

Aus der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und  
Tumorimmunologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der mTOR-Inhibitor Everolimus in Kombination mit Carboplatin in der  
Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms – Auswertung der Daten  
des Phase-II-Teils der klinischen Studie**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Lelia Dannert  
aus Oberhausen

**Datum der Promotion:** 17. September 2021

## Inhalt

Abbildungsverzeichnis .....	3
Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Zusammenfassung .....	8
1. Einleitung .....	11
1.1 Epidemiologie .....	11
1.2 Subtypen des Mammakarzinoms .....	12
1.3 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms .....	14
1.3.1 Chemotherapien .....	16
1.3.1.1 Platin.....	17
1.3.2 <i>Targeted therapies</i> (zielgerichtete Therapien) .....	18
1.3.2.1 Das PI3K/AKT/mTOR-Signalnetzwerk .....	19
1.3.2.2 mTOR-Inhibitoren.....	22
1.4 Everolimus in Kombination mit Carboplatin .....	24
1.5 Fragestellung .....	25
2. Methodik .....	26
2.1 Studiendesign .....	26
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	26
2.3 Studienmedikation, Applikation und Dosisreduktion .....	27
2.4 Datenerfassung und Evaluation.....	28
2.5 Statistik.....	29
3. Ergebnisse .....	30
3.1 Patientinnenkollektiv.....	30
3.2 Ansprechen und Überleben .....	31
3.3 Appliziertes Therapieregime, Toxizitäten, unerwünschte Nebenwirkungen und Dosisreduktionen.....	34
4. Diskussion .....	38
4.1 Vergleich mit dem Phase-I-Teil der Studie.....	38
4.2 Einordnung der Ergebnisse der vorliegenden Studie in die aktuelle Literatur .....	40
4.2.1 Platinderivate in der Behandlung des MBC.....	40
4.2.2 Everolimus in der Behandlung des MBC.....	45

4.2.3 Kombinationstherapie aus Everolimus und Platin .....	48
4.3 Kritische Auseinandersetzung mit der eigenen Arbeit.....	53
4.4 Schlussfolgerung .....	55
5. Literaturverzeichnis.....	57
6. Eidesstattliche Versicherung .....	77
7. Lebenslauf .....	78
8. Danksagung .....	79

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Prozentualer Anteil der Mammakarzinom-Neudiagnosen in den verschiedenen Altersgruppen in Deutschland .....	11
<b>Abbildung 2:</b> Das PI3K/AKT/mTOR-Signaltransduktionsnetzwerk .....	20
<b>Abbildung 3:</b> Progressionsfreies Überleben der Patientinnen des Phase-II-Teils der Studie (n = 11) .....	32
<b>Abbildung 4:</b> Gesamtüberleben der Patientinnen des Phase-II-Teils der Studie (n = 11) .....	32
<b>Abbildung 5:</b> Progressionsfreies Überleben, Kombination der Patientinnen des Phase-I (Dosislevel IV)- und Phase-II-Teils (n = 17) .....	33
<b>Abbildung 6:</b> Gesamtüberleben, Kombination der Patientinnen des Phase-I (Dosislevel IV)- und Phase-II-Teils (n = 17) .....	34

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Subgruppenzuordnung anhand des Rezeptorstatus und des Proliferationsindex .....	13
<b>Tabelle 2.</b> Patientinnencharakteristika (n = 11).....	31
<b>Tabelle 3.</b> Ansprechen auf die Carboplatin-Everolimus-Therapie .....	34
<b>Tabelle 4.</b> Hämatologische Nebenwirkungen während der Carboplatin-Everolimus-Therapie...	35
<b>Tabelle 5.</b> Nicht-hämatologische Nebenwirkungen während der Carboplatin-Everolimus-Therapie.....	36
<b>Tabelle 6.</b> Studienparameter .....	37
<b>Tabelle 7.</b> Ergebnisvergleich des Phase-I-Teils der Studie mit dem Phase-II-Teil.....	39
<b>Tabelle 8.</b> Gegenüberstellung des Phase-II-Teils mit den Studien von Park et al. (2018), Singh et al. (2014) und Mayer et al. (2011) .....	52

## Abkürzungsverzeichnis

4E-BP	eukariotischer Initiationsfaktor 4E Bindungsprotein 1
AE	<i>adverse events</i> , Nebenwirkungen
AKT	Proteinkinase B
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
ANC	<i>absolute neutrophil count</i> , absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten
ASK-1	<i>apoptosis signal regulating kinase 1</i>
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	<i>area under the curve</i> , Fläche unter der Kurve
BAD	<i>Bcl-2 antagonist of cell death</i>
BC	<i>breast cancer</i> , Brustkrebs
BOLERO	<i>breast cancer trials of oral Everolimus</i>
BRCA	<i>breast cancer gene</i> , Brustkrebsgen
CB	<i>clinical benefit</i> , klinischer Benefit
CDK	<i>cyclin-dependent kinases</i> , Cyclin-abhängige Kinasen
CR	<i>complete remission</i> , vollständige Remission
CT	Computertomographie
CTC	<i>common toxicity criteria</i>
CTCAE	<i>common toxicity criteria of adverse events</i>
CYP3A4	Cytochrom P <sub>450</sub> 3A4
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> , Desoxyribonukleinsäure
eEF2K	<i>eukaryotic elongation factor-2 kinase</i>
eIF4B	Eukariotischer Initiationsfaktor 4B
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Europäische Arzneimittel-Agentur
eIF4E	eukariotischer Initiationsfaktor 4E
ER	Östrogenrezeptor
et al.	<i>et alii</i> , und weitere
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FKBP	<i>FK506-binding protein</i>
FOXO	<i>Forkhead-box protein O3</i>
FRB-Domäne	FKBP-Rapamycin-bindende-Domäne
GAP	GTPase aktivierendes Protein

GβL	<i>G protein beta subunit-like = mammalian lethal with SEC13 protein 8</i>
GDP	Guanosindiphosphat
GF	<i>growth factor</i> , Wachstumsfaktor
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GSK3	Glykogensynthase-Kinase 3
GTP	Guanosintriphosphat
HER	<i>human epidermal growth factor receptor</i>
HER2	<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>
HIF1	<i>hypoxia inducible factor 1</i>
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hormonrezeptor
IGF-R1	<i>insulin like growth factor receptor 1</i>
IKK	IκB-Kinase
IR	Insulinrezeptor
IRS1	Insulinrezeptor-Substrat 1
i.v.	intravenös
LKB1	<i>liver kinase B1</i>
MBC	<i>metastatic breast cancer</i> , metastasiertes Mammakarzinom
MDM2	<i>mouse double minute 2 homolog</i>
mLST8	<i>mammalian lethal with SEC13 protein 8</i>
mRNA	<i>messenger Ribonucleic acid</i> , Boten-Ribonukleinsäure
MTD	maximal tolerierte Dosis
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
mTORC1	<i>mTOR complex 1</i> , mTOR-Komplex 1
mTORC2	<i>mTOR complex 2</i> , mTOR-Komplex 2
NSAI	nicht steroidaler Aromataseinhibitor
ORR	<i>overall response rate</i> , Gesamtansprechrage (CR + PR)
OS	<i>overall survival</i> , Gesamtüberleben
PARP	<i>poly ADP ribose polymerase</i>
PD	<i>progressive disease</i> , Erkrankungsprogress
PDCD4	<i>programmed cell death protein 4</i>
PDK1	<i>phosphoinositide-dependent kinase 1</i>
PDL1	<i>programmed death ligand 1</i>

PFS	<i>progression free survival, progressionsfreies Überleben</i>
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PIP3	Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphat
p.o.	<i>per os, peroral</i>
PKC $\alpha$	Protein Kinase C $\alpha$
PrR	Progesteronrezeptor
PR	partielle Remission
PRAS40	<i>proline-rich AKT substrate 40</i>
PRR5/Protor	<i>proline-rich protein 5</i>
PTEN	<i>phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10</i>
Raptor	<i>regulatory-associated protein of mTOR</i>
RECIST	<i>response evaluation criteria in solid tumors</i>
REDD1	<i>regulated in development and DNA damage response-1</i>
Rheb	<i>ras homolog enriched in brain-GTPase</i>
Rictor	<i>rapamycin insensitive companion of mTOR</i>
RTK	Rezeptortyrosinkinase
S6K1	P70 S6-Kinase 1
SD	<i>stable disease, stabile Erkrankung</i>
SER <sup>473</sup>	Serin <sup>473</sup>
SIN1	<i>stress-activated protein kinase interacting protein 1</i>
T <sup>308</sup>	Threonin <sup>308</sup>
TNBC	<i>triple negative breast cancer, triple-negatives Mammakarzinom</i>
TTP	<i>time to progression, Zeit bis zum Tumorprogress</i>
TSC1	<i>tuberous sclerosis complex 1</i>
TSC2	<i>tuberous sclerosis complex 2</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Zusammenfassung

**Einleitung** Trotz der Fortschritte in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms (MBC) ist es aufgrund der Häufigkeit und der weiterhin eingeschränkten Prognose von großer Bedeutung, neue wirksame Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. Präklinische Daten zeigen einen synergistischen Antitumoreffekt der Kombination von *mammalian target of rapamycin* (mTOR)-Inhibitoren mit Platinderivaten. Everolimus in Kombination mit Carboplatin stellt, wie sich bereits durch den vorhergehenden Phase-I-Teil der Studie abzeichnete, möglicherweise eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption des MBC dar, die nun im Rahmen des vorliegenden, vorgeplanten Phase-II-Teils weiter evaluiert wurde.

**Methodik** Stark vorbehandelte MBC-Patientinnen, die zuvor keine mTOR-Inhibitoren oder Platinderivate erhalten hatten, wurden mit Carboplatin *area under the curve* (AUC) 2 i.v. wöchentlich sowie Everolimus 10 mg/Tag p.o. in 21-Tages-Zyklen bis zum Krankheitsprogress oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt. Das Therapieansprechen wurde vor Therapiebeginn sowie nach jedem zweiten Therapiezyklus anhand der *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST), Version 1.0 evaluiert. Unerwünschte Nebenwirkungen und Toxizitäten wurden kontinuierlich erfasst und anhand der *common toxicity criteria of adverse events* (CTCAE), Version 3.0 graduiert. Die statistische Analyse wurde deskriptiv durchgeführt.

**Ergebnisse** Die Studie wurde nach Einschluss von 11 Patientinnen, die zuvor im Median drei unterschiedliche Chemotherapien (*Range* 2-8) erhalten hatten und mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt waren, aufgrund von zulassungsbedingten Rekrutierungsschwierigkeiten vorzeitig beendet. Die Ansprechraten waren limitiert (zweimal *stable disease* (SD), neunmal *progressive disease* (PD)), was in einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 1,9 Monaten (*Range* 1,1-5,5 Monate) und einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 11,5 Monaten (*Range* 2,7-28,9 Monate) resultierte. Eine zusätzliche Auswertung zusammen mit Patientinnen des Phase-I-Teils, die mit der äquivalenten Dosis des Phase-II-Teils behandelt wurden, steigerte die Patientinnenzahl auf 17. Von den zusätzlichen sechs Patientinnen hatten drei eine SD und drei eine PD, was in der kombinierten Auswertung ein medianes PFS von 2,1 Monaten (*Range* 1,1-12 Monate) und OS von 11,3 Monaten (*Range* 2,7-28,9 Monate) ergab. Die häufigsten Toxizitäten CTC-Grad 3/4 waren Leukopenien und Thrombopenien. Aufgrund von

unerwünschten Nebenwirkungen, zumeist Hämatoxizität, wurde bei acht Patientinnen die Therapie unterbrochen und bei drei Patientinnen protokollgerecht die Dosis reduziert.

**Diskussion** Am ehesten aufgrund der intensiven Vorbehandlung der Patientinnen waren die Ansprechraten sowie das mediane PFS und OS limitiert, mit einer im Verhältnis dazu relativ hohen Toxizität. Eine sichere Aussage hinsichtlich der Effektivität war aufgrund der geringen Patientinnenzahl nicht möglich. Es erscheint, auch in Zusammenschau mit vorhandener Literatur, dennoch lohnend, die Kombinationstherapie in einem modifizierten Setting mit weniger stark vorbehandelten Patientinnen und unter Berücksichtigung molekularer Subtypen, insbesondere *triple-negative* Mammakarzinome (TNBC), weiter zu untersuchen.

## Abstract

**Introduction** Despite progress in the treatment of metastatic breast cancer (MBC) it is important to develop new treatment options, regarding the frequency and limited prognosis. Preclinical data show a synergistical antitumor efficacy when combining mammalian target of rapamycin (mTOR)-inhibitors with platinum derivatives. Everolimus in combination with carboplatin might be an effective and well-tolerated therapeutic option for the treatment of MBC, as also suggested by the previously conducted phase-I-part of the study. The preplanned phase-II-part was designed to further evaluate the efficacy and toxicity.

**Methods** Heavily pre-treated MBC patients, who did not receive mTOR-inhibitors or platinum derivatives previously, were treated with carboplatin area under the curve (AUC) 2 i.v. weekly and Everolimus 10 mg/day p.o. in 21-days-cycles until progression or unacceptable toxicity. Tumor response was assessed using the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST), version 1.0 at baseline and after every second cycle. Adverse events and toxicity were evaluated continuously and graded using the common toxicity criteria of adverse events (CTCAE), version 3.0. The statistical analysis was descriptive.

**Results** The study was terminated prematurely after including 11 patients due to deferred recruitment. They had received a median of three prior chemotherapies (range 2-8) and were pretreated with anthracyclines and taxanes. Response rates were limited (two times stable disease

(SD), nine times progressive disease (PD)), translating into a median progression free survival (PFS) of 1.9 months (Range 1.1-5.5 months) and a median overall survival (OS) of 11.5 months (range 2.7-28.9 months). An additional evaluation including the patients of the phase-I-part treated with dose-level IV (equals dose in phase-II-part) increased the number of patients to 17. Of the additional six patients three had a SD and three a PD, what added up to a median PFS of 2.1 months (range 1.1-12 months) and an OS of 11.3 months (range 2.7-28.9 months) in the combined analysis. The most frequent grade 3/4 toxicities were leucopenia and thrombocytopenia. Due to adverse events, mostly haematotoxicity, therapy was interrupted in eight and dose reductions were administered in three patients.

**Conclusion** Most likely due to heavy pre-treatment, response rates and median PFS and OS were limited, with comparatively high toxicity levels. Based on this study it was impossible to draw a conclusion regarding the efficacy. Nevertheless, also considering available literature, it might be worthwhile to further investigate the combination therapy in a modified setting with less heavily pre-treated patients and concerning molecular subtypes, especially triple-negative breast cancer (TNBC).

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom verursacht mit etwa 2,0 Millionen Erstdiagnosen jährlich (2018) circa 25 % der Krebsfälle bei Frauen insgesamt (1, 2). Es ist somit weltweit die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei Frauen und die zweithäufigste maligne Erkrankung geschlechterunabhängig (2-4). Allein in Deutschland erkrankten im Jahr 2016 rund 68 950 Frauen an einem Mammakarzinom (5).

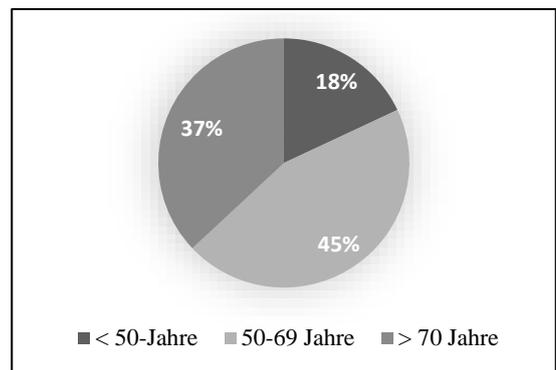
Die Inzidenz des Mammakarzinoms steigt mit dem Lebensalter. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Etwa 45 % der Neuerkrankungen treten im Alter zwischen 50-69 Jahren auf, 37 % bei über 70-Jährigen, aber auch 18 % bei Frauen, die jünger als 50 Jahre sind.

Laut den Daten des aktuellen Krebsregisters in Deutschland erkrankt eine von acht Frauen in Deutschland (12,9 %) in ihrem Leben an einem Mammakarzinom (5).

Die Inzidenz des Mammakarzinoms ist in den 1980er und 1990er Jahren stark gestiegen. Seitdem um das Jahr 2000 die postmenopausale Hormontherapie als relevanter Risikofaktor identifiziert und die entsprechende Substitution stark eingeschränkt wurde, stabilisierten sich die Neuerkrankungsraten in den Industrieländern, während sie in Entwicklungsländern weiter zunahmen (6).

In Deutschland zeigte sich ein sprunghafter Anstieg der Neudiagnosen bei 50-69-Jährigen zwischen 2005 und 2009 nach Einführung des Mammographiescreenings in eben dieser Altersklasse. Inzwischen gehen die Neuerkrankungsraten wieder zurück und speziell die Neudiagnose in späteren Krankheitsstadien ist seltener geworden. Dieser Verlauf ist als typisch für Neudiagnoseraten nach Einführung neuer Screeningmethoden zu werten (7).

Die 5-Jahresüberlebensrate aller Mammakarzinompatienten beträgt etwa 88 % (5). Jährlich sind etwa 15 % der Krebstodesfälle Mammakarzinom-bedingt. Dies entspricht jährlich etwa 521 900



**Abbildung 1:** Prozentualer Anteil der Mammakarzinom-Neudiagnosen in den verschiedenen Altersgruppen in Deutschland (5)

Todesfällen weltweit (2012) und circa 18 100 Todesfällen in Deutschland (2015) (4, 8). Das Lebenszeitrisiko für Frauen in Deutschland an Brustkrebs zu versterben beträgt 3,5 % (7).

Die Sterblichkeit resultiert in erster Linie aus Fernmetastasierung oder dem Auftreten von Rezidiven. Kommt es zur Fernmetastasierung des Mammakarzinoms, ist die Erkrankung in aller Regel nicht mehr heilbar. Das durchschnittliche mediane Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) nach Diagnose der Fernmetastasierung beträgt lediglich zwei bis drei Jahre (9). Trotz der Zunahme der Neuerkrankungen kam es in den letzten Jahrzehnten dennoch zur Abnahme der Mammakarzinom-assoziierten Mortalität. Hierbei implizieren einige Studien, dass neben verbesserten Maßnahmen zur Früherkennung der Erkrankung, weiterentwickelten operativen Techniken und dem zunehmenden Einsatz (neo-)adjuvanter chemotherapeutischer Behandlungen auch durch die Einführung neuer Therapieregime die Sterblichkeit beim metastasierten Mammakarzinom (*metastatic breast cancer*, MBC) zurückgegangen ist (10-12).

Dennoch ist es aufgrund der Häufigkeit und der weiterhin eingeschränkten Prognose des metastasierten Mammakarzinoms medizinisch und gesellschaftlich von großer Bedeutung, neue wirksame Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zu entwickeln.

## **1.2 Subtypen des Mammakarzinoms**

Unter dem Begriff Mammakarzinom werden alle malignen Neoplasien der Brustdrüse zusammengefasst. In den letzten Jahren und Jahrzehnten wird jedoch zunehmend deutlich, dass es sich bei Mammakarzinomen nicht um eine homogene Entität handelt, sondern sich unterschiedliche Mammakarzinome in ihrem biologischen Verhalten teilweise stark voneinander unterscheiden. Zur Definition von Subgruppen werden immunhistochemische und molekulargenetische Kriterien herangezogen. Diese Klassifikationssysteme werden stetig weiterentwickelt und spezifiziert, um bessere prognostische Aussagen treffen und individuellere Therapiekonzepte auswählen zu können (13, 14).

In der klinischen Routine findet aktuell noch eine Einteilung in drei große immunhistochemische beziehungsweise histopathologische Subgruppen auf Grundlage des Rezeptorstatus Anwendung. Die zellmembran- oder -kernständigen Leitrezeptoren sind der Östrogenrezeptor (ER), der Progesteronrezeptor (PrR) und der *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2), der zur Familie der *human epidermal growth factor*-Rezeptoren gehört. Die immunhistochemische

Einteilung unterteilt die Karzinome in vier therapeutisch relevante Gruppen: Hormonrezeptor (HR)-positive (ER- oder PrR-positive), HR-positive/HER2-überexprimierende, HR-negative/HER2-überexprimierende und *triple-negative* Mammakarzinome (*triple negative breast cancer*, TNBC) (15-17).

Dem zunehmenden Verständnis bezüglich der Heterogenität der Erkrankung Sorge tragend, werden Mammakarzinome seit einigen Jahren der aktuellen St. Gallen Konsensus-Empfehlung folgend mittels Genexpressionsprofilen in molekulare Subgruppen eingeteilt: *Luminal A*, *Luminal B*, *Luminal/HER2*, *HER2-enriched*, *basal-like*, *normal-like* und *Claudin-low* Tumoren. Die Tumoren in den jeweiligen Subgruppen unterscheiden sich im Therapieansprechen und ihrer Prognose zum Teil deutlich, weswegen es sinnvoll wäre, Genexpressionsanalysen in der klinischen Routine zu nutzen (15, 18-22).

Aufgrund der Tatsache, dass Genexpressionstests mit deutlich erhöhten Kosten verbunden und international nur eingeschränkt verfügbar sind, wird diese Einteilung bislang noch nicht durchgängig im klinischen Alltag genutzt. Stattdessen wird eine Zuordnung der Karzinome zu den Subgruppen mithilfe von immunhistochemischen Surrogatparametern (ER, PrR und HER2 sowie Ki-67 als Proliferationsmarker) vorgenommen, unter anderem unter der Annahme, dass für die klinische Anwendung nicht primär die Zuordnung von Tumoren in molekular definierte intrinsische Subgruppen von Bedeutung ist, sondern vielmehr die Beantwortung der Frage, ob Patienten von spezifischen Therapien profitieren oder nicht (23). Anhand der genannten Parameter wurden fünf Subtypen definiert, die den molekularen Subtypen zwar ähneln, aber doch nicht deckungsgleich sind. (13, 14, 23) So entspricht zum Beispiel ein *triple-negatives* Karzinom zwar häufig (79 %), aber nicht immer einem *basal-like* Karzinom (24). Die Einteilung, der auch die aktuelle S3-Leitlinie in ihren Therapieempfehlungen folgt, ist in Tabelle 1 dargestellt (22).

**Tabelle 1.** Subgruppenzuordnung anhand des Rezeptorstatus und des Proliferationsindex (13, 14, 25, 26)

Typ	Subtyp	ER	PrR	HER2	Ki-67
<i>Luminal A</i>		positiv	positiv	negativ	niedrig (<14 %)
<i>Luminal B</i>					
	HER2-positiv	positiv	-	positiv	-
	HER2-negativ	positiv	negativ oder hoch	negativ	hoch (>14 %) oder PrR negativ
<i>HER2-enriched</i>		negativ	negativ	positiv	-
<i>basal-like</i>		negativ	negativ	negativ	-

Je nach Subtyp differiert das mediane Gesamtüberleben im Falle einer Fernmetastasierung deutlich. In einer retrospektiven Analyse von Kennecke et al. (2010) zeigte sich, dass Patienten mit *Luminal A*-Tumoren im metastasierten Stadium im Durchschnitt 2,2 Jahre und mit *Luminal B*-Tumoren 1,6 Jahre überlebten. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit *Luminal B*-/*HER2-positiven* Tumoren lag bei 1,3 Jahren, während bei den aggressiveren Karzinomen die mediane Überlebenszeit deutlich geringer (*HER2-enriched* 0,7 Jahre und *basal-like* 0,5 Jahre) war (25). Speziell für die *basal-like* Karzinome wurde in vielen klinischen Studien gezeigt, dass diese Tumoren, trotz neuer Therapiemöglichkeiten, mit der schlechtesten Prognose im Kontext der Mammakarzinome einhergehen, während sich die Prognose der *HER2-enriched* Tumoren durch spezifische Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren deutlich verbessert hat (18, 27-29).

### 1.3 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

In der Behandlung von onkologischen Erkrankungen im Allgemeinen kommen je nach Erkrankungsstadium und Situation kurative oder palliative Behandlungskonzepte zum Einsatz. Das Ziel eines kurativen Therapiekonzeptes ist die vollständige Heilung der Patienten, wohingegen das Ziel einer palliativen Therapie nicht die Heilung der Patienten, sondern vielmehr die Verlängerung der Lebenszeit und gleichzeitig die Erhaltung und wenn möglich Verbesserung der Lebensqualität ist. Um dies zu erreichen, wird der therapeutische Index beachtet, der den individuellen Patientenvorteil gegen die therapiebedingten Nebenwirkungen abwägt und positiv ausfallen sollte. Deswegen wird nach Möglichkeit auf aggressive Therapien verzichtet, um die Verträglichkeit zu gewährleisten (22).

Hierbei stehen verschiedene Therapiemodalitäten zur Verfügung, die je nach Erkrankungssituation einzeln oder in Kombination zur Anwendung kommen können. Dabei ist zwischen lokalen (wie Operation, Strahlentherapie, lokal ablativem Verfahren), die meist eine untergeordnete Stellung einnehmen, und systemischen Therapien (konventionelle Zytostatikatherapie, endokrine Therapie, *targeted therapy*) zu unterscheiden.

Beim metastasierten Mammakarzinom handelt es sich um eine fortgeschrittene Tumorerkrankung, die zumeist mittels palliativer Therapien systemisch therapiert wird. Hierbei stehen verschiedene systemische Therapien zur Verfügung, die je nach Subtyp des Tumors und hieraus resultierenden spezifischen Behandlungsoptionen und der individuellen Erkrankungssituation zur Anwendung kommen. Es werden Therapieregime bestehend aus endokrinen, Chemo- und zielgerichteten Therapien (*targeted therapies*) in der Monotherapie oder in Kombination genutzt. Lokale

Therapieverfahren wie Bestrahlung oder operative Eingriffe werden in der metastasierten Erkrankungssituation insbesondere beim Auftreten lokaler Komplikationen, wie zum Beispiel Exulzerationen, starken, konservativ nicht zu beherrschenden Schmerzen, Kompressionssyndromen oder Frakturgefährdung bei Knochenmetastasen eingesetzt. Abgesehen von der spezifischen Tumortherapie sind in der palliativen Situation vor allem auch supportive Therapiemaßnahmen von Bedeutung. So werden neben einer analgetischen Therapie zum Beispiel Bisphosphonate zur Behandlung von Knochenmetastasen und Reduktion der Rate an pathologischen Frakturen eingesetzt (22).

Die Wahl der Therapie zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms wird in Abhängigkeit von Rezeptorstatus und Remissionsdruck getroffen.

Aufgrund einer besseren Verträglichkeit wird in der Regel eine Monotherapie angestrebt, es sei denn, es besteht aufgrund von Tumorsituation (zum Beispiel ausgeprägte viszerale Metastasierung, drohendes Organversagen), Komplikationen oder einem aggressiven Tumorwachstum ein hoher Remissionsdruck (22).

Bei allen HR-positiven, HER2-negativen Karzinomen mit geringem Remissionsdruck sollte eine endokrin-basierte Therapie als Erstlinientherapie eingesetzt werden, da diese grundsätzlich weniger toxisch ist als eine zytostatische Therapie. Eine Kombination der endokrinen Therapie mit einer Chemotherapie wird nicht empfohlen, während zum Beispiel die Addition zielgerichteter Therapien (beispielsweise Cyclin-abhängige Kinasen (*cyclin-dependent kinases*, CDK) 4/6-Inhibitoren oder *mammalian target of rapamycin* (mTOR)-Inhibitoren) möglich ist. Erst nach Therapieversagen endokriner Therapien wird, stets unter Berücksichtigung der aktuellen Therapiesituation, die Anwendung einer Chemotherapie empfohlen (22).

HER2-überexprimierende metastasierte Mammakarzinome werden unabhängig vom HR-Status mit einer HER2-gerichteten Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt. Da bei gleichzeitiger HER2-Überexpression und HR-Expression das Therapieansprechen auf eine alleinige endokrine Therapie geringer ist, wird bei HER2-positiven Tumoren generell keine alleinige endokrine Therapie empfohlen. Lediglich bei Patienten, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind, erfolgt die Kombination einer HER2-Blockade mit einer endokrinen Therapie (22). Für *triple*-negative Karzinome wird eine Chemotherapie als Primärtherapie empfohlen, die inzwischen unter Berücksichtigung des *programmed death ligand 1* (PD-L1)-Status beispielsweise auf Basis der IMpassion 130-Studie um eine Checkpointinhibition erweitert werden sollte (27).

Ist die Applikation einer Chemotherapie indiziert, kann diese sequentiell oder als Polychemotherapie erfolgen. Auch die Kombination mit zielgerichteten Therapien (zum Beispiel *vascular endothelial growth factor* (VEGF)-Inhibition) ist möglich (22).

Die vorliegende Arbeit untersucht die Effektivität der Kombination eines klassischen Zytostatikums (Carboplatin) mit einer *targeted therapy* (Everolimus) in der palliativen Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Aufgrund dessen wird in den folgenden Abschnitten genauer auf die Grundsätze von Chemotherapien und *targeted therapies* zur Therapie des Mammakarzinoms eingegangen und die beiden Studienmedikamente werden näher erörtert.

### 1.3.1 Chemotherapien

In der systemischen Therapie des MBC ist die Behandlung mit Zytostatika wie oben beschrieben ein Standardverfahren, insbesondere nach Ausschöpfung der endokrinen Therapien, bei *triple-negative* Karzinomen und bei vitaler Gefährdung des Patienten (30). Die Durchführung ist neben dem Krankheitsstadium abhängig vom Allgemeinzustand, den Komorbiditäten, den Vortherapien und der zu erwartenden Compliance des Patienten (22).

Die Chemotherapie in der metastasierten Situation kann als Mono- oder Polychemotherapie durchgeführt werden, wobei eine Monochemotherapie aufgrund der besseren Verträglichkeit meist präferiert wird. Eine Kombination aus verschiedenen Zytostatika kann aufgrund von hohem Remissionsdruck und Therapieversagen der Monotherapie indiziert sein. Durch eine Polychemotherapie werden höhere Remissionsraten erzielt, allerdings nimmt auch die Toxizität zu (22, 31, 32).

Zur chemotherapeutischen Behandlung des Mammakarzinoms in der Monotherapie werden verschiedene Zytostatikagruppen eingesetzt. Für Patienten, die zuvor keine taxan- oder anthrazyklinhaltige Therapie in neoadjuvanter oder adjuvanter Situation erhalten oder nach Durchführung der adjuvanter Therapie erst spät ein Rezidiv bekommen haben, stellen diese beiden Substanzklassen die Erstlinientherapie des MBC dar (33-40).

Kommt es zum Krankheitsprogress unter einer taxan- oder anthrazyklinhaltigen Therapie oder liegen Kontraindikationen für Taxane oder Anthrazykline vor, stehen als weitere Therapieoptionen Alkylanzien, Anthrachinone, Eribulin, Fluorpyrimidine, Vinorelbin und Platinkomplexe zur Verfügung (22).

Zur Polychemotherapie können die oben genannten Substanzen kombiniert werden. Es sollten jedoch nur Kombinationen gewählt werden, deren Wirksamkeit bereits in Studien nachgewiesen wurde (22).

### 1.3.1.1 Platin

Die Antitumoraktivität von Platinverbindungen wurde Anfang der 1970er Jahre das erste Mal für Cisplatin in klinischen Studien bestätigt (41).

Ende der 1970er Jahre wurde Carboplatin als weniger toxische Alternative zu Cisplatin entwickelt (42).

Carboplatin besteht wie Cisplatin aus einem zentralen Platinatom, an das zwei Aminliganden gebunden sind. Anstelle der Chlorliganden des Cisplatins enthält Carboplatin einen Dicarboxycyclobutanring, was unter anderem zu einer höheren Plasmastabilität führt (41). Für seine antineoplastische Wirksamkeit muss Carboplatin intrazellulär aktiviert werden, indem die beiden Chlorliganden durch Wassermoleküle ersetzt werden. Der Komplex aus Wasser und Carboplatin reagiert mit dem Guanin und Adenin der DNA-Stränge, infolgedessen es zu Intrastrang-Quervernetzungen sowie teilweise zu Interstrang-Quervernetzungen kommt (41, 43, 44). Die ersten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Carboplatin wurden von Calvert et al. in den 1980er Jahren durchgeführt (45, 46). Verglichen zu Cisplatin zeigt Carboplatin kaum Nephrotoxizität, wirkt weniger toxisch auf den Gastrointestinaltrakt und das Nervensystem und führt zu weniger Emesis (45, 47, 48). Die durch Cisplatin häufiger ausgelöste Nephrotoxizität tritt bei Carboplatin lediglich bei hohen Dosen und bei renal vorgeschädigten Patienten auf (42). Dosislimitierend ist vor allem die Myelosuppression mit insbesondere Thrombozytopenien und weniger stark ausgeprägt Leukopenien und Anämien (47, 48).

Die Carboplatin-Plasma-Clearance steht in linearer Korrelation zur glomerulären Filtrationsrate (GFR). Von Calvert et al. wurde eine Formel entwickelt, die auch heute noch zur Dosierung von Carboplatin eingesetzt wird. Die Carboplatindosis hängt von der angestrebten *area under the free carboplatin plasma concentration versus time curve* (AUC), der GFR und einer Konstante für die nicht renale Clearance ab. Die sich ergebende Calvert-Formel lautet: Dosis [mg]= AUC x (GFR + 25). Die gewünschte AUC beträgt meist 4, 6 oder 8 mg/ml min (49).

Platinverbindungen gehören zu den Standardsubstanzen, die in der Behandlung solider Tumoren zum Einsatz kommen. Hierbei haben sie zum Beispiel die Behandlung von Keimzelltumoren revolutioniert und werden unter anderem in der Therapie von Eierstock-, Lungen-, Ösophagus-

und Zervix-Tumoren sowie Tumoren des Kopf- und Halsbereichs eingesetzt (42). Zusätzlich kommen Platinverbindungen auch in der Rezidivsituation bei Lymphomerkrankungen zum Einsatz (50).

Die Verwendung von Platinderivaten zur Behandlung des MBC hat in der letzten Dekade deutlich an Stellenwert gewonnen.

Carboplatin beim Mammakarzinom wurde u. a. mit Taxanen, Gemcitabin, Anthrazyklinen oder Vinorelbin kombiniert (42, 51-53). In der Erstlinientherapie des MBC erzielte Carboplatin als Monotherapie Ansprechraten von 25-50 %, wohingegen die Ansprechraten bei mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten signifikant geringer waren (42, 54). Außerdem wurde gezeigt, dass die Kombination von Carboplatin mit Docetaxel und Trastuzumab in der adjuvanten Situation zumindest äquieffektiv ist wie eine Taxan-Anthrazyklin-basierte Chemotherapie, während bei Tumoren mit *breast cancer gene* (BRCA)1/2-Keimbahnmutation sogar ein besseres Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Carboplatin verglichen mit Docetaxel gezeigt wurde (55, 56).

Somit lässt sich zusammenfassen, dass Platinderivate, insbesondere Carboplatin, zunehmend einen Stellenwert in der Behandlung des Mammakarzinoms nach Ausschöpfung der übrigen Standardtherapien erhalten.

### **1.3.2 Targeted therapies (zielgerichtete Therapien)**

Neben der klassischen Chemotherapie stehen sogenannte *targeted therapies* zur Behandlung des Mammakarzinoms zur Verfügung, die im Gegensatz zu Standardchemotherapeutika spezifische molekulare Ziele, die mit Malignomen assoziiert sind, inhibieren und sich somit nicht wie klassische Chemotherapeutika gegen alle schnell proliferierenden Zellen richten. Diese molekularen Ziele sind spezifische intra- oder extrazelluläre Moleküle, die in Wachstum, Progression und Metastasierung des Tumors sowie in die Angiogenese und Antiapoptose involviert sind. Zielstrukturen können beispielsweise Tyrosinkinasen und membranständige oder zytoplasmatische Rezeptoren sein, durch deren Inhibition die Signaltransduktion in der Tumorzelle verhindert oder modifiziert wird. Die eingesetzten Substanzen sind typischerweise *small molecules*, die häufig für intrazelluläre Ziele zum Einsatz kommen, oder monoklonale Antikörper, die gegen extrazelluläre Strukturen oder solche an der Zelloberfläche gerichtet sind (30, 57).

In der aktuellen S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.3, 2020) wird insbesondere eine Kombination von Zytostatika mit

dem VEGF-Antikörper Bevacizumab empfohlen (22, 58). Verschiedene Studien zeigten erhöhte Remissionsraten und eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (*progression free survival*, PFS), jedoch nicht des OS durch eine Kombination von Paclitaxel und Bevacizumab oder Capecitabin und Bevacizumab in der Erstlinientherapiesituation (22, 59-62).

Zu den *targeted therapies* in der Behandlung des Mammakarzinoms gehören daneben unter anderem CDK4/6-Inhibitoren, die HER2-spezifische Therapie (Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib) und mTOR-Inhibitoren. Da mTOR-Inhibitoren Bestandteil der untersuchten Studienmedikation sind, werden die Relevanz und Funktionsweise im Folgenden genauer erläutert.

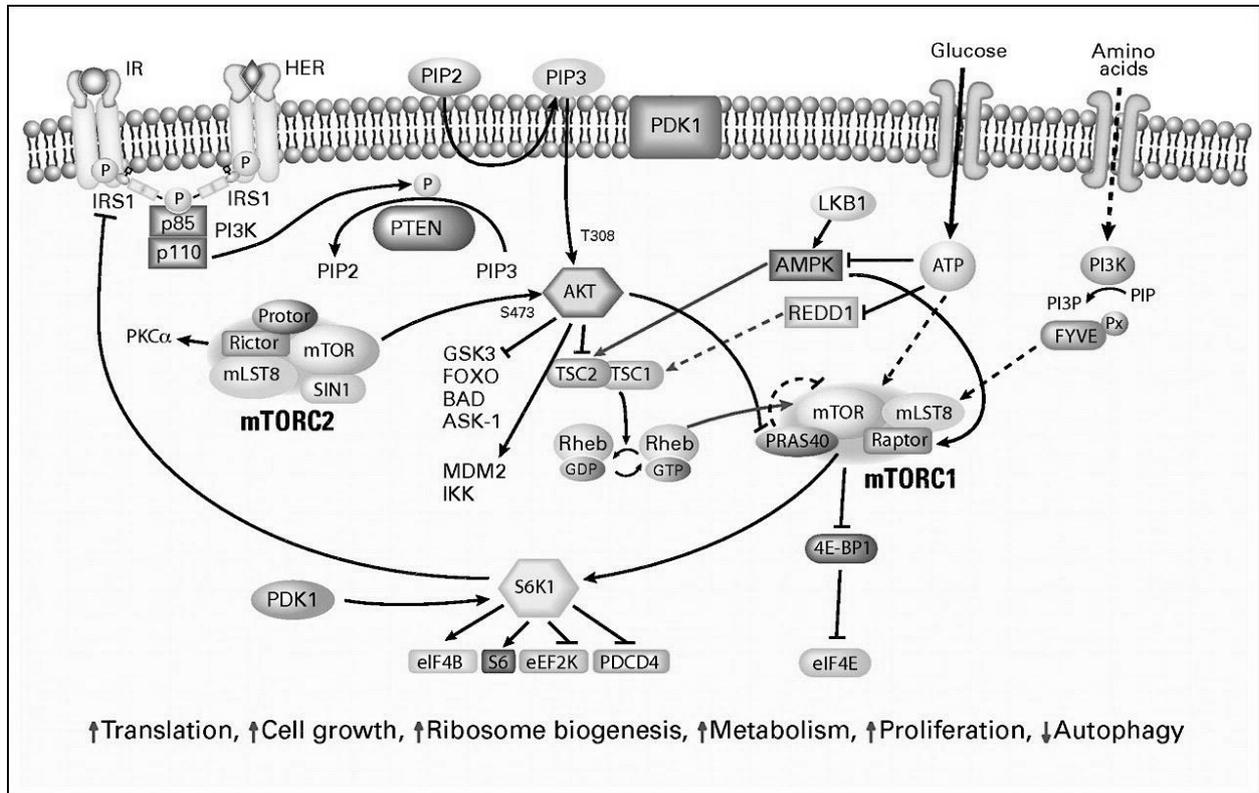
### 1.3.2.1 Das PI3K/AKT/mTOR-Signalnetzwerk

Zur Tumorgenese trägt maßgeblich die Fähigkeit von Tumorzellen sich unkontrolliert zu teilen bei. Dies ist häufig durch die Überaktivierung von durch Rezeptortyrosinkinasen (RTKs) gesteuerten Signaltransduktionswegen bedingt. RTKs sind Rezeptoren an der Zelloberfläche, deren intrazelluläre Domäne Tyrosinkinaseaktivität hat und deren Liganden zumeist Wachstumsfaktoren sind. Durch Mutationen können diese Signalwege auch unabhängig von einer Ligandenbindung aktiviert werden und so in der Karzinogenese eine entscheidende Rolle spielen (63).

Ein Beispiel hierfür ist das Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)/Proteinkinase B (PKB=AKT)/mTOR-Signaltransduktionsnetzwerk mit dem Schlüsselprotein mTOR, das an der Entstehung verschiedener Tumortypen beteiligt ist (64, 65). Auch etwa 30-70 % aller Mammakarzinome weisen eine Mutation in wenigstens einer Komponente des Signalweges auf, die zur dauerhaften Aktivierung führt (66-69).

*Mammalian target of rapamycin* ist eine Serin-Threonin-Proteinkinase, die als Zielstruktur des Immunsuppressivums Rapamycin entdeckt wurde, woraus sich auch ihr Name ergibt. Das PI3K/AKT/mTOR-Signalnetzwerk spielt eine wichtige Rolle in der Regulation multipler zellulärer Prozesse wie Zellwachstum, Zellproliferation, Proteintranslation, Autophagie und Metabolismus (70, 71). Es ist in seiner Komplexität noch nicht vollständig verstanden und Gegenstand aktueller Forschung (72). Im Folgenden wird der Abschnitt des Signaltransduktionsnetzwerks erläutert, der zur mTOR-Aktivierung führt, und die Relevanz der mTOR-Inhibition für die Behandlung des Mammakarzinoms beschrieben. Eine graphische Aufarbeitung des Netzwerkes findet sich in Abbildung 2.

*Mammalian target of rapamycin* liegt in physiologischer Form gebunden in zwei verschiedenen Komplexen vor, die sich in erster Linie durch ihre jeweilige regulatorische Untereinheit *regulatory-associated protein of mTOR* (Raptor) im ersten (mTORC1) beziehungsweise *rapamycin insensitive companion of mTOR* (Rictor) im zweiten mTOR-Komplex (mTORC2) unterscheiden.



**Abbildung 2 (70):** Das PI3K/AKT/mTOR-Signaltransduktionsnetzwerk (Abkürzungen: IR: Insulinrezeptor; HER: *human epidermal growth factor receptor*; PI3K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; IRS1: Insulinrezeptor-Substrat 1; PTEN: *phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10*; PIP2: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat; PIP3: Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphat; PDK1: *Phosphoinositide-dependent kinase 1*; AKT: Proteinkinase B; LKB1: *liver kinase B1*; AMPK: AMP-aktivierte Proteinkinase; ATP: Adenosintriphosphat; REDD1: *regulated in development and DNA damage response-1*; GSK3: Glykogensynthase-Kinase 3; FOXO: *forkhead-box protein O3*; BAD: *Bcl-2 antagonist of cell death*; ASK-1: *apoptosis signal regulating kinase 1*; MDM2: *Mouse double minute 2 homolog*; IKK: I $\kappa$ B-Kinase; GDP: Guanosindiphosphat; GTP: Guanosintriphosphat; TSC: *tuberous sclerosis complex*; Rheb: *Ras homolog enriched in brain-GTPase*; mTOR: *mammalian target of rapamycin*; mLST8: *mammalian lethal with SEC13 protein 8*; Raptor: *regulatory-associated protein of mTOR*; PRAS40: *proline-rich AKT substrate 40*; 4E-BP1: eukariotischer Initiationsfaktor 4E Bindungsprotein 1; eIF4E: eukariotischer Initiationsfaktor 4E; Protor: *proline rich protein 5*; Rictor: *rapamycin insensitive companion of mTOR*; SIN1: *stress-activated protein kinase interacting protein 1*; PKC $\alpha$ : Protein Kinase C  $\alpha$ ; S6K1: p70 S6-Kinase 1; eIF4B: eukariotischer Initiationsfaktor 4B; eEF2K: *eukaryotic elongation factor-2 kinase*; PDCD4: *programmed cell death protein 4*) Die Verwendung der Abbildung erfolgte mit der freundlichen Genehmigung von © (2009) *American Society of Clinical Oncology*, All rights reserved (70).

Der erste mTOR-Komplex besteht daneben aus *mammalian lethal with SEC13 protein 8* (mLST8 = GβL) sowie *proline-rich AKT substrate 40* (PRAS40) und mTORC2 aus mLST8, *stress-activated protein kinase interacting protein 1* (SIN1) sowie *proline-rich protein 5* (PRR5 = Protor). *Mammalian target of rapamycin* stellt jeweils die katalytische Untereinheit der Komplexe dar (73, 74).

Der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg wird nach Bindung eines spezifischen Liganden an eine membranständige RTK an der Zellmembran aktiviert. Diese RTKs sind zum Beispiel der HER, der Insulinrezeptor (IR) oder der *insulin like growth factor receptor 1* (IGF-R1). Im ligandengebundenen Zustand können sie dann die PI3K aktivieren (68).

Die PI3K besteht aus einer katalytischen Untereinheit p110 und einer regulatorischen Untereinheit p85, die im inaktiven Zustand p110 inhibiert (68). Nach Aktivierung durch die RTK fällt diese Inhibition weg und PI3K katalysiert die Reaktion von *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate* (PIP2) zu dem *second messenger phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate* (PIP3) (68).

*Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate* dient als Bindungsstelle für die Serin-Threonin-Kinase AKT und für die *phosphoinositide-dependent kinase 1* (PDK1) (68, 75). Bei Aktivierung von PIP3 wird AKT an die Zellmembran rekrutiert und dort von PDK1 phosphoryliert und dadurch aktiviert (75). Zur vollständigen Aktivierung muss AKT zusätzlich durch mTORC2 an Serin<sup>473</sup> (SER<sup>473</sup>) und durch PDK1 an Threonin<sup>308</sup> (T<sup>308</sup>) phosphoryliert werden (76-79). Die Proteinkinase B kann dann ins Zytoplasma und in den Zellkern migrieren und dort verschiedene Effektoren phosphorylieren. Am Ende der Signaltransduktionskaskade kommt es zur Aktivierung von mTORC1.

Für die Aktivierung von mTORC1 ist vor allem die Phosphorylierung des *tuberous sclerosis complex 2* (TSC2) durch AKT von Bedeutung, wodurch sich kein *tuberous sclerosis complex 1* (TSC1)-TSC2-Heterodimer formen kann (80, 81). Dadurch kommt es zur Disinhibition der *ras homolog enriched in brain-GTPase* (Rheb), die in ihrem GTP-gebundenen aktiven Zustand mTORC1 aktiviert. Außerdem phosphoryliert AKT nach Aktivierung das *proline-rich AKT substrat 40* (PRAS40), das im unphosphorylierten Zustand an mTORC1 gebunden ist und diesen hemmt (82). Durch Phosphorylierung wird PRAS40 freigesetzt und mTORC1 aktiviert (72).

Durch die Aktivierung von mTORC1 kommt es zur Phosphorylierung verschiedener Substrate. Die zuerst beschriebenen und am besten charakterisierten Substrate von mTORC1 sind die eukariotischen Initiationsfaktoren 4E Bindungsproteine 1,2 und 3 (4E-BP1, 2, 3) und die p70 S6 Kinasen (S6K1 und S6K2) (83-85). mTOR-Komplex-1 hyperphosphoryliert 4E-BP1, was dazu

führt, dass 4E-BP1 von dem eukariotischen Initiationsfaktor 4E (eIF4E) wegdissoziiert, der an den 5'-Enden der mRNA lokalisiert ist. Es kommt zur Steigerung der eIF4E vermittelten Translation dieser mRNAs, sodass Zellwachstum, Zellüberleben, Proliferation und Angiogenese gesteigert werden (86, 87). S6K1 wird ebenso durch Phosphorylierung aktiviert und reguliert auch Zellwachstum und -proliferation (88). 4E-BPs und S6Ks beeinflussen außerdem das Level der Proteinsynthese in Zellen (72).

Ergänzend ist zu erwähnen, dass mTORC1 nicht nur über den PI3K/AKT/mTOR-Signalweg reguliert, sondern auch über das Glukose- und Aminosäureangebot in den Zellen in seiner Aktivität gesteuert wird. Wenn zelluläre Glukose- und in der Folge Adenosintriphosphat (ATP)-Speicher ansteigen oder die Adenosinmonophosphat (AMP)-Level sinken, wird die AMP-Kinase (AMPK) deaktiviert und phosphoryliert. Es kommt zur Inhibition von TSC2, wodurch die mTOR-Signalübertragung aktiviert wird. Auch die *liver kinase B1* (LKB1) aktiviert die AMPK. *Liver kinase B1* wird durch das Vorhandensein vieler Aminosäuren inhibiert. Also hemmt ein Überangebot an Aminosäuren die AMPK und mTOR wird aktiviert (89).

mTOR-Aktivierung kann in einigen Tumorzellen auch über einen negativen Feedbackmechanismus zur Inhibition des Signalwegs führen, was dann im Umkehrschluss dazu führt, dass eine mTOR-Inhibition in diesen Tumorzellen zur partiellen Aktivierung der Signaltransduktion führt (90).

Die pathologische Aktivierung des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs ist häufig Konsequenz von unregulierter Aktivität der vorgeschalteten Proteine durch RTK- oder PI3K-Amplifikationen sowie AKT-Mutationen oder durch den Verlust von Feedbackmechanismen, wie zum Beispiel durch den Verlust von *phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10* (PTEN) (64, 70, 91). PTEN ist eine Tumorsuppressorphosphatase, die direkt der Wirkung von PI3K entgegenwirkt, indem sie PIP3 dephosphoryliert und somit inaktiviert (68, 72, 88).

### **1.3.2.2 mTOR-Inhibitoren**

Aufgrund der oben beschriebenen Effekte von mTOR ist es naheliegend, dass eine mTOR-Inhibition tumorsupprimierend wirken kann (90).

Der erste entwickelte mTOR-Inhibitor Rapamycin ist genau wie seine Analoga ein Makrolid-Antibiotikum. Es wurde Mitte der 1970er Jahre als potentes Fungizid entdeckt und 1999 als Immunsuppressivum zugelassen und ist seitdem ein Standardmedikament zur Prophylaxe von

Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation (92, 93). Everolimus (RAD001) gehört zu den Rapamycinanaloga. Rapamycin und seine Derivate binden an das *FK506-binding protein* (FKBP) (94). Nach Bildung des Komplexes bindet dieser an mTORC1 der eine FKBP-Rapamycin-bindende (FRB)-Domäne besitzt (95). mTORC1 wird dadurch gehemmt und mit einer hohen Spezifität wird somit die Phosphorylierung von S6K1 und 4EBP1 verhindert. In der Folge kommt es zum Zellzyklusarrest (70).

mTOR-Inhibition interferiert auch direkt mit dem Zellwachstum, hemmt die endotheliale Zellproliferation, die Expression des *hypoxia inducible factor 1* (HIF1) und von VEGF, die Angiogenese und die Vaskularpermeabilität (70, 96). In verschiedenen in vitro und in vivo Studien konnte ein Antitumoreffekt von mTOR-Inhibitoren sowie die Steigerung der Wirksamkeit zytotoxischer Therapien durch mTOR-Inhibition in der Behandlung verschiedener maligner Erkrankungen nachgewiesen werden (97-108). Bezüglich mTORC2 wurde lange angenommen, dass er nicht Rapamycin-sensibel ist (109). Inzwischen konnte aber gezeigt werden, dass Rapamycin auch die Rictor-Phosphorylierung und somit vermutlich mTORC2 reguliert und dass eine verlängerte Behandlung mit Rapamycin die mTORC2-Level so weit senkt, dass die AKT-Aktivität nicht aufrecht erhalten werden kann, sodass über diesen Mechanismus die Signalkaskade zusätzlich gehemmt wird (78, 110).

Everolimus ist neben der ursprünglichen Zulassung als Immunsuppressivum inzwischen in der Behandlung des Nierenzell- und Mammakarzinoms sowie von neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs zugelassen. Die Standarddosierung von Everolimus in der Tumorthherapie beträgt 10 mg/Tag oral (*per os*, p.o.) (41). Everolimus wird über Cytochrom P<sub>450</sub> 3A4 (CYP3A4) metabolisiert (41).

Unerwünschte Nebenwirkungen, die unter der Behandlung von Everolimus auftreten können, sind unter anderem Fatigue, akneiforme oder erythematöse Exantheme, gastrointestinale Toxizität, Hämatotoxizität, Hyperlipidämie und Hyperglykämien, Anorexie, Geschmacksstörungen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Pneumonitis, Infektionen, intrazerebrale Blutungen, Darmperforationen und Nierenversagen (41, 111, 112).

In den letzten Jahren ist Everolimus zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms in den Fokus gerückt. Es wurden eine Vielzahl an Studien durchgeführt, unter anderem ein internationales Phase-III-Studienprogramm (*Breast cancer trials of oral Everolimus* (BOLERO)-

Studien 1-6), das die Wirksamkeit von Everolimus in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms prüfte.

In der BOLERO-2-Studie wurde Everolimus in der Kombination mit Exemestan bei Patienten mit HR-positivem MBC und Progression unter einem nicht steroidalen Aromataseinhibitor (NSAI) untersucht, wodurch der primäre Endpunkt PFS signifikant verbessert wurde (98, 113). Auf Grundlage dessen wurde die Kombinationstherapie für das HR-positive MBC zugelassen. Allerdings verursachte die Hinzunahme von Everolimus erwartungsgemäß mehr unerwünschte Nebenwirkungen (114). Nichtsdestotrotz stellt die Kombination von Everolimus und Exemestan inzwischen einen Standard in der Therapie des HR-positiven MBC dar, obwohl in einer später durchgeführten Analyse keine signifikante Verbesserung des OS durch Everolimus nachgewiesen werden konnte. Dies ist eventuell durch die hohe Rate von Poststudientherapien mit einem höheren Anteil an Chemotherapien im Exemestan/Placebo-Arm mitbedingt (113).

Die BOLERO-3-Studie untersuchte ein Therapieprotokoll bestehend aus Everolimus, Vinorelbin und Trastuzumab bei HER2-positivem MBC mit Trastuzumab-Resistenz und Taxan-Vortherapie. Auch dadurch wurde das mediane PFS im Vergleich zu einem Everolimus-freien Protokoll signifikant verbessert, jedoch lediglich von 5,78 auf 7 Monate. Allerdings ging die Behandlung auch mit einer Zunahme der unerwünschten Nebenwirkungen (*adverse events*, AEs) der Grade 3 und 4 einher (115). In der BOLERO-1-Studie wurde Everolimus in der Kombination mit Paclitaxel und Trastuzumab in der Erstlinientherapie des HER2-positiven MBC untersucht. Hier zeigte sich jedoch keine signifikante Verbesserung des PFS (116).

#### **1.4 Everolimus in Kombination mit Carboplatin**

Auf dem Boden der Tatsache, dass in den letzten Jahren sowohl für Carboplatin als auch für Everolimus eine Wirksamkeit beim MBC nachgewiesen wurde und aufgrund der oben bereits dargestellten medizinischen und gesellschaftlichen Relevanz, neue Therapieregime zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zu entwickeln, wurde die Kombination der beiden Substanzen von der Arbeitsgruppe der vorliegenden Phase-I/II-Studie in deren Vorfeld auch *in vitro* untersucht.

Hierbei zeigten Untersuchungen an Mammakarzinomzelllinien, dass Everolimus Tumorzellen für zytotoxische Effekte von Carboplatin *in vitro* sensibilisiert. Die Kombination von Carboplatin mit Everolimus zeigte einen signifikanten synergistischen Effekt auf die Wachstumsinhibition der Zelllinien im Vergleich zur Anwendung einer der beiden Substanzen allein (117).

In dem auf Basis dieser Ergebnisse durchgeführten Phase-I-Teil der Studie erwies sich Everolimus in Kombination mit Carboplatin bei metastasiertem Brustkrebs als eine gut tolerierbare Kombination für stark vorbehandelte metastasierte Mammakarzinome und es wurde die im Phase-II-Teil zu untersuchende Dosierung auf Everolimus 10 mg pro Tag in Kombination mit Carboplatin AUC2 wöchentlich festgelegt (118). Parallel wurde auch durch eine andere Arbeitsgruppe (Singh et al., 2014) eine Phase-II-Studie zu Everolimus und Carboplatin in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms durchgeführt, welche sich aber ausschließlich auf *triple*-negative Karzinome fokussierte (119). Eine genauere Darstellung dieser Studie folgt in der Diskussion.

## 1.5 Fragestellung

Aufgrund der vielversprechenden Datenlage sowohl zur Wirksamkeit von Carboplatin als auch von Everolimus beim metastasierten Mammakarzinom, aber der nur eingeschränkten Datengrundlage zur Kombination dieser beiden Substanzen wurde ein Phase-I/II-Studienprogramm zur Untersuchung der Kombinationstherapie beim metastasierten Mammakarzinom an der Charité – Universitätsmedizin Berlin initiiert. In dem Phase-I-Teil wurden die MTD bestimmt sowie die Nebenwirkungen untersucht. Im weiteren Verlauf wurde nach Hinweisen einer Wirksamkeit in der Phase-I die vorgeplante Phase-II eingeleitet.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Auswertung der Daten dieses an der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführten Phase-II-Teils zur Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus Carboplatin und Everolimus beim mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelten metastasierten Mammakarzinom mit dem primären Studienendpunkt Therapieansprechen und den sekundären Endpunkten Gesamtüberleben, Dauer des progressionsfreien Überlebens, klinischer Benefit (*clinical benefit*, kein Krankheitsprogress über mindestens 24 Wochen) und Toxizität.

## 2. Methodik

### 2.1 Studiendesign

Die durchgeführte Phase-II-Studie war Teil einer nicht verblindeten, monozentrischen Phase-I/II-Dosisescalationsstudie. Die Studie schloss Patientinnen mit einem bereits mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelten metastasierten Mammakarzinom ein. Der primäre Studienendpunkt war die Evaluation des Ansprechens auf die Therapie mit Carboplatin und Everolimus. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die Dauer des progressionsfreien Überlebens, der *clinical benefit* und die Erfassung der Toxizität. Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde jeweils fortgeführt, bis es zum Krankheitsprogress oder zu inakzeptabler Toxizität kam.

Die Studie wurde unter Beachtung der auf der Deklaration von Helsinki fußenden Richtlinien der *good clinical practice* durchgeführt und wurde durch die Ethikkommission beim Landesamt für Gesundheit und Soziales, Berlin (Geschäftszeichen: ZS EK 13 548/08) bewilligt. Sie ist über die Website *ClinicalTrials.gov* unter der Nummer NCT00930475 registriert.

### 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für einen Studieneinschluss wurden mindestens 18 Jahre alte Patientinnen mit einem histologisch und/oder zytologisch nachgewiesenen metastasierten Mammakarzinom in Betracht gezogen. Sie mussten zuvor mindestens zwei Chemotherapielinien adjuvant oder in der bereits metastasierten Situation erhalten haben, die Anthrazykline und Taxane enthielten.

Es wurden nur Patientinnen mit einer adäquaten Nieren- und Leberfunktion eingeschlossen. Zur Bewertung der Nierenfunktion wurde der Serumkreatininwert herangezogen, der das Zweifache der oberen Normgrenze nicht überschreiten durfte. Im Kontext der Evaluation der Leberfunktion wurden folgende Grenzwerte genutzt: Bilirubin im Serum maximal bis zur oberen Normgrenze, Albumin über 3 g/dl, Transaminasenaktivität im Serum unter der zweieinhalbfachen oberen Normgrenze und Alkalische Phosphatase unter der zweieinhalbfachen oberen Normgrenze. Außerdem wurde eine gute hämatologische Funktion vorausgesetzt mit Leukozyten über  $2,5 \times 10^9/l$ , absoluter Anzahl neutrophiler Granulozyten (*absolute neutrophile count*, ANC) über  $1,5 \times 10^9/l$ , Thrombozyten über  $80 \times 10^9/l$  und Hämoglobin über 8 g/dl. Die Patientinnen mussten einen Karnofsky-Index von mindestens 60 % haben und eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben.

Ausschlusskriterien waren eine vorausgegangene Therapie mit einem mTOR-Inhibitor oder eine vorausgegangene platinhaltige Therapie mit Carbo-, Cis- oder Oxaliplatin, eine Therapie mit einem potenten CYP3A4-Inhibitor oder -Induktor, die nicht unterbrochen werden konnte, eine aktive Hepatitis B- oder C- oder eine HIV-Infektion, eine unkontrollierte ZNS-Metastasierung, eine Hypercholesterinämie oder Hypertriglyzeridämie über *common toxicity criteria* (CTC) Grad 3 sowie andere schwere Nebenerkrankungen. Zudem wurden keine Patientinnen eingeschlossen, die innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Studieneinschluss an einer anderen Studie teilgenommen hatten.

### **2.3 Studienmedikation, Applikation und Dosisreduktion**

Die Studienmedikation mit Everolimus und Carboplatin wurde in 21-Tages-Zyklen verabreicht. Sie bestand aus Everolimus 10 mg pro Tag p.o. kontinuierlich über 21 Tage und Carboplatin AUC 2 mg/ml min i.v. an den Tagen 1, 8 und 15. Diese Dosierungen wurden auf Grundlage der im Phase-I-Teil der Studie ermittelten maximal tolerierten Dosis (MTD) gewählt (118).

Voraussetzung für den Beginn eines jeden Zyklus waren ein adäquates Blutbild (Leukozyten über  $2,5 \times 10^9/l$ , ANC über  $1,5 \times 10^9/l$  und Thrombozyten über  $75 \times 10^9/l$ ) sowie bei den Folgezyklen eine Rückbildung nicht-hämatologischer unerwünschter Ereignisse auf CTC-Grad 1 oder weniger. Davon ausgenommen waren lediglich Alopezie, Hyperlipidämie und Hyperglykämie. Dosisreduktionen im Falle auftretender Toxizitäten wurden durch das Studienprotokoll festgelegt. Während des ersten Zyklus war eine Dosisreduktion nicht zulässig.

In den weiteren Zyklen erfolgte eine Dosisreduktion im Falle einer Toxizität Grad 4 oder Grad 3, die nicht innerhalb von sieben Tagen auf Grad 1 zurückging, oder wenn eine Grad-3-Toxizität sich zwar innerhalb von sieben Tagen zurückbildete, es aber bei erneuter Gabe der gleichen Dosis erneut zu Grad-3-Toxizität kam. Bei einer Toxizität des Grades 2 wurde nur eine Dosisreduktion durchgeführt, wenn die Toxizität für den Patienten nicht tolerabel war und bei Reexposition mit der gleichen Dosisstufe erneut auftrat. Ausnahmen bildeten ein Nierenversagen oder oto-beziehungsweise Neurotoxizität des Grades 3, bei denen in jedem Fall eine Dosisreduktion vorgesehen war.

Im Falle der Notwendigkeit einer Dosisreduktion wurde die Carboplatindosis zunächst auf 75 % der Baseline-Dosis und die Everolimus-Dosis um eine Dosisstufe reduziert. Bei gastrointestinaler Toxizität des Grades 4 wurde die Carboplatindosis auf 50 % der Baseline-Dosis reduziert. Carboplatin konnte ein weiteres Mal reduziert werden, wenn bei Reexposition erneut die

Notwendigkeit einer Dosisreduktion nach oben genannten Kriterien auftrat. Die niedrigste erlaubte Dosisstufe war 50 % der Baseline-Dosis.

Die Therapie wurde durchgeführt, bis es zu einem Krankheitsprogress oder inakzeptabler Toxizität kam. Bei Patientinnen mit einer Neuro- oder Ototoxizität oder einem Nierenversagen des Grades 4 wurde die Studienmedikation sofort abgebrochen. Außerdem wurde die Medikation nicht fortgeführt, wenn nach Dosisreduktionen bereits die niedrigste Dosisstufe verabreicht wurde und keine Reduktion mehr möglich war oder wenn die Medikation aufgrund von Toxizität für mehr als drei Wochen unterbrochen werden musste.

## 2.4 Datenerfassung und Evaluation

Zur Charakterisierung des Patientinnenkollektivs wurden folgende Parameter erfasst: Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, Aktivitätszustand anhand des Karnofsky-Indexes, die Metastaseneigenschaften (Metastasierung bei Erstdiagnose und Metastasenlokalisationen), der Rezeptorstatus (Hormonrezeptoren, HER2-Rezeptor) und vorhergegangene Therapien (Anzahl der Chemotherapielinien und antihormonellen Therapien).

Zum Erkennen unerwünschter Nebenwirkungen und zur Überprüfung des Therapieerfolgs wurden wöchentlich klinische und laborchemische Kontrolluntersuchungen durchgeführt.

Vor Einleitung der Studienmedikation wurde eine Bildgebung mittels kontrastmittelgestützter Computertomographie (CT) zur Erfassung der Erkrankungssituation durchgeführt. Im Weiteren erfolgten zur Evaluation des Ansprechens des Tumors auf die Therapie bildgebende Verlaufskontrollen durch kontrastmittelgestützte CT, die nach jedem zweiten Zyklus durchgeführt und anhand der *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST), Version 1.0 evaluiert wurden (120)<sup>1</sup>.

Die unerwünschten Nebenwirkungen und Toxizitäten wurden kontinuierlich evaluiert und für jeden Zyklus erfasst. Sie wurden anhand der *common toxicity criteria of adverse events* (CTCAE), Version 3.0 graduiert. Auf Grundlage dieser Kriterien werden unerwünschte Nebenwirkungen in fünf Schweregrade unterteilt. Grad 1 sind milde Nebenwirkungen, Grad 2 moderate, Grad 3

---

<sup>1</sup> Laut RECIST ist eine Zielläsion als Läsion mit einem Durchmesser von mindestens 10 mm im Spiral-CT definiert. Als komplette Remission (*complete remission*, CR) wird ein vollständiges Verschwinden aller Zielläsionen bezeichnet. Als partielle Remission (PR) gilt ein Rückgang der Zielläsionen um mindestens 30 %. Dagegen ist ein Rückgang um weniger als 30 % und eine Vergrößerung um weniger als 20 % als stabile Erkrankung (*stable disease*, SD) definiert. Eine Progression (*progressive disease*, PD) ist gekennzeichnet durch das Auftreten neuer Läsionen oder eine Größenzunahme der Zielläsionen um mindestens 20 % ausgehend vom schmalsten Durchmesser, der seit Beginn der Behandlung gemessen wurde.

schwere, Grad 4 lebensbedrohliche oder zu Behinderungen führende und Grad 5 zum Tod führende Nebenwirkungen (121).

Für die Überlebenszeitanalyse wurde jeweils das progressionsfreie Überleben in Monaten ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses bis zum Progress und das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses bis zum Versterben der Patientin evaluiert.

## **2.5 Statistik**

Die statistische Analyse wurde rein deskriptiv durchgeführt. Für kontinuierliche Variablen wurden jeweils der Median und die *Range* erfasst. Kategoriale Variablen wurden in Häufigkeiten und Prozentsätzen angegeben. Das mediane OS und das PFS wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode errechnet. Die statistische Auswertung wurde mithilfe von SPSS für Windows (*Release 22, IBM Corporation, Armonk, New York, USA*) durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

Im folgenden Ergebnisteil werden zunächst die Charakteristika des Patientinnenkollektivs und anschließend das Ansprechen auf die Therapie und die Überlebenszeiten dargestellt. Im Weiteren werden die applizierte Therapie und die durchgeführten Dosisreduktionen sowie die unerwünschten Nebenwirkungen und Toxizitäten erläutert.

#### 3.1 Patientinnenkollektiv

Ursprünglich war der Einschluss von insgesamt 34 Patientinnen in den im Vorhinein geplanten Phase-II-Teil der Studie zwischen April 2011 und November 2014 nach Abschluss des Phase-I-Teils intendiert. Im Studienverlauf verringerte sich die Rekrutierungsgeschwindigkeit stark. Ein Erreichen des ursprünglichen Rekrutierungsziels innerhalb eines akzeptablen Zeitraums wurde dadurch unwahrscheinlich, sodass die Studie bereits im September 2013 nach Einschluss von lediglich elf Patientinnen für weitere Rekrutierungen geschlossen wurde.

Das mediane Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug 59 Jahre (*Range* 46-71 Jahre). Die Patientinnen waren in einem guten Allgemeinzustand mit einem Karnofsky-Index von 80-100 % (Median 90 %). Die Tumoren von fünf Patientinnen waren HR-positiv, während nur zwei eine HER2-Überexpression zeigten.

Alle Patientinnen wiesen zum Einschlusszeitpunkt Fernmetastasen auf. Hierbei handelte es sich bei vier Patientinnen um eine primäre Metastasierung (synchron), während sieben Patientinnen erst im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen (metachron) entwickelten. Die häufigste Metastasenlokalisation war die Leber, gefolgt von Lymph- und Weichgewebe, Knochen, Lunge und zentralem Nervensystem.

Die Patientinnen waren insgesamt intensiv vorbehandelt. Sie hatten vor Studieneinschluss im Median drei unterschiedliche Chemotherapien erhalten (*Range* 2-8). Protokollgerecht waren alle Patientinnen mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt. Sechs Patientinnen hatten im Vorfeld eine antihormonelle Behandlung mit im Median 3,5 verschiedenen endokrinen Therapien (*Range* 1-5) bekommen. Die Patientinnencharakteristika sind zusammenfassend in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2.** Patientinnencharakteristika (n = 11)

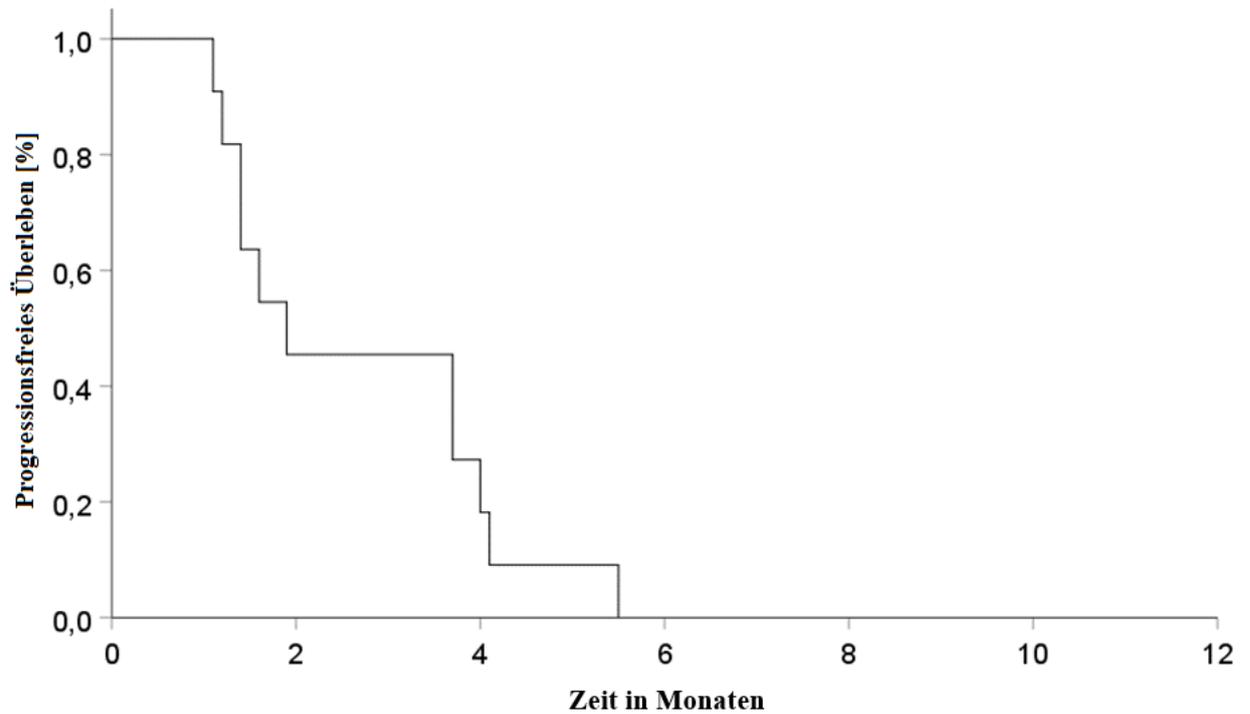
<b>Parameter</b>	<b>Median (Range)</b>	<b>Patientinnenzahl</b>
Alter, Jahre	59,1 (46-71)	
Karnofsky-Index	90 % (80-100 %)	
Metastasierung bei Erstdiagnose		4
<b>Rezeptorexpression</b>		
HER2-Überexpression		2
HR-positiv		5
<b>Metastasenlokalisation</b>		
Leber		7
Lunge		4
Knochen		5
ZNS		2
Lymph-/Weichgewebe		6
<b>Chemotherapie</b>		
Adjuvante Chemotherapie		7
Anzahl der vorherigen Chemotherapien*	3 (2-8)	
Anzahl der vorherigen Chemotherapien für fortgeschrittene Erkrankung	3 (2-7)	
<b>Endokrine Therapie</b>		
Vorherige endokrine Therapie		6
Anzahl vorhergehender endokriner Therapieregime*	3,5 (1-5)	

\*adjuvant und metastasiert

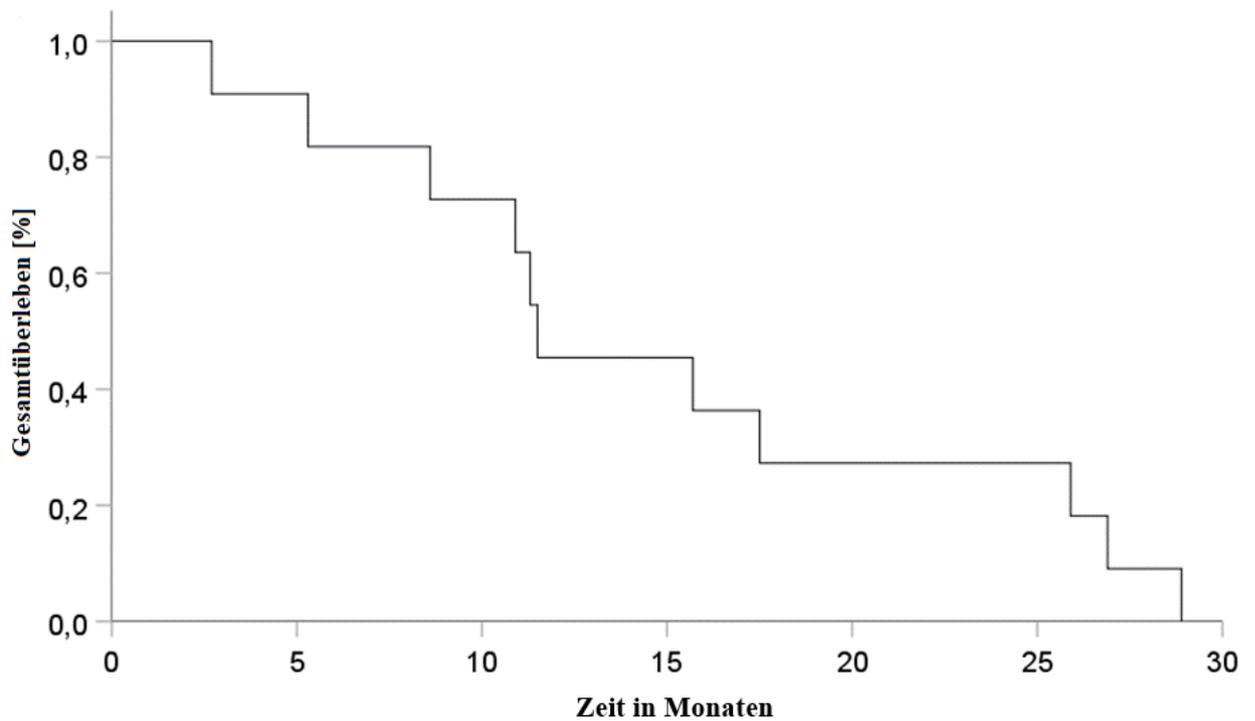
### 3.2 Ansprechen und Überleben

Alle elf in den Phase-II-Teil eingeschlossenen Patientinnen wiesen messbare Läsionen nach den RECIST, Version 1.0 auf.

Das erste Staging zeigte einen Tumorprogress bei fünf Patientinnen und bei sechs Patientinnen eine unveränderte Krankheitssituation im Sinne einer *stable disease*. In der zweiten bildgebenden Verlaufskontrolle nach zwölf Wochen war die Krankheit jedoch lediglich noch bei zwei dieser sechs Patientinnen anhaltend stabil. Ein *clinical benefit* konnte nur bei einer Patientin erreicht werden. Hieraus resultierte ein medianes PFS von 1,9 Monaten (Range 1,1 bis 5,5 Monate) und ein medianes OS von 11,5 Monaten (Range 2,7 bis 28,9 Monate). In den Abbildungen 3 und 4 sind die Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeit im Phase-II-Teil dargestellt.



**Abbildung 3:** Progressionsfreies Überleben der Patientinnen des Phase-II-Teils der Studie (n = 11)

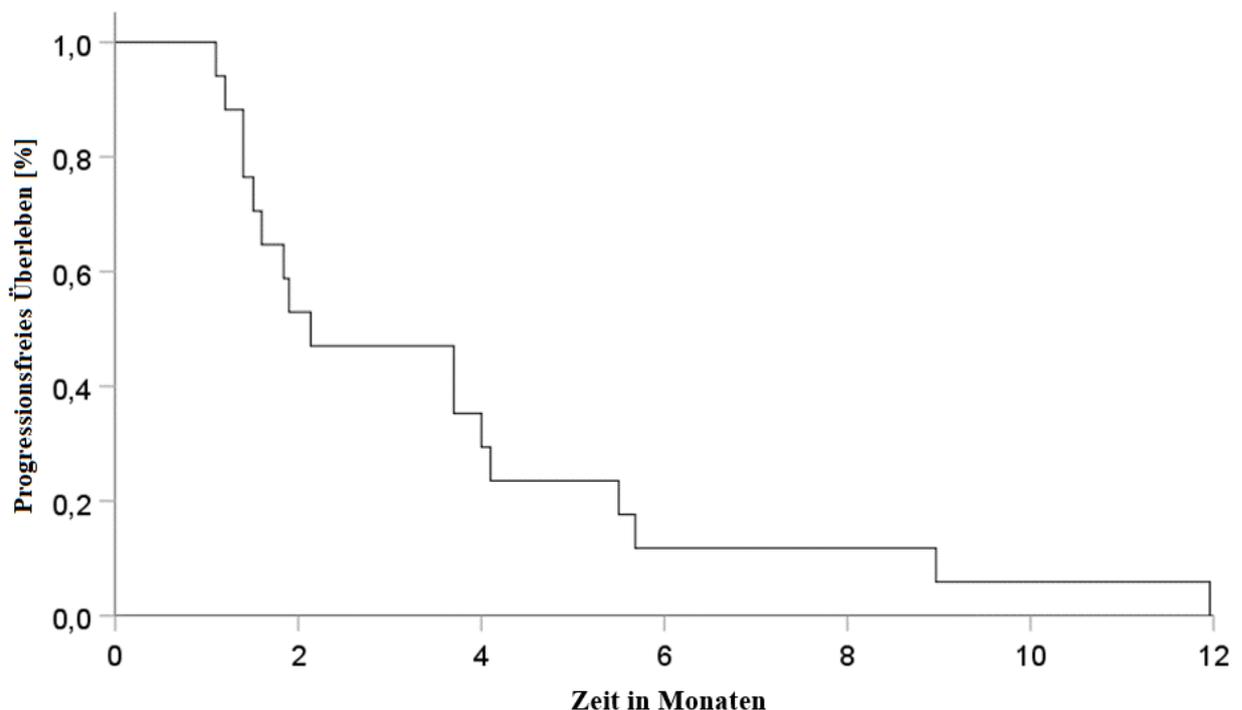


**Abbildung 4:** Gesamtüberleben der Patientinnen des Phase-II-Teils der Studie (n = 11)

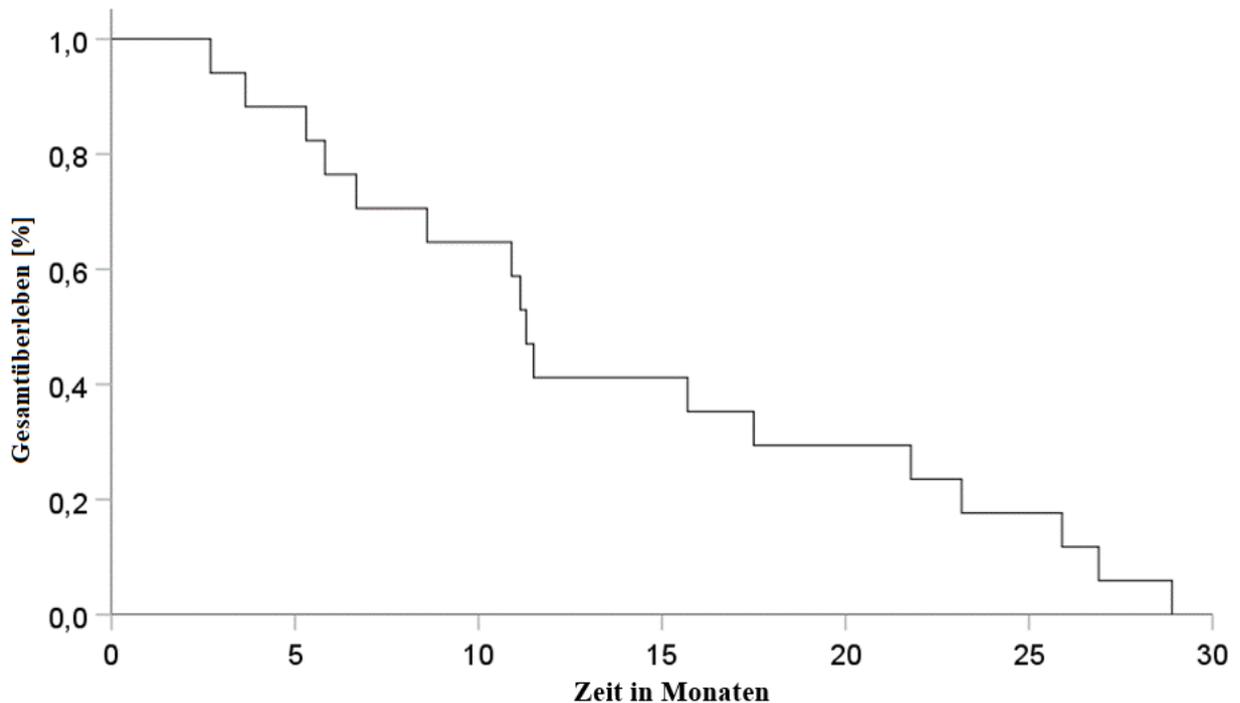
Aufgrund der insgesamt sehr geringen Patientinnenzahl wurde eine weitere Auswertung unter Mitberücksichtigung der Patientinnen des Phase-I-Teils, die in der Dosisstufe IV (= Therapiedosis des Phase-II-Teils) behandelt wurden, vorgenommen (118).

Im Rahmen der Phase I erhielten sechs Patientinnen die Dosisstufe IV, das heißt Everolimus 10 mg p.o. täglich und Carboplatin AUC2 (mg/ml min) i.v. an den Tagen 1, 8 und 15, die der im Phase-II-Teil verabreichten Dosierung entsprach. Von den sechs Patientinnen, die in dieser Dosisstufe behandelt wurden, wiesen drei eine stabile Erkrankung und drei einen primären Krankheitsprogress (PD) auf. Zwei der Patientinnen mit stabiler Erkrankung erreichten während der Phase I einen *clinical benefit*.

Im Rahmen der kombinierten Auswertung von Phase II und Phase I (Dosisstufe IV) wurden also 17 Patientinnen in die Auswertung einbezogen. Bei keiner der Patientinnen konnte eine Remission erreicht werden. Zusammengefasst hatten drei Patientinnen einen *clinical benefit*. Das mediane PFS in der kombinierten Auswertung betrug 2,1 Monate (*Range* 1,1 bis 12 Monate) und das mediane OS 11,3 Monate (*Range* 2,7 bis 28,9 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurven der kombinierten Auswertung finden sich in den Abbildungen 5 und 6.



**Abbildung 5:** Progressionsfreies Überleben, Kombination der Patientinnen des Phase-I (Dosislevel IV)- und Phase-II-Teils (n = 17)



**Abbildung 6:** Gesamtüberleben, Kombination der Patientinnen des Phase-I (Dosislevel IV)- und Phase-II-Teils (n = 17)

Die Ergebnisse des Phase-II-Teils sowie die der gemeinsamen Analyse mit der Dosisstufe IV des Phase-I-Teils sind zusammenfassend in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3.** Ansprechen auf die Carboplatin-Everolimus-Therapie

Ansprechen	Phase-II-Patientinnen (n = 11)		Phase-I (Dosisstufe IV)- und Phase-II-Patientinnen (n = 17)	
	absolut	%	absolut	%
Komplette Remission (CR)	0	0 %	0	0 %
Partielle Remission (PR)	0	0 %	0	0 %
Stabile Erkrankung (SD)	2	18,2 %	5	29,4 %
Clinical benefit (CR+PR + SD $\geq$ 24 Wochen)	1	9,1 %	3	17,6%
Progression (PD)	9	81,8 %	12	70,5 %

### 3.3 Appliziertes Therapieregime, Toxizitäten, unerwünschte Nebenwirkungen und Dosisreduktionen

Im Rahmen des Phase-II-Teils der Studie wurde die Studienmedikation mit Everolimus und Carboplatin in 21-Tages-Zyklen in den Dosierungen Everolimus 10 mg p.o. an den Tagen 1 bis 21 und Carboplatin AUC 2 mg/ml min i.v. an den Tagen 1, 8 und 15 verabreicht. Im Median erhielten

die Patientinnen zwei Zyklen (*Range* 1-5) bei einer medianen Dauer der Studienbehandlung von 6 Wochen (*Range* 3-15 Wochen).

Therapieassoziierte unerwünschte Nebenwirkungen und toxische Effekte wurden mithilfe der *common toxicity criteria of adverse events, Version 3.0* (CTCAE) in ihrem Schweregrad erfasst und eingeordnet.

Als Hauptnebenwirkung der Studienmedikation mit Carboplatin und Everolimus zeigten sich Hämatoxizitäten. Während bei allen Patientinnen Hämatoxizitäten auftraten, sind insbesondere Leukopenien/Neutropenien CTC-Grad 4 bei sechs Patientinnen und Thrombozytopenien CTC-Grad 4 bei neun Patientinnen hervorzuheben.

Die häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Hautveränderungen (Exantheme), Schmerzen und Infektionen. In den Tabellen 4 und 5 findet sich eine zusammenfassende Auflistung aller erfassten unerwünschten Nebenwirkungen.

**Tabelle 4.** Hämatologische Nebenwirkungen während der Carboplatin-Everolimus-Therapie

<b>Toxizität</b>	<b>CTC ½</b>		<b>CTC ¾</b>		<b>Alle Schweregrade</b>	
	<b>Alle AEs</b>	<b>AEs vermutlich medikations-assoziiert</b>	<b>Alle AEs</b>	<b>AEs vermutlich medikations-assoziiert</b>	<b>Alle AEs</b>	<b>AEs vermutlich medikations-assoziiert</b>
Anämie	1	1	0	0	1	1
Leuko-/Neutropenie	1	1	6	6	7	7
Thrombozytopenie	3	3	9	9	12	12

**Tabelle 5.** Nicht-hämatologische Nebenwirkungen während der Carboplatin-Everolimus-Therapie

Toxizität	CTC <sup>1/2</sup>		CTC <sup>3/4</sup>		Alle Schweregrade	
	Alle AEs	AEs vermutlich medikations-assoziiert	Alle AEs	AEs vermutlich medikations-assoziiert	Alle AEs	AEs vermutlich medikations-assoziiert
Hautveränderungen inkl. Exanthem	10	5	0	0	10	5
Schmerz (jede Lokalisation)	10	0	0	0	10	0
Arthralgie/Knochenschmerz	1	0	0	0	1	0
Kopfschmerzen	3	0	0	0	3	0
Infektion	10	7	2	1	12	8
Asthenie	6	0	0	0	0	0
Obstipation	6	1	0	0	6	1
Mukositis/Stomatitis	6	6	0	0	6	6
Nausea	6	5	0	0	6	5
Dyspnoe	4	1	0	0	4	1
Epistaxis	4	4	0	0	4	4
Fieber	3	3	0	0	3	3
Polyneuropathie	4	4	0	0	4	4
Diarrhoe	2	2	0	0	2	2
Hyperglykämie	2	2	0	0	2	2
Allergische Reaktion	1	0	0	0	1	0
Alopezie	1	1	0	0	1	1
Blutung	1	1	1	0	2	1
Emesis	1	1	0	0	1	1
Hypercholesterinämie	1	1	0	0	1	1
Hypertriglyzeridämie	1	1	3	3	4	4
Thromboembolie	0	0	1	1	1	1
Schlafstörungen	1	0	0	0	1	0
Andere	19	5	0	0	19	5

Insgesamt traten im Verlauf der Studie drei schwere unerwünschte Nebenwirkungen auf, von denen eine (Herpes Zoster) vermutlich mit der Studienmedikation assoziiert war.

Bei zwei Patientinnen wurde die Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken im Kontext möglicher unerwünschter Ereignisse abgebrochen, obwohl kein Krankheitsprogress evident war.

Eine dieser Patientinnen hatte nach dem zweiten Zyklus eine Thrombose der Vena jugularis interna, die eventuell mit der Studienmedikation zusammenhing. Zu diesem Zeitpunkt wies diese Patientin ein progressionsfreies Überleben von 1,2 Monaten unter der Therapie auf. Die andere Patientin hatte fortschreitende Dyspnoe im vierten Behandlungszyklus nach einem progressionsfreien Überleben von 4,1 Monaten, sodass die Medikation aufgrund einer möglichen

beginnenden Everolimus-assoziierte Pneumonitis beendet wurde. In den weiteren Verlaufskontrollen erhärtete sich dieser Verdacht nicht.

Therapieunterbrechungen aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen, zumeist Hämatotoxizität, waren bei acht Patientinnen vonnöten. Infolge prolongierter Hämatotoxizität wurde bei zwei Patientinnen daraufhin die Dosis auf 7,5 mg Everolimus täglich und Carboplatin AUC 2 mg/ml min [-25 % Dosisreduktion] gesenkt während bei einer weiteren Patientin im Verlauf eine Dosisreduktion um zwei Dosisstufen auf Everolimus 5 mg und Carboplatin AUC 2 mg/ml min [-50 % Dosisreduktion] erfolgte. Die Ergebnisse sind zusammenfassend in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6.** Studienparameter

<b>Parameter</b>	<b>Median (<i>Range</i>)</b>	<b>Patientinnenzahl (n=11)</b>
<b>Exposition</b>		
Behandlungsdauer in Wochen	6 (3-15)	
Anzahl beendeter Zyklen	2 (1-5)	
Dosis-limitierende Toxizität (erster Zyklus)		1
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse		2
Studienunterbrechungen		8
Dosisanpassungen		4
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		3
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, vermutlich medikationsbedingt		1

## **4. Diskussion**

In der folgenden Diskussion werden zunächst die zuvor vorgestellten Daten des Phase-II-Teils der Studie mit denen des Phase-I-Teils verglichen.

Es folgt eine ausführliche Analyse der aktuellen Studienlage hinsichtlich der beiden Studienmedikamente in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms und eine Einordnung der aktuellen Studie in ebendiese. Es werden hierbei sowohl die Datengrundlage, die zur Initiierung der aktuellen Studie geführt hat, präsentiert als auch Studien, die erst nach Beendigung der Datenerfassung veröffentlicht wurden.

In der anschließenden kritischen Auseinandersetzung mit der vorliegenden Arbeit wird insbesondere auf Limitationen der Aussagekraft eingegangen.

Abschließend wird ein Ausblick auf mögliche weiterführende Studien gegeben.

### **4.1 Vergleich mit dem Phase-I-Teil der Studie**

Die spezifischen im Phase-II-Teil beobachteten Toxizitäten glichen weitgehend den im Phase-I-Teil der Studie berichteten und in anderen Studien zur Anwendung von Carboplatin oder Everolimus beschriebenen Nebenwirkungen und es wurden keine neuen Sicherheitsaspekte beider Substanzen festgestellt.

Die Kombination aus Carboplatin und Everolimus erwies sich sowohl in der Phase I als auch in der Phase II als eine durchführbare Therapie zur Behandlung von Patienten mit stark vorbehandelten metastasierten Mammakarzinomen. Allerdings sind im Lichte der lediglich eingeschränkten Wirksamkeit die aufgetretenen Toxizitäten kritisch zu bewerten, da ein palliatives Regime möglichst nebenwirkungsarm sein sollte, wobei aufgrund der schweren Vorbehandlungen die beschriebene Hämatotoxizität jedoch erwartbar war.

Im Vergleich zum Phase-I-Teil der Studie waren sowohl die Ansprechraten als auch das mediane PFS im Phase-II-Teil deutlich geringer. Während in der Phase II lediglich bei zwei Patientinnen eine SD (18,2 %) erzielt wurde und neun Patientinnen eine PD (81,8 %) hatten, zeigte sich in der Phase I (Analyse von 14 der ursprünglich 15 eingeschlossenen Patientinnen in vier verschiedenen Dosisgruppen) dreimal eine PR (21 %), sechsmal eine SD (43 %) und fünfmal eine PD (36 %).

Dies ergab ein medianes PFS von 1,9 Monaten in der Phase II gegen 4,75 Monate in der Phase I (118). Dahingegen war das mediane OS der Phase-II-Patientinnen mit 11,5 Monaten länger als das der Phase-I-Patientinnen (8,83 Monate) (118).

Ein Vergleich der beiden Studienteile untereinander erscheint nicht zuletzt vor dem Hintergrund, dass im Phase-I-Teil die Mehrzahl der 15 eingeschlossenen Patientinnen Everolimus in niedriger Dosierung erhielten (jeweils drei in den Dosisstufen I, II, III (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg) und lediglich sechs Patientinnen in der Dosisgruppe IV mit 10 mg), nur eingeschränkt bedeutsam.

Die Unterschiede sind aufgrund der geringen Patientinnenzahl bei ähnlichen Charakteristika der beiden Kohorten, inklusive einer starken Vorbehandlung, am ehesten als statistische Zufallsschwankungen zu interpretieren. Dafür spricht auch die höhere Remissionsrate bei niedrigerer Everolimusdosis, da bei insgesamt niedrigerer Dosierung von Everolimus ein schlechteres Therapieansprechen der Phase-I-Patientinnen erwartbar gewesen wäre (Tabelle 7).

Diese Zufälligkeit zeigt sich zusätzlich an der zum medianen PFS diametralen Dauer des medianen OS, das trotz schlechterer Ansprechraten und einem kürzeren medianen PFS im Phase-II-Teil länger war als im Phase-I-Teil, wobei dieser Aspekt gegebenenfalls durch weitere Folgetherapien (z. B. mit Eribulin) erklärbar wäre.

**Tabelle 7.** Ergebnisvergleich des Phase-I-Teils der Studie mit dem Phase-II-Teil

Ansprechen	Phase-II-Patientinnen (n = 11)		Phase I alle Dosisstufen (n = 14)	
	absolut	%	absolut	%
Komplette Remission (CR)	0	0 %	0	0 %
Partielle Remission (PR)	0	0 %	3	21,0 %
Stabile Erkrankung (SD)	2	18,2 %	6	43,0 %
<i>Clinical benefit</i> (CR+PR + SD $\geq$ 24 Wochen)	1	9,1 %	6	43,0 %
Progression (PD)	9	81,8 %	5	36,0 %
	Monate		Monate	
Medianes PFS	1,9		4,75	
Medianes OS	11,5		8,83	

## **4.2 Einordnung der Ergebnisse der vorliegenden Studie in die aktuelle Literatur**

Die aktuelle Studie wurde auf der Grundlage initiiert, dass sowohl Everolimus als auch Carboplatin eine Wirksamkeit bei MBC haben und zusätzlich in vitro Hinweise auf synergistische Effekte gefunden wurden (98, 117, 122).

Zur Kombinationstherapie der Medikamente wurden bis dato nur vereinzelt Studien durchgeführt, während deutlich mehr Studien beide Substanzen in Kombination mit weiteren Substanzen zur Behandlung des MBC untersuchten. Die Datengrundlage wird im Folgenden erläutert. Dabei wird die aktuelle Studie auch in den Zusammenhang mit neueren Studien gestellt, die erst nach Abschluss der Datenerfassung veröffentlicht wurden.

### **4.2.1 Platinderivate in der Behandlung des MBC**

Die Wirksamkeit von Platinderivaten in der Behandlung des MBC wurde, wie bereits oben beschreiben, in den letzten Jahren in einer Vielzahl von Studien untersucht. Aufgrund der divergierenden Studiendesigns und der verschiedenen Kombinationstherapien scheint ein dezidierter Vergleich der vorliegenden Studie mit den übrigen Studien nicht sinnvoll. Dennoch soll die Datengrundlage im folgenden Abschnitt dargelegt werden, um die Relevanz der Studienmedikamente im Kontext des MBC zu erörtern und so die Basis für die Diskussion der hier untersuchten Kombinationstherapie zu legen.

Ein Großteil der durchgeführten Studien in der metastasierten Erkrankungssituation befasste sich, im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, mit der Anwendung von Platinderivaten in frühen Therapielinien, während die Studienlage zur Anwendung von Platin in späteren Therapielinien unzureichend ist.

Einen zusammenfassenden Überblick zur Wirksamkeit von Platinderivaten in der Behandlung des MBC bietet eine Cochrane-Metaanalyse von 2017, die also erst nach Initiierung der aktuellen Studie erstellt wurde.

In dieser Analyse wurden 28 Studien, die Platinderivate in verschiedenen Kombinationstherapien beziehungsweise in der Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom untersuchten, ausgewertet. In 20 dieser Studien wurde die platinhaltige Therapie als

Erstlinientherapie im metastasierten Setting verabreicht und in den restlichen acht Studien in der Zweit- oder Drittlinientherapie.

In die Analyse des medianen OS wurden insgesamt 19 Studien einbezogen. Hier zeigte sich in der für den Rezeptorstatus der Mammakarzinome unselektierten Patientenpopulation kein statistisch signifikanter Gesamtüberlebensvorteil für platinhaltige Regime im Gegensatz zu platinfreien Therapien bei einer *hazard ratio* von 0,98, wobei sich die verschiedenen Studien aber heterogen präsentierten, was heißt, dass einige einzelne Studien zwar einen Unterschied zeigten, der sich aber in der Metaanalyse nicht widerspiegelte.

Eine weitere Auswertung von drei Studien im Rahmen der Cochrane-Metaanalyse, die selektiv Patienten mit metastasiertem TNBC einschlossen, fand einen marginal signifikanten Gesamtüberlebensvorteil durch die platinhaltige Therapie speziell für die Subgruppe des TNBC. Die Analyse des medianen PFS, in die 16 Studien inkludiert wurden, kam zu dem Ergebnis, dass auch in der hinsichtlich des Rezeptorstatus der Karzinome unselektierten Patientenpopulation platinhaltige Regime ein längeres medianes PFS erzielten, als platinfreie Regime, mit einer *hazard ratio* von 0,85. Hier zeigte sich ebenfalls ein besonders großer Effekt bei TNBC (*hazard ratio* 0,59) (122).

Die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Cis- oder Carboplatin im metastasierten Setting zeigte sich in verschiedenen anderen Studien vor allem in der Subgruppe der TNBC mit BRCA1- oder 2-Keimbahnmutation (55, 123, 124).

So stellten Tutt et al. (2018) in einer Phase-III-Studie mit insgesamt 376 Patienten mit TNBC (hiervon hatten 43 Patienten eine BRCA1/2-Keimbahnmutation) in der Erstlinientherapie ein signifikant besseres Ansprechen auf Carboplatin als auf Docetaxel in der Subgruppe mit BRCA1/2-Keimbahnmutation fest. In dieser Subgruppe der Studie zeigte sich mit einer *Overall response rate* (ORR = Rate an Patienten mit CR oder PR) von 68 % im Carboplatin-Arm versus 33,3 % im Docetaxel-Arm und einer Verlängerung des medianen PFS von 4,4 auf 6,8 Monate ein klinisch relevanter Vorteil für Carboplatin. Hingegen fand sich bei der unselektierten Gesamtstudienpopulation mit TNBC kein signifikanter Unterschied zwischen Docetaxel und Carboplatin. Aufgrund der bekannten relativ hohen Wirksamkeit von Taxanen beim Mammakarzinom beweist dieses Ergebnis die Effektivität von Carboplatin beim TNBC ohne Keimbahnmutation (55, 123).

Eine Äquieffektivität von Platin und Taxanen jeweils in Kombination mit Gemcitabin in der Erstlinientherapie des metastasierten TNBC wurde durch Hu et al. (2015) in einer weiteren Phase-

III-Studie mit 236 Patienten berichtet. Bei einem medianen PFS von 7,73 Monaten in der Cisplatin/Gemcitabin-Gruppe und 6,47 Monate in der Paclitaxel/Gemcitabin-Gruppe zeigte sich hierbei ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen (125).

Hingegen eine signifikante Verbesserung des medianen PFS und OS durch eine platinhaltige Therapie im Gegensatz zu platinfreien Therapien fanden Yardley et al. (2018) in einer dreiarmligen Studie mit insgesamt 191 eingeschlossenen Patienten mit metastasiertem TNBC, in der die Wirksamkeit von Carboplatin/Nab-Paclitaxel, Carboplatin/Gemcitabin und Gemcitabin/Nab-Paclitaxel als Erstlinientherapie im metastasierten Setting verglichen wurde. Es zeigte sich eine signifikante PFS Verlängerung in der Carboplatin/Nab-Paclitaxel-Gruppe (8,3 Monate verglichen mit 5,5 Monaten im Nab-Paclitaxel/Gemcitabin-Arm und 6 Monaten im Gemcitabin/Carboplatin-Arm). In dieser Studie fand keine Analyse hinsichtlich des BRCA-Status statt. Die Behandlung mit Carboplatin/Nab-Paclitaxel resultierte außerdem in einem längeren medianen OS (16,8 Monate) als die Behandlung mit Nab-Paclitaxel/Gemcitabin (12,1 Monate) oder Carboplatin/Gemcitabin (12,6 Monate) (126).

Entsprechend dem Ergebnis der Metaanalyse findet sich in Studien, die nicht zwischen den molekularen Subgruppen differenzierten, zumeist kein eindeutig besseres Outcome durch Platinderivate.

So konnten Xu et al. (2011) in einer randomisiert kontrollierten Phase-II-Studie an 147 mit Anthrazyklinen vorbehandelten Patienten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich PFS und OS im Vergleich von Carboplatin/Gemcitabin, Cisplatin/Gemcitabin oder Gemcitabin/Paclitaxel in der Erstlinie nach Diagnose der Metastasierung feststellen (127). Wobei auch hier die fehlende Unterlegenheit gegenüber dem bekanntermaßen wirksamen Taxan mit einer Wirksamkeit von Carbo- und Cisplatin bei Brustkrebs gleichzusetzen ist.

Auch für die Kombinationstherapie aus Platinderivaten und Taxanen konnte zwar seit Ende der 1990er-Jahre in mehreren vielversprechenden Phase-II-Studien eine Wirksamkeit gezeigt und diese als anthrazyklinfreie Alternative bei Anthrazyklinresistenz oder bei Kontraindikationen für Anthrazykline herausgestellt werden, eine eindeutige Überlegenheit der platinhaltigen Therapie ließ sich jedoch, sofern randomisiert getestet wurde, in den meisten Fällen ebenfalls nicht feststellen (128-132).

Beispielsweise demonstrierten Fountzilias et al. (2004) in der Erstlinientherapie an insgesamt 327 randomisierten Patienten im metastasierten Setting zwar eine signifikant längere Dauer des Ansprechens (13,8 versus 8,98 Monate), jedoch keine signifikante Verbesserung des OS (27,8 versus 22,4 Monate) durch Carboplatin/Paclitaxel im Vergleich zu Epirubicin/Paclitaxel (133).

In einer späteren Studien fanden ebenfalls Fountzilias et al. (2008) in einer randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie sogar ein signifikant besseres OS durch eine Paclitaxel-Monotherapie im Vergleich mit einer Kombinationstherapie aus Carboplatin/Paclitaxel in der Erstlinie des MBC (41 versus 29,9 Monate) (134).

Des Weiteren wurden Platinderivate als Addition zur Standardtherapie mit Anthrazyklinen in Studien untersucht. Zwar zeigte sich zum Teil keine Unterlegenheit hinsichtlich des Therapieansprechens, aber zumeist auch kein Vorteil im Vergleich zur platinfreien Therapie, sondern lediglich eine Steigerung der Toxizität, weswegen für diese Kombination keine Empfehlung ausgesprochen werden kann (38, 135-139).

In der Zusammenschau gibt es nur wenige Studien, die eine klare Überlegenheit einer platinhaltigen Therapie in einer frühen Therapielinie des MBC zeigten, wobei nur selten zwischen verschiedenen molekularen Subtypen differenziert wurde.

Wurde differenziert, zeigte sich vor allem bei TNBC eine Wirksamkeit mit Hinweisen auf eine besondere Wirksamkeit in der Subgruppe der Tumoren mit BRCA1- oder 2-Keimbahnmutationen. In einigen Studien steigerte sich durch die Hinzunahme von Platin die Toxizität.

Auf Grundlage der Metaanalyse sowie der dargestellten Studien wird inzwischen insbesondere die Kombination aus Cis- oder Carboplatin mit Gemcitabin als Therapieoption bei MBC auch in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen. Sie stellt vor allem bei TNBC eine wirksame Therapieoption dar, jedoch kann es auch zu gesteigerter Myelotoxizität kommen (22, 125, 126).

Eine Kombinationstherapie aus Carboplatin und Nab-Paclitaxel kann in der metastasierten Situation laut aktueller S3-Leitlinie ebenfalls angewendet werden (22).

Eine generelle Kombination von Platin und Taxanen zählt allerdings bislang nicht zur Standardtherapie, kann aber als anthrazyklinfreie Alternative bei Anthrazyklin-resistentem MBC oder bei Kontraindikationen für Anthrazykline in Erwägung gezogen werden.

Im Gegensatz zu den in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patientinnen, die mit im Median drei vorherigen Therapielinien stark vorbehandelt waren, erhielten die Patienten in den zuvor vorgestellten Studien die platinhaltige Studienmedikation zumeist in der Erstlinie im metastasierten Setting oder zumindest in einer sehr frühen Behandlungslinie. Die Datengrundlage zur Wirksamkeit von Platinderivaten in späten Therapielinien ist dagegen gering. Insbesondere liegen keine Studien mit platinfreier Kontrollgruppe vor, sodass eine Überlegenheit der Platintherapie nicht postuliert werden kann.

Allerdings gibt es limitierte Evidenz, die die Wirksamkeit in späten Therapielinien des MBC impliziert. Beispielsweise gibt eine weitere von unserer Arbeitsgruppe durchgeführte retrospektive Studie zur Wirksamkeit von Cisplatin und Ifosfamid mit oder ohne Etoposid bei metastasiertem TNBC Hinweise auf die Wirksamkeit von Platinkomponenten bei stark vorbehandeltem MBC (140).

Auch Rosvig et al. (2018) untersuchten in einer retrospektiven Studie die Carboplatin-Therapie in einer späteren Linie beim MBC. Es wurden Patienten eingeschlossen, die in 85 % der Fälle mindestens zwei und teilweise bis zu zehn vorherige Chemotherapien im metastasierten Setting erhalten hatten. Es wurde mit Carboplatin (+Trastuzumab) oder Carboplatin/Gemcitabin behandelt. Trotz der intensiven Vorbehandlung erschien die Carboplatintherapie wirksam bei einer medianen TTP beider Gruppen zusammengefasst von 2,8 Monaten (*Range* 1,9 bis 3,9 Monate) (141). Ähnliche Schlüsse für die Kombination von Carboplatin/Gemcitabin zogen Laessig et al. (2007) (142).

Eine weitere kleine Studie an Patienten mit *triple*-negativen Tumoren, die im Median die sechste Chemotherapielinie erhielten, demonstrierte eine gute Tolerabilität und mit einer Ansprechrate von 22 % moderate Antitumoraktivität von Carboplatin in Kombination mit dem *Poly-ADP-Ribose-Polymerase* (PARP)-Inhibitor Olaparib (143).

Eine Gemeinsamkeit all dieser Studien waren die jeweils kleine Anzahl eingeschlossener Patienten sowie die fehlenden Kontrollgruppen, sodass keine definitiven Aussagen über eine Wirksamkeit möglich sind. Trotzdem deuten die Studien auf eine Wirksamkeit einer platinhaltigen Therapie auch in späteren Therapielinien des MBC hin. Auf Grundlage dessen sowie der oben beschriebenen Wirksamkeit in frühen Therapielinien kann eine weitere Untersuchung von Platinderivaten beim MBC in späten Therapielinien begründet werden.

## 4.2.2 Everolimus in der Behandlung des MBC

Neben den Hinweisen auf die Wirksamkeit von Carboplatin liefert die vorliegende Studie weitere Hinweise auf eine Wirksamkeit von Everolimus und mTOR-Inhibition im Allgemeinen in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. In den letzten Jahren wurden verschiedene Studien in der Thematik durchgeführt.

Hierbei sind insbesondere die BOLERO-Studien von Relevanz, da in dem Phase-III-Studienprogramm in randomisiert kontrollierten multizentrischen Studien die Wirksamkeit von Everolimus in Kombination mit unterschiedlichen anderen Substanzen (antihormonell wie Chemotherapie) an einer großen Anzahl Patienten untersucht wurde.

So verglich die BOLERO-2-Studie als internationale Phase-III-Studie die Kombination des steroidal Aromataseinhibitors Exemestan mit Everolimus mit Exemestan/Placebo bei Patienten mit HR-positivem HER2-negativem MBC. Es wurden insgesamt 724 postmenopausale Patienten mit Rezidiv oder Progress unter einem nichtsteroidalen Aromataseinhibitor (NSAI) eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert. Im Everolimus-Arm konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des medianen PFS von 4,1 auf 10,6 Monate gezeigt werden (98, 113, 144). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Kombination im Jahr 2012 in der Behandlung des mit Aromataseinhibitoren vorbehandeltem HR-positivem MBC in den USA und Europa zugelassen und gehört inzwischen zu den Standardtherapieoptionen, auch wenn sich keine statistische Signifikanz für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Kombinationstherapie ergab (113).

Ursächlich für die nicht signifikante Verbesserung des medianen OS war möglicherweise die hohe Rate von Poststudientherapien mit einem höheren Anteil an Chemotherapien im Exemestan/Placebo-Arm. Außerdem war die Studie in ihrer Gesamtkonzeption nicht auf die Untersuchung eines möglichen Überlebensvorteils ausgelegt (113).

Die Therapie mit Everolimus ist jedoch mit relevanten Nebenwirkungen assoziiert. So traten bei 55 % der Patienten, die Everolimus erhielten, Nebenwirkungen der CTC-Grade 3 oder 4 sowie bei 33 % schwerwiegende Nebenwirkungen auf, während in der Placebo-Gruppe nur 29 % der Patienten unter Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 und 16 % unter schwerwiegenden Nebenwirkungen litten. Dennoch war die gesundheitsassoziierte Lebensqualität in beiden Armen identisch (144). Die häufigsten Nebenwirkungen im Everolimus-Arm beinhalteten Gewichtsverlust, Ausschlag, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit, Appetitverlust, Stomatitis und Husten (144).

Zu der Kombination von Exemestan und Everolimus wurden seitdem diverse weitere Studien, wie beispielsweise die BOLERO-6-Studie oder die 4-EVER-Studie, in modifizierten Settings durchgeführt, die im Wesentlichen die Ergebnisse der BOLERO-2-Studie mit Verbesserung des medianen PFS beziehungsweise der ORR durch die Kombinationstherapie bestätigen (145, 146).

In den letzten Jahren wurde Everolimus zusätzlich auch in Kombination mit anderen antihormonellen Therapien als Exemestan in der Behandlung von HR-positiven Mammakarzinomen in klinischen Studien untersucht. Es zeigte sich vielfach eine positive Wirkung, jedoch führte dies bislang nicht zur Zulassung weiterer Kombinationstherapien.

So liegen für die Kombination mit dem nichtsteroidalen Aromatasehemmer Letrozol zwar vielversprechende Daten für die Erst- und Zweitlinientherapie des MBC vor, jedoch bisher keine Studien mit Vergleichsgruppe (147, 148).

Auch für die Kombination mit Hormonrezeptorantagonisten liegen Daten, die eine Wirksamkeit bestätigen vor, jedoch an deutlich kleineren Kohorten als beispielsweise in der BOLERO-2-Studie. Bereits 2012 konnte in einer kleinen Phase-II-Studie (TAM-RAD-Studie) eine Verbesserung der *clinical benefit rate* (CBR) von 42 % auf 61 % und der medianen TTP von 4,5 Monate auf 8,6 Monate durch die Kombination von Everolimus mit Tamoxifen anstelle einer Tamoxifen-Monotherapie bei Patienten mit HR-positivem HER2-negativem MBC mit sekundärer Aromataseinhibitorresistenz gezeigt werden (97).

In einer weiteren Studie von Kornblum et al. (2018) wurde an insgesamt 131 Patienten demonstriert, dass die Hinzunahme von Everolimus zu dem Östrogenrezeptorantagonisten Fulvestrant bei MBC bei postmenopausalen Frauen mit Aromataseinhibitorresistenz und höchstens einer vorangegangenen Chemotherapie im metastasierten Setting zur signifikanten Verbesserung des medianen PFS führte (10,3 versus 5,1 Monate) (149, 150).

Weiterhin zeigte auch die MANTA-Studie einen Vorteil von Everolimus und Fulvestrant verglichen mit einer Fulvestrant-Monotherapie, aber auch mit einer Kombination von Fulvestrant mit dem mTOR-Inhibitor Vistusertib (151).

Zusätzlich kann die Addition von Everolimus zu einer antihormonellen Therapie auch bei bereits hormonresistenten Tumoren wieder zu einer Wirksamkeit der Hormontherapie führen (152, 153).

Die dargestellten Studien zeigen also, dass Everolimus eine gute Wirksamkeit bei MBC haben kann. In der vorliegenden Studie wurde Everolimus im Gegensatz zu den oben genannten Studien

jedoch nicht mit einer antihormonellen Therapie, sondern mit einem Chemotherapeutikum (Carboplatin) kombiniert.

Die Wirkmechanismen einer antihormonellen Therapie und einer Chemotherapie unterscheiden sich grundlegend, sodass dadurch die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar sind. Außerdem wurde in der vorliegenden Studie keine Subgruppenanalyse hinsichtlich des Rezeptorbesatzes durchgeführt, sodass keine Aussagekraft hinsichtlich einer besonderen Wirksamkeit bei HR-positivem Brustkrebs getroffen werden kann.

Allerdings wurden in den letzten Jahren weitere Studien zur Wirksamkeit von mTOR-Inhibition bei Mammakarzinomen, die nicht wie in den oben zusammengefassten Studien ausschließlich HR-positiv und HER2-negativ waren, durchgeführt und der mTOR-Inhibitor mit verschiedenen Chemotherapeutika kombiniert, wobei die bis dato vorhandenen Daten deutlich limitiert sind.

Zu den großen Studien zu der Thematik gehören die BOLERO-1- und -3-Studien. In diesen wurden die Effekte von Everolimus bei HER2-positivem MBC an größeren Patientenzahlen untersucht, nachdem sich in der Phase II eine Effektivität gezeigt hatte (154).

In der Erstlinientherapie führte die Kombination von Everolimus mit der Standardtherapie, bestehend aus Paclitaxel und Trastuzumab, nicht zu einer signifikanten Verlängerung des PFS in der Gesamtstudienpopulation (116). Allerdings fand sich nach Durchführung einer Subgruppenanalyse, dass Patienten mit HR-negativem, HER2-positivem Brustkrebs von einer Addition von Everolimus profitierten und eine mediane PFS-Verbesserung von 7,2 Monaten (20,27 versus 13,08 Monate) verglichen mit der Standardtherapie hatten, auch wenn diese Verbesserung nicht die vordefinierten Signifikanzkriterien erfüllte (116).

Die Kombination von Everolimus mit Vinorelbin und Trastuzumab in späteren Behandlungslinien nach vorhergegangener Taxantherapie resultierte in einer signifikanten Verbesserung des PFS (115). Wenn allerdings die zusätzliche Toxizität durch Everolimus berücksichtigt wird, erscheint die Differenz des medianen PFS (5,8 versus 7,0 Monate) als klinisch nicht relevant (115).

Zusammenfassend wurde in einem Großteil der präsentierten Studien Everolimus mit einer antihormonellen Therapie kombiniert und es zeigte sich eine Wirksamkeit mit Verlängerung des PFS und teilweise des OS.

Die Datengrundlage zur Kombination mit einer Chemotherapie hingegen ist äußerst gering. Bislang wird Everolimus zur Behandlung des MBC lediglich in Kombination mit Exemestan als Standardtherapie eingesetzt, auch wenn es vielversprechende Daten zu anderen Kombinationstherapien gibt, deren Wirksamkeit bis dato jedoch nicht in größeren Studienprogrammen bestätigt wurde. Auch durch die Hinzunahme von Everolimus zu Exemestan

zeigte sich, wie in der vorliegenden Studie, eine Steigerung der Toxizität, die aber bei deutlich verbesserten Ansprechraten vertretbar war.

Aufgrund aktueller neuer Therapieoptionen mit einer Kombination aus antihormoneller Therapie und CDK4/6-Inhibitoren, wird der Einsatz von Everolimus in Kombination mit antihormonellen Therapien inzwischen in spätere Therapielinien gedrängt (155, 156).

Der Versuch eines Vergleiches der aktuellen Studie mit den dargestellten Studien gestaltet sich wiederum schwierig. Erneut ergibt sich das Problem der nicht durchführbaren Subgruppenanalyse in der aktuellen Studie. Zusätzlich zeigt die Studienmedikation mit Carboplatin, wie oben demonstriert, in vorherigen Studien zu Platinderivaten beim MBC eine besondere Wirksamkeit bei *triple*-negativen Karzinomen. Studien speziell zu Everolimus bei *triple*-negativen Karzinomen wurden aber bisher kaum durchgeführt. Die wenigen durchgeführten Studien befassten sich zumeist mit der Kombinationstherapie aus Everolimus und Platinderivaten und werden im nachfolgenden Abschnitt vorgestellt.

#### **4.2.3 Kombinationstherapie aus Everolimus und Platin**

Die aktuell vorliegende Datengrundlage bezüglich der Kombination von Platinderivaten mit Everolimus ist sehr begrenzt, da bis dato nur wenige Studien durchgeführt wurden, die diese Kombination in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms untersuchten. Neben der hiesigen Arbeitsgruppe untersuchte nach unserem Kenntnisstand lediglich eine weitere Arbeitsgruppe prospektiv die Kombination aus Carboplatin und Everolimus zur Behandlung des Mammakarzinoms, während wenige weitere Untersuchungen die Wirksamkeit von Cisplatin und Everolimus in verschiedenen therapeutischen Settings prüften (117-119, 157-159).

In diesem Zusammenhang wurden die Ergebnisse einer Phase-II-Studie von Singh et al. (2014) publiziert. Diese unterschied sich im Studiendesign in einigen wesentlichen Punkten von der vorliegenden Studie.

Im Gegensatz zu der aktuellen Studie wurden in der Studie von Singh et al. ausschließlich Patienten mit TNBC eingeschlossen. Weiterhin war die durch Singh et al. untersuchte Medikation mit Carboplatin und Everolimus anders dosiert als in der vorliegenden Studie: Carboplatin wurde in höherer Dosierung, jedoch in längeren Intervallen (AUC 6 mg/ml min, aufgrund von Toxizitäten im Verlauf Reduktion auf AUC 5 mg/ml min und schlussendlich auf AUC 4 mg/ml min alle drei Wochen i.v., vorliegende Studie AUC 2 mg/ml min wöchentlich i.v.)

und Everolimus in niedrigerer Dosierung (5 mg täglich p.o, vorliegende Studie Startdosis 10 mg täglich p.o.) verabreicht. Zusätzlich war eine vorherige Therapie mit Carboplatin kein Ausschlusskriterium.

Von den 25 von Singh et al. eingeschlossenen Patienten erreichte ein Patient eine komplette Remission (CR), bei sechs Patienten kam es zur partiellen Remission (PR), bei sieben stabilisierte sich die Erkrankung (SD) und acht Patienten hatten einen Progress unter der Therapie (PD). Hieraus ergab sich eine *clinical benefit rate* (CBR = CR/PR/SD über mindestens sechs Monate) von 36 %. Das mediane PFS betrug drei Monate (*Range* 1,6 bis 4,6 Monate) und das mediane OS 16,6 Monate. Die häufigsten durch Singh et al. erfassten Nebenwirkungen waren hämatologische Toxizität, weswegen die Carboplatindosis wie oben beschrieben im Verlauf der Studie angepasst wurde. Carboplatin AUC 4 mg/ml min alle drei Wochen in der Kombination mit Everolimus 5 mg/Tag wurde im Weiteren ausreichend gut toleriert (119).

Zusammenfassend sind die durch Singh et al. berichteten Ansprechraten sowie das mediane OS besser als in der vorliegenden Studie. Dieser Unterschied ist vermutlich vordringlich dadurch zu erklären, dass die von Singh et al. untersuchten Patienten die Studienmedikation in 72% der Fälle als Erst- oder Zweitlinientherapie erhielten. Im Gegensatz hierzu wurden in der vorliegenden Studie stark vorbehandelte Patientinnen (im Median drei vorherige Therapien) untersucht. Außerdem konnte in der aktuellen Studie aufgrund der sehr geringen Patientinnenzahl keine Subgruppenanalyse hinsichtlich der molekularen Subgruppen der Mammakarzinome durchgeführt werden.

Aufgrund des jeweils gewählten Studiendesigns als nicht randomisierte Studien ohne Kontrollgruppe können keine Aussagen getroffen werden, ob die Studienmedikation wirksamer ist als eine Therapie ohne Everolimus. In der Studie von Singh et al. zeigte sich zwar ein besseres Ansprechen als in der vorliegenden Studie, was aber durchaus daran liegen kann, dass Platinderivate bei TNBC wie oben herausgestellt eine gute Wirksamkeit zeigen. Die Frage, ob Everolimus die Wirksamkeit hierbei synergistisch verstärkt, kann weder durch die vorliegende Studie noch durch die Studie von Singh et al. beantwortet werden.

Beide Studien unterstützen aber die These, dass eine prinzipielle Wirksamkeit der Kombinationstherapie besteht, jedoch auch, dass die Toxizität durch die Kombination beider Therapeutika gesteigert wird.

Eine weitere Studie zur Kombinationstherapie von Everolimus und Platin, allerdings im Gegensatz zu der vorliegenden Studie mit Cisplatin, führten Park et al. (2018) durch. Hierbei untersuchten sie im Rahmen eines Phase-I-/Phase-II-Studienprogramms die Addition von Everolimus zu einer Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin bei Patienten mit metastasiertem TNBC. Der Phase-II-Teil war im Gegensatz zu der aktuellen Studie randomisiert kontrolliert mit einer Kontrollgruppe, die Gemcitabin/Cisplatin ohne Everolimus erhielt.

Auch in der von Park et al. durchgeführten Studie kam es zu Rekrutierungsverzögerungen im Phase-II-Teil, sodass hier lediglich 14 Patienten eingeschlossen wurden. In einer kombinierten Analyse aus Phase-I- und Phase-II-Patienten wurde eine Anzahl von 23 Patienten erreicht, wobei 16 Patienten die Everolimus-haltige Therapie und hiervon wiederum nur 13 die MTD erhielten.

Alle Patienten waren mit Anthrazyklinen und Taxanen im adjuvanten oder metastasierten Setting vorbehandelt und hatten eine oder zwei vorherige Chemotherapien in der metastasierten Situation erhalten. Das mediane PFS in der Everolimus/Cisplatin/Gemcitabin-Gruppe ( $n = 16$ ) betrug 5,5 Monate und das mediane OS 19,1 Monate. Die Resultate unterscheiden sich, bei sehr kleinen Patientengruppen, kaum von denen in der Cisplatin/Gemcitabin-Gruppe ( $n = 7$ ). In dieser Gruppe betrug das mediane PFS 5,7 Monate und das mediane OS 19,1 Monate. Durch die Hinzunahme von Everolimus zeigte sich also kein synergistischer Effekt auf die Therapie mit Cisplatin und Gemcitabin. Jedoch gab es in der Everolimus-Gruppe eine Patientin mit sehr gutem Ansprechen, bei der nach vier Zyklen eine CR erreicht wurde. Anschließend wurde eine Erhaltungstherapie mit Everolimus als Monotherapie begonnen, sodass sie am Ende des Beobachtungszeitraums nach drei Jahren immer noch progressionsfrei war.

Allein aufgrund dieser Patientin könnte überlegt werden, die Studienmedikation in weiteren Studien zu testen. Jedoch erhöhte sich auch in dieser Studie durch Everolimus die Toxizität der Behandlung. Allerdings muss an dieser Stelle erneut darauf hingewiesen werden, dass die Aussagekraft der gesamten Studie aufgrund der sehr geringen Patientenzahl, ähnlich der vorliegenden Studie, äußerst limitiert ist (158).

Auch diese Studie befasste sich mit der Subgruppe der *triple*-negativen Karzinome, sodass wiederum der Vergleich zur aktuellen Studie erschwert ist. Zusätzlich war die Studienmedikation mit Cisplatin anstelle von Carboplatin und Everolimus 5 mg/Tag anstelle von 10 mg/Tag sowie der Kombination mit Gemcitabin unterschiedlich, was sich sowohl auf die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und im Fall der Platinkomponente vor allem das Nebenwirkungsprofil ausgewirkt haben könnte.

Eine prinzipielle Wirksamkeit der Everolimus/Platin-Kombination zeigte sich dennoch wie oben dargestellt auch hier, wobei der Stellenwert von Everolimus bei eingeschränkter Aussagekraft nicht relevant zu sein scheint.

In einem weiteren Phase-I/II-Studienprogramm wurde von Mayer et al. die Kombination von Everolimus mit Cisplatin/Paclitaxel untersucht.

Mayer et al. führten 2009 eine kleine Phase-Ib-Dosiseskalationsstudie an Patienten mit HER2-negativem MBC zur Kombination von Everolimus mit Cisplatin/Paclitaxel durch, in die insgesamt 16 Patienten, davon 70 % mit TNBC, eingeschlossen wurden, die im Median drei vorherige Chemotherapielinien erhalten hatten. Die Studie diente im Wesentlichen der Dosisfindung der Studienmedikation, während die Wirksamkeit als sekundärer Endpunkt ausgewertet wurde. Everolimus wurde in drei verschiedenen Dosisstufen verabreicht, um die MTD zu ermitteln (20, 25 oder 30 mg p.o. pro Woche), während die Dosen von Cisplatin und Paclitaxel unverändert blieben (Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> und Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>, jeweils wöchentlich für drei Wochen in 28-Tages-Zyklen). Von 13 in die Datenanalyse eingeschlossenen Patienten wurde einmal eine CR, zweimal eine PR, dreimal eine SD und dreimal eine PD erreicht. Die drei Patienten mit CR oder PR waren in der höchsten Dosisstufe (Everolimus 30 mg p.o. wöchentlich) behandelt worden, sodass bei außerdem beobachteter guter Verträglichkeit die für die Phase II empfohlenen Dosen auf Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> und Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. wöchentlich für drei Wochen sowie Everolimus 5 mg p.o. täglich, jeweils in 28 Tages Zyklen, festgelegt wurde.

In dieser Studie zeigte sich im Gegensatz zu der vorliegenden Studie eine gute Verträglichkeit der Kombinationstherapie. Zwar kam es bei 8,5 % der Patienten zu Toxizitäten der CTC-Grade 3 und 4 (am häufigsten Neutropenie), weswegen aber keine Therapieabbrüche oder Dosisreduktionen notwendig waren (159).

In der auf diese Studie aufbauenden, ebenfalls nicht randomisierten Phase-II-Studie wurden insgesamt 55 Patienten eingeschlossen, von denen 62 % vorherig bereits eine Chemotherapie erhalten hatten mit im Median drei Therapielinien im metastasierten Setting. 63 % dieser Patienten hatten TNBC. In die zum jetzigen Zeitpunkt vorliegende Datenanalyse wurden 44 Patienten einbezogen, von denen elf eine PR, 21 eine SD und neun eine PD hatten sowie drei nicht auswertbar waren. Die mediane TTP betrug 6 Monate. Auch hier wurde die Studienmedikation als gut verträglich bewertet, mit der häufigsten Nebenwirkung der kumulativen Panzytopenie. In dieser stark vorbehandelten Studienpopulation wurde eine Wirksamkeit der Therapie gesehen. Im Vergleich zu der vorliegenden Studie war auch hier der Anteil der Patienten mit TNBC deutlich höher, was die bessere Wirksamkeit teilweise begründen könnte (160).

Eine tabellarische Gegenüberstellung des Phase-II-Teils der aktuellen Studie mit den oben beschriebenen Studien findet sich in Tabelle 8.

**Tabelle 8.** Gegenüberstellung des Phase-II-Teils mit den Studien von Park et al. (2018) (158), Singh et al. (2014) (119) und Mayer et al. (2011) (160)

<b>Kriterien</b>	<b>Phase-II-Teil</b>	<b>Park et al. (2018)</b>	<b>Singh et al. (2014)</b>	<b>Mayer et al. (2011)</b>				
<b>Studiendesign</b>								
	nicht randomisiert	RCT in der Phase II	nicht randomisiert	nicht randomisiert				
Patientenzahl	n = 11	n = 16	n = 25	n = 44				
Vortherapien	im Median 3 vorherige Therapien	1 - 2 vorherige Therapielinien	vorherige Carboplatin Therapie erlaubt, 72 % Erst-/Zweitlinie	im Median 3 vorherige Therapien				
Subgruppen	Keine Differenzierung	TNBC	TNBC	63 % TNBC				
<b>Studienmedikation</b>								
	Carboplatin AUC 2, Everolimus 10 mg p.o./d	Cisplatin, Gemcitabin, Everolimus 5 mg p.o./d	Carboplatin AUC 6, Reduktion auf AUC 5 dann AUC 4, Everolimus 5 mg p.o./d	Cisplatin, Paclitaxel, Everolimus 5 mg p.o./d				
Intervall	Carboplatin d1, 8, 15, Everolimus täglich, Wdh. d22	Cisplatin + Gemcitabin d1+8, Everolimus täglich, Wdh. d22	Carboplatin d1, Everolimus täglich, Wdh. d22	Cisplatin + Paclitaxel d1, 8, 15, Everolimus wöchentlich, Wdh. d28				
<b>Ergebnisse</b>								
<b>Ansprechen</b>	<b>abs.</b>	<b>%</b>	<b>abs.</b>	<b>%</b>	<b>abs.</b>	<b>%</b>	<b>abs.</b>	<b>%</b>
CR	0	0 %	1	6,3 %	1	4,0 %	0	0 %
PR	0	0 %	4	25,0 %	6	24,0 %	11	25,0 %
SD	2	18,2 %	10	62,5 %	7	28,0 %	21	47,7 %
<i>Clinical benefit</i>	1	9,1 %	n. a.	n. a.	9	36,0 %	n. a.	n. a.
PD	9	81,8 %	1	6,3 %	8	32 %	9	20,5 %
<b>Überleben</b>	<b>Monate</b>		<b>Monate</b>		<b>Monate</b>		<b>Monate</b>	
Medianes PFS	1,9		5,5		3,0		n. a.	
Medianes OS	11,5		19,2		16,6		n. a.	

n. a. = nicht angegeben, abs. = absolut

Zusammenfassend zeigte sich in den oben dargestellten Studien eine Wirksamkeit der Kombination von Platinderivaten mit Everolimus vor allem beim TNBC oder in Kohorten mit

einem hohen Anteil von TNBC sowie in früheren Behandlungslinien im metastasierten Setting, was, wie bereits beschrieben, eine Vergleichbarkeit mit der aktuellen Studie erschwert.

Jedoch kann durch keine der vorliegenden Studien abschließend die Frage beantwortet werden, ob es tatsächlich einen Synergismus der Kombination von Everolimus mit platinhaltiger Chemotherapie gibt, wie die in-vitro-Daten nahelegen, da die Aussagekraft bei geringen Patientenzahlen und zumeist fehlender Kontrollgruppe jeweils deutlich eingeschränkt ist. Konkordant zur vorliegenden Studie demonstrierten auch andere Studien zur Kombinationstherapie eine verhältnismäßig hohe wenn auch nicht über das zu erwartende Maß hinausgehende Toxizität. Bei den besseren Ansprechraten bei TNBC ist diese Toxizität jedoch eher hinnehmbar als bei den geringen Ansprechraten in der vorliegenden Studie an unselektierten MBC-Patientinnen, wobei angesichts der intensiven Vorbehandlungen der Patientinnen in der aktuellen Studie auch hier die Toxizität annehmbar erscheint.

#### **4.3 Kritische Auseinandersetzung mit der eigenen Arbeit**

Bei der Bewertung der aktuellen Studie ist es wichtig auf die eingeschränkte Aussagekraft eben dieser hinzuweisen. Einzelne Punkte, die die Aussagekraft beeinträchtigen, wurden bereits im Rahmen der Diskussion reflektiert, sollen hier aber nochmal zusammenfassend dargestellt werden.

Das Studiendesign sah ursprünglich ein *two-stage*-Prozedere für den Phase-II-Teil vor, bei dem in der ersten Stufe 16 Patientinnen eingeschlossen werden sollten, mit einer geplanten Weiterführung der Studie über die erste Stufe hinaus nur, wenn bei mindestens zwei Patientinnen ein Therapieansprechen zu verzeichnen wäre. Anschließend sollten mindestens 18 weitere Patientinnen eingeschlossen werden, sodass eine Gesamtzahl von mindestens 34 Patientinnen erreicht werden würde. Dieses Studiendesign wurde gewählt, um schon in der ersten Stufe eine mögliche Ineffektivität der Studienmedikation feststellen zu können und in diesem Fall die Studie zu beenden, damit nicht ein größeres Patientinnenkollektiv einer voraussichtlich nicht wirksamen Therapie zugeführt würde.

Jedoch führte die veränderte Zulassungssituation und die sich langsam ändernden Therapiealgorithmen beim metastasierten Mammakarzinom zur Einschränkung der potentiell rekrutierbaren Patientinnen, sodass an diesem Studiendesign nicht festgehalten werden konnte, da selbst zum Erreichen der ersten Stufe nicht genügend Patientinnen rekrutiert werden konnten.

Der wahrscheinliche wichtigste Faktor in diesem Kontext war, dass aufgrund neuer Ergebnisse anderer Studien sowohl Platinderivate als auch Everolimus vermehrt in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt wurden. Neben vermehrtem Einsatz von Platinderivaten in der metastasierten Therapie wurde in der adjuvanten Therapie des HER2-überexprimierenden Mammakarzinoms Carboplatin in Kombination mit Docetaxel und Trastuzumab neu eingeführt und verstärkt eingesetzt (22, 42, 55, 56, 98, 113, 123, 125, 126).

Da eine Vortherapie mit Platinderivaten oder Everolimus ein durch das Studienprotokoll definiertes Ausschlusskriterium darstellte, reduzierte sich im Verlauf des Rekrutierungsprozesses die Gruppe der potenziell in Frage kommenden Patientinnen deutlich.

Einen zusätzlichen negativen Einfluss auf die Anzahl an Patientinnen, die für einen Studieneinschluss in Frage kamen, und somit auf die Rekrutierungsgeschwindigkeit, hatte die Zulassung neuer chemotherapeutischer Behandlungsoptionen. So wurde der Mikrotubulidynamikinhibitor Eribulin 2011 als Monotherapie beim MBC auf Grundlage einer randomisierten Phase-III-Studie zugelassen, in der ein OS-Vorteil bei deutlich vorbehandeltem MBC im Vergleich mit anderen Standardtherapieoptionen gezeigt wurde (161). Zwar zeigte eine weitere randomisierte Phase-III-Studie, die 2015 Eribulin mit einer Capecitabin-Monotherapie verglich, keinen PFS- oder OS- Vorteil von Eribulin im Vergleich zu Capecitabin, dennoch wurde auch hierdurch möglicherweise eine relevante Gruppe an Patientinnen, die ursprünglich für den Einschluss in die aktuelle Studie in Frage gekommen wäre, zunächst mit dieser neuen Therapieoption behandelt und nicht für die Studie rekrutiert (162).

Somit konnte bei einer erreichten Gesamtanzahl von elf Patientinnen weder eine signifikante Aussage zur Ineffektivität noch zur möglichen Effektivität der Therapie getroffen werden.

Die erzielten Ergebnisse können allenfalls einen Trend hinsichtlich einer möglicherweise vorhandenen klinischen Wirksamkeit zeigen. Zwar wurde durch eine kombinierte Auswertung des Phase-I- und Phase-II-Teils versucht, die Aussagekraft zu erhöhen, jedoch ist dies aufgrund des insgesamt sehr heterogenen Patientinnenkollektivs nur sehr eingeschränkt gelungen.

Anhand der nun vorliegenden Daten ist die Ableitung einer Aussage darüber, welche Patienten tatsächlich von der Therapie profitieren könnten und bei welchen Patienten eher der negative Effekt der Toxizität überwiegen würde, nicht möglich. Es konnte insbesondere keine Subgruppenanalyse hinsichtlich des Rezeptorstatus durchgeführt werden, was speziell für *triple-*

negative Karzinome von Interesse gewesen wäre, da vorhergegangene Studien zur Wirksamkeit von Platinderivaten in der Behandlung des MBC vor allem einen Vorteil in der Behandlung des TNBC zeigten und gerade für diese Subgruppe wenig etablierte und wirksame Behandlungsoptionen bestehen.

Retrospektiv wäre entweder eine Einschlussselektion zumindest anhand des Rezeptorstatus oder eine wesentlich größere Patientenzahl zur Bildung relevanter Subgruppen für eine verbesserte Aussagekraft der Studie essentiell gewesen.

Außerdem erhielten die Patientinnen die Studientherapie großteilig in einer späten Behandlungslinie, sodass aufgrund dessen bei bereits deutlich kompromittierter Prognose keine deutliche Verbesserung des PFS und des OS erwartet werden konnte. Um aussagekräftigere Ergebnisse zu erzielen, wäre eine Behandlung in früheren Linien des metastasierten Settings auch unter Berücksichtigung der inzwischen vorliegenden weiteren Studienergebnisse sinnvoll.

Schlussendlich eignet sich das gesamte Studiendesign als einarmige unverblindete Phase-II-Studie im Grundaufbau vor allem, um eine Effektivität abzuschätzen und im Falle einer voraussichtlichen Effektivität diese in einer im Optimalfall randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie weiter zu evaluieren.

Nichtsdestotrotz generiert die aktuelle Studie Ansätze für eine mögliche Wirksamkeit der Kombination aus Carboplatin und Everolimus auch beim bereits intensiv vorbehandelten metastasierten Mammakarzinom, während die einzige andere Studie von Singh et al. zu dieser Kombination lediglich eine Wirksamkeit in früheren Therapielinien suggeriert. Es könnte lohnend sein, diese Studie als Denkanstoß für weitere Studien der Kombinationstherapie oder der beiden Medikamente in der Monotherapie oder in anderen Therapiekombinationen zu sehen.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

In Zusammenschau der Ergebnisse des Phase-I- und des Phase-II-Studienteils konnte festgestellt werden, dass durch die Kombination von Carboplatin und Everolimus in der Behandlung des stark vorbehandelten metastasierenden Mammakarzinoms keine über das erwartete Maß hinausgehenden Toxizitäten auftraten. Es ergaben sich insbesondere keine neuen Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Kombinationstherapie. Im Verhältnis zu der eingeschränkten Wirksamkeit der

Studienmedikation, aber unter Berücksichtigung der deutlichen Vortherapien stellte sich die Toxizität als angemessen dar.

Aufgrund der vielen vorhergegangenen Behandlungslinien in der hier untersuchten Kohorte wurde nicht mit einem starken Ansprechen der Patienten gerechnet, was sich schlussendlich bestätigte.

Auch im Vergleich mit den oben vorgestellten Daten der anderen Studien zur Kombinationstherapie kann also nicht unbedingt davon ausgegangen werden, dass die Kombination einer Chemotherapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus im Kontext des metastasierten Mammakarzinoms ein weiterzuverfolgendes Konzept darstellt.

Insbesondere die einzige zu der Thematik vorliegende Studie mit Kontrollgruppe von Park et al. zeigte keinen Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Everolimus zu einer Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin, was diese Einschätzung unterstreicht. Jedoch war auch in dieser Studie, wie oben dargestellt, das Patientenkollektiv für eine definitive Aussage zu klein.

Um belastbarere Aussagen treffen zu können, wäre es jedoch vertretbar, die Substanzen in einem modifizierten Setting erneut zu untersuchen.

Wie zuvor herausgearbeitet, wäre es insbesondere interessant, die Kombinationstherapie an einer größeren Kohorte zu testen, um eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der molekularen Subgruppen durchzuführen, da sich in der Literatur eine Wirksamkeit von Platinderivaten oder der Kombination von Platinderivaten mit Everolimus zur Behandlung des MBC besonders bei TNBC und noch mehr bei BRCA-mutierten Tumoren zeigte.

Um signifikante und somit belastbare Ergebnisse zu erzielen, wären vor allem prospektive randomisierte Placebo-kontrollierte Studien vonnöten, um der Beantwortung der Frage, ob eine Hinzunahme von Everolimus zu einer platinhaltigen Chemotherapie die Effektivität erhöht, näherzukommen.

Sinnvoll wäre es auch, weitere klinische Studien zu Everolimus in Kombination mit Carboplatin in früheren Behandlungslinien als der in der aktuellen Studie zu initiieren, da zumindest in der oben dargestellten Studie von Singh et al. (2014) im Vergleich zur vorliegenden Studie in früheren Behandlungslinien ein besseres Ansprechen zu verzeichnen war.

Schlussendlich wäre es aufgrund der beobachteten Toxizität der Therapie hilfreich, Biomarker zu identifizieren, die das individuelle Ansprechen auf eine mTOR-Inhibition vorhersagen können, da mTOR-Inhibitoren und Platinderivate in der vorliegenden Studie in ihrer Toxizität additiv wirkten.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
4. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, Allen C, Hansen G, Woodbrook R, Wolfe C, Hamadeh RR, Moore A, Werdecker A, Gessner BD, Te Ao B, McMahon B, Karimkhani C, Yu C, Cooke GS, Schwebel DC, Carpenter DO, Pereira DM, Nash D, Kazi DS, De Leo D, Plass D, Ukwaja KN, Thurston GD, Yun Jin K, Simard EP, Mills E, Park EK, Catala-Lopez F, deVeber G, Gotay C, Khan G, Hosgood HD, 3rd, Santos IS, Leasher JL, Singh J, Leigh J, Jonas JB, Sanabria J, Beardsley J, Jacobsen KH, Takahashi K, Franklin RC, Ronfani L, Montico M, Naldi L, Tonelli M, Geleijnse J, Petzold M, Shrimme MG, Younis M, Yonemoto N, Breitborde N, Yip P, Pourmalek F, Lotufo PA, Esteghamati A, Hankey GJ, Ali R, Lunevicius R, Malekzadeh R, Dellavalle R, Weintraub R, Lucas R, Hay R, Rojas-Rueda D, Westerman R, Sepanlou SG, Nolte S, Patten S, Weichenthal S, Abera SF, Fereshtehnejad SM, Shiue I, Driscoll T, Vasankari T, Alsharif U, Rahimi-Movaghar V, Vlassov VV, Marcenes WS, Mekonnen W, Melaku YA, Yano Y, Artaman A, Campos I, MacLachlan J, Mueller U, Kim D, Trillini M, Eshrati B, Williams HC, Shibuya K, Dandona R, Murthy K, Cowie B, Amare AT, Antonio CA, Castaneda-Orjuela C, van Gool CH, Violante F, Oh IH, Deribe K, Soreide K, Knibbs L, Kereselidze M, Green M, Cardenas R, Roy N, Tillmann T, Li Y, Krueger H, Monasta L, Dey S, Sheikhabaehi S, Hafezi-Nejad N, Kumar GA, Sreeramareddy CT, Dandona L, Wang H, Vollset SE, Mokdad A, Salomon JA, Lozano R, Vos T, Forouzanfar M, Lopez A, Murray C, Naghavi M. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA oncology*. 2015;1(4):505-27.
5. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019

6. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2017;26(4):444-57.
7. Krebs in Deutschland für 2013/2014. . Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). 2017.
8. Statistisches Bundesamt. Sterbesfälle 2015 nach ausgewählten Todesursachen, Altersgruppen und Geschlecht. Wiesbaden, Deutschland: Statistisches Bundesamt; 2017.
9. Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, Francis P, Gligorov J, Kyriakides S, Lin N, Pagani O, Senkus E, Thomssen C, Aapro M, Bergh J, Di Leo A, El Saghir N, Ganz PA, Gelmon K, Goldhirsch A, Harbeck N, Houssami N, Hudis C, Kaufman B, Leadbeater M, Mayer M, Rodger A, Rugo H, Sacchini V, Sledge G, van't Veer L, Viale G, Krop I, Winer E. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *The Breast*. 2012;21(3):242-52.
10. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, Coldman A, Gelmon KA, O'Reilly SE, Olivotto IA. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007;110(5):973-9.
11. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer*. 2004;100(1):44-52.
12. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2017;31:46-50.
13. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, Panel m. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*. 2011;22(8):1736-47.
14. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ, Panel m, Albain KS, André F, Bergh J, Bonnefoi H, Bretel-Morales D, Burstein H, Cardoso F, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Colleoni M, Costa A, Curigliano G, Davidson NE, Di Leo A, Ejlertsen B, Forbes JF, Gelber RD, Gnant M, Goldhirsch A, Goodwin P, Goss PE, Harris JR, Hayes DF, Hudis CA, Ingle JN, Jassem J, Jiang Z, Karlsson P, Loibl S, Morrow M, Namer M, Kent Osborne C, Partridge AH, Penault-Llorca F, Perou CM, Piccart-Gebhart MJ, Pritchard KI, Rutgers EJT, Sedlmayer F, Semiglazov V, Shao Z-M, Smith I, Thürlimann B, Toi M, Tutt A, Untch M, Viale G, Watanabe T,

- Wilcken N, Winer EP, Wood WC. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*. 2013;24(9):2206-23.
15. The Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490:61.
  16. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FCG, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(16):2784-95.
  17. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, Vijver Mvd, Wheeler TM, Hayes DF. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;25(1):118-45.
  18. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge Ø, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale A-L, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747.
  19. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Borresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(19):10869-74.
  20. Wicha MS. Targeting breast cancer stem cells. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2009;18 Suppl 3:S56-8.
  21. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, Colleoni M, Regan MM, Piccart-Gebhart M, Senn HJ, Thürlimann B, on behalf of the Panel Members of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast C, Panel Members of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early

- Breast C, André F, Baselga J, Bergh J, Bonnefoi H, Brucker SY, Cardoso F, Carey L, Ciruelos E, Cuzick J, Denkert C, Di Leo A, Ejlertsen B, Francis P, Galimberti V, Garber J, Gulluoglu B, Goodwin P, Harbeck N, Hayes DF, Huang CS, Huober J, Khaled H, Jassem J, Jiang Z, Karlsson P, Morrow M, Orecchia R, Osborne KC, Pagani O, Partridge AH, Pritchard K, Ro J, Rutgers EJT, Sedlmayer F, Semiglazov V, Shao Z, Smith I, Toi M, Tutt A, Viale G, Watanabe T, Whelan TJ, Xu B. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*. 2017;28(8):1700-12.
22. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.2, 2020 AWMF Registernummer: 032-045OL [Internet] <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 27.04.2020)
23. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, Senn HJ. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(8):1533-46.
24. Prat A, Adamo B, Cheang MC, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *The oncologist*. 2013;18(2):123-33.
25. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3271-7.
26. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(10):736-50.
27. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(22):2108-21.

28. Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, Driol P, Giangreco M, Russo S, Minisini AM, Andreetta C, Mansutti M, Pisa FE, Fasola G, Puglisi F. Measures of Outcome in Metastatic Breast Cancer: Insights From a Real-World Scenario. *The oncologist*. 2014;19(6):608-15.
29. den Brok WD, Speers CH, Gondara L, Baxter E, Tyldesley SK, Lohrisch CA. Survival with metastatic breast cancer based on initial presentation, de novo versus relapsed. *Breast cancer research and treatment*. 2017;161(3):549-56.
30. Eucker J, Habel P, Possinger K. Metastasiertes Mammakarzinom. *Der Onkologe*. 2013;19(6):487-93.
31. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(12):Cd008792.
32. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Paganì O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, Kyriakides S, Costa A, Cufer T, Albain KS. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(17):1174-81.
33. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P, McGuire JR, Iglesias J. Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clinical breast cancer*. 2012;12(5):313-21.
34. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(22):3611-9.
35. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, Laufman L, Sundaram S, Urba WJ, Pritchard KI, Mennel R, Richards D, Olsen S, Meyers ML, Ravdin PM. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(24):5542-51.
36. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Langkjer ST, Andersen J, Sjøstrøm J, Kjaer M. Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(12):2313-20.

37. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, Wood WC. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(4):588-92.
38. Nielsen D, Dombernowsky P, Larsen SK, Hansen OP, Skovsgaard T. Epirubicin or epirubicin and cisplatin as first-line therapy in advanced breast cancer. A phase III study. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2000;46(6):459-66.
39. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, Klijn JG, Gamucci T, Houston S, Coleman R, Schachter J, Van Vreckem A, Sylvester R, Awada A, Wildiers J, Piccart M. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(4):724-33.
40. Sachdev JC, Jahanzeb M. Use of Cytotoxic Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: Putting Taxanes in Perspective. *Clinical breast cancer*. 2016;16(2):73-81.
41. Aktories K, Unger C. Kapitel 35 - Mittel zur Behandlung von Tumoren - Tumorchemotherapie. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (Elfte Ausgabe)*. Munich: Urban & Fischer; 2013. p. 883-965.
42. Decatris MP, Sundar S, O'Byrne KJ. Platinum-based chemotherapy in metastatic breast cancer: current status. *Cancer treatment reviews*. 2004;30(1):53-81.
43. Pinto AL, Lippard SJ. Binding of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II) (cisplatin) to DNA. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 1985;780(3):167-80.
44. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(1):409-22.
45. Calvert AH, Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH, Jones AC, McElwain TJ, Raju S, Wiltshaw E, Smith IE, Baker JM, Peckham MJ, Harrap KR. Early clinical studies with cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum II. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1982;9(3):140-7.

46. Calvert AH, Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH, Harrap KR. Phase I studies with carboplatin at the Royal Marsden Hospital. *Cancer treatment reviews*. 1985;12 Suppl A:51-7.
47. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature reviews Cancer*. 2007;7(8):573-84.
48. Wagstaff AJ, Ward A, Benfield P, Heel RC. Carboplatin. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of cancer. *Drugs*. 1989;37(2):162-90.
49. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wiltshaw E. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989;7(11):1748-56.
50. Dührsen U, Fridrik M, Klapper W, Schmitz N. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, 2018 [Internet] <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> (abgerufen am 26.04.2020)
51. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, Koo IC, Sherman BM, Bradley C. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;364(3):205-14.
52. Chan D, Yeo WL, Tiemsim Cordero M, Wong CI, Chuah B, Soo R, Tan SH, Lim SE, Goh BC, Lee SC. Phase II study of gemcitabine and carboplatin in metastatic breast cancers with prior exposure to anthracyclines and taxanes. *Investigational new drugs*. 2010;28(6):859-65.
53. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodun D, Loesch D, Raju R, Valentine E, Sayre R, Cobleigh M, Albain K, McCullough C, Fuchs L, Slamon D. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2786-92.
54. O'Brien ME, Talbot DC, Smith IE. Carboplatin in the treatment of advanced breast cancer: a phase II study using a pharmacokinetically guided dose schedule. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(11):2112-7.
55. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, Owen J, Abraham J, Barrett S, Barrett-Lee P, Brown R, Chan S, Dowsett M, Flanagan JM, Fox L, Grigoriadis

- A, Gutin A, Harper-Wynne C, Hatton MQ, Hoadley KA, Parikh J, Parker P, Perou CM, Roylance R, Shah V, Shaw A, Smith IE, Timms KM, Wardley AM, Wilson G, Gillett C, Lanchbury JS, Ashworth A, Rahman N, Harries M, Ellis P, Pinder SE, Bliss JM. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nature medicine*. 2018;24(5):628-37.
56. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buysse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(14):1273-83.
57. National Cancer Institute. Targeted Cancer Therapies, 2020 [Internet] <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet> (abgerufen am 02.03.2020)
58. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, Perez EA, Yardley DA, Chan SY, Zhou X, Phan SC, O'Shaughnessy J. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(10):1252-60.
59. Welt A, Marschner N, Lerchenmueller C, Decker T, Steffens CC, Koehler A, Depenbusch R, Busies S, Hegewisch-Becker S. Capecitabine and bevacizumab with or without vinorelbine in first-line treatment of HER2/neu-negative metastatic or locally advanced breast cancer: final efficacy and safety data of the randomised, open-label superiority phase 3 CARIN trial. *Breast cancer research and treatment*. 2016;156(1):97-107.
60. Zielinski C, Lang I, Inbar M, Kahan Z, Greil R, Beslija S, Stemmer SM, Zvirbule Z, Steger GG, Melichar B, Pienkowski T, Sirbu D, Petruzella L, Eniu A, Nisenbaum B, Dank M, Anghel R, Messinger D, Brodowicz T. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(9):1230-9.
61. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2007;357(26):2666-76.

62. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, Miller K, Comis RL. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(30):4966-72.
63. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
64. Yuan TL, Cantley LC. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene*. 2008;27(41):5497-510.
65. Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis. *Advances in cancer research*. 2009;102:19-65.
66. Lopez-Knowles E, O'Toole SA, McNeil CM, Millar EK, Qiu MR, Crea P, Daly RJ, Musgrove EA, Sutherland RL. PI3K pathway activation in breast cancer is associated with the basal-like phenotype and cancer-specific mortality. *International journal of cancer*. 2010;126(5):1121-31.
67. Ellis MJ, Perou CM. The Genomic Landscape of Breast Cancer as a Therapeutic Roadmap. *Cancer Discovery*. 2013;3(1):27-34.
68. Baselga J. Targeting the phosphoinositide-3 (PI3) kinase pathway in breast cancer. *The oncologist*. 2011;16 Suppl 1:12-9.
69. Isakoff SJ, Engelman JA, Irie HY, Luo J, Brachmann SM, Pearline RV, Cantley LC, Brugge JS. Breast Cancer-Associated PIK3CA Mutations Are Oncogenic in Mammary Epithelial Cells. *Cancer Research*. 2005;65(23):10992-1000.
70. Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR Signaling Network for Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(13):2278-87.
71. Ciruelos Gil EM. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(7):862-71.
72. Dunlop EA, Tee AR. Mammalian target of rapamycin complex 1: Signalling inputs, substrates and feedback mechanisms. *Cellular Signalling*. 2009;21(6):827-35.
73. Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*. 2006;124(3):471-84.
74. Yang Q, Guan KL. Expanding mTOR signaling. *Cell research*. 2007;17(8):666-81.
75. Cantley LC. The Phosphoinositide 3-Kinase Pathway. *Science*. 2002;296(5573):1655-7.
76. Hresko RC, Mueckler M. mTOR.RICTOR is the Ser473 kinase for Akt/protein kinase B in 3T3-L1 adipocytes. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(49):40406-16.

77. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science*. 2005;307(5712):1098-101.
78. Sarbassov DD, Ali SM, Sengupta S, Sheen J-H, Hsu PP, Bagley AF, Markhard AL, Sabatini DM. Prolonged Rapamycin Treatment Inhibits mTORC2 Assembly and Akt/PKB. *Molecular Cell*. 2006;22(2):159-68.
79. Alessi DR, Andjelkovic M, Caudwell B, Cron P, Morrice N, Cohen P, Hemmings BA. Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-1. *The EMBO journal*. 1996;15(23):6541-51.
80. Inoki K, Li Y, Zhu T, Wu J, Guan KL. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nature cell biology*. 2002;4(9):648-57.
81. Potter CJ, Pedraza LG, Xu T. Akt regulates growth by directly phosphorylating Tsc2. *Nature cell biology*. 2002;4(9):658-65.
82. Wang L, Harris TE, Lawrence JC, Jr. Regulation of proline-rich Akt substrate of 40 kDa (PRAS40) function by mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)-mediated phosphorylation. *The Journal of biological chemistry*. 2008;283(23):15619-27.
83. Brunn GJ, Hudson CC, Sekulić A, Williams JM, Hosoi H, Houghton PJ, Lawrence JC, Abraham RT. Phosphorylation of the Translational Repressor PHAS-I by the Mammalian Target of Rapamycin. *Science*. 1997;277(5322):99-101.
84. Hara K, Yonezawa K, Kozłowski MT, Sugimoto T, Andrabi K, Weng Q-P, Kasuga M, Nishimoto I, Avruch J. Regulation of eIF-4E BP1 Phosphorylation by mTOR. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(42):26457-63.
85. Brown EJ, Beal PA, Keith CT, Chen J, Bum Shin T, Schreiber SL. Control of p70 S6 kinase by kinase activity of FRAP in vivo. *Nature*. 1995;377:441.
86. De Benedetti A, Graff JR. eIF-4E expression and its role in malignancies and metastases. *Oncogene*. 2004;23(18):3189-99.
87. Soni A, Akcakanat A, Singh G, Luyimbazi D, Zheng Y, Kim D, Gonzalez-Angulo A, Meric-Bernstam F. eIF4E knockdown decreases breast cancer cell growth without activating Akt signaling. *Molecular cancer therapeutics*. 2008;7(7):1782-8.
88. Jastrzebski K, Hannan KM, Tchoubrieva EB, Hannan RD, Pearson RB. Coordinate regulation of ribosome biogenesis and function by the ribosomal protein S6 kinase, a key mediator of mTOR function. *Growth factors (Chur, Switzerland)*. 2007;25(4):209-26.
89. Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*. 2003;115(5):577-90.

90. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, Solit D, Mills GB, Smith D, Lane H, Hofmann F, Hicklin DJ, Ludwig DL, Baselga J, Rosen N. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res.* 2006;66(3):1500-8.
91. Hidalgo M, Rowinsky EK. The rapamycin-sensitive signal transduction pathway as a target for cancer therapy. *Oncogene.* 2000;19(56):6680-6.
92. Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nature reviews Cancer.* 2004;4(5):335-48.
93. Schild HJ, Förstermann U. Kapitel 16 - Immunpharmakologie und Pharmakotherapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (Elfte Ausgabe).* Munich: Urban & Fischer; 2013. p. 343-79.
94. Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science.* 1991;253(5022):905-9.
95. Chen J, Zheng XF, Brown EJ, Schreiber SL. Identification of an 11-kDa FKBP12-rapamycin-binding domain within the 289-kDa FKBP12-rapamycin-associated protein and characterization of a critical serine residue. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1995;92(11):4947-51.
96. Mabuchi S, Altomare DA, Connolly DC, Klein-Szanto A, Litwin S, Hoelzle MK, Hensley HH, Hamilton TC, Testa JR. RAD001 (Everolimus) delays tumor onset and progression in a transgenic mouse model of ovarian cancer. *Cancer Res.* 2007;67(6):2408-13.
97. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, Abadie-Lacourtoisie S, Eymard JC, Debled M, Spaeth D, Legouffe E, Allouache D, El Kouri C, Pujade-Lauraine E. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012;30(22):2718-24.
98. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebowitz D, Hortobagyi GN. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine.* 2012;366(6):520-9.
99. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, Campone M, Kubista E, Greil R, Bianchi G, Steinseifer J, Molloy B, Tokaji E, Gardner H, Phillips P,

- Stumm M, Lane HA, Dixon JM, Jonat W, Rugo HS. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(16):2630-7.
100. Ellard SL, Clemons M, Gelmon KA, Norris B, Kennecke H, Chia S, Pritchard K, Eisen A, Vandenberg T, Taylor M, Sauerbrei E, Mishaeli M, Huntsman D, Walsh W, Olivo M, McIntosh L, Seymour L. Randomized phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer: NCIC Clinical Trials Group IND.163. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4536-41.
101. Mondesire WH, Jian W, Zhang H, Ensor J, Hung M-C, Mills GB, Meric-Bernstam F. Targeting Mammalian Target of Rapamycin Synergistically Enhances Chemotherapy-Induced Cytotoxicity in Breast Cancer Cells. *Clinical Cancer Research*. 2004;10(20):7031-42.
102. Andre F, Campone M, O'Regan R, Manlius C, Massacesi C, Sahmoud T, Mukhopadhyay P, Soria JC, Naughton M, Hurvitz SA. Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(34):5110-5.
103. Beuvink I, Boulay A, Fumagalli S, Zilbermann F, Ruetz S, O'Reilly T, Natt F, Hall J, Lane HA, Thomas G. The mTOR Inhibitor RAD001 Sensitizes Tumor Cells to DNA-Damaged Induced Apoptosis through Inhibition of p21 Translation. *Cell*. 2005;120(6):747-59.
104. Mabuchi S, Altomare DA, Cheung M, Zhang L, Poulikakos PI, Hensley HH, Schilder RJ, Ozols RF, Testa JR. RAD001 inhibits human ovarian cancer cell proliferation, enhances cisplatin-induced apoptosis, and prolongs survival in an ovarian cancer model. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(14):4261-70.
105. Tam KH, Yang ZF, Lau CK, Lam CT, Pang RWC, Poon RTP. Inhibition of mTOR enhances chemosensitivity in hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters*. 2009;273(2):201-9.
106. Wangpaichitr M, Wu C, You M, Kuo MT, Feun L, Lampidis T, Savaraj N. Inhibition of mTOR restores cisplatin sensitivity through down-regulation of growth and anti-apoptotic proteins. *European journal of pharmacology*. 2008;591(1-3):124-7.

107. Wu L, Birle DC, Tannock IF. Effects of the Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor CCI-779 Used Alone or with Chemotherapy on Human Prostate Cancer Cells and Xenografts. *Cancer Research*. 2005;65(7):2825-31.
108. Yan H, Frost P, Shi Y, Hoang B, Sharma S, Fisher M, Gera J, Lichtenstein A. Mechanism by Which Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Sensitize Multiple Myeloma Cells to Dexamethasone-Induced Apoptosis. *Cancer Research*. 2006;66(4):2305-13.
109. Sarbassov DD, Ali SM, Kim DH, Guertin DA, Latek RR, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Sabatini DM. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Current biology : CB*. 2004;14(14):1296-302.
110. Akcakanat A, Singh G, Hung MC, Meric-Bernstam F. Rapamycin regulates the phosphorylation of rictor. *Biochemical and biophysical research communications*. 2007;362(2):330-3.
111. O'Donnell A, Faivre S, Burris III HA, Rea D, Papadimitrakopoulou V, Shand N, Lane HA, Hazell K, Zoellner U, Kovarik JM. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(10):1588-95.
112. Yee KW, Zeng Z, Konopleva M, Verstovsek S, Ravandi F, Ferrajoli A, Thomas D, Wierda W, Apostolidou E, Albitar M, O'Brien S, Andreeff M, Giles FJ. Phase I/II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(17):5165-73.
113. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, Noguchi S, Perez A, Rugo HS, Deleu I, Burris HA, 3rd, Provencher L, Neven P, Gnant M, Shtivelband M, Wu C, Fan J, Feng W, Taran T, Baselga J. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(12):2357-62.
114. Beaver JA, Park BH. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Future oncology (London, England)*. 2012;8(6):651-7.
115. Andre F, O'Regan R, Ozguroglu M, Toi M, Xu B, Jerusalem G, Masuda N, Wilks S, Arena F, Isaacs C, Yap YS, Papai Z, Lang I, Armstrong A, Lerzo G, White M, Shen K, Litton J, Chen D, Zhang Y, Ali S, Taran T, Gianni L. Everolimus for women with trastuzumab-

- resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(6):580-91.
116. Hurvitz SA, Andre F, Jiang Z, Shao Z, Mano MS, Neciosup SP, Tseng LM, Zhang Q, Shen K, Liu D, Dreosti LM, Burris HA, Toi M, Buyse ME, Cabaribere D, Lindsay MA, Rao S, Pacaud LB, Taran T, Slamon D. Combination of everolimus with trastuzumab plus paclitaxel as first-line treatment for patients with HER2-positive advanced breast cancer (BOLERO-1): a phase 3, randomised, double-blind, multicentre trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(7):816-29.
  117. Liu H, Zang C, Scheffe JH, Schwarzlose-Schwarck S, Regierer AC, Elstner E, Schulz CO, Scholz C, Possinger K, Eucker J. The mTOR inhibitor RAD001 sensitizes tumor cells to the cytotoxic effect of carboplatin in breast cancer in vitro. *Anticancer research*. 2011;31(9):2713-22.
  118. Schwarzlose-Schwarck S, Scholz CW, Regierer AC, Martus P, Neumann C, Habel P, Liu H, Zang C, Scheffe JH, Schulz CO, Possinger K, Eucker J. The mTOR inhibitor everolimus in combination with carboplatin in metastatic breast cancer--a phase I trial. *Anticancer research*. 2012;32(8):3435-41.
  119. Singh J, Novik Y, Stein S, Volm M, Meyers M, Smith J, Omene C, Speyer J, Schneider R, Jhaveri K, Formenti S, Kyriakou V, Joseph B, Goldberg JD, Li X, Adams S, Tiersten A. Phase 2 trial of everolimus and carboplatin combination in patients with triple negative metastatic breast cancer. *Breast cancer research : BCR*. 2014;16(2):R32.
  120. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(3):205-16.
  121. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003, Publish Date: August 9, 2006, [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcaev3.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf) (abgerufen am 13.11.2018)
  122. Egger SJ, Willson ML, Morgan J, Walker HS, Carrick S, Gherzi D, Wilcken N. Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(6).
  123. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Gilett C, Pinder S, Abraham J, Barrett S, Barrett-Lee P, Chan S, Cheang M, Dowsett M, Fox L, Gazinska P, Grigoriadis A, Gutin A, Harper-Wynne C,

- Hatton M, Kernaghan S, Lanchbury J, Morden J, Owen J, Parikh J, Parker P, Rahman N, Roylance R, Shaw A, Smith I, Thompson R, Timms K, Tovey H, Wardley A, Wilson G, Harries M, Bliss J. Abstract S3-01: The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or *BRCA1/2* breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Research*. 2015;75(9 Supplement):S3-01-S3-.
124. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, Traina TA, Carey LA, Krag KJ, Rugo HS, Liu MC, Stearns V, Come SE, Timms KM, Hartman AR, Borger DR, Finkelstein DM, Garber JE, Ryan PD, Winer EP, Goss PE, Ellisen LW. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(17):1902-9.
125. Hu XC, Zhang J, Xu BH, Cai L, Ragaz J, Wang ZH, Wang BY, Teng YE, Tong ZS, Pan YY, Yin YM, Wu CP, Jiang ZF, Wang XJ, Lou GY, Liu DG, Feng JF, Luo JF, Sun K, Gu YJ, Wu J, Shao ZM. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(4):436-46.
126. Yardley DA, Coleman R, Conte P, Cortes J, Brufsky A, Shtivelband M, Young R, Bengala C, Ali H, Eakel J, Schneeweiss A, de la Cruz-Merino L, Wilks S, O'Shaughnessy J, Gluck S, Li H, Miller J, Barton D, Harbeck N. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(8):1763-70.
127. Xu B, Jiang Z, Kim SB, Yu S, Feng J, Malzyner A, Del Giglio A, Chung HC, Shen LJ, Pen DL. Biweekly gemcitabine-paclitaxel, gemcitabine-carboplatin, or gemcitabine-cisplatin as first-line treatment in metastatic breast cancer after anthracycline failure: a phase II randomized selection trial. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2011;18(3):203-12.
128. Fountzilas G, Athanassiades A, Papadimitriou V, Dimopoulos MA, Bafaloukos D, Aravantinos G, Nicolaidis C, Kalofonos H, Papakostas P, Xiros N, Razi E. Paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park, NY)*. 1998;12(1 Suppl 1):45-8.
129. Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, Krook JE, Hartmann LC, Fitch TR, Hatfield AK, Mailliard JA, Nair S, Kardinal CG, Ingle JN. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin

- as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2000;88(1):124-31.
130. Loesch D, Robert N, Asmar L, Gregurich MA, O'Rourke M, Dakhil S, Cox E. Phase II Multicenter Trial of a Weekly Paclitaxel and Carboplatin Regimen in Patients With Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(18):3857-64.
  131. Fountzilas G, Athanassiadis A, Kalogera-Fountzila A, Aravantinos G, Bafaloukos D, Briasoulis E, Dombros N, Ioannidis I, Pavlidis N, Kosmidis P, Skarlos D. Paclitaxel by 3-H infusion and carboplatin in anthracycline-resistant advanced breast cancer. A phase II study conducted by the hellenic cooperative oncology group. *European Journal of Cancer*. 1997;33(11):1893-5.
  132. Spielmann M, Llombart A, Zelek L, Sverdlin R, Rixe O, Le Cesne A. Docetaxel-cisplatin combination (DC) chemotherapy in patients with anthracycline-resistant advanced breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1999;10(12):1457-60.
  133. Fountzilas G, Kalofonos HP, Dafni U, Papadimitriou C, Bafaloukos D, Papakostas P, Kalogera-Fountzila A, Gogas H, Aravantinos G, Mouloupoulos LA, Economopoulos T, Pectasides D, Maniadakis N, Siafaka V, Briasoulis E, Christodoulou C, Tsavdaridis D, Makrantonakis P, Razis E, Kosmidis P, Skarlos D, Dimopoulos MA. Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2004;15(10):1517-26.
  134. Fountzilas G, Dafni U, Dimopoulos MA, Koutras A, Skarlos D, Papakostas P, Gogas H, Bafaloukos D, Kalogera-Fountzila A, Samantas E, Briasoulis E, Pectasides D, Maniadakis N, Matsiakou F, Aravantinos G, Papadimitriou C, Karina M, Christodoulou C, Kosmidis P, Kalofonos HP. A randomized phase III study comparing three anthracycline-free taxane-based regimens, as first line chemotherapy, in metastatic breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2008;115(1):87.
  135. Creagan ET, Green SJ, Ahmann DL, Ingle JN, Edmonson JH, Marschke RF, Jr. A phase III clinical trial comparing the combination cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin with cyclophosphamide, 5-fluorouracil, prednisone in patients with advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1984;2(11):1260-5.

136. Costanza ME, Weiss RB, Henderson IC, Norton L, Berry DA, Cirincione C, Winer E, Wood WC, Frei E, 3rd, McIntyre OR, Schilsky RL. Safety and efficacy of using a single agent or a phase II agent before instituting standard combination chemotherapy in previously untreated metastatic breast cancer patients: report of a randomized study-- Cancer and Leukemia Group B 8642. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(5):1397-406.
137. Berruti A, Bitossi R, Gorzegno G, Bottini A, Alquati P, De Matteis A, Nuzzo F, Giardina G, Danese S, De Lena M, Lorusso V, Farris A, Sarobba MG, DeFabiani E, Bonazzi G, Castiglione F, Bumma C, Moro G, Bruzzi P, Dogliotti L. Time to progression in metastatic breast cancer patients treated with epirubicin is not improved by the addition of either cisplatin or lonidamine: final results of a phase III study with a factorial design. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(20):4150-9.
138. Eisen T, Smith IE, Johnston S, Ellis PA, Prendiville J, Seymour MT, Walsh G, Ashley S. Randomized phase II trial of infusional fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide versus infusional fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in patients with advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(4):1350-7.
139. Kolaric K, Vukas D, Potrebica V. Combination of cyclophosphamide, adriamycin and platinum (CAP) versus 5-fluorouracil, adriamycin and cyclophosphamide (FAC) as primary treatment in metastatic breast cancer: results of a prospective randomized study. *Tumori*. 1989;75(2):132-6.
140. Habel P, Kurreck A, Schulz CO, Regierer AC, Kaul D, Scholz CW, Neumann C, Possinger K, Eucker J. Cisplatin Plus Ifosfamide with/without Etoposide as Salvage Treatment in Heavily-pre-treated Patients with Metastatic Breast Cancer. *Anticancer research*. 2015;35(9):5091-5.
141. Rosvig LH, Langkjer ST, Knoop A, Jensen AB. Palliative treatment with carboplatin as late line therapy to patients with metastatic breast cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2018;57(1):156-9.
142. Laessig D, Stemmler HJ, Vehling-Kaiser U, Fasching PA, Melchert F, Kolbl H, Stauch M, Maubach P, Scharl A, Morack G, Meerpohl H, Weber B, Kalischefski B, Heinemann V. Gemcitabine and carboplatin in intensively pretreated patients with metastatic breast cancer. *Oncology*. 2007;73(5-6):407-14.

143. Lee JM, Hays JL, Chiou VL, Annunziata CM, Swisher EM, Harrell MI, Yu M, Gordon N, Sissung TM, Ji J, Figg WD, Minasian L, Lipkowitz S, Wood BJ, Doroshow J, Kohn EC. Phase I/Ib study of olaparib and carboplatin in women with triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(45):79175-87.
144. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnant M, Hortobagyi GN, Campone M, Pistilli B, Piccart M, Melichar B, Petrakova K, Arena FP, Erdkamp F, Harb WA, Feng W, Cahana A, Taran T, Lebowitz D, Rugo HS. Everolimus Plus Exemestane in Postmenopausal Patients with HR+ Breast Cancer: BOLERO-2 Final Progression-Free Survival Analysis. *Advances in Therapy*. 2013;30(10):870-84.
145. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, Yardley DA, Kovalenko E, Ejlersten B, Blau S, Ozguroglu M, Landherr L, Ewertz M, Taran T, Fan J, Noel-Baron F, Louveau AL, Burris H. Everolimus Plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: The BOLERO-6 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2018;4(10):1367-74.
146. Tesch H, Stoetzer O, Decker T, Kurbacher CM, Marme F, Schneeweiss A, Mundhenke C, Distelrath A, Fasching PA, Lux MP, Luftner D, Peyman H, Janni W, Muth M, Kreuzeder J, Quiering C, Taran FA. Efficacy and safety of everolimus plus exemestane in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative locally advanced or metastatic breast cancer: Results of the single-arm, phase IIIB 4EVER trial. *International journal of cancer*. 2018.
147. Royce M, Bachelot T, Villanueva C, Ozguroglu M, Azevedo SJ, Cruz FM, Debled M, Hegg R, Toyama T, Falkson C, Jeong J, Srimuninnimit V, Gradishar WJ, Arce C, Ridolfi A, Lin C, Cardoso F. Everolimus Plus Endocrine Therapy for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: A Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2018;4(7):977-84.
148. Safra T, Kaufman B, Kadouri L, Efrat Ben-Baruch N, Ryvo L, Nisenbaum B, Evron E, Yerushalmi R. Everolimus Plus Letrozole for Treatment of Patients With HR(+), HER2(-) Advanced Breast Cancer Progressing on Endocrine Therapy: An Open-label, Phase II Trial. *Clinical breast cancer*. 2018;18(2):e197-e203.
149. Kornblum N, Zhao F, Manola J, Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, Stella PJ, Burnette B, Telli M, Makower DF, Cheema P, Truica CI, Wolff AC, Soori GS, Haley B, Wassenaar TR, Goldstein LJ, Miller KD, Sparano JA. Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer Resistant

- to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(16):1556-63.
150. Kornblum NS, Manola J, Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, Stella PJ, Burnette B, Telli M, Makower DF, Leach J, Truica CI, Wolff AC, Soori GS, Haley B, Nagarajan A, Wassenaar TR, Goldstein L, Miller KD, Sparano JA. Abstract S1-02: PrECOG 0102: A randomized, double-blind, phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor (HR)-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) resistant to aromatase inhibitor (AI) therapy 2017. S1-02 p.
  151. Schmid P, Zaiss M, Harper-Wynne C, Ferreira M, Dubey S, Chan S, Makris A, Nemsadze G, Brunt A, Kuemmel S, Ruiz Cabrero I, Perelló A, Kendall A, Brown J, Kristeleit H, Conibear J, Saura C, Grenier J, Máhr K, Schenker M, Sohn J, Lee K, Sarker S-J, Coetzee C, Mousa K, Cortes Castan J. Abstract GS2-07: MANTA - A randomized phase II study of fulvestrant in combination with the dual mTOR inhibitor AZD2014 or everolimus or fulvestrant alone in estrogen receptor-positive advanced or metastatic breast cancer. *Cancer Research*. 2018;78(4 Supplement):GS2-07-GS2-.
  152. Pouget M, Abrial C, Planchat E, Van Praagh I, Arbre M, Kwiatkowski F, Dubray-Longeras P, Devaud H, Dohou J, Herviou P, Mahammedi H, Durando X, Chollet P, Mouret-Reynier MA. Everolimus in Metastatic Breast Cancer: Clinical Experience as a Late Treatment Line. *Oncology*. 2015;89(6):319-31.
  153. Yardley D, Blakely L, Hemphill B, Joseph M, Liggett W, Daniel B, Castrellon A, Shastry M, Finney L, DeBusk L, Hainsworth J, Burris H. Abstract P4-22-09: A phase 2 open label study of everolimus in combination with endocrine therapy in resistant hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer. *Cancer Research*. 2017;77(4 Supplement):P4-22-09-P4-22-09.
  154. Hurvitz SA, Dalenc F, Campone M, O'Regan RM, Tjan-Heijnen VC, Gligorov J, Llombart A, Jhangiani H, Mirshahidi HR, Tan-Chiu E, Miao S, El-Hashimy M, Lincy J, Taran T, Soria JC, Sahmoud T, Andre F. A phase 2 study of everolimus combined with trastuzumab and paclitaxel in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer that progressed during prior trastuzumab and taxane therapy. *Breast cancer research and treatment*. 2013;141(3):437-46.
  155. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While

- Receiving Endocrine Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(25):2875-84.
156. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Tredan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(32):3638-46.
  157. Liu H, Scholz C, Zang C, Scheffe JH, Habel P, Regierer AC, Schulz CO, Possinger K, Eucker J. Metformin and the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) sensitize breast cancer cells to the cytotoxic effect of chemotherapeutic drugs in vitro. *Anticancer research*. 2012;32(5):1627-37.
  158. Park IH, Kong SY, Kwon Y, Kim MK, Sim SH, Joo J, Lee KS. Phase I/II clinical trial of everolimus combined with gemcitabine/cisplatin for metastatic triple-negative breast cancer. *Journal of Cancer*. 2018;9(7):1145-51.
  159. Mayer I, Burris H, Bendell J, Means-Powell J, Arteaga C, Shyr Y, Pietenpol J. A Phase Ib Trial of RAD001, an mTOR Inhibitor, with Weekly Cisplatin and Paclitaxel in Patients with HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research*. 2009;69(24 Supplement):3093-.
  160. Mayer I, Means-Powell J, Abramson V, Shyr Y, Balko J, Kuba M, Gharavi H, Schlabach L, Arteaga C, Pietenpol J. PD09-06: Phase II Trial of RAD001 (Everolimus), an mTOR Inhibitor, with Weekly Cisplatin and Paclitaxel in Patients with HER2-Negative Metastatic Breast Cancer (MBC). *Cancer Research*. 2011;71(24 Supplement):PD09-6-PD-6.
  161. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Dieras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9769):914-23.
  162. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, Olivo MS, He Y, Dutcus CE, Cortes J. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(6):594-601.

## 6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, *Lelia Dannert*, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Der mTOR-Inhibitor Everolimus in Kombination mit Carboplatin in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms – Auswertung der Daten des Phase-II-Teils der klinischen Studie*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **7. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **8. Danksagung**

An erster Stelle bedanke ich mich bei PD Dr. med. Jan Eucker für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die freundliche Überlassung des Themas sowie die strukturierte Betreuung der Promotion.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Piet Habel für die Mitbetreuung der Arbeit in stets sehr angenehmer Zusammenarbeit mit großem Engagement.

Ein großes Dankeschön gebührt auch meinen Freund\*innen für aufbauende Worte, fachliche Diskussionen bei ungezählten Espressospezialitäten und das Korrekturlesen.

Abschließend danke ich meinen Eltern und meiner Schwester, ohne die ich es nicht bis hierher geschafft hätte.