

Aus dem
CharitéCentrum für Tumormedizin CC14
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Dörken
ehemals Professor Dr. med. Kurt Possinger

Habilitationsschrift

Klinische Versorgungsforschung beim Mammakarzinom

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach experimentelle Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Anne Constanze Regierer
geboren am 18. September 1973 in Berlin

Eingereicht: August 2014

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ulrich R. Kleeberg

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Zielinski

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Grundlagen zum Mammakarzinom.....	4
1.2. Klinische Versorgungsforschung	8
1.3 Fragestellung und Zielsetzung	12
2. Eigene Ergebnisse	14
2.1. Analyse klinischer Tumorregister.....	14
2.1.1. Prognostische Faktoren beim metastasierten Mammakarzinom.....	15
2.1.2. Gesamtüberleben ab Metastasierung im Zeitverlauf.....	23
2.1.3. Einfluss der Höhe des Östrogenrezeptors auf das Rezidiv freie Überleben	31
2.2. Analyse seltener Verlaufsformen.....	42
2.2.1. Brustkrebsassoziierte Thrombotische Mikroangiopathie	42
2.2.2. Meningeosis carcinomatosa beim Mammakarzinom	49
2.3. Analyse von klinischen Leitlinien.....	57
3. Diskussion.....	70
4. Zusammenfassung.....	77
5. Literatur.....	80
6. Danksagung.....	86
Erklärung.....	87

Abkürzungen

AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BRENDA	<i>breast cancer care under evidence-based guidelines</i>
CI	95% <i>Confidence Interval</i> / Konfidenz-Intervall
DELBI	Deutsches Instrument zur methodischen LL-Bewertung
ER	Östrogenrezeptor
ET	Endokrine Therapie
HER2	<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRS	Immunreaktiver Score
LL	Klinische Leitlinien
MBC	<i>Metastatic breast cancer</i> / metastasiertes Mammakarzinom
MFI	Metastasen-freies Intervall
NPI	<i>Nottingham prognostic index</i>
PR	Progesteronrezeptor
RFS	<i>Recurrence free survival</i> / Rezidiv-freies Überleben
TMA	thrombotische Mikroangiopathie (TMA)
TTP/HUS	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura / hämolytisch-urämisches Syndrom
TRM	Tumorregister München

1. Einleitung

1.1. Grundlagen zum Mammakarzinom

Brustkrebs ist mit rund 70.000 Neuerkrankungen/Jahr die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren. Durch die Einführung des Mammographie-Screenings ab 2005 stieg zunächst die Erkrankungsrate an, seit 2009 lässt sich nun ein rückläufiger Trend ausmachen. Der sprunghafte Anstieg liegt v.a. an der Tatsache, dass durch das Screening vermehrt Früh- und Vorläuferstadien erkannt werden, die vor Einführung des Screenings erst zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert worden wären [1].

Die Mortalität ist trotz der angestiegenen Erkrankungszahlen rückläufig. Die Überlebensraten haben sich durch die Fortschritte in der Therapie der primären Erkrankung und der früheren Diagnosestellung deutlich verbessert. Die relative Überlebensrate liegt nach 5 Jahren deutlich über 80% [1].

Die Therapie des Mammakarzinoms ist multimodal und umfasst in der Regel eine Operation, eine Radiatio und eine systemische medikamentöse Therapie [2]. Die Therapieempfehlung basiert im Wesentlichen auf der TNM-Klassifikation sowie auf prognostischen Faktoren. Folgende „klassische“ klinische und histopathologische Parameter werden herangezogen:

- Primäre TumorgroÙe
- Axillärer Lymphknotenstatus
- Grading
- Alter der Patientin bzw. Menopausenstatus
- Gefäßinvasion
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER, PR)

- HER2/neu-Amplifikation (immunhistochemischer Score 3+) oder -Überexpression (FISH/CISH-positiv)
- Proliferation: Die Wachstumsfraktion eines Tumors, meist gemessen am Ki67-Index, korreliert positiv mit der Malignität eines Tumors. Der Ki67-Index wird in niedrig < 15 %, intermediär 15–30 % und hoch > 30 % eingeteilt.

Diese Parameter müssen vor Therapieeinleitung bekannt sein und bilden die Grundlage für die individuelle Therapieempfehlung.

In den letzten Jahren hat sich durch die Einführung der DNA-Microarrays die Erkenntnis durchgesetzt, dass die Unterscheidung in intrinsische Subtypen zur Therapieoptimierung beim Mammakarzinom hilfreich ist [3-5]. Grundlage der Einteilung war bis dahin die immunhistochemische bzw. histopathologische Charakterisierung anhand des Rezeptorstatus. Leitrezeptoren sind der Östrogenrezeptor (ER), der Progesteronrezeptor (PR) und HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*). Mittels Gen-Array lassen sich nun verschiedene intrinsische Subtypen unterscheiden:

- Luminal-A
- Luminal-B/HER2neg.
- Luminal-B/HER2pos.
- HER2-positiv
- Basal-like

Da jedoch die molekulare Klassifikation in der klinischen Routine zurzeit noch u. a. an der fehlenden Verfügbarkeit der Testsysteme und an den Kosten scheitert, wird empfohlen, die einzelnen Karzinome anhand ihrer immunhistochemischen Eigenschaften den molekularen Tumorsubtypen zuzuordnen [6].

Tabelle 1: Modifiziert nach Goldhirsch 2013[6]

Intrinsischer Subtyp	Klinisch/pathologische Surrogatdefinition
Luminal A	Luminal A-like: alle der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • ER und PR positiv • HER2 negativ • Ki-67 niedrig • Rezidivrisiko gemäß Gen-Arrays: niedrig
Luminal B	Luminal B-like (HER2 negativ): <ul style="list-style-type: none"> • ER positiv • HER2 negativ und mind. eins der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Ki-67 hoch • PR negativ oder niedrig • Rezidivrisiko gemäß Gen-Arrays: hoch
	Luminal B-like (HER2 positiv) <ul style="list-style-type: none"> • ER positiv • HER2 positiv • (Ki-67 und PR nicht relevant für Definition)
Erb-B2 Überexpression	HER2 positiv (nonluminal) <ul style="list-style-type: none"> • HER2 positiv (überexprimiert oder amplifiziert) • ER und PR negativ
Basal like	Triple-negativ (duktal) <ul style="list-style-type: none"> • HER2 negativ • ER und PR negativ

In der adjuvanten Situation haben sich verschiedene prognostische Scores etabliert. Vor der Ära der „molekularen“ Charakterisierung wurde im klinischen Alltag häufig z.B. der „Nottingham Prognostic Index“ (NPI) [7] benutzt, bei dem Lymphknotenstatus, Tumorgröße und Grading herangezogen werden. Anhand der Score-Werte können die Patienten in 3 Gruppen stratifiziert werden mit guter, intermediärer und schlechter Prognose [8].

In den letzten Jahren wurden verschiedene prognostische Tests entwickelt, die auf Expressionsanalysen verschiedener Gene im Tumorgewebe beruhen [9-12]. Es herrscht eine lebendige Diskussion zur prognostischen und prädiktiven Wertigkeit

dieser „modernen“ kommerziell verfügbaren Testsysteme im Vergleich zu Weiterentwicklung von immunhistochemischen und klinischen Parametern [13-18].

Nach heutigem Goldstandard wird eine Überbehandlung von ca. 80% der Patientinnen in Kauf genommen zum Erreichen der exzellenten Heilungschancen des Gesamtkollektivs [19]. Deshalb besteht eine Schlüsselfrage darin, genauer zu definieren, welche Patientinnen tatsächlich von der systemischen Therapie profitieren. Hierbei sind insbesondere die Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko also mit Hormonrezeptor-positiven, nodal-negativen Tumoren im Fokus. Zwei große klinische Studien (MINDACT (EORTC Protocol 10041 – BIG 3-04, NCT00433589), TAILORx (NCT00310180)) haben sich dieser Thematik angenommen [20, 21]. Bei der europäischen MINDACT-Studie und der amerikanischen TAILORx-Studie wird in ähnlichem Design untersucht, ob durch den Einsatz eines Gentests eine genauere Risikostratifizierung erzielt werden kann, mit dem Ziel der Reduktion der Überbehandlung. Es wurde hypothetisiert, dass durch die Genanalysen ca. 10-20% der Patienten eine Chemotherapie erspart werden kann. Die ersten Ergebnisse werden 2015 bis 2016 erwartet.

Während die Fortschritte in Diagnostik und Behandlung der Mammakarzinome der Stadien I-III klar belegt und deutlich sind, gilt die fortgeschrittene Erkrankungssituation weiterhin als nicht heilbar [22]. 20-30% der Patienten entwickeln im Verlauf eine Fernmetastasierung. Die Verläufe ab Diagnosestellung einer Metastasierung sind extrem heterogen. Während einige Patienten innerhalb weniger Wochen an einer fulminant verlaufenen Krebserkrankung versterben, gibt es viele Patientinnen, die quasi asymptomatisch über Jahrzehnte in guter Lebensqualität trotz einer Fernmetastasierung leben.

Prognostische Faktoren für das metastasierte Mammakarzinom (MBC) sind weniger gut bekannt als für die adjuvante Situation. Klassische klinische Parameter umfassen

u.a. den Hormonrezeptor-Status, das metastasenfrie Intervall (MFI) und die Lokalisation der Metastasen [23]. Die Relevanz des initialen TNM-Stadiums und des Gradings ist umstritten [23-25].

Obwohl die intrinsischen Subtypen bisher vor allem auf ihren prognostischen und auch prädiktiven Einfluss des frühen Mammakarzinoms untersucht worden sind, konnte ihre Relevanz auf das Überleben, die Lokalisation der Metastasen und damit auf den Verlauf des fortgeschrittenen Brustkrebs ebenfalls gezeigt werden [26].

Aufgrund der Heterogenität der Verläufe ab Auftreten der Metastasen sind die Therapieempfehlungen von einer Vielzahl von Faktoren abhängig. Die Empfehlungen der Leitlinien sind weniger klar definiert als die Algorithmen der adjuvanten Situation. Die Wahl der Therapie ist zum einen von der Rezeptorkonstellation (ER, PR, HER2) abhängig, um eine zielgerichtete Therapie zu ermöglichen, zum anderen vom sogenannten Remissionsdruck, also ob ausgeprägte tumorbedingte Symptome oder eine akut lebensbedrohliche Situation bestehen. „Remissionsdruck“ ist ein Begriff der im klinischen Alltag häufig benutzt wird, obwohl keine validierte Definition existiert. In der S3-Leitlinie werden zur Abschätzung des Remissionsdrucks das Metastasenfrie Intervall, das Vorhandensein von viszerale Metastasen und Tumor-bedingten Symptomen als Kriterien herangezogen [2].

1.2. Klinische Versorgungsforschung

Die Onkologie ist ein ausgesprochen innovatives Fachgebiet der Medizin. Klinische und translationale Forschung sorgen dafür, dass diese Innovationskraft bestehen bleibt. Eine der Hauptfragen der klinischen Versorgungsforschung besteht darin, zu untersuchen, ob diese Innovation in der Versorgungsrealität umgesetzt wird und auch einen Vorteil für die Patienten bedeutet.

Die Versorgungsforschung ist ein relativ junges Forschungsgebiet, welches sich mit der wissenschaftlichen Untersuchung der Versorgung von Einzelnen und der Bevölkerung mit gesundheitsrelevanten Produkten und Dienstleistungen unter Alltagsbedingungen beschäftigt (Definition gemäß Bundesärztekammer 2004) [27].

Eine Kernaufgabe hierbei ist der Vergleich der aus der klinischen Forschung unter idealen Studienbedingungen ermittelte Wirksamkeit (efficacy) mit der unter Alltagsbedingungen bestehenden Wirksamkeit (effectiveness, relative Wirksamkeit). Es werden Hypothesen zur Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen (effectiveness, relative Wirksamkeit) und im Hinblick auf die Effizienz in der realen Versorgungswelt getestet.

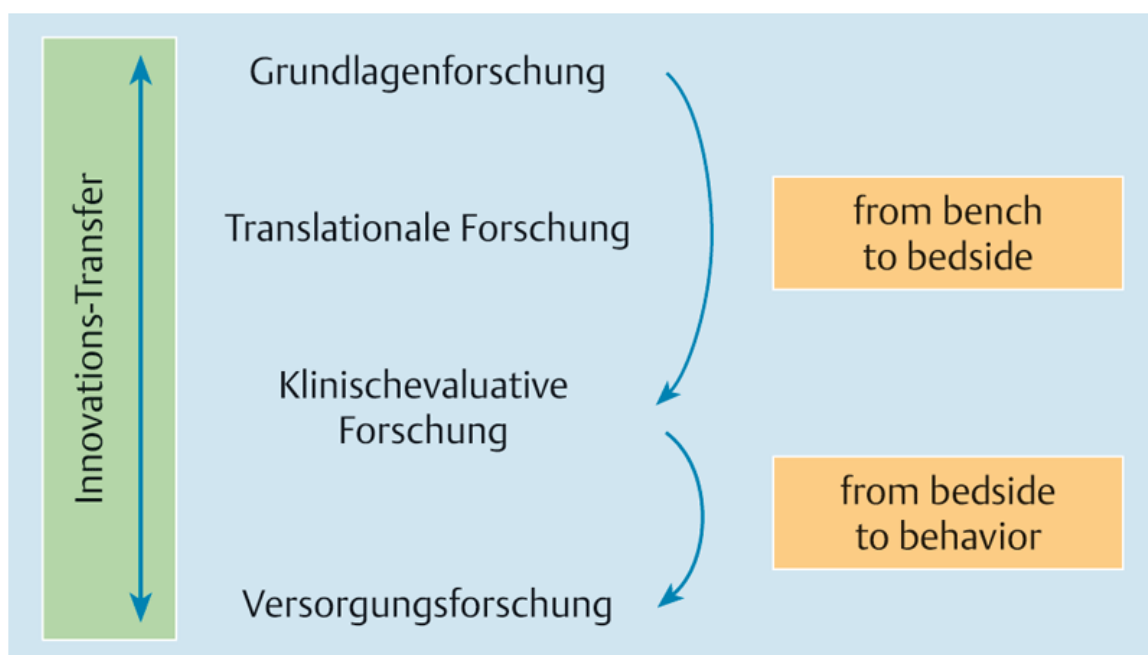


Abbildung 1: nach [28]

Im Jahr 2008 wurde der Nationale Krebsplan vom Bundesgesundheitsminister auf Betreiben der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der deutschen Krebszentren ins Leben gerufen als Koordinierungs- und Kooperationsprogramm zur Verbesserung der Früherkennung

und der Versorgung von Krebserkrankungen. Im April 2013 ist das Krebsfrüherkennungs- und registergesetz (KFRG) in Kraft getreten. Hierin wird u.a. eine gesetzliche klinische Krebsregistrierung geregelt. Ab 2018 ist die flächendeckende und umfangreiche Dokumentation bundesweit eine gesetzliche Verpflichtung. Zurzeit werden auf Länderebene die Strukturen hierfür geschaffen. Es ist zu hoffen, dass die flächendeckende einheitliche Dokumentation dann zukünftig eine fundierte Datenbasis für viele klinisch relevante Fragestellungen darstellen können wird.

Klinische Tumorregister ermöglichen es im Gegensatz zu klinischen Studien, in denen durch die Ein- und Ausschlusskriterien eine Selektion der Patienten erfolgt und dadurch quasi eine „Idealsituation“ gebildet wird, die tatsächliche Behandlungsrealität zu untersuchen [29]. Es ist allerdings essentiell, bei der Analyse der Registerdaten mögliche Effekt-modifizierende Faktoren zu berücksichtigen [30], was z. B. durch Adjustierungsverfahren möglich ist. Bei der Interpretation der Daten sollte zudem immer berücksichtigt werden, dass nur Assoziationen und nicht kausale Zusammenhänge beschrieben werden können. Dementsprechend erfüllen Registeranalysen häufig eine Hypothesen-generierende Funktion.

Bisher existiert in Deutschland flächendeckend nur eine epidemiologische Krebsregistrierung. Einzelne epidemiologische Tumorregister erfassen allerdings schon jetzt die Daten, die für die klinischen Register gefordert werden, so dass hier schon einige sehr interessante Analysen möglich waren. In einem Kooperationsprojekt unter der Federführung des Tumorregisters München (TRM) wurde zum Beispiel eine Evaluation der Umsetzung der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ durchgeführt (http://www.tumorregister-muenchen.de/versorgungsforschung/Abschlussbericht_S3-Leitlinie.pdf). Es konnten signifikante Unterschiede der Prognosefaktoren zwischen

verschiedenen Regionen in Deutschland aufgezeigt werden. Zudem wurde gezeigt, dass viele Qualitätsindikatoren der S3-LL in allen untersuchten Regionen bereits vor Einführung der Leitlinie erfüllt wurden.

Ein weiteres Beispiel stellt das Versorgungsforschungsprojekt BRENDA (breast cancer care under evidence-based guidelines) unter Federführung von Prof. Kreienberg, Uniklinik Ulm, dar, bei dem ein großes Mammakarzinom-Register gebildet wurde, welches unter einer Vielzahl von Aspekten bereits ausgewertet worden ist [31-35]. U. a. konnte gezeigt werden, dass eine Leitlinien-adhärente Behandlung zu einem signifikant besseren Outcome führt.

Leitlinien (LL) sind systematisch entwickelte und wissenschaftlich begründete Handlungsempfehlungen für individuelles ärztliches Vorgehen (Leitlinien-Glossar der AWMF, äzq-Schriftenreihe, Band 30, ISBN 978-3940218-018, ISSN 1611-4906, [36]). Sie stellen ein etabliertes Instrument zur Verbesserung der medizinischen Versorgung dar. Die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) hat in Deutschland ein Leitliniensystem entwickelt, bei dem je nach methodischer Qualität LL in nationale S1- bis S3-LL unterschieden werden. S1-LL basieren auf dem Konsens einer Expertengruppe, S2 auf Evidenz **oder** Konsens eines repräsentativen Gremiums und S3 auf Evidenz **und** Konsens eines repräsentativen Gremiums. Die erste S3-LL für das Mammakarzinom wurde 2004 implementiert, 2008 und 2012 folgten Aktualisierungen.

Die methodische Qualität von Leitlinien war in letzter Zeit im großen Interesse der internationalen Versorgungsforschung. So wurden verschiedene Instrumente entwickelt, mit denen LL methodisch bewertet werden können. International hat sich AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) durchgesetzt [37, 38], auf nationaler Ebene wurde zusätzlich DELBI (Deutsches Instrument zur methodischen LL-Bewertung) entwickelt. Für die Effektivität einer LL ist aber nicht

nur die zugrundeliegende Evidenz und die methodische Qualität sondern auch die Verbreitung und Anwendung essentiell. Die Analysen aus dem BRENDA-Projekt zur Leitlinien-Adhärenz stellen ein Beispiel für die Outcome-Forschung dar und könnten zur weiteren Verbreitung und Anwendung der Leitlinien führen.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Das gemeinsame Ziel der hier vorgestellten Arbeiten ist die Optimierung der Versorgung von Patienten mit Brustkrebs. Trotz enormer Fortschritte im Bereich der Grundlagenforschung, der Medikamentenentwicklung und auch des interdisziplinären multimodalen Diagnostik- und Behandlungskonzeptes im Bereich der Krebsheilkunde ist weiterhin eine Optimierung der Behandlung im Sinne eines jeden einzelnen Patienten essentiell.

Durch die Analyse klinischer Tumorregister sollten zunächst Prognosefaktoren für das metastasierte Mammakarzinom beschrieben und mithilfe eines einfachen klinischen Scores (B2-Score) eine gute Risikostratifizierung der Patienten erreicht werden [23]. Der umstrittenen Frage, in wie weit das Überleben ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung durch die Einführung neuer Substanzen und erweiterter Behandlungsstrategien verbessert werden kann, sollte im nächsten Schritt unter Berücksichtigung des B2-Scores nachgegangen werden [39].

Eine weitere Registeranalyse eines großen Kollektivs mit Primärerkrankung sollte sich der klinisch höchst relevanten Fragestellung zur Notwendigkeit einer Chemotherapie bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren widmen. Hierbei sollte untersucht werden, ob durch eine quantitative Betrachtung der Hormonrezeptoren im Gegensatz zur (üblichen) rein dichotomen Darstellung (positiv vs. negativ) ein weiterer Hinweis für die Therapieempfehlung gewonnen werden kann [16].

Während Registeranalysen die Gesamtheit eines Kollektivs betrachten und darauf zielen, verallgemeinerbare Charakteristika zu finden, können klinische Spezialfälle nur durch die Einzelbetrachtung der Patientendaten untersucht werden. Häufig besteht gerade durch die Seltenheit dieser Fälle eine große Wissenslücke. In den beiden hier dargestellten Arbeiten sollten zwei seltene Verlaufsformen des metastasierten Mammakarzinoms genau dargestellt und mögliche Verbesserungen des therapeutischen Vorgehens aufgezeigt werden [40, 41].

In der letzten hier vorgestellten Arbeit sollten die Therapieempfehlungen internationaler Leitlinien des Mammakarzinoms miteinander verglichen werden und mögliche Konsequenzen für die zukünftige Leitlinien-Erstellung erarbeitet werden [42].

2. Eigene Ergebnisse

2.1. Analyse klinischer Tumorregister

Die Prognose des metastasierten Mammakarzinoms (MBC) ist ausgesprochen heterogen, mit seltenen dramatischen Verlaufsformen, die innerhalb weniger Wochen zum Tode führen können und auf der anderen Seite quasi asymptomatischen Verläufen über Jahrzehnte. Im Median überleben die Patienten 24-36 Monate [23, 43-45]. Wir haben deshalb zunächst das Ziel gehabt, eine prognostische Einschätzung der Patienten zu dem Zeitpunkt der Sicherung einer Fernmetastasierung mit möglichst einfachen Faktoren zu ermöglichen. In der ersten Arbeit (2.1.1) wurde hierzu ein Score entwickelt, mit dem die Patienten drei Prognosegruppen zugeteilt werden können [23].

In der zweiten Arbeit (2.1.2) wird ein erstes Anwendungsbeispiel unseres Scores vorgestellt, in der der umstrittenen Frage nachgegangen wird, ob das Gesamtüberleben der Patientinnen mit MBC sich im Verlauf der letzten Jahrzehnte verändert hat [39].

In der dritten Arbeit (2.1.3) wird eine Analyse vorgestellt, die eine klinisch sehr relevante Frage zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms behandelt [16]. Es ist weiterhin umstritten, für welchen Patienten mit Hormonrezeptor positivem Mammakarzinom eine Chemotherapie zusätzlich zur endokrinen Therapie notwendig ist und bei wem eine alleinige endokrine Therapie (ET) ausreichend ist. Wir haben deshalb untersucht, ob die Höhe des Östrogenrezeptors (ER) einen Einfluss auf das RFS und die Wirksamkeit der adjuvanten Hormontherapie hat.

2.1.1. Prognostische Faktoren beim metastasierten Mammakarzinom

Regierer AC, Wolters R, Ufen MP, Weigel A, Novopashenny I, Köhne CH, Samonigg H, Eucker J, Possinger K, Wischnewsky MB.: An internally and externally validated prognostic score for metastatic breast cancer: analysis of 2269 patients. *Ann Oncol.* 2014 Mar;25(3):633-8. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt539>. Epub 2013 Dec 23.

Zusammenfassung

Die Zielsetzung dieser Arbeit bestand darin, mit möglichst einfachen klinischen Parametern eine Prognoseabschätzung zum Zeitpunkt des Auftretens der Fernmetastasierung zu ermöglichen [23]. Hierzu wurde eine retrospektive Analyse von 2269 Patientenfällen aus vier verschiedenen klinischen Krebsregistern durchgeführt. Mithilfe einer Cox-Regressionsanalyse wurde ein Score entwickelt, mit dem die Patienten drei Risikogruppen zugeteilt werden können. Dieser sogenannte B2-Score ermöglicht eine sehr gute Diskriminierung der Prognose. Als signifikante Faktoren wurden das MFI, die Lokalisation der Metastasen sowie der Hormonrezeptorstatus ermittelt. Die drei Risikogruppen unterschieden sich hochsignifikant hinsichtlich des Gesamtüberlebens ab Metastasierung (intermediär vs. niedrig Risiko: hazard ratio (HR) 1.76, 95% Confidenz Intervall (CI) 1.36–2.27, $P < 0.001$; hoch vs. niedrig Risiko: HR 3.54, 95% CI 2.81–4.45, $P < 0.001$). Das mediane Überleben in den einzelnen Gruppen betrug 61, 38 und 22 Monate. Es wurden verschiedene interne Validierungen (Bootstrapping, zeit-abhängige ROC-Kurven) sowie eine externe Validierung an zwei unabhängigen Datensätzen durchgeführt.

Als wesentlicher Nachteil unserer Analyse muss allerdings genannt werden, dass aufgrund einer bisher unzureichenden Datenbasis der HER2/neu-Status noch nicht

mit einbezogen werden konnte. Sobald die Datenlage hierfür ausreichend ist, planen wir eine erneute Berechnung und ggf. eine Anpassung unseres Scores.

Wir konnten zeigen, dass mit Hilfe einfacher und jedem behandelnden Arzt vorliegenden klinischen Daten eine gute Prognoseabschätzung des MBC möglich ist.

2.1.2. Gesamtüberleben ab Metastasierung im Zeitverlauf

Ufen MP, Köhne CH, Wischneswky M, Wolters R, Novopashenny I, Fischer J, Constantinidou M, Possinger K, **Regierer AC.**: Metastatic breast cancer: are we treating the same patients as in the past? *Ann Oncol.* 2014 Jan;25(1):95-100. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt429>. Epub 2013 Nov 24.

Zusammenfassung

Die Arbeit stellt ein erstes Anwendungsbeispiel für den B2-Score dar mit dem Ziel, die umstrittene Frage näher zu beleuchten, ob das Gesamtüberleben ab Metastasierung in den letzten Jahrzehnten verbessert werden konnte [39]. Hierfür wurden 1635 Patientinnen mit MBC, die in drei Institutionen behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Die Zeitkohorten 1980-94, 1995-99 und 2000-2009 wurden gebildet, da diese Zeitpunkte näherungsweise den Zulassungsjahren für die Behandlung des MBC relevanter neuer Substanzen entsprechen. Das Gesamtüberleben ab Metastasierung blieb in den Zeitkohorten unverändert. In der Analyse der Risikofaktoren unterschieden sich die Kohorten allerdings signifikant voneinander mit zunehmend schlechteren Parametern in den jüngeren Zeitkohorten. So stieg z.B. der Anteil der Patienten mit hepatischen Metastasen ($p < 0,001$) und auch mit multiplen Metastasen ($p = 0,031$) signifikant an. In der Analyse des B2-Scores zeigte sich dementsprechend auch ein signifikant höherer Anteil der Patientinnen mit höherem Score in den jüngeren Zeitkohorten [B2-Score intermediär+hoch Kohorte 1980-94: 35,2%, Kohorte 1995-99: 41,4% und Kohorte: 2000-2009: 58,5% ($p < 0,001$)].

Dieses zunächst ernüchternde Ergebnis der quasi unverändert gebliebenen Überlebenskurven lässt sich also durch die Analyse der Risikofaktoren relativieren, da die MBC-Patienten heutzutage tatsächlich „andere“ sind als früher. Aus unserer

Sicht lässt sich hieraus ein indirekter Therapieerfolg durch die Einführung einer Vielzahl neuer Substanzen und die gängige sequentielle Therapie des MBC in den letzten Jahrzehnten ablesen.

2.1.3. Einfluss der Höhe des Östrogenrezeptors auf das Rezidiv freie Überleben

Regierer AC*, Wolters R*, Kurzeder C, et al: High estrogen receptor expression in early breast cancer: chemotherapy needed to improve RFS? *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Jul;128(1):273-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-010-1334-9>. Epub 2011 Jan 6

*contributed equally to this manuscript

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde in Kooperation mit der BRENDA-Studiengruppe (Universität Ulm, Prof. R. Kreienberg) und der Universität Bremen (Prof. M. Wischnewsky) ein Brustkrebsregister mit 3971 Patientinnen untersucht mit der Fragestellung des Einflusses der Höhe des Östrogenrezeptors auf das Rezidiv-freie Überleben (RFS) [16].

Die Höhe des Östrogenrezeptors (ER) wurde mittels Immunreaktivem Score (IRS nach Remmele) angegeben, ein Wert von ≥ 9 wurde als hoch definiert. Der primäre Endpunkt war das RFS. Darüber hinaus wurden die Therapiemodalitäten ET alleine, Chemotherapie alleine und ET + Chemotherapie miteinander verglichen.

Wie zu erwarten, hatte die Höhe des ER einen signifikanten Einfluss auf das RFS mit dem besten Ergebnis für die hochexprimierenden Tumore. Die Analyse der Therapiemodalitäten wurde nach Adjustierung des *Nottingham prognostic index* (NPI), ein für die adjuvante Situation etablierter Score, durchgeführt. Hierbei zeigte sich interessanterweise, dass in der Gruppe der hochexprimierenden Patientinnen kein Unterschied hinsichtlich des RFS zwischen ET und ET+Chemotherapie besteht. Lediglich die Patientinnen, die eine alleinige Chemotherapie – ein nicht-leitliniengerechtes Vorgehen – erhielten, zeigten ein signifikant schlechteres RFS.

In einer weiteren Analyse wurden die Hochrisiko-Patientinnen (gemäß NPI) getrennt ausgewertet und selbst bei diesen Patientinnen, für die gemäß Leitlinien eine

Chemotherapie indiziert ist, zeigte sich kein Unterschied zwischen ET und ET+Chemotherapie. Es lässt sich hieraus hypothetisieren, dass für die ER-hochoxprimierenden Patientinnen eine alleinige ET ausreichen könnte. Um hieraus Therapieempfehlungen ableiten zu können, müsste selbstverständlich zunächst eine prospektive Überprüfung durchgeführt werden.

2.2. Analyse seltener Verlaufsformen

Die Evidenzlage zu seltenen Verlaufsformen ist ausgesprochen eingeschränkt. Aufgrund ihrer Seltenheit sind nur in Ausnahmefällen klinische Studien durchführbar. Häufig sind Kasuistiken oder Fallsammlungen die einzige Möglichkeit, Wissen zu generieren. Es seien hier nun zwei Arbeiten vorgestellt, die seltene Verlaufsformen des metastasierten Mammakarzinoms behandeln [40, 41]. Bei beiden sind mögliche therapeutische Optimierungen aufgezeigt worden.

2.2.1. Brustkrebs-assoziierte Thrombotische Mikroangiopathie

Regierer AC, Kuehnhardt D, Schulz CO, Flath B, Jehn CF, Scholz CW, Possinger K, Eucker J.: Breast Cancer-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Breast Care (Basel)*. 2011 Dec;6(6):441-445. Epub 2011 Dec 15. <http://dx.doi.org/10.1159/000335201>

Zusammenfassung

Die thrombotische Mikroangiopathie (TMA) wird definiert als Kombination aus Thrombozytopenie und mikroangiopathischer hämolytischer Anämie. Die Krebs-assoziierte TMA ist eine sehr seltene und meist infauste Komplikation von Malignomen. Sie kann durch Chemotherapie ausgelöst werden, es gibt aber auch Fälle ohne auslösende Agentien, die vermutlich durch die Tumorerkrankung selbst verursacht werden. Das Wissen über den Verlauf, mögliche pathophysiologische Zusammenhänge und therapeutische Konsequenzen ist ausgesprochen gering. Deshalb wurde eine Fallsammlung der Patientinnen mit Brustkrebs-assoziiierter TMA, die in unserer Abteilung behandelt wurden, durchgeführt [41].

Im Zeitraum 2003 bis 2008 konnten 8 Patientinnen identifiziert werden. Alle zeigten eine Knochenmarkinfiltration durch das Mammakarzinom. Bei 6 Patientinnen konnte die Aktivität der Metalloproteinase ADAMTS-13 bestimmt werden. Die

Metalloproteinase ADAMTS-13 ist ein Enzym, welches bei der TTP (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura), einem nicht-malignitäts-assoziierten Syndrom mit TMA, in der Regel maximal reduziert ist (Enzymaktivität <5%) und welches als pathophysiologische Ursache der TTP gilt. In unserer Fallserie war bei 4/6 die ADAMTS-13-Aktivität leicht erniedrigt, bei 2/6 war sie normal und bei keinem Patienten so stark erniedrigt wie bei der TTP.

Zu Beginn der Fallserie entsprach es dem therapeutischen Vorgehen der Klinik, auch aufgrund fehlender Evidenz, einen polypragmatischen Ansatz mit Einleitung einer Chemotherapie sowie der Einleitung einer Plasmapharese, wie bei TTP/HUS üblich, zu verfolgen. Aufgrund der Erkenntnisse dieser Untersuchung mit fehlender ausgeprägter ADAMTS-13-Defizienz sowie der verstärkten Literatursuche, wurde das Vorgehen dahingehend verändert, dass auf die Plasmapharese verzichtet wurde und eine konsequente fraktionierte Polychemotherapie eingeleitet wurde.

Bei sechs Patientinnen wurde eine fraktionierte Anthrazyklin-haltige wöchentliche Therapie begonnen. Durch die wöchentliche Gabe konnte die Hämatotoxizität reduziert werden. Die Therapie war insgesamt gut durchführbar. 5/6 Patientinnen erreichten eine partielle Remission, das mediane Überleben ab Diagnosestellung der TMA betrug 13 Monate. Aus dieser Fallserie konnten somit zum einen pathophysiologische Merkmale aufgezeigt werden (fehlende relevante ADAMTS-13-Aktivität, aber deutliche Assoziation mit Knochenmarkinfiltration durch das Karzinom), zum anderen wurde das therapeutische Vorgehen verändert. Diese Arbeit ist somit ein Beispiel für einen Erkenntnisgewinn in Situationen, in denen klassische prospektive klinische Studien aufgrund der Seltenheit nicht durchgeführt werden können.

2.2.2. Meningeosis carcinomatosa beim Mammakarzinom

Regierer AC, A. Stroux, D. Kuehnhardt, A. Dieing, S. Lehenbauer-Dehm, B. Flath, K. Possinger, J. Eucker. Contrast-enhancing meningeal lesions are associated with longer survival in breast cancer related leptomeningeal metastasis. Breast care 2008; 3: 118-123. <http://dx.doi.org/10.1159/000121688>

Zusammenfassung

Die Meningeosis carcinomatosa stellt eine seltene und häufig schnell zum Tode führende Verlaufsform von Malignomen dar. Die Inzidenz beim Brustkrebs wird mit 3-5% beschrieben mit Verdacht auf eine steigende Tendenz. Die Diagnose wird anhand eines Nachweises von Tumorzellen im Liquor gestellt, zunehmend wird aber auch eine typische Konstellation in der MRT mit passender Klinik bei bekannter Krebserkrankung als ausreichend für die Diagnosestellung angesehen. Die Therapie beinhaltet eine lokale intrathekale Chemotherapie, Bestrahlung und systemische Chemotherapie. Das mediane Überleben liegt bei wenigen Wochen, mit einem Anteil von Langzeitüberlebenden (>6Monate) von 15-30%.

Die Evidenzlage basiert v.a. aus Fallserien und Kasuistiken mit einigen wenigen prospektiven klinischen Studien. Hier ist als großes methodisches Problem anzusehen, dass in den meisten Publikationen bedingt durch die Seltenheit verschiedene Tumorentitäten gemeinsam beschrieben werden. Es ist naheliegend, dass die Verläufe ganz stark abhängig von der Grunderkrankung sind (ein malignes Melanom oder ein kleinzelliges Lungenkarzinom verhalten sich nun einmal anders als ein Mammakarzinom).

In unsere Analyse wurden 27 MBC Patientinnen mit Meningeosis carcinomatosa eingeschlossen [40]. Das mediane Überleben betrug 9 Wochen. Patienten mit kontrastmittelaufnehmenden meningealen Läsionen in der MRT (n = 11) hatten ein medianes Überleben von 33 Wochen versus 8 Wochen bei Patienten, die diese

Läsionen nicht aufwiesen ($n = 9$; $p = 0,0407$). Patienten, die eine systemische Therapie erhielten ($n = 18$), hatten ein medianes Überleben von 15 Wochen versus 7 Wochen ($n = 9$; $p = 0,0106$). Patienten, die bestrahlt wurden ($n = 8$), hatten ein medianes Überleben von 17 Wochen versus 5 Wochen ($n = 18$; $p = 0,0188$). In einer multiplen Cox-Regressionsanalyse stellten sich die Abwesenheit einer systemischen Therapie (Hazard Ratio, HR 89,5; $p = 0,002$) und ein negativer Hormonrezeptorstatus (HR 4,2; $p = 0,027$) als Risikofaktoren heraus. Zudem wurde im Interaktionsmodell die kontrastmittelspeichernde Läsion als Effektmodifizierer für die systemische Therapie identifiziert ($p = 0,03$). Zusammenfassend waren kontrastmittelaufnehmende meningeale Läsionen, systemische Therapie und Strahlentherapie signifikant mit einem längeren Überleben assoziiert. Patienten mit kontrastmittelaufnehmenden Läsionen, die systemisch behandelt wurden, hatten das längste Überleben. Es wurden hier also weitere Hinweise dafür geliefert, dass eine systemische Therapie bei Brustkrebs-induzierter Meningeosis carcinomatosa wirksam ist und daher Bestandteil des multimodalen Behandlungskonzepts sein sollte.

2.3. Analyse von klinischen Leitlinien

Klinische Leitlinien (LL) sind systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete Entscheidungshilfen für die ärztliche Vorgehensweise (nach Leitlinien-Glossar der AWMF [36]). Sie stellen ein etabliertes Instrument zur Verbesserung der medizinischen Versorgung dar.

Wolters R*, **Regierer AC***, Schwentner L, Geyer V, Possinger K, Kreienberg R, Wischnewsky MB, Wöckel A.: A comparison of international breast cancer guidelines - do the national guidelines differ in treatment recommendations? Eur J Cancer. 2012 Jan;48(1):1-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.020>. Epub 2011 Jul 7.

* contributed equally to this manuscript

Zusammenfassung

Ein methodischer Vergleich von einschlägigen internationalen Brustkrebsleitlinien wurde z. B. durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) angestellt, ein inhaltlicher Vergleich der einzelnen Therapiestements war bisher noch nicht untersucht. Wir haben deshalb verschiedene nationale Leitlinien aus USA, Kanada, Australien, England und Deutschland hinsichtlich der Therapieempfehlungen der adjuvanten Situation miteinander verglichen [42]. Es wurden im Einzelnen die Empfehlungen hinsichtlich Operation, Bestrahlung, endokriner Therapie, Chemotherapie und anti-HER2-Therapie analysiert.

Bei den Empfehlungen zur endokrinen Therapie gab es bei den prämenopausalen Patientinnen diskordante Ergebnisse bzgl. der ovariellen Ablation und bei den postmenopausalen Patientinnen bzgl. des Einsatzes der Aromatasehemmer. Wir haben drei Hauptgründe für diese Differenzen identifiziert:

1. Unterschiedliche Zeitpunkte der Veröffentlichung der LL, was selbstverständlich zu einer unterschiedlichen Evidenzlage führt;
2. Die Evidenz ist nicht ausreichend belegt, was zu ungenauen Formulierungen der Empfehlungen verleitet;
3. Evidenzlage zwar ausreichend, aber unterschiedliche Wichtung und Interpretation der Daten.

Weitere relevante Unterschiede gab es interessanterweise kaum, was unseres Erachtens der Tatsache geschuldet ist, dass auf die gleichen meist internationalen Studien zurückgegriffen wird. Zudem werden gegenseitig einschlägige Leitlinien zitiert.

Es leitet sich dementsprechend aus unserer Analyse die Frage ab, ob es weiterhin sinnvoll ist, nationale Leitlinien zu generieren oder ob es nicht effizienter wäre, eine internationale Leitlinie zu erstellen, zum Beispiel auf europäischer Ebene mit nationalen Ergänzungen, in denen auf etwaige regionale Besonderheiten eingegangen werden kann.

3. Diskussion

Obwohl sich die Prognose von Brustkrebspatientinnen in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert hat, ist Brustkrebs weiterhin die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland. Durch verschiedene Untersuchungen der Versorgungsrealität, die hier vorgestellt wurden, können Ansätze und Möglichkeiten zur Verbesserung der Situation für die einzelne Patientin abgeleitet werden.

Die Prognose ab Diagnosestellung der Fernmetastasierung ist weiterhin infaust und die Erkrankung gilt als unheilbar. Die Verläufe sind extrem heterogen, deshalb ist eine Prognoseabschätzung zum Zeitpunkt der Metastasierung klinisch sehr relevant. Verschiedene Untersuchungen wurden hierzu veröffentlicht [24, 25, 46-52]. Unser Ansatz eines Scores mit möglichst einfachen und jedem behandelnden Arzt vorliegenden klinischen Charakteristika geht auf einen heuristischen Score von K. Possinger zurück [53]. Wir haben in einer umfangreichen retrospektiven Analyse eines Mammakarzinomregisters eine multivariate Analyse durchgeführt, in der als signifikante Faktoren das MFI, der Hormonrezeptorstatus und die Lokalisation der Metastasen ermittelt wurden [23]. Dies ist in Deckung mit anderen Arbeiten [24, 25, 47, 48]. Zur prognostischen oder prädiktiven Anwendung des B2-Scores bedarf es selbstverständlich einer prospektiven Überprüfung.

Weitere Bedeutung kann der B2-Score aber zum Beispiel im Vergleich von verschiedenen Patientenkollektiven besitzen. Dies ist aus wissenschaftlicher Sicht sehr relevant, um eine genauere Risikoabschätzung verschiedener Kohorten zu ermöglichen. Ein erstes Anwendungsbeispiel wird in der zweiten hier aufgeführten eigenen Arbeit vorgestellt [39], in der das Überleben ab dem Zeitpunkt der Metastasierung im Zeitverlauf von über 20 Jahren analysiert wird. Es ist eine kontrovers diskutierte Frage, in wie weit durch die Einführung neuer Substanzen und

das verbesserte therapeutische Vorgehen, das Überleben ab Metastasierung verlängert werden konnte. In einer vielzitierten Registeranalyse aus dem MD Anderson Cancer Center wird das Überleben ab Rezidiv im Zeitraum 1974-2000 analysiert [44]. Die Autoren beschreiben eine beachtliche jährliche Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um ein Prozent. Ein deutlicher Kritikpunkt liegt allerdings darin, dass in diese Analyse sowohl Lokalrezidive als auch Fernmetastasen einbezogen wurden. Im Zeitraum der Beobachtung stieg der Anteil der prognostisch viel günstigeren Lokalrezidive signifikant an, so dass sich diese Arbeit nicht als Beleg für eine Verbesserung ab Fernmetastasierung eignet.

Die Diskussion gipfelte im deutschsprachigen Raum in einem Artikel der Zeitschrift „Der Spiegel“ [54] mit dem eingängigen Titel „Giftkur ohne Nutzen“, in dem gestützt auf Daten des Tumorregisters München (TRM) dargestellt wird, dass eine systemische Therapie bei fortgeschrittenen soliden Tumoren keine Wirkung hätte. Sachlicher wurden die Daten des TRM in einem Artikel im Deutschen Ärzteblatt vorgestellt [55]. Die Kohorte erfasste über 40.000 Patientinnen mit der Diagnose Brustkrebs aus den Jahren 1978-2002, von diesen hatten 9330 Patientinnen eine Metastasierung (incl. M1). Die Autoren beschreiben eine Stagnation der Überlebenskurven ab Metastasierung im Zeitverlauf und schlussfolgern daraus, dass es keine Verbesserung des Überlebens ab Metastasierung in den letzten 20 Jahren gegeben habe.

Auch in unserer Analyse zeigt sich das etwas ernüchternde Bild, dass die Überlebenskurven der einzelnen Zeitkohorten übereinander liegen und es dementsprechend zu keiner Überlebenszeitverlängerung gekommen ist [39]. Wir haben dann im nächsten Schritt eine genaue Analyse der prognostischen Faktoren durchgeführt und konnten zeigen, dass die Risikofaktoren im Zeitverlauf signifikant schlechter werden. Dies entspricht dem „klinischen Bauchgefühl“ vieler Ärzte, dass

nämlich die Patienten heutzutage „anders“ sind als vor 20 Jahren. Wir konnten mithilfe des B2-Scores zeigen, dass die Patienten, die jetzt eine Metastasierung erleben ein anderes Risikoprofil aufweisen als früher. Unsere Hypothese hierzu lautet, dass diese „Negativselektion“ auf die konsequentere adjuvante Therapie in den Stadien I-III zurückzuführen ist. Es werden zwar viel mehr Patientinnen durch die verbesserte multimodale Therapie des primären Mammakarzinoms geheilt, aber dafür sind die Patientinnen, die eine Metastasierung entwickeln, prognostisch ungünstiger als früher. Wir führen hierzu zurzeit weitere Analysen durch, um dies zu verifizieren. Die zunächst ernüchternd erscheinenden Überlebenskurven zeigen also unseres Erachtens einen Erfolg des therapeutischen Vorgehens an, da die Patienten trotz schlechterem Risikoprofils genauso lange überlegen wie früher.

Eine klinisch sehr relevante und für die betroffene Patientin höchst wichtige Frage ist die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Der heutige Goldstandard nimmt eine Übertherapie von ca. 80% der Frauen zur Verbesserung der Heilungschancen des Gesamtkollektivs in Kauf [19]. Die genauere Abschätzung des Rezidivrisikos – insbesondere bei den Niedrig-Risiko-Patientinnen, die ja inzwischen aufgrund der verbesserten Früherkennung, die große Mehrheit der Patienten bilden – ist hierfür essentiell. Es gibt eine Vielzahl von Lösungsansätzen. Die z. Zt. wohl größten Hoffnungen werden auf die „modernen“ kommerziell erhältlichen auf Genanalysen-basierenden Testsysteme (z. B. Oncotype-DX, EndoPredict, Mammaprint etc.) gelegt. Die beiden groß angelegten prospektiven Studien (MINDACT (EORTC Protocol 10041 – BIG 3-04, NCT00433589), TAILORx (NCT00310180)) versprechen zur prognostischen und prädiktiven Abschätzung wertvolle Erkenntnisse beizutragen. Erste Ergebnisse werden in 2015-2016 erwartet. Laut den Studienberechnungen wird eine Reduktion der Patientinnen, denen eine Chemotherapie empfohlen wird, um ca. 20% für möglich gehalten.

Auch durch die Analyse der klassischen immunhistologischen Parameter kann eine genauere Einschätzung des Rezidivrisikos erfolgen. Bei Hormonrezeptor positiven Patientinnen ist die Risikoreduktion v. a. durch die endokrine Therapie bedingt, der zusätzliche Nutzen der Chemotherapie dagegen ist relativ gering und wird meist von den behandelnden Ärzten und Patientinnen überschätzt (siehe hierzu auch www.adjuvantonline.com).

Die endokrine Sensitivität eines Tumors ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Sowohl tumor-bezogene als auch Patienten bezogene Faktoren spielen hier eine Rolle. Die Wirksamkeit der verschiedenen antihormonellen Substanzen hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, z. B. dem HER2-Status und der PR-Expression [6], aber z. B. auch von pharmakogenetischen Faktoren [56]. Auch das Ausmaß der Expression vom ER hat einen Einfluss. Die übliche Darstellung des ER-Status als dichotomer Wert (positiv vs. negativ) führt zu einem Verlust von wichtiger Information. Wir konnten bestätigen, dass das rezidiv-freie Überleben signifikant mit der Höhe des ER assoziiert ist [16]. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass Patientinnen mit hoher ER-Expression keinen zusätzlichen Nutzen aus einer Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie in Bezug auf das RFS hatten. Die Folgerung, dass Patientinnen mit hoher ER-Expression die Chemotherapie erspart bleiben kann, müsste aber selbstverständlich zunächst prospektiv geprüft werden.

Wie bereits mehrfach dargelegt, zeichnet sich das metastasierte Mammakarzinom durch einen extrem heterogenen Verlauf aus. Neben den (häufigen) eher blande verlaufenden Fällen, gibt es Extremfälle, die einen ausgesprochen dramatischen Verlauf zeigen. Zwei derartige Ausprägungsformen wurden in der vierten und fünften der hier dargestellten Arbeiten analysiert.

Während die Meningeosis carcinomatosa bei ca. 1-3 % der metastasierten Fälle auftritt, sind thrombotische Mikroangiopathien noch seltener und noch weniger bekannt. Beide Krankheitsbilder sollten nur von erfahrenen Onkologen behandelt werden. Bei der thrombotischen Mikroangiopathie handelt es sich um ein Syndrom bestehend aus Thrombozytopenie und mikroangiopathischer hämolytischer Anämie. Wir konnten durch unsere Fallsammlung eine deutliche Assoziation mit einer Knochenmarkkarzinose aufzeigen [41]. Die für die klassische TTP, einem klinisch verwandten Syndrom, pathophysiologisch ursächliche starke Reduktion der ADAMTS-13-Metalloproteinase (Aktivität <5%) bestand bei keinem unserer Patienten. Bei der TTP konnte durch die Entdeckung der pathognomonischen Reduktion der ADAMTS-13-Aktivität, die entweder genetisch oder durch Autoantikörper bedingt ist, eine deutliche Verbesserung der Heilungschance durch die Einführung der Plasmapherese erreicht werden. Durch diese werden die Auto-Antikörper gegen die ADAMTS-13 entfernt bzw. enzymatisch aktive ADAMTS-13 zugeführt. Die Mortalität konnte durch dieses Vorgehen von nahezu 100% auf 10-20% reduziert werden [57]. Da es sich bei der Tumor-induzierten TMA um ein anderes Krankheitsbild mit einer anderen Pathophysiologie handelt, besteht aus unserer Sicht keine Rationale für die Einleitung einer Plasmapherese. Diese Einschätzung wird von anderen Autoren geteilt [58-61]. Die konsequente antineoplastische Therapie ist die einzige Möglichkeit, diese ansonsten schnell zum Tode führende Situation zu behandeln.

Auch in der Analyse der Patientinnen mit Meningeosis carcinomatosa konnten wichtige Erkenntnisse bezüglich einer verbesserten Therapieführung gewonnen werden [40]. Aus unserer Sicht sollte beim leptomeningeal metastasierten Mammakarzinom eine systemische Therapie erfolgen.

Es gibt nur sehr wenige Daten aus prospektiven klinischen Studien für die Meningeosis carcinomatosa. Eine dieser wenigen Studien hat z. B. versucht, die

Relevanz der intraventrikulären Chemotherapie näher zu beleuchten [62]. Es wurden die Standardtherapie inklusive i.th.-Therapie randomisiert gegen die Standardtherapie ohne i.th.-Therapie verglichen, wobei die „Standardtherapie“ eine systemische Therapie und bei symptomatischen Läsionen eine Bestrahlung dieser Läsion umfasste. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich neurologischem Ansprechen, Zeit bis zur Progression und Gesamtüberleben bei signifikant mehr neurologischer Toxizität in der i.th.-Gruppe. Allerdings ist die Studie aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten sehr klein (n=17 i.th.-Gruppe, n=18 ohne i.th.-Therapie). Auch wenn die Datenlage für eine i.th.-Therapie sehr dürftig ist, ist es fraglich ob sie ausreichend ist, diese Therapieform den Patientinnen komplett vorzuenthalten. Es gab einige Versuche, international prospektive klinische Studien in dieser Entität durchzuführen, die aber aus den verschiedensten Gründen bisher erfolglos verliefen. So zog sich z. B. der Sponsor einer von der EORTC geplanten Studie aus nicht offen dargelegten Gründen wieder zurück, so dass diese Studie bisher nicht durchgeführt werden konnte. So bleibt die Behandlung der Meningeosis weiterhin v. a. von der Erfahrung des behandelnden Teams abhängig und die Evidenz aus Fallsammlungen wie unserer bleibt notwendig.

In der letzten hier aufgeführten eigenen Arbeit wurden die Therapieempfehlungen der S3-LL mit anderen methodisch hochwertigen LL mit großer Verbreitung miteinander verglichen [42]. Interessanterweise zeigten sich nur kleine Unterschiede zwischen den LL, was sich gut dadurch begründen lässt, dass alle LL auf den gleichen, zumeist internationalen klinischen Studien beruhen. Zudem werden vielfach gegenseitig LL in den LL zitiert. Wir haben hieraus gefolgert, dass die Entwicklung nationaler LL durchaus hinterfragt werden kann, da deren Erstellung ja ein sehr zeitaufwändiger und kosten-intensiver Prozess ist. Die kardiologischen Fachgesellschaften haben aus unserer Sicht eine Vorreiter-Rolle übernommen, da

hier auf internationaler Ebene (europaweit) die LL-Erstellung durchgeführt wird und von den jeweiligen nationalen Fachgesellschaften lediglich Amendments mit Länder-spezifischen Sachverhalten verfasst werden. Auch hier zeigt sich, dass durch Versorgungsforschung relevante neue Erkenntnisse gewonnen werden können.

4. Zusammenfassung

Ein Ziel der klinischen Versorgungsforschung ist es, die Versorgungsrealität abzubilden und zu analysieren. In dieser kumulativen Habilitationsschrift werden sechs Arbeiten vorgestellt, die mit unterschiedlichen Methoden der Versorgungsforschung klinisch relevante Fragestellungen der Therapie des Mammakarzinoms behandeln.

Das metastasierte Mammakarzinom zeichnet sich durch einen extrem heterogenen Verlauf aus. Wir haben deshalb zunächst das Ziel gehabt, eine prognostische Einschätzung der Patienten zu dem Zeitpunkt der Sicherung einer Fernmetastasierung mit möglichst einfachen Faktoren zu ermöglichen. In der ersten Arbeit (2.1.1) wurde hierzu mithilfe einer Cox-Regressionsanalyse ein Score entwickelt, mit dem die Patienten drei Risikogruppen zugeteilt werden können [23]. Dieser sogenannte B2-Score ermöglicht eine sehr gute Diskriminierung der Patienten bzgl. ihrer Prognose. Als signifikante Faktoren wurden das metastasenfremde Intervall (MFI), die Lokalisation der Metastasen sowie der Hormonrezeptorstatus ermittelt.

Die zweite Arbeit (2.1.2) stellt ein erstes Anwendungsbeispiel unseres B2-Scores dar. Es wurde der umstrittenen Frage nachgegangen, ob das Gesamtüberleben der Patientinnen mit MBC sich im Verlauf der letzten Jahrzehnte verändert hat. Hier zeigt sich, dass das Gesamtüberleben ab Metastasierung in den Zeitkohorten 1980-94, 1995-99 und 2000-2009 unverändert blieb [39]. Allerdings veränderte sich in den Kohorten die Risikostruktur der Patientinnen signifikant mit einer Zunahme der prognostisch negativen Faktoren in den jüngeren Zeitkohorten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die effektivere adjuvante Behandlung sein, die quasi eine Negativ-Selektion der Patienten bewirkt, die trotz der konsequenten adjuvanten Therapie eine Metastasierung entwickeln. Wir schlussfolgern daraus, dass die

gleichbleibende Prognose bei höherem Risiko als ein indirektes Zeichen einer Verbesserung der Therapie des MBC gewertet werden kann.

Es ist weiterhin eine kontroverse Frage, für welche Patientin mit Hormonrezeptor positivem Mammakarzinom eine Chemotherapie zusätzlich zur endokrinen Therapie in der adjuvanten Situation notwendig ist und bei wem eine alleinige ET ausreichend ist. In der dritten Arbeit (2.1.3) wurde deshalb der Einfluss der Höhe des ER auf das RFS und die Wirksamkeit einer adjuvanten Hormontherapie an einem Brustkrebsregister mit 3971 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom untersucht [16]. Wie zu erwarten, zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf das rezidiv-freie Überleben mit der günstigsten Prognose für die ER hoch-exprimierenden und der schlechtesten Prognose für die ER-negativen Tumoren. In der Gruppe der ER-hoch exprimierenden Tumoren zeigte sich zudem kein Zusatznutzen für die Chemo-ET-Kombination im Vergleich zur alleinigen ET. Durch eine quantitative Betrachtung der Hormonrezeptoren im Gegensatz zur (üblichen) rein dichotomen Darstellung (positiv vs. negativ) konnte ein weiterer Hinweis für die Therapieentscheidung gewonnen werden.

In der vierten und fünften hier vorgestellten Publikation werden seltene aber klinisch meist dramatisch verlaufende Metastasierungsformen des Mammakarzinoms analysiert [40, 41]. Die Evidenzlage solch seltener Verlaufsformen ist naturgemäß schlecht, klinische Studien sind meist nicht durchführbar, deshalb bilden Kasuistiken und Fallsammlungen häufig die einzige Evidenzquelle. Bei der Mammakarzinom-induzierten thrombotischen Mikroangiopathie handelt es sich um ein Syndrom, welches durch eine Thrombozytopenie in Kombination mit einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie gekennzeichnet ist. Unsere Fallserie zeigt weitere Hinweise auf eine Assoziation mit einer Knochenmarkkarzinose sowie auf die Wirksamkeit und Durchführbarkeit einer fraktionierten Polychemotherapie

[41]. Die Analyse der Patientinnen mit Meningeosis carcinomatosa verstärkte die Hinweise, dass eine systemische Therapie in dieser Situation indiziert ist [40].

In der letzten der hier eingeschlossenen eigenen Arbeiten, werden internationale LL zur Behandlung des Mammakarzinoms, die eine hohe methodische Qualität aufweisen, miteinander hinsichtlich der Therapieempfehlungen der adjuvanten Situation verglichen [42]. Es zeigten sich nur geringe Unterschiede zwischen den LL: Dies liegt unseres Erachtens v.a. daran, dass die LL sich auf die gleichen – meist internationalen – Therapiestudien beziehen. Zudem fielen gegenseitige LL-Zitate in den einzelnen LL auf. Eine kritische Hinterfragung der gängigen Praxis der Generierung von LL auf nationaler Ebene sollte deshalb erfolgen. Da die LL-Erstellung eine sehr zeit- und kostenintensive Aufgabe darstellt, sollte eine verstärkte internationale Kooperation (z. B. auf europäischer Ebene) erwogen werden.

5. Literatur

1. Robert-Koch-Institut, GEKID. Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: 2013.
2. Kreienberg R, Kopp I, Albert U. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2012.
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752.
4. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10869-10874.
5. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-536.
6. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2013; 24: 2206-2223.
7. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1982; 45: 361-366.
8. Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE et al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. *European journal of cancer* 2007; 43: 1548-1555.
9. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817-2826.
10. Mook S, Schmidt MK, Viale G et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast cancer research and treatment* 2009; 116: 295-302.
11. Filipits M, Rudas M, Jakesz R et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6012-6020.

12. Parker JS, Mullins M, Cheang MC et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 1160-1167.
13. Rakha EA, Soria D, Green AR et al. Nottingham Prognostic Index Plus (NPI+): a modern clinical decision making tool in breast cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 1688-1697.
14. Sinn P, Aulmann S, Wirtz R et al. Multigene Assays for Classification, Prognosis, and Prediction in Breast Cancer: a Critical Review on the Background and Clinical Utility. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013; 73: 932-940.
15. Jonsdottir K, Assmus J, Slewa A et al. Prognostic value of gene signatures and proliferation in lymph-node-negative breast cancer. *PLoS One* 2014; 9: e90642.
16. Regierer AC, Wolters R, Kurzeder C et al. High estrogen receptor expression in early breast cancer: chemotherapy needed to improve RFS? *Breast cancer research and treatment* 2011; 128: 273-281.
17. Azim HA, Jr., Michiels S, Zagouri F et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2013; 24: 647-654.
18. Varga Z, Sinn P, Fritzsche F et al. Comparison of EndoPredict and Oncotype DX test results in hormone receptor positive invasive breast cancer. *PLoS One* 2013; 8: e58483.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Peto R, Davies C et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432-444.
20. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2742-2749.
21. Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. *Future Oncol* 2008; 4: 603-610.
22. Cardoso F, Costa A, Norton L et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 2012; 21: 242-252.
23. Regierer AC, Wolters R, Ufen MP et al. An internally and externally validated prognostic score for metastatic breast cancer: analysis of 2269 patients. *Annals of*

oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2014; 25: 633-638.

24. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2008; 19: 2012-2019.

25. Puente J, Lopez-Tarruella S, Ruiz A et al. Practical prognostic index for patients with metastatic recurrent breast cancer: retrospective analysis of 2,322 patients from the GEICAM Spanish El Alamo Register. *Breast cancer research and treatment* 2010; 122: 591-600.

26. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 3271-3277.

27. Bundesärztekammer.

<http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=6.3289.3293.3294>. In. 2004.

28. Schrappe M, Pfaff H. [Health services research: concept and methods]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 381-386.

29. Muller D, Augustin M, Banik N et al. [Memorandum registry for health services research]. *Gesundheitswesen* 2010; 72: 824-839.

30. Austin PC, Platt RW. Survivor treatment bias, treatment selection bias, and propensity scores in observational research. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: 136-138.

31. Wolters R, Wockel A, Janni W et al. Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients. *Breast cancer research and treatment* 2013; 142: 579-590.

32. Schwentner L, Van Ewijk R, Kurzeder C et al. Participation in adjuvant clinical breast cancer trials: does study participation improve survival compared to guideline adherent adjuvant treatment? A retrospective multi-centre cohort study of 9,433 patients. *European journal of cancer* 2013; 49: 553-563.

33. Schwentner L, Wolters R, Koretz K et al. Triple-negative breast cancer: the impact of guideline-adherent adjuvant treatment on survival--a retrospective multi-centre cohort study. *Breast cancer research and treatment* 2012; 132: 1073-1080.

34. Schwentner L, Wolters R, Wischnewsky M et al. Survival of patients with bilateral versus unilateral breast cancer and impact of guideline adherent adjuvant treatment: a multi-centre cohort study of 5292 patients. *Breast* 2012; 21: 171-177.

35. Wockel A, Varga D, Atassi Z et al. Impact of guideline conformity on breast cancer therapy: results of a 13-year retrospective cohort study. *Onkologie* 2010; 33: 21-28.
36. AWMF. Leitlinien-Glossar.
37. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 18-23.
38. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: 1308-1311.
39. Ufen MP, Kohne CH, Wischneswky M et al. Metastatic breast cancer: are we treating the same patients as in the past? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014; 25: 95-100.
40. Regierer AC, Stroux A, Kuhnhardt D et al. Contrast-Enhancing Meningeal Lesions Are Associated with Longer Survival in Breast Cancer-Related Leptomeningeal Metastasis. *Breast care* 2008; 3: 118-123.
41. Regierer AC, Kuehnhardt D, Schulz CO et al. Breast Cancer-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Breast care* 2011; 6: 441-445.
42. Wolters R, Regierer AC, Schwentner L et al. A comparison of international breast cancer guidelines – Do the national guidelines differ in treatment recommendations? *European Journal of Cancer* 2012; 48: 1-11.
43. Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110: 973-979.
44. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004; 100: 44-52.
45. van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128: 795-805.
46. Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1983; 1: 776-786.

47. Kramer JA, Curran D, Piccart M et al. Identification and interpretation of clinical and quality of life prognostic factors for survival and response to treatment in first-line chemotherapy in advanced breast cancer. *European journal of cancer* 2000; 36: 1498-1506.
48. Dafni U, Grimani I, Xyrafas A et al. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece. *Breast cancer research and treatment* 2010; 119: 621-631.
49. Clark GM, Sledge GW, Jr., Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1987; 5: 55-61.
50. Insa A, Lluch A, Prosper F et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast cancer research and treatment* 1999; 56: 67-78.
51. Andreopoulou E, Hortobagyi GN. Prognostic factors in metastatic breast cancer: successes and challenges toward individualized therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26: 3660-3662.
52. Chang J, Clark GM, Allred DC et al. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 2003; 97: 545-553.
53. Possinger K, Wagner H, Langecker P, Wilmanns W. Treatment toxicity reduction: breast cancer. *Cancer treatment reviews* 1987; 14: 263-274.
54. Blech J. Giftkur ohne Nutzen. In *Der Spiegel*. 2004.
55. Schlesinger-Raab A. Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102: A 2706–2714
56. Karle J, Bolbrinker J, Vogl S et al. Influence of CYP2D6-genotype on tamoxifen efficacy in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139: 553-560.
57. Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med* 2014; 5: 15-23.
58. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 195-205.

59. Werner TL, Agarwal N, Carney HM, Rodgers GM. Management of cancer-associated thrombotic microangiopathy: what is the right approach? *Am J Hematol* 2007; 82: 295-298.
60. Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist* 2007; 12: 11-19.
61. Elliott MA, Letendre L, Gastineau DA et al. Cancer-associated microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia: an important diagnostic consideration. *Eur J Haematol* 2010; 85: 43-50.
62. Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2726-2733.

6. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Kurt Possinger. Er ist für mich durch seine menschliche, ernsthafte und doch stets humorvolle Arbeit als Arzt und als Mensch ein großes Vorbild. Seine Offenheit und sein Vermögen, sich auf die Patienten einzulassen, haben mich sehr beeindruckt. Durch seine inhaltlichen Anregungen und sein Vertrauen wurde der Grundstein für diese Arbeit gelegt.

Zudem möchte ich mich bei seinen Nachfolgern Herrn Prof. Dr. Bernd Dörken und Herrn Prof. Dr. Hanno Riess bedanken für ihr Vertrauen, ihre Unterstützung und die Möglichkeit, meine wissenschaftlichen Tätigkeiten fortzusetzen.

Herrn Prof. Dr. Manfred Wischnewsky gebührt ein besonderer Dank. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit ihm war stets bereichernd, anregend und spannend. Sein fundiertes Wissen, seine Ideen und seine Neugierde haben mich sehr beeindruckt. Auch bei seinen Mitarbeitern, allen voran Dr. Regine Wolters und Dr. Igor Novopashenny, möchte ich mich herzlich bedanken. Insbesondere Dr. Regine Wolters hat wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ganz besonders danke ich auch Herrn PD Dr. Jan Eucker für die freundschaftliche und kooperative Unterstützung, seine kritischen Impulse und wertvollen Anregungen. Dr. Juliane Bolbrinker möchte ich herzlich für die produktive Zusammenarbeit und die konstruktiven Diskussionen bei unserer Kooperation im Bereich der Pharmakogenetik danken.

Ein besonderer Dank für die freundschaftliche Zusammenarbeit gilt auch meinen ehemaligen und jetzigen Kollegen aus der Klinik für Onkologie der Charité Campus Mitte. Hier sind insbesondere zu nennen: Dr. Bernd Flath, Dr. Sylvia Lehenbauer-Dehm, Dr. Annette Dieing, Prof. Dr. Peter Schmid, Dr. Dagmar Kühnhardt und Dr. Carsten Schulz. Ebenso den Doktoranden und Mitarbeitern: Andrea Weigel, Dr. Jennifer Karle, Marilena Constantinidou und Julian Fischer.

Der Fakultät der Charité danke ich für die großzügige Unterstützung dieser Habilitation im Rahmen des Rahel-Hirsch-Stipendiums.

Meiner Familie möchte ich danken für ihre Liebe, ihren Rückhalt und das Vertrauen in meine Fähigkeiten. Ohne Euch, lieber Christoph, liebe Charlotte, Magdalena und Theodor, Gisela, Ruprecht und Karin, wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum/Unterschrift