=20) von einem HR+ Primärtumor zu *triple* negativen Metastasen. Ein *triple* negativer Primarius zeigte nur in einem Fall eine Veränderung des Rezeptorstatus, zu einer HR-/Her2/neu+ Metastase (4,17%). Die restlichen 44 Patienten/innen (64,71%) wiesen eine absolute Konkordanz auf. Insgesamt erhielten 45,45% (n=5) der PM eine Biopsie der Metastase/n und 78,95% (n= 45) der SM eine erste Biopsie. Weitere 29,82% (n= 17) erhielten eine zweite histologische Gewebssicherung, am häufigsten in Form einer Stanzbiopsie. Es wurden 63,24% (n=43) der Patienten/innen extern

und 22,06% (n=15) intern erstdiagnostiziert. Bei 14,71% (n=10) war die Klinik unbekannt.

### Menopausenstatus



**Abb. 2: Menopausenstatus im Kollektiv der metastasierten TNBC in %**

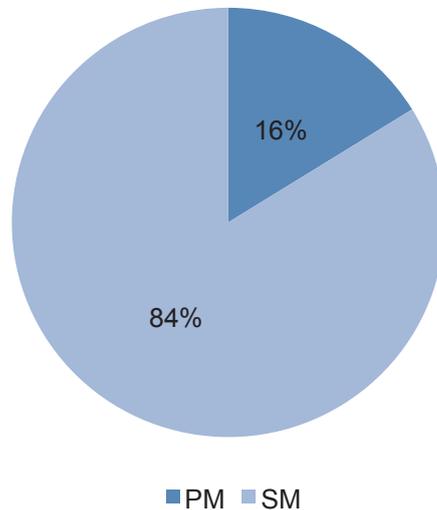
22,05% (n=15) waren bei ED prämenopausal, 77,94% (n=53) postmenopausal. Insgesamt verstarben sechs (40%) der prämenopausalen und 31 (58,5%) der postmenopausalen Patienten/innen. Bei ED waren die Patienten/innen durchschnittlich 54,32 Jahre alt (Median 51, R 31-86; 95%KI 51,25-57,39) und verstarben im Alter von 60,3 Jahren (Median 62, R 39-82; 95%KI 55,34-63,54).

### BRCA Mutation und familiäre Belastung

Eine BRCA-1/2-Mutation konnte bei acht Patienten/innen (11,76%) nachgewiesen werden. Die Dokumentation bezüglich der spezifischen Genmutation war lückenhaft, zumindest bei vier Patienten/innen lag eine BRCA-1 und bei zwei eine BRCA-2-Mutation vor, bei zwei weiteren lag keine Dokumentation vor. Der größte Anteil (62,5%, n=5) war zum Zeitpunkt der ED prämenopausal und im Mittel 41,38 Jahre alt (Median 41, 95%KI 32,41-50,35), die Hälfte war sogar jünger als 40 Jahre. Eine sekundäre Metastasierung entwickelte sich durchschnittlich im Alter von 44,38 Jahren (Median 43, 95%KI 35,29-53,47) und nach einem Zeitraum von 39,57 Monaten nach ED (Median 17, 95%KI 2,15-76,99). 75% (n=6) der Mutationsträger/innen waren zum Ende des Beobachtungszeitraums multipel

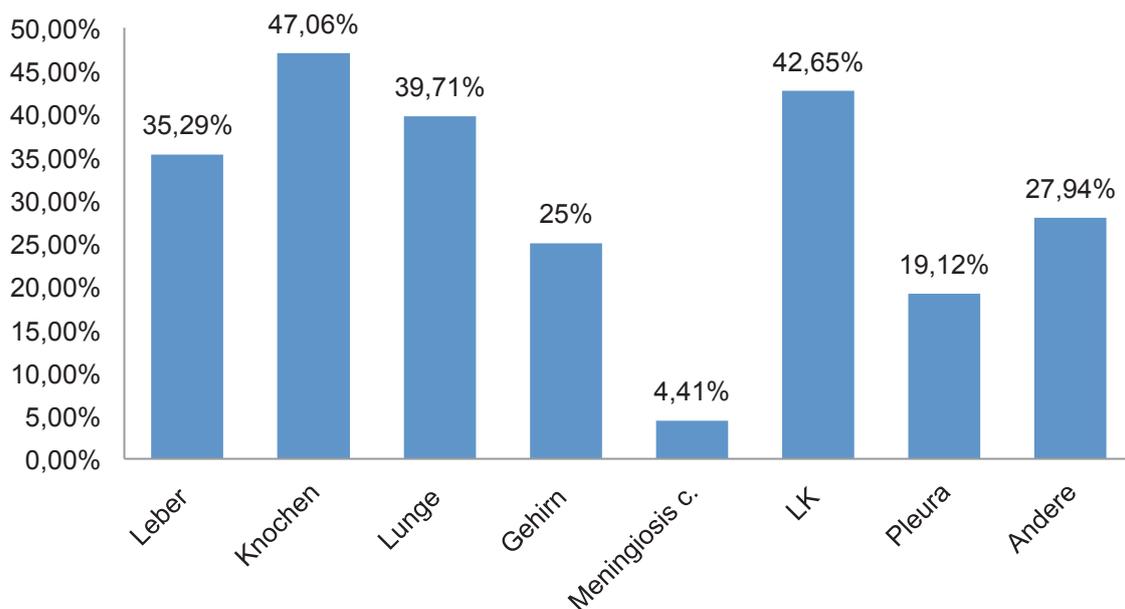
metastasiert und 25% (n=2) bereits verstorben. Abseits der Mutation im BRCA-Gen lag bei 22,05% (n=15) eine familiäre Belastung vor.

### Metastasierung

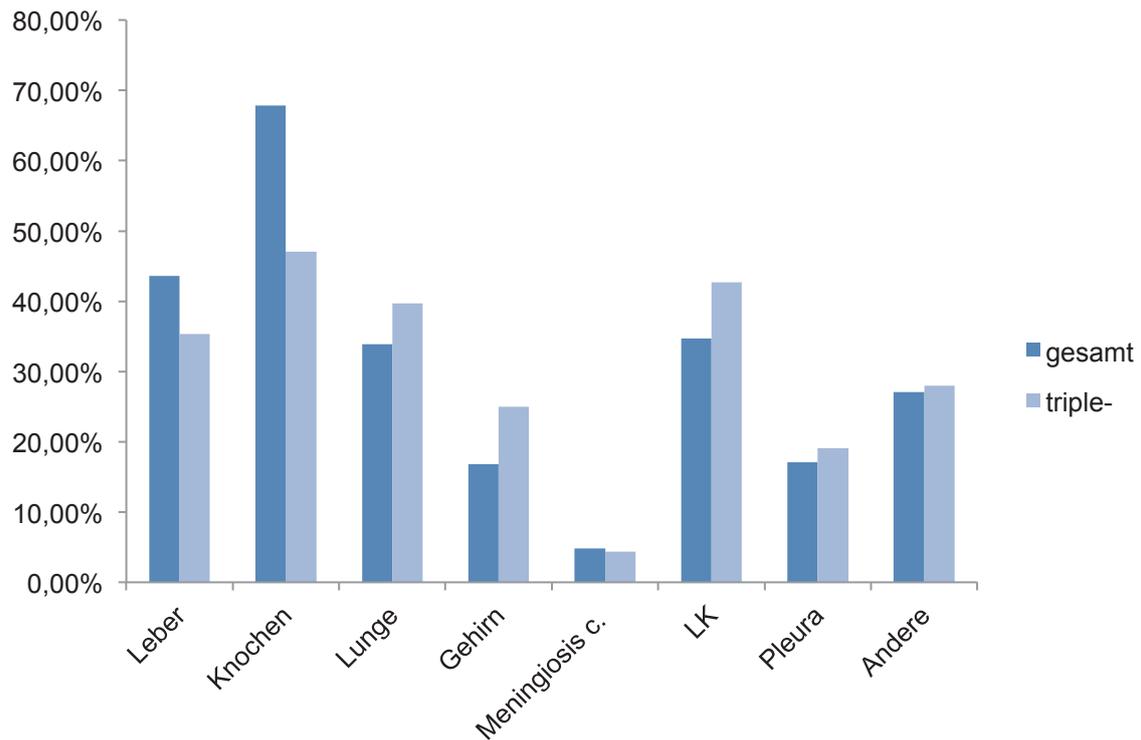


**Abb. 3: Metastasierung im Kollektiv der TNBC SM vs. PM in %**

Bei ED waren elf Patienten/innen (16,18%) primär metastasiert. 45,45% (n=5) dieser PM entwickelten im Verlauf weitere Fernmetastasen. Rein SM zeigten 57 Patienten/innen (83,82%). Bei MD waren die TNBC durchschnittlich 57,32 Jahre alt (Median 59, R 31-87, 95%KI 53,92-60,71).



**Abb. 4: Häufigkeiten der Metastasenlokalisationen der TNBC in % unabhängig von weiteren Lokalisationen**

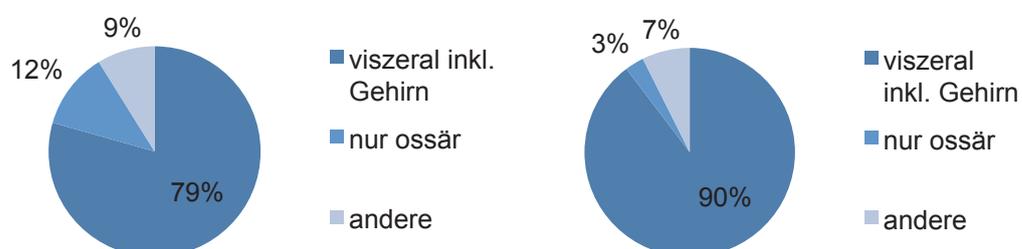


**Abb. 5: Häufigkeiten der Metastasenlokalisationen der TNBC (n=68) vs. Gesamtkollektiv (n=392) in % unabhängig von weiteren Lokalisationen**

Mit 47,06% metastasierte das TNBC am häufigsten in den Knochen gefolgt von Lymphknoten (42,65%), Lunge (39,71%) und Leber (35,29%). 25% entwickelte zerebrale Metastasen. „Andere“ Lokalisationen (27,94%) waren zum größten Teil Weichteilmetastasen und kutane Infiltration. Eine sekundäre Metastasierung wurde durchschnittlich 57,84 Monate (Median 17, 95%KI 40,07-75,62) nach ED diagnostiziert. Alle Patienten/innen mit einer Meningiosis carcinomatosa verstarben während des Beobachtungszeitraums.

Im Gesamtkollektiv (n=392) zeigte sich mit 67,85% (n=266) die häufigste Metastasenbildung im Knochensystem, rund 20% über dem Durchschnitt des TNBC-Kollektivs. Auch hepatische Metastasen bildeten sich im Gesamtkollektiv häufiger mit 43,62% (n=171) vs. 35,29%. Pulmonale und pleurale Filiae entwickelten sich vermehrt im *triple* negativen Kollektiv (33,92% vs. 39,71%; 17,09% vs. 19,12%). Sowohl eine zerebrale (16,83% vs. 25%) als auch eine lymphogene Metastasierung (34,69% vs. 42,65%) trat häufiger unter den TNBC auf. Die Meningiosis carcinomatosa zeigte sich in beiden Kollektiven gering (4,41% und 4,84%).

Bei MD wiesen 45,59% (n=31) der TNBC singuläre und 54,41% (n=37) multipel Metastasen auf, durchschnittlich waren es 1,83 (Median 2) Lokalisationen. 13 Patienten/innen (19,11%) hatten bei ED lediglich eine Metastasenlokalisierung und entwickelten im Verlauf weitere. Unter den multipel Metastasierten lagen am häufigsten zwei Absiedlungen vor mit 38,24% (n=26). Mit 79,41% (n=54) wies der größte Anteil der TNBC bei MD viszerale Fernmetastasen (inkl. Gehirn) auf, gefolgt von rein ossären Metastasen mit 11,76% (n=8). „Andere“ Lokalisationen kamen mit 8,82% (n=6) am seltensten vor. Der Anteil der Patienten/innen mit zerebralen Filiae lag bei 18,52% (n=10), 60% (n=6) verstarben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Sekundäre Absiedlungen in viszerale Kompartimente entwickelten sich im Mittel am schnellsten nach ED: nach 54,22 Monaten (Median 23, 95%KI 34,73-73,71) vs. 76,14 Monaten (Median 17, 95%KI 7,82-144,47) ins Knochensystem. Mit zunehmender Metastasenanzahl stieg die Anzahl der verabreichten Therapielinien, durchschnittlich waren es 2,34 *lines* (Median 2). Im Vergleich dazu erhielten rein singulär Metastasierte lediglich 1,46 *lines* (Median 1). Am Ende des Beobachtungszeitraums wiesen 26,47% (n=18) der TNBC singuläre Metastasen auf. 50 Patienten/innen (73,53%) zeigten mehrere Metastasenlokalisierungen mit überwiegend zwei (23,53%) oder drei Metastasen (25%). Nur ein/e Patient/in präsentierte bereits bei MD sieben Metastasenlokalisierungen und verstarb bis zum Ende des *Follow-up* ohne palliative Therapie. Der größte Anteil zeigte eine viszerale Metastasierung mit 89,71% (n=61), der Anteil der Betroffenen mit zerebralen Filiae lag bei 31,15% (n=19). Ausschließlich ossäre Metastasen lagen mit 2,94% (n=2) selten vor.



**Abb. 6 links: Metastasenlokalisierung der TNBC bei MD**

**Abb. 7 rechts: Metastasenlokalisierung der TNBC am Ende des Beobachtungszeitraums**

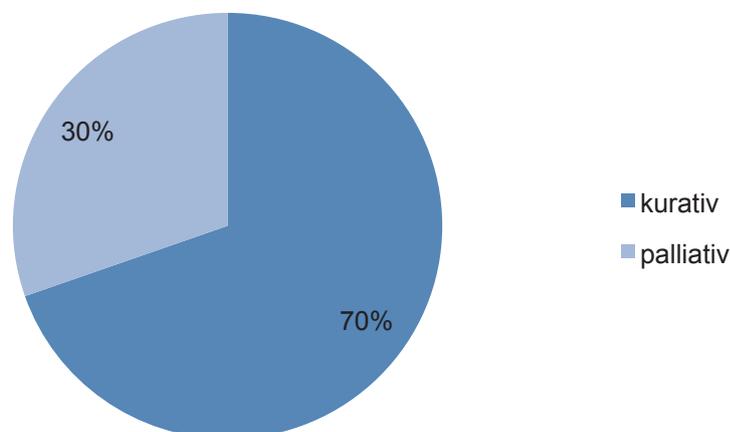
## Allgemeine Therapieoptionen

### *Operative Therapie*

Insgesamt erhielten 91,18% der TNBC eine operative Therapie. In der metastasierten Situation waren es nur 4,41% (n=3) Patienten/innen mit einer operativen Therapie der Brust bei psychosozialer, palliativer Indikation (s. Abbildung 9).

### *Radiotherapie*

Bei 82,35% (n=56) der TNBC wurde eine Bestrahlung durchgeführt. Durchschnittlich erhielt jede/r Patient/in 1,68 (Median 1) Bestrahlungen. Der kurative Ansatz war mehr als doppelt so groß wie der palliative mit 69,64% (n=39) vs. 30,36% (n=17). Rund die Hälfte (48,72%) umfasst die adjuvante Radiatio nach brusterhaltener Therapie (BET). Mit 64,71% (n=11) erfolgte im palliativen Setting am häufigsten die Strahlentherapie im Bereich von Filiae. Rund die Hälfte der einzelnen Metastasenbestrahlungen erfolgte am Knochen (51%), gefolgt von der Ganzhirnbestrahlung (27%).

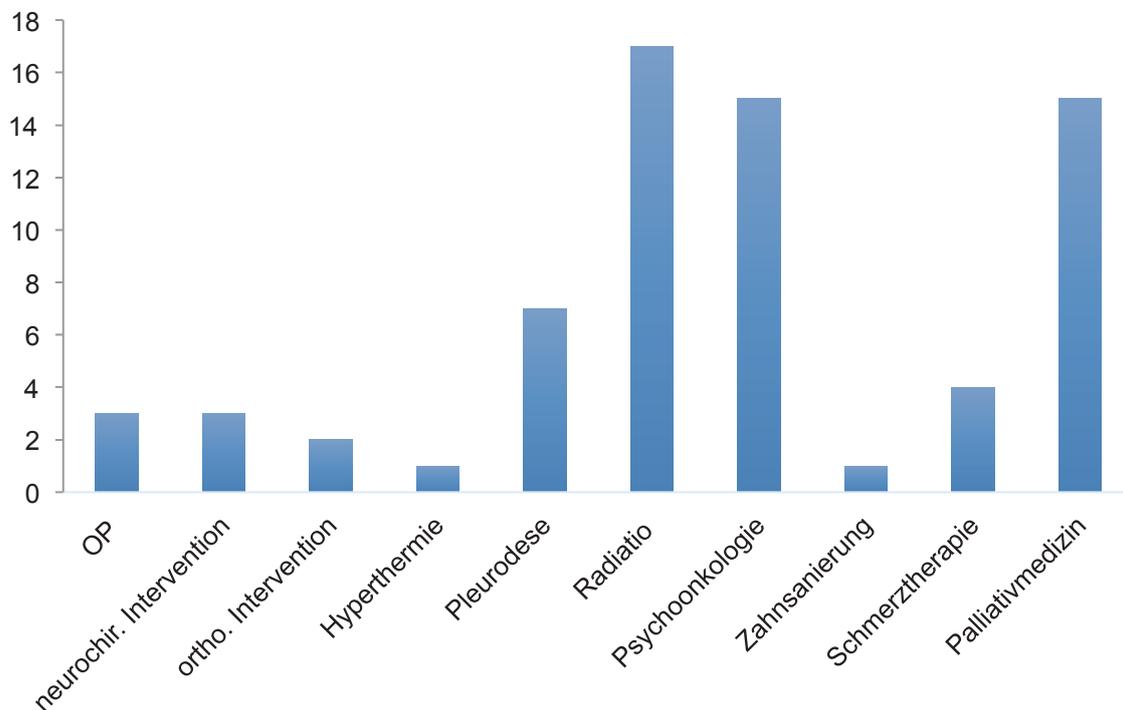


**Abb. 8: Therapieansätze der einzelnen Bestrahlungen im TNBC-Kollektiv**

### *Multimodale Therapie*

Multimodale, interdisziplinäre Therapiekonzepte gehören an der Frauenklinik Düsseldorf zum Therapieangebot bzw. zur Empfehlung. Am häufigsten erfolgte in der metastasierten Situation die palliative Bestrahlung, sowie die psychoonkologische Beratung und Mitbetreuung durch die Kollegen/innen der palliativen Medizin. Unter neurochirurgische Interventionen fielen zumeist

Resektionen solitärer Hirnmetastasen. Bei den Kollegen/innen der Orthopädie erfolgte die operative Stabilisierung instabiler und pathologischer Frakturen.



**Abb. 9: Häufigkeit multimodaler Therapiekonzepte in der metastasierten Situation, außer Systemtherapien**

*Patienten/innen ohne palliatives Therapiekonzept*

16,18% (n=11) der metastasierten TNBC-Patienten/innen erhielten keine palliative Therapie. Sieben Patienten/innen lehnten insgesamt eine Therapie ab, zwei Patienten/innen verstarben vor Therapiebeginn, bei zwei weiteren Patienten/innen erfolgte die Vorstellung im UKD lediglich zur Zweitmeinung und die Weiterbetreuung extern. Insgesamt verstarben rund die Hälfte dieser Patienten/innen (54,55%, n=6) im mittleren Alter von 65,67 Jahren (Median 67, 95%KI 54,99-76,35) bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

## Palliative systemische Therapie

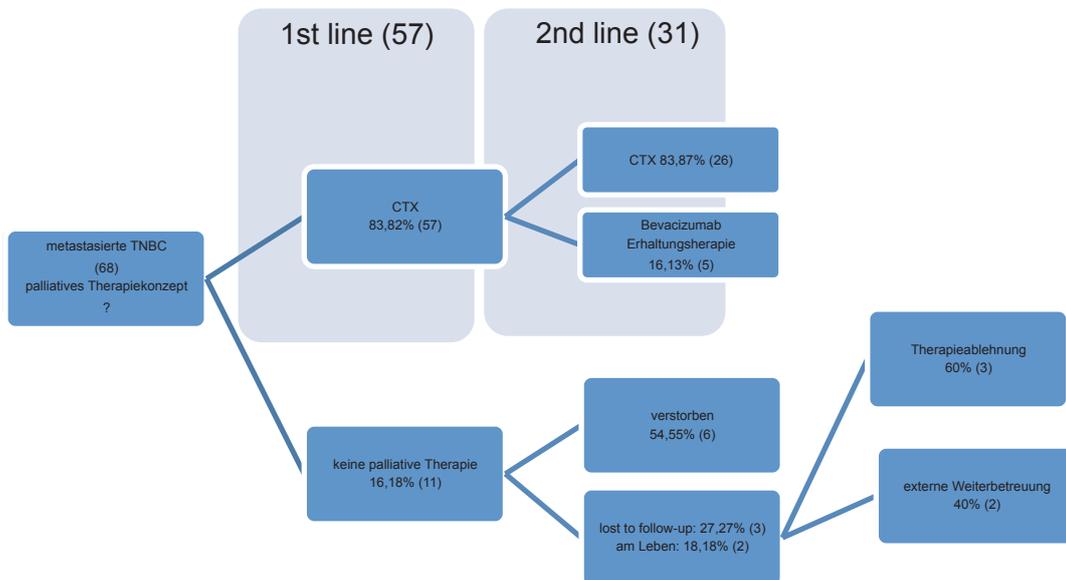


Abb. 10: palliativer Therapiealgorithmus der 1st und 2nd line und mögliches Follow-up der Patienten/innen ohne palliative Therapie, Angaben in % und Anzahl in ( )

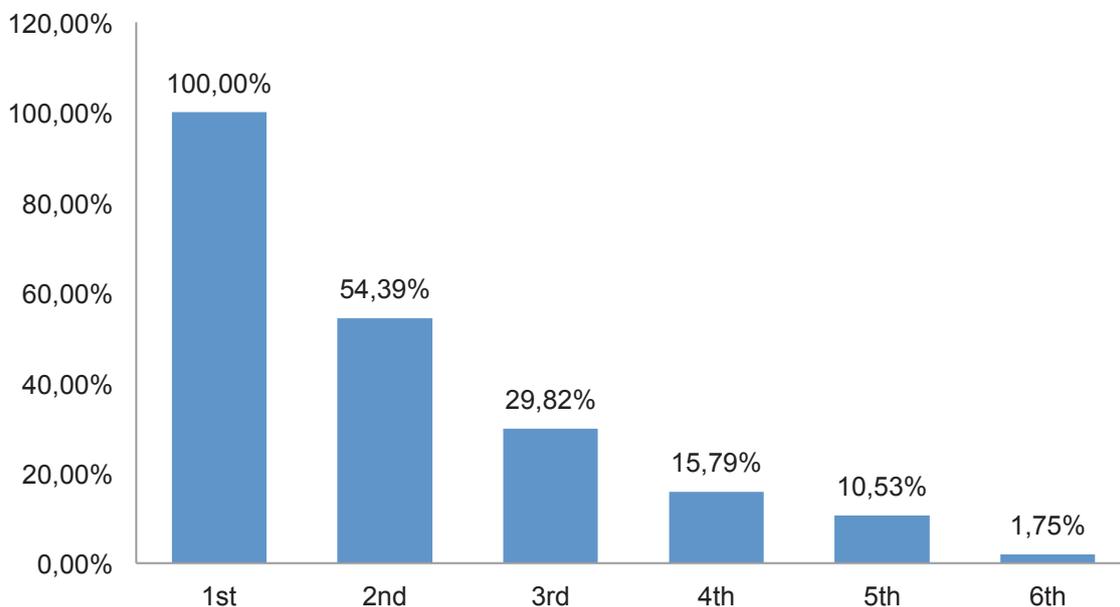
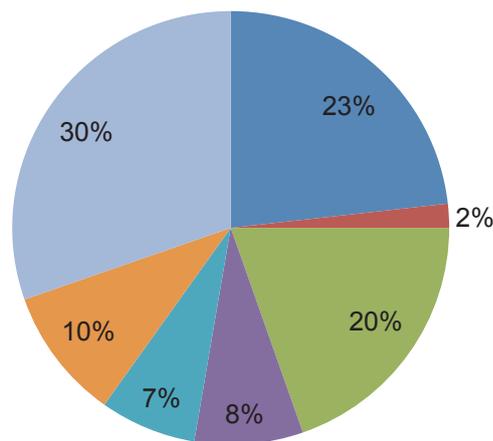


Abb. 11: Anteil der Patienten/innen mit erhaltener palliativer Therapie in den einzelnen lines in %

57 metastasierte TNBC Patienten/innen erhielten eine palliative systemische Therapie und somit eine 1st line (100%). Insgesamt erfolgte die Gabe von sechs lines, wobei nur ein/e Patient/in bis zur 6th line überlebte. Im Mittel erhielt jede/r

Patient/in 1,96 *lines* mit einer CTX und 0,58 *lines* mit Bevacizumab. Insgesamt wurden in der palliativen Situation mit 30% am häufigsten unterschiedliche CTX inklusive Kombinationschemotherapien (nachfolgend als „Andere“ bezeichnet), verabreicht; darauf folgend Taxane und Capecitabin mit 23% und 20%; gefolgt von Eribulin, Anthrazyklinen und Vinorelbin (absteigend 10%, 8%, 7%).

■ Taxane ■ Platinsalze ■ Capecitabine ■ Anthrazykline ■ Vinorelbin ■ Eribulin ■ Andere



**Abb. 12: Palliatives Therapiekonzept: einzelne Chemotherapien über alle *lines* „Andere“ inklusive Kombinationschemotherapien**

Der Gebrauch von Taxanen erfolgte vorwiegend in der *1st-4th line*. Capecitabin wurde über alle *lines* hinweg eingenommen. Lediglich ein/e Patient/in erhielt es in der *6th line*. Das Zytostatikum Eribulin wurde überwiegend in der *2nd line* verabreicht. In der *1st line* erhielten alle Patienten/innen eine CTX, 38,6% (n=22) eine Therapie mit Bevacizumab und 36,84% (n=21) eine knochenstimulierende Therapie. Monochemotherapeutisch wurden überwiegend Taxane verabreicht (28,07%, n=16), in den meisten Fällen Paclitaxel mit 24,56%. Rund 75% (n=12) der Patienten/innen verstarben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Am zweithäufigsten erfolgte der Einsatz von Capecitabin mit 21,05% (n=12). 25% (n=3) der Patienten/innen verstarben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Die Gabe des Angiogenesehemmers erfolgte stets in Kombination mit einem Zytostatikum. Die gängigste Kombination war ein Taxan plus Bevacizumab mit 59,01% (n=13), zumeist Paclitaxel (92,31%, n=12); gefolgt von einer Kombinationschemotherapie mit 22,73% (n=5), in den meisten Fällen platinhaltig: Carboplatin/Gemcitabin plus Bevacizumab (60%, n=3). Die gemeinsame Gabe

von Bevacizumab und Capecitabin erfolgte bei 13,6% (n=3). Bevacizumab und ein Platinsalz wurden nur selten kombiniert (4,54%, n=1).

Eine *2nd line* erhielten 54,39% (n=31). 45,61% (n=26) erhielten somit nur einen Therapieansatz innerhalb der *1st line*. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verstarben 46,15% (n=12) dieser Patienten/innen, neun (34,61%) waren am Leben und bei fünf (19,23%) ließ sich nur ein unklarer Lebensstatus dokumentieren. 26,92% (n=7) entschieden sich für einen vorzeitigen Therapieabbruch, sieben weitere stellten sich lediglich zur Zweitmeinung im UKD vor, ein *Follow-up* war nicht möglich. Damit verbleiben 46,15% (n=12) der Patienten/innen mit einem unklaren Therapiealgorithmus bei nicht möglichem *Follow-up*. Innerhalb der *2nd line* erhielten 83,87% (n=26) eine CTX und rund die Hälfte erhielt Knochenstimulanzen (51,61%, n=16). Bevacizumab wurde in 29,03% (n=9) der Fälle verabreicht. In vier Fällen wurde die Therapie mit dem Angiogenesehemmer in Kombination mit einer Chemotherapie durchgeführt, die eine Hälfte mit Paclitaxel und die andere gemeinsam mit Capecitabin. 16,13% (n=5) erhielten eine Erhaltungstherapie bis zur Progression.

Eine *3rd line* wurde bei 29,82% (n=17) durchgeführt. Hier erhielten wiederum 76,47% (n=13) eine CTX, 17,65% (n=3) eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und in einem Fall den PARP-Inhibitor Talazoparib. Ab der *4th line* mit insgesamt neun Patienten/innen (15,79%) erhielten alle Patienten/innen eine CTX. Zusammenfassend wurde in der palliativen Situation keine Gabe eines Tyrosinkinaseinhibitors dokumentiert.

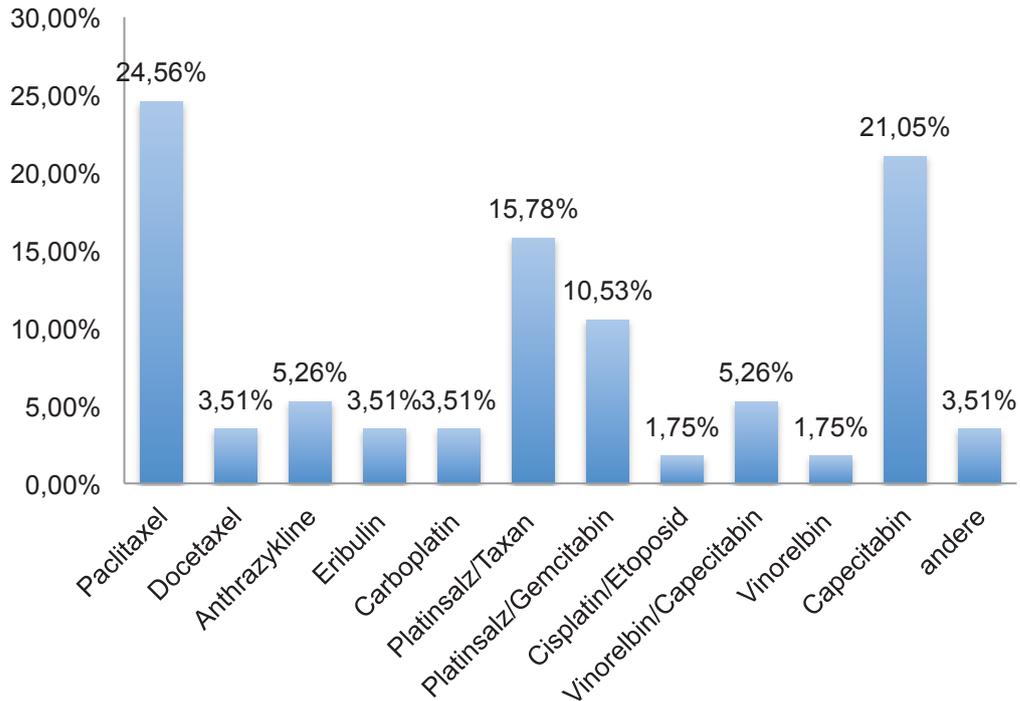
	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
<b>Anzahl</b>	57	31	17	9	6	1
	100%	54,39%	29,82%	15,79%	10,53%	1,75%
<b>CTX</b>	57	26	13	9	6	1
	100%	83,87%	76,47%	100%	100%	100%
<b>Bevacizumab</b>	22	9	3	2	0	0
	38,6%	29,03%	17,65%	22,22%		
<b>Bevacizumab Erhaltungstherapie</b>	0	5	3	0	0	0
		16,13%	17,65%			
<b>Knochenstimulanzen</b>	21	16	7	6	4	0
	36,84%	51,61%	41,18%	66,67%	66,67%	

<b>PARP-Inhibitor</b>	0	0	1	0	0	0
			5,88%			
<b>Verstorben</b>	31	19	12	6	5	1
	54,39%	61,29%	70,59%	66,67%	83,33%	100%
<b>PFS</b>	5,39	5,53	5,25	6	1,6	2
	(KI 3,79-6,98)	(KI 2,22-8,83)	(KI 2,68-7,82)	(KI 1,92-10,08)	(KI 1,12-2,08)	
	Median 5	Median 2	Median 3,5	Median 4,5	Median 2	

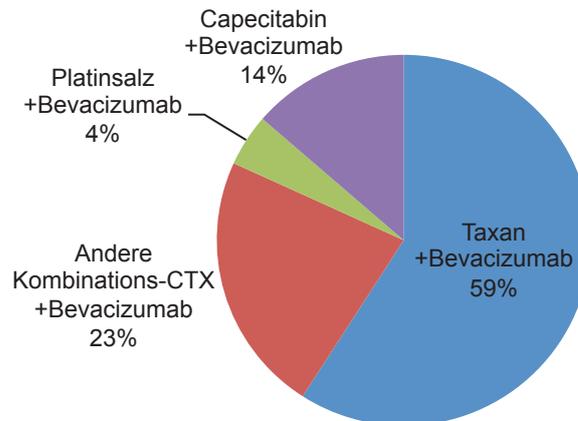
**Tabelle 2: Übersicht aller *lines* mit verabreichten medikamentösen Systemtherapien, Zeitangaben in Monaten  
KI: 95% Konfidenzintervall**

	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
<b>Taxane</b>	16	4	3	3	0	0
	28,07%	12,9%	17,65%	33,33%		
<b>Anthrazykline</b>	3	2	2	1	1	0
	5,26%	6,45%	11,76%	11,11%	16,67%	
<b>Eribulin</b>	2	6	0	2	1	0
	3,51%	19,35%		22,22%	16,67%	
<b>Vinorelbin</b>	1	3	3	1	0	0
	1,75%	9,68%	17,65%	11,11%		
<b>Capecitabin</b>	12	5	1	2	1	1
	21,05%	16,13%	5,88%	22,22%	16,67%	100%
<b>Platinsalze</b>	2	0	0	0	0	0
	3,51%					
<b>Andere*</b>	21	6	4	0	3	0
	36,84%	19,35%	23,53%		50%	

**Tabelle 3: Übersicht der verschiedenen Chemotherapien über alle *lines*  
\*Inklusive Kombinationschemotherapien**



**Abb. 13: verabreichte Chemotherapien in der 1st line Therapie in %**  
**Wenn nur ein CTX angegeben dann als Monotherapie verabreicht**



**Abb. 14: Übersicht Therapie mit Bevacizumab in der 1st line**

#### *Knochenstimulanzen*

Insgesamt wurden 42,11% (n=24) der Patienten/innen mit Knochenstimulanzen therapiert, durchschnittlich erhielt jede/r Patient/in 0,92 *lines*. 70,83% (n=17) wiesen histologisch gesicherte Knochenmetastasen auf. In der Mehrzahl der Fälle wurden über alle *lines* hinweg Bisphosphonate verabreicht (52,63%, n=30 vs. 43,86%, n=25). Ab der 3rd *line* stieg der Anteil der mit Denosumab Therapierten deutlich an. Am häufigsten wurde der RANKL-Inhibitor in der 4th *line* verabreicht. In der 6th *line* erfolgte keine knochenstimulierende Therapie. 57,89% (n=33) der

TNBC erhielten keine Knochenstimulanzen, wobei 21,21% (n=7) der Patienten/innen ab MD ossäre Metastasen aufwiesen: zwei Patienten/innen lehnten eine Therapie ab, vier verstarben rasch nach MD nach durchschnittlich 1,25 Monaten (95%KI nicht anzugeben) und ein/e weitere/r Patient/in stellte sich alleinig zur Zweitmeinung im UKD vor, ein weiteres *Follow-up* war nicht möglich.

Gesamtüberleben

#### *Patientenbezogene Daten*

Das mediane OS der deskriptiven Datenanalyse unter den verstorbenen TNBC (n=31) lag bei zwölf Monaten. Die Kaplan-Meyer Analyse aller Patienten/innen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums zeigt einen medianen Schätzer für das OS von 20 Monaten (95%KI 12,16-27,84). Die 1-Jahresüberlebensrate nach MD lag bei 63,1%±7,4%. Nach zwei Jahren waren noch 38,5%±8,2% der Patienten/innen am Leben. Die 5-Jahres-Überlebensrate lässt sich aufgrund der kleinen Fallzahl des Kollektivs nicht bestimmen. Den Menopausenstatus betreffend zeigte sich unter den prämenopausalen Patienten/innen ein medianes OS von 16 Monaten (95%KI 1,92-30,08). Die 1-Jahresüberlebensrate betrug 36,9%±19%, die Überlebensrate nach 24 Monaten ließ sich bei kleinem Subkollektiv nicht berechnen. Postmenopausale TNBC-Patienten/innen zeigten ein medianes OS von 22 Monaten (95%KI 15,86-28,14). Die 1-Jahresüberlebensrate lag bei 65,2%±8,2%, die 2-Jahresüberlebensrate bei 39,8%±9%. Das mediane OS der PM betrug 22 Monate (95%KI 12,4-31,6), das der SM 18 Monate (95%KI 7,36-28,64). Primär metastasierte TNBC erreichten eine 1-Jahresüberlebensrate von 83,3%±15,2%. Zwei Jahre nach MD lebten rund ein Drittel mit 33,3%±19,2%. Unter den SM lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 51,3%±8,7% und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 36%±8,9%. Lag eine BRCA-1/2-Mutation vor, zeigte sich ein medianes OS von 43 Monaten, wobei nur ein/e Patient/in in die Analyse mit einging. Es zeigte sich insgesamt kein signifikanter Unterschied im Überleben der einzelnen Subkollektive der TNBC.

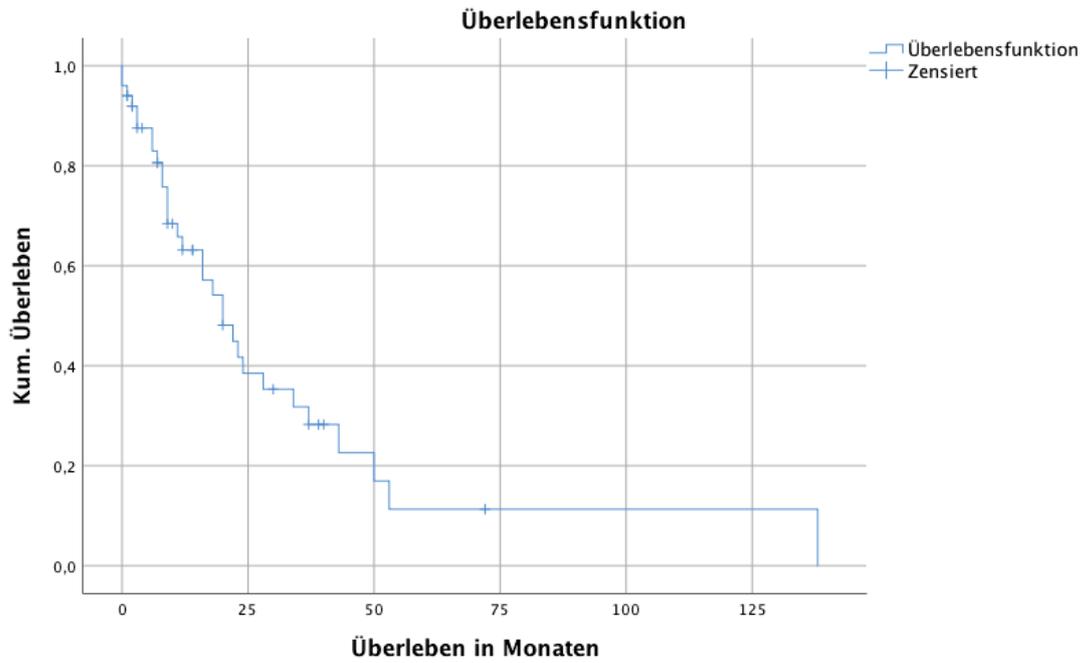


Abb. 15: Kaplan-Meyer-Analyse der metastasierten TNBC von MD bis Ende *Follow-Up*

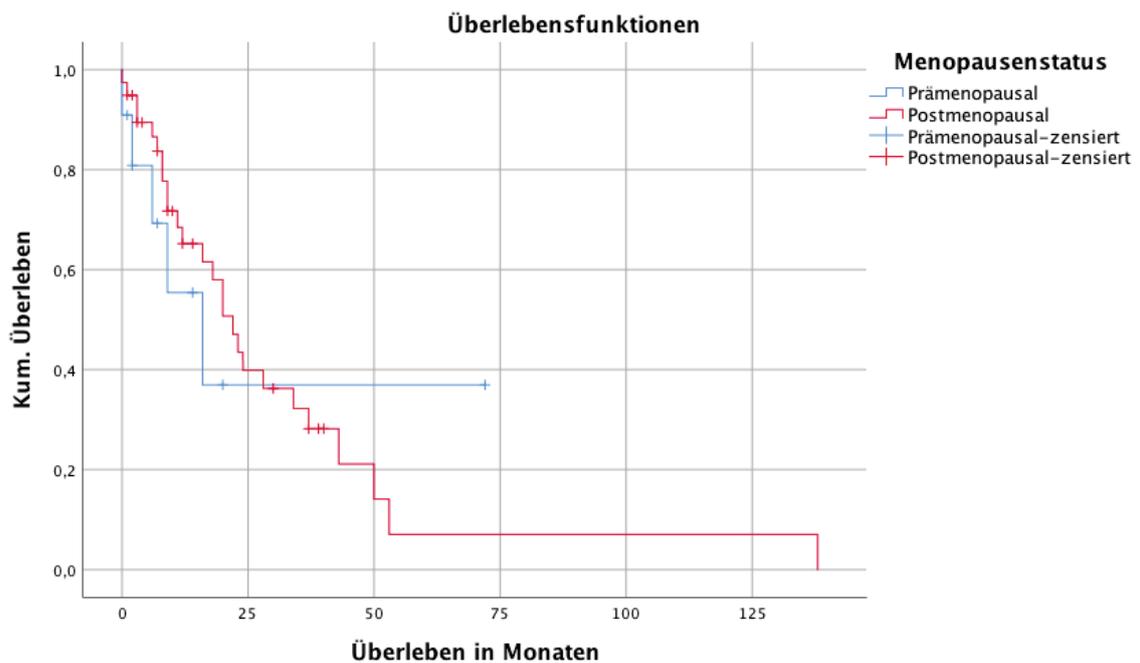
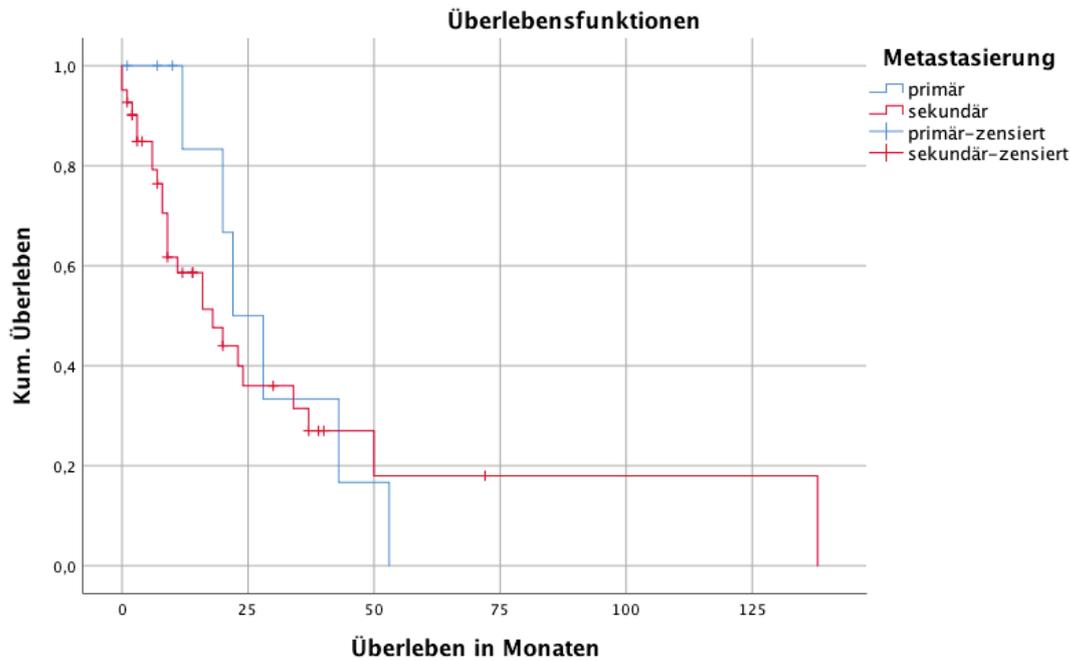


Abb. 16: Kaplan-Meyer-Analyse der metastasierten TNBC von MD bis Ende *Follow-Up* unterteilt in Menopausenstatus



**Abb. 17: Kaplan-Meier-Analyse der metastasierten TNBC von MD bis Ende *Follow-Up* unterteilt in Zeitpunkt der Metastasierung**

#### *Metastasierung*

Das mediane OS multipel metastasierter Patienten/innen lag bei 20 Monaten (95%KI 10,17-29,84); unter den singulär Metastasierten lag es bei 24 Monaten (95%KI 13,73-34,25). Rein ossär Metastasierte zeigten mit einem medianen OS von 138 Monaten (95%KI nicht anzugeben) das längste Überleben nach MD. Patienten/innen mit viszeralen (inkl. Gehirn) Filiae lebten im Median 18 Monate ab MD (95%KI 9,41-26,59). Patienten/innen mit „Anderen“ Lokalisationen erreichten ein OS von 23 Monaten (95%KI nicht anzugeben). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den einzelnen Subkollektiven mit  $p=0,101$  und  $p=0,229$ .

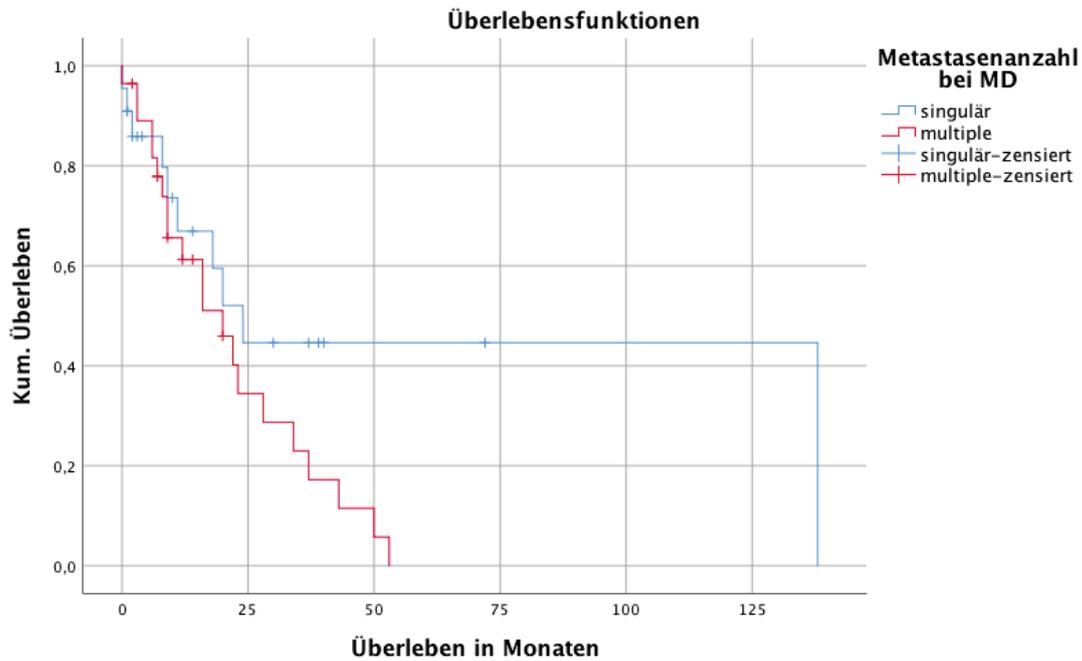


Abb. 18: Kaplan-Meier-Analyse der metastasierten TNBC von MD bis Ende *Follow-Up* unterteilt in Metastasenanzahl zum Zeitpunkt der Metastasierung

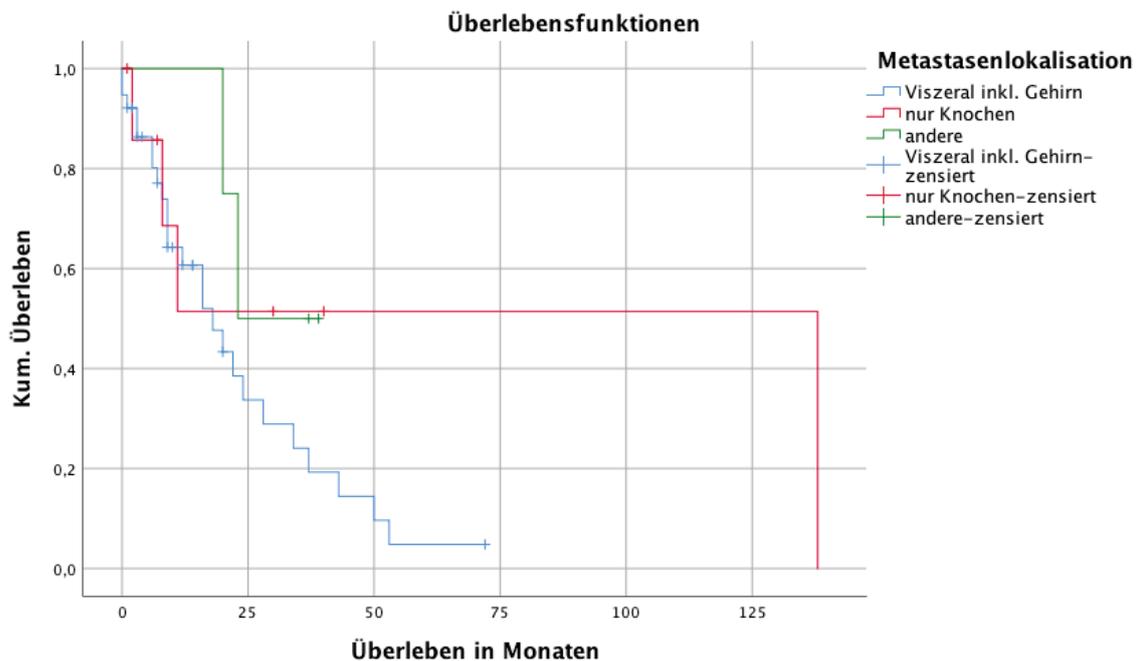


Abb. 19: Kaplan-Meier-Analyse der metastasierten TNBC von MD bis Ende *Follow-Up* unterteilt in Metastasenlokalisierung zum Zeitpunkt der Metastasierung

### Therapie

Über alle Therapielinien hinweg zeigte sich ein PFS von vier Monaten (95%KI 2,8-5,2) ab Beginn der palliativen Therapie. Das längste mediane PFS wurde in der *1st line* erfasst mit fünf Monaten. In die Datenanalyse gehen 31 Patienten/innen ein; gefolgt von der *4th* mit 4,5 Monaten (sechs Patienten/innen) und der *3rd line*

mit 3,5 Monaten (zwölf Patienten/innen). Die 5<sup>th</sup> und 6<sup>th</sup> line zeigten das kürzeste mediane PFS mit zwei Monaten, es wurden fünf Patienten/innen in der 5<sup>th</sup> line und lediglich ein/e Patient/in in der 6<sup>th</sup> line in die Analyse mit eingeschlossen. Die Kombination aus dem zusätzlichen Antikörper Bevacizumab zur konventionellen CTX in der 1<sup>st</sup> line ergab im TNBC-Kollektiv ein medianes PFS von fünf Monaten (13 Patienten/innen), es handelt sich dabei um eine substanzunabhängige Analyse. Bei der alleinigen Gabe von CTX konnte ein medianes PFS von vier Monaten berechnet werden (18 Patienten/innen).

## 5 Diskussion

### 5.1 Einleitung

Die vorliegende deskriptive Datenanalyse präsentiert Ergebnisse von insgesamt 68 *triple* negativ metastasierten Patienten/innen, die an der Frauenklinik Düsseldorf zwischen 2010-2015 therapiert wurden. Es konnten Ergebnisse bezüglich Patientencharakteristika, Therapie, Verlauf und *Outcome* der Erkrankung ausgewertet werden. Insgesamt wurde ein Kollektiv von 392 MBC Patienten/innen zusammengetragen.

Prognose und *Outcome* sind bei diesem aggressiven Subtyp weiterhin schlecht (Dent et al., 2007, Khosravi-Shahi et al., 2017, Lin et al., 2008, Zeichner et al., 2016, Mersin et al., 2008) und standardisierte Therapieempfehlungen in der metastasierten Situation sind im Wandel (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020, Cardoso et al., 2020, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2021). Vor allem fehlen etablierte prädiktive Marker in der metastasierten Situation, die im Klinikalltag das Therapieregime bestimmen.

Umso wichtiger ist es daher, „Real-World Daten“ zusammenzutragen und auszuwerten mit dem Ziel, metastasierten TNBC Patienten/innen zukünftig eine optimale, individualisierte Therapie zu garantieren. An diesem Vorhaben beteiligen sich in Deutschland bereits das PRAEGNANT Netzwerk und die klinische Tumorregisterplattform OPAL unter der Führung des unabhängigen klinischen Forschungsinstituts iOMEDICO, die sich der Arbeit der TMK-Group (Tumour

Registry Breast Cancer) anschließt (Fietz et al., 2017). Auch in Frankreich leistet die Arbeitsgruppe von *Pérol et al.* einen Beitrag zur Etablierung einer landesweiten Datenbank für das fortgeschrittene BC (Pérol et al., 2019).

## 5.2 Patientenbezogene Daten

Ausgehend vom Gesamtkollektiv wiesen 12,5% (n=49) der MBC einen *triple* negativen Primärtumor auf. Dieses Ergebnis lässt sich gut mit den bislang dokumentierten Daten zu Subtyp-Inzidenzen vereinbaren (Bonotto et al., 2014, Kumar and Aggarwal, 2016, Dent et al., 2007, Pérol et al., 2019).

Betrachtet man die Altersverteilung unter den TNBC, zeigt sich auch hier eine Übereinstimmung mit der Vergleichsliteratur. Metastasierte TNBC Patienten/innen in Düsseldorf sind im Median bei ED 51 Jahre und bei MD 59 Jahre alt. Vergleichbare Kollektive zeigten ein medianes Alter bei ED zwischen 46-51 Jahren (Lin et al., 2008, Seah et al., 2014, Kassam et al., 2009). Andere Studien präsentierten Ergebnisse von 53-56,9 Jahren bei ED (Dent et al., 2007, Fietz et al., 2017). Betrachtet man die einzelnen Kollektive genau, fällt auf, dass rund die Hälfte der 44 TNBC Patienten/innen im Kollektiv von *Seah et al.* prämenopausal waren; im Gegensatz zu rund 22% (n=15) *triple* negativen, prämenopausalen Patienten/innen in Düsseldorf. *Dent et al.* und *Fietz et al.* untersuchten Datensätze von bis zu knapp 1600 Patienten/innen im Vergleich zu 68 Patienten/innen in Düsseldorf. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass ein großer Anteil im metastasierten TNBC Kollektiv bei ED einen HR+ Primarius aufwies und erst im Verlauf *triple* negative Metastasen entwickelte (29,41%, n=20). HR+ Patienten/innen sind durchschnittlich älter bei ED im Vergleich zu anderen Subtypen mit im Median 56,4-60,1 Jahren (Chang et al., 2003, Fietz et al., 2017). Unter Beachtung der unterschiedlich großen selektierten Fallgruppen fügen sich die Düsseldorfer Daten bezüglich der Altersverteilung somit gut in die vorliegende Literatur ein.

Bei Betrachtung der Rezeptorstatusveränderungen im Krankheitsverlauf der Düsseldorfer Patienten/innen, wird eine deutliche Tendenz von HR+ Primarius zu *triple* negativer Metastase deutlich. Ausgehend vom Düsseldorfer Gesamtkollektiv zeigten 15,5% (n=38) der Patienten/innen mit einem HR+ Primärtumor einen Rezeptorswitch und wiederum 63,1% (n=24) von diesen zu einer *triple* negativen Metastase. Von 49 Patienten/innen mit einem *triple* negativen Primärtumor kam es

lediglich bei 12,24% (n=6) zu einem Switch und hier nur bei wiederum drei (50%) zu einer HR+ Metastase. Im vorliegenden TNBC-Kollektiv ist die Rezeptordiskonkordanzrate mit 35,29% (n=24) deutlich höher, mit dem größten Anteil von HR+ Primarius zu *triple negativer* Metastase. Zusammenfassend besteht also eher die Tendenz, aus einem primär hormonsensitiven Tumor einen HR negativen Status zu entwickeln, als vice versa. Diese Tendenz der Veränderung vor allem bezüglich des PR-Rezeptors zeichnet sich auch in der Literatur ab und konnte bereits durch *Hoefnagel, Curtit und Thompson et al.* beobachtet werden (Hoefnagel et al., 2010, Curtit et al., 2013, Thompson et al., 2010, Chen et al., 2020).

Neuste Ergebnisse der ASCENT Studie mit 529 *triple* negativ metastasierten Frauen ergaben mitunter eine Diskonkordanzrate von circa 30% von einem zunächst nicht *triple* negativen Primarius zu *triple* negativen Metastasen, wobei die genauere Differenzierung nicht Teil der Studienergebnisse war (Bardia et al., 2021). Die Arbeitsgruppe *Curtit et al.* mit 235 histologisch gesicherten MBC kam auf eine Rate von 42% (Curtit et al., 2013). Im Gegensatz dazu untersuchten *Gong et al.* in einem Kollektiv von 226 Frauen mit MBC den Hormonrezeptorstatus in Primärtumor und Metastase und präsentierten wiederum Konkordanzen von über 90% (92,5%, n=210) (Gong et al., 2011).

Das Phänomen des Rezeptorswitches zwischen Primarius und Metastase ist schon seit den späten 1970er Jahren bekannt, weist allerdings eine große Variabilität auf (Rosen et al., 1977, Chen et al., 2020). Es sollte daher stets eine genaue Betrachtung der Analysen bezüglich Rezeptordiskonkordanzen erfolgen. Auch in den o.g. Vergleichsstudien sollten die unterschiedlich großen und selektierten Fallgruppen genannt werden, welche die abweichenden Ergebnisse begründen. Abgesehen vom retrospektiven Charakter wurden Patienten/innen mit bestimmten Metastasenlokalisationen (häufig Hirn- und Knochenmetastasen) teilweise ausgeschlossen und Patienten/innen mit ipsilateralen Lymphknotenmetastasen oder lokoregionären Rezidiven eingeschlossen, was zu einer Verzerrung bezüglich der Metastasen-Tumorbiologie führen kann. Außerdem führen gepoolte Analysen häufig zu falsch hohen Ergebnissen. Die Fachgruppe um *Chen et al.* unterstreicht aufgrund dessen ihre Ergebnisse, die aus nur einem klinischen Center stammen (Chen et al., 2020). Weiterhin kann es durch unterschiedliche labortechnische Gewebeuntersuchungen und vor allem aufgrund

von Unterschieden der Gewebebeschaffenheit (Stanzbiopsie, Punchbiopsie, offene Gewebeprobe) zu einem Bias kommen. *Pusztai et al.* weisen in ihrem ‚*The Oncologist*‘ Artikel von 2010 auf die unterschiedlichen Faktoren hin, die einen Rezeptorswitch begründen könnten und machen zusätzlich zum „echten Switch“, auf Fehler bei der Biopsieentnahme und fehlender Testreproduzierbarkeit aufmerksam (Pusztai et al., 2010). Es wird weiterhin diskutiert, ob ein histologisch nachgewiesener Rezeptorswitch gleich mit einer Veränderung der Tumorbiologie einhergeht. Trotz alledem ist die klinische Relevanz eindeutig und es besteht die Empfehlung der erneuten Metastasen-Biopsie, sowie Untersuchung des Rezeptorstatus, welche im Bezug auf das weitere Therapieregime äußerst wichtig ist (Untch et al., 2016, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2020). Die langfristige Betreuung des/r Patienten/in in einem interdisziplinären Brustzentrum und die Durchführung pathologischer Untersuchungen durch ein Institut ist anzustreben (Cardoso et al., 2020).

Dass sich unter den Patienten/innen mit *triple* negativem Phänotyp gehäuft BRCA-1/2-Mutationsträger/innen befinden ist bereits Konsens (Comen et al., 2011, Billar et al., 2010, Atchley et al., 2008). Unter unselektierten *triple* negativen Patienten/innen weisen 11-18% eine Keimbahnmutation im BRCA-Gen auf (Couch et al., 2015, Hahnen et al., 2017, Fasching et al., 2018b). Vor allem unter jungen TNBC Patienten/innen mit Tumoren höheren Grades besteht die höchste Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine Mutation im BRCA-Gen (Lakhani et al., 2002, Atchley et al., 2008, Couch et al., 2015, Fasching et al., 2018b). Erste Ergebnisse aus dem PRAEGNANT-Netzwerk aus 2018 von über 1.462 Patienten/innen ergaben eine erhöhte Rate an Brustkrebs spezifischen Genen unter metastasierten BC mit 8,4% (n=123) und mit 12,4% zumeist unter den TNBC. Subtypspezifisch konnte unter den fortgeschrittenen TNBC mit 9,5% am häufigsten eine Mutation im BRCA1/2-Gen detektiert werden. Zum Vergleich lag die Rate beim Luminal-A-Typ bei 4,4%, beim Luminal-B-Typ bei 4,7% und beim Her2neu/+-Typ bei nur 2,6%. Außerdem konnte gezeigt werden, dass unter MBC mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation weitaus häufiger Metastasen in viszeralen Kompartimenten und Hirnmetastasen auftraten als ausschließlich im Knochensystem oder anderen Kompartimenten (Fasching et al., 2018a).

In unserem TNBC-Kollektiv konnte bei 11,76% (n=8) eine BRCA1/2-Mutation festgestellt werden. Eine Differenzierung zwischen beiden Genen war anhand der Dokumentation nicht vollständig möglich. Am Ende des *Follow-up* bestand bei allen mutierten Patienten/innen eine viszerale Metastasierung. Bei ED waren diese im Median 41 Jahre alt und damit vergleichsweise jung (44-51 Jahre) (Couch et al., 2015, Gonzalez-Angulo et al., 2011). Das mediane OS dieser Patienten/innen lag bei 43 Monaten, wobei nur ein/e Patient/in in die Überlebenszeitanalyse einging und die Subgruppe damit nicht ausreichend repräsentiert war. Auch *Fasching et al.* konnten zeigen, dass eine Mutation in den analysierten *high-risk* Genen (BRCA1/2, CHEK2, PALB2) einen Einfluss auf die Prognose hatte, mit einer HR von 1,48 (95%KI 1,03-2,12), allerdings waren die Fallgruppen zu klein, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen (Fasching et al., 2018a). Die Studiengruppe von *Quek et al.* archivierte Daten von insgesamt 2.021 US-amerikanischen MBC Patienten/innen zwischen 2011 und 2018 und untersuchte sie bezüglich Mutationen in der BRCA1/2 Keimbahn. Metastasierte TNBC Patienten/innen mit einer Mutation (n=64) zeigten im Vergleich zu anderen Subtypen das kürzeste mediane OS mit 23,4 Monaten (95%KI 14,9-34,5) und eine 4-Jahresüberlebensrate von 21,2% (Quek and Mardekian, 2019). Ein Vergleich bezüglich des Gesamtüberlebens mit unserem Kollektiv ist bei zu kleiner Fallgruppe der BRCA1/2-Mutierten nicht sinnvoll. Generell sind Vergleiche bezüglich Genmutationen unter TNBC mit Bedacht zu ziehen, da Datensätze häufig nur Patienten/innen mit familiärer Vorbelastung einschließen und/oder lediglich genetisch getestete Patienten/innen untersucht wurden. Außerdem besteht häufig ein Bias bezüglich des Alters bei ED, da vermehrt junge Patienten/innen zur Testung geschickt werden (Atchley et al., 2008).

### **5.3 Metastasierung**

30% der früh erkannten BC bilden eine sekundäre Metastasierung aus (Bonotto et al., 2014, O'Shaughnessy, 2005, Diessner et al., 2016, Imkampe et al., 2007). Subtyp-abhängig zeigt sich ein Muster zur Ausbildung der Metastasen in bestimmten Kompartimenten und folglich auch Unterschiede im Krankheitsverlauf und Überleben (Kennecke et al., 2010, Sihto et al., 2011, Wu et al., 2017, Molnár et al., 2017, Metzger-Filho et al., 2013). Damit lassen sich schon bei ED des BC spezifische Szenarien vorhersagen und planen. Bei ED zeigt sich in 30-31% der

Fälle ein primäres MBC unabhängig vom Subtyp (Gerratana et al., 2015, Fietz et al., 2017).

Vorliegende Daten aus dem Düsseldorfer Gesamtkollektiv passen in dieses Profil mit einer PM-Rate von 29,59%. Unter den *triple* negativen Patienten/innen waren es 16,18%. In einer Studie von *Lin et al.* waren metastasierte TNBC zu 11% primär metastasiert (Lin et al., 2008). *Fietz et al* präsentierten Ergebnisse von 198 *triple* negativen Frauen. In 22,2% der Fälle ergab das Staging Fernmetastasen bei ED (Fietz et al., 2017). Damit sind die Düsseldorfer Daten bezüglich der Rate an primär Metastasierten mit anderen *triple* negativen Kollektiven durchaus vergleichbar. Initial präsentierten sich *triple* negative Patienten/innen aus Düsseldorf bei MD mit einer zumeist multiplen (54,41%) und viszeralen (inklusive Gehirn) (79,41%) Metastasierung. Insgesamt waren es durchschnittlich 1,83 Lokalisationen. Mit 11,76% (n=8) waren rein ossäre Metastasen bei MD sehr selten.

Bezüglich der Metastasenverteilung insgesamt weist ein Großteil ossäre Metastasen auf mit 47,06% (n=32). Kombiniert man allerdings pulmonale und pleurale Filiae, zeigt sich hier die deutliche Mehrheit mit 58,82% (n=40), gefolgt von weiteren viszeralen Kompartimenten wie LK- und Lebermetastasen mit 42,65% (n=29) und 35,29% (n=24). Zerebrale Filiae treten im Düsseldorfer *triple* negativen Kollektiv mitunter am wenigsten auf, mit 25% (n=17) soliden Metastasen und 4,41% (n=3) Meningiosis carcinomatosa. Damit weichen sie von anderen metastasierten TNBC Kollektiven mit weitaus häufigeren zerebralen Absiedlungen ab (Heitz et al., 2008, Lin et al., 2008, Gerratana et al., 2015). Verglichen mit dem eigenen Düsseldorfer Gesamtkollektiv liegt unter den TNBC allerdings eine Mehrheit in der Ausbildung zerebraler Metastasen vor (s. Abbildung 5).

*Triple* negative Patienten/innen neigen auch in anderen Studien zur Ausbildung von primär viszeralen und multiplen Metastasen bei MD: Das Kollektiv von *Fietz et al.* wies bei Beginn der palliativen Therapie mit 71,2% viszerale Metastasen und im Median 1,8 Metastasenlokalisationen auf, was mit dem Zeitpunkt der MD in unserem Kollektiv vergleichbar ist (Fietz et al., 2017). Das Studiendesign von *Sihito et al.* untersuchte prospektiv 2.930 BC auf ihre erste Metastasenlokalisation. Bei der zwar kleinen Gruppe von n=44 basal-like Tumoren zeigte sich bei MD,

verglichen mit Patienten/innen aus anderen Subgruppen, vermehrt eine multiple und pulmonale Metastasierung (Sihto et al., 2011).

Im Kollektiv von *Gerratana et al.* wurden retrospektiv Datensätze von 544 MBC Patienten/innen analysiert und verglichen. Ein *triple negativer* Rezeptorstatus ging, verglichen mit Luminal A Tumoren, häufiger mit viszeralen, insbesondere pulmonalen Metastasen einher und seltener mit rein ossären Metastasen (Gerratana et al., 2015). Von 111 metastasierten TNBC Patienten/innen aus der Studie von *Kassam et al.* zeigten bei MD 68% viszerale und 72% multiple Metastasen (Kassam et al., 2009).

*Seah et al.* identifizierte in einem kleinen Kollektiv mit 44 *triple* negativen Patienten/innen größtenteils Metastasen in LK (70%), Lunge (46%), Leber und Knochen (41%). Das ZNS war mit 7% bei MD kaum betroffen (Seah et al., 2014). Das Patientenkollektiv (n=116) von *Lin et al.* zeigte bei MD mit 41% zumeist pulmonale/pleurale Metastasen und in geringem Maße zerebrale Absiedlungen mit 14%. Im weiteren Verlauf steigerte sich der Anteil der zerebralen Metastasen auf 46% (Lin et al., 2008). Diese Dynamik zeigt sich auch im Düsseldorfer Kollektiv. Der Anteil der zerebral Metastasierten steigerte sich bis zum Ende des *Follow-up* um das 2,2-fache.

Ein *triple* negativer Rezeptorstatus neigt verstärkt zur Ausbildung von zerebralen und viszeralen Filiae (Heitz et al., 2008, Gerratana et al., 2015, Lin et al., 2008, Seah et al., 2014, Anders and Carey, 2008, Lehmann et al., 2016). Diese Behauptung lässt sich durch unsere Studie zumindest bedingt stützen. In Düsseldorf entwickelte insgesamt ein ausgedehnter Anteil ossäre Metastasen mit 47,06%, aber dieser prozentuale Anteil bezieht sich nicht alleinig auf Metastasen im Knochensystem, sondern umfasst auch Betroffene mit Filiae in anderen Organsystemen. Rein ossäre Metastasen liegen in unserem *triple* negativen Kollektiv in einem nur sehr geringen Anteil vor. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren es lediglich 2,94% (n=2). Im Kollektiv der Düsseldorfer HR+ Patienten/innen waren es 15% (n=33).

In der Literatur ist das Knochensystem unter betroffenen BC-Patienten/innen in 20-40% die erste Metastasenlokalisierung nach ED (Imkampe et al., 2007, Diessner et al., 2016), allerdings ist dies keine Rezeptorstatus-abhängige Angabe. Die Arbeitsgruppe *Diessner et al.* untersuchte retrospektiv 9.625 BC Patienten/innen

und fand heraus, dass unter Luminal-A/B-Tumoren 29,9% und unter den TNBC-Tumoren nur 11,4% reine Knochenmetastasen entwickelten. Außerdem konnte statistisch belegt werden, dass es mit steigendem Alter (> 65 Jahre) gehäuft zur Ausbildung von reinen Knochenmetastasen kam. Zusätzlich konnte unter metastasierten TNBC mit rein ossären Metastasen das kürzeste OS gezeigt werden (Diessner et al., 2016). Andere Daten konnten belegen, dass BC Patienten/innen mit rein ossären Metastasen ganz gegenteilig ein signifikant besseres *Outcome* haben, als diejenigen mit viszeralen Metastasen. Berechnungen von 104 MBC aus der Gruppe von *Briasoulis et al.* erzielten ein Überleben von 72 Monaten nach Knochenmetastasen-ED (Coleman and Rubens, 1987, Briasoulis et al., 2004). Es besteht in diesen Studien allerdings keine TNBC-Subtyp-spezifische Analyse. In Düsseldorf zeigten rein ossär metastasierte TNBC (n=8) das längste mediane OS ab MD mit 138 Monaten im Vergleich zu anderen Metastasenkompartimenten, wobei nur bei vier Patienten/innen in der Analyse ein Ereignis aufgezeichnet wurde und ein/e Patient/in allein ein Überleben von 138 Monaten zeigte. Die Fallgruppe ist mit insgesamt acht Patienten/innen auch im Vergleich zu *Diessner et al.* mit 24 Patienten/innen sehr klein und damit nicht wirklich repräsentativ.

In diesem Zusammenhang sollten die molekularbiologisch unterschiedlichen Subtypen des TNBC diskutiert werden, die in der vorliegenden Analyse keinen Eingang finden. Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine standardisierte Differenzierung des TNBC-Phänotyps vorlag und dies aktuell auch nur bedingt durchgeführt wird, wäre es möglich, dass ein großer Anteil des *triple* negativen Kollektivs einen LAR-Subtyp aufweist. Dies könnte zum einen die Altersverteilung erklären und zum anderen den doch hohen Anteil an ossären Metastasen begründen (Lehmann et al., 2016, Lehmann et al., 2011).

Im Vergleich zu anderen Subtypen neigen *triple* negative Tumore dazu, rasch zu rezidivieren, sei es als distante Metastasierung oder als lokoregionäres Rezidiv (Dent et al., 2007, Khosravi-Shahi et al., 2017, Kim et al., 2015). Bezüglich des Zeitpunkts der Metastasierung zeigt das metastasierte TNBC Kollektiv in Düsseldorf von der Literatur abweichende Ergebnisse. Sekundäre Metastasen bilden sich durchschnittlich 57,84 Monate, im Median 17 Monate, nach ED aus. Gleichartige Patientengruppen präsentieren ähnliche mediane Zeiträume

zwischen 18-20,4 Monaten (Kassam et al., 2009, Lin et al., 2008, Gerratana et al., 2015).

*Dent et al.* konnten unter 180 TNBC Patienten/innen zeigen, dass ein erhöhtes Risiko für Fernmetastasen innerhalb der ersten drei Jahre nach ED besteht, mit im Median 2,6 Jahre (Dent et al., 2007). Die deutlich längere Zeitspanne könnte damit zusammenhängen, dass die Studiengruppen von *Kassam et al.*, *Lin et al.* und *Gerratana et al.*, sowie das Düsseldorfer Kollektiv nur metastasierte TNBC umfasst und somit ein Bias entsteht und ein kürzerer Zeitraum zustande kommt.

Alter bei ED sowie Tumorgrading, -differenzierung und -größe beeinflussen das Zeitintervall zwischen ED und MD (Molnár et al., 2017, Kim et al., 2015). In einer Studie von *Kim et al.* mit 335 Patienten/innen korrelierte ein kurzes metastasenfreies Überleben mit jungem Alter, höherem Tumor- und Nodalstatus (Kim et al., 2015). Vergleiche mit unserem Kollektiv zeigen insofern Parallelen, als dass prämenopausale Patienten/innen rascher zu einer Metastasierung neigen als Postmenopausale (14 vs. 26,5 Monate) und deutlich früher versterben (6 vs. 17 Monate).

#### **5.4 Gesamtüberleben**

Obwohl sich das Therapiemanagement des MBC durch frühe Detektion deutlich verbessert hat, übersteigt das mediane Gesamtüberleben, mit wenigen Langzeitüberlebenden, selten 2-3 Jahre (Dawood et al., 2013, Bonotto et al., 2014, Gerratana et al., 2015, Kiely et al., 2011, Sopik et al., 2019). Unter den *triple* negativen Patienten/innen sind laut Literatur 9-12 Monate realistisch (Khosravi-Shahi et al., 2017, Dent et al., 2007, Kassam et al., 2009). Im metastasierten TNBC Kollektiv der Arbeitsgruppe *Lin et al.* und *Kassam et al.* zeigte sich ein medianes OS von 13,3 Monaten ab MD (Lin et al., 2008, Kassam et al., 2009). *Gerratana et al.* kam auf 9,3 Monate ab MD (Gerratana et al., 2015). 10,2 Monate berechneten *Bonotto et al.* ab Beginn der palliativen Therapie für metastasierte TNBC (Bonotto et al., 2014). Auswertungen der Gruppe *Seah et al.* zeigten Ergebnisse von 17 Monaten nach MD (Seah et al., 2014).

In der Frauenklinik Düsseldorf zeigten verstorbene TNBC im Zeitraum von 2010-2015 ein medianes OS von zwölf Monaten nach MD mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 63,1% und einer 2-Jahresüberlebensrate von 38,5%.

Der geschätzte Median unter Einschluss zensierter Patienten/innen zeigte allerdings ein OS von 20 Monaten (95%KI 12,16-27,84), wobei betont werden sollte, dass ein/e Patient/in ein Überleben von 138 Monaten ab MD aufwies. Verglichen mit Ergebnissen ähnlicher Studiendesigns (Real-World Daten) schneidet das Düsseldorfer Kollektiv damit gut ab. Metastasierte TNBC der Kohorten Studie der TMK-Group untersuchten ein medianes OS ab Beginn der palliativen Therapie von 16,8 Monaten (95% KI 11,5-22,0). Diese Patienten/innen verstarben in den meisten Fällen vor Beginn der *3rd line*. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 12,4% (95% KI 6,4%-20,6%) (Fietz et al., 2017). Daten der PRAEGNANT Studie zeigten mit 60% die schlechteste 2-Jahresüberlebensrate unter den metastasierten TNBC (n=171) ab Beginn der *1st line* im Vergleich zu anderen Subtypen. Damit liegen sie deutlich über dem Ergebnis unseres Kollektivs. Die 1-Jahresüberlebensrate lag bei 73% (Taran et al., 2018). Die prospektive Datensammlung des PRAEGNANT-Netzwerks startete 2014. Die Daten des Düsseldorfer Kollektivs sind deutlich älter, was eine Erklärung für das schlechtere 1- und 2-Jahresüberleben, aufgrund von zu dem Zeitpunkt fehlender Therapieoptionen, sein könnte. Zudem ist das metastasierte TNBC Kollektiv in Düsseldorf klein und inhomogen, da Patienten/innen zum größten Teil über die Studienzentrale der Frauenklinik rekrutiert wurden. Diese Patienten/innen mit multiplen Therapielinien wurden teilweise von externen Einrichtungen geschickt, um über Studieneinschlüsse ihre Therapieoptionen zu erweitern, was die Dokumentation des therapeutischen Verlaufs möglicherweise erschwert. Das mediane *Follow-up* innerhalb des PRAEGNANT-Netzwerks lag bei 0,7 Jahren, was außerdem in viel präziseren und langfristigeren Untersuchungsergebnissen resultiert, als ein *Follow-up* nach fünf Jahren.

Bei ED prämenopausale TNBC in Düsseldorf verstarben nach 16 Monaten, postmenopausale nach medianen 22 Monaten. Betrachtet man die genauen Tumormerkmale dieser jungen Patienten/innen fällt auf, dass in 20% der Fälle (n=3) ein Rezeptorswitch vorlag. 66,67% (n=10) zeigten multiple Metastasen bei MD und darüber hinaus alle LK-Metastasen, 20% (n=3) hatten bereits zerebrale Filiae. Hinsichtlich pathologischer Merkmale konnte bei 46,67% (n=7) ein invasiv duktales Karzinom detektiert werden. Daten bezüglich der Tumorgröße wurden nicht erfasst. Unter den postmenopausalen Patienten/innen kam es bei 39,62% (n=21) zu einem Switch. 50,94% (n=27) waren bei MD multipel metastasiert mit

lediglich 35,85% (n=19) LK-Metastasen und 13,12% (n=7) ZNS-Metastasen. 60,38% (n=32) wiesen ein duktales Karzinom auf. Junge und damit zum größten Teil prämenopausale Patienten/innen sind statistisch häufiger von einem *triple* negativen und somit aggressiveren BC betroffen, verglichen mit anderen molekularen Subtypen (Rauh et al., 2015). Weitere prognostisch ungünstige Marker begünstigen ein insgesamt kurzes Überleben nach MD nur noch mehr (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020). Unter älteren Patienten/innen in unserem Kollektiv kam es deutlich häufiger zu einem Rezeptorswitch. *Chen et al.* untersuchten Rezeptorkonversionsraten bei 390 MBC Patienten/innen und kamen zu dem Ergebnis, dass ein positiver ER Status, sowohl im Primarius als auch der Metastase in seiner Kohorte mit einem verlängerten metastasenfreien Überleben assoziiert war. Darüber hinaus zeigten sie, dass ein positiver ER Status in der Metastase (unabhängig vom Primarius) mit einem verlängerten Gesamtüberleben einherging, verglichen mit einem ER negativen Tumor ohne stattgehabte Rezeptorkonversion (Chen et al., 2020). In Düsseldorf, wie auch in der Vergleichsliteratur, kam es häufiger zu einem Switch von Rezeptor Positivität zu Negativität. Damit kann das längere metastasenfrie Überleben unter den postmenopausalen Patienten/innen erklärt werden (14 vs. 26,5 Monate), allerdings nicht das längere Überleben insgesamt.

Betroffene TNBC mit singulären Metastasen bei MD zeigten ein medianes Überleben von 24 Monaten im Vergleich zu multipel Metastasierten mit 20 Monaten. Die 1-Jahresüberlebensrate lag bei  $59,5\% \pm 12,3\%$  bzw.  $61,2\% \pm 9,7\%$  und zeigt damit keinen schwerwiegenden Unterschied, was im ersten Moment paradox erscheint. Hier muss erneut auf die kleinen Subkollektive hingewiesen werden (multipel n=32 und singulär n=25), die in die Überlebenszeitanalyse eingehen. Der Status der Metastasenanzahl bezieht sich ausschließlich auf den Zeitpunkt der Erstmetastasierung. Es sollte beachtet werden, dass 19,11% (n=13) der Patienten/innen im Verlauf weitere sekundäre Metastasen entwickelten. Darüber hinaus beschreibt unsere Datensammlung nur das Vorliegen von Metastasen in einem Kompartiment und gibt keine Auskunft über das Ausmaß der Metastasierung. Eine viszerale, singuläre Metastasierung könnte also zum einen eine pulmonale, solitäre Metastase bedeuten oder eine disseminierte pulmonale Metastasierung, was für das klinische *Outcome* relevant ist. Zusammenfassend besteht kein signifikanter Unterschied im OS unterschiedlicher

Metastasenlokalisationen ab MD mit  $p=0,101$ , was einer genaueren Datenpflege bedarf.

Auch primär metastasierte TNBC in Düsseldorf zeigten ein längeres Überleben als Patienten/innen mit sekundären Metastasen, im Median 25 vs. 18 Monate. *Dawood et al.* konnten unter 3.524 BC Patienten/innen zwischen 1992 und 2007 zeigen, dass das Überleben primär metastasierter BC (Stadium IV) im Vergleich zu BC Patienten/innen mit Ausbildung von sekundären Metastasen signifikant länger war mit im Median 39,2 vs. 27,2 Monate. Es handelte sich allerdings um zwei sehr ungleiche Gruppen, da 18,2% eine primäre Metastasierung und 81,8% eine sekundäre Metastasierung aufwiesen. Außerdem lag hier keine TNBC spezifische Analyse vor, da keine Stratifizierung bezüglich der Tumorbilogie stattgefunden hat (*Dawood et al.*, 2010). Nichtsdestotrotz macht es auf die Unterschiede des Zeitpunkts der Metastasierung und den Einfluss auf das jeweilige *Outcome* aufmerksam und lässt erkennen, dass hier Subtyp spezifische Analysen von Interesse sein könnten.

Auch neuste Ergebnisse von *Iwase et al.* betonen den großen Unterschied zwischen primären und sekundären Metastasen während des Krankheitsverlaufs. In einer retrospektiven Datenanalyse konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass das Gesamtüberleben von PM fünf bis zehn Jahre nach ED in den vergangenen Jahren aufgrund von Entwicklungen neuer therapeutischer Zielsubstanzen verbessert wurde. Allerdings zeigte sich keine Veränderung im Überleben unter den TNBC. Ein negativer Hormon- und Her2/neu-Status korrelierte mit einem 4-fach höheren Risiko zu versterben, was abschließend erneut die schlechte Prognose der metastasierten TNBC unterstreicht (*Iwase et al.*, 2021).

## 5.5 Therapie

Das Wissen um die Heterogenität des TNBC wächst und die bislang limitierten Therapieoptionen sind im Wandel. Wie bereits erwähnt unterscheiden sich TNBC Subtypen nicht nur hinsichtlich ihrer histopathologischen, molekularbiologischen und genetischen Eigenschaften; sie zeigen auch Unterschiede bezüglich des Therapieansprechens (Chemosensitivität) und folglich auch des *Outcome*. BL1-TNBC zeigen die höchste pCR gegenüber neoadjuvanter CTX mit Anthrazyklinen und Taxanen mit bis zu 50% im Vergleich zu anderen Subtypen (*Schneeweiss et al.*, 2019, *Lehmann et al.*, 2011, *Lehmann et al.*, 2016). Diese Erkenntnis ist

insofern essenziell, als dass die pCR als stellvertretender Prognosemarker für ein längeres Überleben fungiert (Liedtke et al., 2008, Schneeweiss et al., 2018, Cortazar et al., 2014). Vor allem in der Neoadjuvanz sollen grundsätzlich Genexpressionsprofile prätherapeutisch identifiziert werden, um den vorliegenden *triple* negativen Tumor zunächst genau zu klassifizieren und anschließend die Therapie an diesen anzupassen (Schneeweiss et al., 2019). Diese Zuordnung ist prognostisch unabdingbar, um durch gezielte Therapieregimes das individuelle *Outcome* jeder/s einzelnen Patienten/in zu verbessern (Lehmann et al., 2016).

An diesen Leitsatz knüpft auch das PRAEGNANT-Netzwerk an, dessen Mitglieder mithilfe von „*liquid biopsies*“ im Rahmen einer Tumorprogression tumorrelevante Marker im Blut messen und dazu beitragen, die Veränderung der Tumorbiologie noch besser zu verstehen (Fasching et al., 2015, Schneeweiss et al., 2019). An erster Stelle soll flächendeckend die Identifikation des Tumors stehen und im zweiten Schritt die Anpassung der Therapie erfolgen. Auch in der metastasierten Situation spielen prädiktive Faktoren eine Rolle. Die neusten AGO Leitlinien empfehlen innerhalb des metastasierten TNBC-Therapiekonzeptes die Bestimmung des Prognosemarkers PD-L1 und die Identifizierung einer BRCA-1/2-Mutation. Es kommen seit 2020 neue immunmodulatorische Substanzen zum Einsatz, die in den vorliegenden Ergebnissen von 2010-2015 keinerlei Eingang finden.

Im Düsseldorfer Kollektiv erhielten 30,36% (n=17) eine palliative Radiotherapie. Am häufigsten wurde, wie gängig in der Krebstherapie, das Knochensystem bestrahlt, gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung. Bezüglich der systemischen Therapie ist die Chemotherapie Mittel der Wahl unter den metastasierten TNBC. Ein palliatives Therapiekonzept erhielten in Düsseldorf 100% (n=57) mit einer *1st line*, gefolgt von 54,39% (n=31) in der *2nd line* und 29,82% (n=17) in der *3rd line*. Eine *4th line* konnte lediglich bei 15,79% (n=9) durchgeführt werden, gefolgt von 10,53% (n=6) in der *5th line* und lediglich ein/e Patient/in in der *6th line* (1,75%). Vergleichbare Kollektive zeigen Parallelen zur Düsseldorfer Therapieteilnahme. Metastasierte TNBC innerhalb der TMK-Group sind mit 100%, 60% und 35% in den ersten drei Therapielinien vergleichbar. Lediglich 2% können eine *4th line* antreten, wiederum 9% eine *5th line* (Fietz et al., 2017). Eingepflegte Daten aus dem PRAEGNANT-Netzwerk schneiden nicht ganz so gut ab: 54,8% in der *1st line*, 18,34% in der *second line*, 11,49% in der *3rd line* und 15,37% in  $\geq 4th line$

(Taran et al., 2018). Auffällig ist ein Abfall der Patiententeilnahme von der *1st* zur *2nd line*. Dieser ist wiederum am deutlichsten im Düsseldorfer Kollektiv: knapp 46% des Kollektivs geht zwischen der ersten und zweiten und 25% zwischen der zweiten und dritten Therapielinie verloren. Innerhalb der TMK-Group sind es 40% und 25% (Fietz et al., 2017). Das PRAEGNANT-Netzwerk präsentiert die besten Ergebnisse mit 36% und 7% (Taran et al., 2018). Die Ergebnisse der TMK-Group, sowie des PRAEGNANT-Netzwerks umfassen einen sehr viel größeren Datenpool mit 1.395 und 1.854 Patienten/innen, allerdings liegt bezüglich der Therapieteilnahme keine Rezeptor-spezifische Stratifizierung vor.

Durchschnittlich erhielt jede/r Düsseldorfer Patient/in 2,12 Therapielinien und 1,96 Chemotherapien, im Median 1 und damit deutlich weniger im Vergleich zu anderen metastasierten TNBC-Kollektiven (im Median 2-3 *lines* Chemotherapie) (Bonotto et al., 2014, Lin et al., 2008, Seah et al., 2014). In der *1st line* wurden zwischen 2010-2015 am häufigsten „Andere“ Chemotherapeutika inklusive Kombinationschemotherapien verabreicht (36,84%): zum größten Teil Taxane/Platinsalze mit 15,78% und Gemcitabin/Platinsalze mit 10,53%; gefolgt von Taxanen (28,07%), darunter zumeist Paclitaxel, und Capecitabin (21,05%). Anthrazykline wurden nur zu 5,26% verabreicht. Bevacizumab wurde *1st line* zumeist in Kombination mit einem Taxan verabreicht (59%). 23% erhielten den Angiogeneseinhibitor mit einer weiteren Zytostatika-Kombination, 14% mit Capecitabin und lediglich 4% mit einem Platinsalz.

Metastasierten TNBC der Studiengruppe von Fietz et al. wurde *1st line* am häufigsten die Kombination aus Paclitaxel/Bevacizumab verabreicht mit 26% zwischen 2013 und 2015, gefolgt von Paclitaxel-Mono mit knapp 19% und der Kombination aus Capecitabin/Bevacizumab mit ca. 11%. Mit 60% wurde eine Monochemotherapie mit oder ohne *targeted therapy* angestrebt. In der *2nd line* konnte eine zu 25% Taxan- und zu 24% Anthrazyklin-basierte Chemotherapie verzeichnet werden, wobei ab 2011 eine deutliche Zunahme der Taxane dokumentiert werden konnte (Fietz et al., 2017).

Es wird deutlich, dass an der Düsseldorfer Frauenklinik vergleichsweise viele kombinierte Substanzen verabreicht wurden und dies vor allem in der Erstlinientherapie. Leitliniengerecht wäre zwar ein Anstreben einer Monochemotherapie, wobei man davon ausgehen muss, dass in den vorliegenden

Fällen die Kombinationstherapie aufgrund von starkem Remissionsdruck indiziert war. Die Verabreichung von Bevacizumab in der *1st line* Therapie des MBC ist nach der EMA eigentlich nur in Kombination mit Paclitaxel zugelassen bzw. mit Capecitabin, wenn zuvor eine Therapie mit anderen Chemotherapeutika, einschließlich Taxane oder Anthrazykline, nicht geeignet ist (E.M.A., 2005). Die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei stark vorbehandelten oder multimorbiden Patienten/innen ist bis zur Progression durchaus sinnvoll und leitliniengerecht. Die verabreichten Zytostatika in Düsseldorf decken sich zumeist mit den Leitlinien. Bei PD-L1 negativen Patienten/innen ohne Nachweise einer BRCA-1/2-Mutation wird Paclitaxel oder Capecitabin plus Bevacizumab, Cisplatin plus Gemcitabin oder Carboplatin mit/ohne nabPaclitaxel empfohlen (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2021). Eine Anthrazyklin-basierte palliative Therapie wurde zwischen 2010-2015 im Vergleich zu *Fietz et al.* wenig genutzt und die Verabreichung von Taxanen nimmt ab der *1st line* kontinuierlich ab. Dafür steigt die Therapie mit Eribulin an mit der häufigsten Vergabe in der *2nd line*, welches nach Anthrazyklin/Taxan-basierter *1st line* gemäß den AGO-Leitlinien indiziert ist (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2020).

Die einzige Anwendung eines PARP-Inhibitors erfolgte bei einem/r Patienten/in in der *3rd line* im Rahmen der ABRAZO Studie (NCT02034916) als erste Studie, die BRCA1/2-Mutationsträgerinnen mit Talazoparib-Mono therapierte (Turner et al., 2019). Im Verlauf entwickelte der/ie Patient/in darunter nach drei Zyklen einen zerebralen Progress und es erfolgte der Umstieg auf Capecitabin in der *4th line*. Am Ende des Beobachtungszeitraums war der/ie Patient/in am Leben.

Zum Zeitpunkt der Datensammlung war die Bestimmung des PD-L1 Status und die genetische Untersuchung kein Standardverfahren bei MD. Seit der neusten Aktualisierung der Leitlinien werden diese Untersuchungen bei metastasierten TNBC empfohlen (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2021).

Aus der Datensammlung geht hervor, dass alle Düsseldorfer Patienten/innen mit einer nachgewiesenen Mutation in der Erstlinientherapie eine platinhaltige Chemotherapie erhielten. Gemäß den neusten Leitlinien wäre ohne Vortherapie allerdings die konservative Chemotherapie mit/ohne Bevacizumab vorzuziehen oder nach bereits erfolgter Anthrazyklin/Taxan-Therapie die PARP-Inhibition. Eine Therapie mit Carboplatin kann aber durchaus indiziert sein (Arbeitsgemeinschaft

Gynäkologische Onkologie e.V., 2021). Leider lassen sich keine verlässlichen Daten zum PFS und OS innerhalb der einzelnen Therapie-Subgruppen gewinnen. Eine Aussage bezüglich einzelner Therapievorteile im Düsseldorfer Kollektiv ist somit nicht möglich. Trotz der bahnbrechenden Ergebnisse in den letzten Jahren bezüglich der PARP- und Checkpoint-Inhibitoren, der neuen Zulassung für Sacituzumab Govitecan in Europa und der Etablierung eines Leitfadens für die Therapie des fortgeschrittenen TNBC bleiben Fragen in der Therapie offen. Für Patienten/innen mit einem negativen PD-L1 Status und fehlendem Nachweis einer Mutation bleibt dem/r Kliniker/in in der Erstlinientherapie weiterhin ein großer Spielraum für die Auswahl der zytostatischen Substanz.

Zusammengefasst kann trotzdem festgehalten werden, dass die aktuellen AGO-Leitlinien den Therapiealgorithmus des metastasierten TNBC vor allem in späteren Therapielinien erleichtern werden. Für den Einsatz von Sacituzumab Govitecan liegt nun ganz aktuell die E.M.A. Zulassung vor. Außerdem werden Ergebnisse der Phase III ENHANCE1 Studie erwartet. Eribulin und auch Vinorelbin scheinen bislang unerkannte immunmodulatorische Eigenschaften zu haben, die über einen günstigen antitumoralen Effekt verfügen (Tesch et al., 2020, Wen et al., 2019). Die Kombination aus Eribulin und Pembrolizumab zeigte in Phase I und II erfolgversprechende Ergebnisse (Tolaney et al., 2021, Tesch et al., 2020).

42,11% (n=24) der Patienten/innen in Düsseldorf werden mit Knochenstimulantien therapiert, zumeist mit Bisphosphonaten. Ab der *4th line* zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Therapie mit Denosumab. Vor dem Hintergrund, dass Denosumab eher bei postmenopausalen Patienten/innen in fortgeschrittenen Stadien zur Reduktion des Frakturrisikos führt, erscheint dies durchaus sinnvoll (Gnant et al., 2015, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2021). Mit 47,06% weist das Düsseldorfer TNBC-Kollektiv Knochenmetastasen auf, die wiederum im Verlauf zu skelettalen Ereignissen bzw. Komplikationen führen können. Die Reduktion solcher Ereignisse ist bedeutsam in der Therapie des ossär metastasierten BC, da die 5-Jahresüberlebensrate von 8,3% auf 2,5% sinkt, sobald ein Ereignis stattgefunden hat (Yong et al., 2011). Nicht bei allen Patienten/innen mit einer gesicherten Knochenmetastase konnte im vorliegenden Kollektiv die Therapie mit *bone-modifying agents* dokumentiert werden. Angesichts der Reduktion möglicher Komplikationen und deren Benefit ist die flächendeckende Therapie ossär metastasierter Patienten/innen und die

prätherapeutische zahnärztliche Vorstellung dringend zu verbessern. Die Düsseldorfer Frauenklinik hat als Teil einer universitären Einrichtung die Möglichkeit, schnell und effektiv interdisziplinär zu arbeiten. Jede/r Patient/in wurde in der Radio-onkologischen-Konferenz (ROK) vorgestellt und im Team das weitere Prozedere besprochen. Diese interdisziplinäre Arbeit spiegelt sich auch in dem Angebot eines multimodalen Therapiekonzepts wieder. Die enge Zusammenarbeit mit der Abteilung der Unfallchirurgie und Orthopädie und die Möglichkeit der neurochirurgischen Intervention, ist in der metastasierten Situation wichtig und bietet betroffenen Patienten/innen die Möglichkeit, die Lebensqualität im palliativen Setting zu steigern. Neben der palliativmedizinischen und psychoonkologischen Betreuung kommt in Düsseldorf unter den metastasierten TNBC häufig die Pleurodese zum Einsatz, was sich gut mit dem großen Anteil an pleural und pulmonal Metastasierten vereinbaren lässt. Neurochirurgische und orthopädische Verfahren wurden selten dokumentiert.

Die vorliegende Arbeit leistet einen kleinen Beitrag zur Aufdeckung der Versorgungsstruktur von metastasierten TNBC in Deutschland und knüpft damit, trotz des kleinen Kollektivs, an *real-world* Daten vergleichbarer Studiengruppen an und kann als Vergleichsliteratur herangezogen werden. Abschließend kann festgehalten werden, dass die Chemotherapie zum jeweiligen Zeitpunkt das Rückgrat der Therapie in der metastasierten Situation war und damit insgesamt ein gutes *Outcome* erzielt wurde, verglichen mit anderen metastasierten TNBC Kollektiven. Es wäre anzustreben, die Datenbank weiterzuführen, um die therapeutische Entwicklung an der Frauenklinik zu verfolgen, Defizite zu erkennen und zu verbessern, um auch zukünftig leitliniengerechte Medizin zu praktizieren und das *Outcome* jeder/s einzelnen Patienten/in zu maximieren.

## **5.6 Begrenzungen der Analyse**

Die Datenanalyse des Düsseldorfer Kollektivs ist trotz höchster Bemühungen nicht frei von Limitationen. Zunächst muss der retrospektive Charakter der Analyse angemerkt werden, welcher im Allgemeinen mit einer eingeschränkten Aussagekraft einhergeht. Es wurden alle Patientendaten sorgfältig in die Datenbank eingepflegt, trotzdem ist eine Vollständigkeit nicht hundertprozentig zu gewährleisten. Trotz mehrfacher Kontrollen lag eine zum Teil lückenhafte Dokumentation vor, die nur so in die Datenbank übernommen werden konnte.

Patienten/innen wurden teilweise in externen Einrichtungen erstdiagnostiziert und vortherapiert, sodass diese Therapieregimes möglicherweise fehlen könnten. Es erfolgte die Kontaktaufnahme mit den weiterbehandelnden Ärzten/innen, allerdings gelang nicht bei allen Patienten/innen die Nachverfolgung und die ambulante Verlaufstherapie oder ein Versterben der Patienten/innen ist somit nicht in jedem Fall nachvollziehbar. Als weiterer Punkt ist die Größe der Fallgruppe zu nennen, die sich vor allem im *triple* negativen Kollektiv bemerkbar macht. Die Fallgröße von n=68 bzw. n=57 Patienten/innen stellt, vor allem für die Überlebenszeitanalyse, eine nicht ausreichend große Fallgröße für die statistischen Auswertungen dar. Leider konnten somit wichtige Endpunkte wie das OS und PFS der einzelnen Therapiegruppen nicht berechnet werden.

Das Resultat der vorliegenden Arbeit ist ein inhomogenes, unselektiertes Studienkollektiv. Was man allerdings betonen sollte, ist, dass so ein sehr realistisches Kollektiv aus dem Klinikalltag entstanden ist und somit einer „*Real-World Evidenz*“ entspricht. Randomisierte, kontrollierte Studien erzeugen durch ihr Design stets eine homogene Patientengruppe, die nicht wirklich repräsentativ ist. Häufig fallen Patienten/innen aufgrund von Ein- und Ausschlusskriterien heraus. Somit lassen sich diese Ergebnisse im Grunde genommen nur auf Patienten/innen übertragen, die gleiche Voraussetzungen haben. Ziel sollte es sein, dass sich Evidenzen aus Studien und *real-world* Registern gegenseitig ergänzen (Hartkopf et al., 2020). Zukünftig ist eine erneute Datenanalyse zu einem späteren Zeitpunkt nach 2015 durchaus sinnvoll. In der vorliegenden Arbeit wurden Therapieregime aus den Jahren 2010-2015 mit den aktuellsten Leitlinien verglichen. Um einen realitätsgetreueren Vergleich anstellen zu können, bedarf es folglich neuester Daten aus Düsseldorf.

## 6 Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Übersicht der Rezeptordiskordanzen zwischen Primärtumor und Metastase im Kollektiv der metastasierten TNBC, Angaben in Häufigkeiten () und % .....	22
<b>Abb. 2:</b> Menopausenstatus im Kollektiv der metastasierten TNBC in % .....	23
<b>Abb. 3:</b> Metastasierung im Kollektiv der TNBC SM vs. PM in % .....	24
<b>Abb. 4:</b> Häufigkeiten der Metastasenlokalisationen der TNBC in % unabhängig von weiteren Lokalisationen .....	24
<b>Abb. 5:</b> Häufigkeiten der Metastasenlokalisationen der TNBC (n=68) vs. Gesamtkollektiv (n=392) in % unabhängig von weiteren Lokalisationen .....	25
<b>Abb. 6 links:</b> Metastasenlokalisation der TNBC bei MD .....	26
<b>Abb. 7 rechts:</b> Metastasenlokalisation der TNBC am Ende des Beobachtungszeitraums .....	26
<b>Abb. 8:</b> Therapieansätze der einzelnen Bestrahlungen im TNBC-Kollektiv .....	27
<b>Abb. 9:</b> Häufigkeit multimodaler Therapiekonzepte in der metastasierten Situation, außer Systemtherapien .....	28
<b>Abb. 10:</b> palliativer Therapiealgorithmus der <i>1st</i> und <i>2nd line</i> und mögliches <i>Follow-Up</i> der Patienten/innen ohne palliative Therapie, Angaben in % und Anzahl in () .....	29
<b>Abb. 11:</b> Anteil der Patienten/innen mit erhaltener palliativer Therapie in den einzelnen <i>lines</i> in % .....	29
<b>Abb. 12:</b> Palliatives Therapiekonzept: einzelne Chemotherapien über alle <i>lines</i> „Andere“ inklusive Kombinationschemotherapien .....	30
<b>Abb. 13:</b> verabreichte Chemotherapien in der <i>1st line</i> Therapie in % .....	33
<b>Abb. 14:</b> Übersicht Therapie mit Bevacizumab in der <i>1st line</i> .....	33
<b>Abb. 15:</b> Kaplan-Meyer-Analyse der metastasierten TNBC von MD bis Ende <i>Follow-Up</i> .....	35
<b>Abb. 16:</b> Kaplan-Meyer-Analyse der metastasierten TNBC von MD bis Ende <i>Follow-Up</i> unterteilt in Menopausenstatus .....	35
<b>Abb. 17:</b> Kaplan-Meyer-Analyse der metastasierten TNBC von MD bis Ende <i>Follow-Up</i> unterteilt in Zeitpunkt der Metastasierung .....	36
<b>Abb. 18:</b> Kaplan-Meyer-Analyse der metastasierten TNBC von MD bis Ende <i>Follow-Up</i> unterteilt in Metastasenanzahl zum Zeitpunkt der Metastasierung .....	37
<b>Abb. 19:</b> Kaplan-Meyer-Analyse der metastasierten TNBC von MD bis Ende <i>Follow-Up</i> unterteilt in Metastasenlokalisation zum Zeitpunkt der Metastasierung .....	37

## 7 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms (Goldhirsch et al., 2011) .....	6
<b>Tabelle 2:</b> Übersicht aller <i>lines</i> mit verabreichten medikamentösen Systemtherapien, Zeitangaben in Monaten.....	32
<b>Tabelle 3:</b> Übersicht der verschiedenen Chemotherapien über alle <i>lines</i> .....	32

## 8 Literaturverzeichnis

- (GBG), G. B. G. 2020. *SASCIA (GBG 102)* [Online]. Available: <https://www.gbg.de/de/studien/sascia.php> [Accessed 01.11.2022].
- ALBERT, U., ALTLAND, H., DUDA, V., ENGEL, J., GERAEDTS, M., HEYWANG-KÖBRUNNER, S., HÖLZEL, D., KALBHEIM, E., KAUFMANN, M. & KREIENBERG, R. 2007. Aktuelle Gesundheitsziele zur Sekundärprävention von Brustkrebs in Deutschland. *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie*, 4, 163-166.
- ALBERT, U. S. & SCHREER, I. 2019. [S3 guideline breast cancer: update on early detection, and mammography screening]. *Radiologe*, 59, 13-18.
- ALLRED, D., HARVEY, J. M., BERARDO, M. & CLARK, G. M. 1998. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 11, 155.
- ALSAAB, H. O., SAU, S., ALZHRANI, R., TATIPARTI, K., BHISE, K., KASHAW, S. K. & IYER, A. K. 2017. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol*, 8, 561.
- ANDERS, C. & CAREY, L. A. 2008. Understanding and treating triple-negative breast cancer. *Oncology (Williston Park)*, 22, 1233-9; discussion 1239-40, 1243.
- ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE E.V. 2020. *Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinom* Available: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2020/PDF\\_DE/2020D\\_05\\_Prognostische\\_und\\_praediktive\\_Faktoren.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf) [Accessed 18.08.2020].
- ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE E.V. 2021. *Therapiealgorithmen* Available: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma> [Accessed 11.09.2020].
- ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE E.V. 2022. *Therapiealgorithmen* Available: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2022/englisch/Einzeldateien/AGO\\_2022E\\_26\\_Therapy\\_algorithms.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/englisch/Einzeldateien/AGO_2022E_26_Therapy_algorithms.pdf) [Accessed 15.03.2022].
- ASTRAZENECA. 2015. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Nolvadex* ® Available: <https://www.fachinfo.de/pdf/001493> [Accessed 01.10.2020].
- ATCHLEY, D. P., ALBARRACIN, C. T., LOPEZ, A., VALERO, V., AMOS, C. I., GONZALEZ-ANGULO, A. M., HORTOBAGYI, G. N. & ARUN, B. K. 2008. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 26, 4282-8.
- BALSLEV, I., AXELSSON, C. K., ZEDELER, K., RASMUSSEN, B. B., CARSTENSEN, B. & MOURIDSEN, H. T. 1994. The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast

Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Research and Treatment*, 32, 281-290.

- BARDIA, A., HURVITZ, S. A., TOLANEY, S. M., LOIRAT, D., PUNIE, K., OLIVEIRA, M., BRUFISKY, A., SARDESAI, S. D., KALINSKY, K., ZELNAK, A. B., WEAVER, R., TRAINA, T., DALENC, F., AFTIMOS, P., LYNCE, F., DIAB, S., CORTÉS, J., O'SHAUGHNESSY, J., DIÉRAS, V., FERRARIO, C., SCHMID, P., CAREY, L. A., GIANNI, L., PICCART, M. J., LOIBL, S., GOLDENBERG, D. M., HONG, Q., OLIVO, M. S., ITRI, L. M. & RUGO, H. S. 2021. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 384, 1529-1541.
- BAXTER ONCOLOGY®. 2005. *Endoxan®*, Fachinformation Available: [https://www.baxter.de/sites/g/files/ebysai1301/files/2020-06/endoxan\\_fs\\_06\\_2020.pdf](https://www.baxter.de/sites/g/files/ebysai1301/files/2020-06/endoxan_fs_06_2020.pdf) [Accessed 01.10.2020].
- BAYRAKTAR, S., GUTIERREZ-BARRERA, A. M., LIN, H., ELSAYEGH, N., TASBAS, T., LITTON, J. K., IBRAHIM, N. K., MORROW, P. K., GREEN, M., VALERO, V., BOOSER, D. J., HORTOBAGYI, G. N. & ARUN, B. K. 2013. Outcome of metastatic breast cancer in selected women with or without deleterious BRCA mutations. *Clin Exp Metastasis*, 30, 631-42.
- BEN-AHARON, I., VIDAL, L., RIZEL, S., YERUSHALMI, R., SHPILBERG, O., SULKES, A. & STEMMER, S. M. 2013. Bisphosphonates in the adjuvant setting of breast cancer therapy--effect on survival: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8, e70044.
- BILLAR, J. A. Y., DUECK, A. C., STUCKY, C.-C. H., GRAY, R. J., WASIF, N., NORTHFELT, D. W., MCCULLOUGH, A. E. & POCKAJ, B. A. 2010. Triple-Negative Breast Cancers: Unique Clinical Presentations and Outcomes. *Annals of Surgical Oncology*, 17, 384-390.
- BLOOM, H. J. & RICHARDSON, W. W. 1957. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*, 11, 359-77.
- BONOTTO, M., GERRATANA, L., POLETTO, E., DRIOL, P., GIANGRECO, M., RUSSO, S., MINISINI, A. M., ANDREETTA, C., MANSUTTI, M., PISA, F. E., FASOLA, G. & PUGLISI, F. 2014. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. *Oncologist*, 19, 608-15.
- BOYLE, P. 2012. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol*, 23 Suppl 6, vi7-12.
- BRENNAN, M. J., DONEGAN, W. L. & APPLEBY, D. E. 1979. The variability of estrogen receptors in metastatic breast cancer. *Am J Surg*, 137, 260-2.
- BRIASOULIS, E., KARAVASILIS, V., KOSTADIMA, L., IGNATIADIS, M., FOUNTZILAS, G. & PAVLIDIS, N. 2004. Metastatic breast carcinoma confined to bone: portrait of a clinical entity. *Cancer*, 101, 1524-8.
- BROUCKAERT, O., WILDIERS, H., FLORIS, G. & NEVEN, P. 2012. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Health*, 4, 511-20.
- BRUFISKY, A. M., HARKER, W. G., BECK, J. T., BOSSERMAN, L., VOGEL, C., SEIDLER, C., JIN, L., WARSI, G., ARGONZA-AVILES, E., HOHNEKER, J., ERICSON, S. G. & PEREZ, E. A. 2012. Final 5-year results of Z-FAST trial:

adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer*, 118, 1192-201.

- CARDOSO, F., HARBECK, N., FALLOWFIELD, L., KYRIAKIDES, S. & SENKUS, E. 2012. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 23, vii11-vii19.
- CARDOSO, F., PALUCH-SHIMON, S., SENKUS, E., CURIGLIANO, G., AAPRO, M. S., ANDRÉ, F., BARRIOS, C. H., BERGH, J., BHATTACHARYYA, G. S., BIGANZOLI, L., BOYLE, F., CARDOSO, M. J., CAREY, L. A., CORTÉS, J., EL SAGHIR, N. S., ELZAYAT, M., ENIU, A., FALLOWFIELD, L., FRANCIS, P. A., GELMON, K., GLIGOROV, J., HAIDINGER, R., HARBECK, N., HU, X., KAUFMAN, B., KAUR, R., KIELY, B. E., KIM, S. B., LIN, N. U., MERTZ, S. A., NECIOSUP, S., OFFERSEN, B. V., OHNO, S., PAGANI, O., PRAT, A., PENNAULT-LLORCA, F., RUGO, H. S., SLEDGE, G. W., THOMSEN, C., VOROBIOF, D. A., WISEMAN, T., XU, B., NORTON, L., COSTA, A. & WINER, E. P. 2020. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*.
- CAREY, L. A., PEROU, C. M., LIVASY, C. A., DRESSLER, L. G., COWAN, D., CONWAY, K., KARACA, G., TROESTER, M. A., TSE, C. K., EDMISTON, S., DEMING, S. L., GERADTS, J., CHEANG, M. C. U., NIELSEN, T. O., MOORMAN, P. G., EARP, H. S. & MILLIKAN, R. C. 2006. Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 295, 2492-2502.
- CHANG, J., CLARK, G. M., ALLRED, D. C., MOHSIN, S., CHAMNESS, G. & ELLEDGE, R. M. 2003. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer*, 97, 545-53.
- CHEN, R., QARMALI, M., SIEGAL, G. P. & WEI, S. 2020. Receptor conversion in metastatic breast cancer: analysis of 390 cases from a single institution. *Mod Pathol*, 33, 2499-2506.
- CHRISTGEN, M., LÄNGER, F. & KREIPE, H. 2016. Histologisches Grading beim Mammakarzinom. *Der Pathologe*, 37, 328-336.
- COLEMAN, R., BODY, J. J., AAPRO, M., HADJI, P. & HERRSTEDT, J. 2014. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 25 Suppl 3, iii124-37.
- COLEMAN, R. E. & RUBENS, R. D. 1987. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer*, 55, 61-6.
- COMEN, E., DAVIDS, M., KIRCHHOFF, T., HUDIS, C., OFFIT, K. & ROBSON, M. 2011. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to "triple-negative" breast cancer in Ashkenazi Women. *Breast Cancer Res Treat*, 129, 185-90.
- CORTAZAR, P., ZHANG, L., UNTCH, M., MEHTA, K., COSTANTINO, J. P., WOLMARK, N., BONNEFOI, H., CAMERON, D., GIANNI, L., VALAGUSSA, P., SWAIN, S. M., PROWELL, T., LOIBL, S., WICKERHAM, D. L., BOGAERTS, J., BASELGA, J., PEROU, C., BLUMENTHAL, G., BLOHMER, J., MAMOUNAS, E. P., BERGH, J., SEMIGLAZOV, V.,

- JUSTICE, R., EIDTMANN, H., PAIK, S., PICCART, M., SRIDHARA, R., FASCHING, P. A., SLAETS, L., TANG, S., GERBER, B., GEYER, C. E., JR., PAZDUR, R., DITSCH, N., RASTOGI, P., EIERMANN, W. & VON MINCKWITZ, G. 2014. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*, 384, 164-172.
- CORTES, J., CESCION, D. W., RUGO, H. S., NOWECKI, Z., IM, S.-A., YUSOF, M. M., GALLARDO, C., LIPATOV, O., BARRIOS, C. H., HOLGADO, E., IWATA, H., MASUDA, N., OTERO, M. T., GOKMEN, E., LOI, S., GUO, Z., ZHAO, J., AKTAN, G., KARANTZA, V. & SCHMID, P. 2020. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 38, 1000-1000.
- COUCH, F. J., HART, S. N., SHARMA, P., TOLAND, A. E., WANG, X., MIRON, P., OLSON, J. E., GODWIN, A. K., PANKRATZ, V. S., OLSWOLD, C., SLETTEDAHL, S., HALLBERG, E., GUIDUGLI, L., DAVILA, J. I., BECKMANN, M. W., JANNI, W., RACK, B., EKICI, A. B., SLAMON, D. J., KONSTANTOPOULOU, I., FOSTIRA, F., VRATIMOS, A., FOUNTZILAS, G., PELTTARI, L. M., TAPPER, W. J., DURCAN, L., CROSS, S. S., PILARSKI, R., SHAPIRO, C. L., KLEMP, J., YAO, S., GARBER, J., COX, A., BRAUCH, H., AMBROSONE, C., NEVANLINNA, H., YANNOUKAKOS, D., SLAGER, S. L., VACHON, C. M., ECCLES, D. M. & FASCHING, P. A. 2015. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*, 33, 304-11.
- CURTIT, E., NERICH, V., MANSI, L., CHAIGNEAU, L., CALS, L., VILLANUEVA, C., BAZAN, F., MONTCUQUET, P., MENEVEAU, N., PERRIN, S., ALGROS, M.-P. & PIVOT, X. 2013. Discordances in estrogen receptor status, progesterone receptor status, and HER2 status between primary breast cancer and metastasis. *The oncologist*, 18, 667-674.
- DAWOOD, S., BROGLIO, K., ENSOR, J., HORTOBAGYI, G. N. & GIORDANO, S. H. 2010. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Annals of Oncology*, 21, 2169-2174.
- DAWOOD, S. S., HAALAND, B., ALBARRACIN, C. T., GONZALEZ-ANGULO, A. M., GUPTA, S., CORTES, J., YAP, Y. S. & DENT, R. 2013. Is the proportion of patients with synchronous stage IV breast cancer surviving > 2 years increasing over time? *Journal of Clinical Oncology*, 31, 524-524.
- DECKER, T., HUNGERMANN, D. & BÖCKER, W. 2009. Prognostische und prädiktive Faktoren invasiver Mammakarzinome. *Der Pathologe*, 30, 49-55.
- DENKERT, C., SEITHER, F., SCHNEEWEISS, A., LINK, T., BLOHMER, J. U., JUST, M., WIMBERGER, P., FORBERGER, A., TESCH, H., JACKISCH, C., SCHMATLOCH, S., REINISCH, M., SOLOMAYER, E. F., SCHMITT, W. D., HANUSCH, C., FASCHING, P. A., LÜBBE, K., SOLBACH, C., HUOBER, J., RHIEM, K., MARMÉ, F., REIMER, T., SCHMIDT, M., SINN, B. V., JANNI, W., STICKELER, E., MICHEL, L., STÖTZER, O., HAHNEN, E., FURLANETTO, J., SEILER, S., NEKLJUDOVA, V., UNTCH, M. & LOIBL, S. 2021. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive

- breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol*, 22, 1151-1161.
- DENT, R., TRUDEAU, M., PRITCHARD, K. I., HANNA, W. M., KAHN, H. K., SAWKA, C. A., LICKLEY, L. A., RAWLINSON, E., SUN, P. & NAROD, S. A. 2007. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research*, 13, 4429-4434.
- DI LEO, G., TRIMBOLI, R. M., BENEDEK, A., JERECZEK-FOSSA, B. A., FOSSATI, P., LEONARDI, M. C., CARBONARO, L. A., ORECCHIA, R. & SARDANELLI, F. 2015. MR Imaging for Selection of Patients for Partial Breast Irradiation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 277, 716-26.
- DIESSNER, J., WISCHNEWSKY, M., STÜBER, T., STEIN, R., KROCKENBERGER, M., HÄUSLER, S., JANNI, W., KREIENBERG, R., BLETTNER, M., SCHWENTNER, L., WÖCKEL, A. & BARTMANN, C. 2016. Evaluation of clinical parameters influencing the development of bone metastasis in breast cancer. *BMC Cancer*, 16, 307.
- DROULIAS, C., SEWELL, C., MCSWEENEY, M. & POWELL, R. 1976. Inflammatory carcinoma of the breast: A correlation of clinical, radiologic and pathologic findings. *Annals of surgery*, 184, 217.
- E.M.A. 2000. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Herceptin®*. Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen Deutschland. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_de.pdf) [Accessed 15.10.2020].
- E.M.A. 2001. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Zometa®*. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zometa-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zometa-epar-product-information_de.pdf) [Accessed 15.10.2020].
- E.M.A. 2005. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Avastin®*. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_de.pdf) [Accessed 15.10.2020].
- E.M.A. 2008. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Gemzar®*. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gemzar-article-30-referral-annex-i-ii-iii\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gemzar-article-30-referral-annex-i-ii-iii_de.pdf) [Accessed 15.10.2020].
- E.M.A. 2011. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Xgeva®*. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_de.pdf) [Accessed 17.10.2020].
- E.M.A. 2015a. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Xeloda®*. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_de.pdf) [Accessed 17.10.2020].
- E.M.A. 2015b. *Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit, Abraxane®*. European Medicines Agency Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/abraxane-epar-summary-public\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/abraxane-epar-summary-public_de.pdf) [Accessed 15.10.2020].

- E.M.A. 2019. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Lynparza®*  
Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_de.pdf) [Accessed 15.10.2020].
- E.M.A. 2020. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Tecentriq®*  
Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf) [Accessed 18.10.2020].
- E.M.A. 2021. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Keytruda®*  
Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf) [Accessed 22.10.2021].
- EDGE, S. B., HORTOBAGYI, G. N. & GIULIANO, A. E. 2019. New and important changes in breast cancer TNM: incorporation of biologic factors into staging. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 19, 309-318.
- EIDTMANN, H., DE BOER, R., BUNDRED, N., LLOMBART-CUSSAC, A., DAVIDSON, N., NEVEN, P., VON MINCKWITZ, G., MILLER, J., SCHENK, N. & COLEMAN, R. 2010. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol*, 21, 2188-2194.
- EISAI®. 2011. *Fachinformation, Halaven®* Available: [http://www.detect-studien.de/dokumente/d4/fachinfo/Fachinformation\\_Eribulin\\_August2017.pdf](http://www.detect-studien.de/dokumente/d4/fachinfo/Fachinformation_Eribulin_August2017.pdf) [Accessed 20.10.2020].
- EISEN, A., FLETCHER, G. G., GANDHI, S., MATES, M., FREEDMAN, O. C., DENT, S. F. & TRUDEAU, M. E. 2015. Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*, 22, S67-81.
- ELSTON, C. W. & ELLIS, I. O. 1991. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19, 403-10.
- FASCHING, P., HU, C., HART, S., POLLEY, E., LEE, K., GNANOLIVU, R., LILYQUIST, J., HARTKOPF, A., TARAN, F., JANNI, W., HADJI, P., TESCH, H., HAEBERLE, L., ETTL, J., LUX, M., LUEFTNER, D., WALLWIENER, M., MUELLER, V., BECKMANN, M., BELLEVILLE, E., WIMBERGER, P., UNTCH, M., KOLBERG, H.-C., FEHM, T., OVERKAMP, F., WALLWIENER, D., BRUCKER, S., SCHNEEWEISS, A. & COUCH, F. 2018a. Abstract PD1-02: Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer – Association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics. *Cancer Research*, 78, PD1-02-PD1-02.
- FASCHING, P. A., BRUCKER, S. Y., FEHM, T. N., OVERKAMP, F., JANNI, W., WALLWIENER, M., HADJI, P., BELLEVILLE, E., HÄBERLE, L., TARAN, F. A., LÜFTNER, D., LUX, M. P., ETTL, J., MÜLLER, V., TESCH, H., WALLWIENER, D. & SCHNEEWEISS, A. 2015. Biomarkers in Patients with Metastatic Breast Cancer and the PRAEGNANT Study Network. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 75, 41-50.
- FASCHING, P. A., LOIBL, S., HU, C., HART, S. N., SHIMELIS, H., MOORE, R., SCHEM, C., TESCH, H., UNTCH, M., HILFRICH, J., REZAI, M., GERBER,

- B., COSTA, S. D., BLOHMER, J. U., FEHM, T., HUOBER, J., LIEDTKE, C., WEINSHILBOUM, R. M., WANG, L., INGLE, J. N., MÜLLER, V., NEKLJUDOVA, V., WEBER, K. E., RACK, B., RÜBNER, M., VON MINCKWITZ, G. & COUCH, F. J. 2018b. BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the GeparQuinto Study. *J Clin Oncol*, 36, 2281-2287.
- FAS, H. & SIMON-OPPERMANN, C. 1982. *Lehrbuch der Chirurgie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, .
- FIETZ, T., TESCH, H., RAUH, J., BOLLER, E., KRUGGEL, L., JÄNICKE, M. & MARSCHNER, N. 2017. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer &#x2013; Results from the prospective German TMK cohort study. *The Breast*, 34, 122-130.
- FUKUSHIGE, S., MATSUBARA, K., YOSHIDA, M., SASAKI, M., SUZUKI, T., SEMBA, K., TOYOSHIMA, K. & YAMAMOTO, T. 1986. Localization of a novel v-erbB-related gene, c-erbB-2, on human chromosome 17 and its amplification in a gastric cancer cell line. *Molecular and Cellular Biology*, 6, 955-958.
- GÄTJE, EBERLE, SCHOLZ, LÜBKE, SOLBACH, MUSCHEL, KISSLER, SIEDENTOPF, WEISSENBACHE, DEBUS, SCHUMACHER, LATO & SÄNGER 2015. *Kurzlehrbuch: Gynäkologie und Geburtshilfe* Stuttgart, Germany Georg Thieme Verlag KG, 278, 275-302.
- GERRATANA, L., FANOTTO, V., BONOTTO, M., BOLZONELLO, S., MINISINI, A. M., FASOLA, G. & PUGLISI, F. 2015. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis*, 32, 125-33.
- GHERSI, D., WILLSON, M. L., CHAN, M. M., SIMES, J., DONOGHUE, E. & WILCKEN, N. 2015. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, Cd003366.
- GIANNI, L., DAFNI, U., GELBER, R. D., AZAMBUJA, E., MUEHLBAUER, S., GOLDHIRSCH, A., UNTCH, M., SMITH, I., BASELGA, J., JACKISCH, C., CAMERON, D., MANO, M., PEDRINI, J. L., VERONESI, A., MENDIOLA, C., PLUZANSKA, A., SEMIGLAZOV, V., VRDOLJAK, E., ECKART, M. J., SHEN, Z., SKIADOPOULOS, G., PROCTER, M., PRITCHARD, K. I., PICCART-GEBHART, M. J. & BELL, R. 2011. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 12, 236-44.
- GNANT, M., HARBECK, N. & THOMSEN, C. 2011. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast care (Basel, Switzerland)*, 6, 136-141.
- GNANT, M., PFEILER, G., DUBSKY, P. C., HUBALEK, M., GREIL, R., JAKESZ, R., WETTE, V., BALIC, M., HASLBAUER, F., MELBINGER, E., BJELIC-RADISIC, V., ARTNER-MATUSCHEK, S., FITZAL, F., MARTH, C., SEVELDA, P., MLINERITSCH, B., STEGER, G. G., MANFREDA, D., EXNER, R., EGLE, D., BERGH, J., KAINBERGER, F., TALBOT, S., WARNER, D., FESL, C. & SINGER, C. F. 2015. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABC SG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 386, 433-43.

- GOERKE, K., STELLER, J. & VALET, A. 2016. *Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe* München Elsevier GmbH, München, 415, 398-434.
- GOLDHIRSCH, A., WOOD, W. C., COATES, A. S., GELBER, R. D., THÜRLIMANN, B., SENN, H. J. & PANEL, M. 2011. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 22, 1736-1747.
- GONG, Y., HAN, E. Y., GUO, M., PUSZTAI, L. & SNEIGE, N. 2011. Stability of estrogen receptor status in breast carcinoma: a comparison between primary and metastatic tumors with regard to disease course and intervening systemic therapy. *Cancer*, 117, 705-13.
- GONZALEZ-ANGULO, A. M., TIMMS, K. M., LIU, S., CHEN, H., LITTON, J. K., POTTER, J., LANCHBURY, J. S., STEMKE-HALE, K., HENNESSY, B. T., ARUN, B. K., HORTOBAGYI, G. N., DO, K. A., MILLS, G. B. & MERIC-BERNSTAM, F. 2011. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*, 17, 1082-9.
- HADJI, P., ASMAR, L., VAN NES, J. G., MENSCHIK, T., HASENBURG, A., KUCK, J., NORTIER, J. W., VAN DE VELDE, C. J., JONES, S. E. & ZILLER, M. 2011. The effect of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial: a meta-analysis of the US, German, Netherlands, and Belgium sub-studies. *J Cancer Res Clin Oncol*, 137, 1015-25.
- HADJI, P., KAUKA, A., ZILLER, M., BIRKHOLZ, K., BAIER, M., MUTH, M. & BAUER, M. 2014. Effects of zoledronic acid on bone mineral density in premenopausal women receiving neoadjuvant or adjuvant therapies for HR+ breast cancer: the ProBONE II study. *Osteoporos Int*, 25, 1369-78.
- HAHNEN, E., LEDERER, B., HAUKE, J., LOIBL, S., KRÖBER, S., SCHNEEWEISS, A., DENKERT, C., FASCHING, P. A., BLOHMER, J. U., JACKISCH, C., PAEPKE, S., GERBER, B., KÜMMEL, S., SCHEM, C., NEIDHARDT, G., HUOBER, J., RHIEM, K., COSTA, S., ALTMÜLLER, J., HANUSCH, C., THIELE, H., MÜLLER, V., NÜRNBERG, P., KARN, T., NEKLJUDOVA, V., UNTCH, M., VON MINCKWITZ, G. & SCHMUTZLER, R. K. 2017. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 3, 1378-1385.
- HAMMOND, M. E. H., HAYES, D. F., DOWSETT, M., ALLRED, D. C., HAGERTY, K. L., BADVE, S., FITZGIBBONS, P. L., FRANCIS, G., GOLDSTEIN, N. S., HAYES, M., HICKS, D. G., LESTER, S., LOVE, R., MANGU, P. B., MCSHANE, L., MILLER, K., OSBORNE, C. K., PAIK, S., PERLMUTTER, J., RHODES, A., SASANO, H., SCHWARTZ, J. N., SWEEP, F. C. G., TAUBE, S., TORLAKOVIC, E. E., VALENSTEIN, P., VIALE, G., VISSCHER, D., WHEELER, T., WILLIAMS, R. B., WITTLIFF, J. L. & WOLFF, A. C. 2010. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in

Breast Cancer (Unabridged Version). *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 134, e48-e72.

- HARTKOPF, A. D., EMONS, J., LUX, M. P., TARAN, F.-A., OVERKAMP, F., TESCH, H., TITZMANN, A., PÖSCHKE, P., LÜFTNER, D., WALLWIENER, M., MÜLLER, V., BECKMANN, M. W., BELLEVILLE, E., JANNI, W., FEHM, T. N., KOLBERG, H.-C., ETTL, J., WALLWIENER, D., SCHNEEWEISS, A., BRUCKER, S. Y. & FASCHING, P. A. 2020. Klinische Endpunkte in Real-World-Register-Studien. *Der Onkologe*, 26, 530-541.
- HEITZ, F., HARTEP, P., TRAUT, A., LUECK, H. J., BEUTEL, B. & BOIS, A. D. 2008. Cerebral metastases (CM) in breast cancer (BC) with focus on triple-negative tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 1010-1010.
- HOEFNAGEL, L. D., VAN DE VIJVER, M. J., VAN SLOOTEN, H. J., WESSELING, P., WESSELING, J., WESTENEND, P. J., BART, J., SELDENRIJK, C. A., NAGTEGAAL, I. D., OUDEJANS, J., VAN DER VALK, P., VAN DER GROEP, P., DE VRIES, E. G., VAN DER WALL, E. & VAN DIEST, P. J. 2010. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Res*, 12, R75.
- IMKAMPE, A., BENDALL, S. & BATES, T. 2007. The significance of the site of recurrence to subsequent breast cancer survival. *Eur J Surg Oncol*, 33, 420-3.
- IWASE, T., SHRIMANKER, T. V., RODRIGUEZ-BAUTISTA, R., SAHIN, O., JAMES, A., WU, J., SHEN, Y. & UENO, N. T. 2021. Changes in Overall Survival over Time for Patients with de novo Metastatic Breast Cancer. *Cancers*, 13, 2650.
- KASSAM, F., ENRIGHT, K., DENT, R., DRANITSARIS, G., MYERS, J., FLYNN, C., FRALICK, M., KUMAR, R. & CLEMONS, M. 2009. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*, 9, 29-33.
- KENNECKE, H., YERUSHALMI, R., WOODS, R., CHEANG, M. C., VODUC, D., SPEERS, C. H., NIELSEN, T. O. & GELMON, K. 2010. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 28, 3271-7.
- KHOSRAVI-SHAHI, P., CABEZON-GUTIERREZ, L. & CUSTODIO-CABELLO, S. 2017. Metastatic triple negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies. *Asia Pac J Clin Oncol*.
- KIELY, B. E., SOON, Y. Y., TATTERSALL, M. H. & STOCKLER, M. R. 2011. How long have I got? Estimating typical, best-case, and worst-case scenarios for patients starting first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review of recent randomized trials. *J Clin Oncol*, 29, 456-63.
- KIM, H. J., AHN, S. G., LEE, H. M., PARK, J. T., HAN, K., LEE, S. A. & JEONG, J. 2015. Metastasis-Free Interval Is Closely Related to Tumor Characteristics and Has Prognostic Value in Breast Cancer Patients with Distant Relapse. *J Breast Cancer*, 18, 371-7.
- KUMAR, P. & AGGARWAL, R. 2016. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*, 293, 247-69.
- LAKHANI, S. R., INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON, C. & WORLD HEALTH, O. 2012. WHO classification of tumours of the breast.

- LAKHANI, S. R., VAN DE VIJVER, M. J., JACQUEMIER, J., ANDERSON, T. J., OSIN, P. P., MCGUFFOG, L. & EASTON, D. F. 2002. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *Journal of clinical oncology*, 20, 2310-2318.
- LANG, I., BRODOWICZ, T., RYVO, L., KAHAN, Z., GREIL, R., BESLIJA, S., STEMMER, S. M., KAUFMAN, B., ZVIRBULE, Z., STEGER, G. G., MELICHAR, B., PIENKOWSKI, T., SIRBU, D., MESSINGER, D. & ZIELINSKI, C. 2013. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. *Lancet Oncol*, 14, 125-33.
- LEBEAU, A., TURZYNSKI, A., BRAUN, S., BEHRHOF, W., FLEIGE, B., SCHMITT, W. D., GROB, T. J., BURKHARDT, L., HÖLZEL, D., JACKISCH, C., THOMSEN, C., MÜLLER, V. & UNTCH, M. 2010. Reliability of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Immunohistochemistry in Breast Core Needle Biopsies. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 3264-3270.
- LEHMANN, B. D., BAUER, J. A., CHEN, X., SANDERS, M. E., CHAKRAVARTHY, A. B., SHYR, Y. & PIETENPOL, J. A. 2011. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of Clinical Investigation*, 121, 2750-2767.
- LEHMANN, B. D., JOVANOVIĆ, B., CHEN, X., ESTRADA, M. V., JOHNSON, K. N., SHYR, Y., MOSES, H. L., SANDERS, M. E. & PIETENPOL, J. A. 2016. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One*, 11, e0157368.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE DER ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN E.V. (AWMF), D. K. E. V. D. U. D. K. D. 2020. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. *In: LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE DER ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN E.V. (AWMF), DEUTSCHEN KREBSGESELLSCHAFT E.V. (DKG) UND DEUTSCHEN KREBSHILFE (DKH) (ed.)*. Berlin
- LI, B. T., WONG, M. H. & PAVLAKIS, N. 2014. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. *J Clin Med*, 3, 1-24.
- LIEDTKE, C., MAZOUNI, C., HESS, K. R., ANDRÉ, F., TORDAI, A., MEJIA, J. A., SYMMANS, W. F., GONZALEZ-ANGULO, A. M., HENNESSY, B., GREEN, M., CRISTOFANILLI, M., HORTOBAGYI, G. N. & PUSZTAI, L. 2008. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 26, 1275-81.
- LIN, N. U., CLAUS, E., SOHL, J., RAZZAK, A. R., ARNAOUT, A. & WINER, E. P. 2008. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with

metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*, 113, 2638-45.

- LITTON, J. K., RUGO, H. S., Ettl, J., HURVITZ, S. A., GONÇALVES, A., LEE, K. H., FEHRENBACHER, L., YERUSHALMI, R., MINA, L. A., MARTIN, M., ROCHÉ, H., IM, Y. H., QUEK, R. G. W., MARKOVA, D., TUDOR, I. C., HANNAH, A. L., EIERMANN, W. & BLUM, J. L. 2018. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 379, 753-763.
- MARCHBANKS, P. A., MCDONALD, J. A., WILSON, H. G., FOLGER, S. G., MANDEL, M. G., DALING, J. R., BERNSTEIN, L., MALONE, K. E., URSIN, G. & STROM, B. L. 2002. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 346, 2025-2032.
- MAVADDAT, N., REBBECK, T. R., LAKHANI, S. R., EASTON, D. F. & ANTONIOU, A. C. 2010. Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. *Breast Cancer Res*, 12, R28.
- MCPHERSON, K., STEEL, C. & DIXON, J. 2000. ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ: British Medical Journal*, 321, 624.
- MENGEL, M., VON WASIELEWSKI, R., WIESE, B., RÜDIGER, T., MÜLLER-HERMELINK, H. K. & KREIPE, H. 2002. Inter-laboratory and inter-observer reproducibility of immunohistochemical assessment of the Ki-67 labelling index in a large multi-centre trial. *J Pathol*, 198, 292-9.
- MERSIN, H., YILDIRIM, E., BERBEROGLU, U. & GÜLBEN, K. 2008. The prognostic importance of triple negative breast carcinoma. *Breast*, 17, 341-6.
- METZGER-FILHO, O., SUN, Z., VIALE, G., PRICE, K. N., CRIVELLARI, D., SNYDER, R. D., GELBER, R. D., CASTIGLIONE-GERTSCH, M., COATES, A. S., GOLDBIRSCHE, A. & CARDOSO, F. 2013. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol*, 31, 3083-90.
- MILLER, K., WANG, M., GRALOW, J., DICKLER, M., COBLEIGH, M., PEREZ, E. A., SHENKIER, T., CELLA, D. & DAVIDSON, N. E. 2007. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 357, 2666-76.
- MITTENDORF, E. A., ZHANG, H., BARRIOS, C. H., SAJI, S., JUNG, K. H., HEGG, R., KOEHLER, A., SOHN, J., IWATA, H., TELLI, M. L., FERRARIO, C., PUNIE, K., PENAULT-LLORCA, F., PATEL, S., DUC, A. N., LISTE-HERMOSO, M., MAIYA, V., MOLINERO, L., CHUI, S. Y. & HARBECK, N. 2020. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 396, 1090-1100.
- MOLNÁR, I. A., MOLNÁR, B., VÍZKELETI, L., FEKETE, K., TAMÁS, J., DEÁK, P., SZUNDI, C., SZÉKELY, B., MOLDVAY, J., VÁRI-KAKAS, S., SZÁSZ, M. A., ÁCS, B., KULKA, J. & TŐKÉS, A. M. 2017. Breast carcinoma subtypes

- show different patterns of metastatic behavior. *Virchows Arch*, 470, 275-283.
- MORAN, M. S., SCHNITT, S. J., GIULIANO, A. E., HARRIS, J. R., KHAN, S. A., HORTON, J., KLIMBERG, S., CHAVEZ-MACGREGOR, M., FREEDMAN, G., HOUSSAMI, N., JOHNSON, P. L. & MORROW, M. 2014. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 88, 553-64.
- NOFECH-MOZES, S., VELLA, E. T., DHESY-THIND, S., HAGERTY, K. L., MANGU, P. B., TEMIN, S. & HANNA, W. M. 2012. Systematic review on hormone receptor testing in breast cancer. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 20, 214-263.
- O'SHAUGHNESSY, J. 2005. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*, 10 Suppl 3, 20-9.
- PÉROL, D., ROBAIN, M., ARVEUX, P., MATHOULIN-PÉLISSIER, S., CHAMOREY, E., ASSELAIN, B., BERCHERY, D., GOURGOU, S., BRETON, M., DELAINE-CLISANT, S., MONS, M., DIÉRAS, V., CARTON, M., GUIZARD, A. V., LABORDE, L., LAURENT, C., LOEB, A., MOURET-REYNIER, M. A., PARENT, D., PERROCHEAU, G., CAMPION, L., VELTEN, M., CAILLIOT, C., EZZALFANI, M. & SIMON, G. 2019. The ongoing French metastatic breast cancer (MBC) cohort: the example-based methodology of the Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME). *BMJ Open*, 9, e023568.
- PEROU, C. M., SØRLIE, T., EISEN, M. B., VAN DE RIJN, M., JEFFREY, S. S., REES, C. A., POLLACK, J. R., ROSS, D. T., JOHNSEN, H., AKSLEN, L. A., FLUGE, Ø., PERGAMENSCHIKOV, A., WILLIAMS, C., ZHU, S. X., LØNNING, P. E., BØRRESEN-DALE, A.-L., BROWN, P. O. & BOTSTEIN, D. 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406, 747-752.
- PETRELLI, F., VIALE, G., CABIDDU, M. & BARNI, S. 2015. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 153, 477-491.
- PFEILSCHIFTER, J. & DIEHL, I. J. 2000. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol*, 18, 1570-93.
- PONNATH, M. & ORTMANN, O. 2011. Orale Kontrazeption und das Risiko gynäkologischer Tumoren. *Der Gynäkologe*, 44, 37-42.
- PRAT, A., PARKER, J. S., KARGINOVA, O., FAN, C., LIVASY, C., HERSCHKOWITZ, J. I., HE, X. & PEROU, C. M. 2010. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*, 12, R68.
- PUSZTAI, L., VIALE, G., KELLY, C. M. & HUDIS, C. A. 2010. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *The oncologist*, 15, 1164-1168.

- QUEK, R. G. W. & MARDEKIAN, J. 2019. Clinical Outcomes, Treatment Patterns, and Health Resource Utilization Among Metastatic Breast Cancer Patients with Germline BRCA1/2 Mutation: A Real-World Retrospective Study. *Adv Ther*, 36, 708-720.
- RABAGLIO, M., SUN, Z., PRICE, K. N., CASTIGLIONE-GERTSCH, M., HAWLE, H., THÜRLIMANN, B., MOURIDSEN, H., CAMPONE, M., FORBES, J. F., PARIDAENS, R. J., COLLEONI, M., PIENKOWSKI, T., NOGARET, J. M., LÁNG, I., SMITH, I., GELBER, R. D., GOLDBIRSCH, A. & COATES, A. S. 2009. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol*, 20, 1489-1498.
- RAUH, C., GASS, P., HEUSINGER, K., HAEBERLE, L., JUD, S. M., HEIN, A., LOEHLBERG, C. R., LUX, M. P., WACHTER, D. L., HEIMRICH, J., STREHL, J. D., HALLER, F., HARTMANN, A., SCHULZ-WENDTLAND, R., FIESSLER, C., BECKMANN, M. W., FASCHING, P. A. & POEHLS, U. 2015. Association of molecular subtypes with breast cancer risk factors: a case-only analysis. *European Journal of Cancer Prevention*, 24, 484-490.
- REMMELE, W. 1987. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe*, 8, 138-140.
- RIEDE, U.-N., WERNER, MARTIN 2017. *Allgemeine und spezielle Pathologie*
- ROBERT KOCH-INSTITUT, B. 2019. Krebs in Deutschland für 2015/2016.
- RÖPER, M. 2019. *Therapiealgorithmus und Outcome bei metastasiertem Mammakarzinom mit Hormonrezeptor-positivem Status an der Frauenklinik der Universität Düsseldorf in den Jahren 2010–2015*. 98 Dissertation medizinischer Doktorgrad
- ROSEN, P. P., MENENDEZ-BOTET, C. J., URBAN, J. A., FRACCHIA, A. & SCHWARTZ, M. K. 1977. Estrogen receptor protein (ERP) in multiple tumor specimens from individual patients with breast cancer. *Cancer*, 39, 2194-200.
- SAVCI-HEIJINK, C. D., HALFWERK, H., HOOIJER, G. K. J., HORLINGS, H. M., WESSELING, J. & VAN DE VIJVER, M. J. 2015. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Research and Treatment*, 150, 547-557.
- SCHEM, C., JONAT, W. & MAASS, N. 2019. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie* Springer Berlin Heidelberg
- SCHMID, P., ADAMS, S., RUGO, H. S., SCHNEEWEISS, A., BARRIOS, C. H., IWATA, H., DIÉRAS, V., HEGG, R., IM, S. A., SHAW WRIGHT, G., HENSCHEL, V., MOLINERO, L., CHUI, S. Y., FUNKE, R., HUSAIN, A., WINER, E. P., LOI, S. & EMENS, L. A. 2018. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*, 379, 2108-2121.
- SCHMID, P., CORTES, J., PUSZTAI, L., MCARTHUR, H., KÜMMEL, S., BERGH, J., DENKERT, C., PARK, Y. H., HUI, R., HARBECK, N., TAKAHASHI, M., FOUKAKIS, T., FASCHING, P. A., CARDOSO, F., UNTCH, M., JIA, L., KARANTZA, V., ZHAO, J., AKTAN, G., DENT, R. & O'SHAUGHNESSY, J.

2020. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*, 382, 810-821.
- SCHNEEWEISS, A., DENKERT, C., FASCHING, P. A., FREMD, C., GLUZ, O., KOLBERG-LIEDTKE, C., LOIBL, S. & LÜCK, H. J. 2019. Diagnosis and Therapy of Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) - Recommendations for Daily Routine Practice. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 79, 605-617.
- SCHNEEWEISS, A., JACKISCH, C., SCHMATLOCH, S., DENKERT, C., SCHEM, C., WIEBRINGHAUS, H., KÜMMEL, S., RHIEM, K., WARM, M., FASCHING, P. A., JUST, M., HANUSCH, C., HACKMANN, J., BLOHMER, J. U., GERBER, B., FURLANETTO, J., MINCKWITZ, G., NEKLJUDOVA, V. & UNTCH, M. 2018. Abstract GS3-05: Survival analysis of the prospectively randomized phase III GeparSepto trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer – GBG69. *Cancer Research*, 78, GS3-05.
- SCHOLZEN, T. & GERDES, J. 2000. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*, 182, 311-22.
- SEAH, D., VAZ-LUIS, I., MACRAE, E., SOHL, J., LITSAS, G., WINER, E., LIN, N. & BURSTEIN, H. 2014. Use and Duration of Chemotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer According to Tumor Subtype and Line of Therapy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 12, 71-80.
- SIEGEL, R. L., MILLER, K. D. & JEMAL, A. 2015. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*, 65, 5-29.
- SIHTO, H., LUNDIN, J., LUNDIN, M., LEHTIMÄKI, T., RISTIMÄKI, A., HOLLI, K., SAILAS, L., KATAJA, V., TURPEENNIEMI-HUJANEN, T., ISOLA, J., HEIKKILÄ, P. & JOENSUU, H. 2011. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. *Breast Cancer Res*, 13, R87.
- SINN, H. P. & KREIPE, H. 2013. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*, 8, 149-54.
- SOPIK, V., SUN, P. & NAROD, S. A. 2019. Predictors of time to death after distant recurrence in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 173, 465-474.
- SØRLIE, T., PEROU, C. M., TIBSHIRANI, R., AAS, T., GEISLER, S., JOHNSEN, H., HASTIE, T., EISEN, M. B., VAN DE RIJN, M., JEFFREY, S. S., THORSEN, T., QUIST, H., MATESE, J. C., BROWN, P. O., BOTSTEIN, D., LØNNING, P. E. & BØRRESEN-DALE, A.-L. 2001. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 10869-10874.
- SØRLIE, T., TIBSHIRANI, R., PARKER, J., HASTIE, T., MARRON, J. S., NOBEL, A., DENG, S., JOHNSEN, H., PESICH, R. & GEISLER, S. 2003. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the national academy of sciences*, 100, 8418-8423.

- STEAD, L. A., LASH, T. L., SOBIERAJ, J. E., CHI, D. D., WESTRUP, J. L., CHARLOT, M., BLANCHARD, R. A., LEE, J. C., KING, T. C. & ROSENBERG, C. L. 2009. Triple-negative breast cancers are increased in black women regardless of age or body mass index. *Breast Cancer Research*, 11, R18.
- TANNER, M., GANCBERG, D., DI LEO, A., LARSIMONT, D., ROUAS, G., PICCART, M. J. & ISOLA, J. 2000. Chromogenic in situ hybridization: a practical alternative for fluorescence in situ hybridization to detect HER-2/neu oncogene amplification in archival breast cancer samples. *The American journal of pathology*, 157, 1467-1472.
- TARAN, F.-A., FASCHING, P., VOLZ, B., HUOBER, J., OVERKAMP, F., KOLBERG, H., HADJI, P., TESCH, H., HAEBERLE, L., ETTL, J., LUX, M., HARTKOPF, A., LUEFTNER, D., WALLWIENER, M., MÜLLER, V., BECKMANN, M., BELLEVILLE, E., WIMBERGER, P., HIELSCHER, C., GEBERTH, M., FERSIS, N., ABENHARDT, W., KURBACHER, C., WUERSTLEIN, R., THOMSEN, C., UNTCH, M., JANNI, W., FEHM, T., WALLWIENER, D., BRUCKER, S. & SCHNEEWEISS, A. 2018. Abstract P5-21-09: Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry. *Cancer Research*, 78, P5-21-09-P5-21-09.
- TESCH, H., MÜLLER, V., WÖCKEL, A., ETTL, J., BELLEVILLE, E., SCHÜTZ, F., HARTKOPF, A., THILL, M., HUOBER, J., FASCHING, P. A., KOLBERG, H.-C., SCHULMEYER, C. E., WELSLAU, M., OVERKAMP, F., FEHM, T. N., LUX, M. P., SCHNEEWEISS, A., LÜFTNER, D. & JANNI, W. 2020. Update Breast Cancer 2020 Part 4 - Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 80, 1115-1122.
- THOMPSON, A. M., JORDAN, L. B., QUINLAN, P., ANDERSON, E., SKENE, A., DEWAR, J. A., PURDIE, C. A. & THE BREAST RECURRENCE IN TISSUES STUDY, G. 2010. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Research*, 12, R92.
- TOLANEY, S. M., KALINSKY, K., KAKLAMANI, V. G., D'ADAMO, D. R., AKTAN, G., TSAI, M. L., O'REGAN, R. M., KAUFMAN, P. A., WILKS, S. T., ANDREOPOULOU, E., PATT, D. A., YUAN, Y., WANG, G., SAVULSKY, C., XING, D., KLEYNERMAN, E., KARANTZA, V. & DIAB, S. 2021. Eribulin Plus Pembrolizumab in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (ENHANCE 1): A Phase Ib/II Study. *Clin Cancer Res*.
- TURNER, N. C., TELLI, M. L., RUGO, H. S., MAILLIEZ, A., ETTL, J., GRISCHKE, E. M., MINA, L. A., BALMAÑA, J., FASCHING, P. A., HURVITZ, S. A., WARDLEY, A. M., CHAPPEY, C., HANNAH, A. L. & ROBSON, M. E. 2019. A Phase II Study of Talazoparib after Platinum or Cytotoxic Nonplatinum Regimens in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations (ABRAZO). *Clin Cancer Res*, 25, 2717-2724.
- UNTCH, M., AUGUSTIN, D., ETTL, J., HAIDINGER, R., HARBECK, N., LÜCK, H. J., LÜFTNER, D., MARMÉ, F., MÜLLER, L., OVERKAMP, F., RUCKHÄBERLE, E., THILL, M., THOMSEN, C., WUERSTLEIN, R. & MARSCHNER, N. 2016. 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*, 76, 156-163.

- VARGA, Z., CASSOLY, E., LI, Q., OEHLSCHEGEL, C., TAPIA, C., LEHR, H. A., KLINGBIEL, D., THÜRLIMANN, B. & RUHSTALLER, T. 2015. Standardization for Ki-67 assessment in moderately differentiated breast cancer. A retrospective analysis of the SAKK 28/12 study. *PloS one*, 10, e0123435-e0123435.
- VON MINCKWITZ, G., UNTCH, M., BLOHMER, J. U., COSTA, S. D., EIDTMANN, H., FASCHING, P. A., GERBER, B., EIERMANN, W., HILFRICH, J., HUOBER, J., JACKISCH, C., KAUFMANN, M., KONECNY, G. E., DENKERT, C., NEKLJUDOVA, V., MEHTA, K. & LOIBL, S. 2012. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 30, 1796-804.
- WEN, W., MARCINKOWSKI, E., LUYIMBAZI, D., LUU, T., XING, Q., YAN, J., WANG, Y., WU, J., GUO, Y., TULLY, D., HAN, E. S., YOST, S. E., YUAN, Y. & YIM, J. H. 2019. Eribulin Synergistically Increases Anti-Tumor Activity of an mTOR Inhibitor by Inhibiting pAKT/pS6K/pS6 in Triple Negative Breast Cancer. *Cells*, 8.
- WINER, E. P., LIPATOV, O., IM, S. A., GONCALVES, A., MUÑOZ-COUSELO, E., LEE, K. S., SCHMID, P., TAMURA, K., TESTA, L., WITZEL, I., OHTANI, S., TURNER, N., ZAMBELLI, S., HARBECK, N., ANDRE, F., DENT, R., ZHOU, X., KARANTZA, V., MEJIA, J. & CORTES, J. 2021. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 22, 499-511.
- WOLFF, A. C., HAMMOND, M. E. H., HICKS, D. G., DOWSETT, M., MCSHANE, L. M., ALLISON, K. H., ALLRED, D. C., BARTLETT, J. M. S., BILOUS, M., FITZGIBBONS, P., HANNA, W., JENKINS, R. B., MANGU, P. B., PAIK, S., PEREZ, E. A., PRESS, M. F., SPEARS, P. A., VANCE, G. H., VIALE, G. & HAYES, D. F. 2013. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 138, 241-256.
- WOLFF, A. C., HAMMOND, M. E. H., SCHWARTZ, J. N., HAGERTY, K. L., ALLRED, D. C., COTE, R. J., DOWSETT, M., FITZGIBBONS, P. L., HANNA, W. M., LANGER, A., MCSHANE, L. M., PAIK, S., PEGRAM, M. D., PEREZ, E. A., PRESS, M. F., RHODES, A., STURGEON, C., TAUBE, S. E., TUBBS, R., VANCE, G. H., VAN DE VIJVER, M., WHEELER, T. M. & HAYES, D. F. 2007. 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*, 131, 18-43.
- WU, P., WU, D., LI, L., CHAI, Y. & HUANG, J. 2015. PD-L1 and Survival in Solid Tumors: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 10, e0131403.
- WU, Q., LI, J., ZHU, S., WU, J., CHEN, C., LIU, Q., WEI, W., ZHANG, Y. & SUN, S. 2017. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget*, 8, 27990-27996.

- YEE, D., DEMICHELE, A., ISAACS, C., SYMMANS, F., YAU, C., ALBAIN, K. S., HYLTON, N. M., FORERO-TORRES, A., VEER, L. J., PERLMUTTER, J., RUGO, H. S., MELISKO, M., CHEN, Y. Y., BALASSANIAN, R., KRINGS, G., DATNOW, B., HASTEY, F., TIPPS, A., WEIDNER, N. & ESSERMAN, L. J. 2018. Abstract GS3-08: Pathological complete response predicts event-free and distant disease-free survival in the I-SPY2 TRIAL. *Cancer Research*, 78, GS3-08.
- YONG, M., JENSEN, A., JACOBSEN, J. B., NØRGAARD, M., FRYZEK, J. P. & SØRENSEN, H. T. 2011. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999-2007). *Breast Cancer Res Treat*, 129, 495-503.
- ZEICHNER, S. B., TERAWAKI, H. & GOGINENI, K. 2016. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)*, 10, 25-36.

## 9 Anhang

### Anhang 1, Tabelle 1

#### Struktur und Inhalt der Datenbank, Aufgliederung der Hauptbereiche und abzufragende Items

Patientenbezogene Daten	Primärtumor	Metastasen/Rezidiv	Zusätzliche Informationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identifikationsnummer</li> <li>- Vor- und Nachname (pseudonymisiert)</li> <li>- Geburtsdatum, Todesdatum und Alter</li> <li>- Alter bei ED, MD, Tod</li> <li>- Zeitpunkt der ED</li> <li>- Zeitpunkt der Metastasierung</li> <li>- Menopausenstatus               <ul style="list-style-type: none"> <li>- prä-/peri-postmenopausal</li> <li>- männlich</li> </ul> </li> <li>- familiäre Belastung inklusive BRCA1/2 Mutation, wenn getestet</li> <li>- Klinikangabe bei externer Erstdiagnosesicherung</li> <li>- Zweitmeinung</li> <li>radiologische Erstdiagnostik               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mammasonographie</li> <li>- Mamma-MRT</li> <li>- Mammographie</li> </ul> </li> <li>Staging bei ED               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sonographie Leber</li> <li>- Röntgenthorax</li> <li>- Skelettszintigraphie</li> <li>- CT-Thorax/Abdomen, cCT</li> <li>- PET-CT</li> <li>- MRT, cMRT</li> </ul> </li> <li>- mittleres Überleben seit ED</li> <li>- mittleres Überleben seit MD</li> <li>- Zeitraum der palliativen Situation seit Therapiebeginn (1st line)</li> <li>- Zeitraum zwischen ED und MD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- unilateraler/bilateraler Befall</li> <li>Histologie des Primarius               <ul style="list-style-type: none"> <li>- invasiv duktal</li> <li>- invasiv lobulär</li> <li>- tubulo-lobulär</li> <li>- tubulo-duktral</li> <li>- invasiv szirrhös</li> <li>- inflammatorisch</li> <li>- muzinös</li> </ul> </li> <li>Rezeptorstatus des Primarius               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hormonrezeptorstatus (ER/PR) Angabe im Allred-Score IRS</li> <li>- Her2/neu-Status Angabe nach IHC Testung und bei zweifelhaftem Ergebnis nach FISH-Testung</li> <li>- Ki-67 in %</li> </ul> </li> <li>- Tumorlokalisierung</li> <li>Verfahren der histologischen Sicherung               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stanzbiopsie</li> <li>- Vakuumbiopsie</li> <li>- offene Probeentnahme</li> </ul> </li> <li>- Switch im Rezeptorstatus zwischen Primarius und Metastase</li> <li>- Vorhandensein von zirkulierenden Tumorzellen, falls im Rahmen von Studien getestet</li> <li>- Erhöhung der Tumormarker Ca 15-3 und CEA</li> </ul>	<p><b>Metastasierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeitpunkt der Erstmetastasierung</li> <li>- jede neuauftretende Metastase im Krankheitsverlauf</li> <li>- primäre/sekundäre Metastasierung</li> <li>Lokalisationen               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leber</li> <li>- Knochen</li> <li>- Lunge</li> <li>- Gehirn</li> <li>- Meningiosis</li> <li>- Lymphknoten</li> <li>- Pleura</li> <li>- Andere</li> </ul> </li> <li>- histologischer Nachweis inklusive Rezeptorstatus</li> <li>- Anzahl der Biopsien und Verfahren der histologischen Sicherung</li> <li>- Re-Staging</li> </ul> <p><b>Rezidivierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeitpunkt, Anzahl, Lokalisation/en des/r Rezidivs/e</li> <li>- histologischer Nachweis inklusive Rezeptorstatus</li> <li>- Bildgebung</li> <li>- Switch im Rezeptorstatus zwischen Primarius und Rezidiv</li> <li>- Zeitraum zwischen ED und Rezidiv</li> <li>- Zeitraum zwischen Rezidiv und Metastase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- psychoonkologische Betreuung</li> <li>- Zahnsanierung vor Bisphosphonaten</li> <li>- palliatives Therapiekonzept</li> <li>- komplementäre Medizin</li> <li>Schmerztherapie</li> <li>- Therapieablehnung</li> <li>- Therapieende</li> <li>- letzte ROK</li> </ul>

## Anhang 1, Tabelle 2

### Fortsetzung Struktur und Inhalt der Datenbank, Aufgliederung der Hauptbereiche und abzufragende Items

#### Struktur und Inhalt der abzufragenden Therapieregime

Operative Therapie	Radiotherapie	Medikamentöse Therapie	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl der Operationen</li> <li>- BET mit/ohne SLNB/Axilladissektion</li> <li>- Mastektomie mit/ohne SLNB/Axilladissektion</li> <li>- TNM-Stadium, R0-Resektion</li> <li>- Anzahl befallender LK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl der Bestrahlungen</li> <li>- Lokalisation Restbrust               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Restbrust</li> <li>- Thoraxwand</li> <li>- Axilla</li> <li>- Lymphabflusswege</li> <li>- Metastasen</li> </ul> </li> <li>- kurativer/palliativer Ansatz</li> <li>- prä-/post-/intraoperative Bestrahlung</li> </ul>	<p><b>kurativ</b></p> <p>neo-/adjuvante CTX</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMF</li> <li>- 4x EC</li> <li>- 3x FEC+3x DOC</li> <li>- 4x EC+4x DOC</li> <li>- 4x EC+12x PAC</li> <li>- 4x TC</li> <li>- 6x TCH</li> <li>- ETC</li> <li>- 6x TAC</li> <li>- 6x FEC</li> <li>- andere</li> </ul> <p>Zusatztherapien</p> <p>Antikörper</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastuzumab</li> <li>- Pertuzumab</li> <li>- Bevacizumab</li> </ul> <p>Tyrosinkinaseinhibitoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lapatinib</li> </ul> <p>Zusatzmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GnRH-Analoga</li> <li>- Bisphosphonate</li> <li>- Trenantone</li> </ul> <p>endokrine Therapie</p> <p>neoadjuvant</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TAM</li> <li>- AI</li> </ul> <p>Adjuvant</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TAM</li> <li>- AI</li> <li>- TAM+AI</li> <li>- AI gefolgt von TAM</li> <li>- TAM gefolgt von AI</li> </ul>	<p><b>palliativ</b></p> <p>CTX</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxane</li> <li>- Anthrazykline</li> <li>- Eribulin</li> <li>- Vinorelbin</li> <li>- Capecitabine</li> <li>- Platinsalze</li> <li>- Andere</li> </ul> <p>endokrine Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TAM</li> <li>- steroidale AI</li> <li>- Exemestan + Everol.</li> <li>- nicht-steroidale AI</li> <li>- Fulvestrant</li> <li>- Gestagene</li> </ul> <p>Antikörper</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastuzumab</li> <li>- Pertuzumab</li> <li>- Bevacizumab</li> <li>- T-DM 1</li> </ul> <p>Tyrosinkinaseinhibitoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lapatinib</li> <li>- Sunitinib</li> <li>- Pazopanib</li> </ul> <p>Knochenstimulantien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bisphosphonate</li> <li>- Denosumab</li> </ul> <p>supportive Therapien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Operative Maßnahmen</li> <li>- Neuroch. Maßnahmen</li> <li>- Orthopäd. Maßnahmen</li> <li>- Gamma-Knife</li> <li>- Pleurodese</li> <li>- Hyperthermie</li> </ul>