

**Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Achim Wöckel**

**Einfluss adjuvanter Therapien des initial hormonrezeptorpositiven
Mammakarzinoms auf die Entwicklung einer Rezeptorkonversion im
Rezidiv**

Inauguraldissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät**

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Claire Rachel Weiß

aus Berlin

Würzburg, Mai 2020

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Häusler

Koreferentin: Prof. Dr. med. Stefanie Hahner

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 04.12.2020

Die Promovendin ist Ärztin

Widmung

Für meine Eltern

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Stueber, TN, Weiss, CR, Woeckel, A, Haeusler, S. Influences of adjuvant treatments in hormone receptor positive breast cancer on receptor conversion in recurrent breast cancer. Arch Gynecol Obstet. 2019; 299 (2): 533-541.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms	1
1.2. Einteilung des Mammakarzinoms	2
1.3. Rezeptoren des Mammakarzinoms	3
1.4. Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms	4
1.4.1. Operative Therapie	4
1.4.2. Strahlentherapeutische Therapie	4
1.4.3. Endokrine Therapie.....	5
1.4.4. Adjuvante Chemotherapie.....	6
1.4.5. Antikörper-Therapie	7
1.4.6. Neoadjuvante Therapie.....	8
1.5. Das rezidierte Mammakarzinom	8
1.5.1. Definition Rezidiv	8
1.5.2. Rezeptorkonversion	9
1.6. Resistenzentwicklung	10
2. Ziel der Arbeit	15
3. Methoden	16
3.1. Datenerhebung, Patientenkollektiv	16
3.1.2. Das Krebsregister Unterfranken- Regionalregister Würzburg.....	16
3.2. Vorbereitung zur Datenauswertung	17
3.2.1. Qualitätskontrolle der Daten.....	17
3.2.2. Variablen	17
3.3. Statistische Analyse	21
3.3.1. Deskriptive Auswertung	21
3.3.2. Univariable statistische Analyse.....	22
4. Ergebnisse	23
4.1. Aufbau und Einführung des Ergebnisteils	23
4.2. Beschreibung der Tumorklassifikation	24
4.2.1. TumorgroÙe und Nodalstatus	24
4.2.2. Histopathologische Subtypen.....	24
4.2.2. Grading	25
4.2.3. Rezeptorstatus	25
4.3. Therapien	26
4.3.1. Operative Therapieverfahren	26
4.3.2. Endokrine Therapien	27
4.3.3. Endokrine Therapien in Abhängigkeit des Menopausenstatus bei Erstdiagnose	28
4.3.4. Dauer der endokrinen Therapie	30

4.3.5. Adjuvante Systemtherapien	30
4.3.5.1. Adjuvante Chemotherapie	30
4.3.5.2. Antikörpertherapie / anti-HER2-gerichtete Therapie	30
4.3.6. Strahlentherapie.....	31
4.4. Darstellung des Kollektivs mit Rezeptorkonversion.....	31
4.4.1. Häufigkeiten der Lokalisation der Metastasierung.....	31
4.4.2. Veränderungen im Rezeptor	32
4.4.3. Richtung des Rezeptorwechsels.....	34
4.5. Überlebenskurven	36
4.5.1. Überlebenskurven für Rezeptorkonversion im Östrogenrezeptor.....	36
4.5.2. Überlebenskurven für Rezeptorkonversion im Progesteronrezeptor	36
4.5.3. Überlebenskurven für Rezeptorkonversion im HER2-neu-Rezeptor	37
4.5.4. Überlebenskurven für Rezeptorkonversion in beiden Hormonrezeptoren	38
4.6. Einflussfaktoren auf Rezeptorkonversion im Rezidiv.....	39
4.6.1. Einfluss der initialen Tumorklassifikation auf eine Rezeptorkonversion	40
4.6.2. Einfluss von operativen Verfahren auf eine Rezeptorkonversion	40
4.6.3. Einfluss von adjuvanter Systemtherapie auf eine Rezeptorkonversion ...	41
4.6.4. Einfluss der Lokalisation des Rezidivs.....	43
4.6.5. Einfluss des Grading des Rezidivs.....	43
5. Diskussion	46
5.1. Limitationen der Methodik.....	46
5.2. Tumorklassifikation, operative Therapien und Rezeptorveränderungen	47
5.3. Häufigkeiten der Rezeptorveränderungen in dieser Arbeit und in der Literatur	50
5.4. Adjuvante Therapie und Rezeptorkonversion	53
5.5. Einfluss von Rezeptorveränderungen auf das Überleben.....	55
6. Zusammenfassung	58
7. Literaturverzeichnis	61
8. Danksagung	
9. Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis

AI	Aromataseinhibitor
AKT	Serin/Threoninkinase
BET	brusterhaltende Therapie
DFS	Disease-free survival
EGFR	epidermal growth factor receptor
ET	endokrine Therapie
ED	Erstdiagnose
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HER2-neu	human epidermal growth factor receptor-2
HR	Hormonrezeptor
H _z R	hazard ratio
IARC	International agency for research on cancer
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
KI	Konfidenzintervall
LNE	Lymphonodektomie
MAPK	mitogen-activated protein kinase
OAS	overall survival
OP	Operation
OR	Odds Ratio
pCR	pathologische Komplettremission
PFS	Progression-free survival
PIK3	Phosphoinositid-3-Kinase
PgR	Progesteronrezeptor
RR	relatives Risiko
SNB	Sentinel-Node Biopsie
TAM	Tamoxifen
UICC	Union for International Cancer Control

WHO
z.B.

World Health Organisation
zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom stellt weltweit die häufigste Tumorerkrankung der Frau mit der höchsten Rate an tumorassoziierten Todesfällen dar (1). Das Lebenszeitrisko an Brustkrebs zu erkranken liegt in Deutschland bei 12,9%. Das heißt durchschnittlich erkrankt jede 8. Frau (2). Dagegen sind Männer deutlich seltener betroffen. Auf 100 erkrankte Frauen fällt ein Mann mit Mammakarzinom (3). In Deutschland wurde die Inzidenz 2014 mit 69.220 angegeben. Durch Einführung des Mammographie-Screenings im Jahr 2005 zeigte sich zunächst eine Zunahme der Neuerkrankungen. Besonders Tumore in früheren Stadien, deren Prognose deutlich besser ist, werden häufiger diagnostiziert (4).

Trotz Anstieg der Inzidenz sinkt jedoch seit den 1990er die Mortalität, was sich durch verbesserte Therapien, sowie die häufig frühere Diagnose erklären lässt (5–7). Europaweit ist ein Rückgang der krebsassoziierten Mortalitätsrate zu sehen. Dies liegt bei Frauen vor allem am Rückgang der Brustkrebs assoziierten Todesfälle (5,8). Für 2015 zählt das Robert Koch Institut 18.136 durch das Mammakarzinom bedingte Todesfälle. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag 2014 bei 88%. An einem Mammakarzinom erkrankten Frauen vergleichsweise früh. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, wobei besonders beim familiären Mammakarzinom Frauen etwa 20 Jahre früher erkranken (2,9,10).

Trotz verbesserter Diagnostik und Therapie entwickeln 30% der Frauen im Laufe ihrer Erkrankung Metastasen (11). Die mittlere Überlebensdauer nach Metastasierung beträgt etwa 24 Monate (9). Bevorzugt metastasiert das Mammakarzinom in den Knochen, jedoch auch in Lunge, Leber und Gehirn (12) (13). Der Ort der Metastasierung bestimmt die weitere Prognose. Patientinnen mit ossären Metastasen haben ein besseres Gesamtüberleben (OAS) im Vergleich zu Patientinnen mit viszeralen Metastasen (14,15).

1.2. Einteilung des Mammakarzinoms

Die Einteilung des Mammakarzinoms nach WHO-Definition beruht auf morphologischen Kriterien. Eine pathologische Einteilung erfolgt in eine der etwa 30 Subtypen z.B. invasiv-duktral, invasiv-lobulär, medullär, invasiv-kribriform oder inflammatorisch etc. (16).

Das invasiv-duktales (NST, not otherwise specified) Mammakarzinom ist mit 40-75% der häufigste histologische Typ und lässt sich mammographisch häufig gut detektieren. Das invasiv-lobuläre Mammakarzinom ist mit 5-15% deutlich seltener. Aufgrund des Verlusts des Zelladhäsionsmolekül E-Cadherin zeichnet sich das invasiv-lobuläre Karzinom durch häufigeres multifokales bzw. bilaterales Vorkommen, sowie ein unterschiedliches Metastasierungsmuster im Vergleich zum invasiv-duktalem Typ aus. Medulläre Karzinome machen weniger als 1% der Karzinome aus. Sie weisen jedoch typischerweise ein hohes Grading auf, sind hormonrezeptornegativ sowie HER2-neu negativ und gehen mit einer schlechteren Prognose einher (9).

Die TNM-Klassifikation dient der Stadieneinteilung von Tumoren und existiert seit 1959. Aktuell liegt sie in der 8. Auflage vor (17). Die TNM-Klassifikation dient dazu die Größe des Tumors (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasen (M) standardisiert zu beschreiben. Dabei wird zwischen einer klinischen (c) und einer pathologischen (p) Einteilung unterschieden. Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor ist das histologische Grading. Über die Beurteilung von Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate werden die Tumore zwischen G1-3 klassifiziert. Dabei gilt G1 als gut differenziert, G2 als mäßig differenziert und G3 als schlecht differenziert.

Das Mammakarzinom ist jedoch eine sehr heterogene Erkrankung, bei der Grading, Tumorgröße, Nodalstatus und Alter nicht ausreichen, um stets die angebrachte Therapie festzulegen und Aussagen zur Prognose zu machen. Mittlerweile hat sich hierzu eine weitere Einteilung in vier Subtypen etabliert, die auf molekularbiologischen Kriterien basiert und anhand von phänotypischen Merkmalen zugeordnet werden kann (18,19).

Dies ermöglicht eine Prognose des Rezidivrisikos von Tumoren und lässt die

Ansprechrate auf spezifische Therapieschemata einschätzen (20–23). Hierbei erfolgt eine Einteilung in Luminal A, B, HER2-neu oder Basal-like mit Hilfe von Immunhistochemie bzw. In-situ Hybridisierungstechniken der Hormonrezeptoren, der Ki67 Protein Expression sowie HER2-neu Amplifikation (24).

Luminal A	Luminal B	Basal-like	HER2- neu
ER + PgR positiv, HER2-neu negativ, Ki67 niedrig	ER positiv, PgR negativ oder Ki67 erhöht	ER, PgR und HER2-neu negativ	ER und PgR negativ, HER2-neu positiv
	ER positiv, HER2-neu positiv, Ki67 niedrig oder erhöht		

Tabelle 1.: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms

Wenn die gängigen Mittel nicht ausreichen, um eine Therapieempfehlung oder Prognoseeinschätzung zu machen, stehen Genexpressionstests wie Oncotype DX (G-BA zugelassen), EndoPredict oder Mammaprint in Deutschland zur Testung des Genexpressionsprofil zur Verfügung und ermöglichen damit individuellere Aussagen über Prognose und den wahrscheinlichen therapeutischen Nutzen einer adjuvanten systemischen Therapie (23,25).

1.3. Rezeptoren des Mammakarzinoms

Die bekannten, für diese Arbeit und therapeutisch relevanten Rezeptoren des Mammakarzinoms sind Östrogenrezeptoren (ER), Progesteronrezeptoren (PgR) und HER2-neu-Rezeptoren (HER2-neu). Als hormonrezeptorpositiv werden die Karzinome benannt, die mindestens 1% immunreaktive Tumorzellkerne am Präparat exprimieren (26).

1.4. Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Die Therapie des Mammakarzinoms in der Adjuvanz besteht aktuell aus fünf Säulen: der operativen, der strahlentherapeutischen, der endokrinen, der chemotherapeutischen sowie der Anti-HER2-neu-Antikörpertherapie.

1.4.1. Operative Therapie

Eine operative Sanierung der betroffenen Brust ist, wenn möglich, anzustreben. Dabei sind die brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Strahlentherapie und die radikale Mastektomie im Bezug auf das Rezidivrisiko als gleichwertig zu betrachten. Der Nodalstatus soll bei jeder Patientin mit invasivem Tumor erhoben werden. Etabliert hat sich dabei die Sentinel-Lymphknotenentfernung (SNB) mit, bei Befall des betroffenen Lymphknotens, anschließender Axilladisektion der Level I und II (4).

Diese Erhebung des Nodalstatus dient als Entscheidungshilfe zur Festsetzung der nachfolgenden Therapie. Bei befallenen Lymphknoten würde sich zum Beispiel das Bestrahlungsfeld Richtung Axilla erweitern, und auch eine Chemotherapie wäre indiziert. Unter anderem im Rahmen der ACOSOG Z0011 Studie wurde jedoch untersucht, ob bei Patientinnen mit einem positivem Sentinel-Lymphknoten auf eine Komplettierung mittels axillärer Lymphnodektomie verzichtet werden kann (27,28). Nach einer bis zu 6-jährigen Kontrolle zeigte sich kein Unterschied im axillären Rezidivrisiko oder Gesamtüberleben. Bis heute ist die Indikation für eine axilläre Lymphnodektomie ein stark diskutiertes Thema. Es etabliert sich jedoch zunehmend ein operativ zurückhaltendes Vorgehen (29–31).

1.4.2. Strahlentherapeutische Therapie

Eine postoperative Radiatio ist bei brusterhaltendem Vorgehen in der Regel indiziert und soll mit einer Dosis von etwa 50 Gy bei konventioneller Fraktionierung und mit etwa 40 Gy bei hypofraktioniertem Schema angestrebt

werden. Studien zeigen, dass dadurch das Rezidivrisiko gesenkt und das Gesamtüberleben verbessert wird (4,22,32). Bei eingeschränkter Lebenserwartung kann in speziellen Fällen (kleinem (pT1), nodal-negativem, hormonrezeptorpositivem, in-sano reseziertem Mammakarzinom) auch gemäß der aktuellen Leitlinie auf eine Radiatio verzichtet werden (4).

1.4.3. Endokrine Therapie

Bei hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom bietet eine endokrine Systemtherapie einen deutlichen Überlebensvorteil und senkt das Lokalrezidivrisiko um etwa die Hälfte (32). Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass insbesondere unter Implementation von Tamoxifen eine endokrine Therapie von 7 oder gar 10 Jahren einen Vorteil gegenüber einer 5-jährigen Therapie bietet (23,33,34). Die Wahl der endokrinen Therapie ist individuell anzupassen und ist unter anderem von der Verträglichkeit des Präparates und des Menopausenstatus' abhängig (35).

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogen Rezeptor Modulator (SERM) und hemmt das Krebszellwachstum durch eine kompetitive Hemmung am Östrogenrezeptor bei hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom. Tamoxifen zeigt primär eine antagonistische Wirkung am Östrogenrezeptor, hat jedoch auch eine agonistische Wirkung, die unter anderem für dessen Nebenwirkungen wie Endometriumsveränderungen oder Thrombosen verantwortlich ist. In der Prämenopause ist Tamoxifen mit oder ohne weitere Ovarialsuppression das Mittel der Wahl der endokrinen Therapie. Durch den Einsatz von Tamoxifen seit den 70er Jahren ist eine Reduktion der Rezidivrate und eine Senkung der Mortalität um 30% erzielt worden (11). Eine Einnahme von Tamoxifen ist für prämenopausale Frauen für mindestens 5 Jahre empfohlen. Studien zeigen, dass die erweiterte adjuvante Therapie für 5-10 Jahre zusätzlich das Rezidivfreie Überleben und auch das Gesamtüberleben verlängern (36,37).

Aromatasehemmer verhindern durch Hemmung der Aromatase die Bildung von Östrogenen aus Androgenen. Grundsätzlich wird zwischen steroidalen und nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren unterschieden. Zu den nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren zählen Anastrozol und Letrozol. Exemestan ist ein steroidal Aromataseinhibitor. Aromatasehemmer gelten als Goldstandard in der Therapie bei postmenopausalen Frauen (38). Der Einsatz von Anastrozol in der Postmenopause im Vergleich zu Tamoxifen senkt das rezidivfreie Überleben und die Brustkrebsmortalität (39–41).

Exemestan wird in der Postmenopause bei einem Rezidiv oder bei Progress bei Therapieversagen unter einem nicht-steroidal Aromataseinhibitor in Kombination mit Everolimus (mTOR-Inhibitor) eingesetzt (4).

Eine Ovarialsuppression ist laut Leitlinienempfehlung bei prämenopausalen Frauen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom, die auch nach abgeschlossener adjuvanter Chemotherapie weiterhin prämenopausal sind und ein erhöhtes Rezidivrisiko haben, zu erwägen. Eine Ovarialsuppression kann durch ein GnRH-Analogon oder eine bilaterale Ovariectomie erfolgen. Zusätzlich zu der Ovarialsuppression soll eine Therapie mit Tamoxifen oder bei Kontraindikation für Tamoxifen mit einem Aromatasehemmer erfolgen. In Anbetracht der ausgeprägten Nebenwirkungen der Ovarialsuppression und deren Wirkung scheint diese Therapie vor allem bei Frauen <35 Jahren und einem hohen Rezidivrisiko sinnvoll zu sein (4). Die Therapie verlängert das erkrankungsfreie Überleben (DFS), jedoch bei einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen und dadurch im Verlauf bedingten, potentiell geringeren Therapieadhärenz (42,43).

1.4.4. Adjuvante Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie ist indiziert bei Frauen mit einem hohen Rezidivrisiko: junge, HER2-neu positive, nodal-positive, nodal-negative mit hohem Rezidivrisiko, schlecht differenzierten und hormonrezeptornegative Patientinnen. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass anthrazyklin- und

taxanhaltige Chemotherapieschemata das günstigste Profil bezüglich Rezidivrisiko und Mortalität zeigen (38). Bei großen Tumoren oder hohem Nodalbefall ist ein dosis-dichtes bzw. dosis-intensiviertes Chemotherapieprotokoll zu erwägen.

Bei HER2-neu positiven Karzinomen kann auch eine anthrazyklinfreie und somit weniger kardiotoxische Chemotherapie mit Carboplatin (z.B.: TCH mit Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab) gewählt werden (44). Insbesondere für das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) mehren sich die Hinweise, dass Frauen von einer Chemotherapie mit Platinderivaten sogar profitieren, da die Komplettremissionsrate in der Neoadjuvanz erhöht wird (45). Die Effektivität von Platinsalzen wird ebenfalls bei BRCA-assoziiertem Mammakarzinom diskutiert und aktuell in weiteren Studien untersucht (46).

1.4.5. Antikörper-Therapie

Bei HER2-neu positiven Mammakarzinomen ist eine Therapie mit Trastuzumab als gegen HER2-neu gerichtete Therapie indiziert. Trastuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der über Bindung an die extrazelluläre Rezeptordomäne antiproliferativ, zytostatisch und immunmodulierend wirkt (47). Die Therapie mit Trastuzumab soll zwölf Monate lang, in 3-wöchentlichen Abständen durchgeführt werden. Durch die Hinzugabe von Trastuzumab zur applizierten Chemotherapie kann eine deutliche Verbesserung des Rezidivrisikos und des Gesamtüberlebens erreicht werden (48). Aufgrund der kardialen Toxizität von Trastuzumab müssen unter der Therapie echokardiographische Kontrollen der kardialen Ejektionsfraktion durchgeführt werden (49).

Möglich ist überdies eine doppelte Blockade des HER2neu- Rezeptors mittels Pertuzumab, ebenfalls ein monoklonaler Antikörper. Dies ist bei einem erhöhten Rezidivrisiko (N+ oder T >2cm) indiziert (4). Die Phase-III-Studie APHINITY führte im Jahr 2018 zur Zulassung von Pertuzumab in der Adjuvanz, nachdem gezeigt werden konnte, dass durch eine adjuvante duale Antikörperblockade, insbesondere bei nodalpositiven, hormonrezeptornegativen Tumoren das

rezidivfreie Überleben signifikant verbessert wird (50). Durch Hinzugabe von Pertuzumab zur Chemo- und Trastuzumabtherapie in der Neoadjuvanz ist eine erhöhte Rate an pathologischen Komplettremissionen zu beobachten (51,52).

1.4.6. Neoadjuvante Therapie

Neoadjuvante Therapieansätze sind besonders für junge Patientinnen, bei großen Tumoren, bei Lymphknotenbefall, bei triple-negativem oder bei inflammatorischem Mammakarzinom indiziert (23). Wie bei einer adjuvant durchgeführten Chemotherapie soll ein Anthrazyklin und ein Taxan und bei HER2-neu- Positivität Trastuzumab enthalten sein. Wenn eine Chemotherapie indiziert ist, kann sie sowohl neoadjuvant, als auch adjuvant erfolgen (53). Durch sonographische Untersuchungen während, sowie durch histologische Untersuchung des Brustgewebes nach der Therapie lässt sich das Ansprechen auf die Chemotherapie untersuchen. Wenn keine pathologische Komplettremission (pCR) erreicht wird ist es sinnvoll weitere Therapien im Rahmen von Studien anzuschließen. Die Ansprechrate unter der neoadjuvanten Therapie ein wichtiger Faktor, der Rückschlüsse auf die Prognose bezüglich Gesamt- und Rezidivfreiem Überleben ermöglicht (38,54) (55). Zusätzlich steigt durch eine neoadjuvante Therapie die Operabilität und folglich die Rate an brusterhaltenden Operationen (56). Eine primäre endokrine Therapie für Luminal-A Tumore bei postmenopausalen Frauen ohne Möglichkeit eines brusterhaltenden oder überhaupt operativen Vorgehens ist eine weitere Therapieoption (23).

1.5. Das rezidierte Mammakarzinom

1.5.1. Definition Rezidiv

Als Lokalrezidiv wird ein Wiederauftreten des Mammakarzinoms an der ipsilateralen Brust bzw. der ipsilateralen Thoraxwand nach Mastektomie bezeichnet. Ein Rezidiv der regionalen Lymphabflusswege ist als regionales

Rezidiv definiert. Ein Rezidiv kann auch zeitgleich mit Fernmetastasen auftreten. Bei klinischem Verdacht eines Rezidivs sollte eine histologische Sicherung mit erneuter Bestimmung der Rezeptoren erfolgen. Auch Fernmetastasen sollten, wenn möglich, histologisch gesichert werden, um zwischen einem Zweittumor, einem benignen oder metastatischen Prozess unterscheiden zu können (57).

1.5.2. Rezeptorkonversion

Eine Rezeptorkonversion wird als eine Änderung des Östrogen-, Progesteron- oder HER2-neu- Rezeptors im Rezidiv im Vergleich zum Primärtumor bezeichnet. Eine Rezeptorkonversion kann eine therapeutische Relevanz haben. Eine Veränderung im Östrogen- oder Progesteronrezeptor ist nur dann therapeutisch relevant wenn das Rezidiv insgesamt hormonrezeptornegativ wird und eine endokrine Therapie möglicherweise nicht mehr sinnvoll erscheint. Das Wissen um den HER2-neu Rezeptor im Rezidiv ist relevant, um über die Notwendigkeit einer möglichen Anti-HER2-neu- gerichteten Therapie entscheiden zu können. Die gepoolten Daten zweier prospektiver Studien, einer monozentrischen kanadischen und einer multizentrischen britischen Studie, kamen zu dem Ergebnis, dass das Erheben des Rezeptorstatus im Rezidiv in 14,2% zu einer Veränderung des Therapieregimes führt (58).

Es gibt etliche Studien, die Häufigkeiten von Rezeptorveränderungen im Rezidiv untersucht haben. Zusammenfassend sind Rezeptorveränderungen im Progesteronrezeptor (meist Verlust) mit bis zu 40% am häufigsten und im Östrogenrezeptor etwas seltener mit 10-20%. Der HER2-neu-Rezeptor scheint mit zwischen 2-15% Diskordanz stabiler (59–61). Simmons et al. konnten zeigen, dass triple-negative Mammakarzinome seltener Veränderungen in ihrem Rezeptorstatus entwickeln (62).

Der Ort, aus dem das Gewebe zur Untersuchung auf Rezeptorveränderungen gewonnen wird und auch die Aufbereitung des Gewebes, scheint einen Einfluss auf die Verlässlichkeit des Ergebnisses zu haben. Besonders aus

Knochenmetastasen oder aus Feinnadelbiopsien gewonnenes Gewebe liefert offenbar nicht immer verlässliche Daten zum Rezeptorstatus (60,63).

Überlebensdaten nach einer Rezeptorkonversion zeigen häufiger ein kürzeres Gesamtüberleben, wobei es ebenfalls kleinere Studien gibt, die keinen Einfluss einer Rezeptorveränderung auf das Gesamtüberleben zeigen (60,61).

1.6. Resistenzentwicklung

75% der Mammakarzinome sind hormonrezeptorpositiv und können von einer endokrinen Therapie profitieren. Unter der Behandlung kommt es jedoch mit der Zeit trotzdem häufig zum Progress der Erkrankung, sodass von einer Resistenz gegen die eingesetzte endokrine Therapie und einer Östrogen-unabhängigen Zellproliferation auszugehen ist (64). Der aktivierte Östrogenrezeptor hat eine genomische und eine nicht-genomische Aktivität. In seiner genomischen Funktion induziert er z.T. auch mit Hilfe von Koaktivatoren die Transkription von Wachstumsfaktoren und Tyrosinkinaserzeptoren, die zu Zellproliferation, Zellerhalt und Invasion führen können (65). Über den nicht-genomischen Wirkmechanismus kann der Östrogenrezeptor mit Wachstumsfaktoren wie z.B. den EGFR-, IGF-1- und HER2- Rezeptoren assoziieren, die wiederum Tyrosinkinasen (wie PI3K/AKT, Ras/MAPK) aktivieren, die Transkriptionsfaktoren phosphorylieren und somit zur Zellproliferation führen können (64–67).

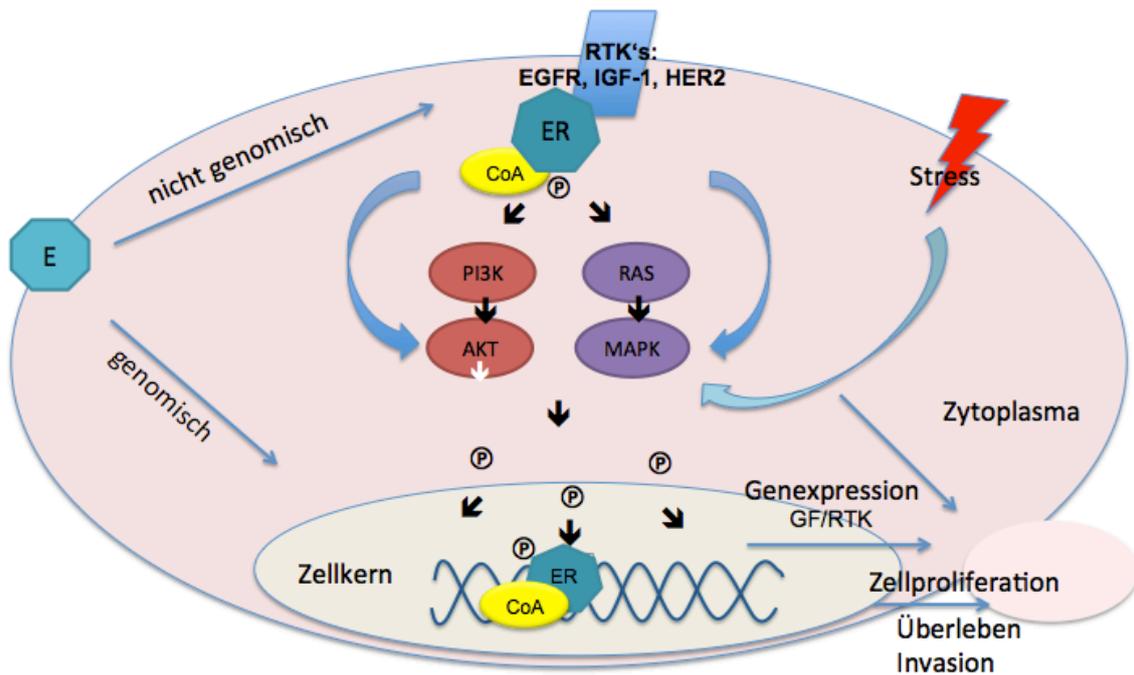


Abb. 1.1.: Funktionsweise des Östrogenrezeptors im Mammakarzinom. Abbildung modifiziert nach Osborne et al. 2011 aus „mechanisms of endocrine resistance in breast cancer“ (64), mit freundlicher Genehmigung durch Annual Review of Medicine (E: Östrogen; ER: Östrogenrezeptor; RTK: Rezeptor Tyrosinkinase; EGFR: epidermal growth factor- Rezeptor; HER2: human epidermal growth factor Rezeptor 2; CoA: Coenzym A; IGF-1: Insulin-like growth factor-1; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; AKT: Serin/Threoninkinase; MAPK: englisch: mitogen-activated protein Kinase; GF: growth factor; P: phosphoryliert;

Eine Resistenzentwicklung kann somit an allen diesen Schnittstellen ihren Ursprung haben. Es gibt zahlreiche klinische und präklinische Daten, die die Ursachen der Resistenzentwicklung untersuchen und Therapieansätze diese zu umgehen untersuchen (68). Grundsätzlich wird zwischen einer intrinsischen und einer erworbenen Resistenz unterschieden. Als intrinsisch gilt eine Resistenz, wenn sie gleich zu Beginn der endokrinen Therapie auftritt, wohingegen Patientinnen mit einer erworbenen Resistenz zunächst ein Ansprechen auf die Therapie zeigen und im Verlauf progredient werden. Als Hauptmechanismen der Resistenzentwicklung werden in der Literatur folgende Wege diskutiert:

Expressionsverlust des Östrogenrezeptors, veränderte splicing-Varianten des Östrogenrezeptors mit verminderter endokriner Wirksamkeit, verminderte Sensitivität auf Östrogen, neu aufgetretene Expression von HER2-neu Rezeptoren, Aktivierung von proliferationsfördernden Signalwegen über EGFR, IGF-1 und HER2, sowie durch Stress-induzierte Kinasen wie PI3K/AKT und Ras/MAPK (64,65,67). Der Expressionsstatus von Östrogen- und Progesteronrezeptoren ist der deutlichste Hinweis auf ein mögliches Ansprechen auf eine endokrine Therapie. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass 25% der ER+/PR+ Tumore, 66% der ER+/PR- Tumore und 55% der ER-/PR+ Tumore nicht auf Tamoxifen reagieren oder früh eine Resistenz entwickeln (67). Tamoxifen bindet wie Östrogen an den Östrogenrezeptor hat jedoch über den nicht-genomischen Signalweg eine agonistische und über den genomischen Signalweg eine antagonistische Wirkung (64).

Bereits 1992 konnten Wright et al. zeigen, dass bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen eine HER2-neu Positivität das Ansprechen auf eine endokrine Therapie signifikant verringert (69). Studien lassen vermuten, dass jedoch auch hormonrezeptorpositive, HER2-neu negative Mammakarzinome von einer Kombination der endokrinen Therapie mit einer Anti-HER2-neu gerichteten Therapie profitieren können (64). Da unter einer endokrinen Therapie alternative Signalwege scheinbar aktiviert werden, schien der Ansatz eine endokrine Therapie nicht nur mit Trastuzumab zu kombinieren, sondern ebenfalls mit mTOR- und Tyrosinkinaseinhibitoren vielversprechend.

Unter einer endokrinen Therapie mit einem Aromatasehemmer zeigen Untersuchungen, dass die Fähigkeit die Aromatase zu hemmen und somit niedrige Östrogenwerte im Blut zu erzielen im Verlauf nicht nachlässt. Tumore entwickeln jedoch nichtsdestotrotz auch gegen Aromatasehemmer im Verlauf eine Resistenz, sodass es auch in diesem Fall naheliegend scheint, dass Signalwege, die den Östrogenrezeptor umgehen darin involviert sind (65). Untersuchungen an Tumorzellen, die über einen langen Zeitraum mit Letrozol behandelt wurden, zeigen eine verringerte Expression des Östrogenrezeptors, eine gesteigerte HER2-neu- Expression, sowie eine erhöhte Menge an downstream Proteinen des HER2- und MAPK-Signalweges. Durch eine

Behandlung mit Trastuzumab konnte die Zellproliferation gehemmt werden, sowie eine vermehrte Expression des Östrogenrezeptors und somit eine gesteigerte Sensitivität auf eine endokrine Therapie hergestellt werden (65). Studien zeigen, dass 26% von initial HER2-neu negativen Tumoren unter einer endokrinen Therapie eine Expression von HER2-neu entwickeln (70).

Auch primär hormonrezeptornegative Tumore können unter einer Anti-HER2-neu-Therapie einen Wechsel in ihrem Rezeptorstatus vollziehen und hormonrezeptorpositiv werden (71). Diese Daten lassen vermuten, dass eine doppelte Blockade von jeweils dem Östrogenrezeptorweg zusammen mit Wachstumsfaktorwegen in der metastasierten Situation bzw. im Progress sinnvoll zu sein könnte (65). In den 2009 veröffentlichten Ergebnissen der TAnDEM- Studie erhielten 207 Frauen entweder Trastuzumab kombiniert mit Anastrozol oder lediglich Anastrozol. Die Kombination zeigte einen Vorteil im progressionsfreien Überleben, wobei jedoch beide Therapiearme mit einem progressionsfreien Überleben von 5,6 vs. 3,8 Monaten (logrank $p = 0,006$) schlecht abschnitten (72). Johnston et al publizierten 2009 Daten, dass für hormonrezeptorpositive, HER2-neu positive Mammakarzinome die Kombination von Letrozol und Lapatinib als Thyrosinkinaseinhibitor das progressionsfreie Überleben verlängert (8,3 vs. 3,0 Monate $p = 0,019$) (73).

Eine positive Wirkung von mTOR-Inhibitoren in Kombination mit Aromataseinhibitoren konnte auch in der Bolero-2-Studie gezeigt werden, in der Everolimus mit Exemestan kombiniert ein verlängertes progressionsfreies Überleben bewirken konnte (74). Auch in der Kombination mit Letrozol hat Everolimus einen positiven Effekt (75). Weitere Studien haben ebenfalls nun zu der Zulassung von CDK4/6-Inhibitoren wie Palbociclib und Ribociclib in Kombination mit einer weiteren antiendokrinen Therapie geführt und somit das progressionsfreie Überleben deutlich verbessert (76). Der Überlebensvorteil nach einer Palbociclibtherapie blieb auch nach bis zu zwei weiteren Therapieregimen sichtbar und zögerte eine Chemotherapie im Vergleich zu Frauen ohne Palbociclibtherapie um 40,4 vs. 29,9 Monate hinaus (77).

Ein weiterer Erklärungsansatz zur Resistenzentwicklung bzw. zu Rezeptorkonversion im Rezidiv kann außerdem die These der intra-tumor Heterogenität liefern. Dies verweist auf die Existenz von Zellsubpopulationen im Primärtumor und dessen Metastasen, die spezifische Geno- und Phänotypen haben und somit ein anderes biologischen Verhalten zeigen als der initiale Hauptbestandteil des Primärtumors (78). Pathologen sind schon lange mit regionalen morphologischen Unterschieden innerhalb eines Tumors vertraut. Eine histo-pathologische Begutachtung erfolgt dementsprechend stets an multiplen Schnitten des Präparates. Nowel hat bereits 1976 das Model erstellt, dass Neoplasien auf Basis einer Tumorzelle mit ausgeprägter genetischer Instabilität entstehen. Diese genetische Instabilität kann es einzelnen Zellen, die durch genetische Veränderungen einen Selektionsvorteil haben, ermöglichen sich verändernder Umgebung besser anzupassen (79).

2. Ziel der Arbeit

Dass sich Tumore bei fortschreitender Erkrankung verändern können, ist lange bekannt. Auch Rezeptorveränderungen und dessen Auswirkungen werden in wissenschaftlichen Kreisen intensiv und zum Teil kontrovers diskutiert.

Ziel der Arbeit ist es das Patientenkollektiv der Universitätsfrauenklinik Würzburg aus dem Zeitraum 2000-2013 zunächst zu beschreiben. Besonderes Interesse gilt den Frauen, die im Progress der Erkrankung eine Rezeptorveränderung entwickeln. Die Frage, ob klinische Faktoren benannt werden können, die eine solche Rezeptorveränderung begünstigen, sollte mit dieser Arbeit untersucht werden. Außerdem soll untersucht werden, ob eine Rezeptorveränderung in diesem Kollektiv einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Art der adjuvanten Therapie einen Einfluss auf eine mögliche Rezeptorveränderung hat.

3. Methoden

3.1. Datenerhebung, Patientenkollektiv

Die im Rahmen dieser retrospektiv angelegten Analyse genutzten Daten stammen aus dem klinischen Krebsregister, Regionalzentrum Würzburg, welches Inzidenzregister für die Region Unterfranken ist. Ein Ethikantrag muss aufgrund der retrospektiven Auswertung der bereits vorhandenen Daten nicht gestellt werden. Eine Bestätigung der Ethik-Kommission der Universität Würzburg liegt diesbezüglich vor. Die retrospektive Studie umfasst ein Kollektiv von 2078 Patienten, bei denen im Zeitraum 2000-2013 die Erstdiagnose eines hormonrezeptorpositiven (Östrogen- oder Progesteronrezeptor positiv, IRS (Immune Reactive Score ≥ 1) Mammakarzinoms gestellt wurde und welches tumorfrei (R0) reseziert wurde. Männliche Brustkrebspatienten wurden aus dieser Datenanalyse ausgeschlossen. Die Analyse bezieht sich auf 196 Fälle, die im Verlauf ein Rezidiv entwickelten und die im ersten Rezidiv eine histologische Sicherung erhielten.

3.1.2. Das Krebsregister Unterfranken- Regionalregister Würzburg

Das Krebsfrüherkennungs- und registergesetz von 2013 regelt die Einrichtung von deutschlandweiten Krebsregistern und verpflichtet alle Bundesländer Krebsregister einzurichten, um die Versorgung krebskranker Menschen in Deutschland zu verbessern. In diesen Registern werden die Daten zu allen Tumorerkrankungen in Deutschland gespeichert. Dabei gibt es zwei verschiedene Register, die klinischen und die epidemiologischen Register. Das klinische Register beinhaltet Daten zu Diagnose, Behandlung, Nachsorge, Rezidiv, Überleben und Tod. Das epidemiologische Register befasst sich mit bevölkerungsbezogenen Daten wie Alter, Geschlecht, Wohnort der Patienten und Auftreten von Tumoren.

Seit 2002 erfasst das bayerische Krebsregister für ganz Bayern alle neuen bösartigen Tumorerkrankungen. Das bayerische Krebsregister ist in sechs

Regionalzentren gegliedert, wovon Würzburg ein Regionalzentrum darstellt. Es besteht eine Meldepflicht für alle Ärzte und Einrichtungen, die einen Beitrag in der Diagnose, Therapie oder Nachsorge der Krebserkrankungen leisten. Alle Arztbriefe, Operationsberichte, histopathologischen Befunde, strahlentherapeutische Berichte, Berichte aus Tumorkonferenzen und Daten aus Leichenschauscheinungen fließen in die Datenbank ein. Jährlich werden Daten zu den registrierten Patienten bezüglich des Überlebens abgefragt (80).

3.2. Vorbereitung zur Datenauswertung

3.2.1. Qualitätskontrolle der Daten

Die Daten wurden auf klinische Plausibilität überprüft und wenn nötig erfolgte bei unklaren oder fehlenden Befunden eine Überprüfung der Daten über die elektronisch gespeicherten Daten der Patientinnen. Dabei wurden histopathologische, radiologische und sonographische Befunde, Arztbriefe aus ambulanten und stationären Behandlungen, Berichte der Tumorkonferenzen und Operationsberichte, soweit vorhanden genutzt. Die Erfassung der histopathologischen Daten zu der Metastasierung wurden ebenfalls separat über die elektronische Patientenakte (SAP) ermittelt und der Datenbank hinzugefügt.

3.2.2. Variablen

Die Datenbank umfasst folgende Patientencharakteristika:

Alter bei Diagnose in Jahren und als Gruppe in > 35 Jahre und < 35 Jahre, Geschlecht, Diagnose- und Rezidivdaten, sowie Daten zum letzten Beobachtungszeitpunkt.

Bezüglich der Tumorpathologie wurden folgende Parameter erhoben: histologischer Schlüssel nach IARC (International agency for research on cancer, s. Anhang 1). Diese Klassifizierung wurde zur besseren Auswertung in folgenden Gruppen zusammengefasst: duktal, lobulär, epithelial, duktal und

lobulär, muzinös, tubulär, inflammatorisch, papillär, medullär, Morbus Paget und andere.

Das jeweilige TNM-Stadium und die angewandte TNM-Version wurden für die Tumorgröße als pT, für den Nodalstatus als pN und bezüglich der Metastasierung als pM angegeben. Es folgte eine Gruppierung der TNM Stadien in pT1 (pT1mic bis pT1c), pT2 (pT2a bis pT2c), pT3 (pT3 a bis pT3c), pT4 (pT4a bis pT4d) und pTx. Diese Gruppierung erfolgte ebenfalls für den Nodalstatus pN0 (pN0), pN1 (pN1a bis pN1c), pN2 (pN2a bis pN2c), pN3 (pN3a bis pN3c) und pN4 (pNx) und für den Metastasenstatus als pM0, pM1 und pMx. Das UICC-Stadium ist mit Werten 1 bis 4 angegeben.

Der Menopausenstatus ist bei Erstdiagnose angegeben und wenn angegeben, in prämenopausal und postmenopausal unterteilt und in eine numerische Variable transformiert.

Der Hormonrezeptorstatus ist für den Östrogen- und Progesteronrezeptor einzeln mittels IRS-Score 0-12 (Immune Reactive Score) angegeben. Jeder Wert ≥ 1 wird in einer neuen Variable als positiver Hormonrezeptor gewertet.

Durch einen Abgleich der Daten des Krebsregisters mit dem MADOS-Dokumentationsystem (Mamma-Dokumentations-System) der Universitätsfrauenklinik Würzburg wurde der HER2-neu-Score ermittelt. Der HER2-neu-Status wurde bei einem Score von drei als positiv gewertet. Ist nur ein +, ++ oder 2+ in der Datenbank gelistet, wurden diese Fälle im SAP kontrolliert und gemäß der Angaben im Arztbrief oder Tumorboard protokolliert.

Eine familiäre Belastung ist mit „Vorhanden“ oder „Nicht-Vorhanden“ kodiert und benennt ein generell gehäuftes Tumorleiden in der Familie. Als Frauen mit familiärer Belastung zählen ebenfalls Frauen, die nach den Kriterien des Deutschen Konsortiums für genetischen Brust- und Eierstockkrebs die Einschlusskriterien für eine genetische Testung erfüllen. Dies ist der Fall wenn in der Familie folgende Fälle aufgetreten sind:

- mind. drei Frauen mit Brustkrebs, unabhängig vom Alter

- mind. zwei Frauen mit Brustkrebs, eine Erkrankung vor dem 51. Lebensjahr
- mind. eine Frau mit Brustkrebs und eine Frau mit Eierstockkrebs
- mind. zwei Frauen mit Eierstockkrebs
- mind. ein Mann mit Brustkrebs
- mind. eine Frau mit Eierstockkrebs und ein Mann mit Brustkrebs
- mind. eine Frau mit Brustkrebs vor dem 36. Geburtstag
- mind. eine Frau mit beidseitigem Brustkrebs, wobei die Erkrankung vor dem 51. Geburtstag war
- mind. eine Frau mit Brust- und Eierstockkrebs
- mind. eine Frau mit triple-negativem Brustkrebs vor ihrem 50. Lebensjahr
- mind. eine Frau mit Eierstockkrebs vor ihrem 80. Lebensjahr

Die Art der operativen Therapie ist in BET, Mastektomie und keine Operation aufgeteilt. Ebenso gilt die Aufteilung für das axilläre Therapieverfahren. Angegeben ist SNB (Sentinel-Node Biopsie), LNE (Lymphonodektomie) oder keine axilläre Operation. Wurde bei einem positiven Sentinel-Lymphknoten im Anschluss eine Lymphonodektomie durchgeführt, ist nur die Lymphonodektomie kodiert.

Die eingenommene endokrine Therapie ist im Krebsregister uneinheitlich mit Handelsnamen und Wirkstoffen gelistet. Zusammengefügt unter Aromatasehemmer wurden folgende Angaben: Anastrozol, Letrozol, Aromatasehemmer, Exemestan und Aromasin. Anschließend wurde diese Gruppe in einer neuen numerischen Variable in nicht-steroidale und steroidale Aromatasehemmer unterteilt. Alle angeführten GnRH-Analoga (Goserelin, Leuprorelin oder die Angabe GnRH-Analoga) wurden in einer Variable zusammengeführt. In einer weiteren Variable ist die Anzahl der insgesamt erhaltenen endokrinen Therapiesubstanzen bis zum Progress gelistet. Die jeweilige Kombination der Substanzen (parallel wie bei Tamoxifen und GnRH oder sequentiell wie bei Tamoxifen und Aromataseinhibitor) wurde in folgende Kategorien gruppiert und numerisch kodiert: Tamoxifen, Aromatasehemmer,

Tamoxifen und Aromatasehemmer und jeweils alle Kombinationen mit GnRH-Analoga. Eine Variable beschränkt auf Tamoxifen und Aromatasehemmer wurde erstellt und in Tamoxifen mono, Aromatasehemmer mono, Tamoxifen und Aromatasehemmer oder keine der beiden Substanzen gruppiert.

Die applizierten Chemotherapieprotokolle wurden ebenfalls uneinheitlich zum Teil als Protokoll und als Wirkstoff im Krebsregister geführt. Die Angaben zur Anzahl an Chemotherapiezyklen sind uneinheitlich. Für die Datenauswertung wurden diese Angaben in eine neue Variable transformiert, in der die applizierten Substanzen wie folgt gelistet werden: Anthrazyklin-haltig, Taxan-haltig, Anthrazyklin- und Taxan-haltig, Anthrazyklin-haltig und CMF oder CMF o.ä..

Gruppierung	Enthaltene Substanzen
Anthrazyklin-haltig	EC = Epirubicin und Cyclophosphamid, FEC = 5-Fluoruracil, Epirubicin, Cyclophosphamid und Epirubicin mono
Taxan-haltig	Docetaxel Paclitaxel und DC = Docetaxel und Cyclophosphamid
Anthrazyklin- und Taxan-haltig	Jeweils Substanzen aus beiden Kategorien
Anthrazyklin-haltig und CMF	Cyclophosphamid, Metothrexat und 5-Fluoruracil und Anthrazyklin
CMF o.ä.	z.B.: CMF, Capecitabine

Tabelle 2.1.: Chemotherapiegruppen und Substanzen

Die Dauer der insgesamt erhaltenen endokrinen Therapie wurde in Monaten dokumentiert. Es folgte zur besseren statistischen Auswertung zusätzlich eine Gruppierung in eine Einnahme von mehr oder weniger als fünf Jahren.

Daten zum Gesamt- sowie Progressionsfreien Überleben wurden in Monaten angegeben. Als Progress gewertet wurde nach erfolgter Primärtherapie das Auftreten eines Lokalrezidivs, ein Rezidiv der kontralateralen Brust, einer Lymphknotenmetastase oder einer Fernmetastase. Ein tumorbedingtes Versterben ist dokumentiert und beruht auf Angaben aus Leichenschauschein.

Der Ort der Fernmetastasierung als String Variable wurde in eine nominale Variable transformiert und sowohl in der Kombination als auch dichotomisiert gelistet.

Die Zeit bis zur Rezidiventwicklung ist in Monaten angegeben. Der Hormonrezeptorstatus im Rezidiv ist ebenfalls als IRS-Zahlenwert angegeben und anschließend jeder IRS-Wert ≥ 1 in einer weiteren numerischen Variable als positiv gewertet. Für den HER2-neu-Status der Metastase gilt ein Wert von 3 oder ein positiver FISH-Test als positiv. Die Variable zur Hormon- bzw. HER2-neu- Rezeptorveränderung wurde als positiv gewertet, wenn der Status bei Erstdiagnose ungleich dem des Metastasenstatus war. Eine weitere Variable enthält Daten zur Richtung der einzelnen Rezeptorveränderungen (Verlust/ Gewinn). Die Variable „irgendeine Rezeptorveränderung“ war positiv wenn entweder eine Hormon (ER oder PgR)- oder HER2-neu- Rezeptorveränderung vorhanden war.

3.3. Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung wurde das Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics Version 25.0 verwendet.

3.3.1. Deskriptive Auswertung

Bei der Berechnung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren wie Mittelwert, Minimum, Maximum und Median angewandt. Kategorielle Variablen werden als Anzahl der Fälle (N=) und in Prozent (%) angegeben. Quantitative Variablen werden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder als Median mit Interquartilbereich (IQR), also 25. und 75. Perzentile dargestellt. Für normal verteilte Daten wird der Mittelwert mit Standardabweichung und für nicht normal verteilte Daten der Median mit Interquartilbereich verwendet.

Ob eine Normalverteilung quantitativer Daten vorlag, wurde unter Auswertung der Schiefe der Daten innerhalb eines Histogramms beurteilt. Ab einer Schiefe von 1,0 wurde von nicht normal verteilten Daten ausgegangen.

3.3.2. Univariable statistische Analyse

Verbundene Stichproben bezüglich des Rezeptorstatus bei Erstdiagnose und im Rezidiv wurden mit dem McNemar-Test untersucht. Für die Überlebensberechnungen kamen die Kaplan-Meier Technik und die Cox-Regressionsanalyse zur Anwendung. Dabei war das Gesamtüberleben definiert als Zeit zwischen Erstdiagnose und Tod. Bei den Patienten, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht gestorben waren, wurde die Überlebenszeit bis zur letzten Arztkonsultation bzw. die letzte Meldung Patienten-bezogener Daten an das Krebsregister zensiert.

Die Überlebenszeit ist stets als Median angegeben. Vergleiche zwischen Überlebensdaten der Kaplan-Meier-Kurven wurden mittels Log-rank-Test auf Signifikanz geprüft. Für die Cox-Regressionskurven wurde das Hazard Ratio als deskriptives Maß zum Vergleich der Überlebenszeiten zwischen zwei Gruppen verwendet.

Um Assoziationen zwischen dem Auftreten einer Rezeptorveränderung und klinischen Parametern zu untersuchen, wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test genutzt. Bei Gruppen mit weniger als fünf Fällen wurde der Fischer-Exakt-Test gewählt. Mit dem t-Test für unabhängige Stichproben wurden quantitative Variablen verglichen. Der Levene-Test wurde zur Überprüfung auf Varianzgleichheit genutzt. Bei nicht signifikantem Levene-Test wurde von Varianzhomogenität ausgegangen und der t-Test für unabhängige Stichproben mit gleichen Varianzen gewählt. Bei signifikantem Ergebnis des Levene-Tests wurde der t-Test mit ungleichen Varianzen verwendet. Relative Risiken (RR) wurden berechnet und die Konfidenzintervalle als 95%-Konfidenzintervalle angegeben. Eine Signifikanz wurde bei $p \leq 0,05$ angenommen. Die Nullhypothese wurde bei einem signifikanten Ergebnis abgelehnt.

4. Ergebnisse

4.1. Aufbau und Einführung des Ergebnisteils

Zunächst erfolgt eine deskriptive Auswertung der Datenbank mit detaillierter Beschreibung des Patientenkollektivs der 196 initial hormonrezeptorpositiven Fälle mit späterer Entwicklung eines Rezidivs. Anschließend folgt eine Darstellung der Patientinnen, die im Rezidiv eine Rezeptorkonversion zeigen. Darauf folgt die Darstellung von Überlebensdaten in Abhängigkeit von Veränderungen des Rezeptorstatus. Abschließend werden mittels univariater Analyse sämtliche Faktoren der Datenbank untersucht, die einen Einfluss auf die Entwicklung von Rezeptorveränderungen haben.

Die Studie umfasste 2078 adjuvante Fälle eines hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms, welches initial R0 reseziert wurde. In 2060 (99,1%) Fällen handelte es sich um weibliche Patienten. Die 18 (0,9%) männlichen Fälle sind für weitere Analysen ausgeschlossen worden, da sich das Mammakarzinom beim Mann in histologischen Typen und auch in der Therapie - insbesondere der endokrinen - von dem Mammakarzinom der Frau unterscheidet und somit eigenständig untersucht werden sollte (81,82).

Tumorbedingt verstorben sind insgesamt 279 Patienten (13,5%).

345 Frauen entwickelten ein Rezidiv, welches in 196 (56,8%) Fällen histologisch gesichert wurde.

Die folgende Arbeit konzentriert sich auf die 196 untersuchten Patientinnen.

Beobachtungsdaten liegen bis einschließlich Dezember 2015 vor. Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 7,34 (1,15 – 15,73) Jahren.

Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnosestellung betrug 56,6 Jahren (SD \pm 12,95). 36,6% (n = 72) waren bei Diagnosestellung prämenopausal, 63,3% (n = 124) postmenopausal. Der Menopausenstatus wurde stets bei Erstdiagnose vor Therapiebeginn erhoben. In einigen Fällen änderte sich der Menopausenstatus im Verlauf der Therapie. Zum Beispiel waren nach Erhalt einer Chemotherapie

einige initial prämenopausale Frauen anschließend postmenopausal. Dieser Wechsel wurde nicht erneut in der Datenbank dokumentiert, ist jedoch durch die weitere Therapie nachvollziehbar, da die Frauen der analysierten Kohorte dann regelhaft einen Aromatasehemmer und kein Tamoxifen erhielten.

4.2. Beschreibung der Tumorklassifikation

4.2.1. Tumorgroße und Nodalstatus

Die Mehrheit der Patientinnen wiesen bei Erstdiagnose kleine Tumore auf. 93 Frauen waren dem pT1-Stadium, 84 dem pT2-Stadium, 11 dem pT3-Stadium und 8 Fälle dem pT4 Stadium zuzuordnen (Abb. 4.1). Analog hierzu waren auch bei dem Nodalbefall die frühen Stadien in der Überzahl. 92 Patientinnen hatten keine Lymphknotenmetastasen, 66 waren pN1, 25 Fälle pN2, 10 Fälle pN3 und bei 3 Patienten ist der Nodalstatus nicht beschrieben worden (Abb. 4.2).

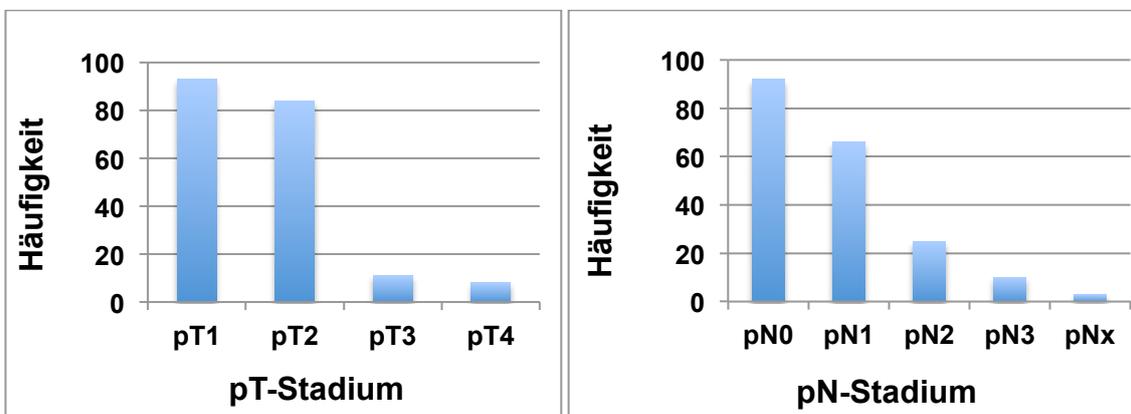


Abbildung 4.1.: links: Häufigkeiten der Tumorstadien bei Erstdiagnose in absoluten Zahlen

Abbildung 4.2.: rechts: Häufigkeiten der Nodalstadien bei Erstdiagnose in absoluten Zahlen

4.2.2. Histopathologische Subtypen

74,5% (n = 146) erkrankten an einem invasiv-duktalem, 15,8% (n = 31) an einem lobulären, 2,6% (n = 5) an einem muzinösen Karzinom. Weitere

Unterformen des Mammakarzinoms sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt (Tab. 4.1.).

Histologische Typen	n = 196 (%)
duktal	146 (74,5%)
lobulär	31 (15,8%)
epithelial	3 (1,5%)
duktal und lobulär	2 (1%)
muzinös	5 (2,6%)
tubulär	3 (1,5%)
inflammatorisch	1 (0,5%)
andere	5 (2,6%)

Tabelle 4.1.: Häufigkeitsverteilung der histologischen Typen

4.2.2. Grading

Nach dem histopathologischen Grading ließen sich 9,2% (n = 18) in ein gut differenziertes, 50% (n = 98) in ein mäßig differenziertes und 30,1% (n = 59) in ein wenig differenziertes Mammakarzinom gruppieren (Abb. 4.3.). Bei 21 Patienten fehlten Angaben zum Grading bei Erstdiagnose.

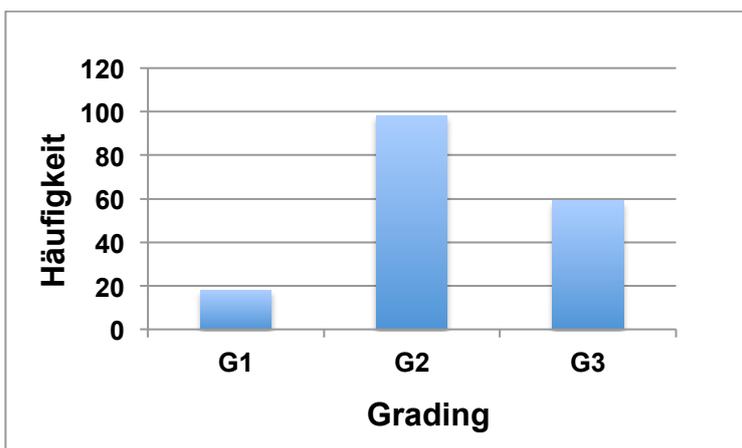


Abbildung 4.3.: Grading bei Erstdiagnose in absoluten Zahlen

4.2.3. Rezeptorstatus

Alle 196 Patientinnen waren bei Erstdiagnose hormonrezeptorpositiv. Davon waren 96,9% (n = 190) Östrogenrezeptor positiv und 90,3% (n = 177)

Progesteronrezeptor positiv. 10,7% (n = 21) waren bei Diagnosestellung HER2-neu- Rezeptor positiv. Bei 31 Fällen lagen keine Daten zum HER2-neu- Status bei Erstdiagnose vor.

4.3. Therapien

4.3.1. Operative Therapieverfahren

74 % (n = 145) Patientinnen erhielten eine BET und 25% (n = 49) Patientinnen eine Mastektomie. Für eine Frau ist kein operatives Verfahren angegeben worden (Abb. 4.4. links.). Für das axilläre Therapieverfahren war die Verteilung folgendermaßen; 23% (n = 45) erhielten eine Sentinel-Node Biopsie (SNB) und 74,5% (n = 146) eine Lymphonodektomie (LNE). In 2% (n = 4) ist keine axilläre Operation kodiert worden (Abb. 4.4 rechts.).

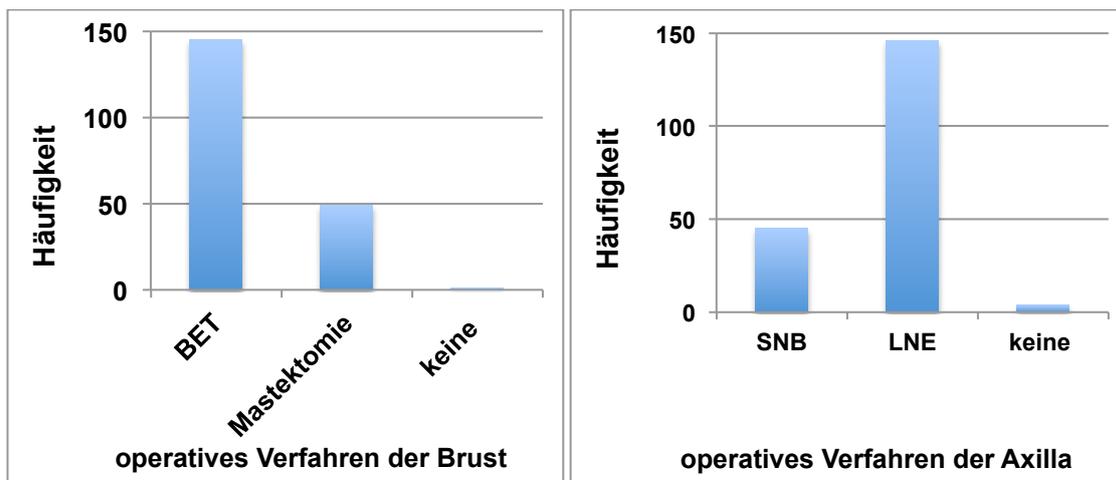


Abbildung 4.4.: links: operatives Verfahren an der Brust in absoluten Zahlen (BET = brusterhaltende Therapie); rechts: operatives Verfahren in der Axilla in absoluten Zahlen, (SNB = Sentinel-Node Biopsie, LNE= Lymphonodektomie).

Die Patientinnen, die eine Lymphonodektomie erhielten, hatten in 7 Fällen (4,8%) einen gut differenzierten Tumor, in 76 Fällen (52,1%) einen mäßig differenzierten Tumor und in 44 Fällen (30,1%) einen schlecht differenzierten Tumor. In den übrigen Fällen fehlten entweder Daten zum Differenzierungsgrad oder zur durchgeführten axillären Operation.

4.3.2. Endokrine Therapien

165 (84,2%) Frauen haben eine endokrine Therapie erhalten, 15,8% (n=31) dagegen trotz hormonrezeptorpositivem Karzinom nicht. Insgesamt wurde die Mehrheit der Patientinnen (n = 92) mit Tamoxifen oder einem Aromataseinhibitor behandelt. Hatten die Frauen Tamoxifen und einen Aromataseinhibitor eingenommen, erfolgte dies als Sequenztherapie. Wurde zusätzlich mit einem GnRH-Analogen therapiert, erfolgte dies in 29 Fällen zusammen mit Tamoxifen. In 5 Fällen wurde eine Therapie mit Tamoxifen, Aromataseinhibitor und einem GnRH-Analogen notiert. In welcher Reihenfolge oder Kombination diese Therapie erfolgte, ist aus den Daten nicht ersichtlich. In 3 Fällen wurde die Therapie eines Aromataseinhibitors mit einem GnRH-Analogen kodiert. Dies erfolgte als Sequenztherapie, sodass zunächst ein GnRH-Analogen alleine eingenommen wurde und im Verlauf die Therapie auf Aromataseinhibitoren umgestellt wurde.

Wie lange die einzelnen Wirkstoffe in den verschiedenen Kombinationen und in welcher Reihenfolge diese eingenommen wurden, ist nicht erfasst. In 2 Fällen wurde lediglich eine GnRH- Monotherapie kodiert. In beiden Fällen wurde im Jahr 2000 die Erstdiagnose gestellt und ebenfalls eine Chemotherapie durchgeführt. (Tab. 4.2. und Abb. 4.5.).

Endokrine Therapie	n = 196 (%)
Keine ET	31 (15,8)
ET erhalten	165 (84,2)
Tamoxifen	57 (29,1)
Aromataseinhibitor	35 (17,9)
AI + Tamoxifen	34 (17,3)
Tamoxifen + GnRH	29 (14,8)
Tamoxifen + AI + GnRH	5 (2,6)
AI + GnRH	3 (1,5)
GnRH	2 (1)

Tabelle 4.2.: Häufigkeiten der endokrinen Therapie (ET), AI = Aromataseinhibitor, GnRH = GnRH Analoga, ET = endokrine Therapie, Mehrfachnennung möglich

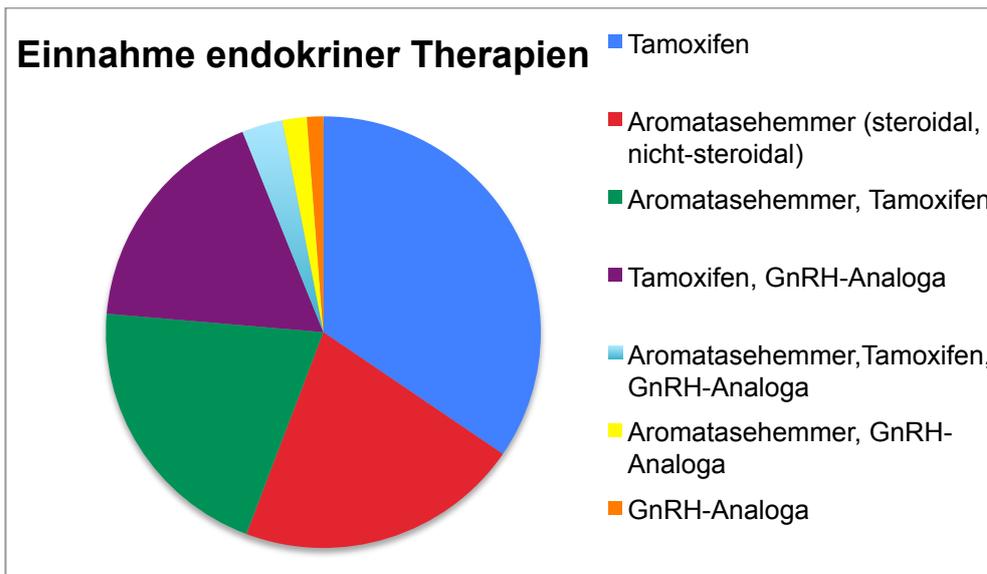


Abbildung 4.5.: Darstellung der Häufigkeiten der verschiedenen endokrinen Therapien in Prozent (allgemein/ unabhängig vom Menopausenstatus)

4.3.3. Endokrine Therapien in Abhängigkeit des Menopausenstatus bei Erstdiagnose

In den folgenden Diagrammen (Tabl. 4.3., Abb. 4.6.) wird dargestellt, wie sich die Therapie in Abhängigkeit des Menopausenstatus unterscheidet. Dass keine endokrine Therapie trotz hormonrezeptorpositivem Karzinom eingenommen wurde, kommt bei prä- und postmenopausalen Frauen gleich häufig vor (13,9% und 15,3%). 50,1% der prämenopausalen Frauen erhielten ein GnRH-Analogen als Mono- oder Kombinationstherapie. 48,4% der postmenopausalen Frauen dagegen erhielten einen Aromataseinhibitor, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Tamoxifen oder in der Sequenztherapie mit Tamoxifen und einem GnRH-Analogen. Wurde ein Aromataseinhibitor, wie hier in der folgenden Tabelle gelistet, bei angeblich prämenopausalen Frauen gegeben, dann waren die Frauen im Laufe der Therapie postmenopausal geworden. Der Menopausenstatus wurde stets vor Therapiebeginn erfasst. Nach Beendigung einer Chemotherapie wurde bei unklarem Status zur Festlegung der weiteren Therapie erneut der Menopausenstatus erhoben und lediglich bei postmenopausalen Frauen ein Aromataseinhibitor begonnen.

Endokrine Therapie (ET)	prämenopausale Patientinnen (%)	postmenopausale Patientinnen (%)
Keine ET	10 (13,9)	19 (15,3)
Tamoxifen	16 (22,8)	42 (33,9)
AI	2 (2,8)	33 (26,6)
AI + Tamoxifen	8 (11,1)	26 (21)
Tam + GnRH	26 (36,1)	3 (2,4)
Tam + AI+ GnRH	4 (5,6)	1 (0,8)
AI + GnRH	4 (5,6)	0 (0)
GnRH-mono	2 (2,8)	0 (0)

Tabelle 4.3.: Häufigkeiten der endokrinen Therapien

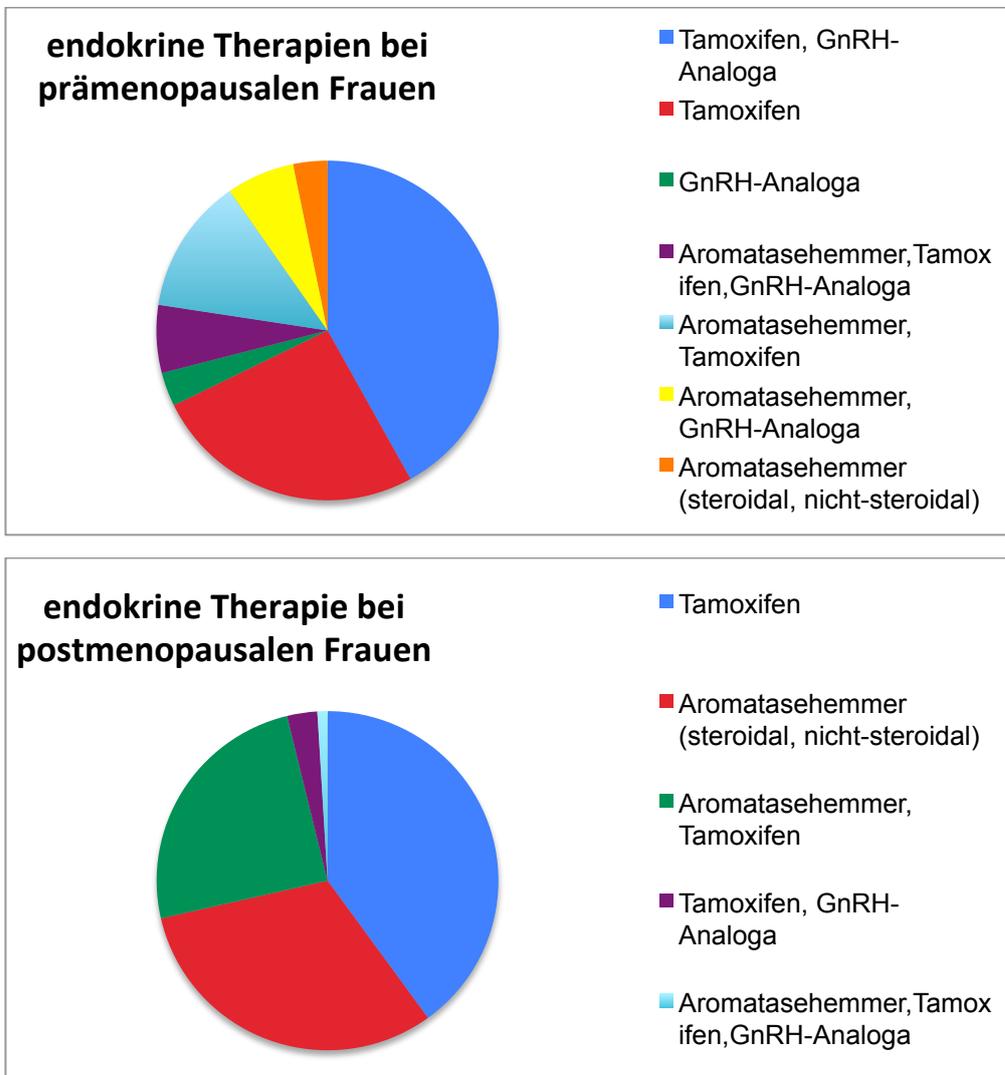


Abbildung 4.6.: Endokrine Therapie nach Menopausenstatus in Prozent: oben: prämenopausale Frauen, unten: postmenopausale Frauen.

4.3.4. Dauer der endokrinen Therapie

Die mediane Dauer einer endokrinen Therapie bis zur Entwicklung eines Rezidivs lag bei 7,3 (IQR 0,4 - 36,6) Monaten.

4.3.5. Adjuvante Systemtherapien

4.3.5.1. Adjuvante Chemotherapie

54,1% (n = 106) aller Patientinnen erhielten eine adjuvante zytotoxische Therapie. In 28,1% (n = 55) der Fälle bestand diese aus einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie, in 22,4% (n = 44) aus einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie. In 3,6% (n = 7) wurde CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluoruracil) appliziert (Tab. 4.4.)

Chemotherapie Schema	n = 196 (%)
Anthrazyklin basiert	55 (28,1)
Anthrazyklin + Taxan basiert	44 (22,4)
CMF basiert	7 (3,6)
Keine CHT	90 (45,9)

Tabelle 4.4.: Häufigkeiten der applizierten Chemotherapien: Anthrazyklin = EC (Epirubicin und Cyclophosphamid), FEC (5-Fluoruracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) und Epirubicin mono; Taxan (Docetaxel, Paclitaxel und DC (Docetaxel und Cyclophosphamid)), Anthrazyklin und Taxan, CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluoruracil) oder CMF o.ä. (Capecitabine, ein pro-drug von 5-FU), CHT: Chemotherapie.

4.3.5.2. Antikörpertherapie / anti-HER2-gerichtete Therapie

In der Gruppe der HER2-neu positiven Frauen (n = 21) erfolgte eine gegen HER2-neu gerichtete Antikörpertherapie mit Trastuzumab lediglich in 8 Fällen. In den übrigen Fällen wurde unter anderem wegen kardialer Vorbelastung, einem schlechten Allgemeinzustand oder aus Ablehnung der Therapie seitens der Patientin darauf verzichtet. Außerdem erkrankten dreizehn der HER2-neu positiven Frauen zwischen 2001-2006, also vor Zulassung von Trastuzumab als anti-HER2-gerichtete Therapie. 61,9% (n = 13) der HER2-neu positiven Frauen erhielten eine Chemotherapie.

4.3.6. Strahlentherapie

Insgesamt wurden 67,9% (n=133) mit einer Radiatio behandelt.

4.4. Darstellung des Kollektivs mit Rezeptorkonversion

4.4.1. Häufigkeiten der Lokalisation der Metastasierung

Am häufigsten trat das Rezidiv an der Thoraxwand oder als Lokalrezidiv (45,4%, n = 89) auf, gefolgt von ossären (14,8%, n = 29), lymphatischen (13,8%, n = 27) hepatischen (7,7%, n = 15) und pleuralen (6,6%, n = 13) Metastasen. Seltener waren pulmonale (2,6%, n = 5), kutane (1,5%, n = 3), Metastasen an der kontralateralen Brust (1,5%, n = 3) und cerebrale (1%, n = 2) Metastasen. In jeweils einem Fall (0,5%) wurde das Rezidiv im Knochenmark und peritoneal gesichert. In insgesamt 8 Fällen (4,1%) ist die Lokalisation der Metastase nicht näher bezeichnet (Abb. 4.7.)

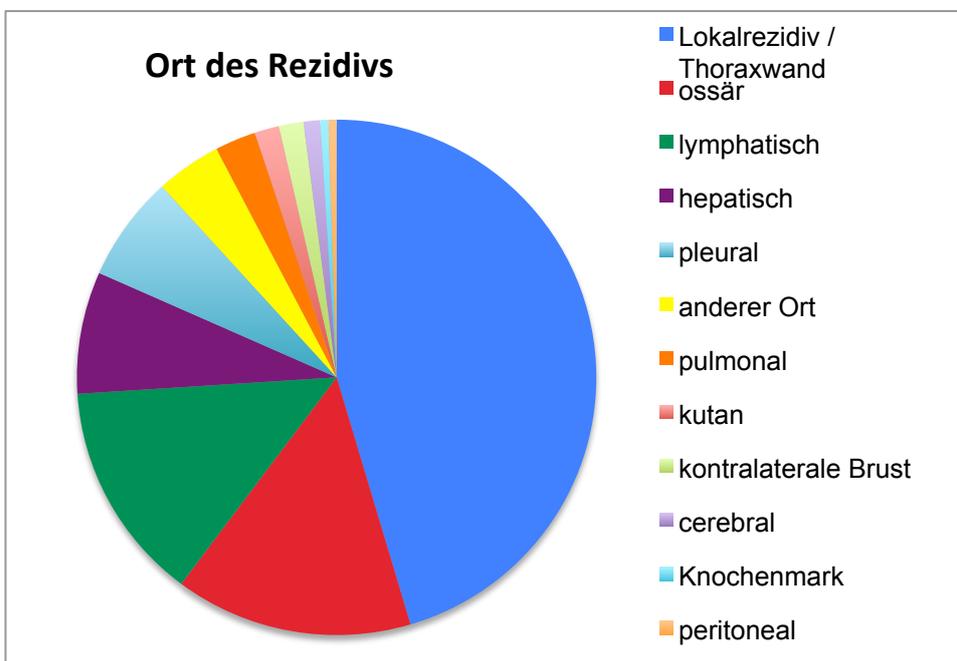


Abbildung 4.7.: Ort des Rezidivs

4.4.2. Veränderungen im Rezeptor

Bei insgesamt 57 Patientinnen (29,1%) zeigt sich eine Veränderung im Rezeptorstatus im Rezidiv. Analog zu der Verteilung der Metastasenlokalisation erfolgte auch die Änderung im Rezeptorstatus quantitativ am häufigsten an der Thoraxwand oder im Lokalrezidiv (n = 25, 28,1%), in ossären Metastasen in 9 Fällen (31%), in 6 Fällen (40%) in hepatischen, in 5 Fällen (18,5%) in lymphatischen und in 3 Fällen in pulmonalen (60%) und pleuralen (23,1%) Metastasen. In je einem Fall kam es zu einer Veränderung in einer kutanen (33,3%) und einer peritonealen (100%) Metastase und in 4 Fällen ist die Lokalisation nicht näher beschrieben. Prozentual betrachtet kommt es jedoch häufiger in viszeralen Metastasen zu einer Rezeptorveränderung.

Im folgenden Flussdiagramm sind die Häufigkeiten der Rezeptorveränderung in den jeweiligen Rezeptoren dargestellt. In 43 Fällen ist der Progesteronrezeptor, in 21 Fällen der Östrogenrezeptor und in 15 Fällen der HER2-neu-Rezeptor von einer Veränderung betroffen. Bei 16 Frauen hat eine Veränderung beider Hormonrezeptoren zugleich stattgefunden, sodass die Frauen im Rezidiv ein hormonrezeptornegatives Mammakarzinom präsentieren. Ein Wechsel von Östrogen-, Progesteron-, und HER2-neu- Rezeptoren zeigte sich in 26 Fällen (Abb.: 4.4.).

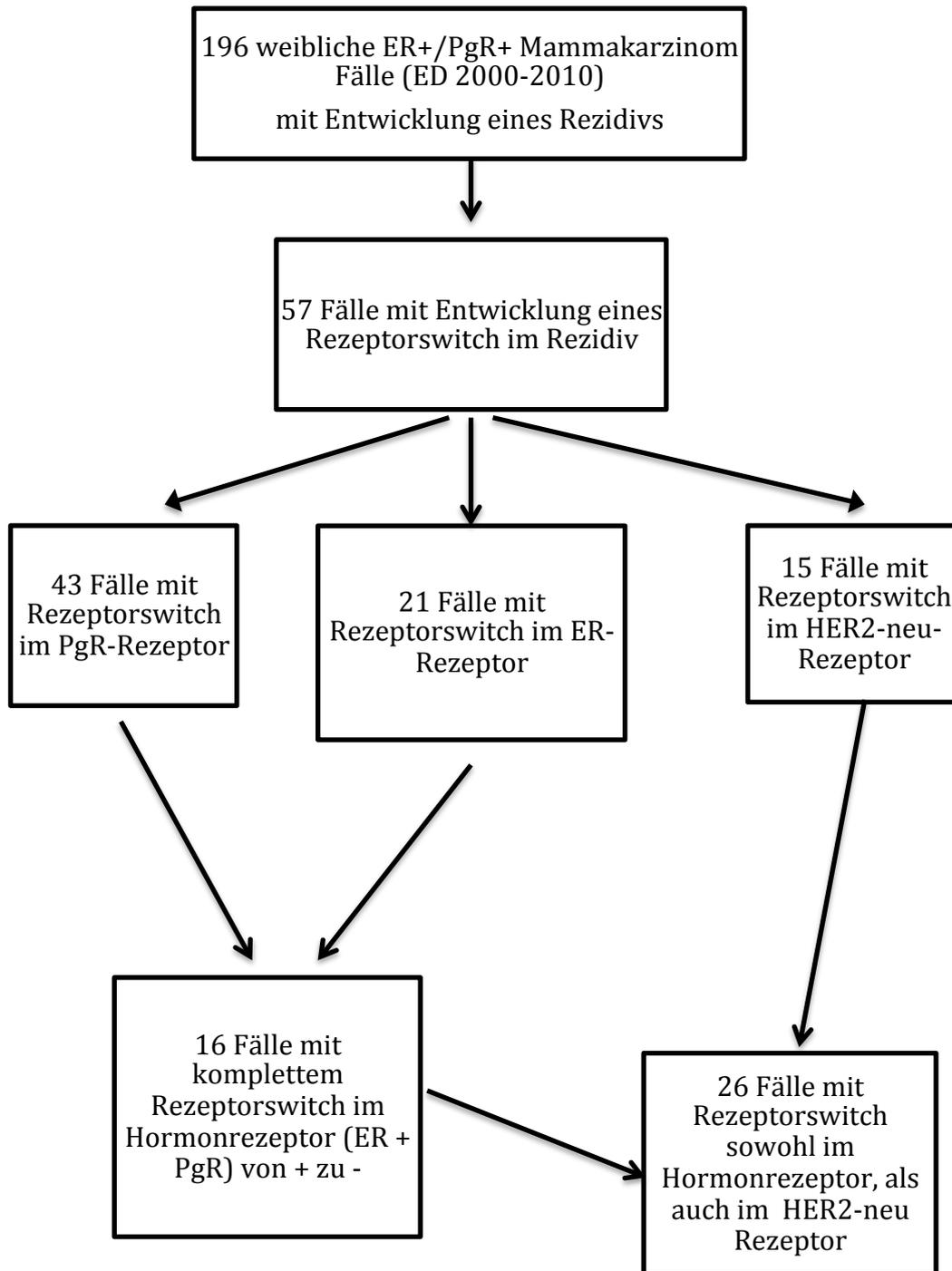


Abbildung 4.8.: Flussdiagramm zu Auftreten der Rezeptorveränderungen

4.4.3. Richtung des Rezeptorwechsels

In 19 (33,3%) Fällen erfolgte die Veränderung des Östrogenrezeptors von einer positiven Expression zu einer negativen (McNemar $p = 0,000$) (Tab. 4.5. und 4.6.). In 2 (3,5%) Fällen erfolgte die Konversion von negativ zu positiv. Im Progesteronrezeptor erfolgte die Veränderung in 34 (59,6%) Fällen von positiv zu negativ und in 9 (15,8%) Fällen von negativ zu positiv (McNemar $p = 0,000$), wobei diese Auswahl dem Selektionsbias unserer Studienauswahl zugrunde liegt (Tab. 4.5. und 4.7.). Eine Veränderung im HER2-neu-Rezeptor erfolgte in 5 (8,8%) Fällen von positiv zu negativ und in 10 (17,5%) Fällen von negativ zu positiv (McNemar $p = 0,302$) (Tab. 4.5. und 4.8.).

Rezeptorstatus	n=57 (%)
ER	
+ zu -	19 (33.3)
- zu +	2 (3.5)
PgR	
+ zu -	34 (59.6)
- zu +	9 (15.8)
ER+/PgR+ to ER-/PgR-	16 (28.1)
HER2	
+ zu -	5 (8.8)
- zu +	10 (17.5)
ER+/PgR+/HER2+ zu ER-/PgR-/HER2	26 (13.3)

Tabelle 4.5.: Häufigkeiten der Rezeptorveränderungen und die Richtung der Konversion; ER = Östrogenrezeptor, PgR = Progesteronrezeptor, HER2 = HER2-neu-Rezeptor

ER Rezeptor bei Erstdiagnose versus ER Rezeptor im Rezidiv

Rezeptor bei ED	ER positiv bei Rezidiv	ER negativ bei Rezidiv	Gesamt
Positiv	150	19	169
Negativ	2	2	4
Gesamt	152	21	173

95%- Konfidenzintervall : 1,05-59,349; McNemar: $p = 0,000$

Tabelle 4.6.: Häufigkeiten der Östrogenrezeptorveränderung

PgR Rezeptor bei Erstdiagnose versus PgR Rezeptor im Rezidiv

Rezeptor bei ED	PgR positiv bei Rezidiv	PgR negativ bei Rezidiv	Gesamt
Positiv bei ED	122	34	156
Negativ bei ED	9	7	16
Gesamt	131	41	172

95%- Konfidenzintervall: 0,97-8,042; **McNemar: $p= 0,000$**

Tabelle 4.7.: Häufigkeiten der Progesteronrezeptorveränderung

HER2-neu Rezeptor bei Erstdiagnose versus HER2-neu Rezeptor im Rezidiv

Rezeptor bei ED	HER2-neu positiv bei Rezidiv	HER2-neu negativ bei Rezidiv	Gesamt
Positiv bei ED	13	5	18
Negativ bei ED	10	112	122
Gesamt	23	117	140

95%- Konfidenzintervall: 8,62-98,386; **McNemar: $p= 0,302$**

Tabelle 4.8.: Häufigkeiten der HER2-neu-Rezeptorveränderung

4.5. Überlebenskurven

4.5.1. Überlebenskurven für Rezeptorkonversion im Östrogenrezeptor

Anhand der Kaplan-Meier Kurven zeigt sich das Verhalten der Überlebensdaten in Abhängigkeit von Veränderungen im Rezeptorstatus. Die mediane Überlebenszeit beträgt ohne Entwicklung eines Rezeptorswitch 135,3 (11,3 Jahre) Monate (95%- KI 99,9 – 170,7) und mit Verlust der Östrogenrezeptorexpression 110,6 (9,2 Jahre) Monate (95%- KI 69,4 – 151,8). Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant (log-rank-Test $p = 0,621$). Die Sterberate ist in der Gruppe mit Verlust der Östrogenrezeptorexpression verglichen zu keiner Veränderung im Östrogenrezeptor 1,36-fach (95%- KI 0,392-0,676) erhöht (Abb. 4.9. und Tab. 4.9.).

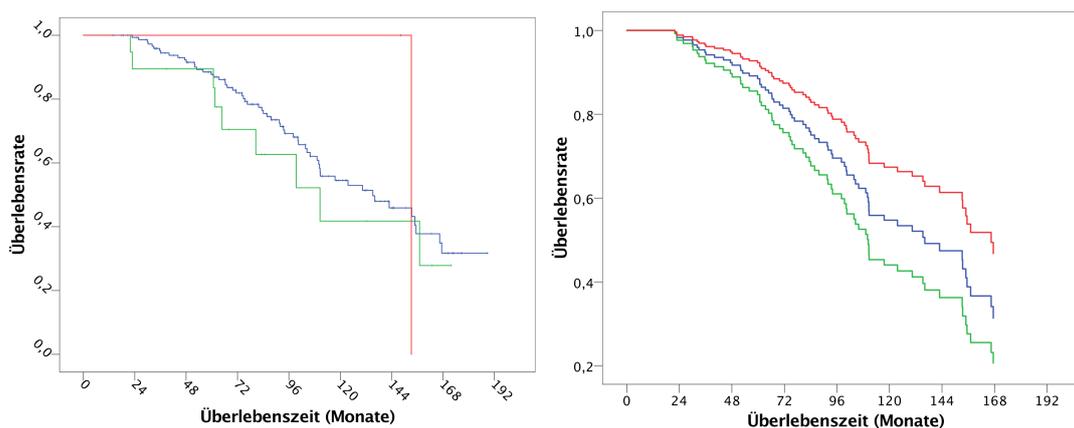


Abbildung 4.9.: links Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für Konversion im Östrogenrezeptor; rechts: Überlebenskurve nach Cox-Regression; blau: keine Rezeptorkonversion, rot: Konversion von negativer Expression zu positiver Expression, grün: Konversion von positiver Expression zu negativer Expression.

4.5.2. Überlebenskurven für Rezeptorkonversion im Progesteronrezeptor

Die medianen Überlebensdaten in der Gruppe des Progesteronrezeptors zeigen sich in den folgenden Abbildungen. Die mediane Überlebenszeit ohne eine Konversion des Progesteronrezeptors beträgt 136,15 Monate (11,35 Jahre) (106,8 – 165,5). Bei einem Verlust der Progesteronrezeptorexpression liegt die mediane Überlebenszeit bei 105,9 Monaten (8,8 Jahre) (91,8 – 120,1).

Bei einer Konversion im Progesteronrezeptor von einer negativen zu einer positiven Expression liegt die mediane Überlebenszeit bei 166,47 (13,9 Jahren) (kein 95%-KI auswertbar). Die Ergebnisse sind jedoch ebenfalls nicht signifikant (log-rank-Test $p = 0,283$). Die hazard ratio ist in der Gruppe mit Verlust der Progesteronrezeptorexpression um 1,53-fach (0,9-2,66) erhöht, verglichen zu einem stabilen Progesteronrezeptor im Rezidiv (Abb.4.10. und Tab.4.9.).

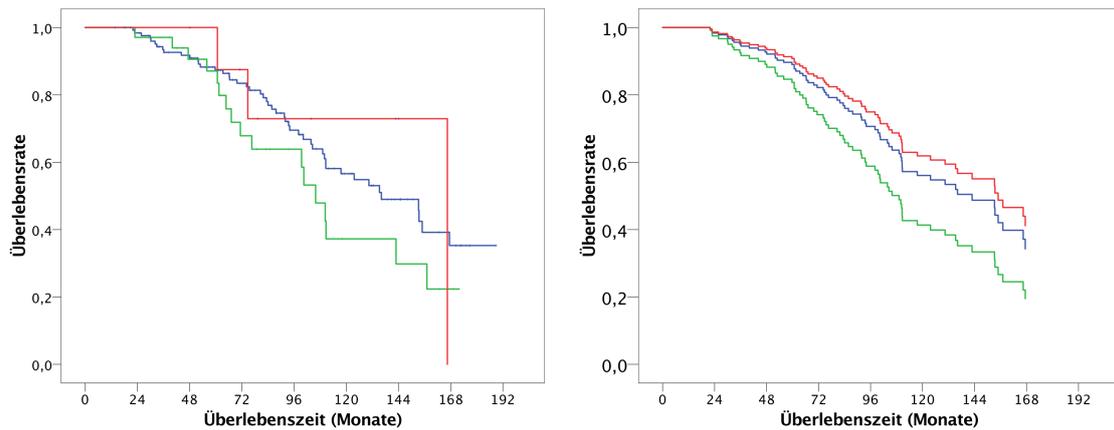


Abbildung 4.10.: links: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für Konversion im Progesteronrezeptor; rechts: Überlebenskurve nach Cox-Regression; blau: keine Rezeptorkonversion, rot: Konversion von negativer Expression zu positiver Expression, grün: Konversion von positiver Expression zu negativer Expression.

4.5.3. Überlebenskurven für Rezeptorkonversion im HER2-neu-Rezeptor

Das mediane Überleben ohne eine Veränderung im HER2-neu-Rezeptor beträgt 130,4 Monate (10,9 Jahre) (99,5 – 161,3). Bei Patientinnen, die einen Verlust der HER2-neu-Rezeptorexpression im Rezidiv erfahren, liegt die Überlebenszeit bei 100,5 Monaten (8,4 Jahre) (23,2 – 177,8). Auch dieses Ergebnis ist nicht signifikant (log-rank-Test $p = 0,959$). Die Sterberate der Gruppe mit Verlust der HER2-neu-Rezeptorexpression liegt um 1,23-fach (0,3 – 5,1) höher, als bei stabilem HER2-neu-Rezeptorstatus (Abb.4.11. und Tab.4.9.).

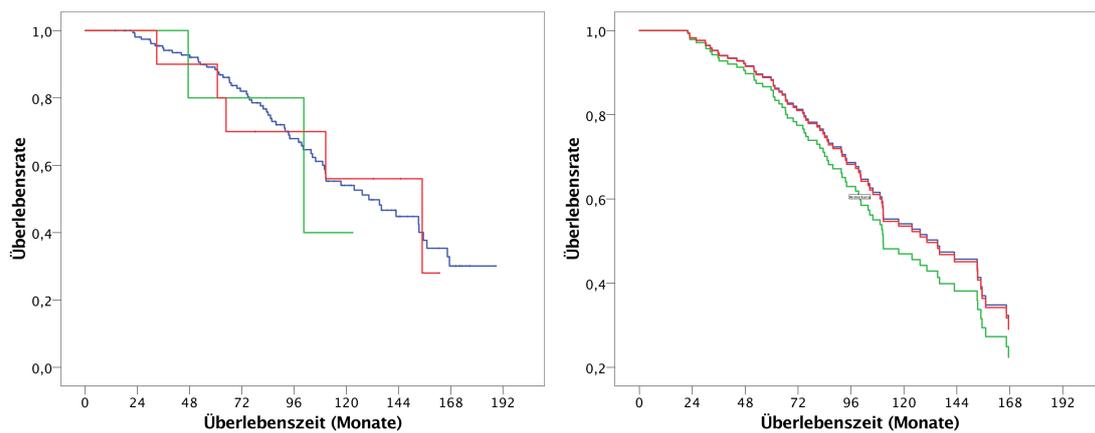


Abbildung 4.11.: links: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für Konversion im HER2-neu-Rezeptor; rechts: Überlebenskurve nach Cox-Regression; blau: keine Rezeptorkonversion, rot: Konversion von negativer Expression zu positiver Expression, grün: Konversion von positiver Expression zu negativer Expression.

4.5.4. Überlebenskurven für Rezeptorkonversion in beiden Hormonrezeptoren

Die mediane Überlebenszeit in der Gruppe mit Veränderung in beiden Hormonrezeptoren zeigt sich in folgenden Abbildungen. Die mediane Überlebenszeit ohne eine Veränderung in einem Hormonrezeptor beträgt 136,15 Monate (9,2 Jahre) (99,4 – 172,9). Bei einem Verlust der Hormonrezeptorexpression liegt die mediane Überlebenszeit bei 110,6 Monaten (8,8 Jahre) (84,0 – 137,1). Die Ergebnisse sind jedoch ebenfalls nicht signifikant (log-rank-Test $p = 0,68$). Die hazard ratio ist in der Gruppe mit Verlust der Hormonrezeptorexpression um 1,18-fach (0,5-2,6) erhöht, verglichen mit einem stabilen Hormonrezeptor im Rezidiv (Abb.4.12. und Tab.4.9.).

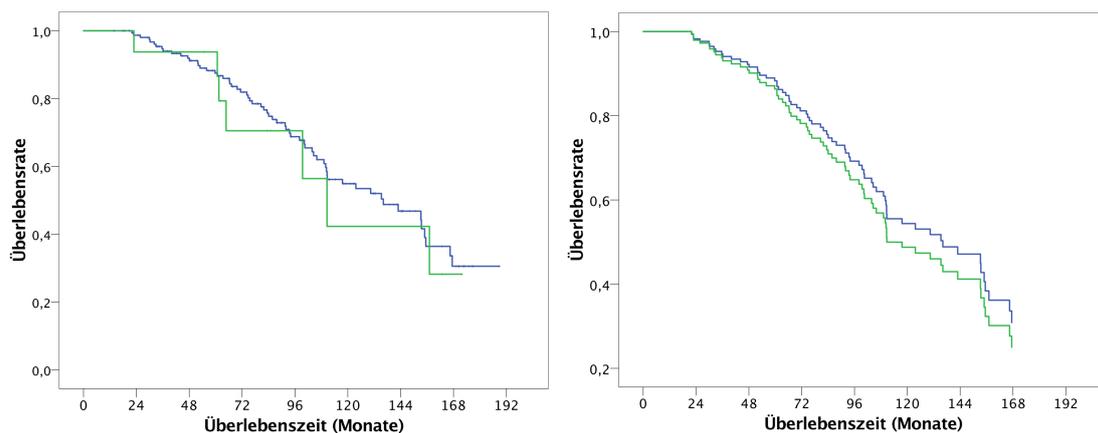


Abbildung 4.11.: links: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für Konversion in beiden Hormonrezeptoren; rechts: Überlebenskurve nach Cox-Regression; blau: keine Rezeptorkonversion, grün: Konversion von positiver Expression zu negativer Expression.

	n	H _z R	95%-KI	p
ER ohne Konversion *	152			
ER Konversion von + zu -	19	1,36	0,67 – 2,75	0,621
ER Konversion von - zu +	2	0,66	0,09 – 4,76	
PgR ohne Konversion *	129			
PgR Konversion von + zu -	34	1,53	0,88 – 2,66	0,959
PgR Konversion von - zu +	9	0,83	0,26 – 2,67	
HER2 ohne Konversion *	160			
HER2 Konversion von + zu -	5	1,23	0,3 – 5,06	0,283
HER2 Konversion von - zu +	10	1,02	0,41 – 2,53	
HR ohne Konversion *	157			
HR Konversion von + zu -	16	1,18	0,54 – 2,58	0,68

Tabelle 4.9.: Häufigkeiten der Richtung des Rezeptorwechsels; n = Fallzahl, HzR = hazard ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall für das hazard ratio, p = Signifikanzniveau, * Referenzgruppe bei kategorialen Variablen, ER = Östrogenrezeptor, PgR = Progesteronrezeptor, HER2 = HER2-neu-Rezeptor, HR = Hormonrezeptor

4.6. Einflussfaktoren auf Rezeptorkonversion im Rezidiv

Um mögliche Ursachen für das Auftreten einer Rezeptorkonversion zu identifizieren, wurden die unterschiedlichen Faktoren hinsichtlich eines Zusammenhangs mit einer Rezeptorveränderung mittels Pearsons Chi-Quadrat-Test, Fischer's Exakt-Test, T-Test und der Berechnung von relativen Risiken (RR) mit 95%-Konfidenzintervallen untersucht. Tabelle 4.10. fasst alle Ergebnisse zusammen.

4.6.1. Einfluss der initialen Tumorklassifikation auf eine Rezeptorkonversion

Es zeigt sich eine Tendenz zu einem höheren Risiko für Rezeptorkonversionen bei initial niedrig differenzierten Karzinomen. Das relative Risiko einer Rezeptorkonversion liegt bei einem initial mäßig differenzierten Karzinom im Vergleich zu einem gut differenzierten Karzinom bei 1,24. Wird ein initial schlecht differenzierter Tumor mit einem gut differenzierten Tumor verglichen, erhöht sich das relative Risiko einer Rezeptorkonversion auf 1,39. Die Ergebnisse sind jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,51$). Es liegt auch keine Signifikanz vor, wenn der Einfluss des Gradings auf die jeweils einzelnen Rezeptorkonversionen untersucht wird (Östrogenrezeptorkonversion $p = 0,867$; Progesteronrezeptorkonversion $p = 0,53$; HER2-neu-Rezeptorkonversion $p = 0,91$).

Hinsichtlich der Tumorgröße oder des Nodalstatus bei Erstdiagnose zeigt sich kein signifikanter Einfluss auf Rezeptordivergenzen ($p = 0,91$, $p = 0,2$). Wird jedoch eine Patientin mit einem pN3-Nodalstatus bei Erstdiagnose mit einer Nodal-negativen Patientin verglichen, so liegt das relative Risiko um 1,54 höher eine Rezeptorveränderung zu entwickeln.

Der Menopausenstatus bei Erstdiagnose hat keinen signifikanten Einfluss auf eine Rezeptorstatusveränderung. Das relative Risiko einer prämenopausalen Frau ist 1,5-fach erhöht (0,74-1,76). Auch das Vorliegen eines familiären Tumorrisikos erhöht nicht das Risiko eine Rezeptorkonversion zu entwickeln ($p = 0,46$) (s. Tab. 4.13.)

4.6.2. Einfluss von operativen Verfahren auf eine Rezeptorkonversion

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den operativen Verfahren an der Brust bezüglich der Entwicklung einer Rezeptorkonversion ($p = 0,80$). Bezogen auf eine Konversion im HER2-neu-Rezeptor und dem operativen Verfahren zeigt sich zumindest statistisch eine Signifikanz mit $p = 0,05$ (Tab. 4.10. und 4.13.). 46,7% der Patientinnen mit Konversion im HER2-neu-

Rezeptor hatten eine Mastektomie. Dagegen entwickelten 19,05% der Frauen mit einer BET im Rezidiv eine Konversion im HER2neu-Rezeptor. Von den 7 Frauen mit HER2-neu Konversion und Mastektomie hatten 6 Frauen einen mäßig oder schlecht differenzierten Tumor.

Operation	HER2-neu-Konversion (n)	Keine HER2-neu-Konversion (n)	Gesamtfallzahl (n)
BET	8	34	42
Mastektomie	7	8	15
Gesamtfallzahl (n)	15	42	57

Tabelle 4.10.: HER2-neu- Rezeptorkonversion und das operative Verfahren der Brust
n = Fallzahl, BET = Brust-erhaltende Therapie

Ein signifikant erhöhtes Risiko einer Rezeptorkonversion zeigt sich nach durchgeführter Lymphonodektomie im Vergleich zur Sentinel-Node Biopsie ($p = 0,01$, RR 2,51 (1,17-5,41)).

4.6.3. Einfluss von adjuvanter Systemtherapie auf eine Rezeptorkonversion

Vergleicht man lediglich die Einnahme einer endokrinen Therapie mit der Nicht-Einnahme, so zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang für die Entwicklung einer Rezeptorkonversion ($p = 0,18$). Bei Betrachtung des relativen Risikos einer Rezeptorkonversion im Rezidiv ohne eine vorherige endokrine Systemtherapie ist dies 1,46-fach (0,99-2,38) höher, als wenn eine endokrine Therapie eingenommen wurde.

Die Anzahl der unterschiedlichen, eingenommenen endokrinen Wirkstoffe hat keinen signifikanten Einfluss auf eine Rezeptorkonversion ($p = 0,19$). Der Verzicht auf eine endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom erhöht jedoch das relative Risiko im Vergleich zu den Patientinnen, die einen endokrinen Wirkstoff eingenommen haben, um 1,74. Im Vergleich zur Einnahme von zwei verschiedenen Wirkstoffen bleibt das relative Risiko weiterhin minimal um 1,27 erhöht. Bei der Einnahme von drei verschiedenen Wirkstoffen ist kein erhöhtes relatives Risiko nachweisbar (1,1).

Die Einnahmedauer einer endokrinen Systemtherapie hat keinen Einfluss auf eine Rezeptorkonversion ($p = 0,21$).

Untersucht man spezifisch die Einnahme von Tamoxifen und einem Anastrozol ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang. Bei der Subgruppe der prämenopausalen Frauen zeigt sich jedoch in der Gruppe der Östrogenrezeptorkonversion ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,02$) (Tabelle 4.11. und 4.14.). Die Einnahme von Tamoxifen verringert das Risiko eine Konversion im Östrogenrezeptor zu entwickeln um 37,5% (RR 0,625).

Prämenopausale Frauen	ER-Konversion (n)	Keine ER-Konversion (n)	Gesamtfallzahl (n)
Tamoxifen	4	46	50
Keine ET	3	3	6
Gesamtfallzahl (n)	7	49	56

Tabelle 4.11.: Östrogenrezeptorveränderungen mit oder ohne Tamoxifeneinnahme
ER = Östrogenrezeptor, ET = endokrine Therapie, n = Fallzahl

Die Applikation einer adjuvanten Chemotherapie zeigt ebenfalls einen risikoreduzierenden Effekt um 33% ($p = 0,08$, RR 1,67, 95%-KI = 0.44-1.03). Dies ist auch bezogen auf eine Rezeptorkonversion im Östrogenrezeptor zu sehen ($p = 0,01$) (Tab.4.12. und 4.14.). Das relative Risiko eine Östrogenrezeptorkonversion zu entwickeln ist 3,19-fach erhöht, wenn keine Chemotherapie appliziert wurde. Für den Progesteron- und HER2-neu-Rezeptor sind jedoch keine signifikanten Ergebnisse nachzuweisen.

	ER-Konversion (n)	Keine ER-Konversion (n)	Gesamtfallzahl (n)
Chemotherapie	6	91	97
Keine Chemotherapie	15	61	76
Gesamtfallzahl (n)	21	152	173

Tabelle 4.12.: Östrogenrezeptorveränderung und Chemotherapie

Für eine anti-HER2-neu gerichtete Antikörpertherapie zeigen sich keine signifikanten Einflüsse auf Rezeptorveränderungen.

4.6.4. Einfluss der Lokalisation des Rezidivs

Der Ort des Rezidivs hat keinen Einfluss auf eine Veränderung im Rezeptorstatus. Rezeptorveränderungen kommen ähnlich häufig in Lokalrezidiven, Fernmetastasen und in der kontralateralen Brust vor.

4.6.5. Einfluss des Grading des Rezidivs

Die Aggressivität des Rezidivs, gemessen am Grading zeigt einen Zusammenhang mit der Entwicklung einer Rezeptorkonversion ($p = 0,081$). Ist das Rezidiv ein gering differenzierter Tumor, steigt das relative Risiko einer Rezeptorveränderung um 6,04-fach verglichen mit einem gut differenzierten Rezidiv. Ein mäßig differenziertes Rezidiv weist ebenfalls ein 4,01-fach erhöhtes Risiko einer Rezeptorkonversion auf, verglichen mit einem gut differenzierten Rezidiv.

Faktoren	Konversion		Konversion im Rezeptor ER, PgR, HER2-neu / alle			Konversion der Rezeptoren einzeln		
	nein	ja				ER	PgR	HER2
	n	n	p-Wert	RR	95%-KI	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Grading			0.51			0.867	0.53	0.91
G1	12	4						
G2	62	28		1.24 ^a				
G3	32	17		1.39 ^a				
pT-Status			0.91			0.85	0.23	0.60
pT1	55	28						
pT2	53	23		0.90 ^b				
pT3	6	4		1.19 ^b				
pT4	4	2		0.99 ^b				
pN-Status			0.20			0.69	0.34	0.93
pN0	51	30						
pN1	48	15		0.64 ^c				
pN2	14	8		0.98 ^c				
pN3	3	4		1.54 ^c				
pNx	2	0		x				
Menopausen-Status			0.62			1.00	0.53	0.76
prämenopausal	42	23		1.15 ^d	0.74-1.76			
postmenopausal	76	34						
Familäres Risiko	52	25	0.46	1.24	0.74-2.10	0.35	0.41	1.00
Operative Therapie Brust			0.80			1.00	0.16	0.05
BET	89	42						
Mastektomie	27	15		0.90 ^e	0.56-1.45			
Keine OP	1	0		x	x			
Operative Therapie Axilla			0.01			1.00	0.32	1.00
SNB	33	6						
LNE	81	51		2.51 ^f	1.17-5.41			
Rezidivort			0.57			0.60	0.60	1.00
Lokalrezidiv	57	25						
Fernmetastasen	59	32		1.15 ^g	0.75-1.77			
Kontralaterale Brust	0	2		x				
Grading in Metastase			0.08			0.45	0.385	0.06
G1	7	0						
G2	48	17		4.01 ^h				
G3	23	15		6.04 ^h				

Tabelle 4.13.: Korrelation zwischen unterschiedlichen diagnostischen Faktoren und dem Auftreten einer Rezeptorkonversion. Vollständige Daten (n=196) waren nicht immer vorhanden, 95%-Konfidenzintervalle wurden für 2x2 Kreuztabellen angegeben. OR = 95%-KI, ^a: das relative Risiko (RR) wurde berechnet bezogen auf G1-Tumore, ^b: RR bezogen auf pT1, ^c: RR bezogen auf pN0, ^d: RR bezogen auf postmenopausale Frauen, ^e: RR bezogen auf BET, ^f: RR bezogen auf SNB, ^g: RR bezogen auf Fernmetastasen, ^h: RR bezogen auf G1 in Metastase; Abkürzungen: pT: Tumorgroße, pN: Nodalstatus, BET: brusterhaltende Therapie, SNB: Mastektomie, LNE: Lymphonodektomie.

Faktoren	Konversion		Konversion im Rezeptor ER, PgR, HER2-neu / alle			Konversion der Rezeptoren einzeln		
	nein	ja				ER	PgR	HER2
	n	n	p-Wert	RR	OR	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Endokrine Therapie (ET) ja/nein	103/15	45/12	0.18	1.46	0.99-2.38	0.33	0.14	1.00
Anzahl an ET			0.16					
0	15	12						
1	61	21		1.74 ^a				
2	39	21		1.27 ^a				
3	3	2		1.1 ^a				
4	0	1		x				
Dauer der ET (Monate)	20.2	25.85	0.21			0.57	0.53	
Anastrozol	44	16	0.58	1.21 ^b	0.72-2.03	1.00	1.00	0.56
Tamoxifen	79	33	0.84	1.06 ^c	0.61-1.88	0.20	0.64	1.00
Tamoxifen prämenopausal	32	18	0.66	0.72 ^c	0.30-1.74	0.02	0.65	0.57
postmenopausal	47	15	0.80	1.14 ^c	0.55-2.38	0.71	0.57	1.00
Chemotherapie (ja/nein)	71/47	26/31	0.08	0.67 ^d	0.44-1.03	0.01	0.48	1.00
substanz-spezifisch			0.52			0.86	0.51	0.75
anti-HER2- neu Therapie	4	2	0.55			0.54	1.00	0.58

Tabelle 4.14.: Korrelation zwischen adjuvanter Therapie und dem Auftreten einer Rezeptorkonversion.

OR = 95%-KI, ^a: RR bezogen auf keine endokrine Therapie, ^b: RR bezogen auf keinen AI, ^c: RR bezogen auf kein TAM, ^d: RR bezogen auf keine Chemotherapie.

5. Diskussion

5.1. Limitationen der Methodik

Grundsätzliche Limitation dieser Arbeit ist der retrospektive Ansatz und der damit verbundene Selektionsbias. Eine weitere Einschränkung liegt in der Beschränkung auf hormonrezeptorpositive Mammakarzinome. Zumindest die Zahlen bezüglich des Richtungswechsels der Rezeptoren sind dadurch mit Vorsicht zu interpretieren, wobei sich die Zahlen auch in der Literatur so wiederfinden (83). Die initiale Beschränkung auf hormonrezeptorpositive Mammakarzinome wurde gewählt, da der Einfluss der endokrinen Therapie auf Rezeptorveränderungen im Vordergrund stand.

Die histopathologischen Ergebnisse sind ebenfalls kritisch zu hinterfragen. Denn obwohl die Rezidive und Biopsien der Metastasen histopathologisch untersucht wurden, ist das Primärkarzinom bei Auftreten einer Rezeptordiskordanz nicht erneut befundet worden. Dies muss als eine mögliche Fehlerquelle angesehen werden. Da zwischen dem Primärtumor und dem Rezidiv zum Teil Jahre liegen, muss zumindest mit unterschiedlichen Färbemethoden, Fixationsmethoden und Antigenrückgewinnungsmethoden der Labore gerechnet werden (84).

Die Reproduzierbarkeit von Rezeptorergebnissen wird häufig diskutiert. Ist das Testergebnis nicht 100% genau, ist bei wiederholten Messungen in demselben Labor und an demselben Tumor schon eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen möglich. Werden dann auch zwei verschiedene Verfahren zum Nachweis genutzt, wie es beim HER2-neu Rezeptor häufig mit der Fluoreszenz in-situ-Hybridisation (FISH) oder Immunhistochemie (IHC)-Methode der Fall ist, dann birgt das weitere Gründe für diskrepante Ergebnisse (85). Auch die Art der Probenentnahme (Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie) und die Dauer bis zur histologischen Untersuchung können einen Einfluss auf das Ergebnis haben. Jedoch können nicht nur technische Probleme die Ursache für Rezeptordiskordanzen sein, da Studienergebnisse beispielsweise mit der zuverlässigeren FISH-Methode mehr Veränderungen nachgewiesen haben als Studien mit der IHC- Methode (86).

Grundsätzlich konnten vermutlich aufgrund der kleinen Fallzahlen einige Ergebnisse keine Signifikanz erreichen, sodass häufig nur von einem Trend gesprochen werden kann. Die weiteren Auswertungen sind stets auf die 196 Fälle bezogen, bei denen im ersten Rezidiv eine histologische Sicherung erfolgte.

5.2. Tumorklassifikation, operative Therapien und Rezeptorveränderungen

Insgesamt entwickelten 345 (16,6%) Frauen der Studie ein Rezidiv, wovon 56,8% (196 Fälle) im ersten Rezidiv eine histologische Sicherung erhielten. Dies liegt etwa in der beschriebenen 5-10% Rezidivrate nach 10 Jahren (4,87). Auch liegt in dieser Studie mit einer Beobachtungsdauer von etwas mehr als 7 Jahren ein ausreichend langer Zeitraum vor, wenn man betrachtet, dass die meisten Rezidive in den ersten 10 Jahren nach Erstdiagnose auftreten. Das vom Statistischen Bundesamt angegebene mittlere Erkrankungsalter für das Mammakarzinom beträgt 64,3 Jahre, sodass in diesem Kollektiv das mittlere Erkrankungsalter mit 56,6 Jahren etwas darunter liegt. Das könnte daran liegen, dass die Universitäts-Frauenklinik Würzburg eins der deutschen Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs ist und somit ein etwas jüngeres Patientenkollektiv behandelt (88).

Betrachtet man die in dieser Studie untersuchte Tumorbilologie, entspricht dies ebenfalls der beschriebenen Normalverteilung mit mehrheitlich auftretenden invasiv-duktalem (74,5%) und etwa 15% lobulären Karzinomen (9). Die meisten Frauen in dieser Arbeit zeigten bei Erstdiagnose Frühstadien der Erkrankung mit kleiner TumorgroÙe (pT1-2) und ohne Nodalbefall. Dies ist ebenfalls in Übereinstimmung mit Vergleichsdaten in Deutschland (2). Es fällt jedoch auf, dass obwohl das brusterhaltende operative Verfahren mehrheitlich (74%) durchgeführt wurde, überdurchschnittlich häufig eine axilläre Lymphonodektomie (n = 145) erfolgte. Dem Datensatz ist nicht zu entnehmen, ob die axilläre Lymphonodektomie als Komplettierung nach einer positiven

Sentinel-Node Biopsie erfolgte oder primär geplant war. Tatsächlich hatten 54 Frauen nach axillärer Lymphonodektomie keinen Nodalbefall. Mehrheitlich hatten diese Patientinnen einen mäßig oder schlecht differenzierten Tumor (n = 120) und wurden im Jahr 2000 bzw. 2001 behandelt. In den folgenden Jahren ist in der Datenbank keine LNE bei negativem Nodalstatus mehr hinterlegt. Im Verlauf wurde an der Universitätsklinik Würzburg bei positiver Sentinel-Node Biopsie (SNB) eher auf eine axilläre Komplettierungsoperation in Anlehnung an die Studie der 2005 veröffentlichten American College of Surgeons Oncology Group Z0011 (ACOSOG Z0011) bei korrelierbaren Kriterien seitens des jeweiligen Falls verzichtet (29).

Relevant für diese Arbeit ist daher in Bezug auf die Rezeptorveränderungen der Nodalbefall und der Differenzierungsgrad und nicht vorrangig die durchgeführte axilläre operative Therapie. Obwohl statistisch ein signifikant erhöhtes Risiko (RR 2,51, $p = 0,01$) einer Rezeptorkonversion nach durchgeführter Lymphonodektomie gezeigt werden konnte, ist dies mit dem Wissen, der in 54 Fällen durchgeführten Lymphonodektomie bei pN0-Status ein schwer zu interpretierendes Ergebnis. Mit dem Wissen, dass 82,2% der Patientinnen mit einer Lymphonodektomie einen mäßig oder schlecht differenzierten Tumor hatten, lässt sich das erhöhte relative Risiko mit einer aggressiveren Tumorbilogie möglicherweise erklären. Nachweisen lässt sich dies anhand der Daten dieser Arbeit jedoch nicht. Von klinischer Relevanz ist ebenfalls - wenn auch nicht signifikant ($p = 0,2$) - das 1,54-fach erhöhte relative Risiko einer Rezeptorveränderung bei einem pN3-Stadium bei Erstdiagnose verglichen mit einem initialen pN0 Stadium. Dies ist kongruent zu den Ergebnissen, auch wenn diese ebenfalls keine statistische Signifikanz erreicht haben, dass niedrig differenzierte Karzinome ein höheres Risiko einer Rezeptorkonversion zeigen als gut differenzierte Karzinome. Undifferenzierte Karzinome haben eine höhere genetische Instabilität und damit auch ein höheres Potential zu metastasieren und im Verlauf eine Rezeptorveränderung zu entwickeln (89). Schlecht differenzierte Tumorzellen zeigen weniger Ähnlichkeit mit ihrem Ursprungsgewebe und einen geringeren Zellzusammenhalt als gut differenzierte Tumore (90).

Bislang gibt es zwei verschiedene Ansätze den Metastasierungsprozess zu erläutern: den linearen und den parallelen Ansatz. Dem linearen Ansatz nach metastasieren Tumorzellen erst spät, wenn der Primärtumor eine gewisse Größe erreicht hat und sich innerhalb des Tumors Zellen anhäufen, die vorteilhafte Mutationen aufweisen (91). Nach dem parallelen Entwicklungsmodell der Metastastisierung disseminieren Tumorzellen früh und entwickeln sich am Metastasierungsort weiter (89). Bereits 1889 beschrieb Paget in dem „seed and soil-Modell“, dass es zwar häufig zur Aussaat von malignen Zellen kommt, jedoch sichtbare Metastasen nur an dem Ort (soil) entstehen, für den die Tumorzelle (seed) ausreichend Anpassungsmöglichkeiten entwickelt hat (92). Demnach benötigen metastasierende Tumorzellen ortsspezifische genetische und epigenetische Veränderungen.

Da undifferenzierte Tumore einen geringeren Zellzusammenhang aufweisen und dadurch möglicherweise früher metastasieren, zeichnen sie sich durch ein aggressiveres Tumorverhalten und schlechtere Prognose ab. Demnach können sich undifferenzierte Tumore verschiedenen Umgebungen an den unterschiedlichen Metastasierungslokalisationen, sowie einer endokrinen Therapie möglicherweise besser anpassen. Undifferenzierte Tumorzellen bringen potentiell bereits aus dem Primärtumor Eigenschaften mit, die es ihnen erleichtern sich in einem fremden Milieu zu adaptieren und zu wachsen (89). Durch klonale Selektion unter einer endokrinen Therapie (soil) vervielfältigen sich bevorzugt die Tumorzellen (seed), die eine Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapien entwickelt haben und können somit besser metastasieren.

Ähnlich lässt sich das signifikante Ergebnis ($p = 0,05$) interpretieren, dass bei Patientinnen nach einer Mastektomie in der Rezidivsituation häufiger eine HER2-neu Rezeptorkonversion nachgewiesen wurde. Auch in diesen sieben Mastektomiefällen hatten sechs Frauen initial einen mäßig oder schlecht differenzierten Tumor.

Wie auch Wu et al. in ihrer Studie zeigen, treten in dem Kollektiv dieser Arbeit Rezeptorveränderungen am häufigsten in Leber-, Lungen- oder Knochenmetastasen auf (93). Jedoch gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Ort der Metastasierung und Auftreten einer Rezeptorveränderung. Auch treten Rezeptorveränderungen gleich häufig in Lokalrezidiven, lokoregionalen und Fernmetastasen auf. Dies zeigte ebenfalls die Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS) (94).

Die Dauer bis zur Rezidiventwicklung hatte in diesem Kollektiv ebenfalls keine Auswirkung auf eine Rezeptorveränderung. Heitz et al. konnten jedoch zeigen, dass eine längere Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Rezidiv seltener mit einem Östrogenrezeptorverlust assoziiert war (95). Dies passt zu der Beobachtung, dass besser differenzierte Tumore eine niedrigere genomische Instabilität aufweisen und damit vermutlich länger bis zur Metastasierung benötigen und seltener eine Rezeptorveränderung vollziehen.

5.3. Häufigkeiten der Rezeptorveränderungen in dieser Arbeit und in der Literatur

Besonders für hormonrezeptorpositive Mammakarzinome gibt es im Rezidiv neben der systemischen Chemotherapie zahlreiche weitere Systemtherapien, wie CDK4/6- oder mTOR-Inhibitoren, die mit herkömmlichen endokrinen Therapien kombiniert werden können. Aus genau diesem Grund ist es wichtig den Rezeptorstatus des Rezidivs zu kennen. Mit der Kenntnis über den genauen Tumor verbessert sich auch die Behandlungsstrategie. Im besten Fall können so zielgerichtete Therapien ermöglicht und Über- oder Untertherapien vermieden werden. Die angegebenen Zahlen zu Rezeptorveränderungen im Rezidiv differieren stark in den unterschiedlichen Veröffentlichungen. 2018 veröffentlichten Schrijver et al in einer Metaanalyse von 39 Veröffentlichungen die gepoolten Häufigkeiten von Rezeptorveränderungen in Östrogen-, Progesteron- und HER2- Rezeptoren. Analog zu dieser Metaanalyse treten Rezeptorveränderungen am Kollektiv dieser Arbeit am häufigsten im Progesteronrezeptor auf. Veränderungen des HER2-Rezeptors kommen

dagegen seltener vor. Auch sind Rezeptorveränderungen hin zu einem Rezeptor negativen Tumor häufiger als die Zunahme an Rezeptorexpression (83).

Dies ist für die klinische Arbeit eine wichtige Erkenntnis. Ist der aktuelle Rezeptorstatus im Rezidiv nicht bekannt, wird zum Beispiel im Falle eines Verlusts von Rezeptoraktivität der Patientin eine ineffektive Therapie und unnötige Nebenwirkungen zugemutet bzw. eine effektivere Therapie möglicherweise erhalten. Zum Beispiel erhält eine bei Erstdiagnose hormonrezeptorpositive Patientin im Rezidiv eine endokrine Therapie, obwohl sie eigentlich nun hormonrezeptornegativ ist, oder eine initial -neu negative Patientin erhält im Rezidiv, obwohl sie nun HER2-neu positiv ist keine anti-HER2 gerichtete Therapie.

In der Analyse der Daten des Tumorregisters Mainfranken entwickelten 10,7% eine Rezeptorkonversion im Östrogenrezeptor, 21,9% im Progesteronrezeptor und 7,7% im HER2-neu Rezeptor. Dies ist passend zu den Zahlen, die unter anderem Lindström et al., Thompson et al. und Simmons et al. präsentieren (62,94,96).

Auch in dieser Arbeit lassen sich Rezeptorkonversionen von positiv zu negativ häufiger feststellen, als eine Rezeptorzunahme: Östrogenrezeptor 33,3% vs. 3,5%, Progesteronrezeptor 59,6% vs. 15,8%. Wobei diese Daten nur eingeschränkt zu beurteilen sind, da hormonrezeptornegative Tumore initial von der Auswertung ausgeschlossen waren. Jedoch gibt es auch in diesem Datensatz insgesamt hormonrezeptorpositive Tumore bei dem entweder der Östrogen- oder Progesteronrezeptor initial negativ waren. In dieser Arbeit lässt sich beim HER2-neu Rezeptor eine Rezeptorkonversion zu einem HER2-neu positiven Rezidiv mit 17,5% feststellen. Dem Gegenüber steht der Rezeptorverlust mit einer Häufigkeit von 8,8%. Besonders relevant ist der häufige Verlust der Progesteronrezeptorexpression da dies hinweisend sein kann für die Konversion zu einem aggressiveren Tumor. Obwohl noch eine Östrogenrezeptorfunktion vorhanden sein kann, zeigt sich bei einem Progesteronrezeptornegativen Tumor häufiger eine Resistenz gegen Tamoxifen (67,97,98). Wachstumsfaktorsignalwege, die in schlecht differenzierten

Karzinomen aktiver sind, haben möglicherweise einen Einfluss auf das Herunterregulieren des Progesteronrezeptors. Ein negativer Progesteronrezeptor kann somit nicht nur ein Hinweis auf fehlende oder reduzierte Östrogenrezeptoraktivität sein, sondern einer verstärkten Kommunikation zwischen Östrogen- und Wachstumsfaktor-Signalwegen zugrunde liegen, die folglich Progesteronrezeptoren herunterregulieren (99).

Außerdem deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass bei Erstdiagnose undifferenzierte Karzinome in der Rezidivsituation häufiger einen Verlust des Hormorezeptorstatus aufweisen. Das relative Risiko eine Veränderung in einem Rezeptor oder allen drei Rezeptoren (Östrogen-, Progesteron- und HER2-neu- Rezeptor) zu entwickeln lag bei 1,39 bei einem initial undifferenzierten Karzinom im Vergleich zu einem gut differenzierten Karzinom. Auch sind die Karzinome, die eine Rezeptorkonversion in der Rezidivsituation zeigten, häufiger in der Metastase ebenfalls undifferenziert. Das relative Risiko einer Rezeptorveränderung liegt bei 6,04 ($p = 0,08$), vergleicht man ein undifferenziertes Rezidiv mit einem gut differenzierten Rezidiv. Dies deutet erneut auf die genetische Instabilität von aggressiveren Tumoren hin und dessen Bedeutung für die Entwicklung einer Rezeptorveränderung.

Die Mechanismen der Rezeptorkonversion sind noch nicht vollständig verstanden. Zwei Modelle, analog zum linearen und parallelen Ansatz der Metastasenentwicklung, bieten mögliche Erklärungsansätze. Ein Model von Davis et al., 1984 erstmals vorgestellt, geht von einem heterogenen Primärtumor mit bereits positiven und negativen Rezeptorzellen aus. Durch den Selektionsdruck einer endokrinen Therapie sind die hormonrezeptornegativen Zellen in der Lage weiter zu proliferieren und können bevorzugt metastasieren (100). Clarke et al. hingegen postulierten 1990 ein Modell, ähnlich dem oben bereits beschriebenen „seed and soil-Prinzip“, in dem sich die Tumorzelle (seed) durch multiple Mutationen im Verlauf der Erkrankung dem umgebenden Milieu (soil) anpasst und dann im Falle einer endokrinen Therapie die

hormonrezeptornegative Zelle dem Selektionsdruck standhält und weiter proliferieren kann (101).

5.4. Adjuvante Therapie und Rezeptorkonversion

In dieser Arbeit sollten unter anderem die Auswirkungen der adjuvanten Therapie auf Rezeptorveränderungen untersucht werden. Die grundsätzliche Einnahme einer adjuvanten oralen endokrinen Therapie hat in unserem Kollektiv im Vergleich zu der Nicht-Einnahme keine Auswirkung auf die Entwicklung einer Rezeptorveränderung. Das erhöhte relative Risiko, wenn auch nicht signifikant, von 1,46 (OR 0,99- 2,38; $p = 0,18$) für Frauen ohne vorherige endokrine Therapie lässt sich in der Literatur so nicht bestätigen (102). Auch die Einnahme mehrerer verschiedener endokrinen Therapien, sequentiell oder parallel (GnRH-Analoga und Tamoxifen), sowie auch die Dauer der Einnahme einer endokrinen Therapie oder auch die Dauer zwischen Erstdiagnose und Metastasierung hat keinen nachweisbaren Einfluss auf eine Rezeptorkonversion. Auch Aurilio et al. haben diesen Faktor untersucht und keinen Zusammenhang zwischen der Dauer bis zur Metastasierung und einer Rezeptorveränderung gefunden (103).

Man könnte erwarten, dass ein verlängerter Einfluss der endokrinen Therapie den Selektionsdruck erhöht und folglich dazu führt, dass die Zellen, die unter endokriner Therapie metastasieren eher Resistenzen gegen die applizierte endokrine Therapie entwickelt haben. Möglicherweise kann man diese Entwicklungen auf Grund der kleinen Fallzahlen in diesem Kollektiv nicht nachweisen. Heitz et al. publizierten 2013 eine Studie, in der eine Tamoxifeneinnahme mit einem häufigeren Östrogenrezeptorverlust im Rezidiv assoziiert war (95).

In diesem Kollektiv dagegen zeigten prämenopausale Frauen nach Tamoxifeneinnahme eher eine Östrogenrezeptorpersistenz ($p = 0,02$). Die Tamoxifeneinnahme hatte jedoch keinen Einfluss auf Progesteronrezeptorveränderungen ($p = 0,65$ für prämenopausale Frauen, $p = 0,57$ für postmenopausale Frauen). In der Literatur ist häufiger ein

Progesteronrezeptorverlust nach endokriner Therapie beschrieben (104). Das Fehlen des Progesteronrezeptors deutet auf einen nicht funktionalen Östrogenrezeptor hin und somit auf eine entstandene endokrine Resistenz (99), die Tumorzellen unter Tamoxifen entwickelt haben. Der Verlust der Progesteronrezeptorexpression ist möglicherweise auf eine verstärkte Aktivität von intrazellulären Signalwegen über EGFR, HER2-neu oder IGF-1 zurück zu führen und erklärt dadurch eine Resistenz gegenüber endokrine Therapie wie zum Beispiel Tamoxifen (105–107).

Schrijver et al konnten 2017 ebenfalls zeigen, dass eine endokrine Therapie häufiger zu einer Veränderung im Östrogenrezeptor und auch eine anti-HER2-neu gerichtete Therapie häufiger zu HER2-neu Rezeptorveränderungen führt (83,108). Schrijver et al. untersuchten die Patientinnen, nicht wie in dieser Arbeit im ersten Rezidiv, sondern mit bereits multiplen Metastasen und mehreren Vortherapien. Dies könnte den Zusammenhang zwischen der adjuvanten Therapie und einer Rezeptorveränderung unterstreichen, da der Selektionsprozess durch mehrere Therapielinien verstärkt wird. In den hier vorliegenden Daten konnte kein Zusammenhang zwischen einer Anti-HER2-neu gerichteten Therapie und einer Rezeptorveränderung, insbesondere auch nicht im HER2-neu Rezeptor dargestellt werden. Ähnlich wie bei Schijver et al. (45%) erhielten nur 33,3% in unserem Kollektiv bei HER2-neu positivem Tumor eine gegen HER2-neu gerichtete Therapie. HER2-neu positive Karzinome sind mit einer erhöhten Resistenz gegen endokrine Therapie assoziiert. Die HER2-neu Blockade limitiert wachstumsstimulierende intrazelluläre Signalwege und vermindert zelluläre Reparaturmechanismen (109,110). Timmer et al. haben den Rezeptorstatus von zerebral metastasierten Mammakarzinompatientinnen nach endokriner Vortherapie untersucht. Alle Frauen mit einer endokrinen Vortherapie zeigten in den zerebralen Metastasen einen Östrogenrezeptorverlust, wobei die gegen HER2-neu gerichtete Therapie keinen Rezeptorwandel zur Folge hatte (104).

Interessanterweise zeigen unsere Daten nach adjuvanter Chemotherapie eine Rezeptorpersistenz im Rezidiv, bezogen auf eine Rezeptorveränderung im Allgemeinen ($p = 0,08$), aber insbesondere für den Östrogenrezeptor ($p = 0,01$).

Man könnte vermuten, dass durch eine adjuvante Chemotherapie eine endokrine Responsivität im Rezidiv erhalten werden kann. Dies könnte an einer klonalen Selektion durch eine adjuvante Chemotherapie von weniger aggressiven Tumorzellen, wie sie Östrogenrezeptor positive Zellen sind, liegen. Nikuura et al. konnten zeigen, dass aggressivere Tumore (HER2-neu positive, hormonrezeptornegative) häufiger eine pathologische Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie erreichen. Zusätzlich verlieren HER2-neu positive Tumore nach adjuvanter Chemotherapie häufiger ihre HER2-neu Expression im metastasierten Mammakarzinom und damit verbunden zeigen die Frauen dann ein verlängertes Überleben (86).

Im Gegensatz hierzu steht eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2013. In einer prospektiven Datenbank wurden seit dem Jahr 2000 Mammakarzinomfälle, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, gesammelt. Untersucht wurden HER2-neu positive Mammakarzinome, die entweder eine Chemotherapie allein oder kombiniert mit einer anti-HER2 gerichteten Therapie erhielten. Die pathologischen Komplettremissionsraten waren höher, wenn eine anti-HER2 gerichtete Therapie zusätzlich appliziert wurde. In 40% der Fälle mit einer Chemotherapie alleine waren die Frauen in der metastasierten Situation HER2-neu negativ im Vergleich zu 14,7%, die eine anti-HER2 gerichtete Therapie zusätzlich erhielten (111). Dies zeigt, dass noch weitere groß angelegte Studien zu diesem Thema nötig sind und besonders auf molekularbiologischer Ebene die Entwicklung von Rezeptorveränderungen noch besser verstanden werden muss.

5.5. Einfluss von Rezeptorveränderungen auf das Überleben

Etliche Studien zeigen, dass eine Rezeptorkonversion von positiv zu negativ kürzere Überlebenszeiten zur Folge haben (112). Auch dies konnte mit den Daten dieser Arbeit gezeigt werden, auch wenn die Ergebnisse keine Signifikanz erreicht haben. Bei Verlust des Östrogenrezeptors liegt das mediane Überleben bei 9,2 Jahren im Vergleich zu 11,3 Jahren bei Östrogenrezeptorpersistenz ($p = 0,621$). Ähnliches lässt sich für den

Progesteronrezeptor demonstrieren. Bei einem Verlust der Rezeptorexpression liegt das mediane Überleben bei 8,8 Jahren. Dagegen liegt das mediane Überleben bei einer Progesteronrezeptorpersistenz bei 11,35 Jahren. Wie zuvor bereits beschrieben ist der Progesteronrezeptorverlust mit einem kürzeren progressionsfreien und Gesamtüberleben assoziiert. Die Daten dieser Arbeit zeigen zusätzlich, dass sich bei einer Rezeptorkonversion zu einem progesteronrezeptorpositiven Tumor das mediane Überleben verlängert (13,9 Jahre). Liedtke et al konnten zeigen, dass Patientinnen mit einer Rezeptorkonversion im Rezidiv ein ähnlich schlechtes Überleben wie initial triple-negative Mammakarzinompatientinnen haben (61).

Die Frage ist nun, ob und wie Patientinnen mit einer Rezeptorkonversion behandelt werden sollten oder auch in diesem Kollektiv behandelt wurden. Diese Daten wurden in dieser Arbeit aufgrund der geringen Fallzahl nicht weiter ausgewertet. Aktuell ist die Datenlage unzureichend in Hinblick auf die Frage, ob eine Verbesserung des Überlebens erzielt werden kann, wenn die Therapie des Rezidivs auf dem Rezeptorstatus der Metastase basiert (83). Ein Problem liegt einerseits in der Unsicherheit der Validität des Ergebnisses an sich und in der Unsicherheit darin, ob das Rezidiv oder die unterschiedlichen Metastasen alle denselben Tumorzellen entspringen und somit ähneln.

Wu et al. haben post mortem den Rezeptorstatus der unterschiedlichen Metastasen mit dem Primärtumor von zehn an metastasiertem Mammakarzinom verstorbenen Patientinnen untersucht und eine breite Heterogenität zwischen dem Primärtumor und den unterschiedlichen Metastasen gefunden. Östrogen- und Progesteronrezeptoren waren in den Metastasen grundsätzlich herunterreguliert. Dies zeigt, dass die Therapie unter Umständen nicht immer den Primärtumor und die unterschiedlichen Metastasen gleichermaßen angreift und kann eine Erklärung von partiellem Therapieansprechen sein (59,93).

Das reduzierte Überleben eines primär rezeptorpositiven und im Rezidiv rezeptornegativen Tumors könnten darin liegen, dass das initiale Rezeptorergebnis falsch-positiv war und somit die Patientin zu Beginn bereits eigentlich eine schlechtere Prognose hatte oder dass das Ergebnis im Rezidiv

falsch-negativ war und der Patientin somit eine effektive Therapie verwehrt wurde (113).

Es ist ebenfalls unklar, ob Patientinnen, die im Verlauf eine Rezeptorkonversion entwickeln, nicht trotz einer Rezeptorkonversion hin zu einem im Rezidiv oder in der Metastase hormonrezeptornegativen oder HER2-neu negativen Tumor von der, wie bei Erstdiagnose applizierten, endokrinen oder anti-HER2-neu gerichteten Therapie profitieren würden. Das Problem liegt darin, dass die Tumorzellen sich an unterschiedlichen Metastasierungsorten auch unterschiedlichen Milieus anpassen müssen. Legt man nun das Therapieregime anhand einer Biopsie fest, ist trotzdem nicht bekannt, wie die Biologie einer anderen Metastase aussieht (114). Es müssten schließlich alle Metastasen biopsiert werden, um eine effektive Therapie auswählen zu können. Ein ähnliches Problem zeigte sich bei den zirkulierenden Tumorzellen. Häufig zeigen sie einen anderen Phänotyp als die Zellen, die letztendlich metastasieren (59,115).

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine retrospektive Auswertung der Daten des klinischen Krebsregisters von Unterfranken von 2078 initial hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientinnen in Bezug auf Rezeptorveränderungen im Rezidiv. Patientinnen mit Erstdiagnose (ED) zwischen 2000-2013 waren Teil der Analyse. In 196 Fällen lagen histologische Ergebnisse des ersten Rezidivs vor, sodass Befunde zum Rezeptorstatus im Primärtumor und in der Rezidivsituation verglichen werden konnten. Beobachtungsdaten lagen bis zum 31.12.2015 vor und der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 7,34 Jahren. Ziel der Analyse war es, die Häufigkeiten von Rezeptorveränderungen in der Region Unterfranken zu benennen, den Einfluss adjuvanter Therapien auf Rezeptorkonversionen und die Folgen auf das Gesamtüberleben zu untersuchen.

Von 196 Frauen mit histologischer Sicherung des Rezidivs entwickelten 57 Patientinnen eine Rezeptorveränderung, wovon am häufigsten - in 43 Fällen - Veränderungen im Progesteronrezeptor auftraten. 21 Frauen zeigten Veränderungen im Östrogenrezeptor. Der HER2-Rezeptorstatus veränderte sich in 15 Fällen. Dass sich das Rezidiv komplett zu einem hormonrezeptornegativen Tumor veränderte kam in 16 Fällen vor. 26 Frauen zeigten Veränderung sowohl im Hormonrezeptorstatus, als auch im HER2-Status.

Keinen Einfluss auf die Entstehung einer Rezeptorveränderung wurden für das Alter bei ED, den Menopausenstatus, das Grading bei ED, das TNM-Stadium oder den Ort des Rezidivs nachgewiesen. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem operativen Verfahren der Axilla mit einer Rezeptorveränderung im Allgemeinen und dem operativen Verfahren der Brust mit Veränderungen im HER2-Rezeptor. Bei Patientinnen mit axillärer LNE kam es häufiger zu einer Konversion eines Rezeptors (ob ER-, PgR-, HER2-Rezeptor einzeln oder alle zusammen) und bei Patientinnen nach Mastektomie häufiger zu Veränderungen im HER2-Rezeptor. In beiden Fällen wurden die axilläre LNE und die Mastektomie mehrheitlich bei mäßig oder schlecht

differenzierten Tumoren durchgeführt. Einen Zusammenhang zwischen dem Grading und der Rezeptorveränderung ließ sich jedoch nicht davon nachweisen. Für diese Zusammenhänge gibt es bislang wenig veröffentlichte Evidenz. Wie Tumorzellen gegen endokrine Therapien Resistenzen entwickeln, wird auf molekularbiologischer Ebene bereits erforscht, ist jedoch weiterhin nicht gänzlich verstanden. Welche Tumore also das höhere Potential einer Rezeptorveränderung aufweisen, kann noch nicht abschließend benannt werden.

Für die Einnahme einer endokrinen Therapie konnte ebenfalls kein Zusammenhang mit Rezeptorveränderungen belegt werden. Auch die Dauer einer endokrinen Therapie oder die Anzahl an verschiedenen endokrinen Therapeutika bis zur Rezidiventwicklung deutete nicht auf einen Zusammenhang mit einer Rezeptorveränderung hin. Lediglich konnte zwischen einer Tamoxifeneinnahme und einer Östrogenrezeptorpersistenz im Rezidiv ein Zusammenhang gezeigt werden ($p = 0,02$). Dieser Einfluss zeigte sich nicht für den Progesteron- oder HER2-Rezeptor.

Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie hatte ebenfalls eine Rezeptorpersistenz in allen Rezeptoren ($p = 0,08$) insbesondere jedoch im Östrogenrezeptor ($p = 0,01$) zur Folge. Insgesamt zeigte sich, dass eine Rezeptorveränderung, egal in welchem Rezeptor, zu einem schlechteren Gesamtüberleben führte, auch wenn diese Ergebnisse keine Signifikanz erreichten.

Die Zusammenhänge zwischen endokriner Therapie oder Chemotherapie und Rezeptorpersistenz sind in der Literatur wenig beschrieben und geben Anlass zu weiteren Untersuchungen. Welche Tumorbiologie häufiger Rezeptorveränderungen entwickelt ist ebenfalls nicht bekannt und da die publizierten Studien hierzu meist nur über kleine Fallzahlen berichten, sind weitere, groß angelegte, prospektive Studien zum besseren Verständnis nötig. Außerdem gilt es weiter in Erfahrung zu bringen, inwieweit bei einer Rezeptorveränderung eine therapeutische Konsequenz Einfluss auf das Überleben hat. Dennoch ist nicht suffizient untersucht, ob Patientinnen, deren

Therapieregime bei einer Rezeptorveränderung auf der Histologie des Rezidivs basiert, ein längeres progressionsfreies Überleben oder gar Gesamtüberleben haben.

7. Literaturverzeichnis

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65(1):5–29.
2. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 10.12.2019). 3.14 Brustdrüse. :abgerufen am 10.12.2019.
3. Backe J. Brustkrebs beim Mann. *Deutsches Ärzteblatt*. 2002;99(April):1168–72.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologi>.
5. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, Vecchia CL, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Annals of Oncology*. 2012;(23):1044–52.
6. Jones A. Reduction in mortality from breast cancer. *BMJ*. 2005;330(January):205–6.
7. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353:1784–92.
8. Haberland J, Wolf U, Barnes B, Bertz J, Dahm S, Laudi A, et al. Kurzfristige Prognosen der Krebsmortalität in Deutschland bis 2015. *UMID Umwelt und Mensch- Informationsdienst*. 2012;(3):16–23.
9. Kreienberg, Möbus, Jonat K. *Mammakarzinom Interdisziplinär*. 2010.
10. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html (abgerufen am 10.12.2018).
11. (EBCTCG) EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;365(5):1687–717.
12. Bozorgi A, Khazaei M, Khazaei MR. Breast Cancer New Findings on Breast Cancer Stem Cells: A Review. *Journal of Breast Cancer*. 2015;18(4):303–12.

13. Mastro LD, Clavarezza M, Venturini M. Reducing the risk of distant metastases in breast cancer patients : Role of aromatase inhibitors. *Cancer Treatment Reviews*. 2007;33:681–7.
14. Solomayer E, Diel IJ, Meyberg GC, Gollan C, Bastert G. Metastatic breast cancer : clinical course , prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2000;59:271–8.
15. Stewart BW, Kleihues P. *World Cancer Report*.
16. Lakhani SR et al. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 2012. p. Lyon: IARC Press.
17. Brierley, J., Gospodarowicz, M.K., Wittekind CH. *TNM classification of malignant tumours*. In: Eighth edition. 2017.
18. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Molecular Oncology* [Internet]. 2010;5(1):5–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2010.11.003>
19. Kim H, Cho J, Kwon SY, Kang SH. Biologic subtype is a more important prognostic factor than nodal involvement in patients with stages I and II breast carcinoma. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2016;901(1):1–9.
20. Perou CM, Sùrlie T, Eisen MB, Rijn MVD, Jeffreyk SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(8):747–52.
21. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, Dellapasqua S, et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Research*. 2014;16(3):1–9.
22. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Panel HS. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*. 2013;24:2206–23.
23. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Thürlimann B, et al. Tailoring therapies — improving the management of early breast cancer : St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology*. 2015;26:1533–46.
24. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(10):736–50.

25. Azim HAJ, Michiels S, Zagouri F, Delolige S, Filipits M, Namer M, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Annals of Oncology*. 2013;24:647–54.
26. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred CD, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*. 2010;28(16):2784–95.
27. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Sentinel Lymph Node Dissection With and Without Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2011;305(6):569–75.
28. Boniface JD, Frisell J, Andersson Y, Bergkvist L, Ahlgren J, Rydén L, et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. *BMC Cancer*. 2017;17(379):Published online 2017 May 26. doi: 10.1186/s12885–.
29. Giuliano AE, Ballman KV, Mccall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA*. 2017;318(10):918–26.
30. Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, Loibl S, Hartmann S, Wolter K, et al. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1–2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel- Mamma (INSEMA) Trial. *Geburtsh Frauenheilk*. 2017;77:149–57.
31. Gentilini O, Botteri E, Dadda P, Sangalli C, Boccardo C, Peradze N, et al. Physical function of the upper limb after breast cancer surgery. Results from the SOUND (Sentinel node vs . Observation after axillary Ultra-souND) trial. *European Journal of Surgical Oncology [Internet]*. 2016;42(5):685–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.01.020>
32. (EBCTCG) EBCTCG. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;366:2087–106.

33. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. 2013;381:805–16.
34. Gnant M, Steger G, Greil R, Fitzal F, Mlineritsch B, Manfredda D, et al. Abstract GS3-01: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. *Cancer Research*. 2018 Feb 15;78(4):GS3–01.
35. AGO e.V. in der DGGG e.V. D e. V. Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Aile_aktuellen_Empfehlungen.pdf abgerufen am 20.04.2019. 2015;
36. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson EN, Gelmon EK, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor – Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal Of Clinical Oncology*. 2014;32(21):2255–70.
37. Davies, C., Pan, H., Godwin, J., Gray, R., Arriagada, R., Raina, V., Abraham, M., Medeiros Alencar, V. H., Badran, A., Bonfill, X., Bradbury, J., Clarke, M., Collins, R., Davis, S. R., Delmestri, A., Forbes, J. F., Haddad, P., Hou, M. F., Inbar, M., Khaled, H., Kielanowska, J., Kwan, W. H., Mathew, B. S., Mittra, I., Müller, B., Nicolucci, A., Peralta, O., Pernas, F., Petruzella, L., Pienkowski, T., Radhika, R., Rajan, B., Rubach, M. T., Tort, S., Urrútia, G., Valentini, M., Wang, Y., Peto R. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. 2013;381(9869):805–16.
38. Miller E, Lee HJ, Lulla A, Hernandez L, Gokare P, Lim B. Current treatment of early breast cancer : adjuvant and neoadjuvant therapy. *F1000Research*. 2014;3(198):1–14.
39. Howell A. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years ' adjuvant treatment for breast cancer. *The Lancet*. 2005;365(January):60–2.
40. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncology [Internet]*. 2010;11(12):1135–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70257-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70257-6)

41. (EBCTCG) EBCTCG. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer : patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386:1341–52.
42. Chlebowski RT, Pan K, Col NF. Ovarian suppression in combination endocrine adjuvant therapy in premenopausal women with early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* [Internet]. 2017;161(2):185–90. Available from: "<http://dx.doi.org/10.1007/s10549-016-4024-4>
43. Hackshaw A, Baum M, Fornander T, Nordenskjold B, Nicolucci A, Monson K, et al. Long-term Effectiveness of Adjuvant Goserelin in Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:341–9.
44. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, Giermek J, Martin M, Jasiowka M, et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH). *Cancer Research* [Internet]. 2016 Feb 15;76(4 Supplement):S5–04. Available from: http://cancerres.aacrjournals.org/content/76/4_Supplement/S5-04.abstract
45. Liu M, Mo Q-guo, Wei C-yuan, Qin Q-hong, Huang Z, He JIE. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Oncology Letters*. 2013;5:983–91.
46. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Marczyk E, Jasiowka M, Gronwald J, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014;147:401–5.
47. Collins DM, O'Donovan N, McGowan PM, O'Sullivan F, Duffy MJ, Crown J. Trastuzumab induces antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) in HER-2-non-amplified breast cancer cell lines. *Annals of Oncology* [Internet]. 2011 Nov 5;23(7):1788–95. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr484>
48. Petrelli F, Barni S. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Medical Oncology*. 2012;29(2):503–10.
49. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CEJ, Ewer M, Keefe D. Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel , With or Without Trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive , Human

- Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Overexpressing Breast. *Journal Of Clinical Oncology*. 2005;23(31):7811–9.
50. Minckwitz G von, Procter M, Azambuja E de, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122–31.
 51. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of Oncology*. 2013;71(3):299–303.
 52. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-hyuck, Tseng L-ming, Liu M-ching, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncology*. 2016;17(6):791–800.
 53. Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien Diagnostik und Therapie https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Ale_aktuellen_Empfehlungen.pdf, abgerufen am 21.04.2019.
 54. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galv P, Gaba L, Díez M, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*. 2015;24:26–35.
 55. Matuschek C, Bölke E, Roth SL, Orth K, Lang I, Bojar H, et al. Long-term outcome after neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer and predictive factors for a pathologic complete remission. *Strahlentherapie und Onkologie [Internet]*. 2012;188(9):777–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-012-0162-8>
 56. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology [Internet]*. 2012;19(5):1508–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-2108-2>
 57. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/chapter/Recommendations#diagnosis-and-assessment>, abgerufen am 10.12.2018.

58. Amir E, Clemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: Pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treatment Reviews* [Internet]. 2012;38(6):708–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.11.006>
59. Vignot S, Besse B, André F, Spano J-philippe, Soria J-charles. Discrepancies between primary tumor and metastasis: A literature review on clinically established biomarkers. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [Internet]. 2012;84(3):301–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.05.002>
60. Amir E, Miller N, Geddie W, Freedman O, Kassam F, Simmons C, et al. Prospective Study Evaluating the Impact of Tissue Confirmation of Metastatic Disease in Patients With Breast Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*. 2012;30(6):587–92.
61. Liedtke C, Broglio K, Moulder S, Hsu L, Kau S, Symmans WF, et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Annals of Oncology*. 2009;20:1953–8.
62. Simmons C, Miller N, Geddie W, Gianfelice D, Oldfield M, Dranitsaris G, et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Annals of Oncology*. 2009;20:1499–504.
63. Amir E, Clemons M. Should a biopsy be recommended to confirm metastatic disease in women with breast cancer? *The Lancet Oncology*. 2009;10(10):933–5.
64. Osborne CK, Schiff R, Duncan DL, Smith S. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011;(3):233–47.
65. Brodie A, Sabnis G. Adaptive changes result in activation of alternate signaling pathways and acquisition of resistance to aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2012;17(13):4208–13.
66. Ring A, Dowsett M. Mechanisms of tamoxifen resistance. *Endocrine-Related Cancer*. 2004;11:643–58.
67. Moy B, Goss PE. Estrogen Receptor Pathway: Resistance to Endocrine Therapy and New Therapeutic Approaches. *Molecular Pathways*. 2006;12(16):4790–3.
68. Cannita K, Coccolone V, Bruera G, Ficorella C, Ricevuto E. Endocrine resistance in breast cancer: biological mechanisms and clinical

implications to develop new treatment strategies. *Reviews in Oncology*. 2013;1(4):141–9.

69. Wright C, Nicholson S, Angus B, Sainsbury JRC, Farndon J, Cairns J, et al. Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer. *British Journal of Cancer*. 1992;65(September 1991):118–21.
70. Johnston SRD. Enhancing the Efficacy of Hormonal Agents with Selected Targeted Agents. *Clinical Breast Cancer* [Internet]. 2009;9:S28–S36. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152682091170684X>
71. Leary AF, Sirohi B, Johnston SRD. Clinical trials update: endocrine and biological therapy combinations in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2007;10:1–10.
72. Bella K, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Positive, Hormone Receptor – Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TAnDEM St. *Journal Of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5529–37.
73. Johnston S, Pippin J, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib Combined With Letrozole Versus Letrozole and Placebo As First-Line Therapy for Postmenopausal Hormone Receptor – Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5538–46.
74. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormon-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520–9.
75. Safra T, Kaufman B, Kadouri L, Efrat Ben-Baruch N, Ryvo L, Nisenbaum B, et al. Everolimus Plus Letrozole for Treatment of Patients With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer Progressing on Endocrine Therapy: An Open-label, Phase II Trial. *Clinic Breast Cancer*. 2017;18(2):197–203.
76. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncology* [Internet]. 2015;16(1):25–35. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3)

77. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment* [Internet]. 2019;174(3):719–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>
78. Fisher R, Pusztai L, Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2013;108(3):479–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.581>
79. Nowell PC. The Clonal Evolution of Tumor Cell Populations. *Science*. 1976;194:23–8.
80. http://www.krebsregister-bayern.de/about_bkr_d.html(abgerufen am 18.12.2018).
81. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet*. 2006;367:595–604.
82. Gómez-raposo C, Tévar FZ, Moyano MS, Gómez ML, Casado E. Male breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2010;36:451–7.
83. Schrijver WAME, Suijkerbuijk KPM, Gils CHV, Wall EVD, Moelans CB, Diest PJV. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI*. 2018;110(March):1–13.
84. Turner NH, Leo AD. HER2 discordance between primary and metastatic breast cancer: Assessing the clinical impact. *Cancer Treatment Reviews* [Internet]. 2013;39(8):947–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.05.003>
85. Sauter G, Lee J, Bartlett JMS, Slamon DJ, Press MF. Guidelines for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing: Biologic and Methodologic Considerations. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2009 Feb 9;27(8):1323–33. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.8197>
86. Niikura N, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Kawai M, Anan K, et al. Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21 755 patients from the Japanese breast cancer registry. *Annals of Oncology*. 2016;27:480–7.
87. Giersiepen K, Heitmann C, Janhsen K, Lange C. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 25. 2005.

88. Robert-Koch-Institute R. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile (geladen am 09.01.2019).
89. Lorusso G, Rüegg C. New insights into the mechanisms of organ-specific breast cancer metastasis. *Seminars in Cancer Biology* [Internet]. 2012;22(3):226–33. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2012.03.007>
90. Jögi A, Vaapil M, Johansson M, Pählman S. Cancer cell differentiation heterogeneity and aggressive behavior in solid tumors. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2012;117:217–24.
91. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell*. 2011;147(2):275–92.
92. Paget S. Distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet*. 1888;(133):571–3.
93. Wu JM, Fackler MJ, Halushka MK, Molavi DW, Evangeline M, Teo WW, et al. Heterogeneity of Breast Cancer Metastases: Comparison of Therapeutic Target Expression and Promoter Methylation Between Primary Tumors and Their Multifocal Metastases. *Clin Cancer Res*. 2008;14(7):1938–46.
94. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA, et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Research* [Internet]. 2010;12(6):R92. Available from: <http://breast-cancer-research.com/content/12/6/R92>
95. Heitz F, Barinoff J, du Bois O, Hils R, Fisseler-Eckhoff A, Harter P, et al. Differences in the Receptor Status between Primary and Recurrent Breast Cancer – The Frequency of and the Reasons for Discordance. *Oncology*. 2013;84:319–25.
96. Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. Clinically Used Breast Cancer Markers Such As Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Are Unstable Throughout Tumor Progression. *Journal Of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2601–8.
97. Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, Bagnardi V, Viale G, Curigliano G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2014;50:277–89.

98. Brankovic-Magic M, Jankovic R, Neskovic-Konstantinovic Z, Nikolic-Vukosavljevic D. Progesterone receptor status of breast cancer metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002;128:55–60.
99. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of Progesterone Receptor Loss in Breast Cancer and Its Implications for Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7721–35.
100. Davis B, Zava D, Locher G, Goldhirsch A, Hartmann W. Receptor heterogeneity of human breast cancer as measured by multiple intratumoral assays of estrogen and progesterone receptor. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1984;20(3):375–82.
101. Clarke R, Dickson R, Brüner N. The process of malignant progression in human breast cancer. *Annals of Oncology*. 1990;1(6):401–7.
102. Li B, Byskosh A, Molteni A, Duda R. Estrogen and progesterone receptor concordance between primary and recurrent breast cancer. *J Surg Oncol*. 1994;57(2):71–7.
103. Aurilio G, Monfardini L, Rizzo S, Sciandivasci A, Preda L, Bagnardi V, et al. Discordant hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status in bone metastases compared to primary breast cancer. *Acta Oncologica*. 2013;52(8):1649–56.
104. Timmer M, Werner J-michael, Röhn G, Ortmann M, Blau T, Cramer C, et al. Discordance and Conversion Rates of Progesterone-, Estrogen-, and HER2/neu-Receptor Status in Primary Breast Cancer and Brain Metastasis Mainly Triggered by Hormone Therapy. *Anticancer Research*. 2017;37(9):4859–65.
105. Fuqua SAW, Cui Y, Lee AV, Osborne CK, Horwitz KB. Insights Into the Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2005 Feb 1;23(4):931–2. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.152>
106. Schiff R, Suleiman AM, Shou J, Bharwani L, Arpino G, Rimawi M, et al. Advanced concepts in estrogen receptor biology and breast cancer endocrine resistance: implicated role of growth factor signaling and estrogen receptor coregulators. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56(1):10–20.
107. Arpino G, Weiss H, Lee AV, Schiff R, Placido SD, Osborne CK, et al. Estrogen Receptor – Positive, Progesterone Receptor – Negative Breast Cancer: Association With Growth Factor Receptor Expression and Tamoxifen Resistance. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(17):1254–61.

108. Schrijver WAME, Schuurman K, Rossum AV, Peeters T, Hoeve NT, Zwart W, et al. Loss of steroid hormone receptors is common in malignant pleural and peritoneal effusions of breast cancer patients treated with endocrine therapy. *Oncotarget*. 2017;8(33):55550–61.
109. Simon R, Nocito A, Hübscher T, Bucher C, Torhorst J, Schraml P, et al. Patterns of her-2/neu amplification and overexpression in primary and metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(15):1141–6.
110. Cheok PY, Tan PH, Idirisinghe PKA, Thike AA, Fook-Chong S, Lui PC-W, et al. Hormone Receptor and c-ERBB2 Status in Distant Metastatic and Locally Recurrent Breast Cancer: Pathologic Correlations and Clinical Significance. *American Journal of Clinical Pathology* [Internet]. 2010 Jan 3;133(3):416–29. Available from: <https://doi.org/10.1309/AJCPJ57FLLJRXKPV>
111. Guarneri V, Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, Omarini C, Ficarra G, et al. Loss of HER2 positivity and prognosis after neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer patients. *Annals of Oncology*. 2013;24:2990–4.
112. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, Ficarra G, Bettelli S, Dominici M, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-Institution analysis. *Annals of Oncology*. 2013;24(1):101–8.
113. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *The Oncologist*. 2010;15:1164–8.
114. Hoefnagel LDC, Vijver MJVD, Slooten H-jan V, Wesseling P, Wesseling J, Westenend PJ, et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Research* [Internet]. 2010;12(5):R75. Available from: <http://breast-cancer-research.com/content/12/5/R75>
115. Kozłowski J, Kozłowska A, Kocki J. Breast cancer metastasis – insight into selected molecular mechanisms of the phenomenon. *Postepy Hig Med Dosw* (online). 2015;(69):447–51.

8. Danksagung

Zunächst möchte ich an dieser Stelle allen danken, die zum guten Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Wöckel danke ich für die Möglichkeit meine Doktorarbeit an seiner Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe durchführen zu dürfen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Sebastian Häusler möchte ich für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas, die Möglichkeit diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen und für die zügige Korrektur meiner Dissertationsarbeit danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Tanja Stüber für die umfangreiche Hilfe, von der Auswahl des Themas, über die tägliche Betreuung während der Datenanalyse, bis hin zur Beratung beim Anfertigen dieser Arbeit. Ihre Unterstützung hat in erheblichem Maße zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Uwe Mäder bedanken, der die Datenanalyse ermöglicht hat und mir stets bei statistischen Fragestellungen beratend zur Seite stand.

Ganz besonders möchte ich zuletzt auch meinen Eltern, Debra und Gerhard Weiß danken, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und die mich stets bestärkt und motiviert haben, diese Arbeit fertigzustellen.