

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin,

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

(Direktor: Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer)

**Verlust von Muskelmasse bei Patientinnen mit metastasiertem  
Mammakarzinom**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin***  
**der Medizinischen Fakultät**  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von: Julia Sarah Maria Zimmermann

geb. am: 23.05.1994 in Göttingen

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>3</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Mammakarzinom</b>	<b>4</b>
<b>2.1.1. Definition und Epidemiologie</b>	<b>4</b>
<b>2.1.2. Risikofaktoren</b>	<b>6</b>
<b>2.1.3. Histologie und Einteilung</b>	<b>7</b>
<b>2.1.4. Lokalisation und Metastasierung</b>	<b>7</b>
<b>2.1.5. Diagnostik und Staging</b>	<b>8</b>
<b>2.1.6. Therapie</b>	<b>9</b>
<b>2.2. Untersuchung der Körperzusammensetzung</b>	<b>10</b>
<b>2.2.1. Body Mass Index</b>	<b>11</b>
<b>2.2.2. Computertomographie</b>	<b>12</b>
<b>2.3. Fragestellung der vorliegenden Arbeit</b>	<b>14</b>
<b>3. Patientenkollektiv und Methoden</b>	<b>15</b>
<b>3.1. Patientenkollektiv</b>	<b>15</b>
<b>3.2. Einschlusskriterien</b>	<b>18</b>
<b>3.2.1. Einschlusskriterien</b>	<b>18</b>
<b>3.2.2. Ausschlusskriterien</b>	<b>18</b>
<b>3.2.3. Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien auf das Patientenkollektiv</b>	<b>19</b>
<b>3.3. Kollektivbildung und Unterteilung in Gruppen</b>	<b>21</b>
<b>3.4. CT-Messungen</b>	<b>23</b>
<b>3.5. Statistische Auswertung</b>	<b>27</b>
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>28</b>
<b>4.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs</b>	<b>28</b>
<b>4.2. Charakterisierung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Therapie</b>	<b>34</b>
<b>4.3. Entwicklung des BMI des Patientenkollektivs im Beobachtungszeitraum</b>	<b>39</b>
<b>4.4. Veränderung der Muskelmasse des Patientenkollektivs im Beobachtungszeitraum</b>	<b>42</b>
<b>4.5. Entwicklung des subkutanen und viszeralen Fettgewebes</b>	<b>43</b>

	<b>des Patientenkollektivs im Beobachtungszeitraum</b>	
<b>4.6.</b>	<b>Kovarianzanalysen</b>	<b>46</b>
<b>4.6.1.</b>	<b>Veränderung des BMI in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform</b>	<b>48</b>
<b>4.6.2.</b>	<b>Veränderung der Muskelmasse in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform</b>	<b>50</b>
<b>4.6.3.</b>	<b>Veränderung von viszeralem und subkutanem Fettgewebe in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform</b>	<b>51</b>
<b>4.7.</b>	<b>Zusammenhang zwischen BMI und Muskelmasse</b>	<b>54</b>
<b>4.8.</b>	<b>Zusammenhang zwischen BMI und subkutanem Fettgewebe</b>	<b>56</b>
<b>4.9.</b>	<b>Zusammenhang zwischen BMI und viszeralem Fettgewebe</b>	<b>58</b>
<b>4.10.</b>	<b>Multivariate Analyse zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen BMI, Therapie, Zeit, und der Muskelmasse</b>	<b>60</b>
<b>4.11.</b>	<b>Multivariate Analyse zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen BMI, Therapie, Zeit, und des subkutanen Fettgewebes</b>	<b>60</b>
<b>4.12.</b>	<b>Multivariate Analyse zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen BMI, Therapie, Zeit, und des viszeralem Fettgewebes</b>	<b>61</b>
<b>4.13.</b>	<b>Analyse der Muskelmasse unter dem Einfluss von Therapie und BMI</b>	<b>62</b>
<b>4.14.</b>	<b>Analyse des subkutanen Fettgewebes unter dem Einfluss von BMI und Therapie</b>	<b>64</b>
<b>4.15.</b>	<b>Analyse des viszeralen Fettgewebes unter dem Einfluss von BMI und Therapie</b>	<b>66</b>
<b>4.16.</b>	<b>Überlebenszeit</b>	<b>68</b>
<b>4.17.</b>	<b>Überlebenszeit nach Therapie</b>	<b>68</b>
<b>4.18.</b>	<b>Korrelation von Baseline-Muskelmasse und Überleben</b>	<b>70</b>
<b>4.19.</b>	<b>Korrelation von Baseline subkutanem Fettgewebe und Überleben</b>	<b>71</b>
<b>4.20.</b>	<b>Korrelation von Baseline viszeralem Fettgewebe und Überleben</b>	<b>73</b>
<b>4.21.</b>	<b>Korrelation von Muskelmasse mit Patientencharakteristika</b>	<b>74</b>
<b>4.22.</b>	<b>Korrelation von subkutanem Fettgewebe mit</b>	<b>76</b>

<b>Patientencharakteristika</b>	
<b>4.23. Korrelation von viszeralem Fettgewebe mit Patientencharakteristika</b>	<b>77</b>
<b>5. Diskussion</b>	<b>79</b>
<b>5.1. Fragestellung</b>	<b>79</b>
<b>5.2. Erörterung der Ergebnisse</b>	<b>80</b>
<b>5.3. Fazit</b>	<b>85</b>
<b>5.4. Limitationen der vorliegenden Studie</b>	<b>88</b>
<b>5.5. Ausblick</b>	<b>89</b>
<b>6. Bibliographie</b>	<b>90</b>
<b>7. URL-Verzeichnis</b>	<b>97</b>
<b>8. Publikationen</b>	<b>98</b>
<b>9. Anhang</b>	<b>99</b>
<b>10. Danksagung</b>	<b>117</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ABBI	stereotaktisch geführte Exzisionsbiopsie
BMI	Body Mass Index
BRCA	Breast Cancer Carcinoma
CHT	Chemotherapie
CT	Computertomographie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ER	Östrogenrezeptor
ET	Endokrine Therapie
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
G	Grading
HER2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
HU	Hounsfield Units
IRS	Immune Reactive Score
MIBB	stereotaktisch geführte Vakuumbiopsie
n	Anzahl
N	Nodalstatus
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LWK	Lendenwirbelkörper
p	p-Wert
PR	Progesteronrezeptor
ROI	Region of Interest
SD	Standard Deviation
T	Tumorgröße
TNM	TNM Klassifikation

## 1. Zusammenfassung

Brustkrebs ist bei Frauen die häufigste Todesursache aufgrund einer Tumorerkrankung in Deutschland und international betrachtet die zweithäufigste. Bei übergewichtigen Frauen sind in der aktuellen Literatur im Vergleich zu Normalgewichtigen bereits eine erhöhte Inzidenz an Mammakarzinomen, höhere Rezidivraten und ein kürzeres rezidivfreies Intervall bekannt. Darüber hinaus zählt der Verlust von Körpergewicht als Risikofaktor für das Überleben. Dies veranlasste uns dazu, die Körperzusammensetzung bei Mammakarzinom-Patientinnen im Verlauf der jeweiligen Therapie zu beobachten. Ziel der vorliegenden Arbeit war es somit, den Verlauf des Body Mass Index (BMI), der Muskelmasse, des subkutanen und des viszeralen Fettgewebes bei Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinomen zu beurteilen.

In dieser retrospektiven und beobachtenden Studie wurden Computertomographien (CT) von metastasierten Brustkrebspatientinnen der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universität des Saarlandes mit Erstdiagnose zwischen 2012-2016 ausgewertet. Die Patientinnen erhielten entweder eine Chemotherapie oder eine endokrine Therapie nach den S3-Leitlinien. Die Änderung der Muskelmasse, des subkutanen Fettgewebes und des viszeralen Fettgewebes wurde durch Bestimmung der Oberfläche des jeweiligen Gewebes in CT-Querschnittsbildern auf Höhe von Lendenwirbelkörper 3 zu Beginn und im Verlauf der Behandlung verfolgt.

In die Studie wurden insgesamt 45 Patientinnen eingeschlossen, davon erhielten 29 eine Chemotherapie und 16 eine endokrine Therapie. Der BMI, das subkutane Fettgewebe und das viszerale Fettgewebe blieben im Therapieverlauf in beiden Gruppen stabil. Dagegen nahm die Muskelmasse über einen Zeitraum von 48 Monaten bei therapieübergreifender Betrachtung signifikant ab ( $p < 0,05$ ) im Durchschnitt von  $93,183 \text{ cm}^2$  auf  $73,381 \text{ cm}^2$ , Das entspricht einer Abnahme von etwa 21%.

Bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom war somit unabhängig vom Therapieregime eine Reduktion der Muskelmasse zu beobachten.

## Abstract

The object of this study was to assess the change of body mass index (BMI), muscle mass, visceral and subcutaneous fat in patients with metastatic breast cancer.

In this retrospective analysis, patients with metastatic breast cancer as initial diagnosis between 2012 and 2016 were analyzed. Patients had received either chemotherapy (CTH) or endocrine therapy (ETH) according to the German S3 Guideline. Body mass index (BMI) was calculated from patients' weight and height. Change of muscle mass, visceral and subcutaneous fat was determined by comparing the surface area of these tissues on transverse Computer Tomography (CT) images at the level third lumbar vertebrae (L3) at baseline and during treatment.

A total of 45 patients were included in the study, 29 on CTH and 16 on ETH. BMI, visceral and subcutaneous fat remained stable over the monitored periode for both treatment groups. When taking both treatment groups together, muscle mass decreased significantly by  $5.0 \pm 2.5 \text{ cm}^2$  per year ( $p < 0.05$ ), from  $93.183 \text{ cm}^2$  to  $73.381 \text{ cm}^2$  over a period of 48 months, which is equivalent to a decline of approximately 21%.

Thus, in patients with metastatic breast cancer a slight reduction of muscle mass was observed, independent of therapy regimes.



## **2. Einleitung**

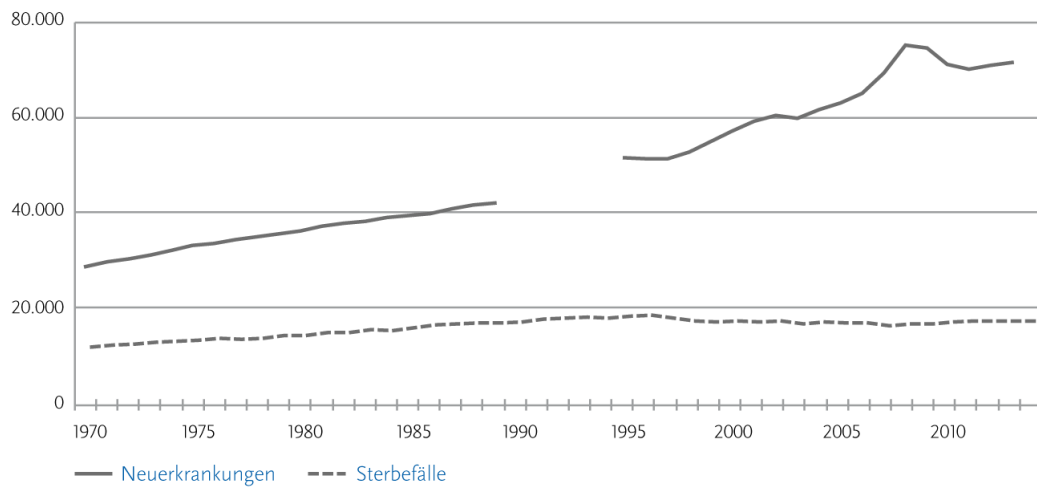
### **2.1. Mammakarzinom**

#### **2.1.1. Definition und Epidemiologie**

Beim Mammakarzinom handelt es sich um eine maligne Entartung der Brustdrüse, welche sowohl bei Frauen als auch Männern auftreten kann. Das Mammakarzinom stellte 2014 in Deutschland mit 30,5% aller Neuerkrankungen die häufigste Tumorentität bei der Frau dar, auch bei den Sterbefällen stand das Mammakarzinom der Frau zu diesem Zeitpunkt mit 17,4% an allen Krebstodesfällen an erster Stelle (Deutsches Krebsregister Robert Koch Institut 05/18). Bei den Männern spielte es mit einer Sterberate von 0,2% und einer Erkrankungsrate von 1,1% im Vergleich zu anderen Tumorarten (Lunge, Prostata) eine eher untergeordnete Rolle (Deutsches Krebsregister Robert Koch Institut 05/18). Jede achte Frau erkrankt demnach in Deutschland im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (Deutsches Krebsregister Robert Koch Institut 04/18). Innerhalb der letzten Jahre ist in Deutschland die Zahl der Neuerkrankungen kontinuierlich gestiegen, während die Zahl der Sterbefälle relativ konstant geblieben ist (siehe Abbildung 1).

**Online-Abbildung 2.5.02**

**Absolute Zahl von Neuerkrankungen und Sterbefällen an Brustkrebs (ICD-10 C50) für Frauen in Deutschland, 1970–2013/2014.** Quellen: Zentrum für Krebsregisterdaten, Statistisches Bundesamt



**Abbildung 1. Absolute Zahl von Neuerkrankungen und Sterbefällen an Brustkrebs für Frauen in Deutschland.** (Quelle: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Grafiken\\_Online/2\\_5\\_02.png?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Grafiken_Online/2_5_02.png?__blob=publicationFile). (zuletzt besucht: 2.Januar 2019))

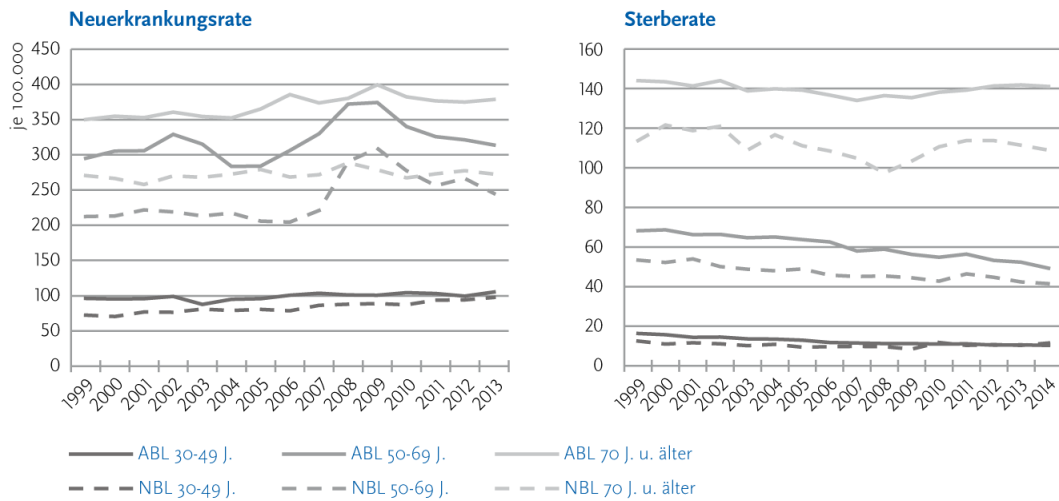
2018 werden in Deutschland schätzungsweise 71.900 Frauen an Brustkrebs erkranken, dies entspricht 173 Neuerkrankungen pro 100 000 Personen, was sich z.B. allein für das Saarland auf etwa 1700 Personen hochrechnen lässt (Deutsches Krebsregister Robert Koch Institut 04/18). Die Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken, steigt mit dem Alter stetig an. In der Altersgruppe der 65 bis 70-Jährigen sind sowohl die Neuerkrankungsrate als auch die Sterberate deutlich erhöht (siehe Abbildung 2).

#### Online-Abbildung 2.5.01

#### Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten für Frauen an Brustkrebs (ICD-10 C50)

für alte (ABL) und neue (NBL) Bundesländer nach Altersgruppe, ausgewählte Register, 1999–2013/2014.

Quellen: Zentrum für Krebsregisterdaten, Statistisches Bundesamt



**Abbildung 2. Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten für Frauen an Brustkrebs in Deutschland.** (Quelle: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Grafiken\\_Online/2\\_5\\_o1.png?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Grafiken_Online/2_5_o1.png?__blob=publicationFile). (Zuletzt besucht: 2. Januar 2019))

### 2.1.2. Risikofaktoren

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist bisher nicht ausreichend geklärt. Allerdings sind einige Faktoren bekannt, die die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, erhöhen. Dazu zählen eine genetische Disposition mit dem BRCA1 und 2 Gen, familiäre Belastung mit Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades, Nulliparität, höheres Alter bei ausgetragener Erstschwangerschaft, Östrogenbehandlung in der Postmenopause, eine frühe Menarche und eine späte Menopause, d.h. somit ein langer Östrogeneinfluss, ein kontralaterales Mammakarzinom, ein vorheriges Carcinoma in situ, Adipositas, Mastopathie und ein erhöhter Alkoholkonsum (BEHAM et al., 2007).

### **2.1.3. Histologie und Einteilung**

Der größte Teil (85-90%) der Mammakarzinome ist duktaler Genese und geht vom Epithel der Ductus oder der terminalen Ductuli aus, 10-15% entstehen aus dem Epithel der Lobuli. Man unterscheidet bei der Einteilung zwischen invasiven und nicht-invasiven Karzinomen, abhängig von der Wachstumstiefe: Bei den nicht-invasiven Karzinomen gibt es duktale Carcinoma in situ (DCIS) und lobuläre Carcinoma in situ (LCIS). Zu den invasiven Karzinomen gehören, das invasiv duktale Karzinom (häufigste Form) und das invasiv lobuläre Karzinom, seltener treten auch muzinöse, medulläre, papilläre, tubuläre, adenoid-zystische, sekretorische und apokrine Karzinome auf. Der Morbus Paget der Mamille tritt in nicht-invasiver und invasiver Form auf. Eine klinische und histopathologische Sonderform stellt das inflammatorische Mammakarzinom mit undifferenzierten Tumorzellen und hohem Malignitätsgrad dar (BEHAM et al., 2007).

### **2.1.4. Lokalisation und Metastasierung**

55% der Mammakarzinome befinden sich im oberen äußeren Quadranten der Brust, 15% befinden sich im Bereich der Mamille, die anderen Quadranten sind mit je ca. 5-15% betroffen. 5-25% der Karzinome wachsen multizentrisch, bei 5-10% der Patientinnen findet man in der kontralateralen Brust simultane Zweitkarzinome. Das Mammakarzinom metastasiert früh, es kann sowohl lymphogen als auch hämatogen metastasieren. Lymphogen sind vor allem die

regionären Lymphknoten der Axilla, die Lymphknoten im Bereich der Arteria mammaria interna und der Arteria thoracica interna und die supra- und infraclavikulären Lymphknoten zu nennen, hämatogen kommt es besonders zu ossären (35%), pleuralen und pulmonalen (20%), viszeralen (5%, meist hepatisch) und cerebralen Metastasen (10-16%) (BEHAM et al., 2007) (LEONE, LEONE, 2015).

### **2.1.5. Diagnostik und Staging**

Leitsymptom des Mammakarzinoms ist der palpable Knoten in der Brust. Weitere Symptome, die bereits durch Inspektion und Palpation erkannt werden können, sind Vorwölbungen, Einziehungen (Plateauphänomen), *Peau d'orange* (Orangenhaut), Mamillenretraktion, einseitige, vor allem blutige, Sekretion der Mamille, Ekzeme, Ulzerationen und palpable Lymphknoten. Ergänzt wird die Diagnostik durch die Sonographie, die Mammographie, die Galaktographie bei Mamillensekretion und das Mamma-MRT. Goldstandard zur Früherkennung von Brustkrebs ist das in Deutschland zwischen 50 und 69 Jahren alle zwei Jahre durchgeführte Mammographiescreening, ergänzt durch eine ab dem 30. Lebensjahr durchgeführte manuelle Tastuntersuchung der Brust. Die endgültige Diagnosesicherung erfolgt durch eine Stanzbiopsie, alternativ auch durch stereotaktisch geführte Vakuumbiopsie (MIBB) oder die stereotaktisch geführte Exzisionsbiopsie (ABBI). Das entnommene Gewebe wird immunhistologisch untersucht auf die Expression von Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptoren (PR), HER2/neu-Status, den Ki-67-Wert (ein Proliferationsmarker), auch das

Grading (G) wird beurteilt. Um das Staging bei einem auffälligen Befund zu komplettieren und die TNM Klassifikation (BRIERLEY et al., 2017) festzulegen, wird ein Röntgenbild des Thorax, eine Computertomographie (CT) des Abdomens oder eine Sonografie der Leber und ein Skelettszintigramm durchgeführt.

### **2.1.6. Therapie**

Behandelt wird das Mammakarzinom durch die Kombination aus einer primär operativen (brusterhaltende Therapie oder radikale Mastektomie) und einer medikamentösen Therapie. Bei der operativen Therapie ist die brusterhaltende Variante in den Vordergrund gerückt, obligat in Kombination mit lokaler Bestrahlung der verbleibenden Brust. Die Sentinel-Lymphonodektomie beziehungsweise die axilläre Lymphonodektomie bei befallenem Sentinel-Lymphknoten gehören ebenfalls obligat zum Therapiekonzept. Zusätzlich gibt es die adjuvante systemische Therapie mit Zytostatika, endokrinen Medikamenten und monoklonalen Antikörpern, diese werden je nach Anwendungskriterien eingesetzt (Hormonrezeptorstatus und HER2/neu-Status). Nach der St.-Gallen-Konsensus-Konferenz (2011) wird das Mammakarzinom nach biologischen Kriterien und Therapieempfehlungen wie folgt eingeteilt: Hormonrezeptorpositive Karzinome werden unterteilt in niedrigproliferative Luminal A (z.B. mit Ki-67 <14%) und hochproliferative Luminal B (z.B. mit Ki-67 >14%) Karzinome (GNANT et al., 2011). Sowohl niedrig- als auch hochproliferative hormonrezeptorpositive Karzinome werden

mit endokriner Therapie (Tamoxifen, Aromataseinhibitoren, GnRH-Agonisten) behandelt, Karzinome vom Luminal B Typ zusätzlich mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie (CHT). HER2/neu positive Karzinome werden mit Trastuzumab und meist Pertuzumab behandelt und es kann eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Bei Triple-negativen Karzinomen (Basallike= ER, PR und HER2/neu negativ) wird eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Hauptsächlich verwendet werden hierbei Antrazykline (Doxorubicin, Epirubicin), Cyclophosphamid sowie Taxane (Paclitaxel, Docetaxel). Patientinnen mit positivem Nodalstatus, fraglicher Hormonempfindlichkeit und einem Alter unter 35 Jahren sollten grundsätzlich eine Chemotherapie erhalten. Metastasierte und palliative Patienten erhalten bei Hormonabhängigkeit des Tumors zunächst nur eine endokrine Therapie, in letzter Zeit eventuell in Kombination mit einem CDK 4/6-Inhibitor. Bei hohem Remissionsdruck kann gegebenenfalls eine Mono- oder Polychemotherapie oder Operation zum Therapiekonzept hinzugefügt werden.

## **2.2. Untersuchung der Körperzusammensetzung**

Übergewicht und Fettsucht (d.h. Body Mass Index  $>30\text{kg/m}^2$ ) spielen, besonders in den Industrienationen, eine immer größer werdende Rolle, auch in Bezug auf die Auswirkungen auf die Gesundheit der Einzelnen (WILLIAMS et al., 2015). Neben dem gesteigerten Angebot an kalorienhaltigen Nahrungsmitteln kommt die Bewegungsarmut als Ursache für das stetig zunehmende Übergewicht der Bevölkerung hinzu. Studien belegen, dass bei

übergewichtigen Frauen die Inzidenz an Mammakarzinomen erhöht ist (NEUHOUSER et al., 2015), auch kommt es zu einer erhöhten Rate an Rezidiven (HAYKOWSKY et al., 2017), zu einer Verminderung des rezidivfreien Intervalls und zu schlechteren Überlebenschancen (ARCE-SALINAS et al., 2014) (LIGIBEL, STRICKLER, 2013) (CHAN et al., 2014). Neben der Beobachtung, dass sich ein Überschuss an Fettgewebe negativ auf das Überleben und die Rezidivwahrscheinlichkeit bei Mammakarzinom auswirkt, konnten Rutten et al. beobachten, dass bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom ein Verlust von Muskelmasse während neoadjuvanter Chemotherapie mit einem verkürztem Gesamtüberleben einhergeht (RUTTEN et al., 2016). Auch für Patienten mit Pankreaskarzinom konnten Tan et al. ähnliche Beobachtungen machen. Sarkopenie (d.h. Mangel an Muskelmasse) bei übergewichtigen Patienten scheint hier ein negativ prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben zu sein (TAN et al., 2009).

### **2.2.1. Body Mass Index**

Verschiedene Parameter können erhoben werden, um die Körperzusammensetzung des Einzelnen zu erheben, die am häufigsten auch im klinischen Alltag verwendete Methode stellt der Body Mass Index (BMI) dar. Er wird berechnet mit der Formel  $\text{Gewicht}/\text{Körpergröße}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Dabei gilt man mit einem BMI  $<18,5$  als untergewichtig, von  $18,5$  bis  $24,9$  als normalgewichtig. Ab einem BMI von  $25,0$ - $29,9$  bezeichnet man den Patienten als übergewichtig im Stadium der Präadipositas. Zwischen  $30,0$  und  $34,9$  spricht man von



Adipositas Grad 1, bei einem Wert zwischen 35,0 und 39,9 von Adipositas Grad 2. Patienten mit einem BMI größer als 40 leiden an Adipositas Grad 3 oder auch Adipositas per magna (BONDKE PERSSON et al., 2014). Jedoch haben Studien ergeben, dass der BMI keine prognostische Rolle beim Mammakarzinom spielt (CECCHINI et al., 2016). Somit scheint der BMI als Maß für die Körperzusammensetzung allein nicht ausreichend, da beispielsweise sarkopenische Fettleibigkeit bei Patienten, die Muskelmasse verlieren und gleichzeitig an Fettgewebe zunehmen, durch alleinige Betrachtung des BMI maskiert bleiben kann. Aus diesem Grund haben zahlreiche andere Autoren wie Mitsiopoulos et al. beispielsweise beim Prostatakarzinom, aber auch bei anderen Tumoren bereits computertomographische Bilder als Quelle für exaktere Messungen der Körperzusammensetzung verwendet (MITSIOPOULOS et al., 1998) (TAN et al., 2009). Frühere Studien haben gezeigt, dass Sarkopenie, welche sich nicht nur durch den BMI allein feststellen lässt, bei Fettleibigkeit die Mortalität und Morbidität bei malignen und nichtmalignen Erkrankungen erhöht (PRADO et al., 2008) (HONDA et al., 2007).

### **2.2.2. Computertomographie**

Zur Feststellung der Fettgewebsverteilung im menschlichen Körper eignet sich verlässlich die Messung von viszeralem und subkutanem Fettgewebe mittels Computertomograph oder Magnetresonanztomographie (KODA et al., 2007). Die Computertomographie ist eine Schichtbilduntersuchung, bei der mittels

Röntgenstrahlen die Epidermis, die Dermis und die Subcutis durchstrahlt werden, danach die Schicht des subkutanen Fettgewebes, anschließend die Muskulatur. Mit Hilfe des CTs lässt sich auch das viszerale Fettgewebe quantifizieren. Die durch die Abschwächung der unterschiedlichen Gewebe entstehenden Graustufen auf dem Röntgenfilm werden mit Hilfe der Hounsfield-Einheiten (HE) beschrieben. Luft besitzt per definitionem -1000 Hounsfield-Einheiten, Wasser 0 Hounsfield-Einheiten und Knochen je nach Beschaffenheit 1000-1500 HE. Durch den Verrechnungsprozess ergeben sich jedoch mehr Graustufen als das menschliche Auge wahrnehmen kann, daher werden immer nur bestimmte Fenster, wie Knochen- oder Weichteilfenster betrachtet, wo die Graustufen auf einen geringeren Bereich von Hounsfield-Einheiten eingegrenzt werden und somit für das menschliche Auge erkennbar sind (Amboss MIAMED GmbH). Nach Tan et al. sollten die Kompartimente Skelettmuskelmasse, viszerales und subkutanes Fettgewebe auf Höhe von Lendenwirbelkörper 2 und 3 (LWK 2 bzw. 3) untersucht werden, um ein ausreichendes Bild über die Körperzusammensetzung eines Patienten zu erhalten (TAN et al., 2009).

### **2.3. Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

Aus diesen Überlegungen leitete sich für die vorliegende Arbeit die Fragestellung ab, wie sich die Körperzusammensetzung bei Mammakarzinompatientinnen im Verlauf der Therapie verändert und wie sich die Therapie auf die Körperzusammensetzung auswirkt. Eine weitere Fragestellung war dabei, wie sich die Körperzusammensetzung auf das Gesamtüberleben der Patientinnen auswirkt.

### **3. Patientenkollektiv und Methoden**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

Bei dieser Studie wurden Mammakarzinompatientinnen der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universität des Saarlandes, bei denen die Erstdiagnose Mammakarzinom in den Jahren 2012 bis einschließlich 2016 gestellt wurde, eingeschlossen. Dabei wurden alle Patientinnen in metastasierter Situation (M1 nach der TNM Klassifikation (BRIERLEY et al., 2017)) primär für die Studie untersucht. Von diesen 98 Patientinnen wurden sämtliche elektronische Patientenakten gesichtet und das Geburtsdatum, das Erstdiagnosedatum, gegebenenfalls das Sterbedatum, beziehungsweise das Datum der letzten Beobachtung, die TNM-Klassifikation, die Histologie, der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, der HER2/neu Status, die medikamentöse und sonstige Therapie (OP und Radiatio), das Staging, die Metastasenlokalisierung und die Seite der betroffenen Brust erfasst (Anhang Tabelle 1). Auch dokumentiert wurden die verschiedenen Zeitpunkte, an denen ein Staging CT mit inkludiertem CT Abdomen durchgeführt wurde, sowie das Gewicht, die Größe und der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status der Patientinnen zu den Zeitpunkten der jeweiligen CTs. Mit den jeweiligen Werten von Größe und Gewicht wurden zu den Zeitpunkten der CT-Untersuchungen die BMI Werte mit der Formel  $BMI = \text{Gewicht (kg)} / \text{Größe}^2 (\text{m}^2)$  berechnet. Die Patientennamen wurden zensiert und stattdessen wurde zur besseren Zuordnung der zusammengehörenden Daten eine vierstellige klinikinterne Patienten Identifikationsnummer (ID) verwendet. Bei der Einteilung

der Histologie wurde zusammenfassend die Gruppierung invasiv duktal versus nicht-invasiv duktal verwendet. Nicht-invasiv duktal fasste die Gruppe von invasiv lobulären, muzinösen, inflammatorischen, tubulolobulären und exulzerierten Karzinomen zusammen. Beim Grading erfolgte die Einteilung in die Gruppen „niedrig“ (G1 und 2) und „hoch“ (G3) (E.-F. Solomayer, persönliche Mitteilung). Falls Karzinome beidseits mit unterschiedlichem Grading vorlagen, wurde stets der höhere Wert verwendet. Bei der Klassifizierung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren wurde ein IRS-Wert von 0 als negativ gewertet, ein IRS-Wert von 1 und 2 als fraglich positiv und größer/gleich 3 als positiv (E.-F. Solomayer, persönliche Mitteilung). Falls bei beidseitigen Karzinomen (beide Mammae betreffend) ein Östrogen- oder Progesteronrezeptor positives und ein negatives Karzinom vorlagen, wurde stets der Wert „negativ“ verwendet. Ein HER2/neu Score von 0 und 1+ wurde als negativ gewertet, bei einem HER2/neu Score von 2+ wurde das dann durchgeführte Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) Ergebnis berücksichtigt (positiv beziehungsweise negativ) und bei einem HER2/neu Score von 3+ wurde von einem positiven Wert ausgegangen. Falls zwei Karzinome mit unterschiedlichen HER2/neu Werten vorhanden waren, verwendete ich stets die Bezeichnung „positiv“. Die Ki67 Werte wurden in drei Gruppen unterteilt: Von 0-15% spreche ich im Folgenden von „low“, von 15-20% von „intermediate“ und von 20-100% von high. Bei beidseitigen Karzinomen mit verschiedenen Werten wurde stets der höchste Ki67 Wert verwendet. Auch bei der TNM Klassifikation wurden Gruppen zusammengefasst: Ein Nodalstatus von 0 und 1 wurde als „niedrig“ klassifiziert, ein Nodalstatus von 2 oder 3 als „hoch“. Generell wurde bei beidseitig vorliegenden Karzinomen stets der höhere T (Tumorgröße) und N (Nodalstatus) Wert verwendet. Des Weiteren wurde die Lokalisation der

Metastasen erfasst und es wurde eine Untergliederung in ossär, viszeral, pulmonal, Zentralnervensystem (ZNS), Haut und Lymphknoten, Schilddrüse, Nebenniere und Ovar vorgenommen. Sämtliche Daten wurden im Anhang in Tabelle 2 dokumentiert.

## **3.2. Einschlusskriterien**

### **3.2.1. Einschlusskriterien**

Als Einschlusskriterien für die Aufnahme in die retrospektive Studie wurden folgende Bedingungen festgelegt: Die Patienten waren weiblich und an Mammakarzinom erkrankt, bei den Betroffenen lag ein Tumorstadium von T1-T4 vor, ein Nodalstatus von N0-N3, ein Grading von G1-3 und das Mammakarzinom war bereits im Stadium M1. Des Weiteren mussten die Patientinnen über 18 Jahre alt sein und es musste mindestens eine CT-Untersuchung des Abdomens vorliegen. Bei Patientinnen mit mehr als zwei CT-Untersuchungen des Abdomens galt zudem als Einschlusskriterium die eindeutige Zuordnung zur Therapiegruppe „Chemotherapie“ oder „endokrine Therapie“.

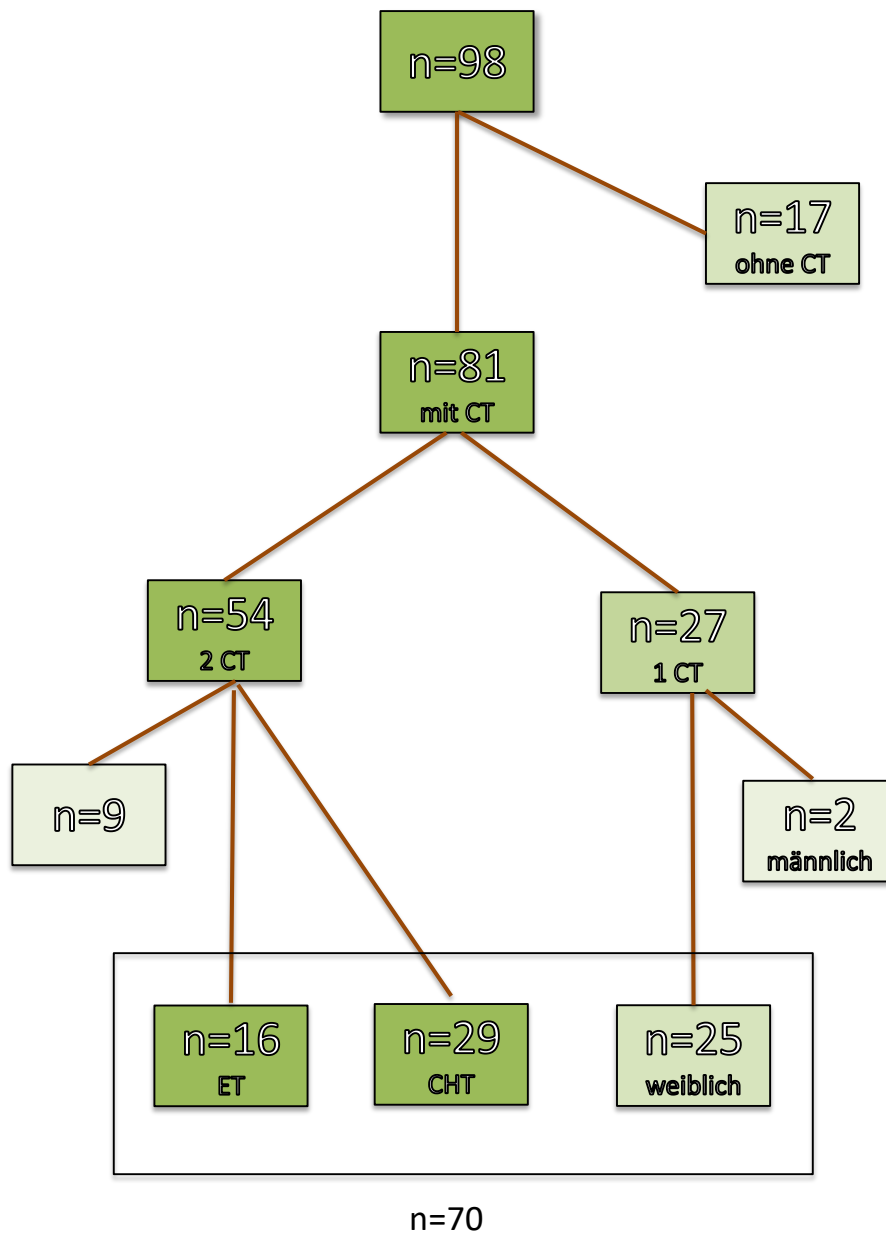
### **3.2.2. Ausschlusskriterien**

Als Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie wurden ein Alter unter 18 Jahren, das Vorliegen von nicht die Brust betreffenden Zweitmalignomen, kein Vorliegen einer CT-Untersuchung und männliches Geschlecht festgelegt. Bei den Patientinnen mit mindestens zwei CT-Untersuchungen des Abdomens wurde zudem als Ausschlusskriterium eine uneinheitliche Therapieform, die weder als Chemotherapie noch als endokrine Therapie bezeichnet werden konnte, verwendet.

### **3.2.3. Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien auf das Patientenkollektiv**

Von den anfangs 98 Patientinnen erfüllten diejenigen Frauen die weiteren Einschlusskriterien, bei denen mindestens zwei CT Abdomen Untersuchungen in der Dokumentation im SAP (Medizinisches Modul ISH in Version 6.17 Patchlevel 24, Walldorf) der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universität des Saarlandes erfasst waren. Hierbei hatten zunächst 54 Patientinnen mindestens zwei CT des Abdomen (Abbildung 3). Bei 17 Patientinnen konnte keine Dokumentation einer CT-Untersuchung im System aufgefunden werden, diese wurden in die Auswertung nicht mit einbezogen. Nach Ausschluss von zwei Patientinnen mit nicht die Brust betreffenden Zweitmalignomen, drei Patientinnen mit nicht in die unten beschriebenen Gruppen passenden Therapien und vier Patienten bei denen trotz Dokumentation das CT-Bild nicht im SAP System zu finden war, blieben 45 Patientinnen mit mindestens zwei CT des Abdomen übrig. Auch die Patienten bei denen nur ein CT des Abdomen vorhanden war, wurden eingeschlossen. Diese waren zusätzlich nochmals 27 Patienten. Zwei Patienten waren dabei männlich und wurden auf Grund der von Natur aus zu erwartenden verschiedenen Zusammensetzung der Muskel- und Fettmasse ausgeschlossen. Somit wurden insgesamt 70 Patientinnen in die vorliegende Studie eingeschlossen.





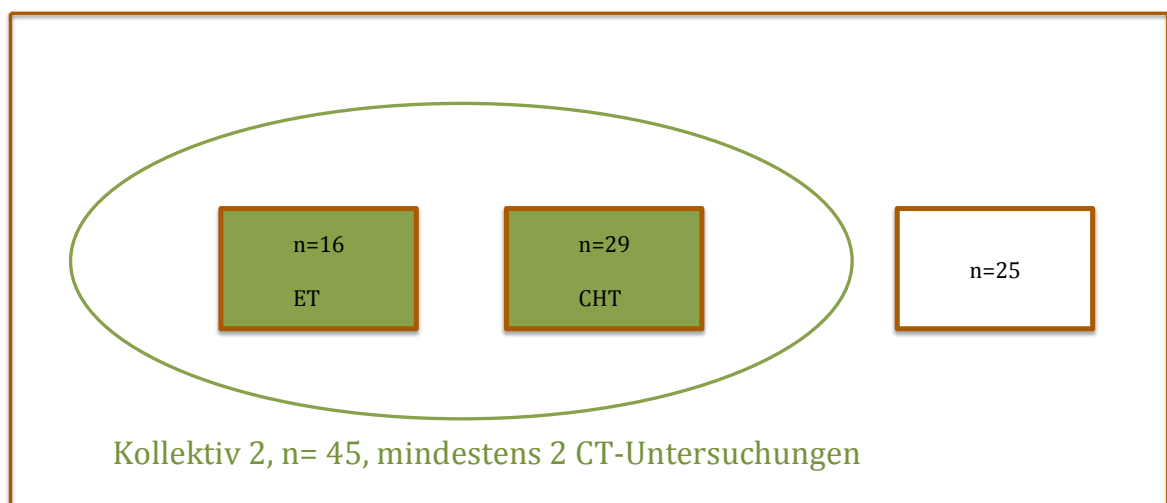
**Abbildung 3. Patientenkollektiv.** 98 Patienten wurden nach der Anzahl der vorhandenen CTs eingeteilt, die 54 Patientinnen mit mindestens 2 CTs wurden nach Therapie unterteilt. 9 Patientinnen erhielten eine Therapie, die sich keiner der beiden Gruppen zuordnen lies. CT= Computertomographie Bild; CHT= Chemotherapie; ET= endokrine Therapie

### **3.3. Kollektivbildung und Unterteilung in Gruppen**

Die 70 eingeschlossenen Patientinnen wurden in zwei Kollektive unterteilt (Abbildung 4). Kollektiv 1 umschloss alle 70 Patientinnen. Diese wurden auf epidemiologische Daten (siehe 3.1.), Gesamtüberleben und die Korrelation zwischen Muskelmasse, viszeralem und subkutanem Fettgewebe und histopathologischen Daten (4.21. - 4.23.) hin untersucht. Kollektiv 2 schloss die 45 Patientinnen mit mindestens zwei CT-Untersuchungen des Abdomen ein und wurde zusätzlich auf den Verlauf der Körperzusammensetzung im Beobachtungszeitraum (4.3. - 4.15.) hin ausgewertet.

Die Patientinnen mit mindestens zwei CT-Untersuchungen des Abdomen wurden anhand ihrer medikamentösen Therapie im Beobachtungszeitraum in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe hatte nach dem „© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Mammakarzinom| Version 4.0 | Dezember 2017“ endokrine Therapie (ET) erhalten, die andere Gruppe nach der gleichen Leitlinie Chemotherapie (CHT) (Leitlinie Mammakarzinom Version 4.0, 2017). In der Gruppe der endokrin therapierten Frauen erhielten 14 Frauen Letrozol, bei zwei Frauen aus dieser Gruppe wurde die Medikation im Verlauf auf Exemestan umgestellt, bei einer Patientin wurde von Letrozol im Verlauf auf Fulvestrant gewechselt und bei einer Patientin auf Anastrozol. Zwei Frauen wurden komplett mit Tamoxifen behandelt. In der Chemotherapie-Gruppe nahmen elf Frauen an der PerUse Studie teil (in der PerUse Studie erhalten Patientinnen Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel, nabPaclitaxel oder Paclitaxel) (Clinical Trials, U.S. National Library of Medicine) bei zwei davon wurde auf Kadcylla umgestellt. 15 Frauen der Chemotherapiegruppe erhielten Taxol oder Paclitaxel weekly, drei Frauen

wurden mit Epirubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von Docetaxel therapiert. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden alle endokrinen Therapievarianten zu einer großen Gruppe (16 Patientinnen) zusammengefasst und einer großen Gruppe mit den erwähnten Chemotherapeutika gegenübergestellt (29 Patientinnen). Wichtig war hierbei, dass die Patientinnen mit endokriner Therapie nicht auch noch zuvor Chemotherapie erhalten hatten. Patientinnen bei denen dies der Fall war, wurden stattdessen, falls es zu den Zeitpunkten der CT Untersuchungen passte, zur Chemotherapie-Gruppe hinzugefügt. Falls Patientinnen endokrine Therapie und Chemotherapie simultan erhalten hatten, wurden sie ebenfalls zur Chemotherapie-Gruppe hinzugefügt. Auch berücksichtigt wurde hierbei wieder eine eventuell durchgeführte Chemotherapie bei bestehendem Zweitmalignom. Zur osteoprotektiven Therapie erhielten alle Patientinnen im Verlauf über unterschiedliche Zeiträume das Medikament xGeva (Wirkstoff Denosumab).

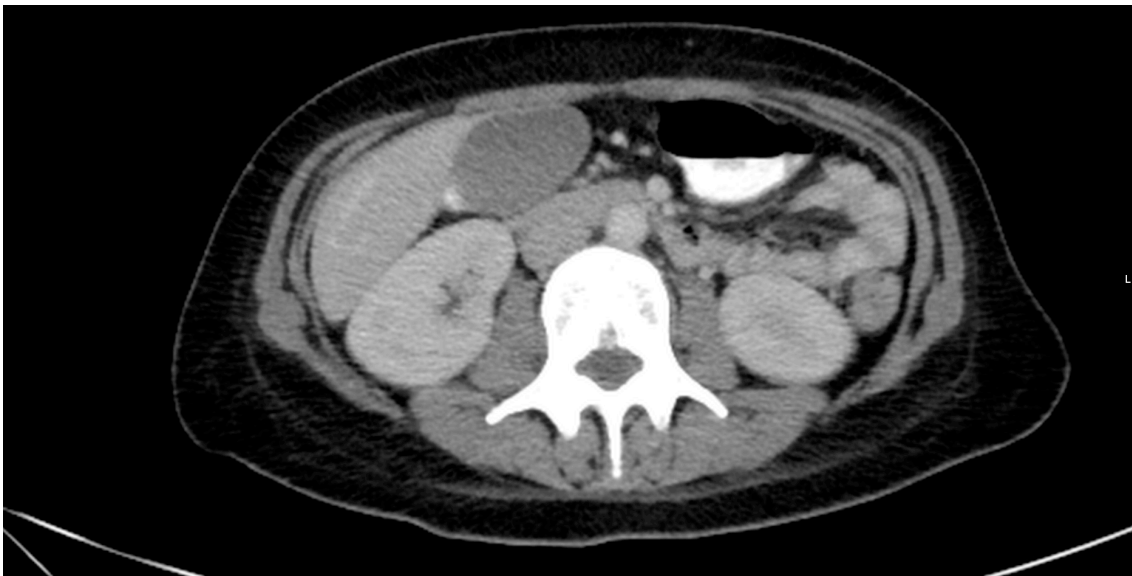


Kollektiv 1, n=70, mindestens 1 CT-Untersuchung

**Abbildung 4. Kollektivbildung**

### **3.4. CT-Messungen**

Im nächsten Schritt wurden die CT-Bilder der Patientinnen in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikum des Saarlandes (Leitung: Professor Dr. Arno Bücken) vermessen (Abbildungen 5 bis 7). Mit Hilfe der Zeitpunkte, an denen eine CT-Untersuchung durchgeführt wurde, wurden mit dem SAP die entsprechenden CT-Bilder in das OsiriX (aycan Digitalsysteme, Pro Version 2.04.000; Rochester) Programm geladen. Mit dem OsiriX Programm wurden anschließend die Messungen durchgeführt (ROSSET et al. (2004)). Durch die Verwendung der bereits vorhandenen CT-Untersuchungen für die Messungen wurden die Patientinnen zu keinem Zeitpunkt zusätzlicher Strahlenbelastung ausgesetzt.

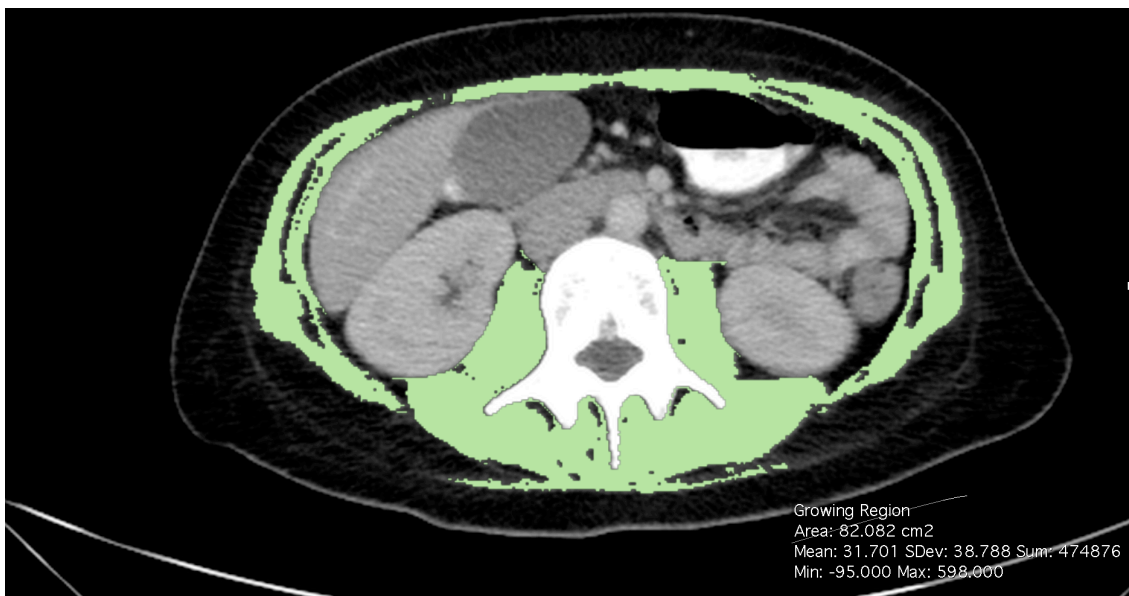


**Abbildung 5. CT Bild auf Höhe von LWK 3.**

Die Funktionsweise des OsiriX Programmes und die Handhabung der Messung wurde mir von dem in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikum des Saarlandes tätigen Oberarzt Herrn Dr.

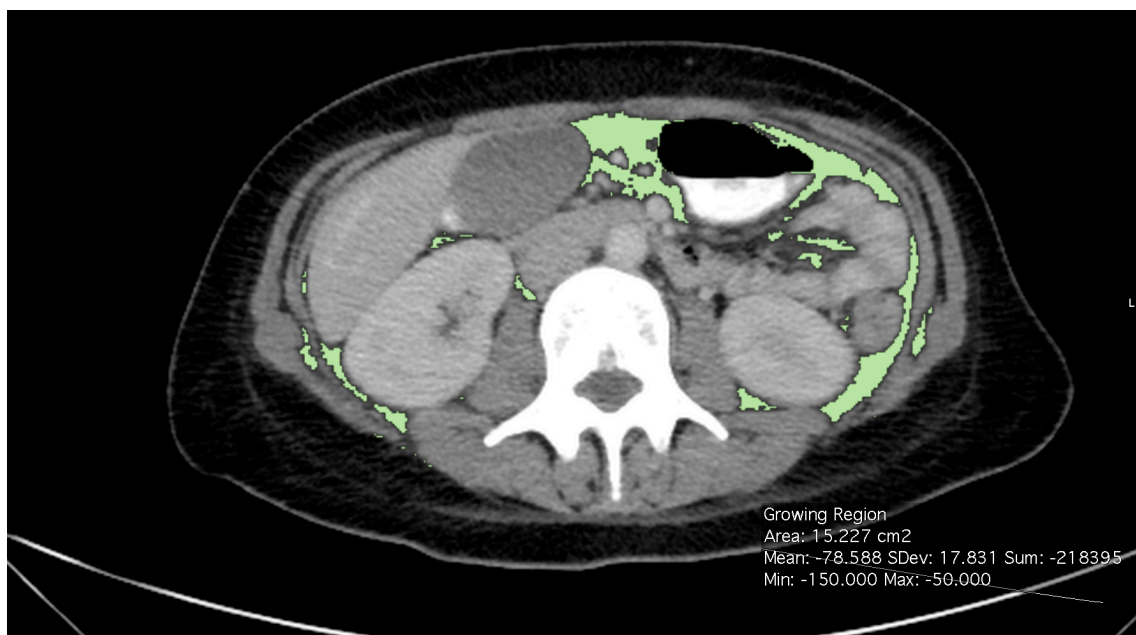
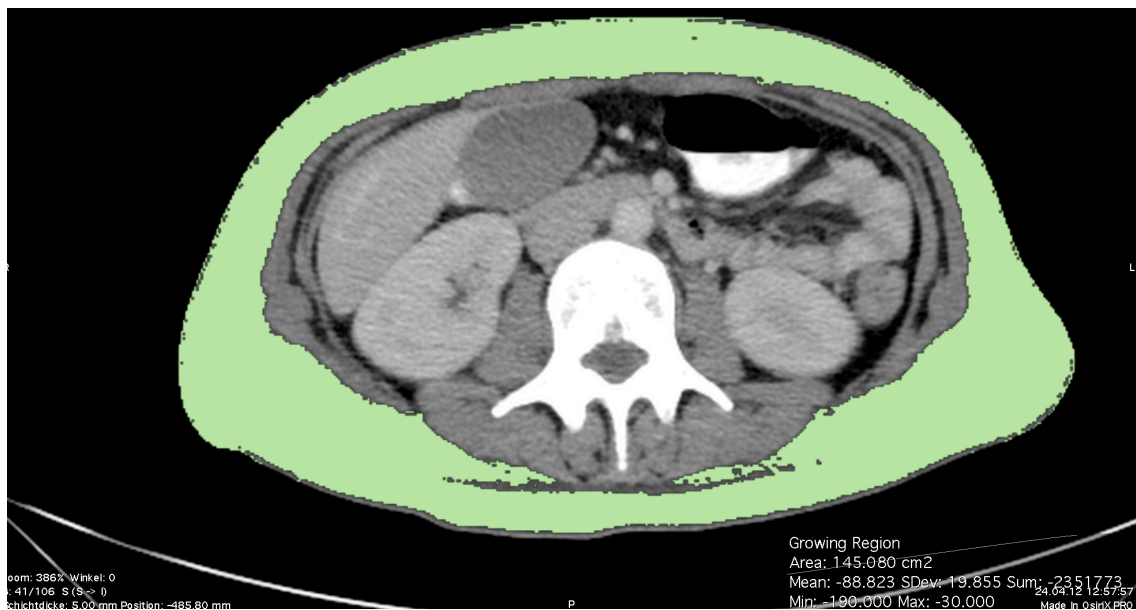
Stroeder demonstriert und unter seiner und Frau Dr. Brauns (Assistenzärztin in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universität des Saarlandes, ehemals Assistenzärztin in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität des Saarlandes) Supervision angelernt. Nach intensiver Einarbeitung in das Procedere wurden sämtliche Messungen von mir selbst durchgeführt. Nach Tan et al. wurden die Messungen durchgeführt (TAN et al., 2009): Dabei wurden von den CT-Untersuchungen des Abdomen je das Schnittbild in der Transversalebene auf Höhe von Lendenwirbelkörper 3, bei dem man beide Processus transversi als erstes klar erkennen konnte, verwendet und das Schnittbild eine Ebene (entspricht 5 mm) tiefer. Mit Hilfe von OsiriX, welches durch Eingabe der Hounsfield-Einheiten (Hounsfield Units, HU) Grenzen erlaubt das entsprechende Gewebe zu markieren, wurden Skelettmuskel, viszerales und subkutanes Fettgewebe erfasst. Skelettmuskel stellt sich laut Tan et al. zwischen HU -29 bis +150 dar, viszerales Fettgewebe zwischen HU -150 und -50 und subkutanes Fettgewebe zwischen HU -190 bis -30 dar, diese Grenzen wurden von uns übernommen. Dafür wurde in der Spalte „ROI“ auf „Grow Region“ geklickt und anschließend die gewünschten HU Werte in die dafür vorgesehenen Felder eingetragen und bestätigt. Das Computerprogramm OsiriX markierte nach Eingabe der HU Grenzen automatisch sämtliche in der Hounsfield Fensterung liegende Gewebe im Schnittbild. Teilweise wurden dadurch aber nicht nur Muskulatur beziehungsweise Fett, sondern auch andere Gewebe, die im Bereich der entsprechenden Hounsfield Fensterung liegen, markiert. Sämtliches Gewebe, welches im Bild nicht Muskelgewebe (beziehungsweise bei der anderen Fensterung subkutanem oder viszeralem Fett) entsprach, wurde von mir durch „radieren“ mit dem dafür vorgesehenen

„Pinsel“ im Programm herausgelöscht. OsiriX berechnete durch Addition der Anzahl der Pixel und Multiplikation mit der Größe der Pixeloberfläche Messwerte in Quadratzentimeter, folglich somit die Fläche der Muskulatur beziehungsweise des viszeralen und subkutanen Fettgewebes im Schnittbild. Nach dem Messen des Muskels auf Höhe von Lendenwirbelkörper 3 wurde das dabei entstandene Bild herausgelöscht, indem man in der Spalte „ROI“ auf „Verwaltung“ und „löschen“ klicken musste. Anschließend wurde der Vorgang eine Schicht tiefer auch mit der gleichen Fensterung für Muskel wiederholt.



**Abbildung 6. Illustration der Bestimmung der Muskelmasse auf Höhe von LWK 3.**

Nach Abschluss der Messung der Muskulatur wurden die Messungen auch für viszerales und subkutanes Fettgewebe auf Höhe von Lendenwirbelkörper drei und eine Schicht (Schichtdicke= 5 mm) darunter wiederholt. Die Werte wurden im Anhang in die Tabellen 3 und 4 eingetragen.



**Abbildung 7. Illustration der Bestimmung der subkutanen (oben) und viszeralen Fettgewebes (unten) auf Höhe von LWK 3.**

### **3.5. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung und deren graphische Darstellung (Abbildung 8-25) erfolgte durch den Statistiker Herrn Priv.-Doz. Dr. C. Gerlinger. Alle verfügbaren Daten wurden deskriptiv analysiert, wobei absolute und relative Häufigkeiten für kategoriale Variablen und Mittelwerte und Standardabweichungen für kontinuierliche Variablen verwendet wurden. Der Einfluss der Zeit auf die Zielvariablen BMI, Muskelmasse, viszerales Fettgewebe und subkutanes Fettgewebe wurden mittels linearer Regressionsanalyse bestimmt. Der Einfluss der Zeit und Behandlungsart (CHT versus ET) auf die Zielvariablen wurde mittels Kovarianzanalyse mit dem Faktor Behandlungsart (CHT versus ET) und der Kovariablen Zeit erfasst. Wie für experimentelle Analysen üblich, wurde hier ein Signifikanzniveau  $\alpha$  von 5% verwendet. Es wurde, wie für explorative Analysen üblich, hier keine Korrektur des Signifikanzniveaus für multiples Testen vorgenommen. Sämtliche statistischen Analysen wurden mit der SAS Software Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs

Bei den folgenden Messungen wurden die im Rahmen des Stagings durchgeführten CT-Abdomen-Untersuchungen von metastasierten Mammakarzinompatientinnen der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universität des Saarlandes mit Erstdiagnose des Karzinoms von Januar 2012 bis Dezember 2016 untersucht.

Wie in Abbildung 3 dargestellt, wurde die Anzahl der auswertbaren Patienten von ursprünglich 98 auf 70 (Kollektiv 1) reduziert, da bei den restlichen Patienten weniger als eine CT-Untersuchung vorhanden war (n=17), die Patienten männlich waren (n=2) oder eine andere Therapieart, teilweise auch bei nicht die Brust betreffendem Zweitmalignom, durchgeführt wurde (n=9). Wie in 3.1. beschrieben wurden folgende demographische Daten der Patientinnen erfasst und in Tabelle 1 zusammengefasst: Von den 45 Patienten mit mindestens zwei CT-Untersuchungen des Abdomen (Kollektiv 2) erhielten 29 Frauen Chemotherapie, nach den wie in 3.3. beschriebenen Therapieprotokollen, 16 Frauen erhielten nur endokrine Therapie. Dies entspricht 64,44% bei der Gruppe an Patienten, die Chemotherapie erhielten versus 35,56 % bei der Gruppe an Frauen, die endokrin therapiert wurden. Die 25 Patientinnen (Abbildung 3), bei denen nur eine CT-Untersuchung des Abdomen vorhanden war, wurden nicht nach Therapiegruppen unterteilt. Von den insgesamt 70 Patienten mit ausgewerteten CTs hatten insgesamt neun einen Tumor in beiden Mammae (entspricht 12,86%), bei 31 Patienten befand

sich der Tumor in der rechten Mamma (entspricht 44,29%), bei 30 Patienten befand sich der Tumor in der linken Mamma (entspricht 42,86%). In diesem Patientenkollektiv (n=70) zeigten sieben (=10,00%) ein T-Stadium von 1, 29 Frauen (= 41,40%) ein T2 Level, mit 11,40% acht Frauen ein T3 Stadium und mit 35,70% 25 Frauen ein T4 Stadium. Bei einer Patientin (Patienten ID 222) war keine Histologie vorhanden, da der untersuchende Gynäkologe nicht ausfindig gemacht werden konnte. Die Quantifizierung des Nodal-Status ergab 45 Patienten mit einem niedrigen Nodalstatus (N=0 oder N=1), was 64,29% entspricht. Dabei lag bei 16 Patienten ein Nodalstatus von N=0 vor, was 22,85% entspricht, bei 29 Patienten lag der Nodalstatus N=1 vor, was 41,40% entspricht. 24 Patienten (=34,29%) zeigten einen hohen Nodalstatus (N= 2 oder N=3). Davon zeigten 16 Patienten (=22,90%) einen N=2 Befund, acht Patienten (=11,40%) einen N=3 Befund. Aufgrund der fehlenden Histologie konnte bei der Patientin mit der ID 222 auch hier keine Angabe zum Nodalstatus erfolgen. 69 Patientinnen waren M1 (entspricht 98,57%), eine Patientin (Patienten ID 879) stellte sich im Nachhinein doch als M0 heraus, da der Verdacht auf Lebermetastasen in der ersten und einzig vorhandenen CT-Untersuchung nicht bestätigt werden konnte. 53 Patientinnen hatten ein invasiv duktales Karzinom (=75,71%), 16 zeigten ein Karzinom, welches nicht-invasiv duktal war (=22,86%). Für eine der 70 Patientinnen war keine Histologie im SAP System zu finden. Bei den nicht invasiv duktales Karzinomen lag einmal ein exulceriertes Karzinom vor (=1,43%), zwei Patienten waren an einem inflammatorischen Karzinom erkrankt (=2,86%), zehn Patienten zeigten ein invasiv lobuläres Karzinom (=14,29%), zweimal lag ein muzinöses Karzinom vor (=2,86%) und ein Patient litt an einem tubulolobulären Mammakarzinom (=1,43%).

Beim Grading lagen für drei Patientinnen keine Angaben vor, 48 (=68,57%) Frauen hatten ein niedriges Grading (G1 oder G2). Dabei beobachteten wir bei drei Patientinnen (=4,29%) ein Grading von G=1 und bei 45 Patientinnen (=64,29%) ein Grading von G=2. 19 Frauen zeigten hohes Grading (= G3). Dies entspricht 27,14%. Auch der Hormonrezeptorstatus wurde untersucht: Von den 70 Patientinnen waren 67 (=95,71%) Östrogenrezeptor-positiv, zwei (2,86%) präsentierten Östrogenrezeptor-negative Karzinome. Für den Progesteronrezeptorstatus galt folgendes: zehn (=14,29%) Frauen hatten ein fraglich positives Ergebnis, bei 18 lautete der Befund Progesteronrezeptor-negativ (=25,71%). 41 Patientinnen wiesen einen positiven PR-Befund auf (=58,57%). Für eine Patientin lagen für die beiden Hormonrezeptoren, ebenso wie für die beiden nachfolgend beschriebenen Marker (HER2/neu, Ki67) keine Angabe im System vor. Beim Wachstumsfaktor Rezeptor HER2/neu waren die Befunde für 56 Frauen negativ (=80,00%) und für 13 Frauen positiv (=18,57%). Beim Proliferationsmarker Ki67 stellten sich die Befunde folgendermaßen dar: 26 Patientinnen hatten einen niedrigen Wert (=37,14%), 15 Patientinnen einen intermediären (=21,43%) und 23 Patientinnen einen hohen Wert (=32,86%). Bei sechs Patientinnen waren keine Angaben zum Ki67 Wert im System vorhanden. Die Einteilung in niedrig, intermediär und hoch erfolgte dabei wie in 3.1. beschrieben. Von den 70 Frauen hatten sieben einen kontralateralen Primärtumor (=10,00%), 63 nicht (=90,00%).

Bei der Lokalisation der Metastasen fanden sich bei 57 Patientinnen (=81,43%) ossäre Metastasen, bei 38 Patientinnen (=54,29%) pulmonale Metastasen und bei sechs Patientinnen lagen Metastasen im ZNS vor (=8,57%). Bei 27 Frauen (=38,57%) beobachteten wir viszerale Metastasen, 18 Frauen (=25,71%) litten an Metastasen der Haut oder der Lymphknoten, eine

Patientin (=1,43%) zeigte Metastasen der Schilddrüse, bei zwei Patientinnen (=2,86%) fanden sich Metastasen in den Nebennieren. Eine Patientin hatte zudem Metastasen im Ovar (=1,43%).

Der Mittelwert der Zeitpunkte der ersten CT-Untersuchung (Kollektiv 1) betrug 0,448 Monate ( $\pm$  2,762 Monate) nach Erstdiagnose, der Mittelwert der Zeitpunkte der zweiten CT-Untersuchung (Kollektiv 2) lag im Durchschnitt bei 7,861 Monaten ( $\pm$  7,190 Monate). Die Zeitpunkte der dritten CT-Untersuchung (33 CT-Untersuchungen) betrugen im Mittel 15,54 Monate nach Erstdiagnose ( $\pm$  7,117 Monate), die vierte CT-Untersuchung (3 CT-Untersuchungen) wurde im Mittel 35,61 Monate ( $\pm$  13,72 Monate) nach der Erstdiagnose durchgeführt (Tabelle 2).

**Tabelle 1. Epidemiologische Daten.** 2 folgende Seiten. ER, Östrogenrezeptor; PR, Progesteronrezeptor. 1CT, Patienten, bei denen lediglich eine CT - Untersuchung vorlag. SD, Standardabweichung.

	CHT (n=29)	ET (n=16)	CHT+ET (n=45)	1 CT (n=25)	Gesamt (n=70)
<b>Demographie</b>					
Alter [Jahre] im Mittel (SD)	55,7 (14,10)	71,3 (9,80)	61,3 (12,57)	66,1 (13,60)	63,0 (13,37)
Gewicht [kg] im Mittel (SD)	73,6 (17,40)	76,1 (16,10)	74,5 (16,94)	77,2 (21,50)	75,5 (20,90)
Größe [m] im Mittel (SD)	1,6 (0,07)	1,6 (0,04)	1,6 (0,06)	1,65 (0,06)	1,6 (0,06)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 (6,20)	29,1 (6,20)	28,0 (6,20)	28,3 (7,46)	28,1 (6,65)
<b>Stadium der Erkrankung</b>					
Unilateral n (%)	23 (79,31)	16 (100,00)	39 (86,67)	22 (88,00)	61 (87,14)
Bilateral n (%)	6 (20,69)	0 (0,00)	6 (13,33)	3 (12,00)	9 (12,86)
<b>Tumorgroße</b>					
T1 n (%)	1 (3,45)	1 (6,25)	2 (4,44)	5 (20,00)	7 (10,00)
T2 n (%)	11 (37,93)	7 (43,75)	18 (40,00)	11 (44,00)	29 (41,40)
T3 n (%)	4 (13,79)	2 (12,50)	6 (13,33)	2 (8,00)	8 (11,40)
T4 n (%)	12 (41,38)	6 (37,50)	18 (40,00)	7 (28,00)	25 (35,70)
Unbekannt n (%)	1 (3,45)	0 (0,00)	1 (2,22)	0 (0,00)	1 (0,01)
<b>Nodalstatus</b>					
N0 n (%)	5 (17,24)	2 (12,50)	7 (15,56)	9 (36,00)	16 (22,85)
N1 n (%)	11 (37,93)	7 (43,75)	18 (40,00)	11 (44,00)	29 (41,40)
N2 n (%)	8 (27,59)	4 (25,00)	12 (26,67)	4 (16,00)	16 (22,90)
N3 n (%)	4 (13,79)	3 (18,75)	7 (15,56)	1 (4,00)	8 (11,40)
Unbekannt n (%)	1 (3,45)	0 (0,00)	1 (2,22)	0 (0,00)	1 (1,43)
<b>Metastasen</b>					
M0 n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (4,00)	1 (1,43)
M1 n (%)	29 (100,00)	16 (100,00)	45 (100,00)	24 (96,00)	69 (98,57)
<b>Metastasenlokalisation</b>					
Ossär n (%)	22 (75,86)	16 (100,00)	38 (84,44)	19 (76,00)	57 (81,43)
Viszeral n (%)	13 (44,83)	4 (25,00)	7 (15,56)	10 (40,00)	27 (38,57)
Pulmonal n (%)	17 (58,62)	9 (56,25)	26 (57,78)	12 (48,00)	38 (54,29)
ZNS n (%)	3 (10,34)	0 (0,00)	3 (6,67)	3 (12,00)	6 (8,57)
Haut + Lymphknoten n (%)	8 (27,59)	4 (25,00)	12 (26,67)	6 (24,00)	18 (25,71)
Nebenniere n (%)	1 (3,45)	1 (6,25)	2 (4,44)	0 (0,00)	2 (2,86)
Ovar n (%)	1 (3,45)	0 (0,00)	1 (2,22)	0 (0,00)	1 (1,43)

<b>Tumorpathologie</b>						
Invasiv ductal n (%)	25 (86,20)	9 (56,25)	34 (75,56)	19 (76,00)	53 (75,71)	
Invasiv lobulär n (%)	2 (6,90)	4 (25,00)	6 (13,33)	4 (16,00)	10 (14,29)	
Inflamatorisch n (%)	1 (3,45)	0 (0,00)	1 (2,22)	2 (8,00)	3 (4,29)	
Mucinös n (%)	1 (3,45)	1 (6,25)	2 (4,44)	0 (0,00)	2 (2,86)	
Tubulolobulär n (%)	0 (0,00)	1 (6,25)	1 (2,22)	0 (0,00)	1 (1,43)	
Unbekannt n (%)	0 (0,00)	1 (6,25)	1 (2,22)	0 (0,00)	1 (1,43)	
<b>Grading</b>						
G1 n (%)	1 (3,45)	0 (0,00)	1 (2,22)	2 (8,00)	3 (4,29)	
G2 n (%)	16 (55,17)	11 (68,75)	27 (60,00)	18 (72,00)	45 (64,29)	
G3 n (%)	11 (37,93)	4 (25,00)	15 (33,33)	4 (16,00)	19 (27,14)	
Unbekannt n (%)	1 (3,45)	1 (6,25)	2 (4,44)	1 (4,00)	3 (4,29)	
<b>Rezeptorstatus</b>						
ER positiv n (%)	27 (93,10)	16 (100,00)	43 (95,56)	24 (96,00)	67 (95,71)	
ER negativ n (%)	2 (6,90)	0 (0,00)	2 (4,44)	0 (0,00)	2 (2,86)	
ER unbekannt n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (4,00)	1 (1,43)	
PR positiv n (%)	16 (55,17)	8 (50,00)	24 (53,33)	17 (68,00)	41 (58,57)	
PR negativ n (%)	10 (34,48)	4 (25,00)	14 (31,11)	4 (16,00)	18 (25,71)	
PR fraglich positiv n (%)	3 (10,34)	4 (25,00)	7 (15,56)	3 (12,00)	10 (14,29)	
PR unbekannt n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (4,00)	1 (1,43)	
HER2/neu positiv n (%)	12 (41,38)	0 (0,00)	12 (26,67)	1 (4,00)	13 (18,57)	
HER2/neu negativ n (%)	17 (58,62)	16 (100,00)	33 (73,33)	23 (92,00)	56 (80,00)	
HER2/neu unbekannt n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (4,00)	1 (1,43)	
<b>Ki67 Status</b>						
≤ 15% n (%)	9 (31,03)	6 (37,50)	15 (33,33)	11 (44,00)	26 (37,14)	
> 15% - 20% n (%)	5 (17,24)	5 (31,25)	10 (22,22)	5 (20,00)	15 (21,43)	
>20% n (%)	13 (44,83)	4 (25,00)	17 (37,78)	6 (24,00)	23 (32,86)	
Unbekannt n (%)	2 (6,90)	1 (6,25)	3 (6,67)	3 (12,00)	6 (8,57)	

## **4.2. Charakterisierung des Patientenkollektivs in**

### **Abhängigkeit von der Therapie**

Bei Betrachtung der Patienten mit mindestens zwei CT-Untersuchungen des Abdomen (Kollektiv 2), aufgeschlüsselt nach Therapieart, erhielten wir folgende Ergebnisse: Von den 29 Patienten aus der Chemotherapiegruppe hatten sechs einen Tumor in beiden Mammae (=20,69%), neun Frauen litten an einem Tumor in der linken Mamma (=31,03%) und 14 Frauen an einem Tumor in der rechten Mamma (=48,28%). Von den 16 endokrin therapierten Frauen hatten zehn den Tumor in der linken Mamma (=62,50%), sechs Frauen hatten den Tumor in der rechten Mamma (=37,50%). Keine der endokrin therapierten Frauen zeigte ein beide Mammae betreffendes Karzinom.

Bei der Erfassung des T-Stadiums zeigte sich bei einer Patientin (=3,45%) der 29 mit Chemotherapie behandelten Frauen ein T1 Stadium, bei elf Frauen (=37,93%) ein T2 Stadium, bei vier Patientinnen (=13,79%) ein T3 Stadium und bei 12 Frauen (=41,38%) ein T4 Stadium (Tabelle 1). Bei einer Patientin fehlte die Dokumentation des T-Stadiums im System. In der Gruppe der endokrin therapierten Frauen zeigte sich folgende Verteilung: Eine Patientin (=6,25%) zeigte ein T1 Stadium, sieben Patientinnen (=43,75%) ein T2 Stadium, zwei Patientinnen (=12,50%) ein T3 Stadium und sechs Patientinnen (=37,50%) ein T4 Stadium.

Bei der Quantifizierung des Nodalstatus hatten in der CHT-Gruppe fünf Frauen (=17,24%) ein nodalnegatives Karzinom (N=0). Elf Frauen (=37,93%) waren in der CHT-Gruppe im N1 Stadium, acht Frauen (=27,59%) im N2 Stadium und vier Frauen (=13,79%) im N3 Stadium. Bei der bereits in 4.1. erwähnten Patientin war keine Dokumentation im SAP zu finden. In der ET-

Gruppe waren zwei Patientinnen nodalnegativ (=12,50%), bei sieben Patientinnen (=43,75%) lag ein N1 Level vor, bei vier Patientinnen (=25,00%) ein N2 Level und bei drei Patientinnen (=18,75%) ein N3 Level. In beiden Therapiegruppen waren alle 29 beziehungsweise 16 Patientinnen metastasiert (M=1).

Bei Betrachtung der Histologie der Chemotherapiegruppe war folgendes festzustellen: Eine Patientin (=3,45%) litt an einem inflammatorischen Karzinom, 25 Patientinnen (=86,21%) an einem invasiv duktalem Karzinom, zwei Patientinnen (=6,90%) an einem invasiv lobulärem Karzinom und eine (=3,45%) an einem muzinösen Karzinom. In der Gruppe der endokrin therapierten Frauen litten neun (=56,25%) an einem invasiv duktalem Karzinom, vier an einem invasiv lobulärem (=25,00%) Karzinom und je eine Frau (= je 6,25%) an einem muzinösen und einem tubulolobulärem Karzinom. Bei einer Patientin aus der ET-Gruppe war keine Histologie vorhanden.

Hinsichtlich des Gradings ließ sich für die CHT-Gruppe bei einer Patientin (=3,45%) ein G=1 feststellen, bei 16 Patientinnen (=55,17%) war G=2 und bei elf Patientinnen (=37,93%) war G=3. Bei einer Patientin der CHT-Gruppe lag kein Grading vor. In der ET-Gruppe hatten elf Frauen (=68,75%) ein G2 Stadium und vier (=25,00%) ein G3 Stadium. Auch hier lag bei einer Patientin keine Angabe zum Grading vor. Die Untersuchung des Hormonrezeptorstatuses ergab folgendes: In der Gruppe der Patientinnen, die Chemotherapie erhalten hatten, zeigten zwei Frauen (=6,90%) Östrogenrezeptor-negative Tumore, 27 Frauen (=93,10%) hatten Östrogenrezeptor-positive Tumore. In der ET-Gruppe waren alle 16 Frauen an einem Östrogenrezeptor-positiven Karzinom erkrankt. Bei Betrachtung des Progesteronrezeptors beobachteten wir in der CHT-Gruppe drei Frauen



(=10,34%) mit fraglich positiven Befunden, zehn hatten ein Progesteronrezeptor-negatives Karzinom (=34,48%) und 16 Frauen hatten ein Progesteronrezeptor-positives Karzinom (=55,17%). In der Gruppe der endokrin therapierten Frauen war bei vier Patientinnen der PR-Status fraglich positiv (=25,00%), bei vier Frauen war er negativ (=25,00%) und bei acht Frauen (=50,00%) war er positiv.

Beim Wachstumsfaktor Rezeptor HER2/neu waren die Befunde für 17 der 29 Frauen aus der CHT-Gruppe negativ (=58,62%), zwölf Frauen (=41,38%) hatten einen positiven HER2/neu Befund. In der ET-Gruppe waren alle Frauen HER2/neu negativ. Beim Proliferationsmarker Ki67 lag bei neun (=31,03%) der Patientinnen in der CHT-Gruppe ein Wert unter 15% vor, bei fünf Frauen (=17,24%) war der Wert zwischen 15 und 20% und bei 13 Frauen (=44,83%) größer als 20%. In der ET-Gruppe hatten sechs Frauen (=37,50%) einen Befund unter 15%, fünf Frauen (=31,25%) hatten einen Befund zwischen 15 und 20% und vier Frauen (=25,00%) einen Ki67 Wert von über 20%. Bei insgesamt drei Patientinnen lagen keine Angaben zum Ki67 Wert vor. Drei Patientinnen in der Chemotherapiegruppe hatten einen kontralateralen Primärtumor, was 10,34% entspricht. In der Gruppe der endokrin therapierten Frauen hatte eine Patientin einen kontralateralen Primärtumor (=6,25%).

Die Lokalisation der Metastasen war wie folgt verteilt: In der CHT-Gruppe hatten 22 Patientinnen ossäre Metastasen (=75,86%), versus 16 Patientinnen mit ossären Metastasen in der ET-Gruppe (=100%). Pulmonale Metastasen lagen bei 17 Frauen (=58,62%) in der CHT-Gruppe und bei neun Frauen (=56,25%) in der ET-Gruppe vor. ZNS-Metastasen hatten drei Patientinnen (=10,34%) in der CHT-Gruppe und keine in der ET-Gruppe. An viszeralen Metastasen litten 13 Frauen (=44,83%) in der CHT-Gruppe und vier Frauen

(=25,00%) in der ET-Gruppe. Acht Patientinnen (=27,59%) aus der CHT-Gruppe zeigten Haut oder Lymphknoten-Metastasen, vier Patientinnen (=25,00%) aus der ET-Gruppe waren an Haut oder Lymphknoten-Metastasen erkrankt. Je eine Patientin aus der CHT-Gruppe und der ET-Gruppe wiesen Metastasen in den Nebennieren auf, was 3,45% (CHT-Gruppe) und 6,25% (ET-Gruppe) entspricht. Eine Patientin in der CHT-Gruppe zeigte außerdem Metastasen im Ovar (=3,45%).

Bei der Betrachtung der Zeitpunkte der CT-Untersuchungen nach Therapieregime lies sich folgendes feststellen (Tabelle 2): In der CHT-Gruppe wurde die erste CT-Untersuchung (Kollektiv 2) im Durchschnitt 0,429 Monate ( $\pm$  2,064 Monate) vor der Erstdiagnose durchgeführt. In der ET-Gruppe wurde die erste CT-Untersuchung (Kollektiv 2) durchschnittlich 0,902 Monate ( $\pm$  2,764 Monate) nach der Erstdiagnose vorgenommen. Die zweite CT-Untersuchung (Kollektiv 2) erfolgte in der CHT-Gruppe im Mittelwert 5,859 Monate ( $\pm$  4,082 Monate) nach der Erstdiagnose, in der ET-Gruppe 11,49 Monate ( $\pm$  9,936 Monate) nach Erstdiagnose. In der CHT-Gruppe wurden 20 Patientinnen durchschnittlich nach 13,34 Monaten ( $\pm$  4,238 Monaten) zum dritten Mal mittels Computertomograph untersucht, in der ET-Gruppe 13 Patientinnen durchschnittlich nach 18,94 Monaten ( $\pm$  9,277 Monate). Die 4. CT-Untersuchung wurde bei einer Patientin nach 38,07 Monaten in der CHT-Gruppe und bei zwei Patientinnen nach 34,38 Monaten ( $\pm$  19,16 Monaten) in der ET-Gruppe durchgeführt.

**Tabelle 2. Zeitliche Abstände der CT-Untersuchungen von der Erstdiagnose.** SD, Standardabweichung.

152 CT-Untersuchungen bei 70 Patienten

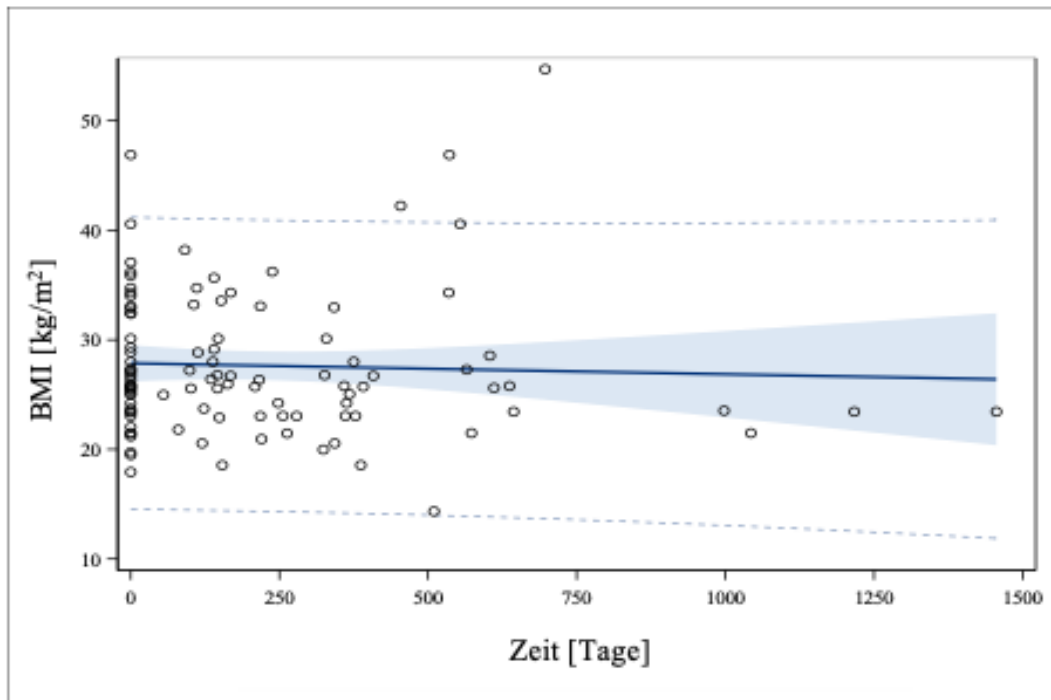
CT-Nr.	N	Mittelwert	SD	Minimum	Median	Maximum
1	71	0,448	2,762	-6,867	0,233	13,63
2	45	7,861	7,190	-3,200	5,367	33,67
3	33	15,54	7,117	6,033	13,30	39,97
4	3	35,61	13,72	20,83	38,07	47,93

126 CT-Untersuchungen bei 45 Patienten mit mindestens 2 CT-Untersuchungen

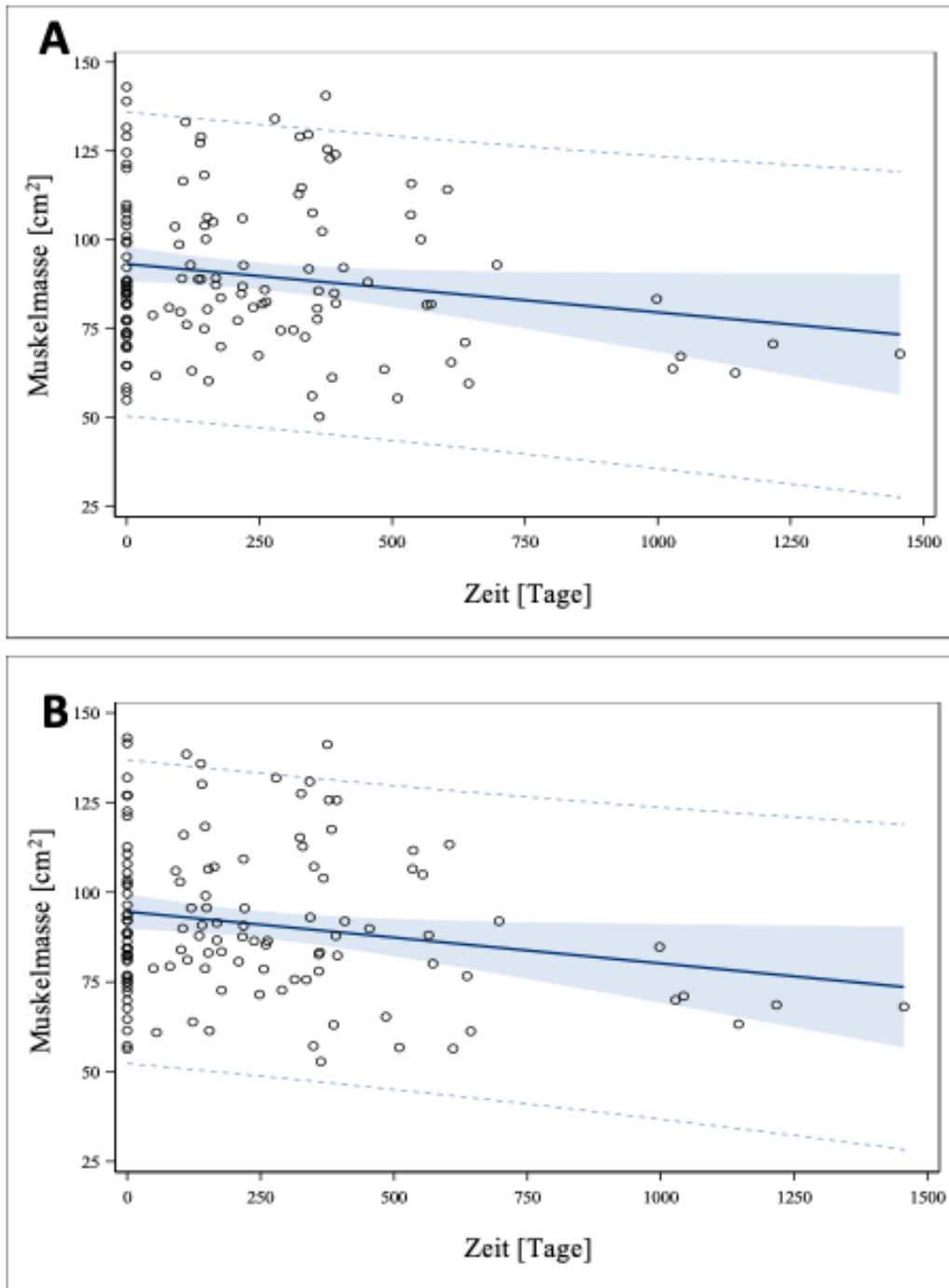
CT-Nr.	Therapie	N	Mittelwert	SD	Minimum	Median	Maximum
1	CHT	29	-0,429	2,064	-6,867	0,0667	3,700
	ET	16	0,902	2,764	-0,600	0,283	11,17
2	CHT	29	5,859	4,082	-3,200	5,333	18,93
	ET	16	11,49	9,936	3,500	6,667	33,67
3	CHT	20	13,34	4,238	6,033	11,72	21,33
	ET	13	18,94	9,277	8,767	16,73	39,97
4	CHT	1	38,07	-	38,07	38,07	38,07
	ET	2	34,38	19,16	20,83	34,38	47,93

### **4.3. Entwicklung des BMI des Patientenkollektivs im Beobachtungszeitraum**

Im ersten Schritt wurde das Patientenkollektiv so reduziert, dass nur noch diejenigen mit mindestens zwei CT-Untersuchungen des Abdomen betrachtet wurden. Dabei blieben 126 CT Bilder von 45 verschiedenen Patientinnen (Kollektiv 2), davon wurden 16 mit endokriner Therapie und 29 mit Chemotherapie behandelt (Abbildung 3). In einer ersten Betrachtung der Patientinnen, bei denen mindestens zwei CT-Untersuchung durchgeführt wurden, wurde die Änderung des BMI über den Beobachtungszeitraum ermittelt. Die Berechnungen wurden mittels linearer Regressionsanalyse durchgeführt, wobei sämtliche erfassten BMI-Werte gegen die Zeitpunkte der CT-Untersuchungen graphisch aufgetragen wurden. Dabei war keine signifikante Änderung des BMI über die Zeit festzustellen ( $p=0,675$ ), der BMI blieb quasi gleich (Abbildung 8). Der Y-Achsenabschnitt ( $n= 27,86 \pm 0,83$ ) entspricht dem Durchschnittswert des BMI zum Zeitpunkt der ersten CT Messung. Die Steigung der Geraden ( $m= -0,001 \pm 0,002$ ) entspricht der offenbar nicht vorhandenen durchschnittlichen Änderung des BMI über die Zeit.



**Abbildung 8. Darstellung von BMI in Zeitabhängigkeit.** Die Abbildung zeigt die Entwicklung des BMI des Patientenkollektives im Beobachtungszeitraum. Die durchgezogene blaue Linie repräsentiert jeweils die Regressionsgerade; die gestrichelten Linien repräsentieren die 95% Vorhersagegrenzen; der hellblaue Hintergrund repräsentiert jeweils das 95% Konfidenzintervall.



**Abbildung 9. Darstellung von Muskelmasse in Zeitabhängigkeit.** **A** zeigt die Veränderung der Muskelmasse des Patientenkollektivs auf Höhe von LWK 3 im Beobachtungszeitraum. **B** zeigt die Veränderung der Muskelmasse des Patientenkollektivs auf Höhe von LWK 3 minus eine Ebene im Beobachtungszeitraum. Die durchgezogene blaue Linie repräsentiert jeweils die Regressionsgerade; die gestrichelten Linien repräsentieren die 95% Vorhersagegrenzen; der hellblaue Hintergrund repräsentiert jeweils das 95% Konfidenzintervall.

#### **4.4. Veränderung der Muskelmasse des Patientenkollektivs im Beobachtungszeitraum**

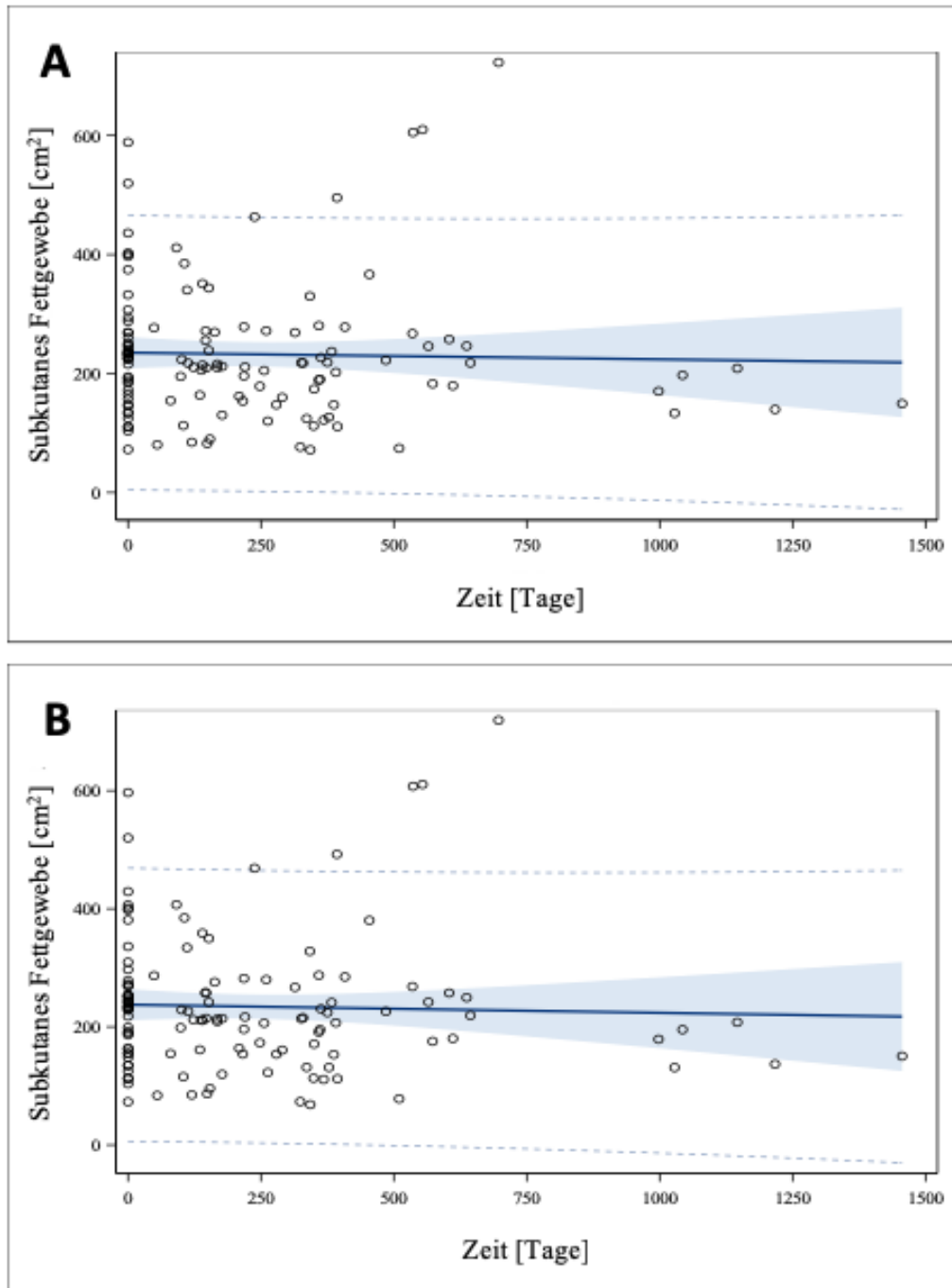
Anschließend wurde die Messung der Muskelmasse auf Höhe von LWK 3 und eine Schicht tiefer (=5 mm), wie in 3.4. beschrieben und in Abbildung 6 veranschaulicht, durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden im Anhang in Tabelle 4 zusammengefasst und in Analogie zur Betrachtung der zeitlichen Veränderung des BMI mittels linearer Regressionsanalyse graphisch dargestellt (Abbildung 9A und 9B). Im Gegensatz zum BMI (Abbildung 8) wurde für die Muskelmasse eine signifikante Änderung ( $p=0,0489$  beziehungsweise  $p=0,0351$ ) in Abhängigkeit von der Zeit in beiden Schnittebenen festgestellt (Abbildung 9A und 9B). Der Y-Achsenabschnitt für die Schnittebene LWK 3 ( $n=93,183 \pm 2,471$ ) entspricht dem Durchschnittswert der Muskelmasse zum Zeitpunkt der ersten CT Messung. Die Steigung der Geraden ( $m=-0,0136 \pm 0,0068$ ) entspricht der durchschnittlichen Änderung der Muskelmasse über die Zeit. Eine Schicht tiefer (LWK 3 minus 5 mm) ergaben sich sehr ähnliche Werte: Der Y-Achsenabschnitt der Geraden war bei  $n=94,586 \pm 2,441$ , die Steigung bei  $m=-0,0144 \pm 0,0068$ .

Somit kann festgestellt werden, dass bei Mammakarzinompatientinnen die Muskelmasse über die Therapiezeit von durchschnittlich  $93,183 \text{ cm}^2$  auf  $73,381 \text{ cm}^2$  in 1456 Tagen signifikant abnimmt, was einer Abnahme von ca. 21% entspricht, während das Gewicht (abgeleitet vom BMI) gleich bleibt.

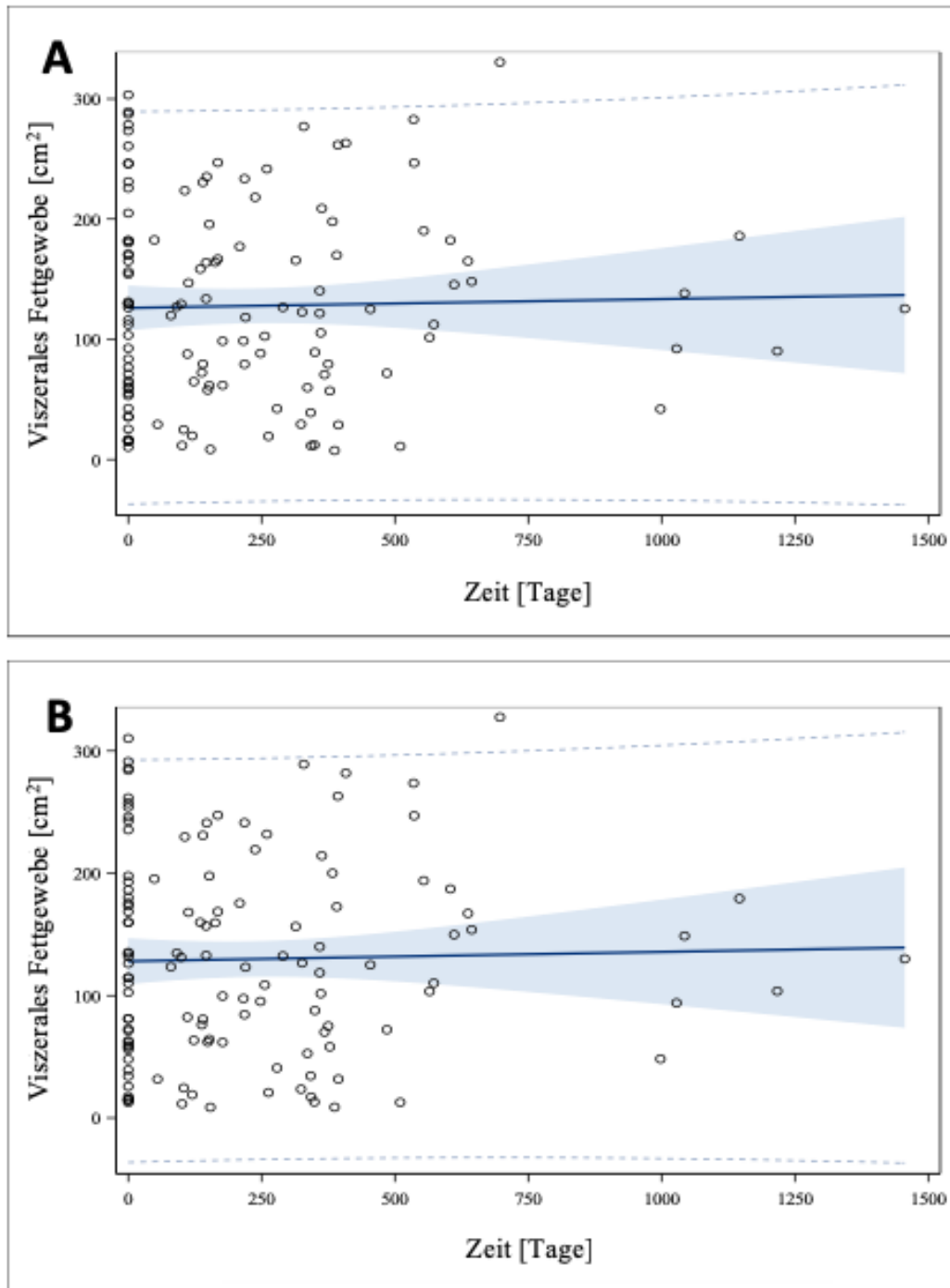
#### **4.5. Entwicklung des subkutanen und viszeralen Fettgewebes des Patientenkollektivs im Beobachtungszeitraum**

Anschließend wurde die Messung von viszeralem und subkutanem Fettgewebe auf Höhe von LWK 3 und eine Schicht darunter, wie in 3.4. ausführlich beschrieben und in Abbildung 7. veranschaulicht, durchgeführt. Auch hier wurden die erhobenen Daten im Anhang in Tabelle 4 zusammengefasst und in Analogie zu den vorherigen Betrachtungen mittels linearer Regressionsanalyse graphisch dargestellt (Abbildung 10 und 11).





**Abbildung 10. Darstellung von subkutanem Fettgewebe in Abhängigkeit von der Zeit.** **A** zeigt die Veränderung des subkutanen Fettgewebes des Patientenkollektivs auf Höhe von LWK 3 im Beobachtungszeitraum. **B** zeigt die Veränderung des subkutanen Fettgewebes des Patientenkollektivs auf Höhe von LWK 3 minus eine Ebene im Beobachtungszeitraum. Die durchgezogene blaue Linie repräsentiert jeweils die Regressionsgerade; die gestrichelten Linien repräsentieren die 95% Vorhersagegrenzen; der hellblaue Hintergrund repräsentiert jeweils das 95% Konfidenzintervall.

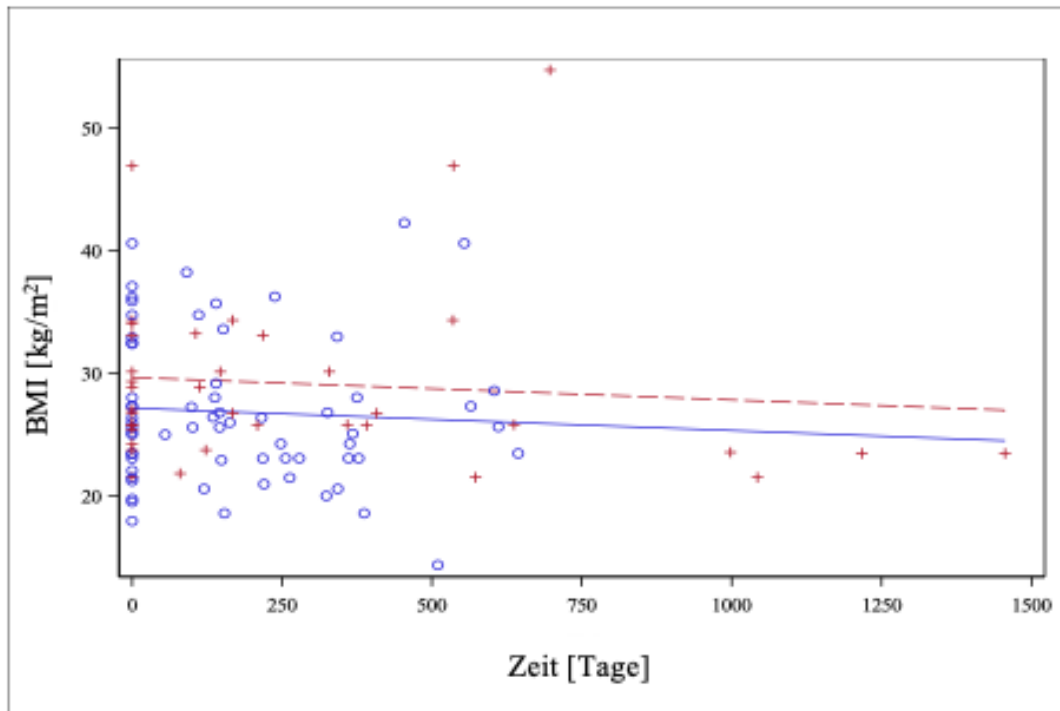


**Abbildung 11. Darstellung von viszeralem Fettgewebe in Abhängigkeit von der Zeit.** **A** zeigt die Veränderung des viszeralen Fettgewebes des Patientenkollektivs auf Höhe von LWK 3 im Beobachtungszeitraum. **B** zeigt die Veränderung des viszeralen Fettgewebes des Patientenkollektivs auf Höhe von LWK 3 minus eine Ebene im Beobachtungszeitraum. Die durchgezogene blaue Linie repräsentiert jeweils die Regressionsgerade; die gestrichelten Linien repräsentieren die 95% Vorhersagegrenzen; der hellblaue Hintergrund repräsentiert jeweils das 95% Konfidenzintervall.

Für subkutanes und viszerales Fettgewebe wurden keine signifikanten Veränderungen über den Beobachtungszeitraum gemessen. Es zeigte sich ein p-Wert für die Veränderung des subkutanen Fettgewebes auf Höhe von LWK 3 (Abbildung 10A) von  $p=0,7612$ , beziehungsweise von  $p=0,7096$  für die darunterliegende Schnittebene (Abbildung 10B). Für das viszerale Fettgewebe beliefen sich die Werte auf  $p=0,7782$  für LWK 3 (Abbildung 11A) und auf  $p=0,7724$  für die Schnittebene LWK 3 minus 5 mm (Abbildung 11B).

#### **4.6. Kovarianzanalysen**

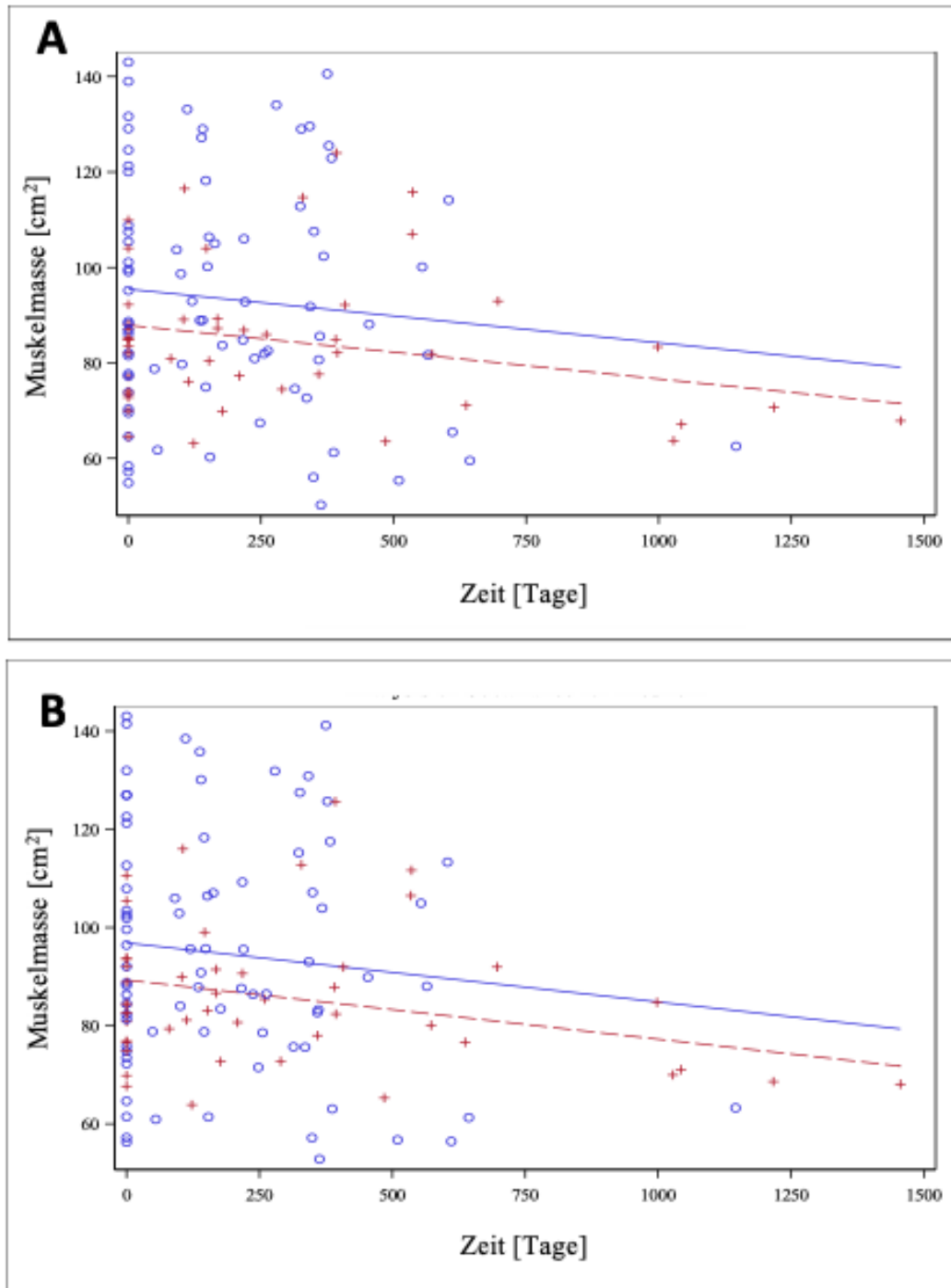
In der Folge wurden multivariante Analysen durchgeführt. Dabei war zunächst die abhängige Variable der BMI und die betrachteten Einflussgrößen Zeit und Therapieform (Abbildung 12).



**Abbildung 12. Veränderung von BMI in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform.** Die Abbildung zeigt die Veränderung des BMI des Patientenkollektives in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform. Die durchgezogene blaue Linie und die blauen Punkte repräsentieren jeweils die CHT-Gruppe; die gestrichelte rote Linie und die roten Kreuze repräsentieren jeweils die ET-Gruppe.

#### **4.6.1. Veränderung des BMI in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform**

Es kam zu keiner signifikanten Änderung des BMI über die Zeit. Auch die beiden Therapiegruppen (CHT versus endokrine Therapie) unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich des BMI ( $p=0,074$ ), wobei jedoch festzustellen ist (Abbildung 12), dass Patienten mit Chemotherapie (durchgezogene blaue Linie) durchgängig einen niedrigeren BMI aufweisen, als Patienten mit endokriner Therapie (gestrichelte rote Linie).



**Abbildung 13. Veränderung von Muskelmasse in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform.** **A** zeigt die Veränderung der Muskelmasse des Patientenkollektivs auf Höhe von LWK 3 in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform. **B** zeigt die Veränderung der Muskelmasse des Patientenkollektivs auf Höhe von LWK 3 minus eine Ebene in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform. Die durchgezogene blaue Linie und die blauen Punkte repräsentieren jeweils die CHT-Gruppe; die gestrichelte rote Linie und die roten Kreuze repräsentieren jeweils die ET-Gruppe.

#### **4.6.2. Veränderung der Muskelmasse in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform**

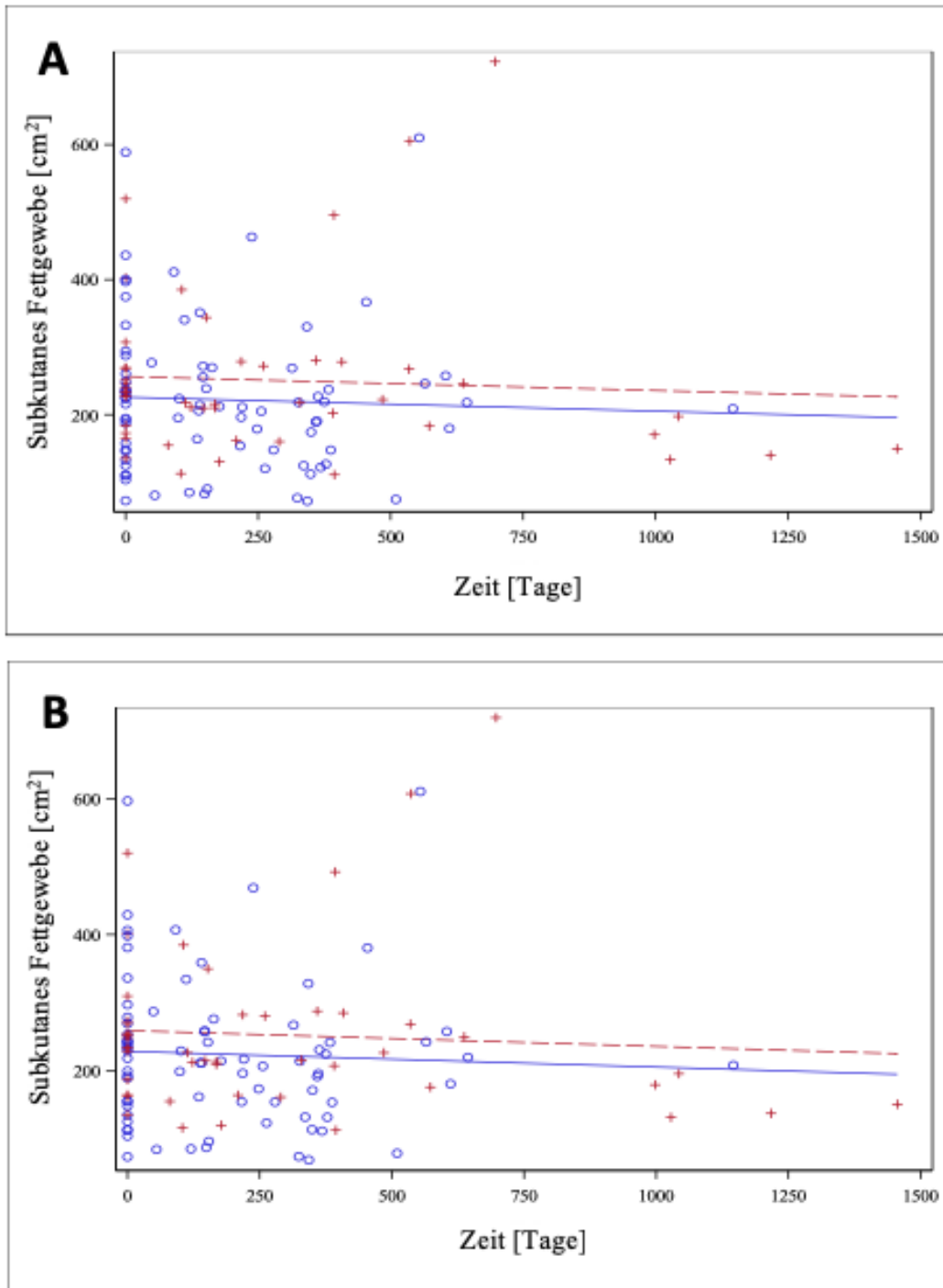
In der nächsten Analyse wurde als abhängige Variable die Muskelmasse verwendet, die betrachteten Einflussgrößen waren auch hier Therapieform und Zeit (Abbildung 13A und 13B). Dabei konnte man in beiden Schnittebenen (LWK 3 und eine Schicht tiefer) einen knapp nicht mehr signifikanten Unterschied ( $p=0,0591$  auf Höhe von LWK 3,  $p=0,0561$  auf Höhe von LWK 3 minus 5 mm) zwischen den beiden Therapiegruppen hinsichtlich der Muskelmasse feststellen. Patientinnen mit Chemotherapie (blaue durchgezogene Linie) hatten eine höhere Muskelmasse als Patientinnen mit endokriner Therapie (gestrichelte rote Linie). Aufgesplittet nach Therapieform war die Abnahme der Muskelmasse über die Zeit nicht mehr signifikant (im Gegensatz zur univariaten Betrachtung der Muskelmasse gegenüber der Zeit in 4.3). Auch diese Beobachtung galt sowohl für die Ebene von LWK 3, als auch für die darunter liegende. Auch wenn die statistischen Werte in dieser Analyse nicht signifikant waren, so lässt sich doch beobachten, dass Patientinnen mit Chemotherapie zwar einen niedrigeren BMI als Patientinnen mit endokriner Therapie aufweisen, nichtsdestotrotz aber eine höhere Muskelmasse besitzen (Abbildung 12 und 13).

### **4.6.3. Veränderung von viszeralem und subkutanem**

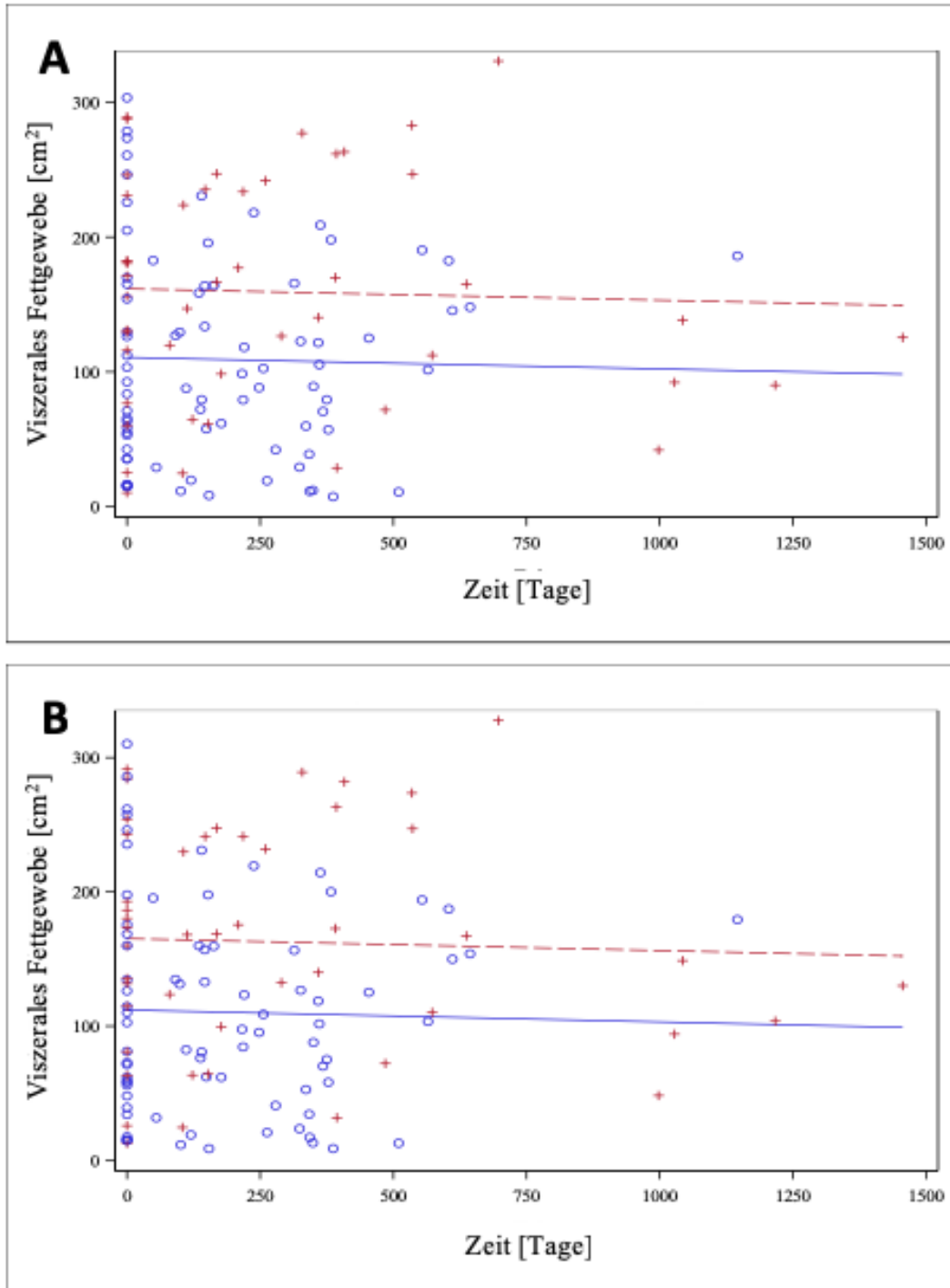
#### **Fettgewebe in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform**

Entsprechende Analysen wurden auch für subkutanes und viszerales Fettgewebe durchgeführt, dabei wurden beim subkutanen Fettgewebe, ähnlich wie beim BMI, keine signifikanten Auffälligkeiten in Abhängigkeit von Therapie und Zeit beobachtet (Abbildung 14). Beim viszeralen Fettgewebe jedoch konnte man für beide Schnittebenen einen signifikanten Unterschied ( $p=0,0007$  bzw.  $p=0,0005$ ) bezüglich der zwei Therapieformen feststellen. Sowohl in Höhe von LWK 3 als auch eine Ebene darunter wies die Chemotherapie-Gruppe wesentlich weniger viszerales Fettgewebe auf als die Gruppe mit endokriner Therapie (Abbildung 15). Unter dem Einfluss der Zeit blieb das viszerale Fettgewebe bei beiden Therapieformen jedoch konstant und zeigte keine signifikante Veränderung.





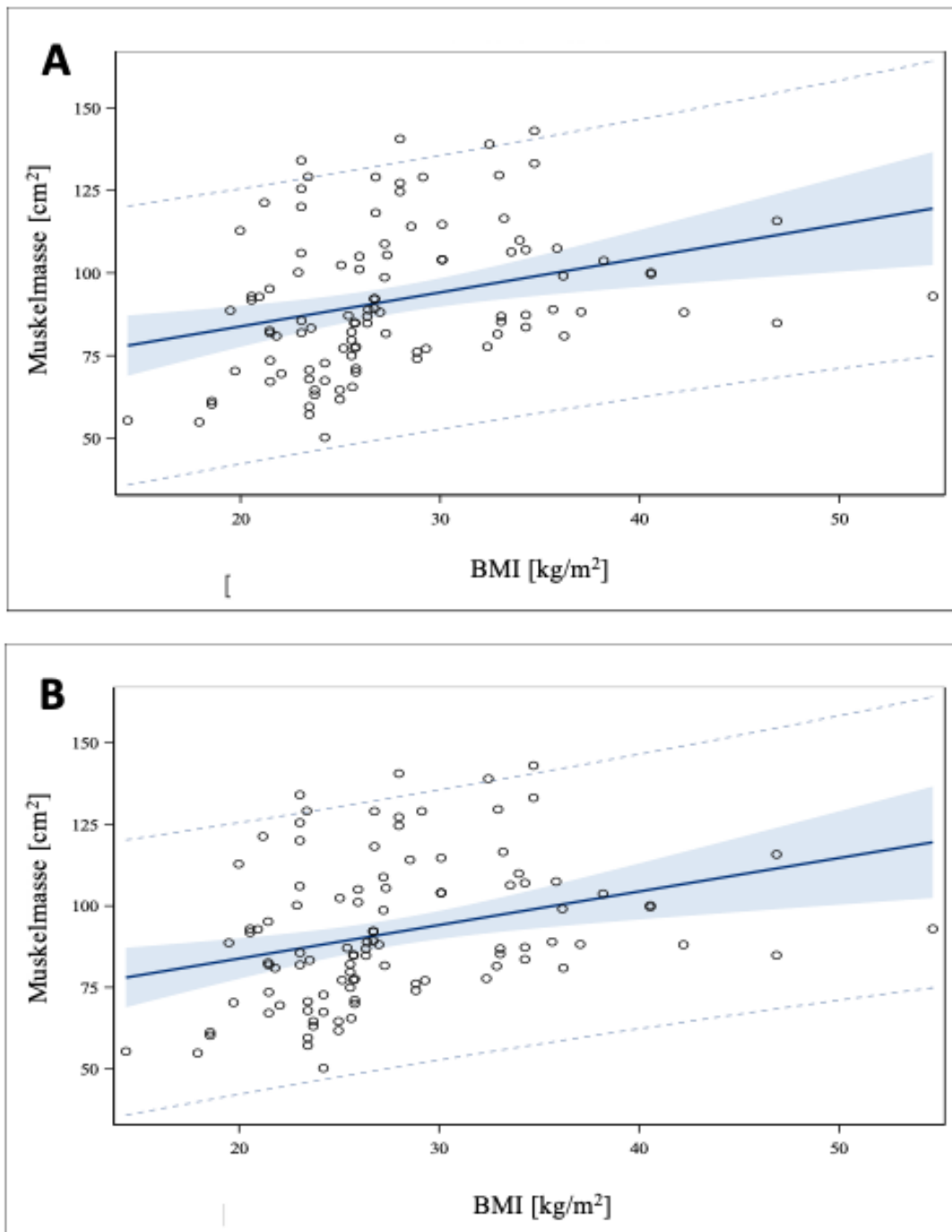
**Abbildung 14. Veränderung des subkutanen Fettgewebes in Abhängigkeit von Therapieform und Zeit.** **A** zeigt die Veränderung des subkutanen Fettgewebes des Patientenkollektivs auf Höhe von LWK 3 in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform. **B** zeigt die Veränderung des subkutanen Fettgewebes des Patientenkollektivs auf Höhe von LWK 3 minus eine Ebene in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform. Die durchgezogene blaue Linie und die blauen Punkte repräsentieren jeweils die CHT-Gruppe; die gestrichelte rote Linie und die roten Kreuze repräsentieren jeweils die ET-Gruppe.



**Abbildung 15. Veränderung des viszeralen Fettgewebes in Abhängigkeit von Therapieform und Zeit.** **A** zeigt die Veränderung des viszeralen Fettgewebes des Patientenkollektivs auf Höhe von LWK 3 in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform. **B** zeigt die Veränderung des viszeralen Fettgewebes des Patientenkollektivs auf Höhe von LWK 3 minus eine Ebene in Abhängigkeit von Zeit und Therapieform. Die durchgezogene blaue Linie und die blauen Punkte repräsentieren jeweils die CHT-Gruppe; die gestrichelte rote Linie und die roten Kreuze repräsentieren jeweils die ET-Gruppe.

#### **4.7. Zusammenhang zwischen BMI und Muskelmasse**

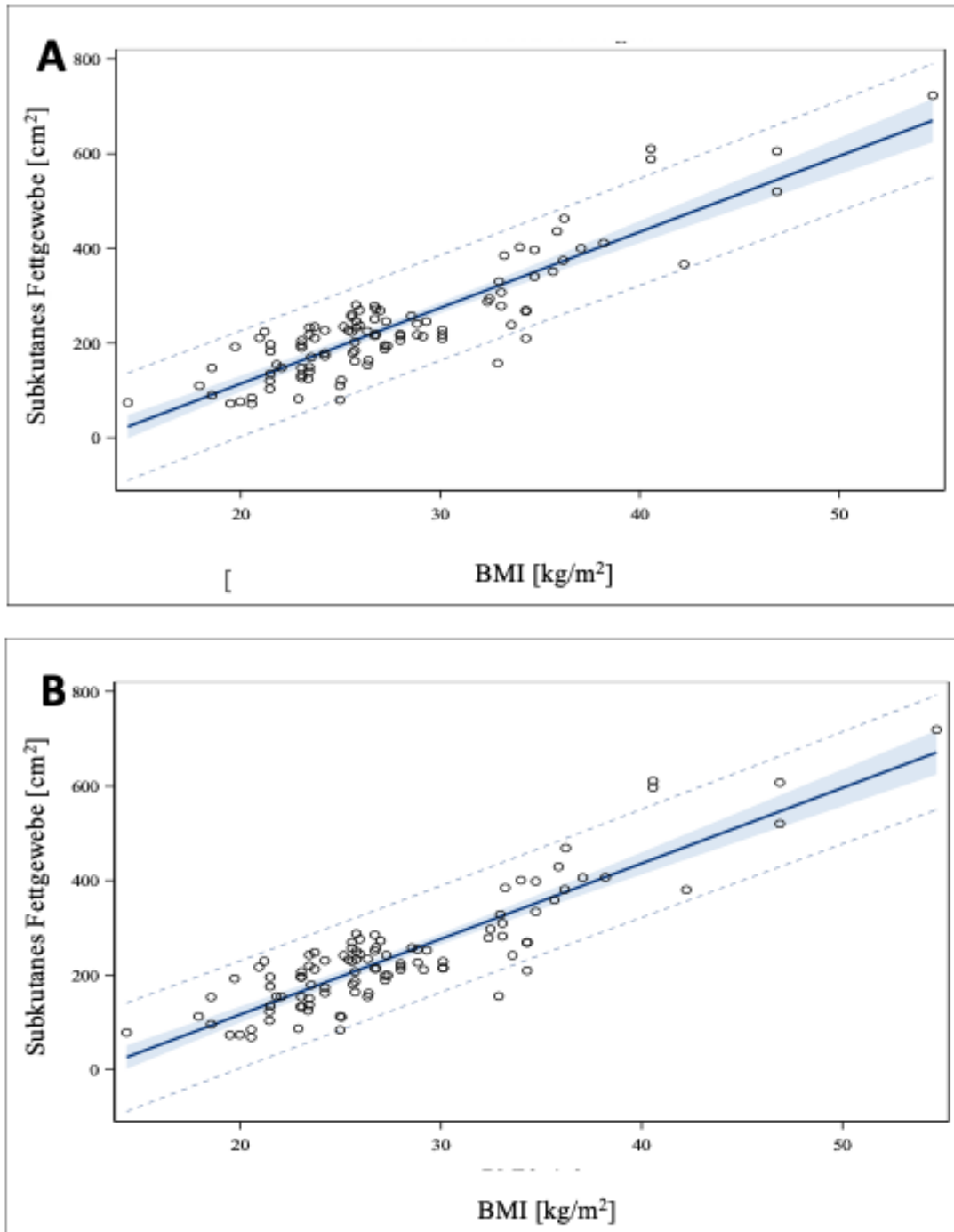
Im nächsten Schritt wurde eine lineare Regressionsanalyse mit der Einflussgröße BMI und der abhängigen Variablen Muskelmasse durchgeführt. Der Mittelwert der Muskelmasse auf Höhe von LWK 3 betrug  $91.70125 \text{ cm}^2$ , eine Ebene darunter betrug er  $92.97376 \text{ cm}^2$ . Es war ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Muskelmasse und BMI festzustellen ( $p=0,0013$  für die Muskelmasse auf Höhe von LWK 3 und  $p=0,0011$  für die Muskelmasse eine Ebene darunter). Ein niedriger BMI Wert korreliert mit einer niedrigen Muskelmasse auf Höhe von LWK 3, beziehungsweise eine Ebene darunter, und ein hoher BMI Wert korreliert mit einer hohen Muskelmasse auf Höhe von LWK 3, beziehungsweise eine Ebene tiefer (Abbildung 16). Für diese Betrachtung, sowie auch die in 4.7. und 4.8. beschriebenen Ergebnisse, wurden  $n=103$  gemessene CT-Untersuchungen mit dazugehörigen BMI Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten der CT-Untersuchungen verwendet.



**Abbildung 16. Zusammenhang BMI und Muskelmasse.** **A** zeigt den Zusammenhang des BMI des Patientenkollektives mit der Muskelmasse auf Höhe von LWK 3. **B** zeigt den Zusammenhang des BMI des Patientenkollektives mit der Muskelmasse auf Höhe von LWK 3 minus eine Ebene. Die durchgezogene blaue Linie repräsentiert jeweils die Regressionsgerade; die gestrichelten Linien repräsentieren die 95% Vorhersagegrenzen; der hellblaue Hintergrund repräsentiert jeweils das 95% Konfidenzintervall.

#### **4.8. Zusammenhang zwischen BMI und subkutanem Fettgewebe**

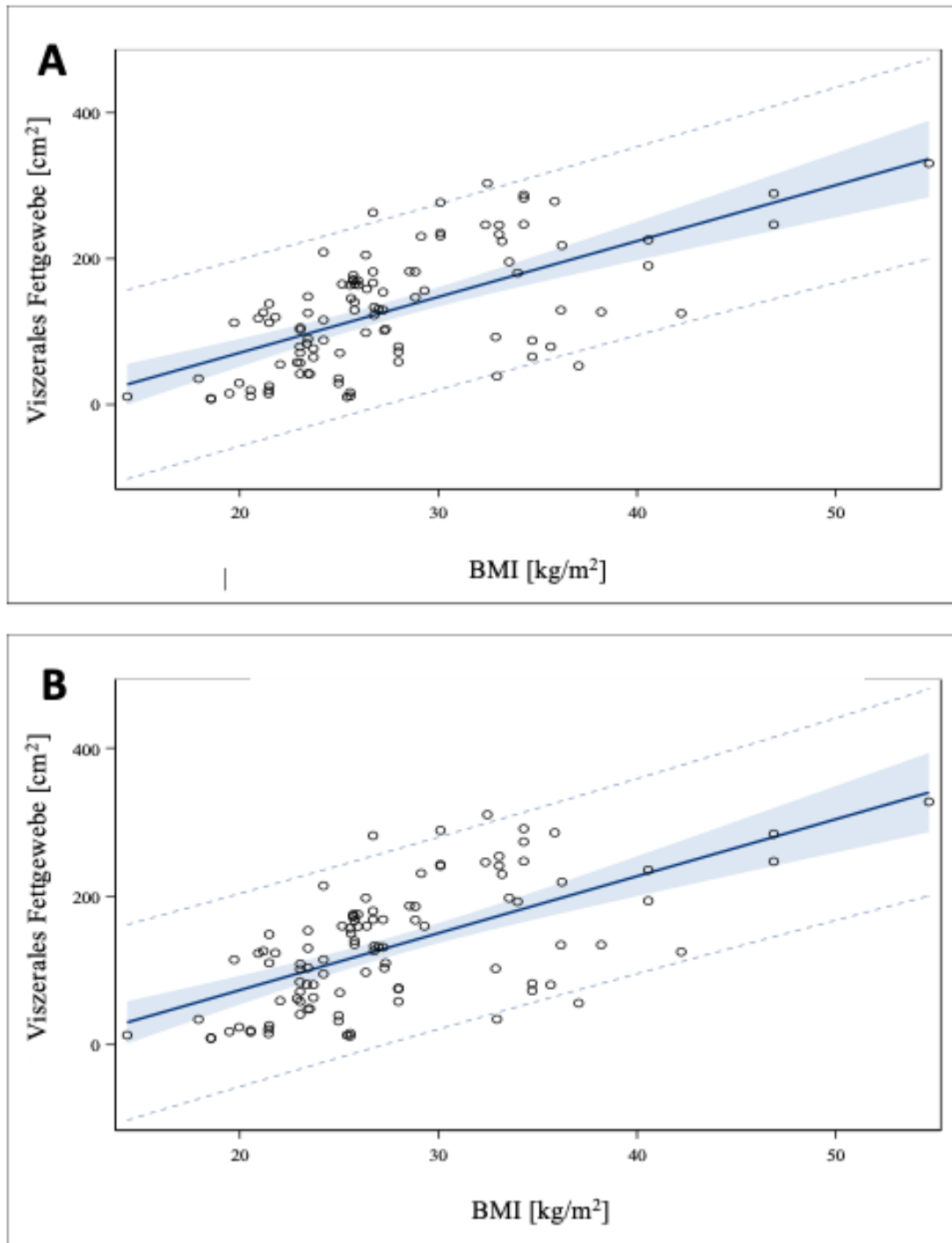
Die gleiche Beobachtung, die für die Muskulatur gemacht wurde, ließ sich auch beim Fettgewebe erkennen. Mittels linearer Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen subkutanem Fettgewebe und BMI untersucht. Als Einflussgröße wurde erneut der BMI verwendet, die abhängige Variable war das subkutane Fettgewebe auf Höhe von LWK 3. Mit p-Werten  $<0,0001$  in beiden vermessenen Ebenen (LWK 3 und eine Schicht tiefer) konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen subkutanem Fett und BMI festgestellt werden. Der Mittelwert des subkutanen Fettgewebes auf Höhe von LWK 3 betrug  $236.8278 \text{ cm}^2$ , eine Schicht tiefer betrug er  $238.7138 \text{ cm}^2$ . Ein niedriger BMI spiegelte sich in niedrigem subkutanem Fettgewebe wider, bei einem hohen BMI war viel subkutanes Fettgewebe zu beobachten. Wie in Abbildung 17 zu sehen und am kleineren p-Wert abzuleiten ist der lineare Zusammenhang zwischen BMI und subkutanem Fett noch stärker als zwischen BMI und Muskelmasse.



**Abbildung 17. Zusammenhang BMI und subkutanes Fettgewebe.** **A** zeigt den Zusammenhang des BMI des Patientenkollektives mit dem subkutanen Fettgewebe auf Höhe von LWK 3. **B** zeigt den Zusammenhang des BMI des Patientenkollektives mit dem subkutanen Fettgewebe auf Höhe von LWK 3 minus eine Ebene. Die durchgezogene blaue Linie repräsentiert jeweils die Regressionsgerade; die gestrichelten Linien repräsentieren die 95% Vorhersagegrenzen; der hellblaue Hintergrund repräsentiert jeweils das 95% Konfidenzintervall.

#### **4.9. Zusammenhang zwischen BMI und viszeralem Fettgewebe**

Mittels generalisiertem linearem Modell wurde auch beim viszeralem Fettgewebe die gleiche Beobachtung wie in 4.8. gemacht. Der Mittelwert des viszeralem Fettgewebes betrug 129.5168 cm<sup>2</sup> auf Höhe von LWK 3 und 132.2294 cm<sup>2</sup> eine Ebene darunter. Ein hoher BMI fällt mit höherem viszeralem Fettgewebe auf Höhe von LWK 3 (respektive eine Schicht tiefer) zusammen, ein niedriger BMI korreliert mit weniger viszeralem Fettgewebe in diesen Ebenen. Die p-Werte beliefen sich hierbei ebenfalls auf  $p < 0,001$ . Dies wurde mit Hilfe von Abbildung 18 veranschaulicht.



**Abbildung 18. Zusammenhang BMI und viszerales Fettgewebe.** **A** zeigt den Zusammenhang des BMI des Patientenkollektives mit dem viszeralen Fettgewebe auf Höhe von LWK 3. **B** zeigt den Zusammenhang des BMI des Patientenkollektives mit dem viszeralen Fettgewebe auf Höhe von LWK 3 minus eine Ebene. Die durchgezogene blaue Linie repräsentiert jeweils die Regressionsgerade; die gestrichelten Linien repräsentieren die 95% Vorhersagegrenzen; der hellblaue Hintergrund repräsentiert jeweils das 95% Konfidenzintervall.



#### **4.10. Multivariate Analyse zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen BMI, Therapie, Zeit und der Muskelmasse**

Bei dieser Betrachtung wurde eine multivariate Analyse mit den Einflussgrößen BMI, Therapie und Zeit und der abhängigen Variablen Muskelmasse auf Höhe von LWK 3 durchgeführt. Auch diese Berechnung wurde mit 103 Messungen der CTs und zugehöriger BMI Werte durchgeführt. Statistisch signifikant war bei dieser Analyse der Zusammenhang zwischen BMI und Muskelmasse ( $p=0,0008$ ) und der Zusammenhang zwischen Muskelmasse und Therapie ( $p=0,0034$ ). Im Vergleich zu den Einflussgrößen BMI und Therapie war in dieser Analyse der Zusammenhang zwischen Muskelmasse und Zeit nicht statistisch signifikant ( $p=0,3929$ ). Zum gleichen Ergebnis kam man bei der Betrachtung der Muskelmasse eine Ebene tiefer mit signifikantem Zusammenhang zwischen BMI und Muskelmasse ( $p=0,0007$ ) und zwischen Therapie und Muskelmasse ( $p=0,0025$ ). Vergleichend war der Zusammenhang zwischen Zeit und Muskelmasse hier erneut nicht statistisch signifikant ( $p=0,3027$ ).

#### **4.11. Multivariate Analyse zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen BMI, Therapie, Zeit und des subkutanen Fettgewebes**

Wie in 4.10. wurde die gleiche Analyse auch für das subkutane Fettgewebe durchgeführt. Hierbei fiel auf, dass lediglich der Zusammenhang zwischen BMI und subkutanem Fettgewebe bei dieser multivariaten Analyse signifikant war

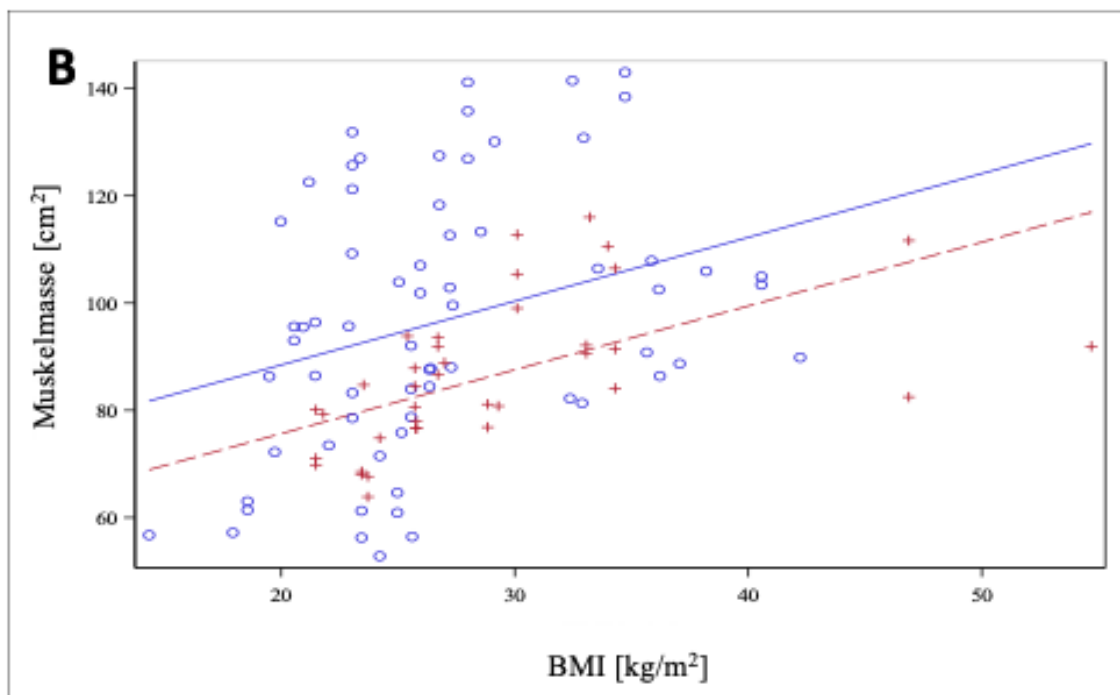
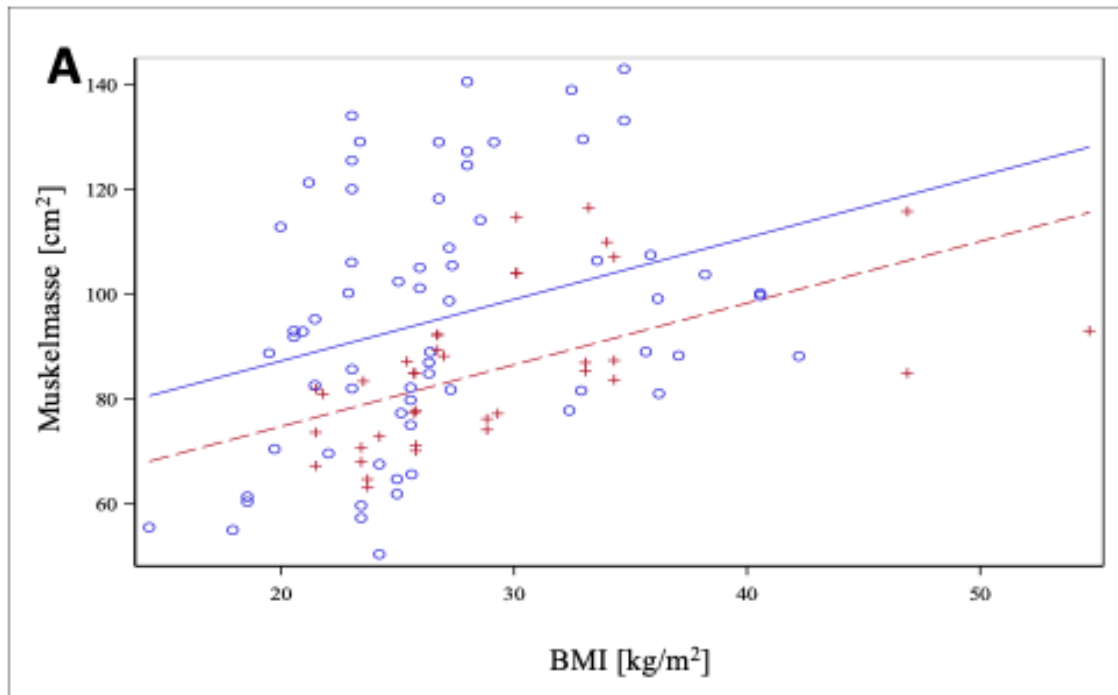
( $p < 0,0001$ ). Unter dem Einfluss von Therapie und Zeit kam es beim subkutanen Fettgewebe zu keiner signifikanten Änderung. Zu diesem Ergebnis kam man sowohl bei der Betrachtung der Werte auf Höhe von LWK 3 als auch eine Ebene tiefer.

#### **4.12. Multivariate Analyse zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen BMI, Therapie, Zeit und des viszeralen Fettgewebes**

Für das viszerale Fettgewebe wurde die multivariate Betrachtung auch durchgeführt. Der Einfluss von BMI, Therapie und Zeit auf das viszerale Fettgewebe ließ erkennen, dass wie bei der Muskelmasse auch hier der Einfluss der Zeit vergleichend zu BMI und Therapie nicht signifikant war. Auf Höhe von LWK 3 kam man beim BMI und der Therapie zu einem statistisch signifikanten  $p$ -Wert von  $< 0,0001$ , die Zeit als Einflussgröße war in diesem Modell mit einem  $p = 0,9125$  nicht statistisch signifikant. In der Schnittebene fünf Millimeter unter LWK 3 (eine Schicht darunter) war das gleiche Ergebnis zu beobachten mit signifikanten  $p$ -Werten von  $< 0,0001$  bei den Einflussgrößen BMI und Therapie und einem nicht statistisch signifikanten Zusammenhang von  $p = 0,9402$  bei der Einflussgröße Zeit.

#### **4.13. Analyse der Muskelmasse unter dem Einfluss von Therapie und BMI**

In diesem Schritt wurde mittels Kovarianzanalyse der Einfluss von Therapie und BMI auf die abhängige Variable Muskelmasse in Höhe von LWK 3 und eine Schicht darunter bestimmt. Dabei konnten statistisch signifikante Zusammenhänge beobachtet werden: Eine hohe Muskelmasse korrelierte mit einem hohen BMI, eine niedrige Muskelmasse korrelierte mit einem niedrigen BMI. Es ergab sich ein p-Wert von  $p=0,0008$  auf Höhe von LWK 3. Eine Schicht darunter wurde ein p-Wert von  $p=0,0007$  festgestellt. Auch bezüglich der Einflussgröße Therapie auf die abhängige Variable Muskelmasse ergaben sich hierbei statistisch signifikante Zusammenhänge mit einer höheren Muskelmasse bei den Patienten, die Chemotherapie erhalten hatten und einer niedrigeren Muskelmasse bei den Patienten mit endokriner Therapie in beiden Schnittebenen ( $p=0,0033$  auf Höhe von LWK 3 bzw.  $p=0,0025$  auf Höhe von LWK 3 minus 5 mm). Dies zeigt sich graphisch in Abbildung 19.

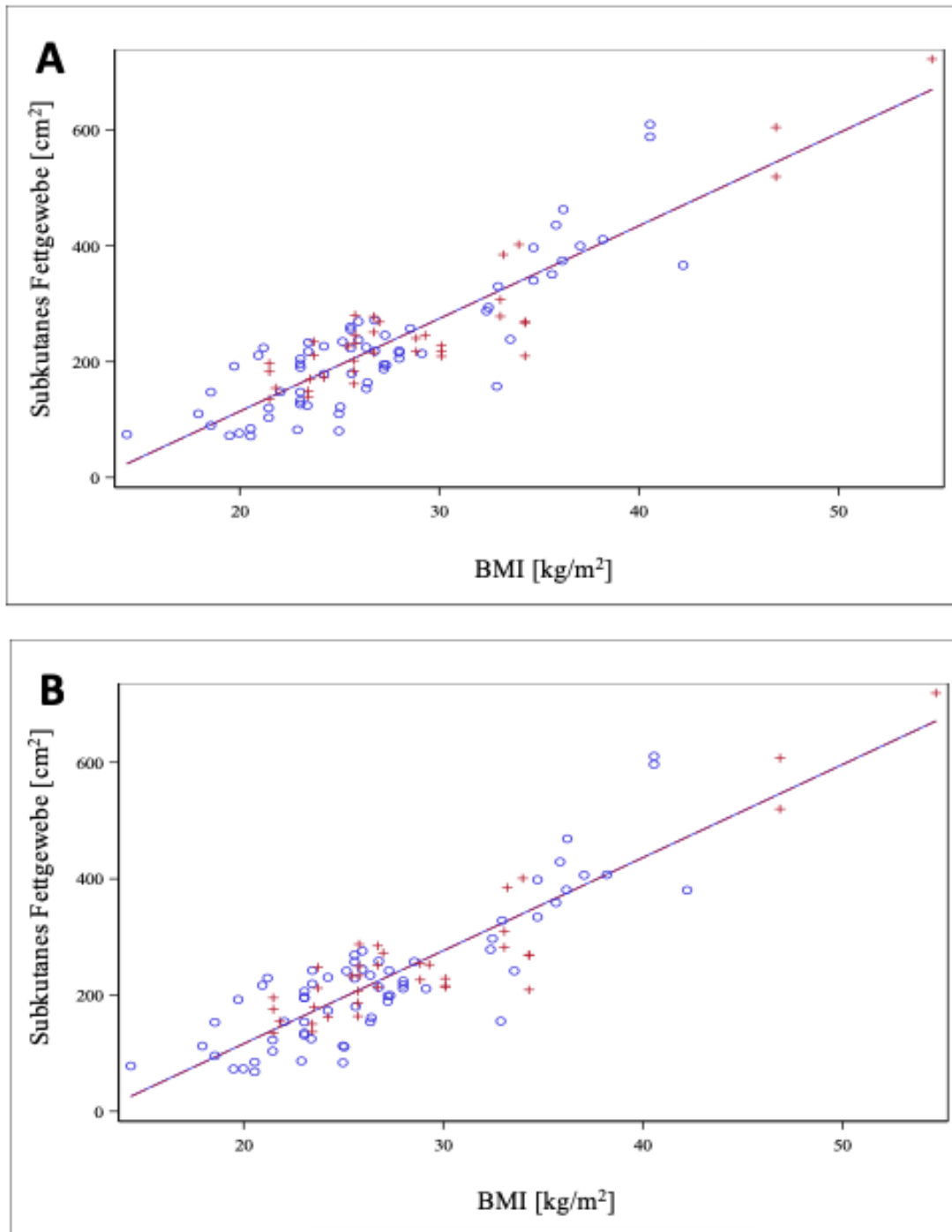


**Abbildung 19. Muskelmasse unter dem Einfluss von BMI und Therapie.**

**A** zeigt die Muskelmasse auf Höhe von LWK 3 unter dem Einfluss von BMI und Therapie. **B** zeigt die Muskelmasse auf Höhe von LWK 3 minus eine Ebene unter dem Einfluss von BMI und Therapie. Die durchgezogene blaue Linie und die blauen Punkte repräsentieren jeweils die CHT-Gruppe; die gestrichelte rote Linie und die roten Kreuze repräsentieren jeweils die ET-Gruppe.

#### **4.14. Analyse des subkutanen Fettgewebes unter dem Einfluss von BMI und Therapie**

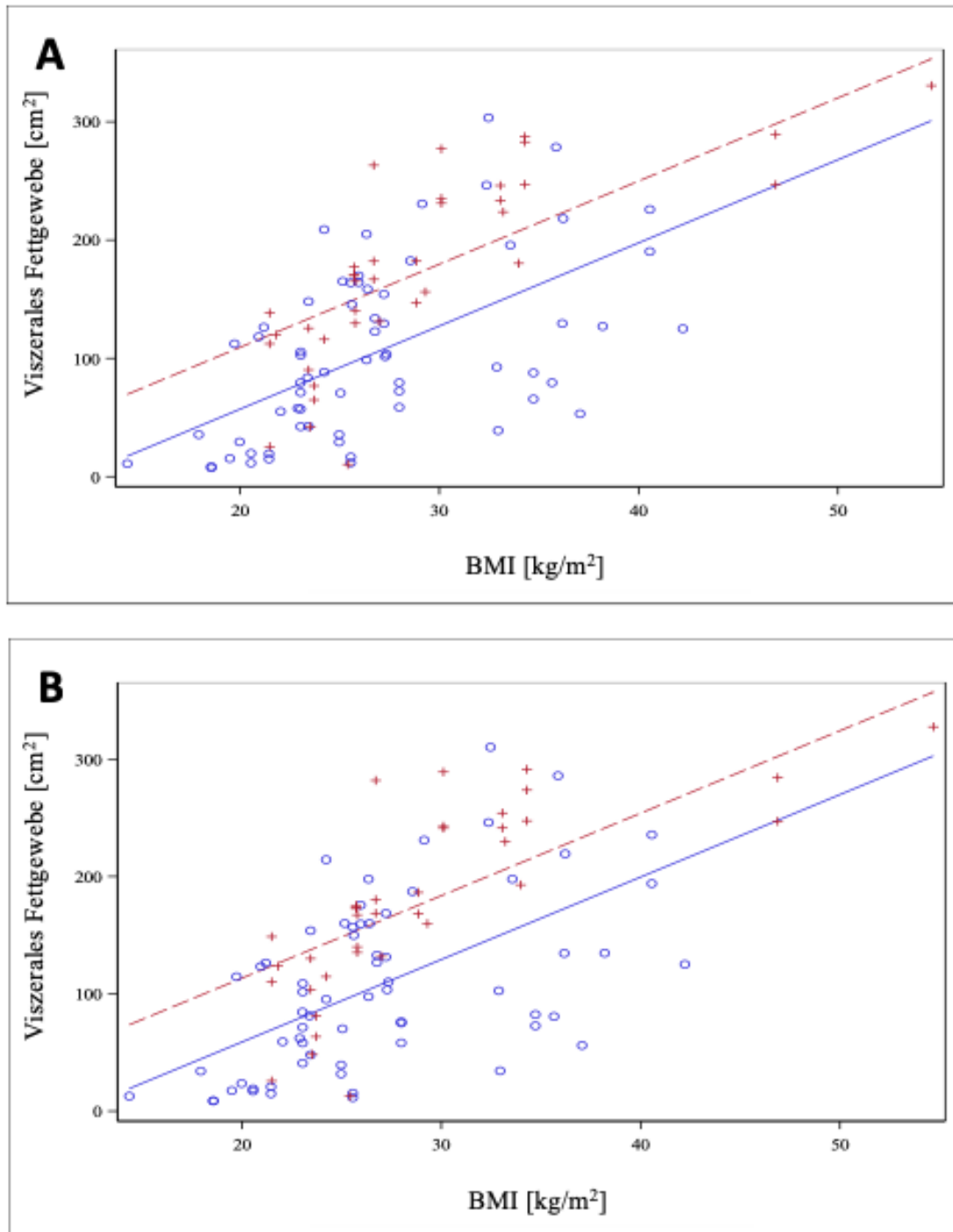
Bei der Kovarianzanalyse mit der abhängigen Variablen „subkutanes Fettgewebe“ ließ sich lediglich unter der Einflussgröße BMI ein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachten. Frauen mit niedrigem BMI hatten ein niedriges subkutanes Fettgewebe und Frauen mit hohem BMI hatten viel subkutanes Fettgewebe ( $p < 0,0001$  in beiden Schnittebenen). Bezüglich der Therapie ließen sich keine Unterschiede erkennen, was auch Abbildung 20 veranschaulicht. Die beiden Graphen der verschiedenen Therapieformen (rote und blaue Linie) liegen deckungsgleich aufeinander. Patienten mit endokriner Therapie und Chemotherapie zeigten in dieser Kovarianzanalyse keine Unterschiede hinsichtlich des subkutanen Fettgewebes ( $p = 0,9624$  auf Höhe von LWK 3,  $p = 0,9684$  auf Höhe von LWK 3 minus 5 mm).



**Abbildung 20. Subkutanes Fettgewebe unter dem Einfluss von BMI und Therapie.** **A** zeigt das subkutane Fettgewebe auf Höhe von LWK 3 unter dem Einfluss von BMI und Therapie. **B** zeigt das subkutane Fettgewebe auf Höhe von LWK 3 minus eine Ebene unter dem Einfluss von BMI und Therapie. Die durchgezogene blaue Linie und die blauen Punkte repräsentieren jeweils die CHT-Gruppe; die gestrichelte rote Linie und die roten Kreuze repräsentieren jeweils die ET-Gruppe.

#### **4.15. Analyse des viszeralen Fettgewebes unter dem Einfluss von BMI und Therapie**

Durch die Kovarianzanalyse mit der abhängigen Variable viszerales Fettgewebe und den Einflussgrößen BMI und Therapie konnte abgeleitet werden, dass Patientinnen mit einem niedrigen BMI wenig viszerales Fettgewebe hatten und Patientinnen mit einem hohen BMI viel viszerales Fett. Die p-Werte hierfür beliefen sich in beiden vermessenen Schnittebenen auf  $<0,0001$ . Auch bezüglich der Einflussgröße Therapie konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachtet werden. Patientinnen mit endokriner Therapie hatten mehr viszerales Fettgewebe als Patientinnen mit Chemotherapie (p-Werte in beiden Ebenen jeweils  $<0,0001$ ). Dies wurde in Abbildung 21 veranschaulicht.



**Abbildung 21. Viszerales Fettgewebe unter dem Einfluss von BMI und Therapie.** **A** zeigt das viszerale Fettgewebe auf Höhe von LWK 3 unter dem Einfluss von BMI und Therapie. **B** zeigt das viszerale Fettgewebe auf Höhe von LWK 3 minus eine Ebene unter dem Einfluss von BMI und Therapie. Die durchgezogene blaue Linie und die blauen Punkte repräsentieren jeweils die CHT-Gruppe; die gestrichelte rote Linie und die roten Kreuze repräsentieren jeweils die ET-Gruppe.

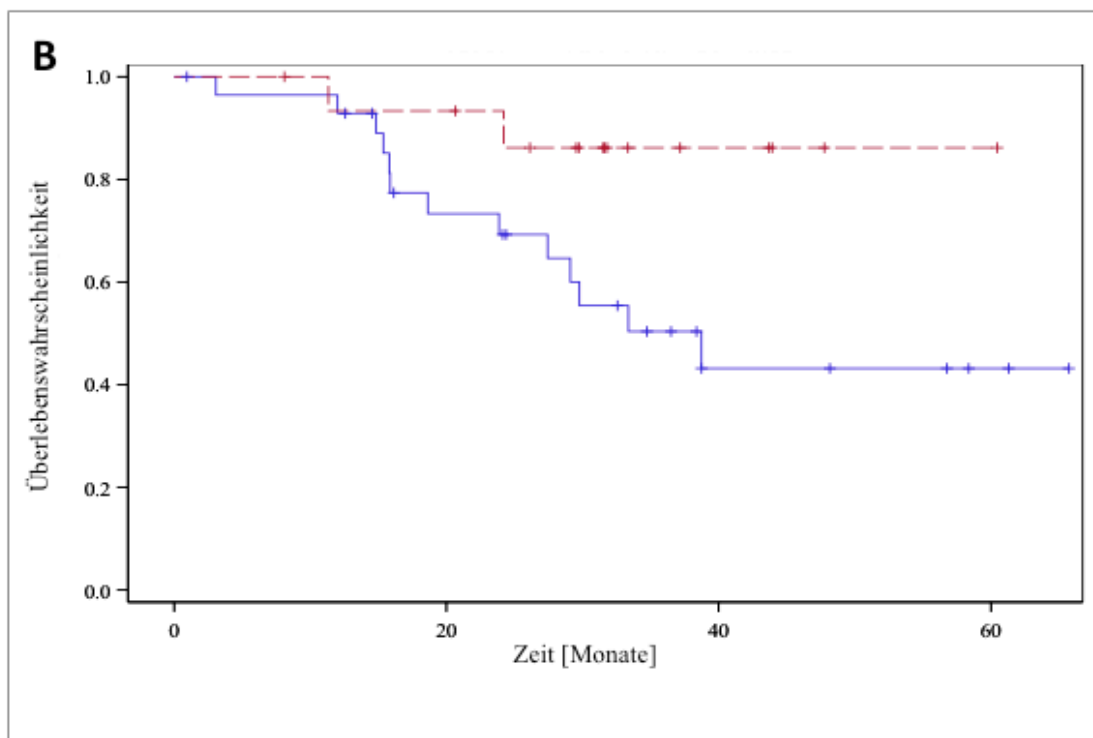
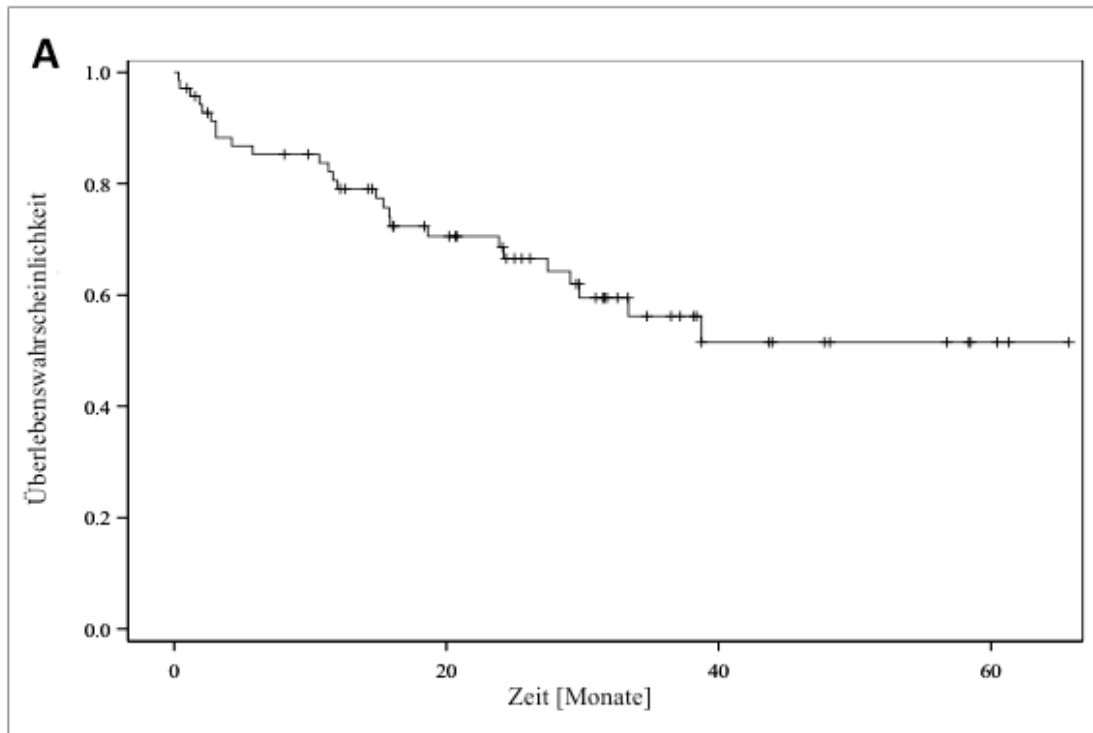


#### **4.16. Überlebenszeit**

Das Gesamtüberleben aller 70 Patientinnen (Kollektiv 1) wurde mit Hilfe der Analyse des Kaplan-Meier-Schätzers durchgeführt, der die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume miteinbezieht. Die berechnete 60-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei ca. 50%. Insgesamt 30 Patientinnen verstarben im Therapieverlauf bis März 2018, was 42,86% entspricht. 40 Patientinnen (=57,14%) überlebten bis Ende des Beobachtungszeitraumes (siehe Abbildung 22A).

#### **4.17. Überlebenszeit nach Therapie**

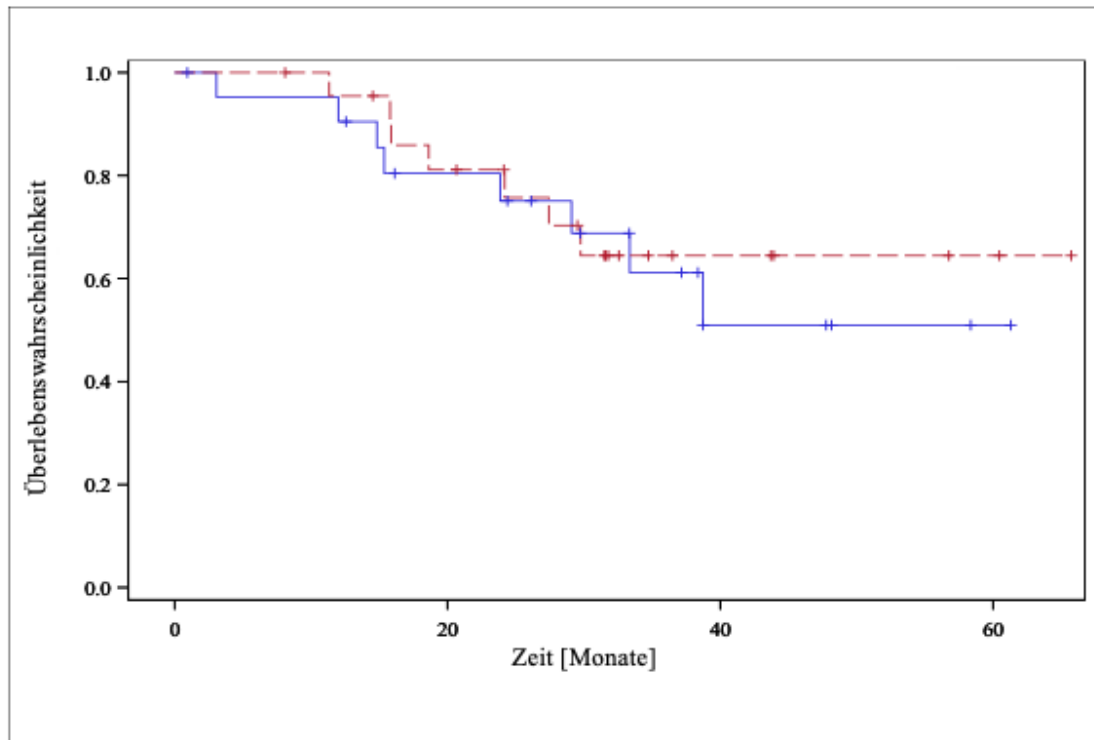
Bei alleiniger Betrachtung der 45 Patientinnen (Kollektiv 2), mit mindestens zwei CT Abdomen Untersuchungen verstarben 17 Patientinnen (=37,78%), während 28 Patientinnen im Beobachtungszeitraum überlebten, was 62,22% entspricht. Von den 29 Patientinnen, die Chemotherapie erhielten, waren im Beobachtungszeitraum 16 (=55,17%) zensiert, 13 Frauen verstarben. In der Gruppe der endokrin therapierten Frauen waren 14 (=87,5%) Patientinnen im Verlauf zensiert, zwei Frauen verstarben. Mit dem Log-Rank Test ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Therapiegruppen hinsichtlich des Überlebens ( $p=0,0415$ ). Wie in Abbildung 22B ersichtlich überleben wesentlich mehr Frauen, die endokrin therapiert wurden (rot gestrichelte Kurve) als Frauen, die Chemotherapie erhielten (blaue Kurve).



**Abbildung 22. Gesamtüberleben und Überleben nach Therapie.** **A** zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten aufgetragen gegenüber der Zeit. **B** zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten aufgetragen nach der Therapieform. Die durchgezogene blaue Linie und die blauen Punkte repräsentieren jeweils die CHT-Gruppe; die gestrichelte rote Linie und die roten Kreuze repräsentieren jeweils die ET-Gruppe (in **B**).

#### **4.18. Korrelation von Baseline-Muskelmasse und Überleben**

Zur genaueren Betrachtung der Auswirkung der Muskelmasse auf das Überleben unterteilten wir die 45 Patienten (Kollektiv 2) nach ihrer Muskelmasse in zwei Gruppen. Als Grenzwert für die Gruppen fungierte dabei der Median der Muskelmasse der ersten CT-Untersuchung (=Baseline CT) aller Patienten auf Höhe von LWK 3 (Gruppe 1 Baseline-Muskelmasse  $< 84,86 \text{ cm}^2$ , Gruppe 2 Baseline-Muskelmasse  $\geq 84,86 \text{ cm}^2$ ). Von den 22 Patienten in Gruppe 1 verstarben im Verlauf acht Patienten, 14 Patienten waren am Ende zensiert (=63,64%). Von den 23 Patienten in Gruppe 2 verstarben im Verlauf sieben Patienten, 16 Patienten waren zensiert (=69,57%). Wie in Abbildung 23 ersichtlich unterscheiden sich die 2 Gruppen hinsichtlich des Überlebens somit kaum, die Patienten mit niedrigerer Baseline Muskelmasse überleben mit etwas geringerer Wahrscheinlichkeit als die mit höherer Baseline Muskelmasse. Der p-Wert des Log-Rank Testes mit  $p=0,6791$  bestätigt die fehlende statistische Signifikanz.

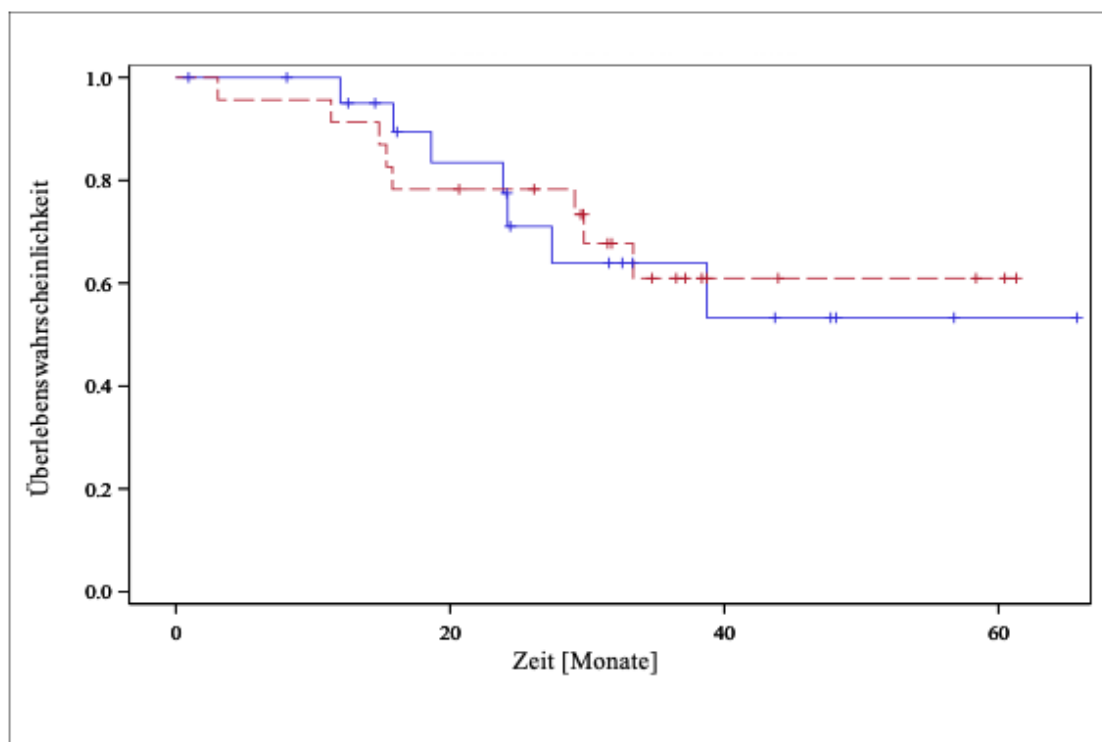


**Abbildung 23. Überleben in Abhängigkeit von Baseline Muskelmasse.** Die Abbildung zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten unterteilt nach Baseline Muskelmasse aufgetragen gegenüber der Zeit.

#### 4.19. Korrelation von Baseline subkutanem Fettgewebe und Überleben

Wie für die Muskelmasse führten wir die gleiche Berechnung auch für das subkutane Fettgewebe durch. Die Grenze und somit der Median des subkutanen Fettgewebes auf Höhe von LWK 3 in den Baseline CT-Untersuchungen lag bei 233,07 cm<sup>2</sup>. Von den 22 Patienten aus Gruppe 1 (subkutanes Fettgewebe im Baseline CT < 233,07 cm<sup>2</sup>) verstarben sieben im Beobachtungszeitraum, 15 Frauen wurden zensiert (=68,18%). Von den 23 Patienten in Gruppe 2 (subkutanes Fettgewebe im Baseline CT ≥ 233,07 cm<sup>2</sup>)

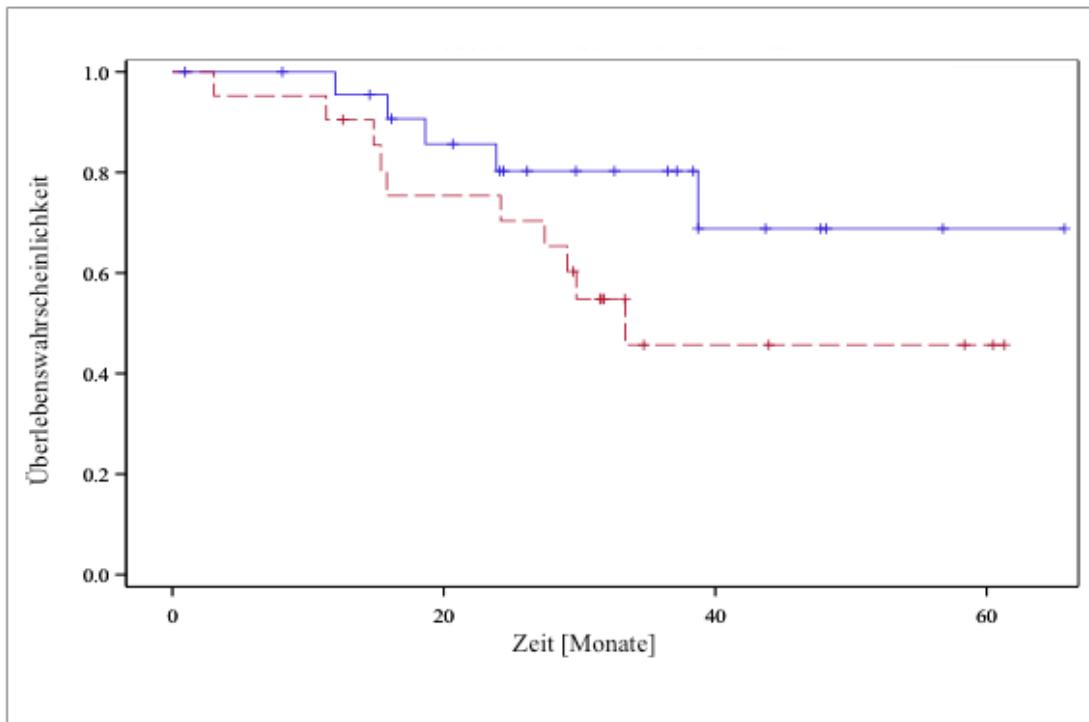
verstarben acht Frauen, 15 Frauen wurden im Beobachtungszeitraum zensiert (=65,22%). In Abbildung 24 erkennt man den geringen Unterschied zwischen den zwei Überlebenskurven, die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit niedrigem subkutanem Fettgewebe zu Anfang ist minimal geringer als die der Patientinnen mit höherem subkutanem Fettgewebe zum Zeitpunkt der ersten CT-Untersuchung. Allerdings ist auch in diesem Fall der Unterschied zwischen den zwei Überlebenskurven nicht statistisch signifikant, mit dem Log-Rank Test ergibt sich ein p-Wert von  $p=0,8757$ .



**Abbildung 24. Überleben in Abhängigkeit von Baseline subkutanem Fettgewebe.** Die Abbildung zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten unterteilt nach Baseline subkutanem Fettgewebe aufgetragen gegenüber der Zeit.

#### **4.20. Korrelation von Baseline viszeralem Fettgewebe und Überleben**

Die gleiche Untersuchung führten wir ebenfalls für das viszerale Fettgewebe durch. Hierbei lag der Grenzwert zwischen den zwei Gruppen bei  $126,23 \text{ cm}^2$  (entspricht dem Median des viszeralen Fettgewebes in den Baseline CTs auf Höhe von LWK 3). Gruppe 1 umfasst alle Patienten mit einem viszeralen Fettgewebe von  $<126,23 \text{ cm}^2$ , Gruppe 2 umfasst alle Patienten mit einem viszeralen Fettgewebe von  $\geq 126,23 \text{ cm}^2$ . Von den 24 Patienten aus Gruppe 1 verstarben im Beobachtungszeitraum fünf Frauen, 19 wurden zensiert (=79,17%). In Gruppe 2 (21 Frauen) verstarben zehn Frauen im Beobachtungszeitraum, elf Frauen wurden zensiert (=52,38%). Wie in Abbildung 25 zu sehen ist, liegt ein deutlicher Unterschied zwischen den zwei Gruppen vor, Frauen mit niedrigerem viszeralem Fettgewebe zu Beginn der Therapie haben eine höhere Überlebenschance als solche mit hohem viszeralem Fettgewebe in der Baseline CT. Allerdings ist auch dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ( $p=0,1158$  im Log-Rank Test).



**Abbildung 25. Überleben in Abhängigkeit von Baseline viszeralem Fettgewebe.** Die Abbildung zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten unterteilt nach Baseline viszeralem Fettgewebe aufgetragen gegenüber der Zeit.

#### 4.21. Korrelation von Muskelmasse mit Patientencharakteristika

Alle gemessenen Werte der Muskelmasse auf Höhe von LWK 3 und eine Ebene darunter aus insgesamt 152 verwendeten CT-Untersuchungen (Kollektiv 1) wurden mit BMI, Alter und Tumorstadium T korreliert. Dabei wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet, um einen linearen Zusammenhang zu untersuchen. Die Muskelmasse auf Höhe von LWK 3 und eine Ebene darunter korrelierte linear mit dem BMI ( $r=0,347$  auf Höhe von LWK 3 bzw  $r=0,341$  eine Ebene darunter), bei einem statistisch signifikanten p-Wert von  $p<0,0001$ . Alter ( $p=0,7657$  auf Höhe von LWK 3 beziehungsweise

p=0,9718 eine Ebene tiefer) und T-Stadium (p=0,5971 auf Höhe von LWK 3 bzw. p=0,7115 eine Ebene tiefer) korrelierten hingegen nicht mit der Muskelmasse in beiden Ebenen.

Auch wurden sämtliche gemessene Werte der Muskelmasse auf Höhe von LWK 3 und eine Ebene darunter aus den 152 verwendeten CT-Untersuchungen (Kollektiv 1) mit dem Nodalstatus N, dem Östrogenrezeptorstatus ER, dem Progesteronrezeptorstatus PR, dem Her2/neu Befund, dem Ki67 Wert und dem Grading G mittels generalisiert linearisiertem Modell korreliert. Hierbei ergaben sich für die Abhängigkeit der Muskelmasse vom Nodalstatus N (p=0,0780 auf Höhe von LWK 3 bzw. p=0,1018 eine Ebene tiefer), dem Östrogenrezeptorstatus ER (p=0,3840 auf Höhe von LWK bzw. p=0,5239 eine Ebene darunter) und dem Her2/neu Befund (p=0,1030 auf Höhe von LWK 3 bzw. p=0,1076 eine Ebene tiefer) keine statistisch signifikanten Beobachtungen. Bei der Betrachtung des Einflusses des Progesteronrezeptorstatus PR auf die Muskelmasse ergab sich auf Höhe von LWK 3 mit p=0,0014 bzw. eine Ebene tiefer mit p=0,0016 ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Bei negativem Progesteronrezeptorstatus war die Muskelmasse signifikant höher als bei positivem Progesteronrezeptorstatus. Der Einfluss des Ki67 Wertes auf die Muskelmasse zeigte ebenfalls signifikante Ergebnisse. Ein hoher Ki67 Wert ging mit einem hohen Wert bei der Muskelmasse einher, ein niedriger Ki67 Wert ging mit einem niedrigen Wert bei der Muskelmasse einher (p=0,0002 auf Höhe von LWK 3 bzw. p<0,0001 eine Ebene darunter). Auch beim Grading G konnte ein knapp statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Muskelmasse beobachtet werden. Der Einfluss des Grading auf die Muskelmasse war mit p=0,0550 in Höhe von LWK 3 gerade nicht mehr signifikant, allerdings ergab sich eine Ebene tiefer ein p-



Wert von  $p=0,0453$ . Dabei fiel bei einem niedrigen Grading eine niedrigere Muskelmasse auf, bei einem hohen Grading eine höhere Muskelmasse.

#### **4.22. Korrelation von subkutanem Fettgewebe mit Patientencharakteristika**

Die gleichen Berechnungen zu Pearsons Korrelationskoeffizient wurden auch für das subkutane Fettgewebe durchgeführt. Hierbei ergaben sich ähnliche Beobachtungen wie für die Muskelmasse. Das subkutane Fettgewebe auf Höhe von LWK 3 beziehungsweise eine Schicht darunter korrelierte bei  $r = 0,88691$  auf Höhe von LWK 3 und  $r=0,88016$  eine Ebene tiefer ebenfalls linear mit dem BMI ( $p$  in beiden Fällen  $<0,0001$ ). Für Alter ( $p=0,5654$  auf Höhe von LWK 3 bzw.  $p=0,6429$  eine Ebene tiefer) und T-Stadium ( $p=0,7010$  auf Höhe von LWK 3 bzw.  $p=0,6787$  eine Ebene tiefer) ergab sich auch beim subkutanen Fettgewebe keine Korrelation.

Auch hier wurde der Einfluss des Nodalstatus N, des Östrogenrezeptorstatus ER, des Progesteronrezeptorstatus PR, des Her2/neu Befundes, des Ki67 Wert und des Grading G auf das subkutane Fettgewebe auf Höhe von LWK 3 und eine Ebene darunter mittels generalisiert linearisiertem Modell untersucht. Hierbei ergaben sich für die Abhängigkeit des subkutanen Fettgewebes vom Nodalstatus N ( $p=0,4189$  auf Höhe von LWK 3 bzw.  $p=0,3951$  eine Ebene tiefer), vom Östrogenrezeptorstatus ER ( $p=0,4506$  auf Höhe von LWK bzw.  $p=0,4993$  eine Ebene darunter), vom Progesteronrezeptorstatus PR ( $p=0,7849$  auf Höhe von LWK 3 bzw.  $p=0,8229$  eine Ebene tiefer), vom Ki67 Wert

( $p=0,8552$  auf Höhe von LWK 3 bzw.  $p=0,8312$  eine Schicht tiefer) und vom Grading G ( $p$ -Werte in beiden Ebenen  $0,3244$  bzw.  $0,3544$ ) keine statistisch signifikanten Beobachtungen. Lediglich für den Zusammenhang zwischen dem Her2/neu Status und der abhängigen Variable „subkutanes Fettgewebe“ lies sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachten ( $p$ -Werte  $0,0239$  bzw.  $0,0277$  in Höhe von LWK 3 bzw. eine Schicht tiefer). Bei positivem Her2/neu Status war das subkutane Fettgewebe minimal geringer als bei negativem Her2/neu Status.

#### **4.23. Korrelation von viszeralem Fettgewebe mit Patientencharakteristika**

Auch für das viszerale Fettgewebe wurde eine Korrelation nach Pearson untersucht. Viszerale Fettgewebe und BMI korrelieren linear, bei  $r=0,65662$  auf Höhe von LWK 3 bzw  $r=0,65940$  eine Ebene darunter. Die  $p$ -Werte in beiden Ebenen lagen bei  $p<0,0001$ . Bei der Untersuchung einer Korrelation von viszeralem Fettgewebe und Alter ergab sich folgendes: Auch hier scheint eine positive lineare Korrelation vorzuliegen bei  $r=0,46316$  und  $r=0,46859$ , je in den beiden von uns vermessenen Ebenen. Die  $p$ -Werte beliefen sich ebenfalls auf  $<0,0001$ . Das T-Stadium korrelierte nicht mit dem viszeralen Fettgewebe ( $p=0,5989$  bzw.  $p=0,6768$  in beiden Ebenen).

Auch für das viszerale Fettgewebe wurde der Einfluss des Nodalstatus N, des Östrogenrezeptorstatus ER, des Progesteronrezeptorstatus PR, des Her2/neu Befundes, des Ki67 Wert und des Grading G mittels generalisiert linearisiertem Modell untersucht. Auch hierbei ergaben sich für die Abhängigkeit des

viszeralem Fettgewebe vom Nodalstatus N ( $p=0,5915$  auf Höhe von LWK 3 bzw.  $p=0,5727$  eine Ebene tiefer), vom Östrogenrezeptorstatus ER ( $p=0,1625$  auf Höhe von LWK bzw.  $p=0,1270$  eine Ebene darunter), vom Progesteronrezeptorstatus PR ( $p=0,7160$  auf Höhe von LWK 3 bzw.  $p=0,7757$  eine Ebene tiefer), vom Ki67 Wert ( $p=0,3843$  auf Höhe von LWK 3 bzw.  $p=0,3658$  eine Schicht tiefer) und vom Grading G ( $p$ -Werte in beiden Ebenen  $0,3092$  bzw.  $0,2698$ ) keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Bei Betrachtung der Abhängigkeit des viszeralem Fettgewebes vom Her2/neu Status war ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p= 0,0194$  bzw.  $p=0,0165$  in den jeweiligen Schnittebenen) festzustellen. Ein negativer Her2/neu Status ging mit einem minimal höheren Wert des viszeralem Fettgewebes einher als ein positiver Her2/neu Status.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Fragestellung**

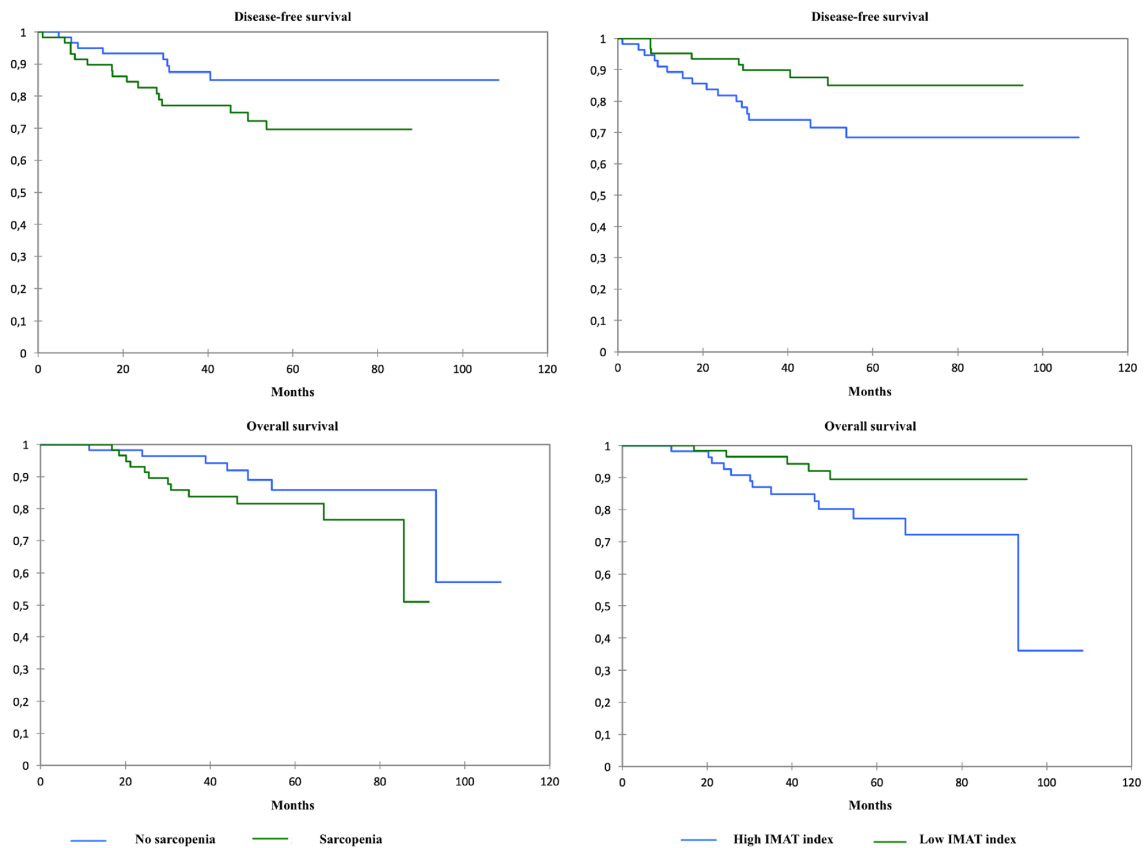
Das Mammakarzinom stellt beim weiblichen Geschlecht die häufigste Todesursache aufgrund einer Malignität in Deutschland dar und die zweithäufigste weltweit (GLOBOCAN 2012 (IARC), Section of Cancer Surveillance (5/6/2018)). Übergewicht und Fettsucht zählen zu den Hauptproblemen der allgemeinen Bevölkerung weltweit, verursacht unter anderem durch steigende Bewegungsarmut in der Gesellschaft und ein großes Angebot an hochkalorischen Lebensmitteln (WILLIAMS et al., 2015). Übergewicht wiederum erhöht sowohl die Inzidenz von Mammakarzinomen (NEUHOUSER et al., 2015) als auch die Rate an Rezidiven und führt damit zu einer Verkürzung des rezidivfreien Intervalls (ARCE-SALINAS et al., 2016). Daraus resultiert die Relevanz sich mit der Körperzusammensetzung der einzelnen Mammakarzinompatientin genauer zu beschäftigen. Uns stellte sich daher die Frage, wie sich die Körperzusammensetzung während der Therapie bei Mammakarzinompatientinnen verändert und wie und ob sich die Therapie auf die Körperzusammensetzung auswirkt. Dafür haben wir im Rahmen einer retrospektiven Studie an Mammakarzinompatientinnen in metastasierter Situation (M1 nach der TNM Klassifikation) der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universität des Saarlandes bereits vorliegende CT-Bilder in Hinblick auf Muskelmasse sowie subkutanes und viszerales Fettgewebe ausgewertet und mit dem BMI verglichen. Die Patientinnen wurden nach ihrer jeweiligen Therapie in zwei Gruppen eingeteilt,

eine Gruppe erhielt Chemotherapie, die andere Gruppe erhielt nur endokrine Therapie.

## **5.2. Erörterung der Ergebnisse**

Die wichtigste Aussage unserer Studie besteht in der Beobachtung, dass bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, unabhängig von ihrer Therapie, die Muskelmasse im Verlauf signifikant abnimmt. BMI, subkutanes und viszerales Fettgewebe bleiben in beiden Therapiegruppen währenddessen unverändert. Dabei nimmt die Muskelmasse mit ca. 20% über einen Beobachtungszeitraum von vier Jahren (siehe Ergebnisteil 4.4.) mehr ab, als es als Folge des physiologischen Alterungsprozesses mit 1-2% Abnahme pro Jahr zu erwarten wäre (ROLLAND et al., 2008). Rutten et al. stellten in ihrer Studie 2016 fest, dass der Verlust von Skelettmuskelmasse bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom unter neoadjuvanter Chemotherapie mit einem schlechteren Gesamtüberleben verbunden ist (RUTTEN et al., 2016). Auch für das Pankreaskarzinom konnten von Tan et al. 2009 ähnliche Beobachtungen gemacht werden. Sarkopenie, zu deutsch der Mangel an Muskelmasse, bei gleichzeitigem Übergewicht stellte sich als umgekehrt prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben von Pankreaskarzinompatienten heraus (TAN et al., 2009). So stellte sich uns die Frage, ob und gegebenenfalls wie man diese Beobachtungen auf das Mammakarzinom übertragen kann. 2017 konnten Deluche et al. für das nicht metastasierte Mammakarzinom zeigen, dass Sarkopenie und intermuskuläres Fettgewebe unabhängige prognostische Faktoren für das krankheitsfreie Überleben und für das Gesamtüberleben

darstellen (siehe Abbildung 26). Patientinnen mit Sarkopenie hatten ein verkürztes Gesamtüberleben und ein verkürztes krankheitsfreies Überleben (DELUCHE et al., 2017).



**Abbildung 26. Überleben von Patientinnen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom. (DELUCHE et al., 2017)**

Auf Grund zu geringer Fallzahlen konnten wir den direkten Einfluss der Muskelabnahme auf das Gesamtüberleben nicht untersuchen. Wir beobachteten zum einen, dass Patientinnen, die Chemotherapie erhielten tendenziell eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patientinnen mit endokriner Therapie hatten. Dies scheint an der Selektion der Therapie aufgrund der Ausgangssituation der beiden Patientengruppen zu liegen. Die endokrin therapierten Frauen (durchschnittliches Alter 71,3 +/- 9,8) waren, der Leitlinien gerechten Therapie entsprechend („© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Mammakarzinom| Version 4.0 | Dezember 2017“), eher ältere

Patientinnen als die Patientinnen der Chemotherapiegruppe (durchschnittliches Alter 55,7 +/-14,1) und benötigten von vornherein aufgrund des weniger aggressiven Tumorwachstums eine weniger aggressive Therapie (Leitlinie Mammakarzinom Version 4.0, 2017).

Wir beobachteten außerdem, dass die Patientinnen der Chemotherapiegruppe tendenziell über den gesamten Zeitverlauf mehr Muskelmasse, wohl aber weniger subkutanes und viszerales Fettgewebe hatten (siehe Ergebnisse 4.6.2. und 4.6.3.). Dies widerspricht der vorliegenden Literatur insofern, dass sie dennoch eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten, als die Frauen, welche endokrine Therapie erhielten und weniger Muskelmasse aufwiesen. Das reduzierte Gesamtüberleben ist in unserer Studie somit eher auf die schlechteren Ausgangsbedingungen hinsichtlich des Tumorwachstums und der Aggressivität der Therapie zurückzuführen, als auf einen direkten Zusammenhang mit der Muskelmasse. Dies ist beispielsweise daran zu erkennen (siehe 4.2.), dass in der Chemotherapiegruppe wesentlich mehr Patientinnen einen Ki67-Wert über 20% hatten (ca. 45%) als in der ET Gruppe (ca. 25%). Außerdem lag in der CHT-Gruppe bei ca. 38% der Frauen ein G3 Level vor, in der ET Gruppe nur bei ca. 25% (siehe 4.2.).

Allerdings konnten wir bei einer Analyse der Baseline Muskelmasse zu Therapiebeginn feststellen, dass Patientinnen mit einer niedrigen Muskelmasse zu Therapiebeginn ein geringeres Überleben zeigten, als solche mit einer höheren Muskelmasse. Für das subkutane Fettgewebe ergaben sich die gleichen Beobachtungen (siehe Ergebnisse 4.18. und 4.19.). Beim viszeralen Fettgewebe konnten wir feststellen, dass Patientinnen mit einem höheren

viszeralen Fettanteil zu Therapiestart eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten, als solche mit niedrigerem viszeralem Fettanteil. Diese Beobachtung stimmt mit der aktuellen Literatur überein, wie beispielweise in Shachars et al. Metaanalyse gezeigt wird. Dort wurde demonstriert, dass ein niedriger Skelettmuskelindex zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose mit schlechterem Überleben bei Patienten mit soliden Tumoren vergesellschaftet ist (SHACHAR et al., 2016). Rier und Kollegen beobachteten beim metastasierten Mammakarzinom, dass eine niedrige Muskelabschwächung, die ebenfalls mit Hilfe von CT-Bildern gemessen wurde, ein prognostischer Faktor für Gesamtüberleben und Zeitintervall zur nächsten Behandlung waren, während hingegen niedrige Muskelmasse und sarkopenische Fettsucht hier keinen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben zeigten (RIER et al., 2017). Diese Studie steht jedoch in Kontrast zu Prado et al, die über eine Verkürzung der Zeit zur Krankheitsprogression bei sarkopenischen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom berichten (PRADO et al., 2009). Auch für Tumoren der Lunge und des Gastrointestinaltraktes konnten Prado et al. beobachten, dass die sarkopenische Fettsucht einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (PRADO et al., 2008). Caan et al. beobachteten beim nicht metastasierten Mammakarzinom, dass Patienten mit Sarkopenie eine höhere Mortalität zeigen, bei höherer Gesamtfettmasse stellten sie ebenfalls eine höhere Mortalität fest (CAAN et al., 2018). Chan et al. beobachteten, dass Fettsucht bei Mammakarzinompatientinnen mit einem schlechteren Gesamtüberleben einhergeht (CHAN et al., 2014).



Die Bedeutung der Sarkopenie ist generell, wie in der aktuellen Literatur ersichtlich, sehr gut untersucht, auch wenn teilweise gegensätzliche Ergebnisse dabei beobachtet wurden ((RIER et al., 2017) versus (PRADO et al., 2009)). Erklärungen für diese Diskrepanz sind möglicherweise verschiedene Faktoren, wie unterschiedliche Krebsentitäten, Krankheitsaggressivität, Alter und Stadium der Krankheit zum Zeitpunkt der Muskelmessung. Welchen Effekt die Therapie-induzierte Sarkopenie hat, ist bislang unbekannt. Es scheint zwar naheliegend, dass es zu einer Erhöhung der Mortalität beiträgt, allerdings gibt es bislang keine Studien dazu. In einigen Arbeiten wurde gezeigt, dass nicht Sarkopenie per se, sondern die Abnahme der Skelettmuskulatur mit der Prognose korreliert. Daly et al. beobachteten, dass bei Patienten mit Vorderdarm-Krebs der Abfall der Skelettmuskulatur unter Chemotherapie mit einer schlechteren Prognose einhergeht, nicht aber das alleinige Vorhandensein von Sarkopenie beziehungsweise geringer Muskelmasse (DALY et al., 2018). In unserer Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Skelettmuskelmasse unter Chemotherapie und endokriner Therapie abnimmt. Wie sich diese Abnahme auf das Überleben bei metastasiertem Mammakarzinom auswirkt, konnten wir aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht untersuchen, es werden somit Folgestudien nötig sein, um den Effekt der Abnahme der Muskelmasse auf das Überleben zu beurteilen. Bei urologischen Patienten scheint die Chemotherapie zu einem Verlust der Muskelmasse, wohl aber zu einem Anstieg des BMI und der Fettmasse, somit der sarkopenischen Fettsucht, zu führen (MIYAKE et al., 2018). In unserer Arbeit konnte bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom nur eine relative Zunahme der Fettmasse im Vergleich zur Muskelmasse beobachtet werden und keine absolute. Es scheint ein Unterschied zu sein, der mit dem

Chemotherapieregime, dem Alter und dem Geschlecht der Patienten zusammenhängen könnte.

### **5.3. Fazit**

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich die Frage, was die Ergebnisse für das körperliche Verhalten während und nach der Therapie bedeuten. Unsere Studie hat ein retrospektives Studiendesign, weswegen es uns nicht möglich war, die Muskelfunktion in Hinblick auf Stärke und Performance zu untersuchen und so die Abnahme der Muskelmasse zu quantifizieren. Allerdings liegt es nahe, dass der Haupteffekt eines Verlustes von Muskelmasse in verringerter Muskelkraft liegt. Die Abnahme der Muskelmasse und Muskelkraft führt zu Bewegungseinschränkungen, reduzierter Ausdauer und schneller eintretender körperlicher Erschöpfung, Gehgeschwindigkeit und körperliche Aktivität der Mammakarzinompatientin lassen nach (BAUER et al., 2008). Somit ist die Handlungsfähigkeit und die Teilnahme am aktiven Leben generell eingeschränkt, die Lebensqualität nimmt erheblich ab. Patientinnen mit weniger Muskelmasse scheinen weniger in der körperlichen Verfassung zu sein, Sport zu machen. Dies wirkt sich negativ auf das Wohlbefinden der Patienten aus, da Studien zeigen, dass regelmäßige körperliche Aktivität bei Mammakarzinompatientinnen ausreicht, um das Tumor-assoziierte Fatigue Syndrom zu lindern (HUSEBO et al., 2014). Die biologischen Mechanismen, die den positiven Einfluss von Sport auf das Fatigue Syndrom erklären, sind jedoch nicht ausreichend geklärt. Allerdings scheinen besonders der chronische Stress, dem Krebspatienten ausgesetzt sind, systemisch inflammatorische

Prozesse, hormonelle Veränderungen und eine Aktivierung des Immunsystems hierbei eine Rolle zu spielen. Die Skelettmuskulatur könnte als endokrines Organ fungieren, welches eine Reduktion proinflammatorischer Zytokine verursacht (GLEESON et al., 2011; TRAVIER et al., 2015). Zusätzlich wird durch Sport und eine daraus resultierende Zunahme der Muskelmasse so auch das Immunsystem gestärkt. Shachar et al. beobachteten, dass bei sarkopenischen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom die Chemotoxizität der Therapie und die Hospitalisierungsrate deutlich erhöht waren im Vergleich zu nicht sarkopenischen Patienten (SHACHAR et al., 2017). Muskelaufbau fördernder Sport kann somit die Therapie-assoziierten Nebenwirkungen verringern. Auch wurde nachgewiesen, dass die körperliche Aktivität beim Mammakarzinom das Rezidivrisiko senken kann. Sportlich aktive Patientinnen zeigten ein 30-50% reduziertes Risiko eines Rezidivs und eine Verlängerung der Lebenszeit durch körperliche Aktivität (HAYKOWSKY et al., 2017; LIGIBEL, 2011). Dies deckt sich mit den bereits erwähnten Studien, die beobachteten, dass eine höhere Muskelmasse mit einem besseren Gesamtüberleben einhergeht. Des Weiteren erhöht mangelnde körperliche Aktivität durch die Inaktivität und Reduktion des Knochenstoffwechsels das Osteoporose Risiko (JACKSON, MYSIW, 2014). Besonders bei Patientinnen, die antiendokrine Therapie erhalten, spielt dies eine noch größere Rolle (LIPTON et al., 2017). In diesem Kontext auch relevant ist die Tatsache, dass Muskelmasse auch zur Sturzprophylaxe dient. Hida & Harada beobachteten, dass Sarkopenie mit schlechterem Körpergleichgewicht, einer erhöhten Sturzrate und damit assoziierten Frakturen einhergeht (HIDA, HARADA, 2013). Dies scheint gerade bei Patientinnen mit ossären Metastasen relevant zu sein, da diese bei einem Sturz von vornherein ein erhöhtes Risiko für pathologische

Frakturen zeigen (MUTSCHLER, WIRBEL, 1997), was die Lebensqualität noch weiter einschränkt. Sport bei Mammakarzinompatientinnen sollte daher unbedingt gefördert werden, vor allem solche Sportarten, welche den Muskelaufbau fördern und der drohenden Sarkopenie entgegenwirken. Neben einer Prognoseverbesserung (VILLASENOR et al., 2012) ist Muskelmasse für Patientinnen jeden Alters relevant, für die jüngeren Patientinnen, um weiterhin aktiv am Sozial- und Berufsleben teilzunehmen, für die älteren Patientinnen auch um Osteoporose und der Gefahr pathologischer Frakturen entgegenzuwirken. Die Förderung der körperlichen Aktivität kann beispielsweise durch eine Anbindung der Patientin durch die Klinik an Krebsportgruppen (YEE et al., 2014), an Lauffreize oder auch bereits durch Sport vor und während der Therapie, angepasst an das jeweilige Leistungslevel, geschehen (COURNEYA et al., 2014). Dies allein kann das Outcome der Krebspatientin schon enorm verbessern. Es existieren verschiedene Studien, die die empfohlenen Sportarten für Mammakarzinompatientinnen und ihren jeweiligen Nutzen vergleichen. Kim et al. verglichen in ihrer Metaanalyse Ausdauertraining, Kraft- und Widerstandstraining und kombiniertes Training und kamen zu dem Schluss, dass bei Mammakarzinompatientinnen ein kombiniertes Training die effektivste Art der körperlichen Belastung ist, da so sowohl die Körperzusammensetzung (durch Ausdauertraining), als auch die Muskelkraft und die Knochenmineralisierung (durch Krafttraining) verbessert wurden (KIM et al., 2017). Auch ein Wandel des Lebensstils und der Ernährung sind im Kontext der Förderung körperlicher Aktivität zu empfehlen (VILLASENOR et al., 2012).

Zudem wäre eine mögliche Schlussfolgerung für mich, dass in Zukunft die Therapie und Dosierung der Medikamente umgestellt und an die einzelne Patientin individualisiert angepasst werden sollte. In den Chemotherapie Protokollen wird zur Dosisfindung aktuell die Berechnung der Körperoberfläche und des BMI verwendet. Durch diese alleinige Betrachtung von mathematisch berechneten Werten wird die heterogene Verteilung von Fett- und Muskelgewebe ausgeblendet und es kommt zu einem Über- oder Unterschätzen des metabolisch aktiven Gewebes und unpassenden Dosierungen (VILLASENOR et al., 2012). In Anbetracht der Tatsache, dass der BMI klare Grenzen bei der Beurteilung der Körperzusammensetzung zeigt (TAN et al., 2009), sollte eine stärker personalisierte Therapie basierend auch auf der Beurteilung von klinisch bereits notwendigen Staging CTs in den klinischen Alltag Einzug halten. Alternativ, falls kein CT im Therapieplan vorgesehen ist, könnte auch eine Impedanz Waage zur Ermittlung der Körperzusammensetzung verwendet werden (WARD, MULLER, 2013), (SPANIOL, 2004).

#### **5.4. Limitationen der vorliegenden Studie**

Limitierungen unserer Studie sind zum einen die zu geringe Fallzahl der Patientinnen, welche wie bereits im Ergebnisteil beschrieben, zu zum Teil fehlender Signifikanz der Werte führt. Zum anderen ist eine große Streuung unserer Werte im 95% Konfidenzintervall zu betrachten, die Tendenzen vortäuschen kann, welche so eventuell gar nicht vorhanden sind. Zu 4.3. beispielsweise ist festzustellen, dass besonders in den ersten 400 Tagen des

Beobachtungszeitraums besonders viele Werte vorhanden sind (hier: 95% Konfidenzintervall relativ schmal), dann jedoch im weiteren Verlauf der Beobachtung wenige, weit verstreute Werte vorhanden sind, die zu einem breiten 95% Konfidenzintervall führen. Auch bei den unter 4.4. dargestellten Ergebnissen ist als Limitation festzustellen, dass besonders im hinteren Teil des Beobachtungszeitraumes das 95%-Konfidenzintervall durch die Streuung der geringen Zahl an Werten vergrößert ist (zu geringe Fallzahl über 750 Tage). Eine weitere Limitation besteht in der Tatsache, dass unsere Studie retrospektiv war und somit nur auf bereits vorhandene Daten zurückgegriffen werden konnte. Auch die Einteilung in die zwei Therapiegruppen und somit jede Interpretation eines Unterschiedes zwischen den beiden Gruppen ist als limitierend anzusehen, da sich das Patientenkollektiv dieser beiden Gruppen von vornherein stark unterscheidet, beispielsweise in Bezug auf Alter, Gewicht und Tumorart.

## **5.5. Ausblick**

Es sind weitere prospektive Studien nötig, um den Einfluss der Abnahme der Muskelmasse bei metastasiertem Mammakarzinom in Abhängigkeit von der Therapieform zu untersuchen. Auch sollte, wie von Rier et al. bereits durchgeführt, die im CT gemessene Muskeldämpfung weiter untersucht werden, da diese als Marker der fettigen Infiltration der Muskulatur fungiert, mit mangelhafter Qualität des Muskels assoziiert ist und somit eine noch größere Aussagekraft auch in Hinblick auf die Muskelfunktion hat (RIER et al., 2018).

## 6. Bibliographie

1. Arce-Salinas C, Aguilar-Ponce JL, Villarreal-Garza C, Lara-Medina FU, Olvera-Caraza D, Alvarado Miranda A, Flores-Diaz D, Mohar A (2014) Overweight and obesity as poor prognostic factors in locally advanced breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 146:183-188
2. Arce-Salinas C, Riesco-Martinez MC, Hanna W, Bedard P, Warner E (2016) Complete Response of Metastatic Androgen Receptor-Positive Breast Cancer to Bicalutamide: Case Report and Review of the Literature. *J Clin Oncol* 34:e21-24
3. Bauer JM, Wirth R, Volkert D, Werner H, Sieber CC, Teilnehmer des B-S (2008) [Malnutrition, sarcopenia and cachexia in the elderly: from pathophysiology to treatment. Conclusions of an international meeting of experts, sponsored by the BANSS Foundation]. *Dtsch Med Wochenschr* 133:305-310
4. Beham A, Brucker C, Dathe O, Debus G, Dimpfl T, Genz T, Grubert T, Hepp F, Hinrichsen M, Kästner R, Klosterhalfen T, Lengyel E, Maaßen V, Pietschmann D, Schramm T, Schuhmacher I, Staiger HF, Stauber M, Steldinger R, Stumpfe M, Teschner A, von Zumbusch-Weyerstahl S, Weyerstahl T, Wunderer G (2007). *Gynäkologie und Geburtshilfe* (Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag)
5. Bondke Persson A, Brenner B, Burckhardt G, Draguhn A, Ehmke H, Eysel U, Fandrey J, Geiger J, Gekle M, Göbel K, Gödecke A, Kelm M, Korbmacher C, Kraft T, Krämer U, Kämmerer U, Kühl M, Luhmann HJ, Mairbäurl H, Meuth SG, Meßlinger K, Münte T, Oberleithner H, Paschke R, Persson PB, Rieger L, Schrader J, Singer D, Walzog B (2014). *Physiologie* (Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag)
6. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2017) TNM classification of malignant tumours, Eighth edition. edn (Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, Inc.).

7. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, Quesenberry CP, Weltzien EK, Castillo AL, Olobatuyi TA, Chen WY (2018) Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA Oncol*
8. Cecchini RS, Swain SM, Costantino JP, Rastogi P, Jeong JH, Anderson SJ, Tang G, Geyer CE, Jr., Lembersky BC, Romond EH, Paterson AH, Wolmark N (2016) Body Mass Index at Diagnosis and Breast Cancer Survival Prognosis in Clinical Trial Populations from NRG Oncology/NSABP B-30, B-31, B-34, and B-38. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 25:51-59
9. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, Rosenblatt DN, Thune I, Vieira R, Norat T (2014) Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Annals of Oncology* 25:1901-1914
10. Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, Dong H, Gelmon K, Friedenreich CM, Yasui Y, Reid RD, Crawford JJ, Mackey JR (2014) Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 46:1744-1751
11. Daly LE, Ni Bhuachalla EB, Power DG, Cushen SJ, James K, Ryan AM (2018) Loss of skeletal muscle during systemic chemotherapy is prognostic of poor survival in patients with foregut cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 9:315-325
12. Deluche E, Leobon S, Desport JC, Venat-Bouvet L, Usseglio J, Tubiana-Mathieu N (2017) Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer. *Support Care Cancer*
13. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA (2011) The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and



- implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 11:607-615
14. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C (2011) St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)* 6:136-141
  15. Haykowsky MJ, Scott JM, Hudson K, Denduluri N (2017) Lifestyle Interventions to Improve Cardiorespiratory Fitness and Reduce Breast Cancer Recurrence. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 37:57-64
  16. Hida T, Harada A (2013) [Fall risk and fracture. Diagnosing sarcopenia and sarcopenic leg to prevent fall and fracture: its difficulty and pit falls]. *Clin Calcium* 23:707-712
  17. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Suliman ME, Barany P, Stenvinkel P, Lindholm B (2007) Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr* 86:633-638
  18. Husebo AM, Dyrstad SM, Mjaaland I, Soreide JA, Bru E (2014) Effects of scheduled exercise on cancer-related fatigue in women with early breast cancer. *ScientificWorldJournal* 2014:271828
  19. Jackson RD, Mysiw WJ (2014) Insights into the epidemiology of postmenopausal osteoporosis: the Women's Health Initiative. *Semin Reprod Med* 32:454-462
  20. Kim TH, Chang JS, Kong ID (2017) Effects of Exercise Training on Physical Fitness and Biomarker Levels in Breast Cancer Survivors. *J Lifestyle Med* 7:55-62
  21. Koda M, Senda M, Kamba M, Kimura K, Murawaki Y (2007) Sonographic subcutaneous and visceral fat indices represent the distribution of body fat volume. *Abdom Imaging* 32:387-392

22. Leone JP, Leone BA (2015) Breast cancer brain metastases: the last frontier. *Exp Hematol Oncol* 4:33
23. Ligibel JA (2011) Role of adjuvant and posttreatment exercise programs in breast health. *J Natl Compr Canc Netw* 9:251-256
24. Ligibel JA, Strickler HD (2013) Obesity and its impact on breast cancer: tumor incidence, recurrence, survival, and possible interventions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*:52-59
25. Lipton A, Chapman JW, Leitzel K, Garg A, Pritchard KI, Ingle JN, Budd GT, Ellis MJ, Sledge GW, Rabaglio M, Han L, Elliott CR, Shepherd LE, Goss PE, Ali SM (2017) Osteoporosis therapy and outcomes for postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer: NCIC CTG MA.27. *Cancer* 123:2444-2451
26. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R (1998) Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* (1985) 85:115-122
27. Miyake M, Owari T, Iwamoto T, Morizawa Y, Hori S, Marugami N, Shimada K, Iida K, Ohnishi K, Gotoh D, Tatsumi Y, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Yoneda T, Tanaka N, Fujimoto K (2018) Clinical utility of bioelectrical impedance analysis in patients with locoregional muscle invasive or metastatic urothelial carcinoma: a subanalysis of changes in body composition during neoadjuvant systemic chemotherapy. *Support Care Cancer* 26:1077-1086
28. Mutschler W, Wirbel R (1997) [Pathological fractures]. *Unfallchirurg* 100:410-429
29. Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, Ochs-Balcom HM, Thomson CA, Caan BJ, Tinker LF, Urrutia RP, Knudtson J, Anderson GL (2015) Overweight, Obesity, and

- Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 1:611-621
30. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE (2008) Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 9:629-635
  31. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, Mackey JR, Koski S, Pituskin E, Sawyer MB (2009) Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 15:2920-2926
  32. Rier HN, Jager A, Sleijfer S, van Rosmalen J, Kock M, Levin MD (2017) Low muscle attenuation is a prognostic factor for survival in metastatic breast cancer patients treated with first line palliative chemotherapy. *Breast* 31:9-15
  33. Rier HN, Jager A, Sleijfer S, van Rosmalen J, Kock M, Levin MD (2018) Changes in body composition and muscle attenuation during taxane-based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 168:95-105
  34. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, Woo J, Baumgartner R, Pillard F, Boirie Y, Chumlea WM, Vellas B (2008) Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 12:433-450
  35. Rosset A, Spadola L, Ratib O (2004) OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging* 17:205-216

36. Rutten IJ, van Dijk DP, Kruitwagen RF, Beets-Tan RG, Olde Damink SW, van Gorp T (2016) Loss of skeletal muscle during neoadjuvant chemotherapy is related to decreased survival in ovarian cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 7:458-466
37. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF (2016) Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer* 57:58-67
38. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Nyrop KA, Williams GR, Nishijima TF, Benbow JM, Muss HB (2017) Skeletal Muscle Measures as Predictors of Toxicity, Hospitalization, and Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer Receiving Taxane-Based Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 23:658-665
39. Spaniol UIL (2004) Auswirkungen des Ernährungszustandes auf die Verträglichkeit einer Chemotherapie bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen, Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charité.
40. Tan BH, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KC (2009) Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 15:6973-6979
41. Travier N, Velthuis MJ, Steins Bisschop CN, van den Buijs B, Monninkhof EM, Backx F, Los M, Erdkamp F, Bloemendal HJ, Rodenhuis C, de Roos MA, Verhaar M, ten Bokkel Huinink D, van der Wall E, Peeters PH, May AM (2015) Effects of an 18-week exercise programme started early during breast cancer treatment: a randomised controlled trial. *BMC Med* 13:121
42. Villasenor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, McTiernan A, Neuhouser ML (2012) Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv* 6:398-406

43. Ward LC, Muller MJ (2013) Bioelectrical impedance analysis. *Eur J Clin Nutr* 67 Suppl 1:S1
44. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB (2015) Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep* 4:363-370
45. Yee J, Davis GM, Beith JM, Wilcken N, Currow D, Emery J, Phillips J, Martin A, Hui R, Harrison M, Segelov E, Kilbreath SL (2014) Physical activity and fitness in women with metastatic breast cancer. *J Cancer Surviv* 8:647-656

## 7. URL-Verzeichnis

1. Amboss MIAMED GmbH  
<https://amboss.miamed.de/app/index> (zuletzt besucht: 2.Januar 2019)
2. Clinical Trials, U.S. National Library of Medicine  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01572038> (zuletzt besucht: 2.Januar 2019)
3. Deutsches Krebsregister Robert Koch Institut 04/18  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/kid\\_2017\\_c00\\_97\\_krebs\\_gesamt.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile) (zuletzt besucht: 2.Januar 2019)
4. Deutsches Krebsregister Robert Koch Institut 05/18  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/kid\\_2017\\_c50\\_brust.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile) (zuletzt besucht: 2.Januar 2019)
5. GLOBOCAN 2012 (IARC) , Section of Cancer Surveillance (5/6/2018)  
[http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx),  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/kid\\_2017\\_c50\\_brust.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile) (zuletzt besucht: 2.Januar 2019)
6. Leitlinie Mammakarzinom Version 4.0, 2017  
[https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.0.pdf) (zuletzt besucht: 2.Januar 2019)

## **8. Publikationen**

JSM Zimmermann, JC Radosa, EM Braun, C Gerlinger, J Endrikat, J Stroeder, EF Solomayer. "Verlust von Muskelmasse bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom" als Poster beim DGGG- Kongress 2018

Erich-Franz Solomayer, Eva-Marie Braun, Julia Sarah Maria Zimmermann, Julia Caroline Radosa, Jonas Stroeder, Jan Endrikat and Christoph Gerlinger, Muscle Mass Loss in Patients with Metastatic Breast Cancer, als Manuskript eingereicht.

## 9. Anhang

**Tabelle 1. Demographische Daten.** Auf den folgenden 3 Doppelseiten. Aus Datenschutzgründen wurden die Patienten-ID verkürzt und die Geburts- und Sterbedaten zensiert.



Patienten ID	verstorben	Beobachtung	letzte Beobachtung	Erstdiagnose	Größe		Gewicht		ECOG1	Gewicht		ECOG2	Gewicht		ECOG3	Gewicht	
					(m)	CT1 (kg)	CT1 (kg)	CT2 (kg)		CT2 (kg)	CT3 (kg)		CT3 (kg)	CT4 (kg)		CT4 (kg)	
817	ja			26.12.12	1,64	57	1	72	1	72	1	72	1	72	1,5		
804	ja			12.12.12	1,55	79	1	55	1	55	1	48	1	48	1		
833	ja			10.01.13	1,55	78	2	70	2	70	2	2	2	2	2,5		
222	ja	08.07.15		28.04.14	1,68	66	2	65	1	65	1	1	1	1	1		
174	ja			23.04.14	1,46	79	2	76	1	76	1	90	2	90	2		
471	ja			18.05.15	1,68	55	1	58	1	58	1	58	1	58	1		
449	nein		05.03.18	28.04.15	1,68	98	1	98	1	98	1	93	1	93	1		
367	nein		05.03.18	09.01.15	1,65	60		57	2	57	2						
600	nein		16.03.18	14.03.16	1,78	73	0	73	0	73	0	73	0	73	0		
800	nein		21.09.17	05.12.12	1,66	75	1	75	1	75	1	69		69			
75	nein		05.06.15	01.10.12	1,68	79		79	0	79	0	79	0	79	0		
852	nein		27.02.18	14.02.13	1,6	70	0	59	0	59	0	59	0	59	0		
857	ja			06.02.13	1,68							77	2,5	77	2,5		
414	nein		08.03.18	09.03.15	1,61	86,5		87	0	87	0	74		74			
368	nein		13.03.18	06.01.15	1,7	57		70		70		74		74			
162	nein		05.03.18	02.04.14	1,6	87		85	1	85	1						
540	nein		09.03.18	04.08.15	1,62	79		79	2	79	2	79		79			
465	nein		20.10.17	18.05.15	1,62		1,5		1,5		1,5	2			2		
407	nein		08.03.18	17.02.15	1,62	90	2	90	2	90	2	90	2	90	2		
648	nein		26.02.18	04.01.16	1,54	61		61		61		61	1,5	61			
786	nein		13.02.18	09.01.16	1,58	80	0	80	0	80	0						
659	ja			13.01.16													
59	ja			03.05.16	1,65	90		90	1	90	1						

Patienten ID2	ECOG4	Seite	T	N	M	Klassifikation	G	ER	PR	Her2neu	Ki67	kontra- lateraler Primär- tumor
817		Links	4	3	1	invasivduktal	2	positiv	negativ	negativ	70%	nein
804		Rechts	2	0	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	10%	ja
833		Beidseits	4	3	1	invasivduktal	3	positiv	positiv	negativ	10%	nein
222		Beidseits	x	x	1	invasivduktal	3	positiv	negativ	negativ	30%	nein
174		Rechts	1	1	1	invasivlobulär		positiv	positiv	negativ	10%	nein
471		Beidseits	4	3	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	30%	nein
449		Links	2	0	1	muzinös	2	positiv	negativ	negativ	30%	nein
367		Rechts	4	1	1	invasivduktal	3	positiv	fraglich	negativ	50%	nein
600		Rechts	4	1	1	invasivduktal	3	positiv	positiv	negativ		ja
800		Rechts	2	1	1	invasivduktal	3	positiv	negativ	positiv	20%	nein
75		Rechts	2	1	1	invasivduktal	3	positiv	negativ	positiv	40%	nein
852		Links	3	0	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	positiv	20%	nein
857		Rechts	4	1	1	inflammatorisch	2	positiv	negativ	positiv	20%	nein
414		Rechts	2	2	1	invasivduktal	3	positiv	positiv	positiv	40%	nein
368		Rechts	2	0	1	invasivduktal	2	positiv	negativ	positiv	10%	ja
162		Links	4	1	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	15%	nein
540		Rechts	2	0	1	muzinös	2	positiv	negativ	negativ	20%	ja
465		Links	3	1	1	invasivduktal	3	positiv	fraglich	negativ	40%	nein
407		Rechts	2	1	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	15%	nein
648		Links	2	1	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	20%	nein
786		Links	2	2	1	invasivduktal	1	positiv	positiv	negativ	20%	nein
659		Rechts	1	0	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	10%	nein
59		Rechts	4	3	1	invasivduktal	3	positiv	negativ	negativ	20%	nein

Patienten ID	verstorben	Beobachtung	letzte Beobachtung	Erstdiagnose	Größe		Gewicht		ECOG1	CT2 (kg)	ECOG2	Gewicht CT3 (kg)	ECOG3	Gewicht CT4 (kg)
					(m)	CT1 (kg)	CT1 (kg)	CT2 (kg)						
813	nein	26.07.16	13.05.16	1,72	54	0								
795	nein	05.02.18	23.05.16	1,7	120	2								
820	nein	16.03.18	04.07.16	1,58	72	0	72	1						
825	nein	13.03.18	15.07.16	1,8	78									
272	ja		19.08.16	1,6	74	1								
879	nein	27.09.17	26.09.16	1,66	89	1,5								
920	ja		02.11.16	1,56	60	3								
924	nein	13.03.18	14.11.16	1,7	62	0	62	0			0			
934	nein	13.03.18	16.11.16	1,6	87	0								
981	ja	13.10.17	22.12.16	1,75	65	2								
365	ja		13.01.15	1,73	105	4								
373	ja		19.01.15	1,62	77									
381	ja		29.01.15	1,6	50	2								
420	nein	23.03.16	12.03.15	1,63	86	1								
489	nein	01.03.18	05.06.15	1,63	63		63	1						
486	ja		10.06.15	1,63	70	0	70	0						
509	nein	15.02.18	07.07.15	1,7	70	1	63	1						
505	nein	01.03.18	30.07.15	1,56	65	1	65	1			65	1		1
500	nein	14.02.18	31.07.15	1,67	78									
580	nein	03.04.17	30.09.15	1,65	68									
583	nein	16.03.18	06.10.15	1,6	66	0	66	0					66	
642	nein	16.01.18	28.12.15	1,58	90									
139	nein	22.02.18	10.03.14	1,6	60	2	62	3						60

Patienten ID2	ECOG4	Seite	T	N	M	Klassifikation	G	ER	PR	Her2neu	Ki67	kontra- lateraler Primär- tumor
813		Links	2	1	1	invasivlobulär	2	positiv	positiv	negativ	1%	nein
795		Rechts	2	0	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	20%	ja
820		Links	3	1	1	invasivlobulär	2	positiv	fraglich	negativ	20%	nein
825		Links	2	1	1	invasivduktal	2	positiv	negativ	negativ	15%	nein
272		Links	1	0	1	invasivduktal	3	positiv	positiv	negativ	30%	ja
879		Rechts	1	1	0	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	25%	nein
920		Beidseits	4	1	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	10%	nein
924		Rechts	4	2	1	invasivduktal	3	positiv	negativ	negativ	30%	nein
934		Rechts	1	0	1	invasivduktal	1	positiv	positiv	negativ	10%	nein
981		Links	2	1	1	invasivduktal	3	positiv	positiv	negativ	10%	nein
365		Rechts	2	0	1	invasivduktal	3	positiv	fraglich	negativ	40%	nein
373		Rechts	4	1	1	invasivduktal	2	positiv	negativ	positiv	10%	nein
381		Links	2	1	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	30%	nein
420		Rechts	2	1	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	40%	nein
489		Rechts	4	2	1			positiv	negativ	negativ	10%	nein
486		Beidseits	4	2	1	invasivduktal	1	negativ	negativ	positiv	40%	nein
509	1	Links	1	0	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	10%	nein
505		Rechts	4	3	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ		nein
500		Links	4	2	1	inflammatorisch	2	positiv	positiv	negativ	20%	nein
580		Rechts	3	0	1	invasivduktal	3	positiv	negativ	negativ	30%	nein
583		Links	2	3	1	invasivlobulär	2	positiv	positiv	negativ	10%	nein
642		Links	2	1	1	invasivlobulär	2	positiv	fraglich	negativ	5%	nein
139	1	Rechts	4	2	1	invasivduktal	2	positiv	fraglich	positiv	10%	nein

Patienten ID	verstorben	letzte Beobachtung	Erstdiagnose	Größe		Gewicht		ECOG1	CT2 (kg)	Gewicht	ECOG2	CT3 (kg)	Gewicht	ECOG3	CT4 (kg)	Gewicht
				(m)	CT1 (kg)	CT1 (kg)	CT2 (kg)									
164	ja		08.04.14			2										
198	ja		28.04.14	1,63	60											
204	ja		06.06.14	1,67	50	1				40					1	
220	ja	30.05.16	06.06.14	1,67	100	0			101		0					
239	nein	01.03.18	22.07.14	1,7	78	0			68		1					
258	nein	08.09.14	24.07.14	1,68	132	1										
273	nein	17.03.18	14.08.14	1,6	55				55		1				55	1
355	nein	10.08.15	10.12.14	1,66	70	0										
859	ja		15.02.13	1,57	63				63		0					
891	nein	29.04.14	26.02.13	1,63	70	1										
953	ja		19.06.13	1,63	60	2										
972	nein	02.03.18	03.07.13	1,7	75	1			75		1					
966	ja		11.07.13	1,72	120	1			120		2,5					
992	ja		08.08.13	1,6	120	1,5			120		1,5				140	1,5
990	ja	07.10.16	19.08.13	1,7	68	0										
50	ja		07.11.13	1,64					71		1					
395	ja		31.05.12	1,7	57	2,5										
548	nein	03.07.12	05.06.12	1,72	107				113		0					
736	nein	19.09.17	01.10.12	1,6	75	1			75		1,5				60	1
756	nein	13.03.18	18.10.12	1,57	62	0			63		0					0
784	ja		03.11.12	1,58	52	1										
609	nein	28.08.17	07.11.12	1,62	101	1										
518	ja		16.11.12	1,69	65,8	1,5			53		1				53	1
801	ja		22.11.12	1,55	60	2			60							

Patienten ID2	ECOG4	Seite	T	N	M	Klassifikation	G	ER	PR	Her2neu	Ki67	kontra- lateraler Primär- tumor
164		Rechts	4	1	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	20%	nein
198		Links	4	2	1	exulceriert						nein
204		Links	3	2	1	invasivduktal	3	positiv	positiv	positiv		nein
220		Beidseits	2	1	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	10%	nein
239		Links	2	2	1	tubulolobulär	2	positiv	fraglich	negativ	20%	nein
258		Links	3	2	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	15%	nein
273		Links	4	2	1	invasivlobulär	2	positiv	positiv	negativ	5%	nein
355		Rechts	2	2	1	invasivlobulär	2	positiv	positiv	negativ	30%	nein
859		Links	3	2	1	invasivduktal	3	negativ	positiv	positiv	80%	nein
891		Links	2	1	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	20%	nein
953		Beidseits	2	0	1	invasivduktal	2	positiv	negativ	negativ	10%	nein
972		Links	4	1	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	positiv	25%	nein
966		Rechts	3	3	1	invasivlobulär	2	positiv	positiv	negativ	20%	nein
992		Links	4	1	1	invasivduktal	3	positiv	negativ	negativ	30%	nein
990		Rechts	2	0	1	invasivlobulär	2	positiv	positiv	negativ	5%	nein
50		Rechts	4	2	1	invasivduktal	3	positiv	positiv	negativ	5%	nein
395		Beidseits	1	0	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ		ja
548		Links	2	1	1	invasivduktal	2	positiv	fraglich	negativ	10%	nein
736	2	Links	2	1	1	invasivduktal	3	positiv	fraglich	negativ	30%	nein
756		Links	2	0	1	invasivduktal	2	positiv	negativ	negativ	10%	nein
784		Rechts	4	3	1	invasivlobulär	2	positiv	fraglich	negativ	30%	nein
609		Rechts	4	1	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ		nein
518		Links	2	1	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	positiv	20%	nein
801		Beidseits	4	2	1	invasivduktal	2	positiv	positiv	negativ	40%	nein

**Tabelle 2. Metastasen.** Auf den folgenden 3 Seiten. Aus Datenschutzgründen wurde die Patienten-ID verkürzt.

Patienten ID	ossär	pulmonal	ZNS	viszeral	Haut oder LK	Schilddrüse	Nebenniere	Ovar
817	ja	ja		ja				
804	ja			ja				
833	ja	ja		ja	ja			
222	ja		ja	ja				ja
174	ja	ja		ja	ja			
471	ja	ja		ja	ja			
449	ja							
367	ja	ja			ja			
600	ja	ja		ja	ja			
800	ja			ja				
75		ja						
852	ja							
857	ja	ja	ja	ja				
414		ja						
368	ja			ja				
162	ja	ja		ja	ja			
540	ja	ja						
465	ja	ja		ja				
407	ja	ja						
648	ja							
786	ja							
659	ja							
59	ja	ja		ja	ja			
813	ja							



Patienten ID	ossär	pulmonal	ZNS	viszeral	Haut oder LK	Schilddrüse	Nebenniere	Ovar
795	ja	ja				ja		
820	ja							
825	ja							
272	ja	ja		ja				
879								
920	ja		ja					
924	ja					ja		
934	ja							
981	ja	ja		ja				
365			ja					
373	ja	ja		ja				
381	ja	ja		ja		ja		
420		ja						
489	ja							
486		ja						
509	ja							
505	ja	ja				ja		
500		ja				ja		
580	ja							
583	ja							
642	ja							
139	ja							ja
164	ja	ja		ja		ja		ja
198	ja	ja		ja		ja		ja

Patienten ID	ossär	pulmonal	ZNS	viszeral	Haut oder LK	Schilddrüse	Nebenniere	Ovar
204	ja	ja	ja					
220	ja							
239	ja	ja						
258	ja	ja			ja			
273	ja						ja	
355	ja			ja				
859	ja							
891		ja			ja			
953	ja			ja				
972		ja						
966	ja							
992	ja	ja			ja			
990			ja	ja				
50		ja			ja			
395	ja	ja		ja				
548	ja	ja						
736	ja	ja						
756				ja				
784		ja		ja				
609	ja							
518	ja	ja		ja				
801	ja	ja		ja	ja			

**Tabelle 3. CT-Messungen von Patienten mit nur einem CT.** Auf der folgenden Seite. Aus Datenschutzgründen wurde die Patienten-ID verkürzt.

Patienten ID	CT Datum	Muskel		subkutanes		subkutanes		viszerales		viszerales	
		1	2	Fettgewebe	Muskel 2	Fettgewebe	2	Fettgewebe	1	Fettgewebe	2
786	19.01.16	115,042	118,679	442,507	463,342	129,149	128,325				
659	18.05.16	76,401	77,66	133,323	135,436	123,31	134,642				
813	13.05.16	53,245	61,938	94,418	91,384	28,871	31,811				
795	17.10.16	94,124	95,893	412,87	422,397	196,989	199,988				
825	21.07.16	116,852	117,51	203,023	210,041	51,37	55,472				
272	08.09.16	87,611	87,727	382,345	383,545	104,418	104,272				
879	20.09.16	97,624	99,601	325,766	332,758	281,387	287,81				
920	10.11.16	59,651	59,68	270,648	268,584	220,786	213,752				
934	15.11.16	88,047	88,844	353,652	353,622	144,805	146,179				
981	03.01.17	70,715	74,276	154,692	161,736	117,681	114,73				
365	02.01.15	85,942	82,539	384,747	393,076	266,306	271,588				
373	09.01.15	77,871	80,1	249,711	258,24	180,088	183,116				
381	22.01.15	80,581	82,871	71,413	75,053	29,505	27,323				
500	12.09.16	97,132	99,686	245,673	255,451	280,096	277,296				
580	07.10.15	99,229	101,467	192,57	199,862	23,763	23,675				
642	07.01.16	79,92	78,545	363,496	361,766	170,385	235,034				
164	15.04.14	77,683	74,78	115,642	116,297	77,206	80,39				
198	06.05.14	78,258	78,389	213,151	207,727	140,132	137,173				
258	29.08.14	115,903	117,455	478,869	443,085	448,708	468,359				
282	07.10.14	115,467	114,332	131,714	133,361	312,89	304,344				
891	07.10.13	84,961	87,708	278,699	293,97	124,194	119,153				
953	19.06.13	70,683	72,211	165,451	167,914	144,354	139,471				
990	09.08.13	63,148	63,739	226,559	233,496	153,092	151,506				
395	14.06.12	66,417	67,697	89,344	94,978	9,452	11,231				
784	07.11.12	84,066	91,497	165,23	164,188	25,601	29,514				
609	06.08.12	94,717	95,367	349,821	346,531	208,271	208,93				
788	08.11.12	99,179	100,543	179,64	185,266	106,342	95,416				

**Tabelle 4. CT-Messungen von Patienten mit mehr als zwei CTs.** Auf den folgenden 4 Seiten. Aus Datenschutzgründen wurde die Patienten-ID verkürzt.

Patienten ID	Therapie	CT Datum	Muskel 1	Muskel 2	subkutanes Fettgewebe 1	subkutanes Fettgewebe 2	viszerales Fettgewebe 1	viszerales Fettgewebe 2
648	endokrineTh	14.01.16	84,779	84,496	183,855	186,35	170,996	173,344
648	endokrineTh	10.08.16	77,285	80,664	161,797	163,629	177,121	175,457
648	endokrineTh	08.02.17	84,944	87,857	202,014	206,847	169,944	172,63
59	endokrineTh	12.05.16	85,259	92,137	307,101	309,422	246,001	254,063
59	endokrineTh	16.12.16	86,867	90,633	278,472	281,971	233,595	241,307
820	endokrineTh	07.07.16	74,03	76,855	240,613	254,242	182,082	186,336
820	endokrineTh	28.10.16	76,11	81,143	217,468	226,222	146,894	168,019
820	endokrineTh	24.03.17	85,94	85,399	271,861	279,993	241,707	231,953
489	endokrineTh	22.06.15	64,574	67,667	234,446	247,61	76,662	80,857
489	endokrineTh	23.10.15	63,116	63,864	210,621	212,005	64,766	63,442
489	endokrineTh	19.10.16	63,536	65,282	222,29	226,103	71,796	72,11
486	CHT	18.06.15	86,878	84,462	224,862	233,988	204,938	197,733
486	CHT	20.01.16	84,786	87,589	153,635	153,955	98,623	97,571
486	CHT	19.05.16	72,652	75,624	124,339	131,464	59,773	52,663
509	endokrineTh	06.06.16	72,728	74,816	172,418	161,964	115,945	114,629
509	endokrineTh	25.08.16	80,907	79,352	154,475	154,582	119,755	123,535
509	endokrineTh	30.11.16	69,915	72,672	130,128	119,534	98,495	99,573
509	endokrineTh	23.03.17	74,483	72,733	159,943	160,666	126,546	132,349
505	endokrineTh	21.07.15	92,219	93,566	251,105	251,233	182,07	180,19
505	endokrineTh	05.01.16	89,238	86,638	215,766	213,208	166,718	168,632
505	endokrineTh	01.09.16	92,157	91,92	278,093	284,594	263,163	281,851
583	endokrineTh	10.11.15	70,000	76,593	232,134	233,004	129,557	135,202
583	endokrineTh	03.11.16	77,631	77,992	280,504	287,316	140,339	139,906
583	endokrineTh	08.08.17	71,091	76,633	246,369	249,594	165,072	167,176
139	CHT	06.03.14	57,189	56,267	233,076	242,284	42,467	47,943
139	CHT	04.03.15	50,233	52,819	226,817	230,44	208,842	214,292
139	CHT	10.12.15	59,544	61,267	217,859	219,272	147,981	153,809
139	CHT	25.04.17	62,537	63,25	208,768	207,712	185,959	179,305
204	CHT	06.06.14	54,875	57,198	110,059	112,339	35,44	34,052
204	CHT	21.05.15	56,051	57,148	111,925	113,05	12,075	12,974
204	CHT	29.10.15	55,381	56,738	74,378	78,143	10,92	12,708
220	CHT	06.06.14	107,451	107,908	436,112	429,083	278,473	285,887

Patienten ID	Therapie	CT Datum	Muskel 1	Muskel 2	subkutanes Fettgewebe 1	subkutanes Fettgewebe 2	viszerales Fettgewebe 1	viszerales Fettgewebe 2
220	CHT	30.01.15	80,934	86,392	463,081	468,711	218,09	219,309
239	endokrineTh	18.07.14	88,112	88,891	268,756	272,554	131,031	131,758
239	endokrineTh	11.04.17	83,318	84,745	170,276	178,989	41,966	48,231
273	endokrineTh	22.08.14	73,512	69,841	135,342	134,812	25,29	25,767
273	endokrineTh	17.03.16	81,866	80,085	182,864	175,526	112,257	110,16
273	endokrineTh	30.06.17	67,153	71,053	197,229	195,296	138,219	148,706
355	endokrineTh	19.12.14	87,095	93,848	226,781	232,557	10,267	12,64
355	endokrineTh	20.05.15	80,413	83,095	343,807	349,573	61,431	64,24
859	CHT	15.02.13	82,108	92,051	260,376	269,127	16,504	15,246
859	CHT	27.05.13	79,711	83,984	223,573	228,789	11,608	11,494
972	CHT	08.07.13	101,108	101,869	237,524	244,381	169,785	175,576
972	CHT	18.12.13	105,012	107,038	269,538	275,798	164,082	159,492
992	endokrineTh	16.08.13	84,863	82,491	519,632	519,912	289,207	284,207
992	endokrineTh	03.02.15	115,77	111,656	605,155	607,268	246,697	247,02
992	endokrineTh	14.07.15	92,955	91,953	722,837	719,252	330,515	327,578
50	CHT	19.11.13	86,091	88,187	232,949	237,023	273,395	261,621
50	CHT	03.04.14	88,899	87,842	163,75	161,177	158,473	159,851
801	CHT	28.11.12	64,595	64,641	110,078	112,674	35,468	39,223
801	CHT	22.01.13	61,758	60,922	80,371	83,834	29,155	31,702
924	CHT	11.11.16	95,174	96,418	103,452	103,593	14,865	14,78
924	CHT	01.08.17	82,553	86,446	120,063	122,763	19,232	20,684
420	CHT	01.07.15	77,719	82,22	287,599	278,404	246,332	246,011
420	CHT	19.08.15	78,753	78,788	276,952	286,678	182,609	195,367
966	CHT	25.07.13	99,657	103,421	588,604	596,703	225,791	235,531
966	CHT	30.01.15	100,096	104,948	609,985	610,508	190,262	193,95
548	CHT	01.12.11	99,092	102,533	374,507	380,953	129,421	134,48
548	CHT	01.03.12	103,712	105,954	411,266	406,881	126,975	134,635
736	endokrineTh	13.09.12	77,114	80,797	245,669	252,262	156,133	159,816
736	endokrineTh	08.07.15	63,721	69,974	133,293	131,087	92,128	93,988
736	endokrineTh	13.01.16	70,659	68,608	139,694	136,863	90,156	103,655
736	endokrineTh	08.09.16	67,878	68,078	149,448	150,368	125,444	130,032

Patienten ID	Therapie	CT Datum	Muskel 1	Muskel 2	subkutanes Fettgewebe 1	subkutanes Fettgewebe 2	viszerales Fettgewebe 1	viszerales Fettgewebe 2
756	CHT	09.10.12	77,217	75,827	234,738	241,431	165,077	159,953
756	CHT	04.03.13	74,944	78,753	255,575	256,96	163,825	156,896
756	CHT	19.08.13	74,584	75,691	268,782	266,894	165,647	156,455
518	CHT	24.04.12	58,379	61,45	145,364	147,917	16,145	14,879
518	CHT	25.09.12	60,267	61,404	89,888	95,685	8,385	8,66
518	CHT	16.05.13	61,236	63,041	147,472	153,158	7,422	8,747
817	CHT	23.05.13	118,199	118,306	271,609	258,347	133,657	132,830
817	CHT	19.11.13	129,003	127,48	218,209	213,778	122,669	126,668
817	CHT	28.12.12	121,278	122,563	224,026	229,182	126,226	126,216
804	CHT	06.11.13	112,818	115,227	76,583	73,386	29,314	23,515
804	CHT	15.05.13	100,175	95,678	82,476	86,717	57,717	62,104
804	CHT	17.12.12	81,512	81,349	157,404	155,194	92,554	102,583
833	CHT	31.01.13	138,987	141,472	293,996	296,980	303,303	310,215
833	CHT	20.06.13	128,999	130,096	214,134	210,978	230,550	230,979
833	CHT	18.02.14	122,906	117,496	236,974	241,224	197,930	200,049
222	CHT	24.04.14	129,085	127,018	124,370	124,835	83,585	81,153
222	CHT	28.11.14	106,011	109,248	196,029	195,917	79,242	84,437
222	CHT	09.04.15	107,544	107,128	174,048	170,904	89,177	87,778
174	CHT	01.06.15	88,084	89,854	366,629	380,326	125,017	125,108
174	CHT	22.07.14	88,935	90,800	351,115	358,684	79,353	80,667
174	CHT	04.03.14	88,212	88,708	400,187	406,241	53,079	55,971
471	CHT	04.05.16	91,794	93,022	71,792	68,315	11,429	17,050
471	CHT	24.09.15	92,923	95,614	84,521	84,688	19,633	18,924
471	CHT	27.05.15	88,670	86,321	72,392	73,041	15,268	17,461
449	CHT	13.04.16	129,576	130,844	330,038	327,940	38,881	34,294
449	CHT	26.08.15	133,127	138,462	340,385	334,102	87,714	82,330
449	CHT	07.05.15	143,011	143,019	397,053	398,160	65,549	72,712
367	CHT	13.01.16	80,638	82,671	188,940	191,091	121,579	118,629
367	CHT	27.08.15	92,805	95,527	211,030	216,687	118,213	123,238
367	CHT	19.01.15	69,509	73,476	148,023	154,453	55,025	59,120
600	CHT	16.11.16	125,502	125,698	126,598	131,218	57,070	58,092
600	CHT	09.08.16	134,048	131,861	147,547	153,693	42,211	40,792



Patienten ID	Therapie	CT Datum	Muskel 1	Muskel 2	subkutanes Fettgewebe 1	subkutanes Fettgewebe 2	viszerales Fettgewebe 1	viszerales Fettgewebe 2
600	CHT	04.11.15	120,032	121,239	132,64	134,641	71,108	71,319
800	CHT	18.11.13	102,353	103,930	121,779	110,881	70,597	70,125
800	CHT	22.02.13	98,665	102,889	195,121	198,557	129,374	131,308
800	CHT	15.11.12	108,814	112,655	187,468	189,081	154,146	168,547
75	CHT	21.10.13	140,574	141,171	218,829	224,163	79,325	75,086
75	CHT	26.02.13	127,213	135,798	205,701	211,439	72,240	76,151
75	CHT	11.10.12	124,605	126,914	215,631	217,916	58,608	58,115
852	CHT	24.01.14	85,592	83,246	190,369	195,417	105,346	101,588
852	CHT	11.10.13	81,932	78,573	205,012	206,276	102,549	108,694
852	CHT	28.01.13	105,423	99,591	194,364	199,220	103,442	110,031
857	CHT	25.08.14	81,679	88,015	245,912	241,887	101,468	103,402
857	CHT	02.08.13	83,667	83,423	212,012	214,142	61,713	61,804
857	CHT	06.02.13	73,805	74,840	248,387	252,844	63,388	61,927
414	CHT	18.11.16	114,110	113,305	257,437	257,408	182,446	187,166
414	CHT	24.08.15	106,363	106,427	238,650	241,559	195,635	197,767
414	CHT	25.03.15	131,638	131,955	332,421	336,035	260,680	257,547
368	CHT	28.09.16	65,505	56,434	179,476	180,285	145,475	149,830
368	CHT	01.10.15	67,432	71,492	178,643	173,023	88,248	95,244
368	CHT	26.01.15	70,343	72,231	192,209	192,236	112,234	114,548
162	endokrineTh	07.05.15	123,990	125,655	495,398	492,207	261,679	263,002
162	endokrineTh	24.07.14	116,515	116,005	385,021	384,649	223,704	229,751
162	endokrineTh	09.04.14	109,901	110,618	402,491	400,700	180,241	192,831
540	endokrineTh	07.07.16	114,671	112,782	217,700	215,389	277,015	289,079
540	endokrineTh	07.01.16	103,989	99,036	209,528	214,348	235,220	241,139
540	endokrineTh	13.08.15	104,014	105,427	227,676	228,451	231,098	242,743
465	endokrineTh	16.06.16	82,118	82,370	110,877	112,100	28,764	31,741
465	endokrineTh	31.08.15	89,097	89,885	112,612	115,586	24,758	24,472
465	endokrineTh	19.05.15	82,037	82,664	165,295	164,085	60,273	63,074
407	endokrineTh	18.08.16	107,010	106,477	267,238	268,181	282,859	273,634
407	endokrineTh	17.08.15	87,278	91,447	209,887	209,064	246,985	247,414
407	endokrineTh	02.03.15	83,594	84,125	269,163	269,407	287,309	291,297

## 10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Solomayer, der mir das interessante Thema der Arbeit zur Verfügung gestellt hat. Während der gesamten Zeit hat er mich durch sein stetiges Interesse am Fortgang dieser Arbeit immer wieder motiviert. Bei der Durchführung der Messungen, sowie auch bei der Auswertung und beim Schreiben meiner Disseration hatte er jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen, konstruktive Kommentare und Vorschläge zum weiteren Vorgehen und Hinweise und Anregungen.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Betreuerin Frau Dr. Braun, die mir besonders beim Erlernen der Messvorgänge, aber auch beim Auswerten und Schreiben meiner Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Bedanken möchte ich mich bei ihr nicht nur für die meiner Arbeit gewidmete Zeit, sondern auch für die ständige Motivation und positive Energie zum Weitermachen.

Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. Gerlinger für die statistische Auswertung meiner Daten und seine stetige Erreichbarkeit bei auftretenden Problemen und Fragen.

Vielen herzlichen Dank auch an Herrn Dr. Stroeder für das Einweisen in den Messvorgang und die Zurverfügungstellung der Computer der Radiologie. Auch bedanken möchte ich mich für seine ständige Erreichbarkeit bei allen im Verlauf auftauchenden Fragen und sofortige freundliche Hilfe.

Mein Dank gilt auch Frau PD Dr. Radosa für die Hilfe bei der Beschaffung von Sterbedaten. Für fachlichen Rat zum Mammakarzinom danke ich auch Herrn Prof. Dr. Juhasz-Böss und Herrn Prof. Dr. Kim.

Mein Dank gilt außerdem meinen Eltern für die ständige Hilfe und Unterstützung, Motivation und das Korrekturlesen.