

Diplomarbeit

**Intrinsische Subtypen und Prognose des primär
metastasierten Mammakarzinoms: Eine
retrospektive und monozentrische Studie**

eingereicht von

Carina Krappinger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Onkologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. rer. nat. Nadia Dandachi

Univ.Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med.univ.et scient.med. Marija Balic

Graz, 30. Jänner 2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 30. Jänner 2025

Carina Krappinger eh.

Danksagungen

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. rer. nat. Nadia Dandachi für ihre wertvolle Unterstützung und ihre Geduld während der gesamten Bearbeitungszeit. Ihre Expertise und stetige Begleitung, insbesondere bei der Analyse der Daten, haben maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen. Darüber hinaus bedanke ich mich bei Univ. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Marija Balic, deren Fachwissen und Ratschläge mir stets eine wichtige Orientierungshilfe waren.

Zusammenfassung in Deutsch

Einleitung: Das primär metastasierte Mammakarzinom ist eine heterogene Erkrankung mit verschiedenen intrinsischen Subtypen, die durch Biomarker wie Hormonrezeptorstatus, HER2-Status und Ki-67-Expression definiert werden. Diese Biomarker beeinflussen sowohl die Prognose als auch die Therapieentscheidungen. Ziel dieser Arbeit war es, die Charakteristika der Patient:innen, intrinsische Subtypen sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) der Patient:innen mit primär metastasierten Mammakarzinom an der Klinischen Abteilung für Onkologie des LKH Graz zu analysieren. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen intrinsischen Subtypen, Metastasenlokalisation und Therapieformen untersucht.

Methoden: In diese retrospektive Studie wurden 273 Patient:innen mit primär metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, die zwischen 2006 und 2023 an der Klinischen Abteilung für Onkologie behandelt wurden. Demographische, klinische und pathologische Daten wurden aus dem elektronischen Patientendatensystem („openMedocs“) extrahiert und die erhobenen Daten wurden in die „RedCap“-Datenbank übertragen. Die Subtypisierung erfolgte basierend auf Hormonrezeptorstatus, HER2-Status und Ki-67. Für das PFS und OS wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und die Unterschiede zwischen Subtypen und Therapiegruppen wurden mittels Log-Rank-Test analysiert.

Ergebnisse: Die Mehrheit der Patient:innen war weiblich (97,1%) mit einem Medianalter von 66 Jahren bei Diagnosestellung. Die häufigsten Subtypen waren Luminal A (40,5 %), Luminal B (22,7 %), HER2+/HR+ (12,8 %), HER2-positiv (9,5 %) und Triple-negativ (14,5 %). Die Metastasenlokalisationen variierten je nach Subtyp: Luminal A und Luminal B metastasierten bevorzugt in die Knochen (58,3 % bzw. 63,1 %), HER2-positive Tumoren häufiger in die Leber (HER2+/HR+: 45,2 %, HER2-positiv: 60,9 %), und Triple-negative Tumoren in die Lunge (40,0 %). Das OS zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Subtypen ($p < 0,001$). Patient:innen mit Luminal A Tumoren hatten das längste mediane OS mit 40,7 Monaten, gefolgt von Luminal B mit 37,2 Monaten, HER2+/HR+ mit 26,3 Monaten, HER2-positiven Tumoren mit 19,0 Monaten und Triple-negativen Tumoren mit 12,7 Monaten. Das

PFS war ebenfalls abhängig von Subtyp und der Therapie. Bei hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Tumoren zeigte die Kombination aus Hormontherapie und Palbociclib in der Erstlinientherapie ein medianes PFS von 20 Monaten im Vergleich zur alleinigen Hormontherapie mit 13 Monaten, ohne statistische Signifikanz ($p=0,137$). Bei hormonrezeptorpositiven, HER2-positiven Tumoren zeigte die Kombination aus Hormontherapie, HER2-gerichteter Therapie und Chemotherapie ein längeres medianes PFS im Vergleich zur Kombination aus Hormontherapie und HER2-gerichteter Therapie. Triple-negative Tumoren wiesen, unabhängig von der Therapie, in der Erstlinientherapie ein medianes PFS von 5 Monaten und in der Zweitlinientherapie von 9,25 Monaten auf.

Diskussion: Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die subtypspezifischen Unterschiede in der Prognose und im Ansprechen auf unterschiedliche Therapieansätze bei primär metastasiertem Mammakarzinom. Die Analyse zeigt, dass Patient:innen mit hormonrezeptorpositiven Subtypen ein deutlich längeres Gesamtüberleben aufweisen als jene mit Triple-negativen oder HER2-positiven Subtypen. Diese Unterschiede unterstreichen die zentrale Bedeutung von molekularen Merkmalen wie Hormonrezeptor- und HER2-Status für die Therapieentscheidung und Prognoseabschätzung. Zukünftige Studien zielen darauf ab, Therapien weiter an diese biologischen Charakteristika anzupassen und gleichzeitig neue Angriffspunkte für innovative Behandlungsmöglichkeiten zu identifizieren.

Abstract in English

Introduction: Primary metastatic breast cancer is a heterogeneous disease with different intrinsic subtypes defined by biomarkers such as hormone receptor status, HER2 status and Ki-67 expression. These biomarkers influence both prognosis and treatment decisions. The aim of this study was to analyze the characteristics of patients, the distribution of biomarkers and intrinsic subtypes as well as progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) at the Clinical Department of Oncology at Graz University Hospital. In addition, the relationship between intrinsic subtypes, metastasis localization and forms of therapy was investigated.

Methods: This retrospective study included 273 patients with primary metastatic breast cancer who were treated at the Clinical Department of Oncology between 2006 and 2023. Demographic, clinical and pathological data were extracted from the electronic patient record system (“openMedocs”) and the collected data were transferred to the “RedCap” database. Subtyping was based on hormone receptor status, HER2 status and Ki-67. Kaplan-Meier curves were generated for PFS and OS and the differences between subtypes and treatment groups were analyzed using a log-rank test.

Results: The majority of patients were female (97.1%) with a median age of 66 years at diagnosis. The most common subtypes were Luminal A (40.5%), Luminal B (22.7%), HER2+/HR+ (12.8%), HER2-positive (9.5%), and triple-negative (14.5%). Metastatic sites varied by subtype: Luminal A and Luminal B subtypes predominantly metastasized to the bone (58.3% and 63.1%), HER2-positive tumors more frequently to the liver (HER2+/HR+: 45.2%, HER2-positive: 60.9%), and triple-negative tumors to the lungs (40.0%). OS showed significant differences between subtypes ($p < 0.001$). Patients with Luminal A tumors had the longest median OS at 40.7 months, followed by Luminal B at 37.2 months, HER2+/HR+ at 26.3 months, HER2-positive tumors at 19.0 months, and triple-negative tumors at 12.7 months. PFS was also dependent on subtype and treatment. Among hormone receptor-positive, HER2-negative tumors, the combination of hormone therapy and palbociclib in first-line therapy achieved a median PFS of 20 months compared to 13 months with hormone therapy alone, without statistical significance ($p = 0.137$).

For hormone receptor-positive, HER2-positive tumors, the combination of hormone therapy, HER2-targeted therapy, and chemotherapy resulted in a longer median PFS compared to hormone therapy and HER2-targeted therapy alone. Triple-negative tumors showed a median PFS of 5 months in first-line therapy and 9.25 months in second-line therapy, regardless of the treatment regimen.

Discussion: The results of this study confirm the subtype-specific differences in prognosis and response to different treatment approaches in primary metastatic breast cancer. The analysis shows that patients with hormone receptor-positive subtypes have a significantly longer survival than those with triple-negative or HER2-positive subtypes. These differences underline the central importance of molecular characteristics such as hormone receptor and HER2 status as well as Ki-67 for treatment decisions and prognosis assessment. Future studies aim to further adapt therapies to these biological characteristics and at the same time identify new targets for innovative treatment options.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	1
Zusammenfassung in Deutsch	2
Abstract in Englisch.....	4
Inhaltsverzeichnis.....	6
Abkürzungen und deren Erklärung.....	8
Abbildungsverzeichnis.....	10
Tabellenverzeichnis.....	12
1 Einleitung.....	13
1.1 Allgemeines.....	13
1.2 Einteilung	13
1.2.1 Carcinoma in situ	14
1.2.2 Invasives Mammakarzinom.....	14
1.3 Das metastasierte Mammakarzinom.....	21
1.3.1 Definition und Epidemiologie.....	21
1.3.2 Pathophysiologie der Metastasierung	21
1.3.3 Symptome und Diagnose.....	22
1.3.4 Therapiemöglichkeiten	23
1.3.5 Risikofaktoren und Prognose	24
1.4 Molekulare Merkmale und genetische Veränderungen	25
1.4.1 Hormonrezeptoren	25
1.4.2 HER2	26
1.4.3 Ki-67	27
1.5 Intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms	27
1.5.1 Definition und Einteilung	27
1.6 Klinische Bedeutung der Subtypen	29
1.6.1 Prognose und Überlebensrate	29
1.6.2 Metastasierung	30
1.6.3 Relevanz für die Therapieentscheidung.....	30
2 Material und Methoden.....	35
2.1 Studienaufbau und Patient:innenkollektiv	35
2.2 Kernfragen	36

2.3	Statistische Auswertung.....	37
3	Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen	39
3.1	Charakteristika der Studienpopulation	39
3.2	Rezeptorstatus, Ki-67 und intrinsische Subtypen.....	40
3.3	Metastasenlokalisierung.....	45
3.4	Therapie.....	46
3.5	Überlebensanalyse	49
3.5.1	Overall Survival.....	49
3.5.2	Progression Free Survival.....	50
4	Diskussion.....	58
4.1	Interpretation der Ergebnisse.....	58
4.1.1	Demografische Merkmale der Studienpopulation	58
4.1.2	Verteilung der intrinsischen Subtypen.....	58
4.1.3	Metastasenlokalisierung in Bezug auf den Subtyp.....	59
4.1.4	Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben	60
4.2	Limitationen	63
4.3	Ausblick.....	65
	Literaturverzeichnis	67

Abkürzungen und deren Erklärung

ACR	American College of Radiology
ADCs	Antikörper-Wirkstoff-Konjugate ADCs
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BMI	Body Mass Index
BRCA1	Breast Cancer gene 1, Breast cancer related antigen 1
BRCA2	Breast Cancer gene 2, Breast cancer related antigen 2
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CDK4/6	Cyclin-dependent kinases 4 and 6
CT	Computertomografie
CTSs	zirkulierende Tumorzellen
ctDNA	zirkulierende Tumor-DNA
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DNA	Desoxyribonucleinsäure
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszent in situ Hybridisierung
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
HER2	Human epidermal growth factor receptor-2
HR	Hormonrezeptor
IHC	Immunhistochemie
ILC	Invasives lobuläres Carcinom
ILC	Invasives lobuläres Karzinom
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Proliferationsmarker
LKH	Landeskrankenhaus
MRT	Magnetresonanztomografie
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NOS	Invasives duktales Karzinom „nicht näher bezeichnet“ (Not Otherwise Specified)
NST	Invasives Karzinom ohne speziellen Typ (No Special Type)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase

PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomography Computertompgraphie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PR	Progesteronrezeptor
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B
RB	Retinoblastoma Protein
REDCap	Research Electronic Data Capture
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
TP53	Tumor Protein 53
uPA	Urokinase-Type Plasminogen Activator
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der eingeschlossenen Patient:innen	35
Abbildung 2: Geschlechterverteilung der am primär metastasierten Mammakarzinoms erkrankten Patient:innen	39
Abbildung 3: Altersverteilung der am primär metastasierten Mammakarzinoms erkrankten Patient:innen.....	40
Abbildung 4: Verteilung der Expression von Östrogen-, Progesteron- und HER2- Rezeptor des primär metastasierten Mammakarzinoms nach Immunhistochemie	41
Abbildung 5: Verteilung der HER2-Expression und -Amplifikation des primär metastasierten Mammakarzinoms nach Immunhistochemie und Fluoreszenz-in- situ-Hybridisierung.....	42
Abbildung 6: Verteilung der intrinsischen Subtypen des primär metastasierten Mammakarzinoms nach Immunhistochemie	42
Abbildung 7: Alternative Einteilung der intrinsischen Subtypen ohne Hinzunahme von Ki-67	44
Abbildung 8: Metastasenlokalisation des primär metastasierten Mammakarzinoms nach den intrinsischen Subtypen.....	45
Abbildung 9: Vergleich des Gesamtüberleben (Overall Survival) nach intrinsischen Subtypen mit Kaplan-Meier-Analyse	50
Abbildung 10: Vergleich progressionsfreies Überleben (PFS) bei Luminal Subtyp unter Therapie mit Letrozole vs. Letrozole+Palbociclib als Erstlinientherapie mit Kaplan-Meier-Analyse	51
Abbildung 11: Vergleich progressionsfreies Überleben (PFS) bei Luminal Subtyp unter Therapie mit Fulvestrant vs. Tamoxifen als Zweitlinientherapie mit Kaplan- Meier-Analyse	52
Abbildung 12: Progressionsfreies Überleben (PFS) des Luminal Subtyps unabhängig von der Zweitlinientherapie mit Kaplan-Meier-Analyse	53
Abbildung 13: Vergleich progressionsfreies Überleben (PFS) bei HER2+/-HR+ (Luminal) und HER2-positiven Subtypen unter Chemotherapie, HER2-gerichteter Therapie und Hormontherapie in der Erstlinientherapie mit Kaplan-Meier-Analyse	55

Abbildung 14: Progressionsfreies Überleben (PFS) des Triple-negativen unabhängig von der Erstlinientherapie mit Kaplan-Meier-Analyse	56
Abbildung 15: Progressionsfreies Überleben (PFS) des Triple-negativen unabhängig von der Zweitlinientherapie mit Kaplan-Meier-Analyse	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Biomarker und intrinsischen Subtypen in der Gesamtkohorte (N=273).....	43
Tabelle 2: Alternative Einteilung der intrinsischen Subtypen.....	44
Tabelle 3: Erstlinientherapie nach intrinsischen Subtypen	47
Tabelle 4: Zweitlinientherapie nach intrinsischen Subtypen	49

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Das Mammakarzinom ist in Österreich die häufigste Krebserkrankung der Frau und auch für die meisten krebsbedingten Todesfälle verantwortlich.(1) Die betroffenen Patient:innen versterben meist nicht am primären Mammakarzinom selbst, sondern an den Folgen der Metastasierung. Aufgrund der Einführung des Mammographie-Screenings sowie den therapeutischen Fortschritten ist die Inzidenz von Brustkrebs in fortgeschrittenen Stadien gesunken. (2) Gleichzeitig metastasieren dadurch weniger Patient:innen nach der Erstdiagnose im Verlauf ihrer Erkrankung. Die Inzidenz des primär metastasierten Mammakarzinoms, also Brustkrebs, bei dem bereits bei der Diagnosestellung Metastasen nachweisbar sind, bleibt jedoch weitgehend stabil bei etwa 5% (3) Aufgrund der abnehmenden Zahl sekundärer Metastasen wächst jedoch der relative Anteil der primär metastasierten Fälle an den metastasierten Mammakarzinomen insgesamt. Therapeutische Entwicklungen in den letzten Jahren haben die Überlebenschancen für Patient:innen mit primär metastasiertem Mammakarzinom deutlich verbessert. (4,5) Neben dem Krankheitsstadium spielen auch molekulare und genetische Eigenschaften des Tumors eine entscheidende Rolle. In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Einteilung von Brustkrebs in vier molekulare Subtypen etabliert. Diese Subtypen, die als Luminal A, Luminal B, HER2-positiv und Triple-negativ bekannt sind, sind nicht nur für den Krankheitsverlauf, sondern auch für die Wahl der Therapie und somit auch für die Prognose von großer Bedeutung. (6)

1.2 Einteilung

Mammakarzinome werden in nicht-invasive und invasive Formen unterteilt. Zu den nicht-invasiven Karzinomen zählen das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS), bei denen die Tumorzellen die Basalmembran nicht durchbrechen. Invasive Mammakarzinome umfassen sowohl duktales als auch lobuläre Formen, wobei das invasive duktales Karzinom (IDC) den Großteil der Fälle ausmacht. Insgesamt stellen die invasiven Mammakarzinome mit einem Anteil von

85-95% den größten Teil aller Brustkrebsfälle dar, während nicht-invasive Formen mit 5-15% deutlich seltener vorkommen.(7)

1.2.1 Carcinoma in situ

Duktales Carcinoma in situ

Das DCIS ist eine Vorläuferläsion des invasiven duktales Mammakarzinoms und hat seinen Ursprung in den Milchgängen. Hierbei ist im Vergleich zum invasiven Karzinom die Basalmembran noch intakt. (8)

Es tritt häufig unizentrisch sowie multifokal auf. In der Mammographie zeigt sich klassischerweise eine Kalzifizierung. Nach histologischer Diagnose sollte eine vollständige chirurgische Exzision erfolgen. (9)

Lobuläres Carcinoma in situ

Lobulären Neoplasien umfassen sowohl das lobuläre Carcinoma in situ als auch die atypische lobuläre Hyperplasie. Sie treten häufig multifokal und bilateral auf. (10)

Die Diagnose eines lobulären Carcinoma in situ ist meist ein Zufallsbefund und stellt keine Indikation für eine chirurgische Exzision dar. Das Vorliegen einer lobulären Neoplasie erhöht jedoch das relative Risiko ein invasives Mammakarzinom zu entwickeln um das 5,4-12fache. (9)

1.2.2 Invasives Mammakarzinom

1.2.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

In Österreich ist das Mammakarzinom mit einem Anteil von 30% aller Tumorerkrankungen und mit 5682 Neuerkrankungen im Jahr 2019 die sowohl häufigste Krebserkrankung als auch die häufigste krebsbedingte Todesursache der Frau. Die Inzidenz liegt österreichweit bei 116,6 für Frauen und bei 1,6 für Männer. Somit stellen Frauen mit 98,9% aller Neuerkrankungen den größten Anteil dar. (1) Auch weltweit gesehen ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung bei Frauen mit 1,38 Millionen Neuerkrankungen und 458000 Todesfällen jährlich. (11)

Demzufolge ist das weibliche Geschlecht einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms. Außerdem nimmt die Häufigkeit des Auftretens mit steigendem Alter zu. Das Risiko zu erkranken, nimmt bis zum 50. Lebensjahr stetig zu und steigt nach der Menopause noch stärker an, bis es zwischen 70 und 75 Jahren einen Gipfel erreicht und danach wieder abnimmt. (12)

Weiters spielen Hormone, allen voran das Östrogen eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Mammakarzinoms. Eine frühe Menarche und eine späte Menopause sowie die Anwendung einer Hormonersatztherapie, erhöhen das Risiko zu erkranken. (12,13)

Auch eine positive Familienanamnese sowohl für Ovarialkrebs als auch für Brustkrebs sind wichtige Risikofaktoren. 10-30% der Brustkrebsfälle stehen in Zusammenhang mit hereditären Faktoren. (14) BRCA1- Mutationsträgerinnen haben ein Risiko von 72% und BRCA2-Mutationsträgerinnen von 69% vor dem 80. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken. Demgegenüber beträgt das Risiko der Allgemeinbevölkerung nur 12% bis zu diesem Alter zu erkranken. (15)

Eine hohe mammographische Dichte des Brustgewebes (>75%) steht ebenso im Zusammenhang mit einem höheren Risiko an Brustkrebs zu erkranken und verringert außerdem die Sensitivität einer Mammographie, wodurch die Früherkennung erschwert wird. (16)

Sowohl prä- als auch postmenopausale Frauen mit einem höheren BMI erkranken häufiger an Brustkrebs im Vergleich zu Frauen mit einem niedrigeren BMI. (17)

1.2.2.2 Klassifikation

Mammakarzinome gehen meist vom Gangepithel (duktal) oder von den Drüsenläppchen (lobulär) aus. (18) Der häufigste Brustkrebs-Typ mit 60–75% fällt in die Kategorie des invasiven Karzinoms ohne speziellen Typ (NST), früher als invasives duktales Karzinom "nicht näher bezeichnet" (NOS) klassifiziert. (19)

Das invasive lobuläre Karzinom macht 10-15% der invasiven Karzinome aus und tritt in 8-19% der Fälle multizentrisch oder bilateral auf. (19)

Patient:innen mit invasiv lobulärem Karzinom (ILC) zeigen in den ersten 5 Jahren nach der Diagnose eine etwas bessere Prognose als Patient:innen mit invasivem duktalem Karzinom (NST). Langfristig steigt jedoch das Risiko des invasiven

lobulären Karzinom (ILC) für späte Rückfälle und Tod, was dessen Langzeitprognose verschlechtert. (20)

Sowohl das invasive lobuläre Karzinom (ILC) als auch das invasive Karzinom ohne speziellen Typ (NST) können in die Knochen, das Gehirn, die Lunge und die Leber metastasieren. Allerdings breitet sich das invasive lobuläre Karzinom (ILC) zusätzlich auf den Magen-Darm-Trakt, das Urogenitalsystem, die Leptomeningen und das Peritoneum aus. (21)

1.2.2.3 Symptome und Diagnostik

Ein derber, tastbarer Knoten ist das Leitsymptom des Mammakarzinoms. Weitere Symptome, die auftreten können, sind unter anderem Hauteinziehungen, Orangenhaut, Mamillenretraktion, einseitige Sekretion sowie eine ekzematös veränderte Mamille. (7)

Die häufigste Lokalisation des Mammakarzinoms ist mit 55% der obere äußere Quadrant, gefolgt mit jeweils 15% vom oberen inneren Quadranten sowie der retroareolar Region. Etwa 10% der Fälle betreffen den unteren äußeren und 5% den unteren inneren Quadranten. (7)

Multizentrisches Wachstum, bei dem der Tumor in mehreren Bereichen der Brust auftritt, findet sich bei 5-25% der Mammakarzinome. Bei genauer Untersuchung der kontralateralen Brust können in 5-10% der Fälle gleichzeitig auftretende Zweitkarzinome gefunden werden, insbesondere wenn es sich ursprünglich um ein invasives lobuläres Karzinom handelte. (7)

Mammographie

Bei der Mammographie handelt es sich um eine Untersuchung, bei welcher das Brustgewebe mittels Röntgenstrahlen untersucht wird. Die Strahlung wird von verändertem Gewebe stärker absorbiert als von gesundem, da proliferative Läsionen eine höhere Zelldichte aufweisen. Außerdem gehen ein Drittel der Brustkrebsfälle mit Verkalkungen einher, wodurch die Röntgenstrahlen nahezu vollständig absorbiert werden und die Läsion dadurch am Röntgenbild sichtbar werden. (19)

Die Untersuchung wird sowohl als diagnostische Mammographie, als auch als Screeninguntersuchung zur frühzeitigen Erkennung von Brustkrebs eingesetzt. Die Sensitivität liegt je nach Dichte des Drüsenkörpers bei 85-90%. (7) Ab einem Alter von 45 Jahren empfiehlt die American Cancer Society die Durchführung eines Mammographie-Screenings, da die positiven Effekte Nebenwirkungen wie Strahlenbelastung und falsch positive Ergebnisse übersteigen. (22)

Auch in Österreich wird die Durchführung eines Mammographie-Screenings zwischen 45 bis 75 Jahre alle zwei Jahre empfohlen. (23)

Ein limitierender Faktor der Mammographie ist dichtes Drüsengewebe, da die Absorption der Röntgenstrahlen dort ähnlich mit der Absorption von proliferativen Läsionen ist und diese dadurch nicht voneinander unterschieden werden können. In diesem Fall können ergänzende Untersuchungen wie Sonographie oder MRT eingesetzt werden. (19)

Das Risiko, an einem fortgeschrittenen Mammakarzinom zu erkranken, lässt sich durch Mammographie-Screenings um 25% senken. (24) Außerdem kann je nach Altersgruppe und Tumorstadium die Mortalität um 18-28% reduziert werden. (25)

Die Beurteilung der Mammographiebilder erfolgt anhand der BI-RADS-Klassifikation, welche in sieben Kategorien (0-VI) unterteilt wird. Bei BI-RADS I handelt es sich um einen normalen Befund und bei BI-RADS VI um ein histologisch nachgewiesenes Karzinom. BI-RADS V sind Läsionen, welche die typischen radiologischen Merkmale für ein Mammakarzinom aufweisen. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Läsion tatsächlich maligne ist, liegt bei BI-RADS V zwischen 95 und 100%. (19)

Zusätzlich zur BI-RADS-Klassifikation sollte auch noch die Dichte des Gewebes mit einem ACR-Grad (American College of Radiology) von 1-4 angegeben werden. Ein ACR-Grad von 1 bedeutet eine gute Beurteilbarkeit des Gewebes in der Mammographie. Ab einem dichteren Drüsenkörper von ACR 3 oder 4 muss eine zusätzliche Sonographie aufgrund der schlechteren Beurteilbarkeit durchgeführt werden. (7)

Sonographie

Die Sonographie eignet sich als ergänzende Untersuchung bei Frauen mit mammographisch dichtem Brustgewebe, also ACR 3 und 4. (26) Jedoch hat sich

gezeigt, dass eine zusätzliche Durchführung einer Sonographie auch die Rate an Biopsien und Folgeuntersuchungen erhöht.(27)

MRT-Mammographie

Die MRT-Mammographie eignet sich ebenso wie die Sonographie bei Frauen ohne speziellen Risikofaktoren nur als Zusatzuntersuchung zur Mammographie und wird lediglich bei speziellen Indikationen eingesetzt.(28)

Bei Frauen mit einem hohen familiären Risiko und einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation konnte gezeigt werden, dass die Ergänzung der Mammographie durch die MRT die Sensitivität des Screenings signifikant erhöht. Das bedeutet, dass die MRT dazu beiträgt, mehr potenzielle Brustkrebsfälle zu erkennen. Allerdings geht die zusätzliche Durchführung eines MRT auch mit einer Verringerung der Spezifität einher. Durch die Kombination von Mammographie und MRT können auch vermehrt falsch positive Ergebnisse auftreten, bei welchen sich verdächtige Befunde später als nicht maligne herausstellen, was für die Betroffenen eine Belastung darstellen und auch zu vermehrten Biopsien führen kann. (29)

Biopsie

Die Durchführung einer Biopsie zur Abklärung von suspekten Läsionen ist ab einer BI-RADS IV-Kategorie empfohlen. Sie dient zum einen zur Diagnosesicherung und zum anderen zur Operations- und Therapieplanung. Die Verfahren, die hierfür zur Anwendung kommen, sind die Stanzbiopsie und die Vakuumbiopsie. Die Sensitivität dieser diagnostischen Untersuchung beträgt 92-98% und kann eine Spezifität von bis zu 100% erreichen. Es gilt jedoch zu beachten, dass sich die Tumorbiologie im Laufe der Therapie ändern kann, und somit im Verlauf weitere Biopsien sinnvoll sein können. (30)

Staging-Untersuchung

Bei der Diagnose eines Mammakarzinoms im Stadium II mit erhöhtem Risiko, in den Stadien III und IV sowie bei Verdacht auf Metastasierung sollte ein CT des Thorax und des Abdomen sowie eine Skelettszintigraphie zur Beurteilung des Ausmaßes der Erkrankung durchgeführt werden. (31)

Für das Staging von Karzinomen im Stadium I oder II ohne Symptome, die auf Metastasen hinweisen könnten, ist ein Thoraxröntgen und eine Blutkontrolle ausreichend. (22)

Zirkulierende Tumorzellen und Tumor-DNA

Hierbei handelt es sich um einzelne Krebszellen bzw. DNA-Stücke, die sich vom Tumor freigesetzt haben und im Blut nachgewiesen werden können. Die Anzahl der zirkulierenden Tumorzellen lässt auf die Prognose und die Wirksamkeit von Therapien rückschließen. Zirkulierende Tumor-DNA kann dabei helfen, Brustkrebs frühzeitig zu erkennen, da die DNA des Tumors schon nachweisbar ist, bevor Symptome auftreten. Des Weiteren dient sie zur Bestimmung des Rückfallrisikos und liefert Hinweise auf die Wirksamkeit der Therapien. (32)

1.2.2.4 Therapiemöglichkeiten

Beim nicht metastasierten primären Mammakarzinom ist eine kurative Therapie anzustreben. Hierbei ist die operative Therapie von zentraler Bedeutung. Das Verfahren der Wahl ist die brusterhaltende Therapie, insofern man einen freien Resektionsrand erreichen kann. Es wird empfohlen, nach der brusterhaltenden Therapie das Operationsareal mittels Radiotherapie zu behandeln. Dadurch konnte die Rate an Lokalrezidiven von über 40% auf unter 5% gesenkt werden. (19) Nur in Ausnahmefällen wie einer reduzierten Lebenserwartung kann von der adjuvanten Strahlentherapie abgesehen werden. (31) In 20-30% der Fälle ist eine brusterhaltende Operation nicht möglich und es muss eine Mastektomie durchgeführt werden. Indikationen für die Mastektomie sind Kontraindikationen zur Nachbestrahlung, das inflammatorische Mammakarzinom oder ein nicht freier Resektionsrand. (30)

Der Befall der axillären Lymphknoten muss obligat abgeklärt werden, da der Lymphknotenstatus zur Prognoseabschätzung, zur Klassifikation des Tumorstadiums und zur Therapieplanung herangezogen wird. Beim mehr als zwei befallenen Sentinel-Lymphknoten, klinisch oder sonographisch auffälligen Lymphknoten sowie bei durch Biopsie nachgewiesenen Befall der Lymphknoten, wird eine axilläre Lymphadenektomie empfohlen. (30)

Für die systemischen Therapie werden Zytostatika, Hormontherapien und monoklonale Antikörper eingesetzt. Diese werden sowohl präoperativ (neoadjuvant) also auch postoperativ (adjuvant) angewandt. (19)

Für Frauen mit lokal fortgeschrittenem, nicht operablem oder inflammatorischem Mammakarzinom ist die neoadjuvante systemische Therapie Behandlungsmethode der Wahl. Wenn eine Chemotherapie indiziert ist, kann sie sowohl vor als auch nach der Operation angewendet werden, da beide Ansätze ein vergleichbares Gesamtüberleben zeigen. Jedoch kann eine neoadjuvante Therapie dazu führen, dass eine höhere Rate an brusterhaltenden Behandlungen erreicht wird. Diese Wirkung zeigt sich besonders deutlich bei Karzinomen, die Hormonrezeptor-negativ sind. (19)

Als Chemotherapeutika kommen vor allem Antrazykline, Cyclophosphamid und Taxane zur Anwendung. (7) Die monoklonalen Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab werden bei HER2-positiven Mammakarzinomen eingesetzt. (30)

Eine zusätzliche Rolle spielt die Kombination von Chemotherapeutika wie Carboplatin mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab, vor allem für das Triple-negative Mammakarzinom. Die Kombinationstherapie führt zu einer signifikant höheren Rate eines pathologischen Komplettansprechens und einer geringeren Krankheitsprogression im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. (33)

Als endokrine Therapie steht prämenopausalen Frauen mit hormonrezeptor-positiven Karzinomen Tamoxifen zur Verfügung, während bei postmenopausalen Frauen zusätzlich Aromatasehemmer angewendet werden. (30) Des Weiteren soll bei prämenopausalen Frauen eine Ovarialsuppression erzielt werden, welche entweder durch GnRH-Analoga oder durch eine Ovariectomie erreicht werden kann. (31) Ein zusätzliches Medikament, das zur endokrinen Therapie eingesetzt werden kann, ist Fulvestrant. Es blockiert den Östrogenrezeptor und baut ihn ab, wodurch die Wirkung von Östrogen gehemmt wird. (34)

Des Weiteren spielen in der Behandlung von frühen endokrinen Karzinomen CDK4/6-Inhibitoren eine zunehmende Rolle. (35)

1.3 Das metastasierte Mammakarzinom

1.3.1 Definition und Epidemiologie

Beim primär metastasierten Mammakarzinom liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vor. Es handelt sich um eine fortgeschrittene Form von Brustkrebs, bei der sich der Krebs über das Lymphsystem oder das Blut auf andere Teile des Körpers ausgebreitet hat. Bei der Diagnosestellung sind bei etwa 5% der Mammakarzinome bereits Metastasen vorhanden. (36) Trotz der Einführung des Mammographie-Screenings und einer verbesserten adjuvanten Therapie, konnte die Inzidenz in den letzten Jahren nicht gesenkt werden. (3)

Im Gegensatz zum primär metastasierten Mammakarzinom entwickeln 20-30% der Patient:innen erst zu einem späteren Zeitpunkt Fernmetastasen. Hierbei spricht man dann von sekundär metastasiertem Brustkrebs. (37) Der Anteil des sekundär metastasierten Brustkrebses hat dank immer effizienterer systemischer Therapien in den letzten Jahren abgenommen.(5)

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des primär metastasierten Mammakarzinoms, beträgt 66 Jahre.

Die häufigste Lokalisation für Fernmetastasen sind die Knochen, denn ungefähr 70% der metastasierten Patient:innen weisen Knochenmetastasen auf. (38) Außerdem entwickeln 40-50% der Frauen mit metastasierten Brustkrebs Lebermetastasen und die Inzidenz von ZNS-Metastasen beträgt 10-16%. (39,40)

1.3.2 Pathophysiologie der Metastasierung

Krebszellen durchlaufen viele Schritte, um sich aus dem ursprünglichen Tumor zu lösen und in andere Organe zu gelangen. Der erste Schritt ist die Proliferation der Zellen, welche die Signale zur Zellteilung selbst erzeugen können oder die Signale von der Umgebung erhalten, um so der normalen Wachstumsregulation zu entkommen. Im Normalfall verhindern Tumorsuppressorgene wie RB und TP53 ein unkontrolliertes Zellwachstum. Krebszellen können diese Gene deaktivieren und umgehen so die Wachstumshemmung. Ein weiterer Schritt ist die Invasion, bei

welcher die Krebszellen Gewebegrenzen wie die Basalmembran durchbrechen und in Blutgefäße eindringen können, um sich dann in andere Organe anzusiedeln, also zu metastasieren. Dies geschieht durch den Verlust von Zelladhäsionsmolekülen wie E-Cadherin. Außerdem haben Krebszellen die Fähigkeit zur Umgehung der Apoptose. Telomere verringern sich normalerweise bei jeder Zellteilung, jedoch nicht bei Krebszellen, wodurch sich die Zellen beliebig oft weiter teilen können. Um das Tumorwachstum zu unterstützen, induzieren Krebszellen die Angiogenese, sodass die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen sichergestellt ist. Des Weiteren sind Krebszellen in der Lage, Signalwege zu verändern. (41,42) Diese Mechanismen variieren je nach Organ, in das die Krebszellen metastasieren. Zum Beispiel nutzen sie im Knochen lokale Signale, um zu überleben, während sie im Gehirn Schutzproteine freisetzen, um sich vor Angriffen des Immunsystems zu schützen. Die Fähigkeit zur Anpassung an das spezifische Umfeld jedes Organs ist entscheidend für den Erfolg der Metastasierung. (43)

1.3.3 Symptome und Diagnose

Die Symptome des metastasierten Mammakarzinoms hängen vor allem von der Lokalisation der Metastasen ab. Knochenmetastasen können zu Schmerzen, pathologische Frakturen, Hyperkalzämie sowie Rückenmarkskompressionen führen. (44)

Bei Lebermetastasen können Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Gewichtsverlust sowie Aszites auftreten. (39) Die meisten Hirnmetastasen äußern sich durch Symptome wie Kopfschmerzen, kognitive Beeinträchtigungen und Krampfanfälle. Nur etwa 15% der Patient:innen mit ZNS-Metastasen bleiben symptomlos. (40) Lungenmetastasen bleiben lange asymptomatisch und in nur 20% der Fälle zeigen sich Symptome wie Husten. (45)

Zur Diagnose der Metastasen gehören Anamnese und klinische Untersuchung, Blutuntersuchung, biochemische Tests sowie eine Bildgebung von Thorax, Abdomen und Knochen. Je nach Fragestellung stehen zur Bildgebung MRT, CT, SPECT sowie PET-CT zur Verfügung. (46) Eine Methode, zur frühzeitigen

Erkennung von Metastasen, stellt die Analyse von zirkulierenden Tumorzellen, welche eine wichtige Rolle bei der Metastasierung spielen, dar. (47)

Außerdem sollte eine Biopsie der Metastasen durchgeführt werden, um die Tumorbiologie neu zu bestimmen. Der Primärtumor kann nämlich andere Eigenschaften als die Metastasen aufweisen. Beispielsweise können die aufgetretenen Metastasen eines HER2-positiven Primärtumors nach Therapie mit Trastuzumab immun gegen dieses Medikament sein. (47)

1.3.4 Therapiemöglichkeiten

Dadurch, dass das metastasierte Mammakarzinom als nicht heilbar gilt, ist das Therapieziel die Symptomkontrolle, der Erhalt der Lebensqualität, die Verzögerung des Krankheitsverlaufs und die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. (48)

Derzeit ist es nicht empfohlen, beim primär metastasierten Mammakarzinom eine palliative Resektion des Primärtumors durchzuführen, da sich das Gesamtüberleben nicht verlängert. (49)

Jedoch gibt es Hinweise darauf, dass Patient:innen mit Oligometastasen, Hormonrezeptor positiven und HER2-negativen Subtyp sowie gutem Gesundheitszustand von einer Resektion profitieren könnten. (37)

Die systemische Therapie wird wie auch beim nicht metastasierten Karzinom an die Tumorbiologie angepasst und es besteht die Möglichkeit der Anwendung von Chemotherapie, endokriner Therapie und zielgerichteter Therapie. (31)

Auf die genauen Therapiemöglichkeiten je nach Tumorbiologie wird in Punkt 1.6.3 eingegangen.

Je nach Metastasenlokalisierung gibt es auch unterschiedliche Therapiemöglichkeiten. Vorhandene Knochenmetastasen können zu einer Destruktion des Knochens führen. (31) Knochenmetastasen beim Mammakarzinom sind zu 56% osteolytische Läsionen, während es sich bei 20% um osteoblastische und bei 24% um gemischte Läsionen handelt. (50) Zusätzlich kommt es durch die endokrine Therapie zu einem Mangel an Östrogen, wodurch die Knochendichte abnimmt und Osteoporose auftreten kann. Auch zytotoxische Medikamente wie

Chemotherapeutika, Immobilisation und Cortison können sich negativ auf die Knochengesundheit auswirken. (31) In solchen Fällen wird eine Therapie mit osteoprotektiven Substanzen eingeleitet. Dazu gehören Bisphosphonate wie Zoledronat und RANK-Liganden-Inhibitoren wie Denosumab. Diese wirken durch eine Hemmung der Osteoklasten und somit der Knochenresorption entgegen. Neben den osseären Metastasen wird die antiresorptive Therapie auch bei tumorinduzierter Hyperkalzämie angewendet. (30) Weitere Therapiemöglichkeit bei osseären Metastasen sind die Strahlentherapie und Radionuklid-Therapie. (51)

Die Therapie von Lebermetastasen kann mittels transarterieller Chemoembolisation, Radiofrequenzablation oder bei einer begrenzten Anzahl von Lebermetastasen durch eine chirurgische Resektion erfolgen. (52,53)

Bei Lungenmetastasen kann die Therapie durch Bestrahlung oder in ausgewählten Fällen durch die chirurgische Resektion der Metastasen erfolgen. (54,55)

Bei Hirnmetastasen gibt es therapeutisch die Möglichkeit der neurochirurgischen Behandlung, der stereotaktischen Radiochirurgie und der Ganzhirnbestrahlung. Bei der Anwendung von Chemotherapeutika gegen Hirnmetastasen ist zu beachten, dass viele Präparate nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. (56)

1.3.5 Risikofaktoren und Prognose

Die durchschnittliche Tumorgöße ist mit 33,5 mm signifikant größer als beim nicht metastasierten Karzinom mit 17,7 mm. (57) Somit geht eine fortgeschrittene Tumorgöße mit einem erhöhten Risiko für Fernmetastasierung einher. (58) Eine 5 mm große Läsion hat ein Risiko von 10% Metastasen zu bilden, während sich bei einer 20 mm große Läsion das Risiko bereits auf 50% erhöht. (7)

De-novo metastasierte Karzinome sind zu 72,4% Grad-3-Tumore, was darauf hindeutet, dass höhergradige Tumoren eine größere Wahrscheinlichkeit haben, Metastasen zu bilden. (57)

Ein weiterer Faktor, der das Risiko einer Metastasierung erhöht, ist das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Des Weiteren ist die Anzahl der zirkulierenden Tumorzellen im Blut vor der Therapie ein unabhängiger Prädiktor für das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. (2)

Auf die unterschiedlichen Metastasierungsmuster je nach intrinsischem Subtyp wird in Kapitel 1.6.2 näher eingegangen.

Obwohl das primär metastasierte Mammakarzinom in den meisten Fällen nicht heilbar ist, konnte in den letzten Jahrzehnten aufgrund der verbesserten Therapiemöglichkeit ein Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 11% in der Zeit von 1987 bis 1993 auf 28% in der Zeit von 1994-2005 beobachtet werden.(59)

Prognostische Faktoren sind das Alter bei der Diagnose des metastasierten Mammakarzinoms und der initiale Ort der Metastasen. (4)

Wenn das Alter der Betroffenen bei der Diagnosestellung über 50 Jahre ist, geht dies mit einem ungünstigeren Gesamtüberleben einher. (60)

Patient:innen, die ausschließlich osseäre Metastasen aufweisen, haben mit 30 Monaten ein besseres medianes Gesamtüberleben als diejenigen mit Hirnmetastasen, welche ein medianes Gesamtüberleben von nur 10 Monaten haben. (3) Im Stadium IV weißen Patient:innen mit de novo aufgetretenen Hirn- oder Lebermetastasen das kürzeste Gesamtüberleben auf. Insbesondere Frauen mit de novo aufgetretenen Hirnmetastasen haben eine fast doppelt so hohe Mortalität wie Frauen im selben Stadium ohne Hirnmetastasen. Weiters zeigen Patient:innen mit Lebermetastasen bei Erstdiagnose ebenfalls ein höheres Sterberisiko verglichen mit jenen ohne Lebermetastasen. (61)

Patient:innen, die bereits bei der Diagnose des Mammakarzinoms Metastasen aufweisen, zeigen ein längeres Gesamtüberleben als jene, die innerhalb von 24 Monate Fernmetastasen entwickeln. Das Gesamtüberleben von primär metastasierten Karzinomen und Karzinomen, die erst nach über 24 Monaten nach Diagnose Metastasen aufweisen, unterscheidet sich jedoch nicht. (4)

1.4 Molekulare Merkmale und genetische Veränderungen

1.4.1 Hormonrezeptoren

Östrogen- und Progesteronrezeptoren spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung von Brustkrebs und haben in weiterer Folge auch zentrale Bedeutung für dessen

Therapie. Etwa 66% der Mammakarzinome sind hormonrezeptorpositiv, was bedeutet, dass sie entweder Östrogen- oder Progesteronrezeptoren oder beide Rezeptoren gemeinsam exprimieren. Hormonrezeptor-positive Tumore tendieren dazu, besser differenziert zu sein und langsamer zu wachsen und haben somit eine bessere Prognose als Hormonrezeptor-negativ. (62)

1.4.2 HER2

HER2, auch als HER2-neu oder humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 bezeichnet, ist ein Protein, das auf der Oberfläche von Zellen vorkommt und eine wichtige Rolle sowohl beim Wachstum als auch bei der Differenzierung von Zellen spielt. Bei etwa 15-20% der Brustkrebsfälle liegt eine Überexpression von HER2 vor, was bedeutet, dass zu viele Kopien des HER2-Gens in den Zellen vorhanden sind. Dies führt zu einer erhöhten Aktivität des HER2-Proteins, was wiederum das Wachstum und die Ausbreitung von Brustkrebszellen fördern kann. (63)

HER2-Positivität wird durch eine Immunhistochemie (IHC) mit einem Ergebnis von +++ definiert, was einer intensiven Färbung in mindestens 10% der Tumorzellen entspricht. Bei einem Ergebnis von ++, was einer schwachen bis moderaten Färbung in mehr als 10% der Tumorzellen entspricht, wird eine ergänzende in-situ Hybridisierung (ISH) empfohlen, um den HER2-Status zu bestätigen. Tumoren mit IHC-Ergebnissen von 0 oder + gelten derzeit als HER2-negativ. (64) Neue Erkenntnisse ermöglichen jedoch weitere Klassifikationen der HER2-Expression in HER2-low und HER2-ultralow. HER2-low wird definiert als IHC 1+ oder 2+ ohne Nachweis einer HER2-Genamplifikation in der In-situ-Hybridisierung und HER2-ultralow umfasst Tumoren, bei denen $\leq 10\%$ der infiltrierenden Krebszellen eine schwache und unvollständige Membranfärbung aufweisen. (65) Diese Klassifikationen gewinnen zunehmend an Relevanz, da neuartige Antikörper-Wirkstoff-Konjugate wie Trastuzumab-Deruxtecan auch bei Tumoren mit niedriger HER2-Expression Wirksamkeit gezeigt haben. (66) Die Einführung von Trastuzumab-Deruxtecan hat zur Definition der Kategorien HER2-low und HER2-ultralow geführt. Diese Klassifikationen basieren auf der Wirksamkeit von Trastuzumab-Deruxtecan bei minimaler HER2-Expression. Jedoch ist unklar, ob diese Kategorien eine eigenständige biologische Relevanz besitzen oder primär

durch die Behandlungsmöglichkeit definiert wurden. Die fehlende Standardisierung der Testmethoden und die hohe Heterogenität zwischen verschiedenen diagnostischen Verfahren erschweren eine einheitliche Bewertung. (67)

Die Aktivierung des HER2-Signalwegs kann die Expression von Hormonrezeptoren beeinflussen und umgekehrt. Diese Wechselwirkungen können die Reaktion auf Therapien und die Entwicklung von Resistenzmechanismen beeinflussen. (68)

1.4.3 Ki-67

Der Ki-67 ist ein Proteinmarker, der die Proliferation der Krebszellen wiedergibt und immunhistochemisch nachgewiesen wird. Ki-67 wird nur während der Zellteilung in den späten Phasen des Zellzyklus (G1-, S-, M- und G2-Phase) exprimiert. (12) Ein hoher Ki-67-Proliferationsindex ist mit einer schlechteren Prognose und mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden. (69)

Die Interpretation des Ki-67 erachtet sich jedoch als schwierig, da es keine einheitlichen Grenzwerte gibt. Die S3-Leitliniengruppe empfiehlt, dass ab einer Ki-67-Positivität von 25% oder mehr, von einem signifikant geringerem Gesamtüberleben ausgegangen werden kann. Eine Ki-67-Positivität von unter 10% gilt als niedrig und bei Werten ab 10% bis 25% lassen sich keine sicheren Aussagen treffen. (31) Bei Metastasen wird Ki-67 nicht routinemäßig bestimmt, da seine Expression zwischen Primärtumor und Metastasen variieren kann und keine standardisierten Grenzwerte oder Methoden für die Analyse in metastasierten Läsionen existieren. Zudem erschweren technische Herausforderungen wie tumorbedingte Heterogenität und eingeschränktes Biopsiematerial die zuverlässige Bewertung. (70)

1.5 Intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms

1.5.1 Definition und Einteilung

Das Mammakarzinom wird je nach Tumorbiologie in vier Subtypen eingeteilt: Luminal A, Luminal B, HER2-positiv und Triple-negativ. Die Unterscheidung der

intrinsischen Subtypen erlaubt Rückschlüsse auf die Prognose und bietet eine Hilfestellung für die Therapieplanung. Die Einteilung erfolgt entweder mittels Genexpressionstests oder vereinfacht durch immunhistochemische Marker wie Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, HER2 und Ki-67-Proliferationsindex. (30)

1.5.1.1 Luminal A

Tumoren dieses Subtyps sind positiv für Östrogen- und Progesteronrezeptoren, negativ für HER2 und haben einen niedrigen Ki-67-Proliferationsindex. (71) Die Expression von Östrogenrezeptor-bezogenen Genen ist höher als beim Luminal B Subtyp. (72) Mit einem Anteil von etwa 58,5% kommen Luminal A-Tumoren beim Frühstadium am häufigsten vor. (73)

1.5.1.2 Luminal B

Luminal B-Tumoren sind ebenfalls Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiv und können sowohl HER2-positiv als auch HER2-negativ sein. Der Ki-67-Proliferationsindex kann im Gegensatz zum Luminal A-Typ hoch sein. 14% der Mammakarzinome werden diesem Subtyp zugeordnet. (73)

1.5.1.3 HER2-positiv

Diese Karzinome sind charakterisiert durch eine Überexpression von HER2 und negativen Östrogen- und Progesteronrezeptoren und stellt mit einem Anteil von 11,5% den seltensten Subtyp dar. (73)

1.5.1.4 Triple negative

Dem Triple negative Mammakarzinom werden 16% der Tumore zugeordnet und es ist dadurch charakterisiert, dass es sowohl Östrogen- und Progesteronrezeptor als auch HER2—Rezeptor negativ. (73) Triple negativer Brustkrebs tritt im Vergleich zu hormonrezeptorpositiven Brustkrebs häufiger bei Frauen unter 40 Jahren auf.

Außerdem ist dieser Subtyp häufiger mit Mutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen assoziiert. (74)

1.6 Klinische Bedeutung der Subtypen

1.6.1 Prognose und Überlebensrate

Im Gegensatz zu den Luminal A Tumoren haben Luminal B Tumoren eine ungünstigere Prognose. Sie zeichnen sich durch eine höhere Proliferationsrate und schlechteres Ansprechen auf eine Antihormontherapie als die Luminal A Tumoren aus. (75) Nach 10 Jahren sind noch 54,4% der Patient:innen, die an Luminal B Tumoren erkrankt sind am Leben, während 70% der Patient:innen mit Luminal A Subtyp noch am Leben sind. (76)

Hormonrezeptor-negative Subtypen wie HER2-positiver und Triple-negativer Brustkrebs, haben im Vergleich zu hormonrezeptorpositiven und HER2-negativen Subtypen eine deutlich schlechtere Prognose. Nach zehn Jahren leben noch 48,1% der Patient:innen mit HER2-positiven Tumoren und 52,6 % der Patient:innen mit Triple-negativen Tumoren. (76)

Der intrinsische Subtyp ist auch beim primär metastasierten Mammakarzinom ein wichtiger Faktor, der die Prognose beeinflusst. Ein positiver Hormonrezeptorstatus und HER2-Positivität gehen auch hier mit einem verlängerten Gesamtüberleben einher. Patient:innen mit Triple-negativem Brustkrebs haben das kürzeste Überleben. (3)

Frauen mit metastasiertem Brustkrebs, der sowohl positiv für Östrogen- als auch für Progesteronrezeptoren ist, weisen zudem eine längere Überlebenszeit auf als diejenigen, die nur einen positiven Hormonrezeptor aufweisen. (77)

De novo metastasierte Karzinome sind häufiger Östrogen- und Progesteronrezeptor-negativ, HER2-positiv und weisen einen höheren Proliferationsindex auf nicht metastasierte Tumoren. (57)

In den letzten Jahrzehnten konnte für das primär metastasierte Mammakarzinom eine deutliche Zunahme des Gesamtüberlebens von 28 Monaten auf 45 Monaten erzielt werden. Allerdings blieb das Gesamtüberleben beim Triple-negativen Mammakarzinom mit durchschnittlich 12 Monaten unverändert niedrig. (3)

1.6.2 Metastasierung

Es konnte gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz von primär aufgetretenen Metastasen und den internistischen Subtypen gibt. 3,7% der Luminal A und B Tumore und 8,9% der Triple negativen-Karzinome haben bei der Diagnosestellung bereits Fernmetastasen gebildet. Demgegenüber stehen die HER2-positiven Karzinome, die mit 17,2% de-novo Metastasen eine deutlich höhere Inzidenz aufweisen. (78)

Außerdem gibt es einen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Subtypen und dem Ort des Auftretens der Fernmetastasen. Bei Luminal A- und B-Tumoren treten im Vergleich zu anderen Organen häufiger Knochenmetastasen auf. Im Gegensatz dazu zeigt der HER2-positive Subtyp eine deutlich höhere Neigung zu Lebermetastasen, während bei den Triple negativen Karzinomen eine größere Tendenz zu Lungenmetastasen gegeben ist. (78)

Die Inzidenz von Hirnmetastasen variiert ebenso je nach Subtyp. So liegt das 5-Jahres-Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen bei Luminal A Tumoren bei lediglich 0,1%, während es bei Luminal B Tumoren 3,3% beträgt. Bei HER2-positiven Tumoren beträgt das Risiko 3,7%, und am höchsten ist es bei triple-negativen Karzinomen, wo die Inzidenz 7,4% ist. (79)

Auch das Risiko, im Verlauf Fernmetastasen zu entwickeln, ist je nach Subtyp unterschiedlich groß. Luminal A Tumoren haben ein Risiko von 27,8%, Luminal B-Karzinome von 42,9% und HER2-positive von 51,4% nach 15 Jahren Fernmetastasen zu entwickeln. (76)

1.6.3 Relevanz für die Therapieentscheidung

In Bezug auf die Therapieentscheidung sind die intrinsischen Subtypen von großer Bedeutung. Besonders der Hormonrezeptor-Status und der HER2-Status sind die entscheidendsten prädiktiven Faktoren, gefolgt von Proliferationsmarkern wie Ki-67 und uPa/PAI-1. (7)

Hormonrezeptor positiver, HER2-negativer, metastasierter Brustkrebs:

Die empfohlene Erstlinientherapie des Östrogenrezeptor positiven und HER2-negativen metastasierten Mammakarzinoms besteht aus der Kombination eines CDK4/6-Inhibitors mit einer endokrinen Therapie, da dadurch das PFS und OS signifikant verbessert werden sowie die Lebensqualität erhalten bleibt bzw. steigt. Eine endokrine Monotherapie wird nur bei Patient:innen mit schweren Begleiterkrankungen oder einem schlechten Allgemeinzustand empfohlen. (80) Die endokrine Therapie sollte je nach Menopausenstatus angepasst werden. Die Standardtherapie bei prämenopausalen Frauen ist Tamoxifen für 5-10 Jahre. (81) In bestimmten Fällen können GnRH-Analoga kombiniert mit Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren oder auch als Monotherapie eingesetzt werden. (30) Bei postmenopausalen Frauen werden sowohl Tamoxifen als auch Aromataseinhibitoren angewendet. (81)

Die Wirkmechanismus der endokrinen Medikamente beruht auf eine Veränderung der Östrogenwirkung. Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator und hemmt die Bindung von Östrogen an den Hormonrezeptoren. (19) GnRH-Analoga wie Zoladex und Trenantone führen zu einer Hemmung der GnRH-Ausschüttung und somit zu einer Hemmung der Östrogensynthese. (30) Aromatasehemmer blockieren die Umwandlung von Östrogenvorstufen zu Östrogen. (30)

CDK4 und CDK6 sind Proteine, die den Zellzyklus steuern, indem sie die Übertragung von Signalen regulieren, die das Zellwachstum und die Zellteilung beeinflussen. CDK4/6-Inhibitoren zielen darauf ab, die Aktivität dieser Proteine zu blockieren und somit die Zellteilung zu hemmen. (34)

Bei einer Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie mit CDK4/6-Inhibitor hängt die Wahl der weiteren Therapie von verschiedenen Faktoren wie der Organfunktion, der Aggressivität der Erkrankung und dem bisherigen Ansprechen auf die endokrine Therapie ab. Für Patient:innen ohne drohende Organinsuffizienz und mit einem langen PFS in der Erstlinientherapie können verschiedene Optionen in Betracht gezogen werden. Dazu gehören die Kombination von Everolimus mit Exemestan oder Fulvestrant, ein Wechsel der endokrinen Therapie mit oder ohne erneuten Einsatz eines CDK4/6-Inhibitors sowie in bestimmten Fällen eine Fulvestrant-Monotherapie. (80)

Molekulare Testungen spielen ebenso eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung. Bei PIK3CA-Mutationen ist die Kombination von Alpelisib

und Fulvestrant eine empfohlene Option, während bei BRCA1/2-Mutationen der Einsatz von PARP-Inhibitoren wie Olaparib oder Talazoparib bevorzugt wird. Für Patient:innen mit ESR1-Mutationen wird Elacestrant eingesetzt. (80) Zusätzlich steht mit Capivasertib, einem AKT-Inhibitor, eine weitere zielgerichtete Therapie zur Verfügung, die in Kombination mit Fulvestrant bei PIK3CA, AKT oder PTEN-Mutationen eingesetzt werden kann. (82)

Die Chemotherapie wird in der Erstlinientherapie von Hormonrezeptor positivem, HER2-negativem metastasierten Brustkrebs nur bei speziellen Indikationen eingesetzt. Dazu zählen akute Bedrohungen der Organfunktion, eine rasch fortschreitende Erkrankung oder eine Resistenz gegenüber endokriner Therapie. In den meisten Fällen wird eine Monochemotherapie bevorzugt, da sie besser verträglich ist, während Kombinationstherapien bei hoher Tumorlast oder drohendem Organversagen erwogen werden können. Bevorzugte Chemotherapeutika sind Taxane, Anthrazykline, Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin und Platin-basierte Substanzen. Eine Kombination mit Bevacizumab kann in ausgewählten Fällen das progressionsfreie Überleben verlängern. (80)

Ergänzend zu diesen klassischen Chemotherapien stehen inzwischen zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung: Trastuzumab Deruxtecan wird bei HER2-low metastasiertem Brustkrebs nach mindestens einer Chemotherapielinie empfohlen, während Sacituzumab Govitecan bei HR-positivem und HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs nach mindestens zwei Chemotherapielinien eingesetzt werden kann. (80)

HER2-positiver, metastasierter Brustkrebs:

Der HER2-Rezeptorstatus hilft dabei, diejenigen Patient:innen zu identifizieren, die von einer zielgerichteten Therapie profitieren könnten. Der am häufigsten angewendete Monoklonale Antikörper ist Trastuzumab, welcher das überexprimierte HER2-Protein blockiert. (83) In der Erstlinie wird eine Kombination aus Pertuzumab, Trastuzumab und einem Taxan wie Docetaxel empfohlen. Docetaxel sollte, sofern verträglich, für mindestens sechs Zyklen verabreicht werden, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pertuzumab und Trastuzumab bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Alternativ können auch Paclitaxel oder nab-Paclitaxel eingesetzt werden. Bei HER2-positiven, hormonrezeptorpositiven

Tumoren kann nach Abschluss der Chemotherapie eine endokrine Therapie, gegebenenfalls in Kombination mit Ovarialsuppression bei prämenopausalen Patient:innen, hinzugefügt werden. (80)

Der Einsatz von Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie kann die Mortalität um 30% senken und das krankheitsfreie Überleben verlängern. (84) Die derzeit effektivste Therapie für HER2-positiven metastasierten Brustkrebs ist die Kombination von Chemotherapie mit Trastuzumab und Pertuzumab. Diese Kombination führt zu einem verlängerten Gesamtüberleben (OS) und progressionfreien Überleben (PFS) im Vergleich zur Kombination von Chemotherapie und Trastuzumab allein. (85) Wenn eine Chemotherapie kontraindiziert ist, kann eine HER2-gerichtete Therapie allein, wie Trastuzumab oder eine Kombination aus Trastuzumab und Pertuzumab, eingesetzt werden. In speziellen Fällen bei hormonrezeptorpositiven Tumoren kann eine Kombination aus endokriner Therapie und HER2-gerichteter Therapie wie Trastuzumab oder Trastuzumab im Kombination mit Pertuzumab verwendet werden. Eine alleinige endokrine Therapie ohne HER2-gerichtete Therapie ist in der Regel nicht empfohlen, außer bei schwerwiegenden Komorbiditäten. (80)

In der Zweitlinie wird Trastuzumab Deruxtecan bevorzugt, insbesondere nach einem Progress auf ein Taxan und Trastuzumab. Alternativ kann T-DM1 (Trastuzumab-Emtansin) eingesetzt werden. Danach stehen weitere wirksame Optionen zur Verfügung, darunter Tyrosinkinaseinhibitoren wie Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin sowie andere zielgerichtete Therapien. (80)

Triple-negativer, metastasierter Brustkrebs:

Triple-negative Mammakarzinome profitieren weder von einer zielgerichteten Therapie mittels Antikörper noch von einer endokrinen Therapie, da die entsprechenden Angriffspunkte hierfür fehlen. (30)

Die Therapie des metastasierten triple-negativen Brustkrebses hängt stark von den molekularen Eigenschaften des Tumors ab. Bei Patient:innen mit PD-L1-positiven Tumoren wird eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitoren bevorzugt. Dabei Wirkstoffe wie Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Pembrolizumab mit Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Carboplatin–Gemcitabin eingesetzt werden. (80) Immuncheckpoint-Inhibitoren

wie Pembrolizumab und Atezolizumab zeigen in Kombination mit einer Chemotherapie bei PD-L1-positiven Tumoren ein längeres Gesamtüberleben als nur eine Chemotherapie allein. (86)

Für Patient:innen mit einer nachgewiesenen BRCA1/2-Mutation und PD-L1-negativem Tumor stehen PARP-Inhibitoren wie Olaparib oder Talazoparib als bevorzugte Therapieoptionen zur Verfügung, wodurch das Outcome verbessert werden kann. (80,87) Alternativ kann eine Chemotherapie mit Carboplatin angewandt werden. (80)

Bei PD-L1-negativen und BRCA-wildtyp Tumoren richtet sich die Therapie nach dem Krankheitsverlauf, vorangegangenen Behandlungen und dem klinischen Zustand. In der Regel wird eine Monotherapie mit Taxanen bevorzugt. Falls Anthrazykline bisher nicht eingesetzt wurden oder ein erneuter Einsatz möglich ist, können diese ebenfalls verwendet werden. Bei schwerem Krankheitsverlauf oder drohender Organinsuffizienz kann eine Kombinationstherapie, beispielsweise aus Taxanen und/oder Anthrazyklinen, mit Bevacizumab in Betracht gezogen werden. In späteren Therapielinien ist Sacituzumab Govitecan die bevorzugte Option nach vorhergehender Chemotherapie. Für HER2-low-Tumoren kann Trastuzumab Deruxtecan nach mindestens einer Chemotherapielinie eingesetzt werden. Nach Fortschreiten unter diesen Therapien können weitere Chemotherapeutika wie Eribulin, Capecitabin oder Vinorelbin zum Einsatz kommen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau und Patient:innenkollektiv

Für diese monozentrische und retrospektive Datenanalyse wurden 273 Patient:innen, die zwischen 2006 und 2023 an der Klinischen Abteilung für Onkologie am LKH Graz im Rahmen ihrer primär metastasierten Mammakarzinomerkkrankung in Behandlung waren, eingeschlossen. Vier Patient:innen, aus deren Daten sich nicht eindeutig auf eine Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schließen ließ, wurden exkludiert. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit der EK-Nr- EK 31 212 EX 18/19 genehmigt. Die durchgeführte Literaturrecherche basiert sowohl auf Fachbüchern als auch auf medizinische Journale aus der Datenbank „PubMed“. Mithilfe des elektronischen Patientendatensystems „openMedocs“ wurden sowohl demographische als auch klinisch-pathologische Daten erfasst. Informationen zu den onkologischen Therapien wurden mittels CATO erhoben. Die dadurch erhaltenen Daten, wurden anschließend eine elektronische Datenbank („REDCap“) übertragen.

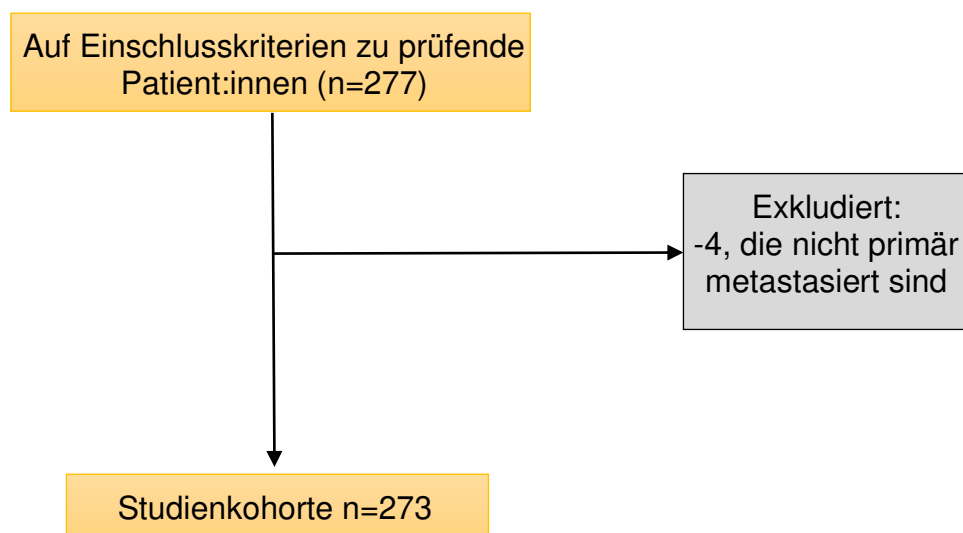


Abbildung 1: Flussdiagramm der eingeschlossenen Patient:innen

2.2 Kernfragen

Hauptziel der Diplomarbeit ist es, herauszufinden, wie sich die Biomarker (Hormonrezeptorstatus, HER2-Status und, wenn verfügbar, Ki-67) und daraus definierte Subtypen des primär metastasierten Mammakarzinoms an der Klinischen Abteilung für Onkologie des LKH Graz präsentieren. Die Patient:innen wurden aus einem großen Kollektiv der Patient:innen, die an der Klinischen Abteilung für Onkologie seit 2006 behandelt werden, definiert. Es wurden die intrinsischen Subtypen und deren progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) und Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) analysiert.

Dabei stehen folgende Fragen im Fokus:

- Charakterisierung der Patient:innenpopulation: Wie gestaltet sich die Zusammensetzung der Patient:innen hinsichtlich Alter bei Diagnosestellung und Geschlecht?
- Analyse der Biomarker und intrinsischen Subtypen: Welche Verteilung zeigen der Hormonrezeptorstatus, der HER2-Status und Ki-67? Wie sind die intrinsischen Subtypen verteilt und welche klinischen Merkmale weisen sie auf?
- Metastasenlokalisierung in Bezug auf den Subtyp: Welche Metastasenlokalisationen sind je nach intrinsischem Subtyp am häufigsten?
- Therapeutische Ansätze: Welche Therapien wurden im Rahmen der Erst- und Zweitlinientherapie angewandt und wie variieren diese je nach Subtyp?
- Überlebensanalysen: Wie gestaltet sich das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der Patient:innen nach Subtyp und Therapie?

2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden die erhobenen Daten zunächst mittels der Webanwendung „REDCap“, die an der Medizinischen Universität Graz gehostet wird, erfasst und verwaltet. REDCap (Research Electronic Data Capture) ist eine sichere, webbasierte Softwareplattform, die entwickelt wurde, um die Datenerfassung für Forschungsstudien zu unterstützen. (88) Anschließend wurden die Daten in das Programm SPSS übertragen und analysiert. Zu Beginn wurden deskriptive Statistiken berechnet, um demografische und klinische Merkmale der Studienpopulation zusammenzufassen. Dies umfasste Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen sowie absolute (n) und relative Häufigkeiten (%) für Variablen wie Alter bei Diagnose, Geschlecht, Rezeptorstatus, Ki-67, intrinsische Subtypen, Metastasenlokalisation und Therapien in der Erst- und Zweitlinie. Die Definition der Subtypen basierte auf dem Hormonrezeptorstatus (HR), HER2-Status und dem Proliferationsmarker Ki-67.

Die Subtypen wurden wie folgt definiert:

- Luminal A: HR-positiv (mittel- oder hochgradig), HER2-negativ und Ki-67 niedrig.
- Luminal B: HR-positiv (auch geringgradig), HER2-negativ, Ki-67 intermediär oder hoch.
- HER2+/HR+ (Luminal): HR-positiv (auch geringgradig), HER2-positiv, Ki-67 intermediär oder hoch.
- HER2: HR-negativ, HER2-positiv, jedes Ki-67.
- Triple-negativ (TNBC): HR-negativ, HER2-negativ, jedes Ki-67.

Die Rezeptor- und Ki-67-Expression wurden anhand folgender Schwellenwerte eingeteilt:

- Hormonrezeptoren: geringgradig (1-9%), mittelgradig (10-39%), hochgradig ($\geq 40\%$).
- Ki-67: niedrig ($\leq 5\%$), intermediär (5-25%) und hoch ($\geq 30\%$).

Das Gesamtüberleben (OS) wurde als die Zeitspanne vom Datum der Diagnose bis zum Todesdatum (unabhängig von der Todesursache) definiert. Das progressionsfreie Überleben (PFS) bezeichnete die Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder bis zum Todesdatum. Das mediane Follow-Up wurde mittels inverser Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Für das OS und PFS wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, um die Verteilung der Überlebenszeiten darzustellen. Der Vergleich der Überlebenszeiten zwischen verschiedenen Subtypen und Therapiegruppen erfolgte mittels Log-Rank-Test, welcher prüft, ob signifikante Unterschiede in den Überlebenszeiten zwischen den Gruppen bestehen. Für die Auswertung der Metastasenlokalisation und des progressionsfreien Überlebens (PFS) wurden die Subtypen Luminal A und Luminal B als Luminal zusammengefasst. Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt. Ein Ergebnis mit einem p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Charakteristika der Studienpopulation

Von den 273 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen, waren 265 (97,1%) weiblich und 8 (2,9%) männlich.

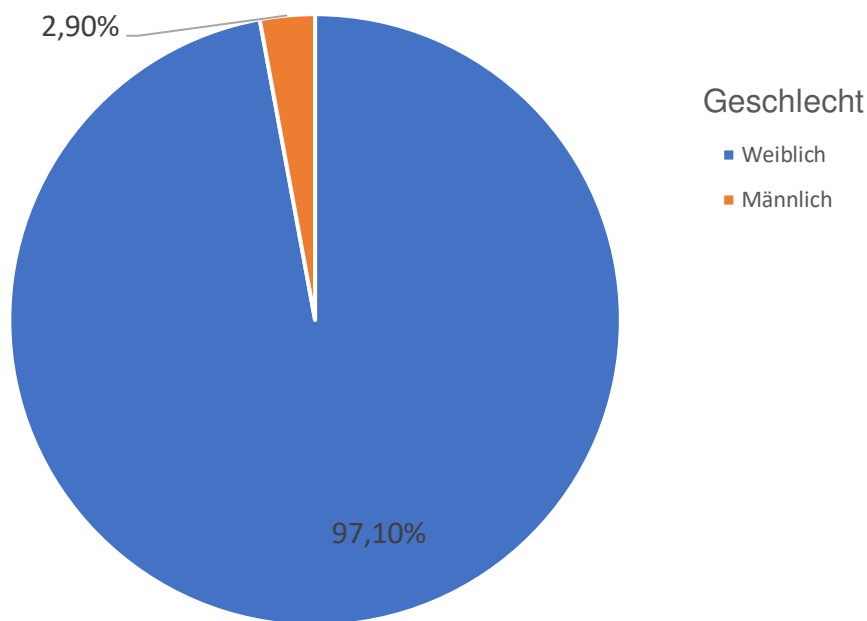


Abbildung 2: Geschlechterverteilung der am primär metastasierten Mammakarzinoms erkrankten Patient:innen

Die Altersverteilung der Patient:innen bei der Diagnosestellung des primär metastasierten Mammakarzinoms zeigt eine Spannweite von 27,0 bis 102,0 Jahren. Der Medianwert beträgt 66,0 Jahre, was bedeutet, dass die Hälfte der Patient:innen bei der Diagnosestellung jünger als 66,0 Jahre und die andere Hälfte älter als 66,0 Jahre war. Der Mittelwert des Alters beträgt 64,4 Jahre. Das 25. Perzentil liegt bei 56,0 Jahren und das 75. Perzentil bei 74,5 Jahren. Dies zeigt, dass die meisten Patient:innen zwischen 56,0 und 74,5 Jahren bei der Diagnosestellung waren, wobei ein Viertel der Patient:innen jünger als 56,0 Jahre und ein weiteres Viertel älter als 74,5 Jahre war. Wie in der Abbildung zu sehen ist, handelt es sich um eine annähernde Normalverteilung des Alters.

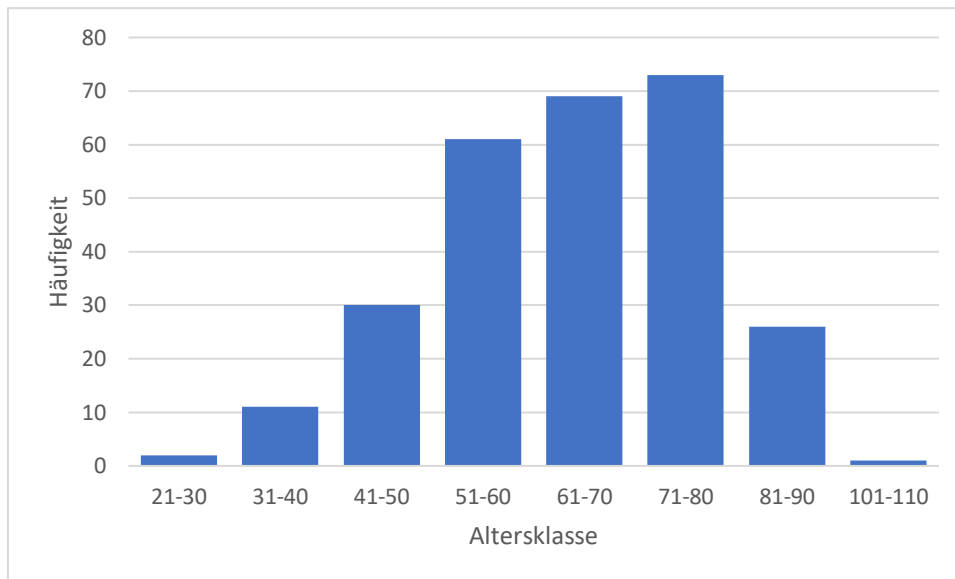


Abbildung 3: Altersverteilung der am primär metastasierten Mammakarzinoms erkrankten Patient:innen

3.2 Rezeptorstatus, Ki-67 und intrinsische Subtypen

Bei 254 (93%) der Patient:innen wurde im Rahmen der Diagnosestellung eine Biopsie entweder aus dem Primum oder einer Metastase entnommen, um Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, HER2-Expression und Ki-67 zu bestimmen. Bei den restlichen 19 (7%) Patient:innen wurde keine Biopsie durchgeführt, bzw. war es nicht festzustellen, ob eine Biopsie durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 252 Patient:innen auf ihren Östrogenrezeptorstatus untersucht, wobei bei 182 (72,2%) eine hochgradig positive Expression festgestellt wurde. Eine mittelgradig positive Expression zeigte sich bei 6 (2,4%) Patient:innen, und eine geringgradig positive Expression wurde bei 2 (0,8%) Fälle nachgewiesen. Bei 62 (24,6%) Patient:innen war der Östrogenrezeptor negativ. Daten fehlten in 21 (7,7%) Fälle. Für den Progesteronrezeptor wurden 250 Fälle ausgewertet. Hier wiesen 105 (39,6%) der Patient:innen eine hochgradig positive Expression auf, während 36 (13,6%) eine mittelgradige und 23 (12,4%) eine geringgradige positive Expression zeigten. Bei 86 (34,4%) Patient:innen war der Progesteronrezeptor negativ. Daten fehlten bei 8,4% der Fälle. Für den HER2-Rezeptor lagen Daten von 248 Patient:innen vor, wobei bei 9,2% der Daten fehlten. Bei den verbleibenden Fällen wurden die Patient:innen in folgende Gruppen eingeteilt: 38 (13,9%) wurden als HER2 3+ klassifiziert, 16 (5,9%) waren HER2 2+ und FISH-positiv, 54 (19,8%)

waren HER2 2+ und FISH-negativ, 84 (30,8%) wiesen eine geringe HER2-Expression (IHC 1+) auf und 56 (20,5%) waren HER2-negativ (IHC 0). Zusammenfassend wurden insgesamt 54 Fälle (21,8%) als HER2-positiv und 194 Fälle (78,2%) als HER2-negativ eingestuft.

Die Ki-67-Expression wurde bei 223 Patient:innen analysiert. Eine hohe Ki-67-Expression ($\geq 30\%$) wurde bei 124 (55,6%) Patient:innen festgestellt, während 87 (39%) eine mittlere Expression (10-25%) zeigten. Nur 12 (5,4%) Patient:innen wiesen eine niedrige Expression ($\leq 5\%$) auf. Daten fehlten in 18,3% der Fälle. Zu einem intermediären Ki-67 werden normalerweise Rezeptoren zugeordnet, die zu 10-20% positiv sind. (89) Bei neun Fällen wurde eine Ki-67-Expression zwischen 24-25% festgestellt, welche in dieser Arbeit ebenfalls als intermediär klassifiziert wurden. Des Weiteren wurde bei einer Patientin ein Ki-67-Wert von 20% mit Flecken die zu 50% positiv waren festgestellt. Diese Patientin wurde in die Kategorie mit hoher Ki-67-Expression eingestuft.

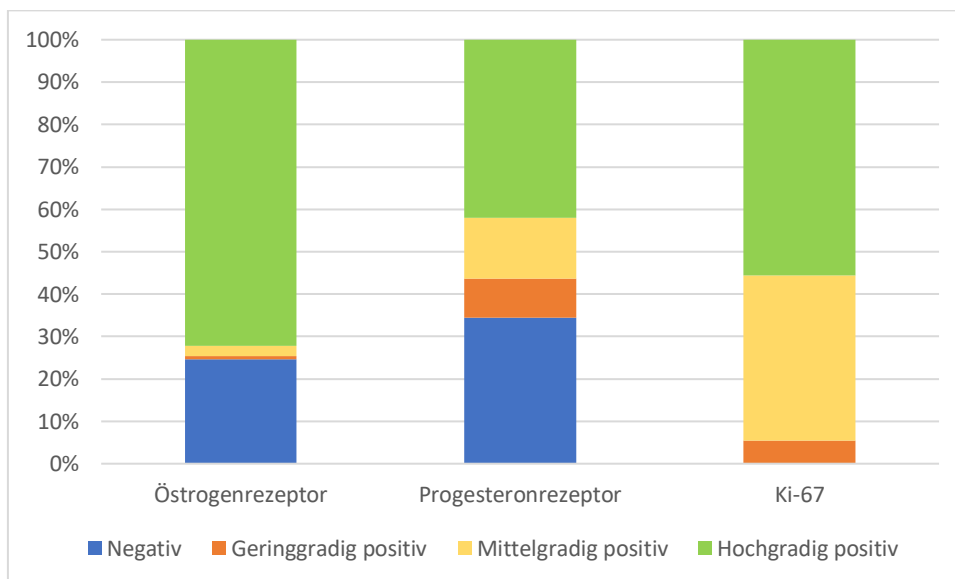


Abbildung 4: Verteilung der Expression von Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptor des primär metastasierten Mammakarzinoms nach Immunhistochemie

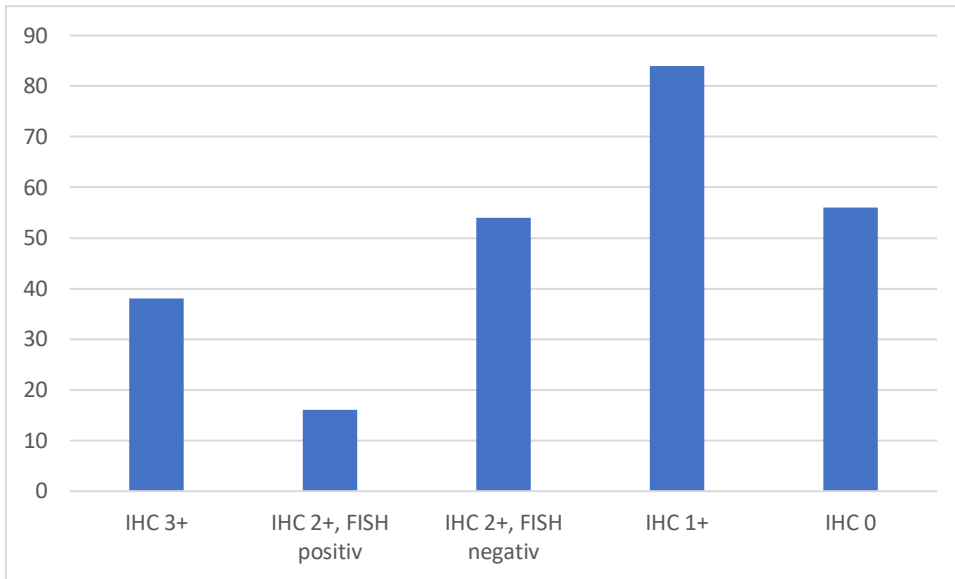


Abbildung 5: Verteilung der HER2-Expression und -Amplifikation des primär metastasierten Mammakarzinoms nach Immunhistochemie und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Die Zuordnung zu den intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms wurde bei 231 Patient:innen durchgeführt. Der Subtyp Luminal B stellt mit 130 (56,3%) Fällen den mit Abstand größten Anteil dar. Dies bedeutet, dass mehr als die Hälfte der Patient:innen in diese Kategorie fällt. Der Triple-negative Subtyp stellt mit 35 (15,1%) Fällen die zweithäufigste Gruppe dar. Den Subtypen HER2+/HR+ (Luminal) und HER2-positiv werden 31 (13,4%) bzw. 23 (10%) der Fälle zugeordnet. Der Subtyp Luminal A weist mit 12 (5,2%) Fällen die niedrigste Häufigkeit auf.

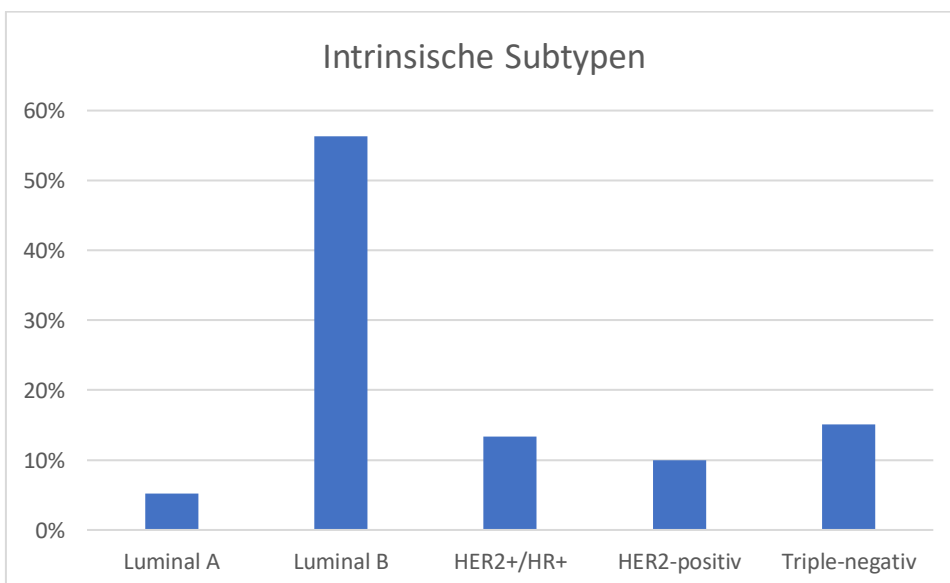


Abbildung 6: Verteilung der intrinsischen Subtypen des primär metastasierten Mammakarzinoms nach Immunhistochemie

Tabelle 1: Verteilung der Biomarker und intrinsischen Subtypen in der Gesamtkohorte (N=273)

	N Daten vorhanden (% fehlend)	N (%)
Östrogenrezeptor	N=252 (7,7%)	
Hochgradig positiv		182 (72,2%)
Mittelgradig positiv		6 (2,4%)
Geringgradig positiv		2 (0,8%)
Negativ		62 (24,6%)
Progesteronrezeptor	N=250 (8,4%)	
Hochgradig positiv		105 (39,6%)
Mittelgradig positiv		36 (13,6%)
Geringgradig positiv		23 (12,4%)
Negativ		86 (34,4%)
HER2-Rezeptor	N=248 (9,2%)	
Positiv		54 (21,8%)
Negativ		194 (78,2%)
Ki-67	N=223 (18,3%)	
High ($\geq 30\%$)		124 (55,6%)
Low ($\leq 5\%$)		12 (5,4%)
Intermediate (10-25%)		87 (39%)
Intrinsischer Subtyp	N=231 (15,4%)	
Luminal A		12 (5,2%)
Luminal B		130 (56,3%)
HER2+/HR+ (Luminal)		31 (13,4%)
HER2-positiv		23 (10%)
Triple-negativ		35 (15,1%)

Alternativ wurden die intrinsischen Subtypen auch ohne Hinzunahme von Ki-67 eingeteilt, da dieser im metastasierten Stadium nicht validiert ist. (70,90) Hierfür wurden die Subtypen wie folgt definiert:

- Luminal A: ER-positiv, PR >20%, HER2-negativ
- Luminal B: ER-positiv, PR ≤20%, HER2-negativ
- HER2+/HR+ (Luminal): HR-positiv (auch geringgradig), HER2-positiv
- HER2: HR-negativ, HER2-positiv
- Triple-negativ (TNBC): HR-negativ, HER2-negativ (91)

Tabelle 2: Alternative Einteilung der intrinsischen Subtypen

Intrinsischer Subtyp	N=242 (11,4%)	
Luminal A		98 (40,5%)
Luminal B		55 (22,7%)
HER2+/HR+ (Luminal)		31 (12,8%)
HER2-positiv		23 (9,5%)
Triple-negativ		35 (14,5%)

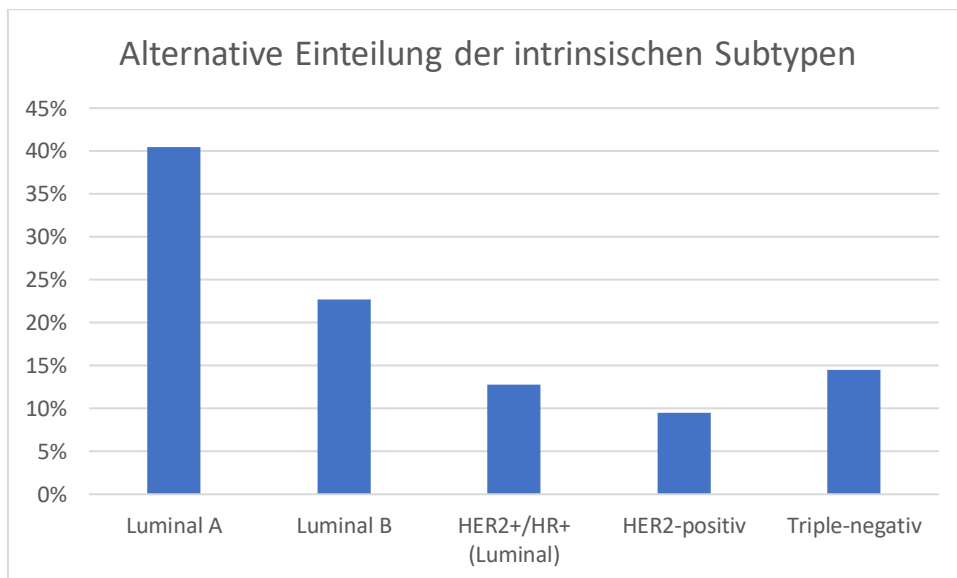


Abbildung 7: Alternative Einteilung der intrinsischen Subtypen ohne Hinzunahme von Ki-67

3.3 Metastasenlokalisation

Für die Auswertung der Metastasenlokalisationen wurden die Subtypen Luminal A und Luminal B, als Luminal zusammengefasst. Die häufigste Metastasenlokalisationen waren beim Luminal-Subtyp die Knochen, mit 89 (62,7%) Fällen. Lungenmetastasen traten bei 32 (22,5%) Patient:innen auf, gefolgt von Lymphknotenmetastasen mit 28 (19,7%) Fällen und Lebermetastasen mit 24 (16,9%) Fällen. Pleurametastasen wurden bei 14 (9,9%) Fällen und peritoneale Metastasen bei 10 (7%) Fällen beobachtet. Weitere Metastasen, die als „andere Lokalisationen“ klassifiziert wurden und Gehirn, Haut, Ovarien, Weichteile, Nebennierenrinde und Knochenmark einschließen, traten bei 20 (14,1%) Fällen auf. Für den intrinsischen Subtyp HER2-positiv wurden die meisten Metastasen in der Leber festgestellt, mit 14 (60,9%) Fälle, gefolgt von Knochenmetastasen mit zwölf (52,2%) Fälle. Weitere Metastasen wurden bei jeweils einem (4,3%) Fall in der Pleura, peritoneal und in anderen Lokalisationen beobachtet.

Beim Triple-negativen Subtyp wurden mit 14 (40%) Fällen die häufigsten Metastasen in den Lungen festgestellt. Weiters traten Knochenmetastasen in neun (25,7%) Fälle, Lebermetastasen in 13 (37,1%) Fällen und Lymphknotenmetastasen in elf (31,4%) Fälle auf, gefolgt von Pleurametastasen und peritonealen Metastasen jeweils in vier (11,4%) Fällen.

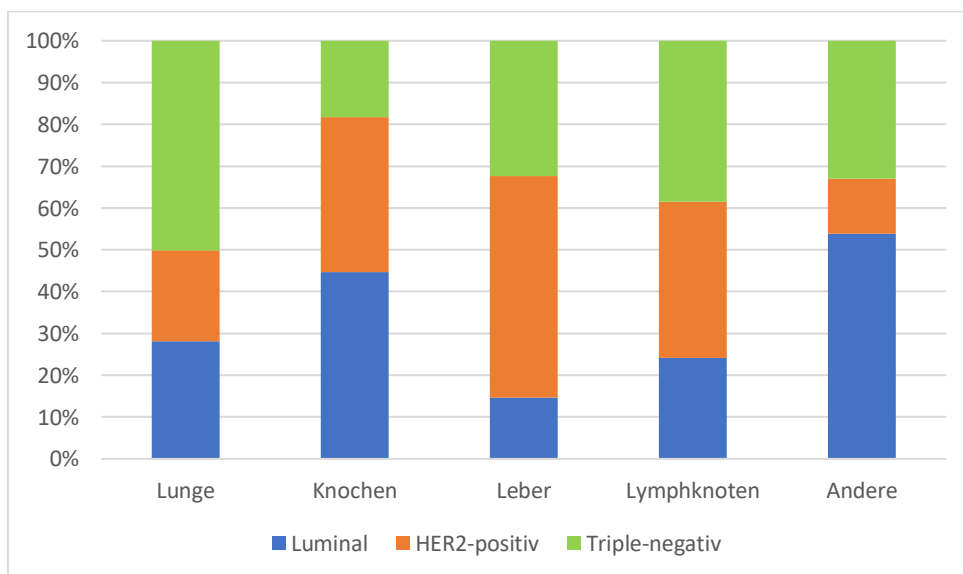


Abbildung 8: Metastasenlokalisation des primär metastasierten Mammakarzinoms nach den intrinsischen Subtypen

Andere= Pleura, Peritoneum, Gehirn, Haut, Ovarien, Weichteile, NNR, Knochenmark

3.4 Therapie

First-line-Therapie:

Für die Auswertung der Erstlinientherapie wurden der Luminal A und der Luminal B Subtyp zur Gruppe Luminal (n=142) zusammengefasst. Innerhalb dieser Gruppe erhielten 45 (31,7 %) Patient:innen eine Monotherapie mit Letrozole und 24 (16,9 %) Patient:innen eine Kombinationstherapie aus Letrozole und Palbociclib. Weitere 13 (9,2%) Patient:innen erhielten eine Therapie mit Anastrozole, sechs (4,2%) mit Letrozole und Ribociclib als Kombination und fünf (3,5%) wurden mit Exemestan therapiert. Andere Therapiekombinationen erhielten 44 (31,0%) Patient:innen und fünf (3,5%) erhielten entweder keine Therapie oder die Therapie war nicht bekannt. Insgesamt kann man zusammenfassen, dass 42 der 142 Patient:innen (29,6%) in der Erstlinientherapie Aromatasehemmer bekommen haben, und 30 der 142 Patient:innen (21,2%) Kombination von Aromatasehemmer und CDK4/6 Inhibitoren.

Des Weiteren erhielten von den Patient:innen mit dem HER2-positiven Subtyp (n=23) 15 (65,2%) eine Kombination aus Chemotherapie und HER2-gerichteter Therapie. Darunter kamen am häufigsten Kombinationen wie Pertuzumab und Trastuzumab mit Paclitaxel oder Docetaxel zum Einsatz. Drei Patient:innen (13,0%) wurden ausschließlich mit HER2-gerichteter Therapie behandelt, wobei Monotherapien mit Trastuzumab verabreicht wurden. Zwei Patient:innen (8,7%) erhielten lediglich eine Chemotherapie, und weitere zwei Patient:innen (8,7%) erhielten aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes keine Therapie. Bei einer Patientin (4,3%) war die Erstlinientherapie nicht bekannt. Die häufigsten eingesetzten Wirkstoffe in der Erstlinientherapie waren Trastuzumab, Pertuzumab und verschiedene Chemotherapeutika wie Paclitaxel und Docetaxel.

Von den Patient:innen mit dem Triple-negativen Subtyp (n=35) erhielten zehn (28,6 %) Patient:innen als Erstlinientherapie eine Monochemotherapie und zwölf (34,3 %) Patient:innen eine Polychemotherapie. Zusätzlich wurden fünf (14,3 %) Patient:innen mit einer Kombination aus Chemotherapie und Bevacizumab behandelt, zwei (5,7 %) Patient:innen erhielten Chemotherapie in Kombination mit Atezolizumab, und eine (2,9 %) Patient:in wurde mit einer Kombination aus Chemotherapie und dem PARP-Inhibitor Olaparib therapiert. Fünf (14,3 %)

Patient:innen erhielten keine Therapie oder es ist nicht bekannt, ob und welche Therapie durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 30 (85,7 %) Patient:innen mit einer Chemotherapie behandelt, entweder als Mono- oder Polychemotherapie oder in Kombination mit zielgerichteten Therapien. Die am häufigsten eingesetzten Chemotherapeutikagruppen waren Taxane (z. B. Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Docetaxel), die in 16 (45,7%) Fällen verwendet wurden sowie Anthrazykline (z. B. Doxorubicin, Epirubicin), die in 8 (22,9%) Fällen zum Einsatz kamen.

Tabelle 3: Erstlinientherapie nach intrinsischen Subtypen

Subtyp	Therapieart	Anzahl der Patient:innen (%)
Luminal	Letrozole	45 (31,7%)
	Letrozole + Palbociclib	24 (16,9%)
	Anastrozole	13 (9,2%)
	Letrozole + Ribociclib	6 (4,2%)
	Exemestan	5 (3,5%)
	Unbekannt/keine Therapie	5 (3,5%)
	Andere	44 (31,0%)
HER2-positiv	Chemotherapie + HER2-gerichtet	15 (65,2%)
	HER2-gerichtet	3 (13,0%)
	Chemotherapie	2 (8,7%)
	Keine Therapie	2 (8,7%)
	Therapie unbekannt	1 (4,3%)
Triple-negativ	Polychemotherapie	12 (34,3%)
	Monochemotherapie	10 (28,6%)
	Chemotherapie + Bevacizumab	5 (14,3%)
	Andere	3 (8,6%)
	Unbekannt/keine Therapie	5 (14,3%)

Second-line-Therapie:

Für die Auswertung der Zweitlinientherapie wurden der Luminal A und der Luminal B Subtyp ebenfalls zur Gruppe Luminal (n=142) zusammengefasst. 20 (14,1 %) Patient:innen erhielten Fulvestrant, während 18 (12,7 %) Patient:innen mit Tamoxifen behandelt wurden. Capecitabine wurde bei sechs (4,2 %) Patient:innen angewandt, und fünf (3,5 %) Patient:innen erhielten Exemestan. Andere Therapiekombinationen kamen bei 32 (22,5 %) Fälle zum Einsatz. Bei 61 (43,0 %) Patient:innen war die Therapie entweder nicht bekannt oder es wurde keine Therapie durchgeführt.

Von den Patient:innen, die dem HER2-positiven Subtyp (n=23) zugeordnet werden konnten, erhielten fünf (21,7%) eine Kombination aus Chemotherapie und HER2-gerichteter Therapie sowie jeweils drei (13,0%) eine alleinige Chemotherapie oder HER2-gerichtete Therapie. Am häufigsten kamen Capecitabin-basierte Therapien zum Einsatz, nämlich in fünf (21,7%) Fällen, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Lapatinib oder Trastuzumab. Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) wurde bei zwei (8,7%) Patient:innen eingesetzt. Darüber hinaus kamen weitere HER2-gerichtete Ansätze, wie die Kombination aus nab-Paclitaxel, Pertuzumab und Trastuzumab, zum Einsatz.

Acht (34,8%) Patient:innen erhielten keine Second-line-Therapie weil sie verstorben sind, in einem schlechten Allgemeinzustand waren oder eine Therapie abgelehnt haben. Bei vier (17,4%) Patient:innen ist nicht bekannt, ob und welche Zweitlinientherapie sie erhalten haben.

Bei den Patient:innen mit dem Triple-negativen Subtyp (n=35) erhielten zehn (28,6 %) Patient:innen in der Zweitlinie eine Monochemotherapie und acht (22,9 %) Patient:innen eine Polychemotherapie. Fünfzehn (42,9 %) Patient:innen erhielten keine Therapie oder es ist nicht bekannt, ob und welche Therapie durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 18 (51,4 %) Patient:innen mit einer Chemotherapie behandelt, entweder als Mono- oder Polychemotherapie. Die am häufigsten eingesetzten Chemotherapeutikagruppe waren Taxane (z. B. Paclitaxel, nab-Paclitaxel), die in vier (11,4 %) Fällen verwendet wurden.

Tabelle 4: Zweitlinientherapie nach intrinsischen Subtypen

Subtyp	Therapieart	Anzahl der Patient:innen (%)
Luminal	Fulvestrant	20 (14,1%)
	Tamoxifen	18 (12,7%)
	Capecitabine	6 (4,2%)
	Exemestan	5 (3,5%)
	Andere	32 (22,5%)
	Unbekannt/keine Therapie	61 (43,0%)
HER2-positiv	Chemotherapie + HER2-gerichtet	5 (21,7%)
	Chemotherapie	3 (13,0%)
	HER2-gerichtet	3 (13,0%)
	Unbekannt/ Keine Therapie	12 (52,2%)
Triple-negativ	Monochemotherapie	10 (28,6%)
	Polychemotherapie	8 (22,9%)
	Andere	2 (5,7%)
	Unbekannt/Keine Therapie	15 (42,9%)

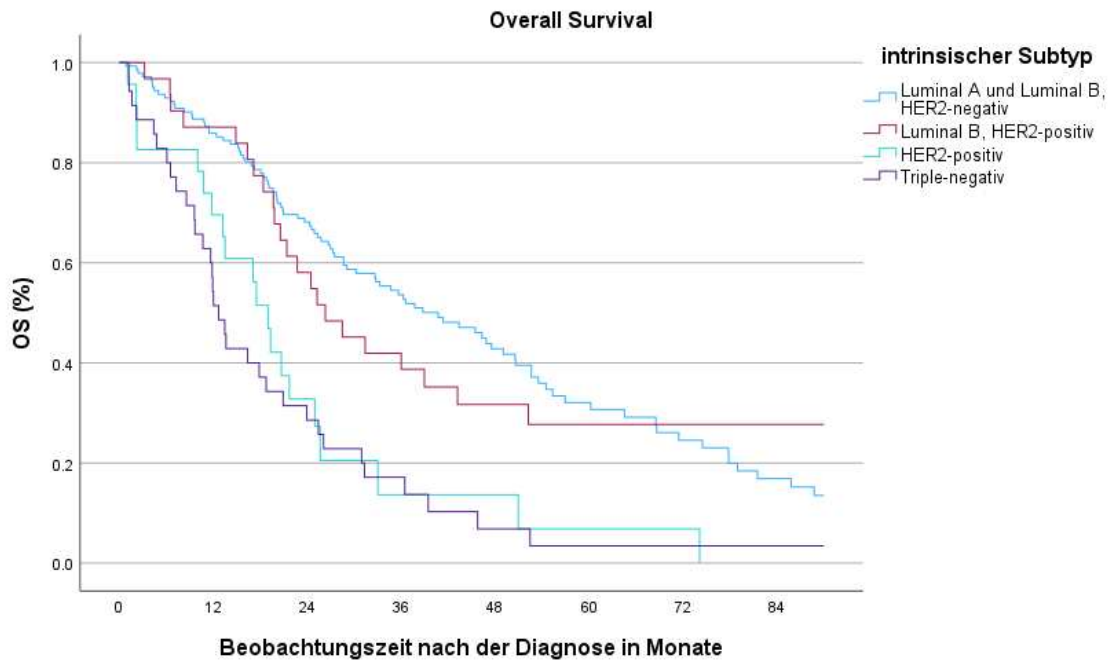
3.5 Überlebensanalyse

3.5.1 Overall Survival

Die mediane Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben betrug für die gesamte Studienkohorte 90 Monate (95% KI: 57,6–104,4). Aufgrund der geringen Fallzahl und ähnlichen Eigenschaften wurde der Luminal A Subtyp mit Luminal B zusammengefasst. Diese Gruppe zeigte das längste mediane Überleben von 40,7 Monaten (95% KI: 29,8–51,7). Im Vergleich dazu hatten HER2+/HR+ (Luminal) Fälle ein medianes Überleben von 26,3 Monaten (95% KI: 16,9–35,8), während HER2-positive Patient:innen ein medianes Überleben von 19,0 Monaten (95% KI: 15,7–22,3) erreichten. Triple-negative Fälle hatten das kürzeste mediane Überleben von 12,7 Monaten (95% KI: 10,6–14,7).

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug für Luminal A und Luminal B 85,9%, für HER2+/HR+ (Luminal) 87,1%, für den HER2-positiven Subtyp 69,6% und für Triple-negative Tumore 54,3%. Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 53,6% für Luminal A und Luminal B, bei 41,9% für HER2+/HR+ (Luminal), bei 13,7% für HER2-positive

Tumore und bei 17,1% für Triple-negative Tumore. Der Log-Rank-Test zeigte signifikante Unterschiede im Überleben zwischen den Subtypen ($p < 0,001$).



Patient:innen mit Risiko (Ereignis)

LA/LB	142 (0)	120 (20)	89 (44)	61 (62)	40 (73)	23 (82)	16 (87)	10 (92)
HER/HR+	31 (0)	27 (4)	18 (13)	13 (18)	9 (21)	5 (22)	5 (22)	5 (22)
HER2	23 (0)	16 (7)	6 (15)	2 (18)	2 (18)	1 (19)	1 (19)	0 (20)
TN	35 (0)	19 (16)	10 (25)	5 (29)	2 (32)	1 (33)	1 (33)	0 (33)

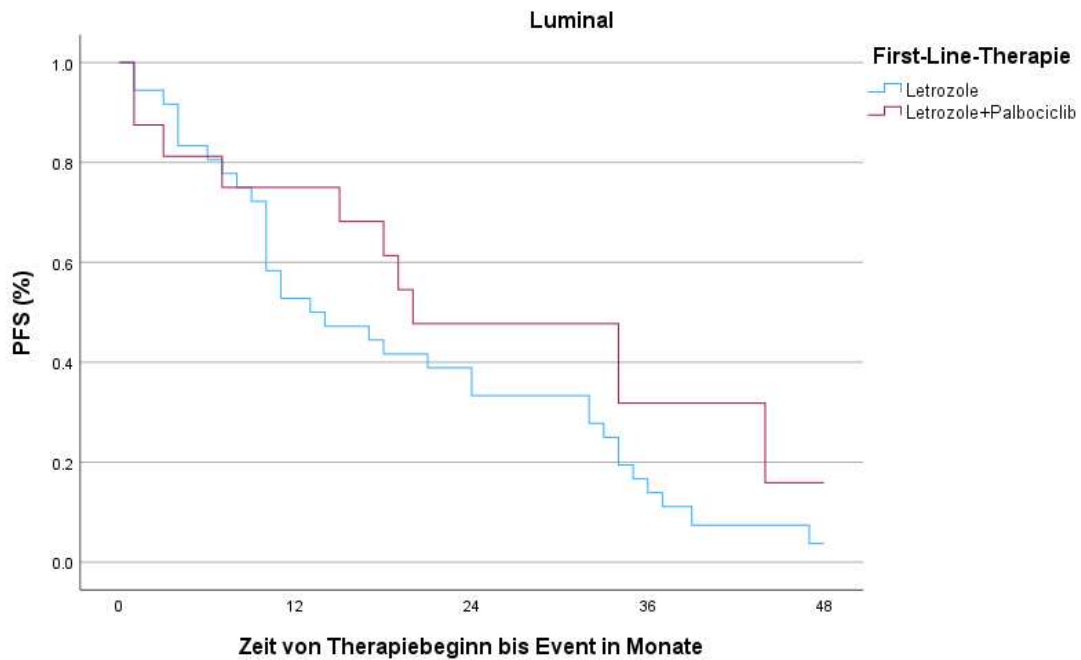
*LA/LB: Luminal A und Luminal B; HER/HR+: HER2+/HR+ (Luminal), HER2: HER2-positiv; TN: Triple-negative

Abbildung 9: Vergleich des Gesamtüberleben (Overall Survival) nach intrinsischen Subtypen mit Kaplan-Meier-Analyse

3.5.2 Progression Free Survival

Die mediane Nachbeobachtungszeit für das progressionsfreie Überleben bei Patient:innen mit Luminal Subtyp, die entweder eine Therapie mit Letrozole oder eine Kombination aus Letrozole und Palbociclib als Erstlinientherapie erhalten haben, betrug 48 Monate (95%-KI: 41,9–54,1). In der Gruppe, die ausschließlich eine Hormontherapie mit Letrozole erhielt, betrug das mediane PFS 13 Monate (95%-KI: 4,8–21,2), während das mediane PFS in der Gruppe, die eine Kombinationstherapie aus Letrozole und Palbociclib erhielt, 20 Monate (95%-KI: 6,3–33,7) betrug. Das PFS nach einem Jahr lag bei 52,8% für die Hormontherapie-Gruppe und bei 68,8% für die Kombinationstherapie-Gruppe. Nach 3 Jahren betrug das PFS 16,7% für die Patient:innen mit Hormontherapie bzw. 25,0% für die

Patient:innen mit der Kombinationstherapie aus Hormontherapie und CDK-Inhibitor. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen erreichte keine statistische Signifikanz (Log-Rank-Test, $p = 0,137$).



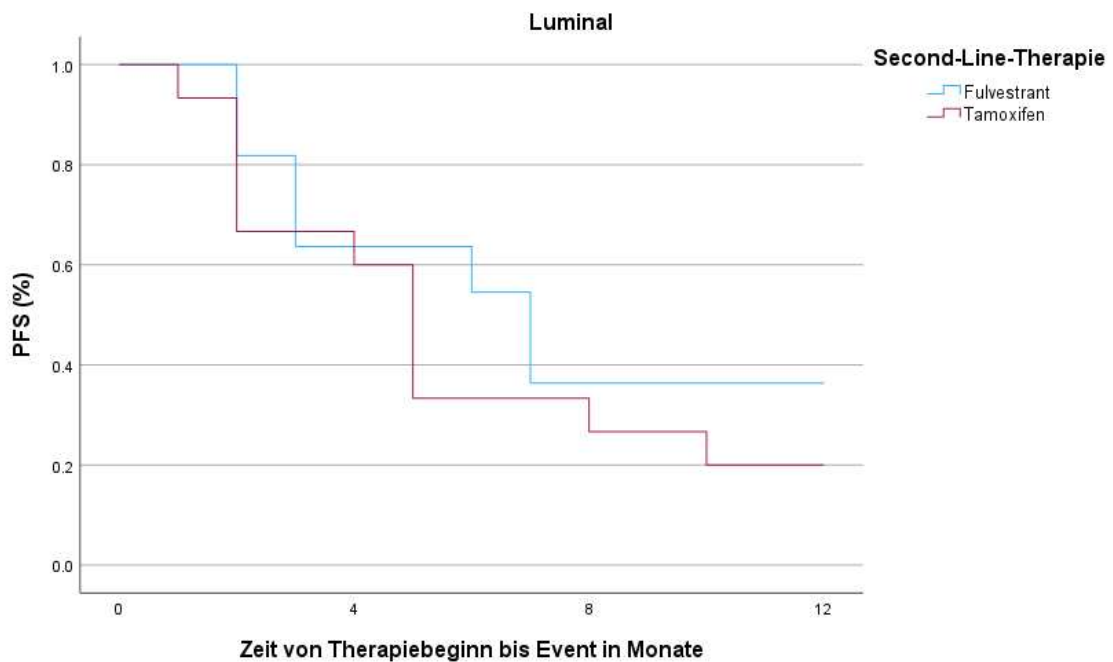
Patient:innen mit Risiko (Ereignis)

HT	36 (0)	19 (17)	14 (22)	6 (30)	1 (34)
HT+CDKI	16 (0)	11 (4)	7 (8)	4 (10)	1 (10)

*HT: Letrozole, HT+CDKI: Letrozole + Palbociclib

Abbildung 10: Vergleich progressionsfreies Überleben (PFS) bei Luminal Subtyp unter Therapie mit Letrozole vs. Letrozole+Palbociclib als Erstlinientherapie mit Kaplan-Meier-Analyse

Das mediane PFS in der Zweitlinientherapie für Patient:innen mit Luminal Subtyp betrug bei Behandlung mit Fulvestrant 7 Monate (95 %-KI: 2,83–11,17) und bei Behandlung mit Tamoxifen 5 Monate (95 %-KI: 4,11–5,90). Nach einem Jahr hatten 36,4 % der Patient:innen in der Fulvestrant-Gruppe und 20 % der Patient:innen in der Tamoxifen-Gruppe keinen Progress. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen war statistisch nicht signifikant (Log-Rank-Test, $p = 0,377$).

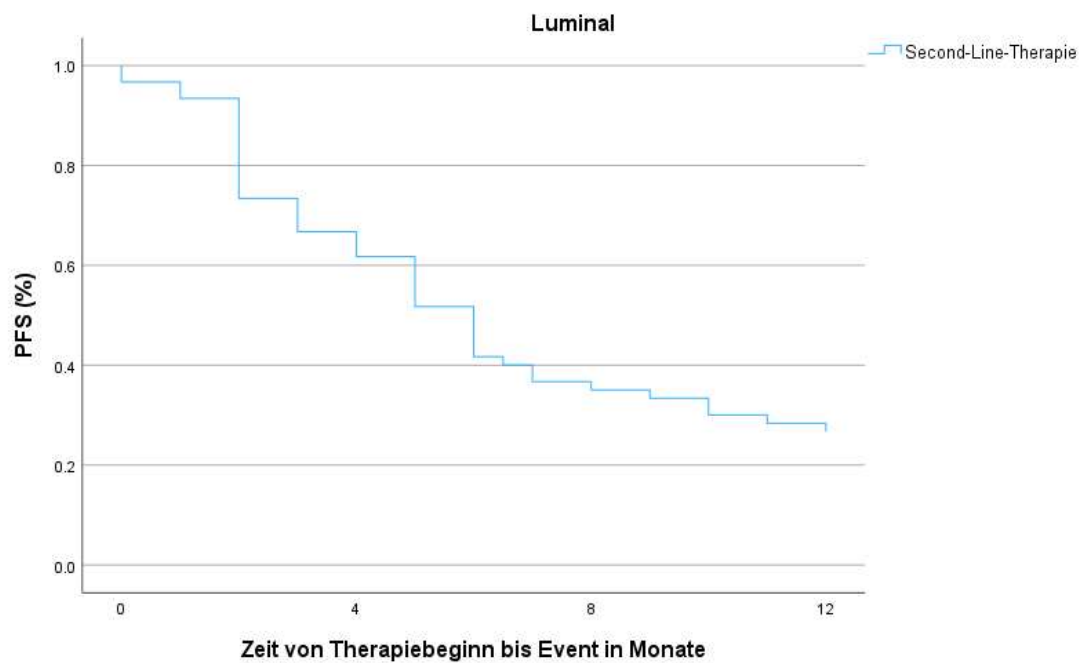


Patient:innen mit Risiko (Ereignis)

Fulvestrant	11 (0)	7 (4)	4 (7)	4 (7)
Tamoxifen	15 (0)	10 (5)	5 (10)	3 (12)

Abbildung 11: Vergleich progressionsfreies Überleben (PFS) bei Luminal Subtyp unter Therapie mit Fulvestrant vs. Tamoxifen als Zweitlinientherapie mit Kaplan-Meier-Analyse

Das mediane PFS in der Zweitlinientherapie für Patient:innen mit Luminal Subtyp betrug unabhängig von der Therapie 6 Monate (95 %-KI: 4,75–7,25). Nach 12 Monaten hatten 27,9% der Patient:innen keinen Progress.

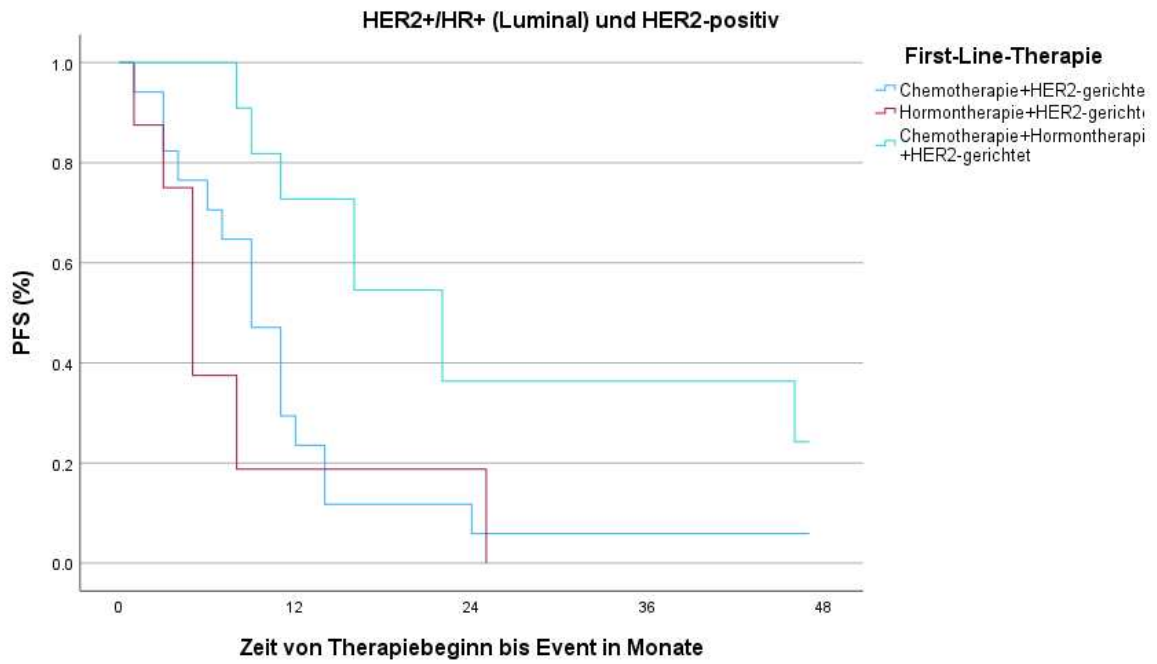


Patient:innen mit Risiko (Ereignis)

Luminal	61 (0)	40 (20)	22 (38)	17 (43)
---------	--------	---------	---------	---------

Abbildung 12: Progressionsfreies Überleben (PFS) des Luminal Subtyps unabhängig von der Zweitlinientherapie mit Kaplan-Meier-Analyse

Die mediane Nachbeobachtungszeit für Patient:innen, mit den Subtypen HER2+/HR+ (Luminal) und HER2-positiv, die verschiedene Kombinationen aus Chemotherapie, Hormontherapie und HER2-gerichteter Therapie als Erstlinientherapie erhielten, betrug 47 Monate (95%-KI: 20,4-73,6). Patient:innen, die eine Hormontherapie in Kombination mit einer HER2-gerichteten Therapie erhielten, wiesen mit 5 Monaten (95%-KI: 3,21-6,79) das kürzeste PFS auf, gefolgt von Patient:innen, die eine Chemotherapie mit einer HER2-gerichteten Therapie erhalten haben und ein PFS von 9 Monaten (95%-KI: 6,31-11,69) zeigten. Das längste PFS mit 22 Monaten (95%-KI: 13,40-30,60) hatten jene Patient:innen, die eine Kombination aus Chemotherapie, Hormontherapie, und HER2-gerichteter Therapie erhalten haben. Nach einem Jahr zeigten 29,4% der Patient:innen mit Chemotherapie und HER2-gerichteter Therapie, 18,8% mit Hormontherapie und HER2-gerichteter Therapie sowie 72,7% mit der Kombination aus Chemotherapie, Hormontherapie und HER2-gerichteter Therapie keinen Progress. Nach zwei Jahren zeigten 11,76% der Patient:innen mit Chemotherapie und HER2-gerichteter Therapie, 11,11% mit Hormontherapie und HER2-gerichteter Therapie sowie 36,36% mit der Kombination aus Chemotherapie, Hormontherapie und HER2-gerichteter Therapie keinen Progress. Diese Unterschiede der Therapiegruppen sind statistisch signifikant (Log-Rank-Test, $p=0,011$).



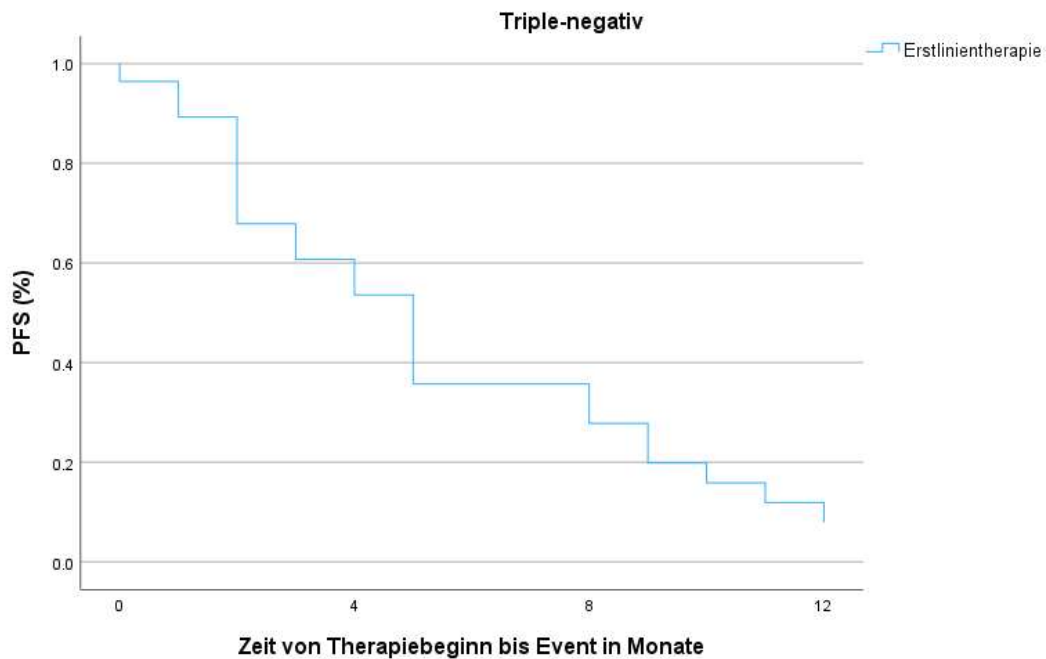
Patient:innen mit Risiko (Ereignis)

CT+HER2	17 (0)	5 (12)	2 (15)	2 (15)	0 (16)
HT+HER2	9 (0)	1 (6)	1 (6)	0 (7)	0 (7)
CT+HT+HER2	11 (0)	8 (3)	4 (7)	4 (7)	0 (8)

*HT: Hormontherapie, CT: Chemotherapie, HER2: HER2-gerichtete Therapie

Abbildung 13: Vergleich progressionsfreies Überleben (PFS) bei HER2+/HR+ (Luminal) und HER2-positiven Subtypen unter Chemotherapie, HER2-gerichteter Therapie und Hormontherapie in der Erstlinientherapie mit Kaplan-Meier-Analyse

In der Erstlinientherapie von Patient:innen mit dem Subtyp Triple-negativ (n=28) zeigte die Kaplan-Meier-Analyse ein medianes PFS von 5 Monaten (95 %-KI: 3,6–6,4). Nach 12 Monaten hatten 14,3 % der Patient:innen keinen Progress.



Patient:innen mit Risiko (Ereignis)

TNBC	28 (0)	17 (11)	9 (18)	3 (24)
------	--------	---------	--------	--------

*TNBC= Triple-negativer Brustkrebs

Abbildung 14: Progressionsfreies Überleben (PFS) des Triple-negativen unabhängig von der Erstlinientherapie mit Kaplan-Meier-Analyse

Von den ursprünglich 28 Patient:innen des Triple-negativen Mammakarzinoms aus der Erstlinientherapie wurden 20 in die Zweitlinientherapie eingeschlossen. Acht Patient:innen konnten nicht in die Analyse aufgenommen werden, da sie entweder verstorben waren, eine Therapie abgelehnt haben oder aufgrund ihres Allgemeinzustandes keine Therapie erhielten. Hier zeigte die Kaplan-Meier-Analyse ein medianes PFS von 9,25 Monaten (95 %-KI: 3,03–15,47). Nach 12 Monaten waren noch 45 % der Patient:innen progressionsfrei.

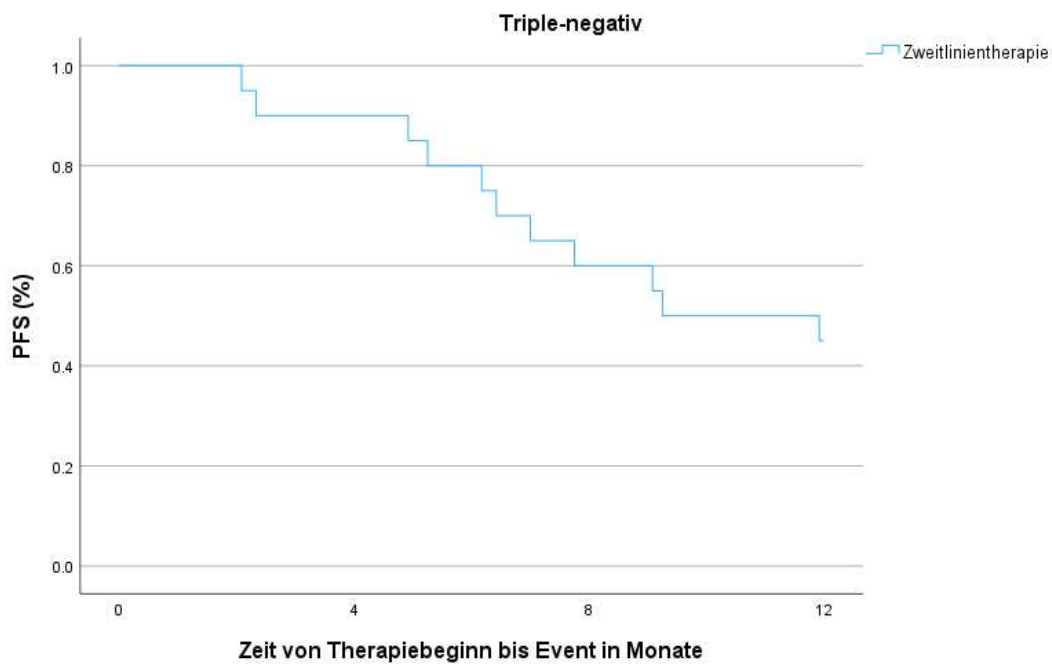


Abbildung 15: Progressionsfreies Überleben (PFS) des Triple-negativen unabhängig von der Zweitlinientherapie mit Kaplan-Meier-Analyse

Patient:innen mit Risiko (Ereignis)

TNBC	20 (0)	18 (2)	12 (8)	9 (11)
------	--------	--------	--------	--------

*TNBC= Triple-negativer Brustkrebs

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

4.1.1 Demografische Merkmale der Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste 273 Patient:innen mit primär metastasiertem Mammakarzinom, darunter 97,1 % Frauen und 2,9 % Männer. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 66 Jahren, was den typischen Altersgipfel für Brustkrebserkrankungen in Österreich widerspiegelt. Laut Statistik Austria wird Brustkrebs bei Frauen überwiegend ab dem 60. Lebensjahr diagnostiziert, mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren bei Erstdiagnose. Männer sind mit 1 % bis 2 % der Fälle selten betroffen. (92)

4.1.2 Verteilung der intrinsischen Subtypen

Die Analyse der molekularen Biomarker und intrinsischen Subtypen zeigt eine deutliche Präferenz für hormonrezeptorpositive Tumoren bei primär metastasierten Mammakarzinomen. Hochgradig positive Östrogenrezeptorexpression wurde bei 72,2% und hochgradig positive Progesteronrezeptorexpression bei 39,6% der Patient:innen festgestellt. Die Ki-67-Expression, die bei 55,6% der Patient:innen Werte von $\geq 30\%$ aufwies, verdeutlicht die ausgeprägte Proliferationsrate und damit die hohe Aggressivität der Tumoren in dieser Kohorte. (93)

Diese Eigenschaften spiegelt sich auch in der Subtypenverteilung wider, wobei der Luminal B Subtyp mit 56,3% den größten Anteil ausmacht. Im Gegensatz dazu war der Luminal A Subtyp mit nur 5,2% selten. Der HER2+/HR+ (Luminal) Subtyp machte 13,4% und der HER2-positive Subtyp 10% aus. Triple-negative Tumoren, die durch das Fehlen von Hormon- und HER2-Rezeptoren gekennzeichnet sind, wurden in 15,1% der Fälle diagnostiziert. Eine ähnliche Verteilung zeigt sich in der Studie von Gong et al., in der Hormonrezeptor positive Tumoren ebenfalls am häufigsten vertreten waren (60 %). Der Anteil HER2-positiver Tumoren war in dieser Arbeit mit 21,8 % etwas niedriger als die 26 %, die in der Studie berichtet wurden.

Triple-negative Tumoren machten in beiden Arbeiten einen ähnlichen Anteil aus (15,1 % vs. 14 %). (78)

Im Vergleich zu frühen Stadien des Mammakarzinoms, wie in der Studie von Kennecke et al. berichtet, zeigen sich deutliche Unterschiede in der Verteilung der Subtypen. In frühen Stadien kommen Luminal A Tumore mit 44% deutlich häufiger und HER2-positive sowie Triple-negative seltener vor als beim primär metastasierten Mammakarzinom. (76)

Zusätzlich wurde eine alternative Einteilung ohne Berücksichtigung von Ki-67 vorgenommen, da dieser Proliferationsmarker im metastasierten Stadium nicht validiert ist. (70,90) Es zeigte sich eine deutliche Verschiebung der Häufigkeiten der Luminal A und B Subtypen. Der Anteil des Luminal A Subtyps stieg auf 40,5%, während der Anteil des Luminal B Subtyps auf 22,7% sank. Die Kategorien HER2+/HR+ (Luminal), HER2-positiv und Triple-negativ blieben in ihrer Häufigkeit unverändert. Dies zeigt, dass die Hinzunahme von Ki-67 bei der Subtypisierung zu einer deutlichen Zunahme des Luminal B Subtyps geführt hat, während gleichzeitig der Anteil des Luminal A Subtyps deutlich niedriger ausfiel. Dies liegt daran, dass durch Ki-67 als Proliferationsmarker Tumoren mit höherer Zellteilungsaktivität, auch bei hoher Hormonrezeptor-Expression, dem Luminal B Subtyp zugeordnet werden. Die alternative Einteilung ohne Ki-67 führt daher zu einer anderen Verteilung der Subtypen und könnte vor allem im metastasierten Stadium eine sinnvollere Option darstellen, da Ki-67 in diesem Fall häufig nicht bestimmt wird. (70)

4.1.3 Metastasenlokalisierung in Bezug auf den Subtyp

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Hormonrezeptor positive und HER2-negative Tumoren bevorzugt in die Knochen metastasierten (Luminal A: 58,3 %, Luminal B: 63,1 %). Dies entspricht den Ergebnissen von Gong et al., die für Luminal A und B ebenfalls eine Präferenz für Knochenmetastasen von 59 % berichten. (78) HER2-positive Tumoren zeigten häufig Lebermetastasen (HER2+/HR+ (Luminal): 45,2 % und HER2-positiv: 60,9 %), was ebenfalls mit der Arbeit von Gong et al. übereinstimmt, in der 48% der HER2-positiven Tumoren in die Leber metastasierten. (78)

Triple-negative Tumoren metastasierten in dieser Arbeit am häufigsten in die Lunge (40 %) und die Leber (37,1 %). Dies unterscheidet sich von der Arbeit von Gong et al., in der Lungenmetastasen ebenfalls bei 40 %, Lebermetastasen jedoch nur bei 20 % der Triple-negativen Tumoren beobachtet wurden. (78) Diese Abweichung könnte auf die geringere Fallzahl der Triple-negativen Subgruppe (n=35) zurückzuführen sein.

4.1.4 Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben

Das Gesamtüberleben (OS) wurde unabhängig von der Therapie analysiert, um die prognostische Bedeutung der intrinsischen Subtypen zu bewerten. Die Ergebnisse zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Subtypen ($p < 0,001$). Patient:innen mit Luminal A und Luminal B Tumoren wiesen mit 40,7 Monaten die längste mediane Überlebenszeit auf, gefolgt HER2+/HR+ (Luminal)-Tumoren mit einem medianen Überleben von 26,3 Monaten (95 %-KI: 16,9–35,8). HER2-positive Tumoren hatten ein medianes Überleben von 19,0 Monaten (95 %-KI: 15,7–22,3), während Triple-negative Tumoren mit 12,7 Monaten (95 %-KI: 10,6–14,7) die schlechteste Prognose aufwiesen. Die schlechte Prognose der Triple-negativen Tumoren können auf das Fehlen spezifischer Angriffspunkte für therapeutische Ansätze zurückgeführt werden. (94) Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Daten von Kennecke et al., die in ihrer Studie signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Subtypen beschrieben. Luminal A zeigte auch dort mit einem medianen Gesamtüberleben von 26,4 Monaten die beste Prognose, gefolgt von Luminal B mit 19,2 Monaten. HER2-positive Tumoren hatten mit 8,4 Monaten eine schlechtere Prognose, während Triple-negative Tumoren mit nur 6 Monaten die kürzeste mediane Überlebenszeit aufwiesen. (76)

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in Abhängigkeit der erhaltenen Therapie untersucht. Bei hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Tumoren zeigte sich, dass die Kombination von Hormontherapie mit Palbociclib im Vergleich zur alleinigen Hormontherapie ein längeres medianes PFS aufwies (20 Monate vs. 13 Monate, $p = 0,137$). Es wurde keine statistische Signifikanz erreicht, was auf die relativ kleine Stichprobengröße (36 Patient:innen in der Hormontherapie und 16

Patient:innen in der Kombinationstherapie-Gruppe) sowie die Diskrepanz in der Gruppengröße zurückzuführen sein kann. Die Unterschiede des PFS der Gruppen entsprechen den Ergebnissen der MONALEESA-2-Studie, die die Wirksamkeit von Ribociclib, einem CDK4/6-Inhibitor, in Kombination mit Letrozol untersuchte und ein medianes PFS von 25,3 Monaten für Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu 16,0 Monaten für Placebo plus Letrozol zeigte ($p < 0,001$). (95) Ähnlich dazu zeigte die PALOMA-2-Studie einen Vorteil für die Kombination von Palbociclib mit Letrozole in der Erstlinientherapie von hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem metastasierten Brustkrebs, bei der das mediane PFS signifikant verlängert wurde (27,6 Monate vs. 14,5 Monate, $p < 0,001$). (96) Ebenso ergaben die Ergebnisse der MONARCH-3-Studie für Abemaciclib in Kombination mit einem nichtsteroidalen Aromataseinhibitor ein medianes PFS von 28,2 Monaten im Vergleich zu 14,8 Monaten unter Placebo plus nichtsteroidalen Aromataseinhibitor ($p < 0,001$). Obwohl in der MONARCH-3-Studie ein längeres Gesamtüberleben (OS) von 66,8 Monaten versus 53,7 Monaten für Abemaciclib versus Placebo gezeigt wurde, war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,0664$). (97)

Bei HER2-positiven Tumoren zeigte die Kombination aus Chemotherapie und HER2-gerichteter Therapie ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 9 Monaten (95 %-KI: 6,31–11,69), während die Dreifachkombination aus Chemotherapie, Hormontherapie und HER2-gerichteter Therapie bei HER2+/HR+ (Luminal)-Tumoren das längste mediane PFS von 22 Monaten (95 %-KI: 13,40–30,60) erreichte. Patient:innen, die nur Hormontherapie in Kombination mit HER2-gerichteter Therapie erhielten, hatten das kürzeste PFS mit 5 Monaten (95 %-KI: 3,21–6,79). Der Unterschied zwischen den Therapiegruppen war statistisch signifikant ($p = 0,011$). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die CLEOPATRA-Studie, in der die Kombination aus Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs ein medianes progressionsfreies Überleben von 18,7 Monaten zeigte, verglichen mit 12,4 Monaten in der Kontrollgruppe, die nur Trastuzumab und Docetaxel erhielt ($p < 0,001$). (98)

Das progressionsfreie Überleben von Patient:innen mit Triple-negativen Mammakarzinom wurde aufgrund der Heterogenität der eingesetzten Therapeutika unabhängig von der genauen Therapie analysiert. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte

in der Erstlinientherapie ein medianes PFS von 5 Monaten (95 %-KI: 3,6–6,4). Nach 12 Monaten waren 14,3 % der Patient:innen progressionsfrei. In der Zweitlinientherapie wurde für 20 Patient:innen ein medianes PFS von 9,25 Monaten (95 %-KI: 3,03–15,47) beobachtet, wobei 45 % der Patient:innen nach 12 Monaten keinen Progress aufwiesen. Die Beobachtung, dass das mediane PFS in der Zweitlinie höher ausfällt als in der Erstlinie, ist ungewöhnlich, da in der Regel eine Verschlechterung des PFS in späteren Therapielinien erwartet wird. Von den ursprünglich 28 Patient:innen der Erstlinie konnten acht nicht in die Zweitlinienanalyse aufgenommen werden, da sie entweder verstorben waren, keine Therapie erhalten haben oder diese aufgrund ihres Gesundheitszustandes abgelehnt wurde. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass nur Patient:innen in die Zweitlinienanalyse eingeschlossen wurden, die für eine weitere Therapie infrage kamen und insgesamt in einem besseren Gesundheitszustand waren, was ihre Prognose positiv beeinflusst haben könnte.

Einige Patient:innen wurden in der Erstlinie mit Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab behandelt, was in der vorliegenden Arbeit jedoch keinen Überlebensvorteil brachte. Die BEATRICE-Studie untersuchte den Einsatz von Bevacizumab bei Patient:innen mit frühem Triple-negativen Mammakarzinom und zeigte ebenfalls keinen signifikanten Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Bevacizumab zur adjuvanten Chemotherapie. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 88 % in beiden Gruppen, und die Unterschiede im krankheitsfreien Überleben waren gering (80 % vs. 77%). Im Gegensatz zu den metastasierten Stadien, welche in der vorliegenden Arbeit analysiert wurde, richtete sich die BEATRICE-Studie jedoch an frühe Tumorstadien, wodurch direkte Vergleiche eingeschränkt sind. (99)

4.2 Limitationen

Ein zentraler Aspekt, der bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss, ist die retrospektive Natur der Studie. Da die Patient:innen nicht randomisiert wurden, kann ein sogenanntes Confounding nicht ausgeschlossen werden. Faktoren wie das Alter, der allgemeine Gesundheitszustand oder Komorbiditäten könnten die Prognose, also das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS), wesentlich beeinflusst haben. Ältere Patient:innen oder solche mit mehreren Begleiterkrankungen haben möglicherweise eine schlechtere Prognose, unabhängig von der erhaltenen Therapie. Solche Effekte könnten die beobachteten Unterschiede zwischen den Subgruppen verzerren und machen es schwierig, die tatsächliche Wirkung der Therapien exakt zu bewerten.

Zusätzlich war die Fallzahl in einigen Subgruppen sehr gering. Eine geringe Fallzahl reduziert die statistische Aussagekraft, sodass klinisch relevante Unterschiede möglicherweise nicht als signifikant erkannt werden.

Ein weiteres Problem ist die kurze Nachbeobachtungszeit in bestimmten Subgruppen, wie beim PFS der Triple-negativen Tumoren. Dies schränkt die Möglichkeit ein, längerfristige Therapieeffekte oder Unterschiede im Krankheitsverlauf zu erkennen.

Außerdem wurden wichtige Faktoren wie die Dauer und kumulative Dosis der Therapie nicht berücksichtigt. Diese können jedoch wesentlich dazu beitragen, Unterschiede in der Prognose zu erklären, da eine längere oder intensivere Behandlung oft mit besseren Überlebensraten assoziiert ist.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit besteht in der Verwendung von Ki-67 zur Einteilung der Subtypen im metastasierten Stadium. Obwohl Ki-67 ein etablierter Marker für die Proliferation und Prognose bei frühem Brustkrebs ist, fehlt es an standardisierten Methoden und Grenzwerten, was die Vergleichbarkeit und Aussagekraft erschweren. Zudem gibt es nur begrenzte Daten zur prädiktiven Bedeutung von Ki-67 im metastasierten Stadium, da Ki-67 häufig nicht routinemäßig in Metastasenbiopsien bestimmt wird. Diese Unsicherheiten könnten die Aussagekraft der hier verwendeten Subtypenklassifikation beeinflussen. (70,90)

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit aktuellen Studien ist aufgrund des langen Erhebungszeitraums (2006-2023) und der damit verbundenen heterogenen

Behandlungen eingeschränkt. Im Laufe der Jahre haben sich sowohl die Standards der systemischen Therapie als auch die diagnostischen Methoden verändert, was direkte Vergleiche erschwert.

4.3 Ausblick

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass insbesondere Patient:innen mit Triple-negativem Brustkrebs weiterhin eine schlechte Prognose aufweisen, während sich die Überlebensraten hormonrezeptorpositiver und HER2-positiver Tumoren durch gezielte Therapien in den letzten Jahren deutlich verbessert haben. (3) Ein neuer Ansatz zur weiteren Verbesserung der Behandlungsergebnisse sind Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs), die eine gezielte Abgabe von Chemotherapeutika ermöglichen. Ein Beispiel ist Trastuzumab-Deruxtecan, das den HER2-spezifischen Antikörper Trastuzumab mit einem chemotherapeutischen Wirkstoff kombiniert. Diese Therapie zeigte im Rahmen der DESTINY-Breast04-Studie nicht nur eine hohe Wirksamkeit bei HER2-positiven Tumoren, sondern eröffnet auch neue Perspektiven für Tumoren mit niedriger HER2-Expression (HER2-low), die bisher von klassischen HER2-gerichteten Therapien nicht profitierten. (100)

Außerdem hat für Hormonrezeptor positiven und HER2-negativen metastasierten Brustkrebs Inavolisib, ein hochselektiver PI3K-Alpha-Inhibitor, in der Phase-III-Studie INAVO120 vielversprechende Ergebnisse bei PIK3CA-mutiertem, hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem metastasierten Brustkrebs gezeigt. In Kombination mit Palbociclib und Fulvestrant verlängert es signifikant das progressionsfreie Überleben, indem es den PI3K-AKT-mTOR-Signalweg hemmt, und stellt somit eine wichtige Erweiterung der Therapieoptionen dar. (101)

Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der Prognose von Patient:innen mit Mammakarzinom ist die Liquid Biopsy, die durch die Analyse zirkulierender Tumorzellen (CTCs) und zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) eine nicht-invasive Möglichkeit zur Überwachung der Tumorbilogie bietet. Besonders relevant ist ihre Fähigkeit, Resistenzmechanismen und molekulare Veränderungen in Echtzeit zu erkennen. So konnten Mutationen wie ESR1 (assoziiert mit Resistenz gegenüber endokriner Therapie) und PIK3CA (vermittelt Resistenz gegen CDK4/6-Inhibitoren) in ctDNA identifiziert werden. (32) Darüber hinaus zeigen Studien eine Diskrepanz zwischen dem HER2-Status des Primärtumors und Metastasen bei bis zu 30 % der Patient:innen. Diese Erkenntnis legt nahe, dass HER2-positiv getestete CTCs bei Patient:innen mit HER2-negativen Primärtumoren möglicherweise von HER2-gerichteten Therapien profitieren könnten, was derzeit in Studien wie DETECT-III

und CTC-TREAT untersucht wird. (102,103) Der Einsatz der Liquid Biopsy ist derzeit vor allem auf die Bestimmung der Biomarker zur Therapieentscheidung beschränkt, in der Zukunft könnte ihr Einsatz jedoch vielfältiger werden. (104)

Literaturverzeichnis

1. Krebserkrankungen_2022.pdf [Internet]. [zitiert 16. Juni 2023]. Verfügbar unter: https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Krebserkrankungen_2022.pdf
2. Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer*. August 2005;5(8):591–602.
3. Daily K, Douglas E, Romitti PA, Thomas A. Epidemiology of De Novo Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 1. August 2021;21(4):302–8.
4. Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, u. a. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer*. April 2015;112(9):1445–51.
5. Malmgren JA, Mayer M, Atwood MK, Kaplan HG. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990–2010. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(2):579–90.
6. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, u. a. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*. 15. September 2015;5(10):2929–43.
7. Communications E. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe [Internet]. [zitiert 16. Juni 2023]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/937361#/ebook_937361_SL36133138
8. Shehata M, Grimm L, Ballantyne N, Lourenco A, Demello LR, Kilgore MR, u. a. Ductal Carcinoma in Situ: Current Concepts in Biology, Imaging, and Treatment. *J Breast Imaging*. September 2019;1(3):166–76.
9. Baltzer J. Gynäkologische Onkologie – Dysplasien und Karzinom der Zervix. In: Kreienberg R, Ludwig H, Herausgeber. 125 Jahre Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Werte · Wissen · Wandel [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011 [zitiert 16. Juni 2023]. S. 371–91. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-15012-8_20

10. Rakha EA, Ellis IO. Lobular breast carcinoma and its variants. *Semin Diagn Pathol.* Februar 2010;27(1):49–61.
11. Eccles SA, Aboagye EO, Ali S, Anderson AS, Armes J, Berditchevski F, u. a. Critical research gaps and translational priorities for the successful prevention and treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res BCR.* 2013;15(5):R92.
12. Die Gynäkologie [Internet]. [zitiert 16. Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://link-1springer-1com-1tp82b9br0095.han.medunigraz.at/book/10.1007/978-3-642-20923-9>
13. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Lond Engl.* 9. August 2003;362(9382):419–27.
14. Rostami P, Zendehdel K, Shirkoohi R, Ebrahimi E, Ataei M, Imanian H, u. a. Gene Panel Testing in Hereditary Breast Cancer. *Arch Iran Med.* 1. März 2020;23(3):155–62.
15. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, u. a. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 20. Juni 2017;317(23):2402–16.
16. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, u. a. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 18. Januar 2007;356(3):227–36.
17. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet Lond Engl.* 16. Februar 2008;371(9612):569–78.
18. Gynäkologie und Geburtshilfe hoch2 professional - ClinicalKey Student [Internet]. [zitiert 23. August 2023]. Verfügbar unter: <https://www-1clinicalkey-1com-1mlyei93307b8.han.medunigraz.at/student/content/toc/3-s2.0-C2018003385X>

19. Breast Cancer: Diagnostic Imaging and Therapeutic Guidance [Internet]. [zitiert 17. August 2023]. Verfügbar unter: <https://web-1s-1ebshost-1com-14z08l6lx0141.han.medunigraz.at/ehost/ebookviewer/ebook/bmxIYmtfXzE2MDc0ODlfX0FO0?sid=7604f781-6c57-4e0d-bd13-89c9dedbe1b7@redis&vid=0&format=EB&rid=1>
20. Foldi J, Carleton N, Anderson SJ, Rastogi P, Lee A, Balic M, u. a. Long-term outcomes by lobular vs ductal histology in 4 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant breast cancer trials. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 10. August 2024;djae188.
21. Mathew A, Rajagopal PS, Villgran V, Sandhu GS, Jankowitz RC, Jacob M, u. a. Distinct Pattern of Metastases in Patients with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* Juni 2017;77(6):660–6.
22. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med.* 1. Februar 2016;57(Supplement 1):9S-16S.
23. oesterreich.gv.at - Österreichs digitales Amt [Internet]. [zitiert 16. August 2024]. Screeningprogramm: Brustkrebsfrüherkennung. Verfügbar unter: https://www.oesterreich.gv.at/themen/gesundheit/medizinische_versorgung/screening-programm_brustkrebs-frueherkennung.html
24. Duffy SW, Tabár L, Yen AM, Dean PB, Smith RA, Jonsson H, u. a. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer.* 1. Juli 2020;126(13):2971–9.
25. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of Screening Mammography on Breast-Cancer Mortality in Norway. *N Engl J Med.* 23. September 2010;363(13):1203–10.
26. Schaefer FKW, Waldmann A, Katalinic A, Wefelnberg C, Heller M, Jonat W, u. a. Influence of additional breast ultrasound on cancer detection in a cohort study for quality assurance in breast diagnosis—analysis of 102,577 diagnostic procedures. *Eur Radiol.* 1. Mai 2010;20(5):1085–92.

27. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, u. a. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer*. 20. September 2009;9:335.
28. Houssami N, Hayes DF. Review of Preoperative Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Breast Cancer: Should MRI Be Performed on All Women with Newly Diagnosed, Early Stage Breast Cancer? *CA Cancer J Clin*. 2009;59(5):290–302.
29. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, u. a. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 11. Juni 2015;372(24):2353–8.
30. Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge (Manuale des Tumorzentrums München) eBook : Ingo Bauerfeind, Tumorzentrum München, Tumorzentrum München, Bauerfeind, Ingo: Amazon.de: Kindle-Shop [Internet]. [zitiert 28. August 2023]. Verfügbar unter: <https://www.amazon.de/Mammakarzinome-Empfehlungen-Diagnostik-Nachsorge-Tumorzentrums-ebook/dp/B086VPW288>
31. S3-Leitlinie Mammakarzinom. 2021;
32. Alix-Panabières C, Pantel K. Liquid Biopsy: From Discovery to Clinical Application. *Cancer Discov*. 1. April 2021;11(4):858–73.
33. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, u. a. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 27. Februar 2020 [zitiert 7. Dezember 2024]; Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910549>
34. Lim B, Hortobagyi GN. Current challenges of metastatic breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 1. Dezember 2016;35(4):495–514.
35. Nabieva N, Altmann F, Apel K, Baerens DT, Beha M, Belau A, u. a. The Endocrine Treatment Landscape for Patients with HR+ HER2– Early-stage Breast Cancer in Germany Before the Introduction of CDK4/6 Inhibitor Therapy

- A Real-World Analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 18. Juli 2023;83(9):1127–37.
36. Tao L, Chu L, Wang LI, Moy L, Brammer M, Song C, u. a. Occurrence and outcome of de novo metastatic breast cancer by subtype in a large, diverse population. *Cancer Causes Control CCC.* September 2016;27(9):1127–38.
37. Zhang L, Li Z, Zhang J, Wu Y, Zhu Y, Tong Z. De novo metastatic breast cancer: Subgroup analysis of molecular subtypes and prognosis. *Oncol Lett.* 1. April 2020;19(4):2884–94.
38. Chen W, Hoffmann AD, Liu H, Liu X. Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. *Npj Precis Oncol.* 16. Februar 2018;2(1):1–12.
39. Diamond JR, Finlayson CA, Borges VF. Hepatic complications of breast cancer. *Lancet Oncol.* 1. Juni 2009;10(6):615–21.
40. Minisini AM, Moroso S, Gerratana L, Giangreco M, Iacono D, Poletto E, u. a. Risk factors and survival outcomes in patients with brain metastases from breast cancer. *Clin Exp Metastasis.* 1. Dezember 2013;30(8):951–6.
41. Hallmarks of Cancer: The Next Generation: Cell [Internet]. [zitiert 23. August 2024]. Verfügbar unter: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(11\)00127-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(11)00127-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue)
42. Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature.* 18. November 2004;432(7015):332–7.
43. Jin X, Mu P. Targeting Breast Cancer Metastasis. *Breast Cancer Basic Clin Res.* 1. Januar 2015;9s1:BCBCR.S25460.
44. Tahara RK, Brewer TM, Theriault RL, Ueno NT. Bone Metastasis of Breast Cancer. In: Ahmad A, Herausgeber. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance: Challenges and Progress* [Internet]. Cham: Springer International

- Publishing; 2019 [zitiert 6. September 2023]. S. 105–29. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Verfügbar unter:
https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_7
45. Schlappack OK, Baur M, Steger G, Dittrich C, Moser K. The clinical course of lung metastases from breast cancer. *Klin Wochenschr.* 1. September 1988;66(17):790–5.
 46. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 1. Oktober 2012;23:vii11–9.
 47. van de Stolpe A, Pantel K, Sleijfer S, Terstappen LW, den Toonder JMJ. Circulating Tumor Cell Isolation and Diagnostics: Toward Routine Clinical Use. *Cancer Res.* 13. September 2011;71(18):5955–60.
 48. O’Shaughnessy J. Extending Survival with Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist.* 1. Oktober 2005;10(S3):20–9.
 49. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, Golshan M, u. a. Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (EA2108). *J Clin Oncol.* 20. März 2022;40(9):978–87.
 50. Reddington JA, Mendez GA, Ching A, Kubicky CD, Klimo P, Ragel BT. Imaging characteristic analysis of metastatic spine lesions from breast, prostate, lung, and renal cell carcinomas for surgical planning: Osteolytic versus osteoblastic. *Surg Neurol Int.* 17. Mai 2016;7(Suppl 13):S361–5.
 51. S3-Leitlinie Supportive Therapie. 2020;
 52. Cassera MA, Hammill CW, Ujiki MB, Wolf RF, Swanström LL, Hansen PD. Surgical management of breast cancer liver metastases. *HPB.* April 2011;13(4):272–8.
 53. Vogl TJ, Freichel J, Gruber-Rouh T, Nour Eldin NE, Becker S, Solbach C, u. a. Interventional oncological treatment of breast cancer liver metastasis (BCLM):

- single center long-term evaluation over 26 years using thermoablation techniques like LITT, MWA and TACE in a multimodal application. *Int J Hyperthermia*. 31. Dezember 2023;40(1):2200582.
54. Ricco A, Davis J, Rate W, Yang J, Perry D, Pablo J, u. a. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch® patient Registry's experience. *Radiat Oncol*. 1. Februar 2017;12(1):35.
55. Fan J, Chen D, Du H, Shen C, Che G. Prognostic factors for resection of isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. August 2015;7(8):1441–51.
56. Lu J, Steeg PS, Price JE, Krishnamurthy S, Mani SA, Reuben J, u. a. Breast Cancer Metastasis: Challenges and Opportunities. *Cancer Res*. 15. Juni 2009;69(12):4951–3.
57. Cortesi L, Toss A, Cirilli C, Marcheselli L, Braghiroli B, Sebastiani F, u. a. Twenty-years experience with de novo metastatic breast cancer. *Int J Cancer*. 1. September 2015;137(6):1417–26.
58. Engel J, Eckel R, Aydemir Ü, Aydemir S, Kerr J, Schlesinger-Raab A, u. a. Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int J Radiat Oncol*. 1. April 2003;55(5):1186–95.
59. Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, u. a. Breast Cancer With Synchronous Metastases: Trends in Survival During a 14-Year Period. *J Clin Oncol*. 15. August 2004;22(16):3302–8.
60. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, u. a. Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. Dezember 2008;19(12):2012–9.
61. Press DJ, Miller ME, Liederbach E, Yao K, Huo D. De novo metastasis in breast cancer: occurrence and overall survival stratified by molecular subtype. *Clin Exp Metastasis*. 1. Dezember 2017;34(8):457–65.

62. Cordera F, Jordan VC. Steroid Receptors and Their Role in the Biology and Control of Breast Cancer Growth. *Semin Oncol.* 1. Dezember 2006;33(6):631–41.
63. Petru E, Fink D, Köchli OR, Loibl S, Herausgeber. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie.* 5., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin [Heidelberg]: Springer; 2019. 306 S.
64. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, u. a. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 10. Juli 2018;36(20):2105–22.
65. Chen Z, Jia H, Zhang H, Chen L, Zhao P, Zhao J, u. a. Is HER2 ultra-low breast cancer different from HER2 null or HER2 low breast cancer? A study of 1363 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1. November 2023;202(2):313–23.
66. Denkert C, Lebeau A, Schildhaus HU, Jackisch C, Rüschoff J. Neue Therapiemöglichkeiten beim metastasierten HER2-low-Mammakarzinom. *Pathol.* 1. November 2022;43(6):457–66.
67. Schlam I, Tolaney SM, Tarantino P. How I treat HER2-low advanced breast cancer. *The Breast.* 1. Februar 2023;67:116–23.
68. Osborne CK, Schiff R. Estrogen-Receptor Biology: Continuing Progress and Therapeutic Implications. *J Clin Oncol.* 10. März 2005;23(8):1616–22.
69. 2021 - S3-Leitlinie Mammakarzinom.pdf [Internet]. [zitiert 7. August 2023]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf
70. Hu X, Chen W, Li F, Ren P, Wu H, Zhang C, u. a. Expression changes of ER, PR, HER2, and Ki-67 in primary and metastatic breast cancer and its clinical significance. *Front Oncol* [Internet]. 28. April 2023 [zitiert 14. Dezember 2024];13. Verfügbar unter:

<https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1053125/full>

71. Hashmi AA, Aijaz S, Khan SM, Mahboob R, Irfan M, Zafar NI, u. a. Prognostic parameters of luminal A and luminal B intrinsic breast cancer subtypes of Pakistani patients. *World J Surg Oncol.* 2. Januar 2018;16(1):1.
72. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DSA, Nobel AB, u. a. Concordance among Gene-Expression–Based Predictors for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 10. August 2006;355(6):560–9.
73. Al-thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg.* 6. Dezember 2019;49:44–8.
74. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, u. a. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1. März 2011;17(5):1082–9.
75. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol.* Februar 2011;5(1):5–23.
76. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, u. a. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol.* 10. Juli 2010;28(20):3271–7.
77. Stuart-Harris R, Shadbolt B, Palmqvist C, Ross HAC. The prognostic significance of single hormone receptor positive metastatic breast cancer: An analysis of three randomised phase III trials of aromatase inhibitors. *The Breast.* 1. Dezember 2009;18(6):351–5.
78. Shen T, Siegal GP, Wei S. Clinicopathologic factors associated with de novo metastatic breast cancer. *Pathol - Res Pract.* 1. Dezember 2016;212(12):1167–73.
79. Arvold ND, Oh KS, Niemierko A, Taghian AG, Lin NU, Abi-Raad RF, u. a. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy:

- incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat.* 1. November 2012;136(1):153–60.
80. ESMO Living Guidelines | ESMO [Internet]. [zitiert 14. Dezember 2024].
Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>
81. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, u. a. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 20. Juli 2014;32(21):2255–69.
82. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Moreno HLG, u. a. Capiwasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 31. Mai 2023;388(22):2058–70.
83. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet.* 17. Juni 2017;389(10087):2415–29.
84. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, u. a. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 18. April 2012;2012(4):CD006243.
85. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, u. a. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *The Breast.* 1. Oktober 2014;23(5):489–502.
86. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, u. a. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 20. Juli 2022;387(3):217–26.
87. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, u. a. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 10. August 2017;377(6):523–33.

88. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, u. a. The REDCap Consortium: Building an International Community of Software Platform Partners. *J Biomed Inform.* 9. Mai 2019;95:103208.
89. Filipits M, Rudas M, Singer CF, Fitzal F, Bago-Horvath Z, Greil R, u. a. ESR1, PGR, ERBB2, and MKi67 mRNA expression in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer: results from ABCSG Trial 6. *ESMO Open.* August 2021;6(4):100228.
90. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* 1. Februar 2010;11(2):174–83.
91. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, Dellapasqua S, u. a. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res.* 20. Juni 2014;16(3):R65.
92. *Krebserkrankungen_in_OEsterreich_2020.pdf* [Internet]. [zitiert 25. November 2024]. Verfügbar unter:
https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Krebserkrankungen_in_OEsterreich_2020.pdf
93. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, u. a. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(2):539–52.
94. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol.* November 2016;13(11):674–90.
95. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, u. a. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 1. Juli 2018;29(7):1541–7.

96. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer | New England Journal of Medicine [Internet]. [zitiert 28. Dezember 2024]. Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607303>
97. Goetz MP, Toi M, Huober J, Sohn J, Trédan O, Park IH, u. a. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3☆. *Ann Oncol.* 1. August 2024;35(8):718–27.
98. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, u. a. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 19. Februar 2015;372(8):724–34.
99. Bell R, Brown J, Parmar M, Toi M, Suter T, Steger GG, u. a. Final efficacy and updated safety results of the randomized phase III BEATRICE trial evaluating adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative early breast cancer. *Ann Oncol.* 1. April 2017;28(4):754–60.
100. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, u. a. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 6. Juli 2022;387(1):9–20.
101. Turner NC, Im SA, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K, u. a. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 30. Oktober 2024;391(17):1584–96.
102. Fehm T, Mueller V, Banys-Paluchowski M, Fasching PA, Friedl TWP, Hartkopf A, u. a. Efficacy of Lapatinib in Patients with HER2-Negative Metastatic Breast Cancer and HER2-Positive Circulating Tumor Cells-The DETECT III Clinical Trial. *Clin Chem.* 4. Januar 2024;70(1):307–18.
103. Ignatiadis M, Litière S, Rothe F, Riethdorf S, Proudhon C, Fehm T, u. a. Trastuzumab versus observation for HER2 nonamplified early breast cancer with circulating tumor cells (EORTC 90091-10093, BIG 1-12, Treat CTC): a randomized phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1. August 2018;29(8):1777–83.

104.Roeper CMT, Hoehne I, Schlepper N, Koch C, Pantel K, Smit DJ. „Liquid biopsy“ – schon reif für Therapieentscheidungen? Best Pract Onkol. 1. Mai 2023;18(5):194–202.