

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Inneren Klinik (Tumorforschung)

Überlebenszeiten von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen behandelt wurden  
(Vergleichende Auswertung der Erstvorstellungszeiträume  
1990-1994, 1995-1999 und 2000-2004)

In a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Josef Kossow  
aus Münster  
2012

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer  
1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Schuler  
2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. M.L. Heubner

Tag der mündlichen Prüfung: 3. April 2013

# I. INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>II.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>III.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>8</b>
<b>IV.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>17</b>
IV. 1	Überlebenszeiten der untersuchten Gruppe und ihrer Untergruppen	17
IV. 2	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Lokalisation der ersten Fernmetastase(n)	19
IV. 3	Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus	24
IV. 4	Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase	26
IV. 5	Besondere Betrachtung der Patientinnen mit Langzeitüberleben	31
IV. 5.1	Anzahl und Dauer der angewandten Zytostatika-Regime	31
IV. 5.2	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der HTX-CTX-Sequenz	35
<b>V.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>38</b>
<b>VI.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>47</b>
<b>VII.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>48</b>
<b>VIII.</b>	<b>Anhang</b>	<b>54</b>
<b>IX.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>57</b>
<b>X.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>58</b>

## II. EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist mit aktuell rund 72.000 Fällen pro Jahr die häufigste Krebsneuerkrankung von Frauen in Deutschland und macht 32,1% aller jährlichen Krebsneuerkrankungen der Frauen in Deutschland aus. Mit über 17.000 Fällen pro Jahr ist ein Mammakarzinom der häufigste Grund für Krebssterbefälle bei Frauen in Deutschland (Baras et al. 2012 [3], Baras et al. 2012 [4]). Die 5-Jahres-Überlebensrate über alle Tumorstadien liegt bei etwa 75 Prozent (Welt et al. 2007 [31]). Trotz steigender Neuerkrankungsrate in den letzten zwei Dekaden ist in der Europäischen Union und den USA ein leichter Rückgang der Sterberate zu beobachten, was wahrscheinlich auf die frühere Diagnosestellung und die Verbesserung der Behandlungsmethoden einschließlich der konsequenten Anwendung der medikamentösen Therapie zurückzuführen ist (Baras et al. 2012 [3], Parkin 2001 [22], Possinger, Regierer 2007 [24]).

Fernmetastasen, definiert als Ausbreitung der Erkrankung auf Körperregionen jenseits der Primärregion und der ipsilateralen axillären und supraklavikulären Lymphknoten (UICC 2002 [30]), treten selbst nach Behandlung mit kurativer Intention noch in 40-50% aller Erkrankungsfälle auf (Welt et al. 2007 [31]). Während bei lokal begrenzter Erkrankung in über der Hälfte der Fälle eine dauerhafte Tumorfreiheit zu erreichen ist, ist „bei Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom eine Heilung (im Sinne von Erreichen einer normalen Lebenserwartung bei nicht mehr nachweisbarer Tumormanifestation) sehr selten“ (Welt et al. 2007 [31]).

In der metastasierten Situation sind rein ossäre Metastasen ein eher günstiger Prognosefaktor, während pulmonale und hepatische Metastasen eine eher ungünstige Prognose bedeuten (Theriault 2004 [29], Possinger, Regierer 2007 [24], Talamonti 2004 [28], Mentzer et al. 2004 [19]). Weitere wichtige prognostische Faktoren für die Überlebenszeit ab dem Auftreten einer Metastasierung sind der Östrogen- und der Progesteron-Rezeptorstatus sowie das krankheitsfreie Intervall zwischen der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und dem Auftreten der ersten Fernmetastase. (Possinger, Regierer 2007 [24]).

Einen hohen Stellenwert bei der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom hat die medikamentöse Therapie, mit der eine Überlebenszeitverlängerung sowie eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden können (Bergh et al. 2001 [8], Possinger, Regierer 2007 [24], Ellis et al. 2004 [15]). Hier ist in den letzten Jahrzehnten ein Wandel zu beobachten: Wurde noch um die Jahrtausendwende der positive Effekt einer medikamentösen Therapie in dritter oder späterer Linie angezweifelt (Bergh et al. 2001 [8]), hat die Anzahl der applizierten Therapien in den letzten zwanzig Jahren deutlich zugenommen bei sinkenden Nebenwirkungsraten, was durch die Entwicklung neuer Medikamente sowie die Verbesserung supportiver Maßnahmen bedingt sein könnte (Lück 2008 [18]).

Heute steht eine Vielzahl von Medikamenten mit sehr unterschiedlichen Ansatzpunkten zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zur Verfügung. Die Bandbreite reicht von Chemotherapeutika (z. B. Anthrazyklinen, Alkylanzien, Antimetaboliten, Taxanen und Alkaloiden) über antihormonelle Therapien (z. B. Aromatasehemmer, Östrogenrezeptormodulatoren und Gestagene) bis hin zu Tyrosinkinaseinhibitoren wie Lapatinib und monoklonalen Antikörpern gegen Wachstumsfaktoren oder deren Rezeptoren (z. B. Trastuzumab als Antikörper gegen den „human epidermal growth factor receptor 2“ (HER2) und Bevacizumab als Antikörper gegen angiogenesefördernde Wachstumsfaktoren (VEGF)) (Lück 2008 [18], Abramson, Mayer 2012[1], Welt et al. 2007 [31], Possinger, Regierer 2007 [24], Nielsen et al. 2009 [21], Ellis et al. 2004 [15], Riemsma et al. 2010 [25], Bedano et al. 2004 [7]). Der supportive Einsatz von Bisphosphonaten bei Knochenmetastasen ist ebenfalls eine anerkannte Therapieoption (Coleman 2008 [11]).

Beträchtliche Fortschritte bei der Verlängerung der mittleren Überlebenszeiten von Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom in den letzten Jahrzehnten konnten belegt werden. So wurde beispielsweise in einer Kohortenstudie der British Columbia Cancer Agency bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ein Anstieg der medianen Überlebenszeit von 438 Tagen im Zeitraum 1991-1992 auf 667 Tage im Zeitraum 1999-2001 ermittelt (Chia et al. 2007 [10]). Auch eine retrospektive Untersuchung der Daten der von 1974 bis 2000 am M. D. Anderson Cancer Center der University of Texas behandelten Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem

Brustkrebs hatte eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 15 Monaten im Zeitraum 1974-1979 auf 58 Monate im Zeitraum 1995-2000 zum Ergebnis (Giordano et al. 2004 [16]).

Obschon diese Ergebnisse vorliegen, wird die mediane Überlebenszeit von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in der internationalen Literatur mit 12-24 Monaten beziffert (Bergh et al. 2001 [8], Ellis et al. 2004 [15]) und in der deutschen Presse wurde berichtet, dass die Weiterentwicklung und Anwendung der medikamentösen Therapie seit 1980 zu keinem Fortschritt bei der Verlängerung des Überlebens bei metastasiertem Brustkrebs geführt habe (Blech 2004 [9], Schlesinger-Raab et al. 2005 [26]).

Diese nicht einheitlichen Angaben zur Entwicklung der mittleren Überlebenszeit von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in den letzten Jahrzehnten waren der Anlass für eine retrospektive Untersuchung der Überlebenszeiten der Patientinnen, die in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen - im Folgenden auch kurz „Innere Klinik (Tumorforschung)“ genannt - behandelt wurden.

Im Rahmen dieses Projekts wurden von fünf Untersuchern die Patientendaten dreier aufeinander folgender Fünf-Jahres-Intervalle, nämlich 1990-1994, 1995-1999 und 2000-2004, analysiert, in denen sich die Patientinnen erstmalig mit der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms in der Inneren Klinik (Tumorforschung) vorstellten und dann dort behandeln ließen. Diese Analysen zeigten mediane Überlebenszeiten von bis zu 36 Monaten (Alashkar 2010 [2], Becker 2009 [6], Steiniger 2009 [27], Pohlkamp 2006 [23], Kläs eingereicht 2012 [17]), was deutlich über den üblicherweise in der Literatur angegebenen Zeiten liegt (Bergh et al. 2001 [8], Ellis et al. 2004 [15]).

Die hier vorliegende Untersuchung ist der abschließende letzte Schritt des Gesamtprojekts. Alle Datensätze der fünf vorangegangenen Analysen wurden zusammengeführt und die Therapieverläufe und Sterbedaten aller Patientinnen, die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt der vorangegangenen Untersuchungen noch nicht verstorben waren oder bei denen keine Information darüber vorlag, ob sie damals noch lebten, wurden vervollständigt und aktualisiert auf den Stand des 25. November 2011. Mit diesem Aktualisierungsdatum ergibt sich eine Nachverfolgungsdauer von

mindestens sechs Jahren und elf Monaten für alle Patientinnen des Kollektivs. Betrachtet wurden daraufhin einerseits die Überlebenszeiten der Gesamtgruppe aller Patientinnen, die sich zwischen dem 01.01.1990 und dem 31.12.2004 erstmalig mit der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms vorstellten, und andererseits die Entwicklung der Überlebenszeiten im zeitlichen Verlauf durch eine Gegenüberstellung der Überlebenszeiten dreier Patientengruppen, die durch die Zugehörigkeit zu drei aufeinanderfolgenden jeweils fünfjährigen Erstvorstellungszeiträumen definiert wurden. Dabei wurden die Überlebenszeiten von Patientinnen mit günstigen Prognosefaktoren wie zunächst rein ossärer oder nicht viszeraler Metastasierung, positivem Progesteron- und/oder Östrogen-Rezeptorstatus oder langem krankheitsfreien Intervall den Überlebenszeiten von Patientinnen mit ungünstigen Prognosefaktoren wie zunächst viszeraler oder nicht rein ossärer Metastasierung, negativem Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus oder kurzem krankheitsfreien Intervall gegenübergestellt (Theriault 2004 [29], Possinger, Regierer 2007 [24], Talamonti 2004 [28], Mentzer et al. 2004 [19]). Bei Patientinnen mit einer Überlebenszeit von mindestens 48 Monaten ab dem Datum der ersten Fernmetastasierung wurde außerdem der Therapieverlauf betrachtet.

### III. MATERIAL UND METHODEN

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die vereinheitlichende Zusammenführung, vervollständigende Aktualisierung und zusammenfassende Auswertung und Diskussion der Datensätze, die im Rahmen von fünf vorangegangenen Dissertationen erstellt wurden.

In diesen fünf vorangegangenen Untersuchungen wurden jeweils die Daten von Patientinnen erfasst und ausgewertet, deren Erstvorstellung in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen mit der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms in einen definierten Zeitraum von fünf Jahren fiel. Die Daten der Patientinnen des Erstvorstellungszeitraumes 1990-1994 wurden von den ehemaligen Doktoranden Alashkar und Becker ermittelt (Alashkar 2010 [2], Becker 2009 [6]), die Daten der Patientinnen des Erstvorstellungszeitraumes 1995-1999 sammelten Steiniger und Pohlkamp (Steiniger 2009 [27], Pohlkamp 2006 [23]). Die Daten der Patientinnen des Erstvorstellungszeitraumes 2000-2004 wurden von Kläs erfasst (Kläs eingereicht 2012 [17]).

Die ersten beiden der drei Fünf-Jahres-Zeiträume wurden von jeweils zwei Doktoranden erfasst, da damals einerseits die Patientinnen, welche sich ambulant oder stationär vorstellten und kontinuierlich persönlich von Herrn Professor Dr. med. Seeber, dem ehemaligen Direktor der Inneren Klinik (Tumorforschung), behandelt wurden, und andererseits die Patientinnen, welche sich in der Spezialambulanz der Inneren Klinik (Tumorforschung) vorstellten, getrennt voneinander erfasst und ausgewertet wurden (Alashkar 2010 [2], Becker 2009 [6], Steiniger 2009 [27], Pohlkamp 2006 [23]). Die Ein- und Ausschlusskriterien aller fünf vorangegangenen Arbeiten waren dieselben, sodass nun eine zusammenfassende Auswertung möglich war.

In die vorliegende retrospektive Untersuchung wurden alle Patientinnen einbezogen, die sich zwischen dem 01.01.1990 und dem 31.12.2004 in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen erstmalig ambulant oder stationär mit der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms vorstellten.



Dabei wurden sowohl Patientinnen, die mit schon gestellter Diagnose einer Metastasierung erstmals im untersuchten Zeitraum die Klinik besuchten, als auch Patientinnen, die sich schon vor der Stellung der Diagnose einer Metastasierung in der Klinik vorgestellt hatten (beispielsweise zur Nachsorge oder zur Überprüfung einer adjuvanten Therapie) und bei denen im untersuchten Zeitraum eine Metastasierung festgestellt wurde, berücksichtigt.

Eingeschlossen wurden nur Patientinnen mit Fernmetastasen – also einer Ausbreitung der Erkrankung über die ipsilateralen axillären und supraklavikulären Lymphknotenstationen hinaus-, nicht jedoch solche, die ausschließlich Lokalrezidive aufwiesen (UICC 2002 [30]).

Diese Einschlusskriterien erfüllten 1069 Patientinnen. Die Abweichung dieser Zahl von der Summe der Angaben in den fünf vorangegangenen Arbeiten erklärt sich dadurch, dass die jeweils zwei Studien der ersten beiden Fünf-Jahres-Zeiträume Überschneidungen zuließen, die vereinzelt zur doppelten Erfassung von Patientinnen führten.

Patientinnen, deren Therapiefähigkeit wegen schon initial bestehender schwerer internistischer Begleiterkrankungen – beispielsweise einer Herzinsuffizienz vom Grad NYHA IV (NYHA = New York Heart Association) oder einer terminalen Niereninsuffizienz - eingeschränkt war, wurden ausgeschlossen. Nicht eingeschlossen wurden außerdem Patientinnen mit initial bestehenden oder im Verlauf der Erkrankung aufgetretenen ausgedehnten behandlungsrelevanten Zweitmalignomen. Daten von Patientinnen, die maximal drei Mal – z. B. konsiliarisch – vorstellig und somit nicht dauerhaft in der Inneren Klinik (Tumorforschung) behandelt wurden, wurden ebenfalls nicht ausgewertet. An dieser Stelle sei ausdrücklich betont, dass Patientinnen, die nicht mehr als drei Termine wahrnehmen konnten, weil sie vorher wegen des Mammakarzinoms oder dessen Folgen verstarben, nicht ausgeschlossen wurden. Diese Patientinnen gingen in die Auswertung mit ein. Diese Ausschlusskriterien, die schon in den vorangegangenen fünf Untersuchungen angewendet wurden, betrafen 229 Patientinnen (Alashkar 2010 [2], Becker 2009 [6], Steiniger 2009 [27], Pohlkamp 2006 [23], Kläs eingereicht 2012 [17]).

Außerdem wurden fünf Patientinnen ausgeschlossen, weil – z. B. wegen Umzugs ins Ausland - weder aus den Akten der Inneren Klinik (Tumorforschung) noch beim Einwohnermeldeamt das Sterbedatum bzw. ein Hinweis auf das fortdauernde Überleben der Patientinnen ermittelt werden konnte und diese fünf Patientinnen sich so dem wichtigsten Kriterium des Follow-Up entzogen.

Des Weiteren wurden drei Patientinnen ausgeschlossen, die im Verlauf ein zweites eigenständiges Mammakarzinom entwickelten. In diesen Fällen war die Zuordnung der Metastasen zu einem der beiden Primärtumoren nicht möglich, wodurch keine sichere Ermittlung der in dieser Arbeit untersuchten Zeiträume möglich war.

Eine Patientin, deren Daten nicht in den Datensätzen der vorangegangenen Arbeiten vertreten waren, wurde nachträglich eingeschlossen, da sich ihre zunächst als CUP-Syndrom (CUP = cancer of unknown primary) diagnostizierte Erkrankung später als primär peritoneal metastasiertes Mammakarzinom erwies.

Folglich verblieben 833 Patientinnen, deren Daten in die Auswertung eingingen.

Zu jeder Patientin wurden die folgenden Daten - sofern dort vorhanden - aus den im Rahmen der vorangegangenen Doktorarbeiten erstellten Datensätzen extrahiert und in einem neuen Datensatz zusammengeführt als Basisdaten für die hier dargestellten Untersuchungen: Name, Vorname, Geburtsdatum, Datum der Erstdiagnose des Mammakarzinoms, Datum der Diagnose der ersten Metastasierung, Lokalisation der initialen Fernmetastase(n), Hormonrezeptorstatus, Datum der Erstvorstellung in der Inneren Klinik (Tumorforschung) mit der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms und Sterbedatum. Als initiale Fernmetastasen wurden alle Fernmetastasen definiert, die in einem Zeitraum von weniger als drei Monaten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase diagnostiziert wurden.

Bei Patientinnen, die mindestens 48 Monate ab dem Datum der Diagnose der ersten Fernmetastase überlebten, wurden außerdem die Anzahl und die jeweilige Anwendungsdauer der Zytostatika-Regime erfasst, die ab dem Zeitpunkt der Diagnose der ersten Fernmetastase angewandt wurden. Diese Patientinnen wurden definiert als „Patientinnen mit Langzeitüberleben“. Ein Zytostatika-Regime wurde definiert als die Folge eines Kurses oder mehrerer Kurse mit dem gleichen Medikament oder der

gleichen Kombination von Medikamenten bis zum Wechsel oder Abbruch des Regimes. Hierbei wurden neben konventionellen Chemotherapien auch Therapieregime mit HER2- und VEGF-Antikörpern sowie mit Tyrosinkinaseinhibitoren berücksichtigt, jedoch keine antihormonellen Regime. Das spätere Wiederaufgreifen eines Therapiekonzepts nach vorheriger Entscheidung zur Beendigung oder nach vorherigem Wechsel auf ein anderes Regime wurde als Beginn eines neuen Zytostatika-Regimes gewertet.

Bei den Patientinnen mit Langzeitüberleben, die einen positiven Hormonrezeptorstatus aufwiesen, wurden darüber hinaus das Startdatum der ersten antihormonellen Therapie und das Startdatum des ersten Zytostatika-Regimes erfasst. Als positiver Hormonrezeptorstatus wurde in der vorliegenden Arbeit ein positiver Progesteron- und/oder positiver Östrogen-Rezeptorstatus definiert.

Die Datensätze der Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt der früheren Auswertungen im Rahmen der vorangegangenen Doktorarbeiten noch nicht verstorben waren oder bei denen keine Information darüber vorlag, ob sie damals noch lebten, wurden vervollständigt und aktualisiert. Fehlende Daten wurden hierbei bis zum Auswertungsdatum 25.11.2011 auf Grundlage der Akten der Inneren Klinik (Tumorforschung) ergänzt. Fehlende Sterbedaten, die aus den Akten nicht ersichtlich waren, wurden beim Einwohnermeldeamt erfragt. Wenn Patientinnen laut Meldeamt noch lebten, wurde als theoretisches Sterbedatum bzw. Datum des letzten Kontakts für die Berechnung von Überlebenszeiten der 25.11.2011 angenommen. Zu diesem Zeitpunkt begann die letzte Recherche die Daten der Patientinnen, deren Sterbedatum zum Auswertungszeitpunkt der vorangegangenen Arbeiten noch nicht vorlag, betreffend. Durch dieses Aktualisierungsdatum ist gewährleistet, dass alle Patientinnen über mindestens sechs Jahre und elf Monate verfolgt wurden. Bei zwei Patientinnen wurde im Mai 2011 vom Einwohnermeldeamt bestätigt, dass sie noch lebten. Bei der letzten Aktualisierung im November 2011 konnte vom Einwohnermeldeamt keine Information mehr über das Überleben der Patientinnen gewonnen werden – z. B. wegen Umzugs ins Ausland. Bei diesen zwei Patientinnen wurde als theoretisches Sterbedatum bzw. letztes Kontaktdaten der 01.05.2011 angenommen.

Bei fünf Patientinnen konnte im Auswertungsjahr 2011 weder ein Sterbedatum noch ein sicherer Hinweis auf das fortwährende Überleben festgestellt werden. Diese fünf Patientinnen wurden – wie oben beschrieben - von der Auswertung ausgeschlossen, um eine realitätsnahe Darstellung der medianen Überlebenszeiten zu gewährleisten.

Um eventuell bestehende Veränderungen der medianen Überlebenszeiten im historischen Verlauf aufzudecken, wurden die Patientinnen nach dem Datum ihrer Erstvorstellung in der Inneren Klinik (Tumorforschung) mit gestellter Diagnose des metastasierten Mammakarzinoms drei Untergruppen zugeordnet.

In der Untergruppe 1 sind die Patientinnen des Erstvorstellungszeitraumes 01.01.1990 bis 31.12.1994, in der Untergruppe 2 die Patientinnen des Erstvorstellungszeitraumes 01.01.1995 bis 31.12.1999 und in der Untergruppe 3 die Patientinnen des Erstvorstellungszeitraumes 01.01.2000 bis 31.12.2004 vertreten. Von den insgesamt 833 Patientinnen gehören 279 Patientinnen der Untergruppe 1, 409 Patientinnen der Untergruppe 2 und 145 Patientinnen der Untergruppe 3 an.

Die mediane Überlebenszeit sowie die 4-Jahres- und die 5-Jahres-Überlebensrate ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase wurden einerseits für die Gesamtgruppe und andererseits für die drei Untergruppen getrennt voneinander berechnet.

Des Weiteren wurden mediane Überlebenszeiten und 4-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase für Patientengruppen, die bestimmte Risikofaktoren oder prognostische Merkmale aufwiesen, berechnet und denen der Patientengruppen ohne die jeweiligen Faktoren oder Merkmale gegenübergestellt. Auch hier wurden Berechnungen sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die drei Untergruppen durchgeführt.

Untersucht wurde hierbei zunächst die Auswirkung der Lokalisation der ersten Fernmetastase auf die Überlebenszeit ab dem Auftreten derselben. Für diese Untersuchung wurde einerseits zwischen den Patientinnen mit initial rein ossärer Metastasierung und denen mit nicht initial rein ossärer Metastasierung und andererseits zwischen den Patientinnen mit schon initial viszeraler Metastasierung und denen, deren initiale Fernmetastasen keine viszeralen Metastasen einschlossen, unterschieden. Als initiale Fernmetastasen wurden in dieser Arbeit alle Fernmetastasen definiert, die in

einem Zeitraum von weniger als drei Monaten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase diagnostiziert wurden. Die Bezeichnung „initial rein ossäre Metastase“ definiert, dass die erste Metastasierung ausschließlich Knochen betraf und frühestens drei Monate später eine andere Fernmetastase diagnostiziert wurde. Hierbei galten, wie schon oben definiert, Lokalrezidive und der Befall von Lymphknoten bis zu den ipsilateralen axillären und supraklavikulären Stationen nicht als Fernmetastasen. Die Bezeichnung „initial viszerale Metastasierung“ jedoch schließt andersartige Metastasen nicht aus, sondern definiert, dass innerhalb der ersten drei Monate ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase entweder ausschließlich oder unter anderem viszerale Fernmetastasen diagnostiziert wurden. Als viszerale Metastasen wurden im Rahmen dieser Untersuchung nur pulmonale, pleurale und hepatische Filiae definiert. Diese drei wurden gewählt, weil sie unter den viszeralen Metastasen sehr häufig auftreten und weil sie als prognostisch ungünstig gelten, da hepatische, pleurale und pulmonale Metastasen eines Mammakarzinoms oft Zeichen weiterer Metastasierung sind (Talamonti 2004 [28], Mentzer et al. 2004 [19], Possinger, Regierer 2007 [24]).

Ebenfalls wurden die Bedeutung des Hormonrezeptorstatus und der Dauer des krankheitsfreien Intervalls – definiert als das Zeitintervall zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase - für die Überlebenszeiten untersucht. Gesondert wurden Patientinnen betrachtet, die schon bei Erstdiagnose des Karzinoms eine Fernmetastasierung aufwiesen. Vom Vorliegen der Metastase bei Erstdiagnose des Karzinoms wurde ausgegangen, wenn die Diagnose der Fernmetastase spätestens einen Monat nach der Erstdiagnose des Karzinoms gestellt wurde. Auch Patientinnen, bei denen die Diagnose der ersten Fernmetastase zeitlich vor der Erstdiagnose des Mammakarzinoms lag - diese Konstellation ergab sich z. B. bei einem CUP-Syndrom, dem später als Primärtumor ein Mammakarzinom zugeordnet werden konnte -, wurden als solche Patientinnen gewertet, die bei der Erstdiagnose eine Fernmetastase hatten. Das krankheitsfreie Intervall wurde für diese Patientinnen entsprechend als 0 Monate betragend definiert. Bei einer Patientin war das Erstdiagnose-Datum des Mammakarzinoms nicht ermittelbar. Diese Patientin ging in die Auswertung betreffend die Bedeutung des krankheitsfreien Intervalls für die Überlebenszeiten nicht mit ein.

Bei den oben definierten Patientinnen mit einem Langzeitüberleben von mindestens 48 Monaten wurden zudem die mittlere Anzahl der angewandten Zytostatika-Regime ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase, auch in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus und abhängig von der Überlebenszeit, sowie die mittlere Anwendungsdauer der einzelnen Regime, auch in Abhängigkeit davon, ob es sich um die ersten oder um später eingesetzte Regime handelte, berechnet. Regime, deren Enddatum in den Datensätzen der vorangegangenen Doktorarbeiten nicht angegeben war, obwohl die Patientinnen zum damaligen Zeitpunkt der Auswertung schon verstorben waren, wurden nicht berücksichtigt bei der Ermittlung der mittleren Dauer der Regime. Sie wurden jedoch mit einbezogen bei der Analyse der mittleren Anzahl der angewandten Regime. Genauso wurde mit Regimen verfahren, die am Tag der letzten Aktualisierung der dieser Untersuchung zu Grunde liegenden Daten noch fortgeführt wurden.

Bei Patientinnen mit Langzeitüberleben, deren Karzinom einen positiven Hormonrezeptorstatus aufwies, wurde zudem die mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit von der verstrichenen Zeit zwischen dem Startdatum der ersten palliativen antihormonellen Therapie und dem Startdatum des ersten palliativen Zytostatika-Regimes ermittelt. Dieses Zeitintervall wurde im Rahmen dieser Arbeit als „HTX-CTX-Sequenz“ definiert. Als palliative Therapien wurden hierbei solche definiert, die frühestens einen Monat vor dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase begonnen wurden. Ebenfalls wurden Therapien als palliativ gewertet, die früher als einen Monat vor dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase begonnen wurden, dann jedoch noch mindestens zwei Monate nach diesem Datum fortgeführt wurden. In letzterem Falle wurde als Startdatum der palliativen Therapie das Diagnosedatum der ersten Fernmetastase gewertet. In Fällen, in denen die erste palliative Therapie keine oder nicht ausschließlich eine antihormonelle Therapie war, wurde die HTX-CTX-Sequenz - unabhängig davon, ob später noch eine antihormonelle Therapie begonnen wurde - als 0 Monate betragend definiert. Patientinnen, die nach der Diagnose der ersten Fernmetastase kein Zytostatika-Regime erhielten, gingen in die Berechnung der medianen Überlebenszeit in Abhängigkeit von der HTX-CTX-Sequenz nicht mit ein.

Bei den meisten Berechnungen, die die Patientinnen mit Langzeitüberleben betrafen, wurde auf eine separate Untersuchung der drei durch die Erstvorstellungszeiträume definierten Untergruppen verzichtet, da die Fallzahlen von Patientinnen, die erstens mindestens 48 Monate überlebten und zweitens noch weitere der zuvor genannten Merkmale aufwiesen, gering waren. Eine weitere Separierung in die drei Untergruppen hätte derart kleine Fallzahlen ergeben, dass keine sinnvolle Ergebnisinterpretation möglich gewesen wäre.

Exemplarisch werden im Anhang die Krankheitsverläufe zweier Patientinnen mit Langzeitüberleben dargestellt.

Das prognostisch relevante Merkmal der HER2-Überexpression (Welt et al. 2007 [31], Dawood et al. 2009 [14]) wurde in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt, da die Überprüfung des Merkmals im untersuchten Zeitraum noch nicht zur diagnostischen Routine gehörte und deswegen nur bei wenigen Patienten eine Information über das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein einer Überexpression vorlag.

Bei fast allen auf einzelne Patientinnen bezogenen Berechnungen von Zeitintervallen wurde auf ganze Monate abgerundet. Nur in zwei Fällen wurde anders verfahren: Erstens wurde bei der Zuordnung von Patientinnen zur Gruppe derer, die schon bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms eine Fernmetastase aufwiesen, tagesgenau geprüft, ob das krankheitsfreie Intervall maximal einen Monat andauerte, (da sonst auch Patientinnen mit einem krankheitsfreien Intervall von fast zwei Monaten das Einschlusskriterium für diese Untergruppe erfüllt hätten,) und zweitens wurde bei der Definition der zuerst aufgetretenen Fernmetastasen tagesgenau geprüft, ob das Diagnosedatum der jeweiligen Metastasen in einen Zeitraum von weniger als drei Monaten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase fiel.

Sofern in den Patientenakten der Inneren Klinik (Tumorforschung) oder in den den vorangegangenen Dissertationen zu Grunde liegenden Datensätzen kein tagesgenaues, sondern nur ein monatsgenaues Datum zu finden war, wurde das jeweilige Ereignis auf den ersten Tag des Monats datiert.

Alle berechneten Prozentzahlen und Durchschnittswerte wurden, sofern nötig, auf eine Nachkommastelle auf- oder abgerundet.

Die Zuordnung der Patientinnen zum untersuchten Kollektiv wurde nach dem primären Einschlusskriterium des Datums der Erstvorstellung in der Inneren Klinik (Tumorforschung) mit der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms getroffen, weil die Akten der Patientinnen in der Klinik nach dem Datum der Erstvorstellung geordnet archiviert sind. Eine Auswahl nach dem Datum der Diagnose der ersten Fernmetastase hätte eine nur sehr schwer realisierbare Sichtung von wesentlich mehr Patientenakten erfordert.

Wegen der geringen Fallzahlen war nicht mit statistisch validen Unterschieden in der Auswertung der Untergruppen zu rechnen. Deswegen erfolgte bewusst nur eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse ohne Berechnung von Signifikanz und Konfidenzintervallen.

Zur Extraktion der Daten aus den Datensätzen, die in den vorangegangenen Doktorarbeiten entstanden, wurden Microsoft Access®, Microsoft Excel® und PASW Statistics® verwendet. Die Erstellung des dieser Arbeit zugrundeliegenden Datensatzes sowie die vervollständigende Aktualisierung und die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel®, PASW Statistics® und SPSS Statistics®.



## **IV. ERGEBNISSE**

### **IV. 1 Überlebenszeiten der untersuchten Gruppe und ihrer Untergruppen**

Insgesamt gingen 833 Patienten, die sich im Zeitraum zwischen dem 01.01.1990 und dem 31.12.2004 erstmalig mit der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen vorstellten, in die Auswertung ein.

Viele der folgenden Untersuchungen wurden nicht nur für diese Gesamtgruppe, sondern auch für die drei Untergruppen durchgeführt, welche sich durch den Erstvorstellungszeitraum definieren. In der Untergruppe 1 sind 279 Patientinnen des Erstvorstellungszeitraumes 01.01.1990 bis 31.12.1994 vertreten, die Untergruppe 2 umfasst 409 Patientinnen des Erstvorstellungszeitraumes 01.01.1995 bis 31.12.1999 und die Untergruppe 3 erfasst 145 Patientinnen des Erstvorstellungszeitraumes 01.01.2000 bis 31.12.2004.

Die mediane Überlebenszeit der Gesamtgruppe betrug 29 Monate bei einer Spannweite von 0-228 Monaten. 28,5% der Patientinnen überlebten mindestens vier Jahre, die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 21,4%.

Die Untersuchung der drei Untergruppen ergab für die Untergruppe 1 (1990-1994) eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten bei einer Spannweite von 1-234 Monaten sowie eine 4-Jahres-Überlebensrate von 22,9% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 14,3%. Die Patientinnen der Untergruppe 2 (1995-1999) wiesen eine längere mediane Überlebenszeit von 29 Monaten bei einer Spannweite von 0-188 Monaten auf, die 4-Jahres- und die 5-Jahres-Überlebensrate lagen bei 29,3% und 23,0%. Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen der Untergruppe 3 (2000-2004) war mit 36 Monaten (Spannweite: 0-228 Monate) noch länger. Die 4-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate der Untergruppe 3 lagen bei 36,6% und 30,3%.

Zweiunddreißig der 833 Patientinnen der Gesamtgruppe lebten zum Zeitpunkt der Auswertung, am 25.11.2011, noch. Zwei dieser Patientinnen hatten sich im ersten

Beobachtungszeitraum, 14 Patientinnen im zweiten Beobachtungszeitraum und 16 Patientinnen im dritten Beobachtungszeitraum vorgestellt.

Die medianen Überlebenszeiten der drei Untergruppen sind - zur Veranschaulichung der Entwicklung über die Zeit - in Abbildung 1 dargestellt.

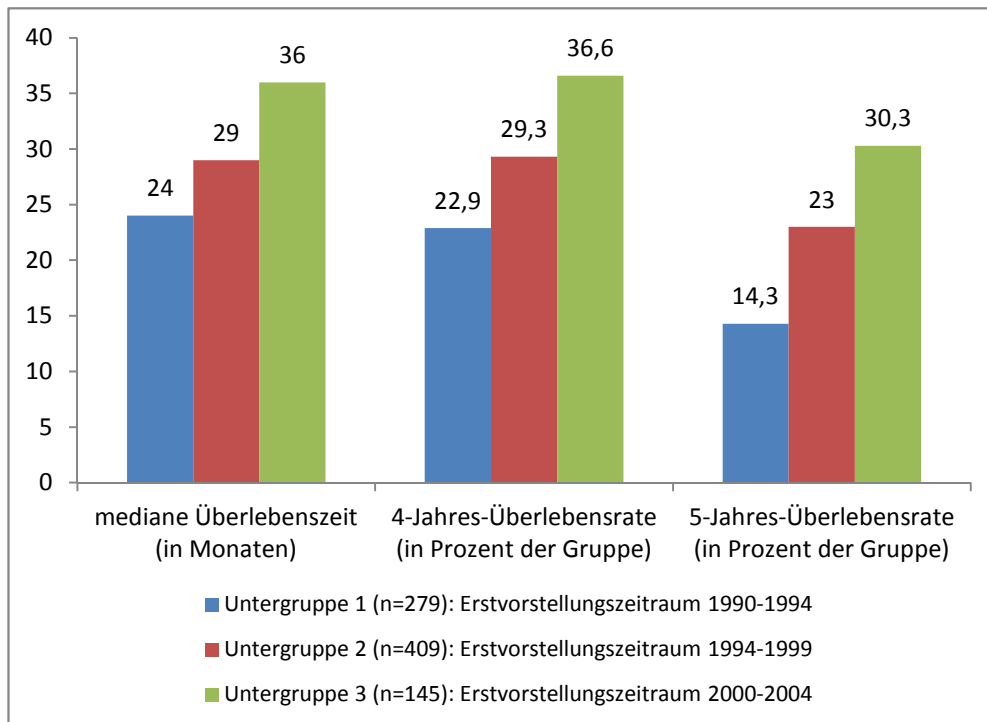


Abbildung 1: Mediane Überlebenszeiten und Überlebensraten der Untergruppen ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase im Vergleich

Die Verteilung der Überlebenszeiten auf die ersten fünf Jahre ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase und den Anteil der Patientinnen, die mindestens fünf Jahre ab diesem Diagnosezeitpunkt überlebten, zeigt Abbildung 2 für jede der drei Untergruppen separat. Es zeigt sich hier, dass der Anteil der in den ersten beiden Jahren verstorbenen Patientinnen im Laufe der Zeit deutlich abgenommen hat - insbesondere zugunsten des Anteils derer, die mindestens fünf Jahre überlebten.

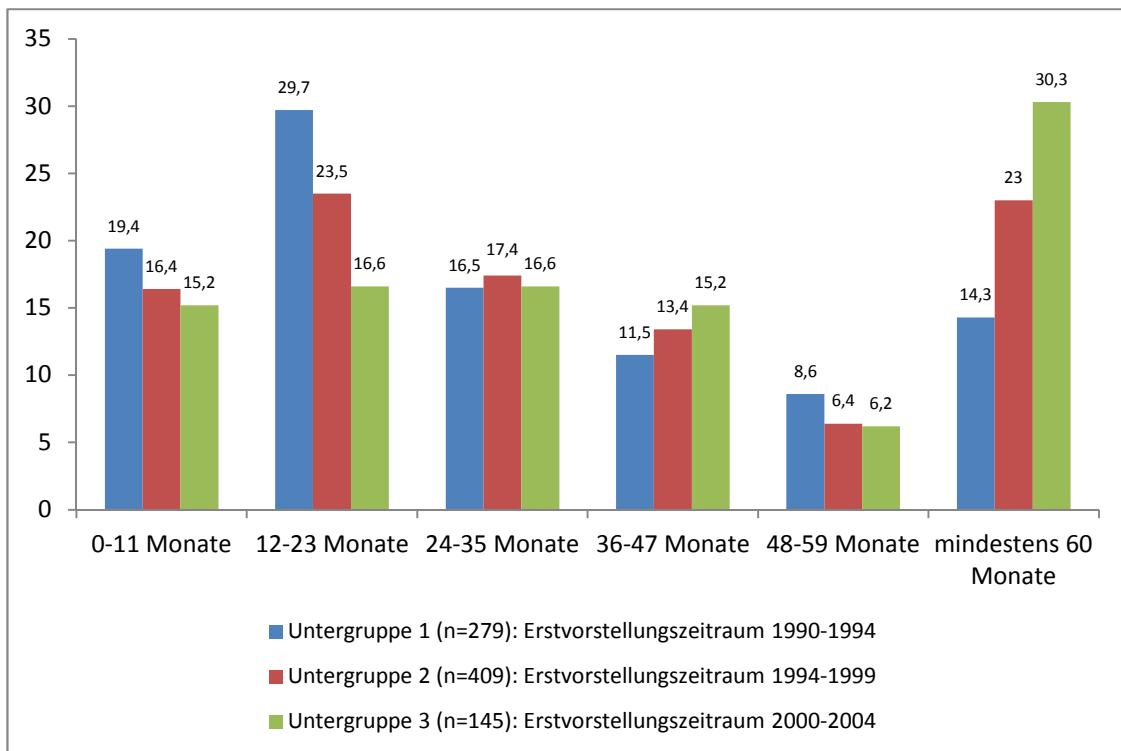


Abbildung 2: Staffelung der Untergruppen nach Überlebenszeiten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase; dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patientinnen an der jeweiligen Untergruppe.

#### IV. 2 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Lokalisation der ersten Fernmetastase(n)

Auf die Untersuchung der generellen medianen Überlebenszeiten der Patientinnen folgte die Betrachtung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von bestimmten Merkmalsausprägungen.

Hierbei wurden die Überlebenszeiten der Patientinnen, die initial ausschließlich ossäre Fernmetastasen hatten, untersucht. Als initiale Fernmetastasen wurden – wie in Kapitel III erläutert - alle Fernmetastasen definiert, die in einem Zeitabstand von weniger als drei Monaten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase diagnostiziert wurden.

Das Kriterium der initial ausschließlich ossären Metastasierung erfüllten 168 Patientinnen (= 20,2%) der Gesamtgruppe. Die mediane Überlebenszeit dieser 168 Patientinnen lag mit 43 Monaten (Spannweite 3-188 Monate) deutlich über der medianen Überlebenszeit der Gesamtgruppe. Die 4-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen mit initial rein ossärer Metastasierung lag bei 45,8%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 35,7%. Für die Gruppe der 665 Patientinnen, die initial keine rein ossäre Metastasierung aufwiesen, betrug die mediane Überlebenszeit nur 25 Monate (Spannweite 0-234 Monate). Die 4-Jahres- und die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Gruppe betragen 24,1% und 17,7%.

Abbildung 3 zeigt diese Ergebnisse im Vergleich zu den Überlebenszeiten der Gesamtgruppe.

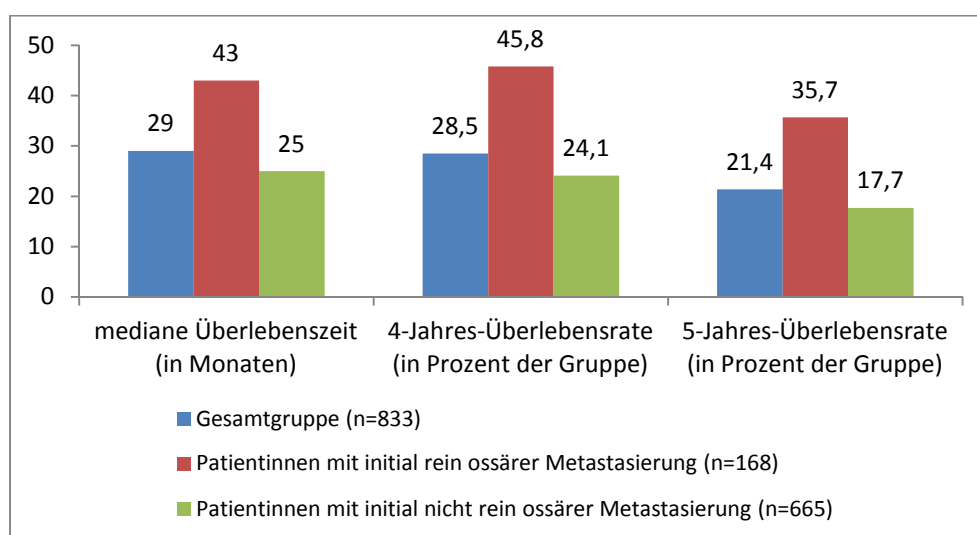


Abbildung 3: Überlebenszeiten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase in Abhängigkeit davon, ob initial ausschließlich ossäre Fernmetastasen vorlagen oder nicht

In der Untergruppe 1 betrug der prozentuale Anteil der Patientinnen mit initial rein ossärer Metastasierung 24,4%, in der Untergruppe 2 waren es 18,6% und in der Untergruppe 3 nur 16,6%.

Die Ergebnisse der Analyse hinsichtlich der Bedeutsamkeit einer initial rein ossären Metastasierung zeigt Tabelle 1. Auch in allen drei Untergruppen zeigen sich deutlich längere mediane Überlebenszeiten bei Patientinnen mit initial rein ossärer Metastasierung.

		Mediane Überlebenszeit in Monaten (Spannweite)	4-Jahres- Überlebensrate	5-Jahres- Überlebensrate
Gesamtgruppe	insgesamt (n=833)	29 (0-234)	28,5%	21,4%
	initial rein ossäre Metastasierung (n=168)	43 (3-188)	45,8%	35,7%
	keine initial rein ossäre Metastasierung (n=665)	25 (0-234)	24,1%	17,7%
Untergruppe 1	insgesamt (n=279)	24 (1-234)	22,9%	14,3%
	initial rein ossäre Metastasierung (n=68)	36 (3-188)	36,8%	26,5%
	keine initial rein ossäre Metastasierung (n=211)	22 (1-234)	18,5%	10,4%
Untergruppe 2	insgesamt (n=409)	29 (0-188)	29,3%	23,0%
	initial rein ossäre Metastasierung (n=76)	47,5 (6-185)	50,0%	40,8%
	keine initial rein ossäre Metastasierung (n=333)	25 (0-188)	24,6%	18,9%
Untergruppe 3	insgesamt (n=145)	36 (0-228)	36,6%	30,3%
	initial rein ossäre Metastasierung (n=24)	51 (5-119)	58,3%	45,8%
	keine initial rein ossäre Metastasierung (n=121)	34 (0-228)	32,2%	27,3%

Tabelle 1: Überlebenszeiten der Untergruppen ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase in Abhängigkeit davon, ob initial ausschließlich ossäre Fernmetastasen vorlagen oder nicht

Zur Untersuchung der Bedeutung der Lokalisation der initialen Metastasierung wurde außerdem die mediane Überlebenszeit jener Patientinnen berechnet, die schon initial - also in einem Zeitraum von weniger als drei Monaten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase - eine viszerale Metastasierung aufwiesen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden „viszerale Metastasen“ als Leber-, Lungen- und/oder Pleurametastasen definiert.

Eine initial viszerale Metastasierung betraf 498 (=59,8%) von den 833 Patientinnen der Gesamtgruppe. Die mediane Überlebenszeit dieser Patientinnen lag mit 24 Monaten (Spannweite 0-234 Monate) unter der der Gesamtgruppe. Die 4-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen mit initial viszeraler Metastasierung betrug 22,5%, die 5-Jahres-Überlebensrate 16,3%.

Für die Gruppe der 335 Patientinnen, deren initiale Fernmetastasen weder hepatisch noch pleuropulmonal lokalisiert waren, wurde eine mediane Überlebenszeit von 36 Monaten (Spannweite 0-228 Monate) ermittelt. Die 4-Jahres- und die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Gruppe lagen mit 37,3% und 29,0% ebenfalls deutlich über den Überlebensraten der Gesamtgruppe. In Abbildung 4 sind die Ergebnisse im Vergleich zu den Überlebenszeiten der Gesamtgruppe dargestellt.

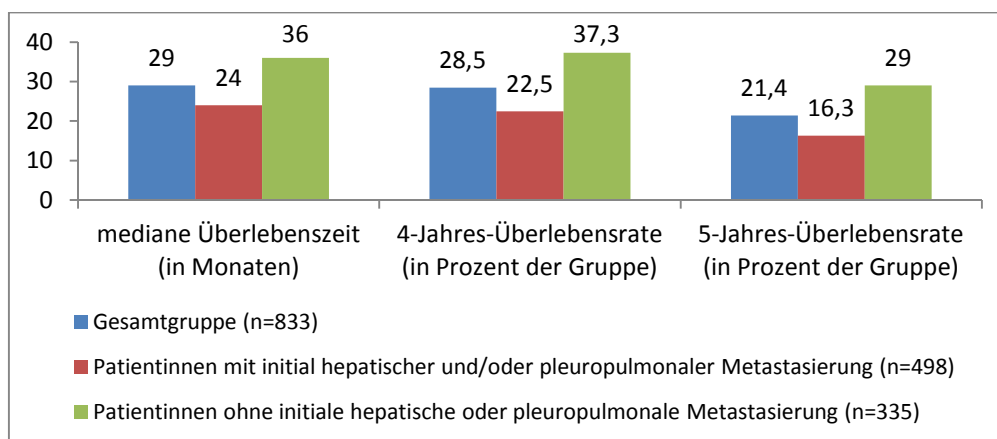


Abbildung 4: Überlebenszeiten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase in Abhängigkeit davon, ob schon bei Diagnose der ersten Fernmetastase(n) eine hepatische und/oder pleuropulmonale Metastasierung vorlag oder nicht

In der Untergruppe 1 wurden bei 54,5% der Patientinnen initial viszerale Fernmetastasen diagnostiziert, in der Untergruppe 2 waren 64,1% und in der Untergruppe 3 waren 57,9% der Patientinnen betroffen.

Die Untersuchung der Untergruppen - deren Ergebnisse in Tabelle 2 dargestellt sind – ergab, dass auch in allen drei Gruppen die Patientinnen, deren initiale Metastasierung weder hepatisch noch pleuropulmonal war, eine deutlich längere mediane Überlebenszeit erreichten als jene, die bereits initial von einer viszeralen Metastasierung betroffen waren.

		Mediane Überlebenszeit in Monaten (Spannweite)	4-Jahres-Überlebensrate	5-Jahres-Überlebensrate
Gesamtgruppe	insgesamt (n=833)	29 (0-234)	28,5%	21,4%
	initial hepatische und/oder pleuropulmonale Metastasierung	24 (0-234)	22,5%	16,3%
	initial <u>keine</u> hepatische und/oder pleuropulmonale Metastasierung	36 (0-228)	37,3%	29,0%
Untergruppe 1	insgesamt (n=279)	24 (1-234)	22,9%	14,3%
	initial hepatische und/oder pleuropulmonale Metastasierung	18,5 (1-234)	17,1%	9,2%
	initial <u>keine</u> hepatische und/oder pleuropulmonale Metastasierung	33 (2-188)	30,0%	20,5%
Untergruppe 2	insgesamt (n=409)	29 (0-188)	29,3%	23,0%
	initial hepatische und/oder pleuropulmonale Metastasierung	24,5 (0-188)	23,7%	17,6%
	initial <u>keine</u> hepatische und/oder pleuropulmonale Metastasierung	39 (1-185)	39,5%	32,7%
Untergruppe 3	insgesamt (n=145)	36 (0-228)	36,6%	30,3%
	initial hepatische und/oder pleuropulmonale Metastasierung	31 (0-129)	28,6%	25,0%
	initial <u>keine</u> hepatische und/oder pleuropulmonale Metastasierung	41 (0-228)	47,5%	37,7%

Tabelle 2: Überlebenszeiten der Untergruppen ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase in Abhängigkeit davon, ob schon bei Diagnose der ersten Fernmetastase(n) eine hepatische und/oder pleuropulmonale Metastasierung vorlag oder nicht

### **IV. 3 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus**

Ebenfalls erfolgte eine Auswertung der Überlebenszeiten ab der ersten Metastasierung in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus der Patientinnen. Als Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus gelten im Rahmen der vorliegenden Arbeit alle Patientinnen mit positivem Östrogen- und/oder positivem Progesteron-Rezeptorstatus.

Von den 833 Patientinnen der Gesamtgruppe hatten 478 Patientinnen (=57,4% der Patientinnen der Gesamtgruppe) eine Hormonrezeptor-positive Erkrankung. Die mediane Überlebenszeit dieser 478 Patientinnen war mit 34 Monaten (Spannweite: 0-188 Monate) deutlich länger als die der Gesamtgruppe. Die 4-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung lagen bei 33,1% und 24,5%.

Bei 242 (=29,1%) von den 833 Patientinnen der Gesamtgruppe wurde ein negativer Hormonrezeptorstatus diagnostiziert. Diese 242 Patientinnen hatten eine mediane Überlebenszeit von 19,5 Monaten (Spannweite: 0-234 Monate), eine 4-Jahres-Überlebensrate von 14,9% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 11,2%.

Bei den restlichen 113 Patientinnen lag keine Information über den Hormonrezeptorstatus vor. Die Patientinnen mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus wiesen eine mediane Überlebenszeit von 34 Monaten (Spannweite: 1-228 Monate) bei einer 4-Jahres-Überlebensrate von 38,1% und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 30,1% auf.

Abbildung 5 verdeutlicht den großen Unterschied zwischen den medianen Überlebenszeiten von Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus und Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus.



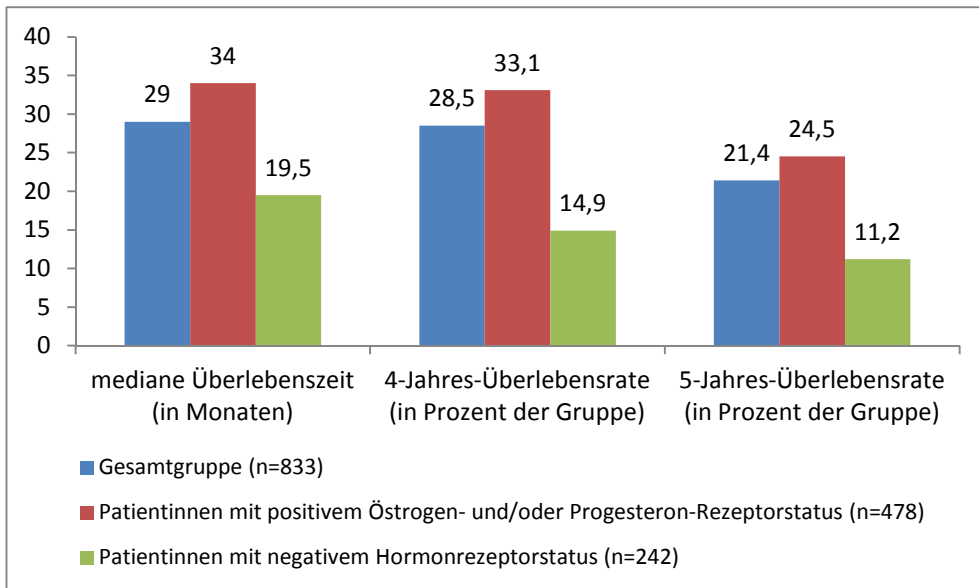


Abbildung 5: Überlebenszeiten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus

Nicht nur für die Gesamtgruppe, sondern auch für die Untergruppen 1, 2 und 3 erfolgte die Analyse der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus. Diese Ergebnisse zeigt Tabelle 3. Bei der Interpretation der Daten ist zu beachten, dass die Fallzahlen durch die weitere Aufspaltung der Untergruppen in einigen Fällen sehr klein waren. Einzelfälle fielen in einigen Gruppen – z. B. in der Gruppe der Patientinnen der Untergruppe 3 mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus, die nur 8 Patientinnen einschließt – somit sehr stark ins Gewicht.

		Mediane Überlebenszeit in Monaten (Spannweite)	4-Jahres- Überlebensrate	5-Jahres- Überlebensrate
Gesamtgruppe	insgesamt (n=833)	29 (0-234)	28,5%	21,4%
	HR+ (n=478) (57,4% der Gesamtgruppe)	34 (0-188)	33,1%	24,5%
	HR- (n=242) (29,1% der Gesamtgruppe)	19,5 (0-234)	14,9%	11,2%
	HR unbekannt (n=113) (13,6% der Gesamtgruppe)	34 (1-228)	38,1%	30,1%
Untergruppe 1	insgesamt (n=279)	24 (1-234)	22,9%	14,3%
	HR+ (n=148) (53,0% der Untergruppe 1)	26,5 (1-188)	26,4%	15,5%
	HR- (n=70) (25,1% der Untergruppe 1)	16 (2-234)	8,6%	5,7%
	HR unbekannt (n=61) (21,9% der Untergruppe 1)	27 (1-137)	31,1%	21,3%
Untergruppe 2	insgesamt (n=409)	29 (0-188)	29,3%	23,0%
	HR+ (n=229) (56,0% der Untergruppe 2)	34 (2-185)	34,1%	26,6%
	HR- (n=136) (33,3% der Untergruppe 2)	20,5 (0-188)	16,9%	12,5%
	HR unbekannt (n=44) (10,8% der Untergruppe 2)	43 (4-182)	43,2%	36,4%
Untergruppe 3	insgesamt (n=145)	36 (0-228)	36,6%	30,3%
	HR+ (n=101) (69,7% der Untergruppe 3)	38 (0-136)	40,6%	32,7%
	HR- (n=36) (24,8% der Untergruppe 3)	25 (2-125)	19,4%	16,7%
	HR unbekannt (n=8) (5,5% der Untergruppe 3)	70,5 (22-228)	62,5%	62,5%

Tabelle 3: Überlebenszeiten der Untergruppen ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus (=HR); (HR+ = Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptorstatus positiv; HR- = Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus negativ)

#### IV. 4 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase

Bei der Errechnung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Intervall – definiert als Zeit zwischen der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Diagnose der ersten Fernmetastase – ging ein Fall nicht in die Auswertung ein, weil keine Information über das Datum der Erstdiagnose vorlag. Die Gesamtgruppe umfasste hier deshalb nur 832 Fälle.

Von den 832 Patientinnen der Gesamtgruppe hatten 278 Patientinnen (33,4%) ein krankheitsfreies Intervall von weniger als 18 Monaten, 192 Patientinnen (23,1%) ein

krankheitsfreies Intervall von 18-35 Monaten, und 362 Patientinnen (43,5%) ein krankheitsfreies Intervall von mindestens 36 Monaten.

Die Untersuchung zeigte, dass ein längeres krankheitsfreies Intervall mit einer längeren medianen Überlebenszeit einherging und die Überlebensraten für Patientinnen mit einem mindestens 36 Monate andauernden krankheitsfreien Intervall deutlich höher waren als die der Patientinnen mit einem kürzeren krankheitsfreien Intervall: Das mediane Überleben der Patientengruppe mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 18 Monaten betrug 22 Monate (Spannweite: 1-188 Monate), die 4-Jahres-Überlebensrate 24,8% und die 5-Jahres-Überlebensrate 18,7%. Die Gruppe der Patientinnen mit einem krankheitsfreien Intervall von 18-35 Monaten wies eine längere mediane Überlebenszeit von 25 Monaten (Spannweite: 0-234 Monate) auf bei einer 4-Jahres-Überlebensrate von 19,3% und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 13,5%. In der Gruppe der Patientinnen mit einem krankheitsfreien Intervall von mindestens 36 Monaten war die mediane Überlebenszeit mit 36 Monaten (Spannweite: 0-228 Monate) noch länger. Hier lagen die 4-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate bei 36,2% und 27,6%.

Abbildung 6 veranschaulicht die Ergebnisse der Untersuchung der Gesamtgruppe.

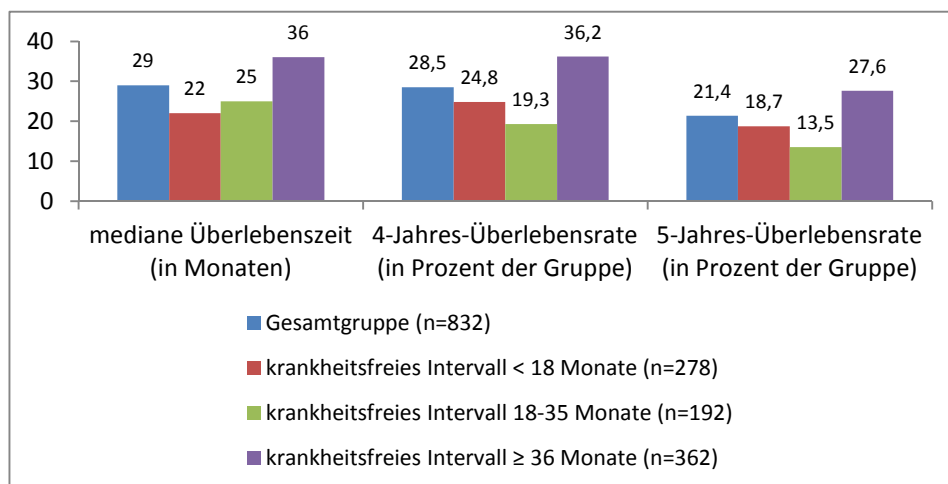


Abbildung 6: Überlebenszeiten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Diagnose der ersten Fernmetastase

Auch die das krankheitsfreie Intervall betreffende Untersuchung wurde separat für die drei Untergruppen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 4.

		Mediane Überlebenszeit in Monaten (Spannweite)	4-Jahres- Überlebensrate	5-Jahres- Überlebensrate
Gesamtgruppe	insgesamt (n=832)	29 (0-234)	28,5%	21,4%
	<b>KFI &lt;18 Monate (n=278)</b> (33,4% der Gesamtgruppe)	22 (1-188)	24,8%	18,7%
	<b>KFI 18-35 Monate (n=192)</b> (23,1% der Gesamtgruppe)	25 (0-234)	19,3%	13,5%
	<b>KFI ≥ 36 Monate (n=362)</b> (43,5% der Gesamtgruppe)	36 (0-228)	36,2%	27,6%
Untergruppe 1	insgesamt (n=278)	24 (1-234)	23,0%	14,4%
	<b>KFI &lt;18 Monate (n=101)</b> (36,3% der Untergruppe 1)	22 (1-188)	19,8%	11,9%
	<b>KFI 18-35 Monate (n=67)</b> (24,1% der Untergruppe 1)	21 (2-234)	19,4%	11,9%
	<b>KFI ≥36 Monate (n=110)</b> (39,6% der Untergruppe 1)	30 (1-217)	28,2%	18,2%
Untergruppe 2	insgesamt (n=409)	29 (0-188)	29,3%	23,0%
	<b>KFI &lt;18 Monate (n=135)</b> (33,0% der Untergruppe 2)	20 (1-188)	24,4%	19,3%
	<b>KFI 18-35 Monate (n=100)</b> (24,4% der Untergruppe 2)	27,5 (0-179)	22,0%	16,0%
	<b>KFI ≥36 Monate (n=174)</b> (42,5% der Untergruppe 2)	36,5 (2-182)	37,4%	29,9%
Untergruppe 3	insgesamt (n=145)	36 (0-228)	36,6%	30,3%
	<b>KFI &lt;18 Monate (n=42)</b> (29,0% der Untergruppe 3)	37 (2-125)	38,1%	33,3%
	<b>KFI 18-35 Monate (n=25)</b> (17,2% der Untergruppe 3)	29 (1-97)	8,0%	8,0%
	<b>KFI ≥36 Monate (n=78)</b> (53,8% der Untergruppe 3)	39 (0-228)	44,9%	35,9%

Tabelle 4: Überlebenszeiten der Untergruppen ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Intervall (=KFI) zwischen der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Diagnose der ersten Fernmetastase

Zusätzlich erfolgte eine Auswertung für die Patientinnen, die schon bei Diagnosestellung des Mammakarzinoms mindestens eine Fernmetastase aufwiesen. Hiervon wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgegangen, wenn die erste Fernmetastase spätestens einen Monat nach dem Mammakarzinom diagnostiziert wurde.

Von den 832 Patientinnen der Gesamtgruppe wurde bei 94 Patientinnen (=11,3% der Gesamtgruppe) schon bei Diagnose des Mammakarzinoms eine Fernmetastase, also schon initial ein Mammakarzinom im Stadium IV gemäß Stadieneinteilung der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (UICC 2002 [30]) diagnostiziert. Diese Patientengruppe erreichte mit 39 Monaten (Spannweite 1-188 Monate) eine deutlich längere mediane Überlebenszeit als die Gruppe derer, die bei Diagnosestellung noch keine Fernmetastasierung aufwiesen. Für Patientinnen, bei denen bei Diagnose des Mammakarzinoms noch keine Metastasierung vorlag, wurde eine mediane Überlebenszeit von nur 28 Monaten (Spannweite 0-234 Monate) ermittelt.

Die Ergebnisse dieser Gegenüberstellung zeigt Abbildung 7.

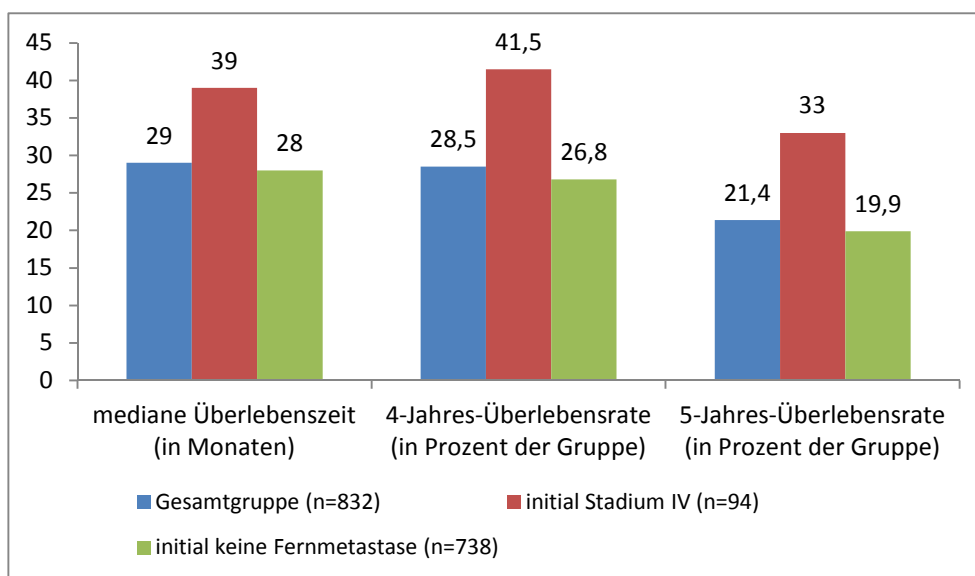


Abbildung 7: Überlebenszeiten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase in Abhängigkeit davon, ob schon bei Diagnosestellung des Mammakarzinoms Fernmetastasen vorlagen oder nicht

Ergebnis der gleichen Betrachtung bezogen auf die drei Untergruppen (siehe Tabelle 5) war, dass dieses Phänomen der längeren medianen Überlebenszeit bei schon initial metastasiertem Mammakarzinom in allen drei Untergruppen zu beobachten war.

		Mediane Überlebenszeit in Monaten (Spannweite)	4-Jahres-Überlebensrate	5-Jahres-Überlebensrate
Gesamtgruppe	insgesamt (n=832)	29 (0-234)	28,5%	21,4%
	<b>initial Stadium IV (n=94)</b> (11,3% der Gesamtgruppe)	39 (1-188)	41,5%	33,0%
	<b>initial kein Stadium IV (n=738)</b> (88,7% der Gesamtgruppe)	28 (0-234)	26,8%	19,9%
Untergruppe 1	insgesamt (n=278)	24 (1-234)	23,0%	14,4%
	<b>initial Stadium IV (n=31)</b> (11,2% der Untergruppe 1)	25 (1-188)	22,6%	16,1%
	<b>initial kein Stadium IV (n=247)</b> (88,8% der Untergruppe 1)	24 (1-234)	23,1%	14,2%
Untergruppe 2	insgesamt (n=409)	29 (0-188)	29,3%	23,0%
	<b>initial Stadium IV (n=39)</b> (9,5% der Untergruppe 2)	53 (6-185)	51,3%	38,5%
	<b>initial kein Stadium IV (n=370)</b> (90,5% der Untergruppe 2)	28,5 (0-188)	27,0%	21,4%
Untergruppe 3	insgesamt (n=145)	36 (0-228)	36,6%	30,3%
	<b>initial Stadium IV (n=24)</b> (16,6% der Untergruppe 3)	49,5 (9-125)	50,0%	45,8%
	<b>initial kein Stadium IV (n=121)</b> (83,4% der Untergruppe 3)	35 (0-228)	33,9%	27,3%

Tabelle 5: Überlebenszeiten der Untergruppen ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase in Abhängigkeit davon, ob schon bei Diagnosestellung des Mammakarzinoms Fernmetastasen vorlagen (= „initial Stadium IV“) oder nicht

## **IV. 5            Besondere Betrachtung der Patientinnen mit Langzeitüberleben**

Es erfolgte eine gesonderte Auswertung für die Gruppe der Patientinnen mit einem Langzeitüberleben von mindestens 48 Monaten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase.

### **IV. 5.1           Anzahl und Dauer der angewandten Zytostatika-Regime**

Berechnet wurden für diese Patientengruppe die mittlere Anzahl und die mittlere Dauer aller erhaltenen palliativen Zytostatika-Regime, die in den Unterlagen der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen bis zum Stichtag 25.11.2011 dokumentiert waren. Als ein Regime wurde hierbei – wie in Kapitel III beschrieben – die zusammenhängende Folge beliebig vieler aufeinander folgender Kurse eines Medikaments oder einer Kombination von Medikamenten bis zum Abbruch oder Wechsel der Therapie definiert. Wurde ein Medikament oder eine Kombination von Medikamenten nach dem vorherigen Absetzen später erneut verabreicht, so wurde dies als Beginn eines neuen Regimes gewertet. In die Auswertung gingen neben konventionellen Chemotherapien auch Therapieregime mit HER2- und VEGF-Antikörpern sowie mit Tyrosinkinaseinhibitoren ein, antihormonelle Therapien wurden hingegen nicht berücksichtigt.

Als palliative Regime wurden alle Regime definiert, die frühestens einen Monat vor der Diagnose der ersten Fernmetastase begonnen wurden. Außerdem wurden Therapieregime als palliative Regime angesehen, die zwar früher als einen Monat vor der Diagnose der ersten Fernmetastase begonnen, aber noch mindestens zwei Monate bei bekannter Fernmetastasierung fortgeführt wurden. In letzterem Fall galt das Diagnosedatum der ersten Fernmetastase als Startdatum des Regimes.

Regime, deren Enddatum aus den erhobenen Daten nicht ersichtlich war, wurden nicht berücksichtigt bei der Ermittlung der mittleren Dauer, sie wurden jedoch gewertet bei der Ermittlung der mittleren Anzahl der angewandten Therapieregime. Genauso wurde mit zum Stichtag noch fortgeführten Therapien bei noch lebenden Patientinnen verfahren.

Von den 833 Patientinnen der Gesamtgruppe überlebten 237 Patientinnen (28,5%) mindestens 48 Monate. Diese 237 Patientinnen erhielten im Median 5 palliative Zytostatika-Regime (Spannweite 0-23 Regime). Die durchschnittliche Anzahl der angewandten Regime lag bei 6,0.

Die Analyse-Ergebnisse der drei eingangs durch den Erstvorstellungszeitraum definierten Untergruppen betreffend die Anzahl der angewandten Zytostatika-Regime bei Patientinnen mit Langzeitüberleben zeigt Tabelle 6. Ein eindeutiger Trend lässt sich hier nicht erkennen. Es ist allerdings zu beobachten, dass in allen drei Zeiträumen Patientinnen mit Langzeitüberleben im Median drei oder mehr Zytostatika-Regime erhielten.

	Anzahl angewandter Zytostatika-Regime	
	Median (Spannweite)	Mittelwert
Patientinnen mit Langzeitüberleben (Gesamtgruppe) (n=237)	5 (0-23)	6,0
Patientinnen mit Langzeitüberleben (Untergruppe 1) (n=64)	3 (0-17)	3,7
Patientinnen mit Langzeitüberleben (Untergruppe 2) (n=120)	7 (0-23)	7,3
Patientinnen mit Langzeitüberleben (Untergruppe 3) (n=53)	5 (0-16)	5,8

Tabelle 6: Anzahl der angewandten palliativen Therapieregime in den Untergruppen; antihormonelle Therapien wurden nicht berücksichtigt (Untergruppe 1: Erstvorstellung 1990-1994; Untergruppe 2: Erstvorstellung 1995-1999; Untergruppe 3: Erstvorstellung 2000-2004)

Alle detaillierteren Untersuchungen bezüglich der Anzahl und Dauer der angewandten Therapien wurden nur für die gesamte Gruppe der 237 Patientinnen mit Langzeitüberleben durchgeführt, da eine einzelne Untersuchung der drei Untergruppen nur sehr geringe Fallzahlen in den Subgruppen mit bestimmten Merkmalsausprägungen hervorgebracht hätte und somit ein Erkenntnisgewinn unwahrscheinlich war.



In der Gruppe der 237 Patientinnen mit Langzeitüberleben wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Hormonrezeptorstatus und der Anzahl der angewandten palliativen Zytostatika-Regime besteht. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigt Tabelle 7. Die Gruppe der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung erhielt im Mittel ähnlich viele Therapieregime wie die Gruppe der Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung.

	Anzahl angewandter Zytostatika-Regime	
	Median (Spannweite)	Mittelwert
alle Patientinnen mit Langzeitüberleben (n=237)	5 (0-23)	6,0
Patientinnen mit Langzeitüberleben und <b>positivem</b> Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorstatus (n=158)	5 (0-23)	6,2
Patientinnen mit Langzeitüberleben und <b>negativem</b> Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (n=36)	4 (0-21)	6,7
Patientinnen mit Langzeitüberleben und <b>unbekanntem</b> Hormonrezeptorstatus (n=43)	5 (0-14)	4,8

Tabelle 7: Anzahl der angewandten palliativen Therapieregime (ohne Berücksichtigung antihormonell wirksamer Therapien) in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus

Außerdem wurde in der Gruppe der Langzeitüberlebenden untersucht, ob zwischen der Überlebensdauer ab dem Zeitpunkt der Metastasierung und der Anzahl der angewandten palliativen Zytostatika-Regime ein Zusammenhang feststellbar ist. Aus den in Tabelle 8 dargestellten Ergebnissen dieser Betrachtung geht hervor, dass die mittlere Anzahl der angewandten Therapien in den nach Überlebenszeit definierten Subgruppen ähnlich ist. Eine Ausnahme findet sich bei den Patientinnen mit einem besonders langen Überleben von mindestens zehn Jahren (n=40), die im Median nur 2 und im Mittel nur 4,3 Zytostatika-Regime erhielten. Sie erhielten somit deutlich weniger Regime als die Gesamtgruppe der Langzeitüberlebenden, in der im Median 5 und im Mittel 6 Regime angewandt wurden.

Überlebenszeit	Anzahl angewandter Zytostatika-Regime	
	Median (Spannweite)	Mittelwert
alle Patientinnen mit Langzeitüberleben (n=237)	5 (0-23)	6,0
48-59 Monate (n=59)	6 (0-17)	5,7
60-71 Monate (n=45)	5 (0-18)	6,0
72-83 Monate (n=31)	7 (1-23)	7,7
84-95 Monate (n=21)	7 (0-17)	6,6
96-107 Monate (n=21)	5 (0-15)	6,4
108-119 Monate (n=20)	5 (0-16)	6,4
≥120 Monate (n=40)	2 (0-21)	4,3

Tabelle 8: Anzahl der angewandten palliativen Therapieregime in Abhängigkeit von der Überlebenszeit ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase; antihormonelle Therapieregime wurden nicht berücksichtigt

Neben der Anzahl wurde auch die mittlere Anwendungsdauer der einzelnen palliativen Zytostatika-Regime - auch in Abhängigkeit davon, ob es sich um eines der ersten drei oder um ein später eingesetztes Regime handelte - untersucht.

Insgesamt erhielten die 237 Patientinnen mit Langzeitüberleben laut den Akten der Inneren Klinik (Tumorforschung) 1419 Zytostatika-Regime. Bei 1327 dieser Regime waren Start- und Enddatum aus den Akten ermittelbar. Diese 1327 Regime gingen in die Auswertung der Dauer der Regime ein. Es sei angesichts der sehr kleinzahligen Ergebnisse hier noch einmal darauf hingewiesen, dass die Dauer jedes einzelnen Regimes vor weiteren Berechnungen auf ganze Monate abgerundet wurde und die Ergebnisse somit Mindestwerte darstellen. Der relative Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ist also tatsächlich etwas kleiner, als er hier erscheint.

Die erfassten palliativen Zytostatika-Regime wurden im Median über eine Dauer von 2 ganzen Monaten (Spannweite 0-33 Monate) angewandt. Die durchschnittliche Anwendungsdauer lag bei 2,8 Monaten.

Insgesamt 545 von den 1327 ausgewerteten Regimen wurden in erster, zweiter oder dritter Linie nach Feststellung der Metastasierung angewandt, 782 der 1327 Regime kamen erst in vierter oder späterer Linie zur Anwendung.

Aus Tabelle 9 ist ersichtlich, dass Regime in vierter oder späterer Linie zwar kürzer zur Anwendung kamen als Regime der ersten, zweiten und dritten Linie, dass ein jähher Abfall der Anwendungsdauer jedoch nicht zu beobachten ist.

Therapielinie	Anwendungsdauer der Therapieregime in Monaten	
	Median (Spannweite)	Mittelwert
alle Zytostatika-Regime (n=1327)	2 (0-33)	2,8
1.-3. Linie (n=545)	3 (0-24)	3,6
4. oder spätere Linie (n=782)	2 (0-33)	2,4

Tabelle 9: Anwendungsdauer der palliativen Therapieregime in Abhängigkeit davon, ob sie in erster bis dritter Linie oder in vierter oder späterer Linie angewandt wurden; antihormonell wirksame Therapien gingen nicht in die Auswertung ein

#### IV. 5.2 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der HTX-CTX-Sequenz

Für die Gruppe der Patientinnen mit Langzeitüberleben, deren Tumoren Hormonrezeptor-positiv waren, wurden zudem die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der oben definierten HTX-CTX-Sequenz – dem Zeitintervall zwischen der ersten palliativen antihormonellen Therapie und dem ersten palliativen Zytostatika-Regime – berechnet.

Ging dem ersten palliativen Zytostatika-Regime keine palliative antihormonelle Therapie voraus, so wurde die HTX-CTX-Sequenz definiert als 0 Monate. Patientinnen, die kein Zytostatika-Regime erhielten, gingen nicht in die Untersuchung ein.

Insgesamt hatten 158 (66,7%) der 237 Patientinnen mit Langzeitüberleben einen positiven Hormonrezeptorstatus. Von diesen 158 Patientinnen erhielten 10 Patientinnen kein Zytostatika-Regime ab dem Zeitpunkt der Diagnose der ersten Fernmetastase. Es verblieben also 148 Patientinnen für die Auswertung.

Diese 148 Patientinnen erreichten eine mediane Überlebenszeit ab dem Datum der ersten Metastasierung von 77 (Spannweite 48-188) Monaten. Die 4-Jahres-Überlebensrate lag in dieser Gruppe – durch die Einschlusskriterien bedingt – bei 100%. Deshalb werden hier die 5-Jahres- und die 6-Jahres-Überlebensrate angegeben, die bei 74,3% und 54,7% lagen. Angesichts der vorausgegangenen Selektion der Patientinnen mit Langzeitüberleben bringen diese Zahlen allein kaum Erkenntnisse. Sie sollen vielmehr als Vergleichswerte für die im Folgenden dargestellten Ergebnisse dienen.

Es wurde bei der Untersuchung unterschieden zwischen Patientinnen mit einer kurzen HTX-CTX-Sequenz von maximal 36 Monaten und Patientinnen mit einer langen HTX-CTX-Sequenz von mehr als 36 Monaten. Da in annähernd der Hälfte der 148 Fälle die HTX-CTX-Sequenz 0 Monate betrug, wurden diese Fälle – in denen nicht zunächst eine antihormonelle Therapie begonnen oder in denen nach weniger als einem Monat nach Feststellung der Metastasierung die antihormonelle Therapie von einem Zytostatika-Regime abgelöst wurde – separat von den restlichen Fällen der kurzen HTX-CTX-Sequenz von maximal 36 Monaten untersucht. So ergaben sich die drei zu untersuchenden Gruppen, deren Überlebenszeiten in Tabelle 10 und in Abbildung 8 dargestellt sind. Die Gruppe mit der längsten HTX-CTX-Sequenz (n=35) wies das längste mediane Überleben mit 89 (Spannweite: 50-179) Monaten auf bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 88,6% und einer 6-Jahres-Überlebensrate von 68,6%. Die mediane Überlebenszeit der Gruppe der Patientinnen mit einer HTX-CTX-Sequenz von nur 1-36 Monaten (n=40) war mit 67 Monaten (Spannweite: 48-188 Monate) deutlich kürzer und die Überlebensraten mit 55% und 40% entsprechend geringer.

	Mediane Überlebenszeit in Monaten (Spannweite)	5-Jahres- Überlebensrate	6-Jahres- Überlebensrate
Alle Patientinnen mit Langzeitüberleben und positivem Hormonrezeptorstatus (n=148)	77 (48-188)	74,3%	54,7%
HTX-CTX-Sequenz = 0 Monate (n=73)	83 (48-185)	78,1%	56,2%
HTX-CTX-Sequenz 1-36 Monate (n=40)	67 (48-188)	55,0%	40,0%
HTX-CTX-Sequenz > 36 Monate (n=35)	89 (50-179)	88,6%	68,6%

Tabelle 10: Überlebenszeiten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase von Patientinnen mit Langzeitüberleben und positivem Hormonrezeptorstatus in Abhängigkeit von der Dauer der HTX-CTX-Sequenz (Zeitintervall zwischen der ersten palliativen antihormonellen Therapie und dem ersten palliativen Zytostatika-Regime)

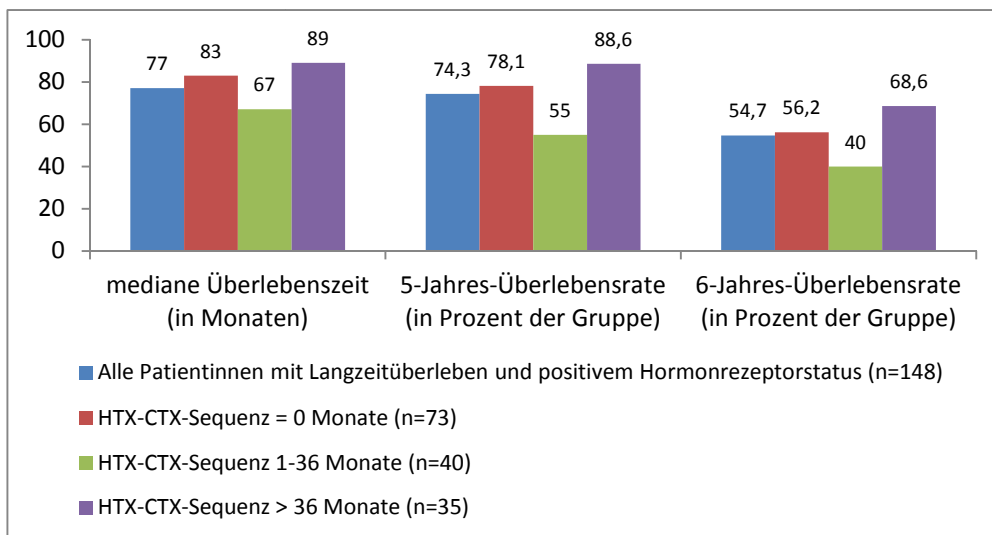


Abbildung 8: Überlebenszeiten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase von Patientinnen mit Langzeitüberleben und positivem Hormonrezeptorstatus in Abhängigkeit von der Dauer der HTX-CTX-Sequenz (Zeitintervall zwischen der ersten palliativen antihormonellen Therapie und dem ersten palliativen Zytostatika-Regime)

## V. DISKUSSION

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war die Ermittlung von Überlebenszeiten und Überlebensraten der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die sich zwischen dem 01.01.1990 und dem 31.12.2004 erstmalig mit dieser Diagnose in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen vorstellten. Zu prüfen war, ob die medianen Überlebenszeiten ab dem Diagnosedatum der ersten Fernmetastase über den in der Fachliteratur oft angegebenen Zeiten von 12-24 Monaten (Bergh et al. 2001 [8], Ellis et al. 2004 [15]) lagen und ob sich die Überlebenszeiten parallel zur Entwicklung und Etablierung vieler neuer therapeutischer Möglichkeiten (Ellis et al. 2004 [15], Welt et al. 2007 [31], Chia et al. 2007 [10], Lück 2008 [18]) im Laufe der Zeit verbessert haben.

Die Gesamtgruppe der 833 auswertbaren Patientinnen erreichte eine mediane Überlebenszeit von 29 Monaten ab dem Datum der Diagnosestellung der ersten Fernmetastasierung bei einer Spannweite von 0-228 Monaten. Die 4-Jahres-Überlebensrate betrug 28,5% und die 5-Jahres-Überlebensrate 21,4%. Eine über den oben zitierten 12-24 Monaten liegende mediane Überlebenszeit konnte somit nachgewiesen werden.

Der Vergleich der drei separat untersuchten Untergruppen - definiert durch drei aufeinander folgende Fünf-Jahres-Zeiträume, in denen sich die Patientinnen erstmalig mit der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms in der Inneren Klinik (Tumorforschung) vorstellten - zeigte, dass sich die mediane Überlebenszeit stetig verlängert hat: Sie betrug 24 Monate im Auswertungszeitraum 1990-1994, dann 29 Monate im Zeitraum 1995-1999 und letztlich 36 Monate im Auswertungszeitraum 2000-2004.

Korrespondierend dazu spiegelt sich diese Entwicklung auch in den 4-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten wider. Beispielsweise stieg die 5-Jahres-Überlebensrate im Verlauf von 14,3% über 23,0% bis auf 30,3%. Dies könnte durchaus durch die Verbesserung der medikamentösen Therapie – z. B. die Neuzulassung zahlreicher Medikamente (Welt et al. 2007 [31], Lück 2008 [18], Nielsen et al. 2009 [21],

Miller et al. 2007 [20]) - in den letzten Dekaden bedingt sein. Im Zeitraum von 1990 bis 2005 wurden Chemotherapeutika wie Taxane, Vinorelbin und Capecitabine, antihormonelle Therapien mit Aromatasehemmern und Fulvestrant sowie monoklonale Antikörper wie Trastuzumab als Antikörper gegen HER2 und Bevacizumab als Antikörper gegen angiogenesefördernde Wachstumsfaktoren (VEGF) zugelassen (Giordano et al. 2004 [16], Possinger, Regierer 2007 [24], Lück 2008 [18], Miller et al. 2007 [20]).

Was die Risikoprofile der drei Patientengruppen der drei Fünf-Jahres-Zeiträume angeht, ist anzumerken, dass die mediane Überlebenszeit der Untergruppe 3 (Erstvorstellungszeitraum 2000-2004) am längsten war, obwohl die ermittelte Verteilung der initialen Metastasierungsorte in der Untergruppe 1 (Erstvorstellungszeitraum 1990-1994) mit der höchsten Rate an Patientinnen mit initial rein ossärer Metastasierung und der niedrigsten Rate an Patientinnen mit initial viszeraler Metastasierung die im Vergleich „günstigste“ war (Theriault 2004 [29], Possinger, Regierer 2007 [24], Talamonti 2004 [28], Mentzer et al. 2004 [19]).

Hingegen waren in der Untergruppe 3 (Erstvorstellungszeitraum 2000-2004) der Prozentsatz der Patientinnen mit einem langen krankheitsfreien Intervall von mindestens 36 Monaten zwischen der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Diagnose der ersten Fernmetastasierung (53,8%; dagegen 42,5% in Untergruppe 2 und 39,6% in Untergruppe 1) sowie der Prozentsatz der Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus (69,7%; dagegen 56,0% in Untergruppe 2 und 53,0% in Untergruppe 1) am höchsten, was eine Verzerrung der Ergebnisse hin zu längeren Überlebenszeiten in der Untergruppe 3 bedeuten könnte (Welt et al. 2007 [31], Possinger, Regierer 2007 [24]).

Zu beobachten war, dass vor allem der Anteil jener Patientinnen, die in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung der Metastasierung verstarben, im Laufe der Zeit deutlich zurückging. So fiel dieser Anteil im Laufe der Zeit von 49,1% (Untergruppe 1) über 39,9% (Untergruppe 2) auf 31,8% (Untergruppe 3).

Insbesondere Patientinnen mit dem günstigen Prognosefaktor einer initial rein ossären Metastasierung (Welt et al. 2007 [31], Possinger, Regierer 2007 [24]) wiesen mit

43 Monaten eine mediane Überlebenszeit auf, die weit über der in der Literatur zu findenden allgemeinen medianen Überlebenszeit von 12-24 Monaten (Bergh et al. 2001 [8], Ellis et al. 2004 [15]) und der in der vorliegenden Arbeit ermittelten allgemeinen medianen Überlebenszeit von 29 Monaten lag.

Ebenso zeigten Patientinnen, unter deren ersten Fernmetastasen keine als besonders ungünstig geltende hepatische und/oder pleuropulmonale Metastasierung vertreten war (Possinger, Regierer 2007 [24], Mentzer et al. 2004 [19], Talamonti 2004 [28]), eine sehr lange mediane Überlebenszeit von 36 Monaten. Die Vergleichsgruppen – nämlich die Patientinnen mit initial nicht rein ossärer bzw. initial viszeraler Metastasierung – wiesen mit 25 Monaten bzw. 24 Monaten Überlebenszeiten auf, die trotz des ungünstigeren Risikoprofils im oberen Bereich der oben zitierten 12-24 Monate lagen.

In allen drei Untergruppen zeigte sich bei Patientinnen mit initial rein ossärer Metastasierung bzw. initial nicht viszeraler Metastasierung eine deutlich längere mediane Überlebenszeit als bei Patientinnen mit initial nicht rein ossärer bzw. initial viszeraler Metastasierung. Die Bedeutung dieser Metastasenlokalisationen für die Prognose konnte also auch mit der vorliegenden Arbeit erneut belegt werden und scheint auch über Jahre unverändert von großer Bedeutung zu sein.

Eine stetige Überlebenszeitverlängerung im Laufe der Zeit über die drei Auswertungszeiträume konnte sowohl für Patientinnen mit ungünstiger Lokalisation der initialen Metastasierung als auch für Patientinnen mit eher günstiger initial rein ossärer Metastasierung bzw. initial fehlender viszeraler Metastasierung gezeigt werden. So stieg die mediane Überlebenszeit stetig von 24 Monaten (Untergruppe 1) auf 31 Monate (Untergruppe 3) bei initial viszeraler Metastasierung und von 36 Monaten (Untergruppe 1) auf 51 Monate (Untergruppe 3) bei initial rein ossären Filiae).

Gleiches gilt auch für den Hormonrezeptorstatus: Auch dessen Bedeutung als prognostischer Faktor (Welt et al. 2007 [31], Possinger, Regierer [24]) konnte durch eine in allen drei Untergruppen bei positivem Hormonrezeptorstatus deutlich längere mediane Überlebenszeit als bei negativem Hormonrezeptorstatus belegt werden. Es zeigte sich auch hier sowohl für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung als auch für Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinom eine



stetige Verlängerung der medianen Überlebenszeit im Laufe der Zeit. Diese entwickelte sich von 26,5 Monaten bei Hormonrezeptor-Positivität und 16 Monaten bei Hormonrezeptor-Negativität im Auswertungszeitraum 1990-1994 hin zu 38 Monaten bei Hormonrezeptor-Positivität und 25 Monaten bei Hormonrezeptor-Negativität im Auswertungszeitraum 2000-2004.

Insgesamt überlebten Patientinnen, bei denen ein positiver Hormonrezeptorstatus nachgewiesen wurde, im Median 34 Monate und Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung 19,5 Monate.

Zu erwähnen ist, dass der Anteil der Patientinnen mit nicht bestimmtem Hormonrezeptorstatus stetig abgenommen hat. Fand sich im Auswertungszeitraum 1990-1994 bei nur 78,1 Prozent der Patientinnen eine Information über den Hormonrezeptorstatus in den Akten, betrug der Anteil der Patientinnen mit bestimmtem Hormonrezeptorstatus im Auswertungszeitraum 1995-1999 schon 89,2 Prozent und im Auswertungszeitraum 2000-2004 dann 94,5 Prozent.

Auch die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Länge des krankheitsfreien Intervalls – also der vergangenen Zeit zwischen der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Diagnose der ersten Fernmetastase - und der medianen Überlebenszeit der Patientinnen bestätigte erneut die etablierte Annahme, dass ein langes krankheitsfreies Intervall ein günstiger Prognosefaktor für ein langes Überleben in der metastasierten Situation sei (Welt et al. 2007 [31], Possinger, Regierer [24]). Patientinnen mit einem krankheitsfreien Intervall von mindestens 36 Monaten wiesen mit deutlichem Abstand die längste mediane Überlebenszeit mit einem metastasierten Mammakarzinom auf. Sie überlebten im Median 36 Monate (bei einer 4-Jahres-Überlebensrate von 36,2% und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 27,6%). Es folgten die beiden dichter beieinander liegenden Patientengruppen mit einem krankheitsfreien Intervall von 18-35 Monaten und von weniger als 18 Monaten, deren mediane Überlebenszeiten bei 25 und 22 Monaten lagen.

Auffallend bei der Auswertung der Überlebensraten in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Intervall ist, dass in allen drei Untergruppen die 4-Jahres- und die 5-Jahres-Überlebensraten der Patientinnen mit einem krankheitsfreien Intervall von

weniger als 18 Monaten gleich hoch oder etwas höher waren als die jeweiligen Überlebensraten der Patientinnen mit einem krankheitsfreien Intervall von 18-35 Monaten, wobei die mit 8 Prozent weit abweichend niedrigen Überlebensraten der Patientinnen der Untergruppe 3 mit einem krankheitsfreien Intervall von 18-35 Monaten wahrscheinlich durch die sehr kleine Fallzahl von nur 25 Patientinnen bedingt sind.

Um die Ursache dieses Umstandes weiter zu klären, erfolgte eine gesonderte Gegenüberstellung einerseits der Überlebenszeiten und -raten der 94 Patientinnen, bei denen schon bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms Fernmetastasen vorlagen (und die somit allesamt auch der Gruppe der Patientinnen mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 18 Monaten angehörten), und andererseits der Überlebenszeiten derer, deren erste Fernmetastasierung erst später als einen Monat nach der Diagnose des Mammakarzinoms diagnostiziert wurde. Hierbei zeigte sich, dass die Patientinnen mit schon bei Erstdiagnose des Karzinoms vorliegenden Fernmetastasen mit 39 Monaten eine deutlich längere mediane Überlebenszeit hatten als Patientinnen, bei denen erst im späteren Verlauf eine Metastasierung festgestellt wurde. Letztere überlebten im Median nur 28 Monate. Dieses Phänomen der längeren medianen Überlebenszeit von Patientinnen mit schon bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms festgestellten Fernmetastasen zeigt sich nicht nur bei der Untersuchung der Gesamtgruppe aller 832 ausgewerteten Patientinnen, sondern war auch jeweils das Ergebnis jeder der drei separat durchgeführten Untersuchungen der drei Untergruppen. Dies stützt die Vermutung, dass es sich hierbei nicht um ein Ergebnis handelt, das durch eine zufällig nicht repräsentative Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs bedingt ist.

Dass Patientinnen mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 18 Monaten etwas bessere 4-Jahres und 5-Jahres-Überlebensraten erreichten als Patientinnen mit einem längeren krankheitsfreien Intervall von 18-35 Monaten, ist also durch den Umstand bedingt, dass Patientinnen mit schon initial vorliegender Fernmetastasierung besonders lange mediane Überlebenszeiten aufwiesen.

Schlussfolgernd kann festgestellt werden, dass ein langes krankheitsfreies Intervall mit der Wahrscheinlichkeit für ein längeres Überleben mit einem metastasierten Mammakarzinom verknüpft ist, dass aber eine schon initial vorliegende Metastasierung

ein besonderer Prognosefaktor zu sein scheint, der sich ebenfalls günstig auf die Länge der Überlebenszeit auswirkt. Worin letzteres begründet sein könnte und ob der Zusammenhang eines schon initial metastasierten Mammakarzinoms mit einer langen medianen Überlebenszeit in der metastasierten Situation allgemeine Gültigkeit besitzt, kann mit der vorliegenden Untersuchung nicht geklärt werden. Möglicherweise begünstigt eine früh eingeleitete palliative gegen die Tumorerkrankung gerichtete medikamentöse Therapie von Beginn an dieses auffällige Ergebnis.

Die Betrachtung der 237 Patientinnen mit Langzeitüberleben (von mindestens 48 Monaten ab dem Auftreten der ersten Fernmetastase) ergab, dass diese Patientinnen im Mittel 6 Zytostatika-Regime erhielten. Die Spannweite der Anzahl der angewandten Regime umfasste 0-23 Regime, der Median lag bei 5 Regimen. Ein steter Trend hin zur Anwendung von mehr oder von weniger Regimen ließ sich bei der separaten Untersuchung der drei Untergruppen nicht beobachten, was durchaus den kleinen Fallzahlen geschuldet sein kann, die aus der Selektion nur der Patientinnen mit Langzeitüberleben jeweils einer Untergruppe resultierten. Die Patientinnen der drei Untergruppen erhielten im Mittel 3,7 (Untergruppe 1), 7,3 (Untergruppe 2) und 5,8 (Untergruppe 3) Zytostatika-Regime. Dass diese besonders lange überlebenden Patientinnen durchschnittlich eine so hohe Anzahl an Regimen erhielten, spricht für die noch nicht allgemein anerkannte These (Bergh et al. 2001 [8]), dass auch Therapieregime in dritter oder späterer Linie einen positiven Effekt auf die Überlebenszeit von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs haben. Diese Annahme wird durch die hier außerdem ermittelte mittlere Dauer der Zytostatika-Regime gestützt: Die durchschnittliche Dauer von Therapien in vierter oder späterer Linie betrug 2,4 Monate. Sie liegt damit zwar etwas unter der Dauer der in erster bis dritter Linie angewandten Therapien von 3,6 Monaten, ein besonders starker Abfall ist jedoch nicht zu beobachten. Dies lässt die Vermutung zu, dass die Ansprech-Wahrscheinlichkeit und -Dauer auf eine medikamentöse Therapie im Krankheitsverlauf zwar abnimmt (und somit ein schnellerer Wechsel oder Abbruch eines Regimes nötig wird), eine Therapie in vierter oder späterer Linie jedoch durchaus gerechtfertigt ist bei einer mittleren Anwendungsdauer, die der in früherer Linie angewandter Therapien nahe kommt.

Abseits der hier errechneten Daten gilt es selbstverständlich auch zu bedenken, dass eine systemische palliative Therapie die Lebensqualität in der metastasierten Situation durch eine Stabilisierung des körperlichen und des psychischen Befindens sowie die Minderung der tumorbedingten Beschwerden verbessern kann (Bergh et al. 2001 [8], Possinger, Regierer 2007 [24]). Zudem gibt es inzwischen Studien, die den Nutzen auch später Therapielinien belegen konnten (Cortes et al. 2011 [13]).

Bei einer genaueren Analyse eines möglichen Zusammenhanges zwischen der Anzahl der überlebten Jahre und der Anzahl der angewandten Zytostatika-Regime in der Gruppe der Patientinnen mit Langzeitüberleben konnte kein linearer Zusammenhang festgestellt werden. Die durchschnittliche Anzahl der angewandten Regime war bei fast allen hierfür untersuchten Patientengruppen sehr ähnlich. Eine Ausnahme fand sich bei den Patientinnen, die zehn Jahre und länger überlebten. Diese Patientinnen erhielten im Mittel deutlich weniger Therapien als diejenigen Patientinnen, welche 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 Jahre überlebten. Gründe hierfür könnten ein gutes Ansprechen auf die zuerst angewandten Regime mit z.B. langfristigem Ansprechen auf antihormonelle Therapien oder eine günstige Tumorbiologie sein. Auch hier war die Fallzahl allerdings so gering, dass eine zufällig niedrige Zahl der angewandten Regime nicht auszuschließen ist.

Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Hormonrezeptorstatus und Anzahl der angewandten Zytostatika-Regime in der Gruppe der Patientinnen mit Langzeitüberleben hatte – bedenkt man, dass bei der Definition der Zytostatika-Regime antihormonelle Therapien ausgeschlossen wurden - ein unerwartetes Ergebnis: Die 36 Patientinnen mit einem negativen Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus erhielten im Schnitt 6,7 und damit fast gleich viele Zytostatika-Regime wie die 158 Patientinnen mit einem positivem Hormonrezeptorstatus, die im Schnitt 6,2 Regime erhielten. Hieraus und aus den oben dargestellten Ergebnissen ist schlussfolgernd zu vermuten, dass ein positiver Hormonrezeptorstatus die Wahrscheinlichkeit für ein längeres Überleben mit einem metastasierten Mammakarzinom erhöht, dass jedoch bei der Erreichung dieses Zieles auch den Zytostatika mit einem nicht antihormonellen Wirkmechanismus eine große Bedeutung zukommt.

In der Gruppe der 148 Patientinnen mit Langzeitüberleben, die ein Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom hatten und mindestens ein Zytostatika-

Regime erhielten, wurde die mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit von der HTX-CTX-Sequenz – definiert als das Zeitintervall zwischen dem Startdatum der ersten palliativen antihormonellen Therapie und dem Startdatum des ersten palliativen Zytostatika-Regimes – untersucht. In etwa der Hälfte der Fälle betrug die HTX-CTX-Sequenz weniger als einen Monat; es wurde also in 73 von 148 Fällen entweder als erste palliative Therapie ein Zytostatika-Regime gewählt oder die erste palliative antihormonelle Therapie nach weniger als einem Monat durch ein Zytostatika-Regime abgelöst.

Die Analyse zeigte, dass die Gruppe der Patientinnen mit der längsten HTX-CTX-Sequenz von mehr als 36 Monaten auch die längste mediane Überlebenszeit (89 Monate) aufwies. Erstaunlicherweise folgte an zweiter Stelle die Gruppe der Patientinnen mit einer HTX-CTX-Sequenz von weniger als einem Monat (mit einer medianen Überlebenszeit von 83 Monaten). Die kürzeste mediane Überlebenszeit (67 Monate) wiesen die Patientinnen mit einer Sequenz von 1-36 Monaten auf.

Es sei erwähnt, dass unter allen durchgeführten Analysen im Rahmen der gesamten vorliegenden Arbeit nur in der Gruppe der Patientinnen mit Langzeitüberleben und einer HTX-CTX-Sequenz von mehr als 36 Monaten eine mediane Überlebenszeit ermittelt wurde, die über der Mindestnachverfolgungsdauer von 83 Monaten lag. Demnach ist auch nur in dieser einen Gruppe eine Verzerrung des Ergebnisses durch das bei Patientinnen mit fortwährendem Überleben definierte letzte Kontaktdaten des 25.11.2011 (als künstlich definiertes Sterbedatum) möglich. Eine solche Verfälschung könnte jedoch nur bedeuten, dass die errechnete Überlebenszeit kürzer als die tatsächliche ist. Eine längere Nachverfolgungsdauer hätte den Vergleich der untersuchten Gruppen hier also keinesfalls umkehren, sondern nur unterstreichen können.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die in dieser Arbeit ermittelten medianen Überlebenszeiten von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom, die in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen behandelt wurden, deutlich länger waren, als die Angaben in der internationalen Literatur - laut denen die mediane Überlebenszeit von Patientinnen mit einem metastasiertem Mammakarzinom bei 12-24 Monaten liegt (Ellis et al. 2004 [15],

Bergh et al. 2001 [8]) - es erwarten ließen. Über drei aufeinander folgende Auswertungszeiträume konnte eine Überlebenszeitverlängerung im Laufe der letzten Jahrzehnte gezeigt werden, die auch in anderen retrospektiven Studien festgestellt werden konnte (Chia et al. 2007 [10], Giordano et al. 2004 [16]). Der Behauptung, es habe seit den 1980er Jahren keine Fortschritte in der Verbesserung der Überlebenszeit gegeben (Schlesinger-Raab et al. 2005 [26]), kann somit erneut mit einem Beleg für sich verbessernde Überlebenszeiten begegnet werden.

Angesichts des sich auch weiterhin ständig erweiternden Spektrums der medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten (Cortés et al. 2012 [12], Baselga et al. 2012 [5]) bleibt zu hoffen, dass dieser Trend sich auch zukünftig weiter fortsetzen wird.

Die Erkenntnis, dass die Fortentwicklung der medikamentösen Therapie mit einer Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität einhergeht, und vor allem die Veröffentlichung dieser Erkenntnis sind wichtig, da die bei Patientinnen vorhandenen Ängste vor etablierten und neuen Zytostatika geschürt werden – wie z. B. durch einen Artikel in der Laienpresse mit dem Titel „Giftkur ohne Nutzen“, in dem die Aussage getroffen wird, dass die Fortschritte der Chemotherapie eher in der Minderung der durch sie selbst bewirkten Leiden lägen als in der Verlängerung der Überlebenszeit (Blech 2004 [9]) - und zur Ablehnung potentiell wirksamer und gut verträglicher Therapien führen können.

Um ein möglichst langes Überleben bei guter Lebensqualität zu erreichen, sollte in Anbetracht der heute sehr zahlreichen therapeutischen Möglichkeiten (Lück 2008 [18], Welt et al. 2007 [31]) und der hier ermittelten - im Vergleich zu den allgemein berichteten - längeren Überlebenszeiten die Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs nur von entsprechend spezialisierten Therapeuten durchgeführt werden. Eine engmaschige Kontrolle von Erfolg und Verträglichkeit der Therapien ermöglicht hierbei eine optimale Behandlung durch zeitgerechte Anpassungen der Therapie, die vor allem in späteren Behandlungslinien häufig notwendig sind.

## **VI. ZUSAMMENFASSUNG**

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Überlebenszeiten von 833 Patientinnen, die zwischen dem 01.01.1990 und dem 31.12.2004 erstmalig mit der Diagnose eines metastasierten Mammakarzinoms in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen vorstellig wurden, betrachtet. Die zentralen Fragestellungen waren dabei, ob die mediane Überlebenszeit ab dem Auftreten der ersten Fernmetastase den in der internationalen Literatur zu findenden 12-24 Monaten entspricht und ob sich die Überlebenszeiten im zeitlichen Verlauf der Auswertungszeiträume verlängert haben. Die mediane Überlebenszeit der 833 Patientinnen betrug 29 Monate (Spannweite 0-228 Monate), die 4-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate betragen 28,5% und 21,4%. Auch die medianen Überlebenszeiten von Patientengruppen mit ungünstigen Prognosefaktoren wie initial viszeraler oder initial nicht rein ossärer Metastasierung lagen (mit 24 und 25 Monaten) über den laut Literatur zu erwartenden Zeiten. Entsprechend anderer schon veröffentlichter Untersuchungen konnte eine schrittweise Verlängerung der medianen Überlebenszeit festgestellt werden von 24 Monaten im Auswertungszeitraum 1990-1994 über 29 Monate im Zeitraum 1995-1999 auf 36 Monate im Zeitraum 2000-2004. Etablierte Prognosefaktoren wie Hormonrezeptorstatus, Metastasenlokalisierung und krankheitsfreies Intervall erwiesen sich auch in der vorliegenden Untersuchung als bedeutend für die zu erwartende Überlebenszeit.

Bei den 237 Patientinnen mit einem definierten Langzeitüberleben von mindestens 48 Monaten kamen durchschnittlich 6 palliative Zytostatika-Regime zur Anwendung, wobei sich die Anwendungsdauer der Therapien früher Linien nur leicht von der Dauer der Therapien späterer Linien unterschied.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in einer Spezialklinik durch individuell angepasste Therapien eine mediane Überlebenszeit von deutlich mehr als 12-24 Monaten erreichbar ist und dass von 1990 bis 2004 einhergehend mit der Entwicklung neuer Therapiestrategien eine deutliche Überlebenszeitverlängerung zu beobachten ist.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abramson, V.G., Mayer, I.A. (2012): Improving survival and limiting toxicity: latest advances in treating human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing breast cancer.  
Ther Adv Med Oncol 4, 139-147.
- 2 Alashkar, F. (2010): Überlebenszeiten von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die in der Spezialambulanz der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen behandelt wurden (Erstvorstellungszeitraum 1990 - 1994).  
Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Duisburg Essen.
- 3 Baras, N., Barnes, B., Bertz, J., Dahm, S., Haberland, J., Kraywinkel, K., Laudi, A., Wolf, U. (2012): Brustdrüse.  
In: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe, S. 64-67.  
Berlin. Onlinepublikation;  
[www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2012/krebs\\_in\\_deutschland\\_2012.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile)  
[Stand 12.06.2012].
- 4 Baras, N., Barnes, B., Bertz, J., Dahm, S., Haberland, J., Kraywinkel, K., Laudi, A., Wolf, U. (2012): Zur Schätzung der Neuerkrankungsraten und –fallzahlen und den Ergebnissen für Deutschland bis 2008.  
In: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe, S. 11-15.  
Berlin. Onlinepublikation;  
[www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2012/krebs\\_in\\_deutschland\\_2012.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile)  
[Stand 12.06.2012].



- 5 Baselga, J., Campone, M., Piccart, M., Burris, H.A. 3rd, Rugo, H.S., Sahmoud, T., Noguchi, S., Gnant, M., Pritchard, K.I., Lebrun, F., Beck, J.T., Ito, Y., Yardley, D., Deleu, I., Perez, A., Bachelot, T., Vittori, L., Xu, Z., Mukhopadhyay, P., Lebwohl, D., Hortobagyi, G.N. (2012): Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer.  
N Engl J Med. 366, 520-529.
  
- 6 Becker, U. (2009): Überlebenszeiten von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen behandelt wurden, (Erstvorstellungszeitraum 1990 - 1994).  
Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen.
  
- 7 Bedano, P., Miller, K.D., Sledge, G.W. (2004): Angiogenesis inhibition in breast cancer.  
In: Harris, J.R., Lippmann, M.E., Morrow, M., Osborne C.K. (Hrsg.): Diseases of the breast. 3. Ed., S. 1163-1168.  
Philadelphia, USA: Verlag Lippincott Williams & Wilkins.
  
- 8 Bergh, J., Jönsson, P.E., Glimelius, B., Nygren, P., SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care (2001): A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer.  
Acta Oncol. 40, 253-281.
  
- 9 Blech, J. (2004): Giftkur ohne Nutzen.  
Der Spiegel 41, 160.
  
- 10 Chia, S.K., Speers, C.H., D'yachkova, Y., Kang, A., Malfair-Taylor, S., Barnett, J., Coldman, A., Gelmon, K.A., O'Reilly, S.E., Olivotto, I.A. (2007): The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer.  
Cancer 110, 973-979.
  
- 11 Coleman, R.E. (2008): Risks and benefits of bisphosphonates.  
Br J Cancer 98, 1736-1740.

- 12 Cortés, J., Fumoleau, P., Bianchi, G.V., Petrella, T.M., Gelmon, K., Pivot, X., Verma, S., Albanell, J., Conte, P., Lluch, A., Salvagni, S., Servent, V., Gianni, L., Scaltriti, M., Ross, G.A., Dixon, J., Szado, T., Baselga, J. (2012): Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 30, 1594-1600.
- 13 Cortes, J., O'Shaughnessy, J., Loesch, D., Blum, J.L., Vahdat, L.T., Petrakova, K., Chollet, P., Manikas, A., Diéras, V., Delozier, T., Vladimirov, V., Cardoso, F., Koh, H., Bougnoux, P., Dutcus, C.E., Seegobin, S., Mir, D., Meneses, N., Wanders, J., Twelves, C., on behalf of the EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators (2011): Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 377, 914-923.
- 14 Dawood, S., Broglio, K., Buzdar, A.U., Hortobagyi, G.N., Giordano, S.H. (2009): Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol.* 28, 92-98.
- 15 Ellis, M.J., Hayes, D.F., Lippmann, M.E. (2004): Treatment of metastatic breast cancer.  
In: Harris, J.R., Lippmann, M.E., Morrow, M., Osborne C.K. (Hrsg.): Diseases of the breast. 3. Ed., S. 1101-1159.  
Philadelphia, USA: Verlag Lippincott Williams & Wilkins.
- 16 Giordano, S.H., Buzdar, A.U., Smith, T.L., Kau, S., Yang, Y., Hortobagyi, G.N. (2004): Is breast cancer survival improving?  
*Cancer* 100, 44-52.

- 17 Kläs, A. (eingereicht 2012): Überlebenszeiten von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen behandelt wurden (Erstvorstellungszeitraum 2000-2004).  
Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen.
- 18 Lück, H.-J. (2008): Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.  
In: Untch, M., Sittek, H. (Hrsg.): Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. 5. Auflage, S. 281-301.  
München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- 19 Mentzer, S.J., Sugarbaker, D.J., Shulman, L.N. (2004) Management of discrete pulmonary nodules.  
In: Harris, J.R., Lippmann, M.E., Morrow, M., Osborne C.K. (Hrsg.): Diseases of the breast. 3. Ed., S. 1273-1278.  
Philadelphia, USA: Verlag Lippincott Williams & Wilkins.
- 20 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, 2666-2676.
- 21 Nielsen, D.L., Andersson, M., Kamby, C. (2009): HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors.  
Cancer Treat Rev. 35, 121-136.
- 22 Parkin, D.M. (2001): global cancer statistics in the year 2000.  
Lancet Oncol. 2, 533-543.
- 23 Pohlkamp, C. (2006): Überlebenszeiten von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen behandelt wurden, Erstvorstellungszeitraum 1995 – 1999.  
Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen.

- 24 Possinger, K., Regierer, A.C. (2007): Mammakarzinom und gynäkologische Malignome.  
In: Possinger, K., Regierer, A.C. (Hrsg.): Facharzt Hämatologie Onkologie. S. 745-787.  
München: Urban & Fischer Verlag.
- 25 Riemsmma, R., Forbes, C.A., Kessels, A., Lykopoulos, K., Amonkar, M.M., Rea, D.W., Kleijnen, J. (2010): Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 123, 9-24.
- 26 Schlesinger-Raab, A., Eckel, R., Engel, J., Sauer, H., Löhrs, U., Molls, M., Hölzel, D. (2005): Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren.  
*Dtsch Arztebl* 102, 2706-2714.
- 27 Steiniger, H. (2009): Überlebenszeiten von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die in der Spezialambulanz der Inneren Klinik und Poliklinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikum Essen behandelt wurden (Erstvorstellungszeitraum 1995-1999).  
Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen.
- 28 Talamonti, M.S. (2004): Management of isolated liver metastases.  
In: Harris, J.R., Lippmann, M.E., Morrow, M., Osborne C.K. (Hrsg.): Diseases of the breast. 3. Ed., S. 1279-1283.  
Philadelphia, USA: Verlag Lippincott Williams & Wilkins.
- 29 Theriault, R. (2004): Bisphosphonates and other medical treatment of bone metastases.  
In: Harris, J.R., Lippmann, M.E., Morrow, M., Osborne C.K. (Hrsg.): Diseases of the breast. 3. Ed., S. 1297-1306.  
Philadelphia, USA: Verlag Lippincott Williams & Wilkins.

- 30 UICC (2002): TNM-Klassifikation maligner Tumoren.  
(Hrsg.: Wittekind, C., Meyer, H.J., Bootz, F), 6. Auflage  
Berlin: Springer Verlag.
- 31 Welt, A., Schütte, J., Seeber, S. (2007): Mammakarzinom.  
In: Seeber, S., Schütte, J. (Hrsg.): Therapiekonzepte Onkologie. 5. Auflage,  
S. 1119-1183.  
Berlin: Springer Verlag.

## **VIII. ANHANG**

Die folgenden zwei Abbildungen zeigen exemplarisch den Krankheitsverlauf zweier Patientinnen mit Langzeitüberleben.

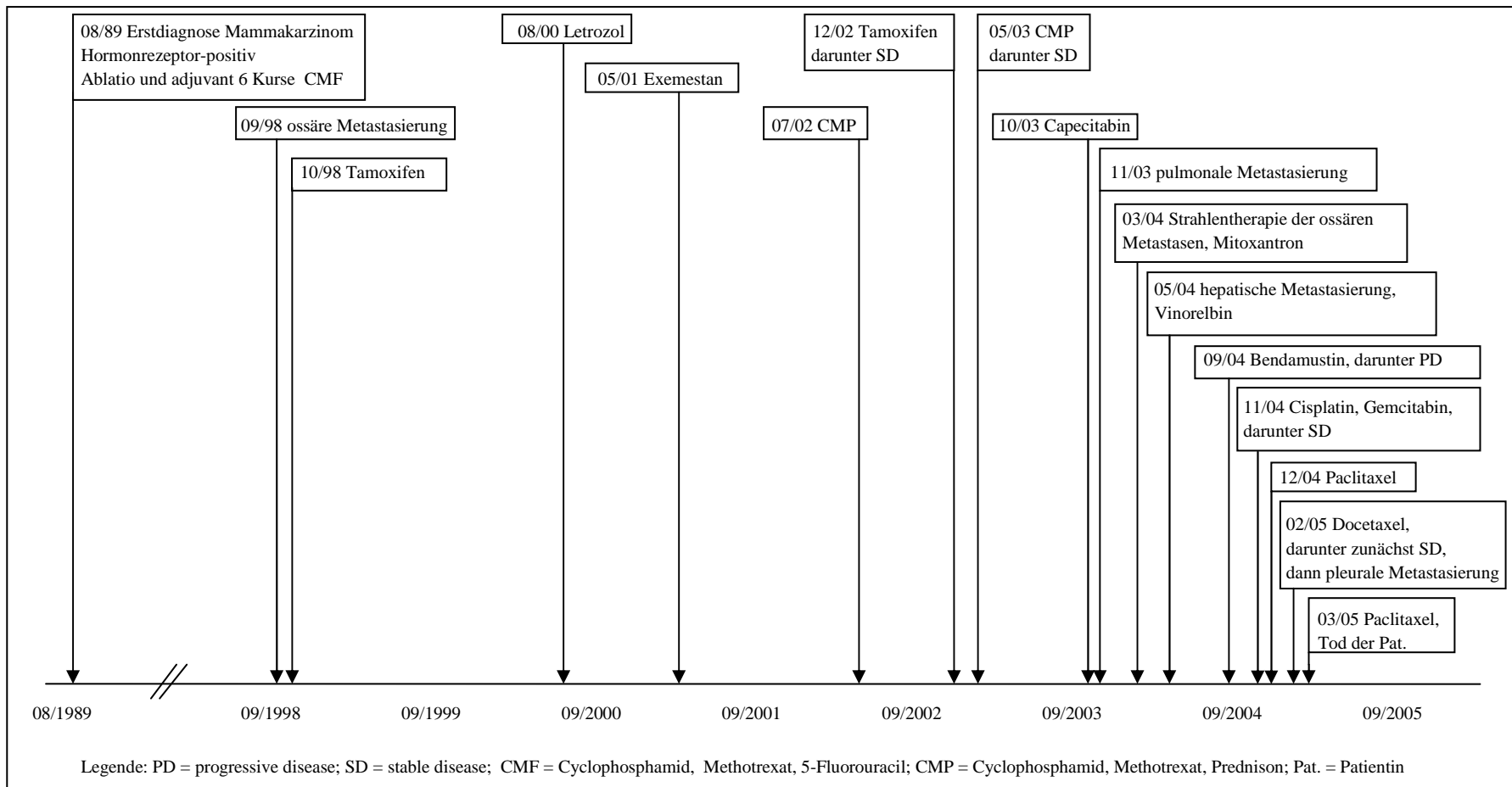


Abbildung 9: Fallbeispiel einer 55-jährigen Patientin (Alter bei Diagnose der Metastasierung) mit Hormonrezeptor-positivem, initial rein ossär metastasierendem Mammakarzinom

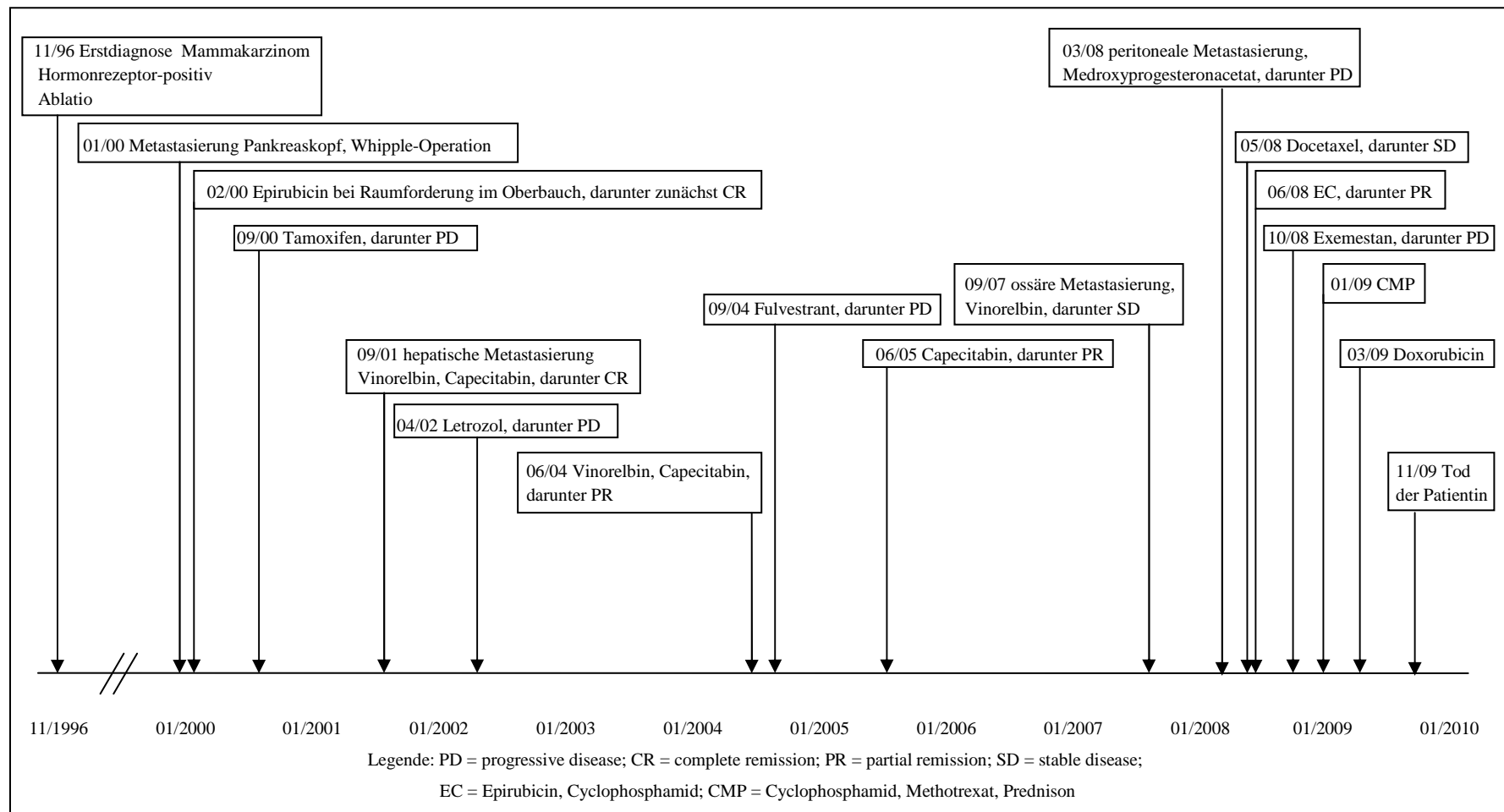


Abbildung 10: Fallbeispiel einer 47-jährigen Patientin (Alter bei Diagnose der Metastasierung) mit Hormonrezeptor-positivem, initial ins Pankreas metastasiertem Mammakarzinom



## **IX. DANKSAGUNG**

Folgenden Personen gilt mein besonderer Dank:

- Herrn Professor Dr. Martin Schuler für die Überlassung des Themas,
  
- Frau Dr. Anja Welt für ihre stets schnelle und umfassende Hilfe bei allen Fragen und Problemen und für die viele Zeit, die sie in eine Betreuung investiert hat, die ich mir besser nicht vorstellen kann,
  
- Frau Nicole Schoska für die Hilfe bei der Abwicklung der Einwohnermeldeamtsanfragen,
  
- meinen Eltern, die mich bei der Erlernung meines Wunschberufes bedingungslos unterstützt haben und die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen.

## **X. LEBENSLAUF**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.