

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

DISSERTATION

Einfluss einer adjuvanten Trastuzumab-Therapie sowie der palliativen Erstlinientherapie auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben bei Patientinnen mit metastasiertem HER2- überexprimierendem Mammakarzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sophia Mignon Fauser
aus Osnabrück

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Zusammenfassung	7
2 Einleitung	9
2.1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms	9
2.1.2 Genetische Disposition und Risikofaktoren	9
2.1.3 Einteilung des Mammakarzinoms anhand der Expression von Hormonrezeptoren und der Überexpression von HER2	10
2.2 <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> (HER2)	12
2.2.1 Inzidenz und Funktion	12
2.2.2 Bestimmungsmethoden von HER2	13
2.2.3 Spezifische Therapie	14
2.2.3.1 Trastuzumab	14
2.2.3.2 Pertuzumab	16
2.2.3.3 Lapatinib	17
2.2.3.4 Ado-Trastuzumab-Emtansin	18
2.2.3.5 Zusammenfassung der Therapieoptionen des HER2- überexprimierenden metastasierten Mammakarzinoms	18
2.3 Zielsetzung	19
3 Methoden	20
4 Ergebnisse	22
4.1 Patientencharakteristika	22
4.2 Krankheitscharakteristika	23
4.3 Neoadjuvante/adjuvante Therapien	24
4.4 Erste palliative Therapielinie	25
4.5 Subgruppenanalysen	28
4.5.1 Therapieansprechen in den Subgruppen	28
4.5.1.1 Chemotherapie versus Chemotherapie plus Anti-HER2- Therapie	28

4.5.1.2 Taxan und Anti-HER2-Therapie versus Nicht-Taxan-haltige Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie	30
4.5.1.3 Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie versus Antihormonelle Therapie +/- Anti-HER2-Therapie	31
4.5.1.4 Zusammenfassende Übersicht der Subgruppenanalysen	33
4.5.2 Subgruppenanalyse bezüglich des adjuvanten Einsatzes von Trastuzumab	35
5 Diskussion	40
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	40
5.2 Erste palliative Therapielinie	40
5.3 Trastuzumab adjuvant	43
5.4 Kritische Auseinandersetzung mit der eigenen Arbeit	49
5.5 Schlussfolgerung	50
6 Literaturverzeichnis	52
7 Eidesstattliche Versicherung	61
8 Lebenslauf	62
9 Danksagung	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenauswahl	22
Abbildung 2: Anzahl Metastasenlokalisationen	24
Abbildung 3: PFS der gesamten Kohorte	27
Abbildung 4: OS der gesamten Kohorte	27
Abbildung 5: PFS der Gruppen „Nur Chemotherapie“ vs. „Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie“	29
Abbildung 6: OS der Gruppen „Nur Chemotherapie“ vs. „Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie“	30
Abbildung 7: PFS der Gruppen „Taxan und Anti-HER2-Therapie“ vs. „Nicht-Taxan-haltige Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie“	31
Abbildung 8: OS der Gruppen „Taxan und Anti-HER2-Therapie“ vs. „Nicht-Taxan-haltige Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie“	31
Abbildung 9: PFS der Gruppen „Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie“ vs. „Antihormonelle Therapie +/- Anti-HER2-Therapie“	32
Abbildung 10: OS der Gruppen „Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie“ vs. „Antihormonelle Therapie +/- Anti-HER2-Therapie“	33
Abbildung 11: PFS der Gruppen TA und TN	36
Abbildung 12: OS der Gruppen TA und TN	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Subgruppen nach der St. Gallen-Klassifikation	11
Tabelle 2: Nachweismethoden HER2	13
Tabelle 3: Tumorcharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms	23
Tabelle 4: Metastasierungsorte	24
Tabelle 5: Neoadjuvante Therapien	24
Tabelle 6: Adjuvante Therapien	25
Tabelle 7: Erste palliative Therapielinie	26
Tabelle 8: Initiales Therapieansprechen der Subgruppen	34
Tabelle 9: PFS und OS in Abhängigkeit von der ersten palliativen Therapielinie	35
Tabelle 10: PFS der ersten palliativen Therapielinie und OS in Abhängigkeit von adjuvantem Trastuzumab	37
Tabelle 11: Vergleich der Kohorten mit und ohne adjuvante Trastuzumab-Therapie ...	38
Tabelle 12: Vergleich der Daten mit der Studie von Rier et al.	45
Tabelle 13: Vergleich der Daten mit der Studie von Murthy et al.	46

Abkürzungsverzeichnis

ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Toxizität
AI	Aromataseinhibitor
Akt	Proteinkinase B
AR	Amphiregulin
BRCA1	<i>Breast Cancer 1</i>
BRCA2	<i>Breast Cancer 2</i>
CR	<i>Complete remission</i> (komplette Remission)
DFS	<i>Disease free survival</i> (krankheitsfreies Überleben)
ED	Erstdiagnose
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
ER	Östrogenrezeptor
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HR	Hormonrezeptor
IGF-IR	<i>Insulin-like growth factor-I-Rezeptor</i>
IHC	Immunhistochemie
ISH	In-Situ-Hybridisierung
Ki-67	Kiel-67
LTS	<i>Long-term survivors</i> (Patienten mit hohem Langzeitüberleben)
MBC	Metastasiertes Mammakarzinom
OS	<i>Overall survival</i> (Gesamtüberleben)
PD	<i>Progressive disease</i> (fortschreitende Erkrankung)
PFS	<i>Progression-free survival</i> (progressionsfreies Überleben)
PR	<i>Partial remission</i> (partielle Remission)
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
SD	<i>Stable disease</i> (stabile Erkrankung)
SE	<i>Standard error</i> (Standardfehler)
SERM	Selektiver Östrogenrezeptor-Modulator
STS	<i>Short-term survivors</i> (Patienten mit kurzem Langzeitüberleben)
TA	Trastuzumab adjuvant
T-DM1	Ado-Trastuzumab-Emtansin
TFI	Trastuzumab freies Intervall
TGFalpha	<i>Transforming growth factor alpha</i>
TN	<i>Trastuzumab naiv</i> (keine adjuvante Trastuzumab-Therapie)
TNBC	<i>Triple negative breast cancer</i> (tripel-negatives Mammakarzinom)
UAWs	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem
5-FU	5-Fluorouracil

1 Zusammenfassung

Einleitung: Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Mammakarzinome werden unter anderem anhand der Expression unterschiedlicher Rezeptoren, insbesondere Hormonrezeptoren und HER2, in verschiedene Subgruppen eingeteilt, die unterschiedliche therapeutische Optionen beinhalten. Zur Behandlung des HER2-überexprimierenden Mammakarzinoms wurden verschiedene zielgerichtete Therapien entwickelt. Die erste von ihnen war der monoklonale Antikörper Trastuzumab. Dieser wurde sowohl für die (neo)adjuvante als auch palliative Therapie zugelassen. Die vorliegende Arbeit verglich mehrere HER2-gerichtete Behandlungsschemata in der ersten palliativen Therapielinie des HER2-überexprimierenden metastasierten Mammakarzinoms hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS). Des Weiteren wurden die Auswirkungen einer adjuvanten Trastuzumab-Therapie auf das PFS und OS in der metastasierten Situation untersucht. **Methodik:** Die Daten aller Patientinnen mit HER2-überexprimierendem MBC, die in den Jahren 2000 bis 2012 in der Mammakarzinom-Ambulanz der Medizinischen Klinik m.S. Onkologie und Hämatologie am Campus Charité Mitte therapiert wurden, wurden retrospektiv ausgewertet. Patienten- und Tumorcharakteristika sowie applizierte Therapien wurden ausgewertet; als Effektivitätsparameter stellten PFS und OS die wichtigsten Endpunkte dar. **Ergebnisse:** Es wurden 75 Patientinnen identifiziert, die eine ausreichende Datengrundlage boten. Patientinnen, die als Erstlinientherapie eine antihormonelle Therapie mit oder ohne Anti-HER2-Therapie erhielten, wiesen das längste mediane OS auf. Eine Therapie mit Taxanen plus Anti-HER2-Therapie war einer Kombination anderer Chemotherapeutika mit Anti-HER2-Therapie in Bezug auf das mediane OS überlegen (43 vs. 24 Monate), ohne dass ein Unterschied im PFS im Kontext der ersten Therapielinie festgestellt werden konnte. 20% der Patientinnen hatten bereits adjuvant eine Trastuzumab-Therapie erhalten. Das mediane OS dieser Gruppe war kürzer als das der Patientinnen, die kein adjuvantes Trastuzumab erhalten hatten (27 vs. 43 Monate). Ein Einfluss der adjuvanten Trastuzumab-Therapie auf das PFS im Rahmen der Erstlinientherapie in der metastasierten Situation zeigte sich nicht (8 vs. 7 Monate). Patientinnen mit einem Trastuzumab-freien-Intervall (TFI) von mindestens sechs Monaten hatten ein längeres mittleres OS als Patientinnen mit einem kürzeren TFI (30 vs. 21 Monate).

Schlussfolgerung: Adjuvante Vorbehandlung mit Trastuzumab ging im Falle einer späteren Metastasierung, möglicherweise durch frühzeitige Induktion von Resistenzen, mit einem kürzeren OS einher. Hierbei stellte ein TFI von mindestens 6 Monaten einen Überlebensvorteil dar. Taxane in Kombination mit Anti-HER2-Therapie bestätigten sich als effektive erste palliative Therapielinie bei HER2-überexprimierendem MBC und gingen mit einem längeren OS einher als andere Chemotherapeutika in Kombination mit Anti-HER2-Therapie.

Background: Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. The term combines heterogeneous tumors that distinguish by certain receptors. One of these subtypes, HER2-positive breast cancer, can be treated with the monoclonal antibody Trastuzumab, which is approved for the treatment of adjuvant as well as metastatic breast cancer (MBC). This study investigates the impact of different palliative anti-HER2-therapies for MBC in terms of progression free survival (PFS) and overall survival (OS). It also investigates the impact of adjuvant Trastuzumab therapy on PFS and OS in MBC. **Methods:** The data of all patients with HER2-positive MBC treated between 2000 and 2012 at the outpatient department of the Campus Charité Mitte were retrospectively analyzed with a focus on the tumor characteristics, treatments, PFS and OS. **Results:** A total of 75 patients with a sufficient data set were identified. Patients receiving first line palliative therapy with antihormonal therapy with or without anti-HER2-therapy showed the longest median OS. The shortest median PFS was seen with chemotherapy alone. Therapy with Taxanes plus anti-HER2-therapy was superior to other chemotherapy combined with anti-HER2-therapy in terms of median OS (43 vs. 24 months) with no difference in median PFS. 15 patients (20%) had received adjuvant Trastuzumab (TA), leading to shorter median OS compared to those patients who had not been pretreated with Trastuzumab (27 vs. 43 months). No effects of adjuvant Trastuzumab on the PFS after firstline treatment could be observed (8 vs. 7 months). Patients with a Trastuzumab free intervall (TFI) of at least six months had longer OS compared to patients with shorter TFI (30 vs. 21 months). **Conclusion:** Adjuvant Trastuzumab is associated with shorter OS in case of later metastatic disease, possibly due to early induction of resistance. Along with other studies our findings suggest that a TFI is beneficial in terms of survival. The combination of taxanes with Trastuzumab is an effective first-line palliative treatment in HER2-positive MBC and shows longer OS than any other chemotherapy regimen combined with Trastuzumab.

2 Einleitung

Eine von acht Frauen in der westlichen Welt erkrankt in ihrem Leben an einem Mammakarzinom (1). Trotz relevanter Fortschritte in der Therapie des Mammakarzinoms ist die Prognose im Falle einer Fernmetastasierung weiterhin sehr ungünstig.

2.1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen weltweit (2). Eine von acht Frauen in der westlichen Welt erkrankt in ihrem Leben an einem Mammakarzinom (1). Unter anderem durch neue Therapieoptionen konnte die Mortalitätsrate in den letzten zwei Jahrzehnten gesenkt werden (3). Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen mit einem Mammakarzinom, das bereits in einem frühen Stadium diagnostiziert und therapiert wird, liegt bei 88-92% (4). Bei etwa 30% der Patientinnen befindet sich die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in einer metastasierten Situation oder es tritt im Verlauf eine Metastasierung auf (5), am häufigsten ossär, hepatisch oder pulmonal (6). In der metastasierten Situation ist in den allermeisten Fällen keine Kuration möglich. Vielmehr steht bei diesen Patientinnen im Rahmen eines palliativen Therapiekonzeptes neben einer Verlängerung des Überlebens vor allem die Lebensqualität im Fokus der therapeutischen Ansätze. Das mittlere Überleben beträgt in diesem Fall in Abhängigkeit vom Subtyp des Mammakarzinoms zwischen 8,8 und 34,4 Monaten (7).

2.1.2 Genetische Disposition und Risikofaktoren

Es gibt unterschiedliche Faktoren, die das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, erhöhen. Der wichtigste Faktor ist das weibliche Geschlecht - weniger als 1% der Mammakarzinome treten bei Männern auf (8). Die folgenden Zahlen beziehen sich daher ausschließlich auf Mammakarzinome bei Frauen. Mit höherem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung – in der Lebensspanne von der Geburt bis zum 40. Lebensjahr liegt sie bei 0,5%. Bei einem Alter von über 70 Jahren liegt das absolute Risiko bei 6,6% (9). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt 64 Jahre (10). Ein weiterer Einflussfaktor ist der Hormonspiegel, insbesondere ein hoher Estrogenspiegel. Eine frühe Menarche und eine späte Menopause erhöhen die Anzahl der Ovulationszyklen über die Lebenszeit. Dies geht mit einer höheren kumulativen Dosis

von Estrogen einher, das auf das Brustgewebe einwirkt (11). Eine Hormonersatztherapie mit Estrogen, die zur Kontrolle menopausaler Symptome und einer Prävention von Osteoporose eingesetzt wird, geht bei 15-jähriger Einnahme mit einer Erhöhung des Mammakarzinoms um etwa 30% einher (12).

Ein zusätzlicher Risikofaktor ist das Auftreten von Mammakarzinomen bei Verwandten. Etwa 5-10% der Mammakarzinome haben eine hereditäre Komponente (13). In etwa 30% dieser Fälle von familiären Mammakarzinomen finden sich Mutationen in den bekannten Hochrisikogenen Breast Cancer 1 (BRCA1) und Breast Cancer 2 (BRCA2) (14). Die auf diesen Genen kodierten Proteine bilden einen wichtigen Bestandteil der DNA-Reparaturmechanismen, insbesondere der Reparatur von Doppelstrangbrüchen. Mutationen oder ein Verlust von BRCA1 oder BRCA2 führen zu einer Erhöhung der Genominstabilität (15). Die Assoziation BRCA-positiver Mammakarzinome mit der Rezeptorexpression ist unterschiedlich stark ausgeprägt. So findet sich in etwa 36% der Mammakarzinome, die keine Expression von Hormonrezeptoren und keine Überexpression des *Human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) zeigen (sog. *triple negative breast cancer*, TNBC) eine Mutation in BRCA1 oder BRCA2, hingegen nur in etwa 6% der HER2-überexprimierenden Mammakarzinome (HER2) (16). Auf die Subgruppen wird im Folgenden ausführlich eingegangen.

Auch ohne spezifische genetische Prädisposition erhöht sich das relative Risiko eines Individuums, je mehr Verwandte an Mammakarzinomen erkrankt sind. Bei einem erkrankten erstgradigen Verwandten liegt das relative Risiko bei 1,8 – bei drei erkrankten erstgradigen Verwandten bereits bei 3,9 (17).

2.1.3 Einteilung des Mammakarzinoms anhand der Expression von Hormonrezeptoren und der Überexpression von HER2

In den letzten Jahrzehnten wurde deutlich, dass Mammakarzinome eine heterogene Gruppe von Tumoren sind, die sich teilweise stark in ihrem biologischen Verhalten unterscheiden. In der klinischen Praxis ist die Unterscheidung der Mammakarzinome anhand der Expression der Hormonrezeptoren für Estrogen (ER), Progesteron (PR) sowie der Überexpression von HER2 vorherrschend. Die Expression der Rezeptoren hat nicht nur prognostischen Einfluss, sie ist auch entscheidend für die Wahl der Therapie, da sie spezifische Angriffspunkte liefern (18).

Die Mehrzahl der Karzinome der Brust sind Hormonrezeptor-positiv (HR): etwa 75% der Mammakarzinome weisen eine Expression des ER auf (19). Es besteht ein enger

Zusammenhang zur Positivität des PR: bei 75% der ER-positiven Mammakarzinome lässt sich auch der PR nachweisen, hingegen nur bei 21% der ER-negativen (20). Etwa 15 bis 20% der Tumore sind HER2-überexprimierend (21, 22). Eine genaue Betrachtung dieser Tumore erfolgt im weiteren Verlauf dieser Arbeit in Abschnitt 2.2. Circa 15% der Mammakarzinome sind TNBCs, zeigen also keine Expression der drei Rezeptoren, was auch eine fehlende Überexpression von HER2 beinhaltet (18).

Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Unterscheidung allein anhand dieser Rezeptoren unzureichend ist. Bereits im Jahr 2000 wurden anhand von Genexpressionsanalysen weitere molekulare Subgruppen des Mammakarzinoms identifiziert und eine weitere Einteilung vorgenommen, die in den darauf folgenden Jahren präzisiert wurde (23). Die noch nicht vollständig in den Klinikalltag integrierte St. Gallen-Klassifikation versucht, durch die Definition von weiteren Untergruppen der zunehmend verstandenen Komplexität und den Unterschieden der Mammakarzinome gerecht zu werden. In der St. Gallen-Klassifikation werden anhand von Genexpressionsmustern fünf Subgruppen unterschieden, die in Tabelle 1 dargestellt sind (24). Die molekularen Subtypen werden in Phänotypen übersetzt, die wiederum mit dem Verhalten des Tumors, Überlebensraten und dem Ansprechen auf verschiedene Behandlungsmethoden korrelieren (25).

Tabelle 1: *Subgruppen nach der St. Gallen-Klassifikation (24).*

Subgruppe	Klinisch-pathologische Definition
Luminal A	ER und/oder PR positiv HER2-negativ Ki-67 niedrig
Luminal B (HER2-negativ)	ER und/oder PR positiv HER2 negativ Ki-67 hoch
Luminal B (HER2-überexprimierend)	ER und/oder PR positiv HER2 überexprimiert oder amplifiziert Jegliches Ki-67
HER2-überexprimierend	HER2 überexprimiert oder amplifiziert ER und PR negativ
Basal-like	ER und PR negativ HER2-negativ

Das mediane Überleben ab dem Auftreten von Metastasen ist am längsten bei Patientinnen mit HR+/HER2+ Karzinomen (34,4 Monate), gefolgt vom HR+/HER2- Subtyp (24,8 Monate) und dem HR-/HER2+ Subtyp (19,8 Monate), während die

kürzeste mediane Überlebenszeit das TNBC aufweist (8,8 Monate) (7). TNBC gilt als aggressiver im Vergleich zu anderen Subformen, da die meisten Rezidive bereits nach einem bis drei Jahren auftreten und die meisten Todesfälle innerhalb der ersten fünf Jahre (24, 26, 27).

2.2 Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)

Im Jahr 1984 wurde erstmals über den Wachstumsfaktorrezeptor HER2, genauer über das zugehörige Gen, berichtet (28). Sein Vorkommen, die Funktion, Nachweismethoden und zielgerichtete Therapien werden im Folgenden zusammenfassend beschrieben.

2.2.1 Inzidenz und Funktion

Die Inzidenz HER2-überexprimierender Mammakarzinome liegt zwischen 15 und 20% (21, 22). HER2-Überexpression tritt vermehrt bei postmenopausalen Frauen auf (29, 30).

Das HER2-Gen ist auf dem Chromosom 17q lokalisiert und codiert für eine transmembrane Rezeptortyrosinkinase, die zur Familie der *Epidermal growth factor receptor* (EGFR), auch HER-Familie genannt, gehört (31). Alle vier bekannten Mitglieder dieser Familie, HER-1 bis HER-4, weisen eine extrazelluläre Ligandenbindungsstelle und eine zytoplasmatische Region mit enzymatischer Aktivität auf (32). Bisher wurden nur für HER-1, HER-3 und HER-4 spezifische Liganden identifiziert, während HER-2 vor allem als Co-Rezeptor zu fungieren scheint (33). Liganden für HER-1, HER-3 und HER-4 sind unter anderem *Epidermal growth factor* (EGF), Amphiregulin (AR), *Transforming growth factor alpha* (TGFalpha) und Betacellulin (34). Im Falle einer Bindung kommt es zur Dimerisierung, bevorzugt mit HER-2 (33). Dies bewirkt zunächst eine Phosphorylierung der intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne. Physiologische Endpunkte des so aktivierten Signalweges sind unter anderem eine Steigerung der Zellproliferation, des Zellüberlebens sowie eine gesteigerte Mobilität und Invasivität der Zellen - Eigenschaften, die die typischen Merkmale maligner Zellen darstellen (35).

2.2.2 Bestimmungsmethoden von HER2

Der HER2-Status sollte bei allen neu diagnostizierten, rezidivierenden sowie metastasierten Mammakarzinomen erhoben werden, da sich hieraus die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie ergeben kann.

Die Hauptnachweismethoden für HER2 sind die Immunhistochemie (IHC), die eine Überexpression des HER2-Protein-Produktes bestimmt, und mehrere Varianten der In-Situ-Hybridisierung (ISH), mit der eine Amplifikation des Gens nachgewiesen werden kann (36). Als HER2-überexprimierend oder HER2-positiv werden Karzinome bezeichnet, die immunhistochemisch mit 3+ klassifiziert wurden, alternativ auch Karzinome, die mit 2+ klassifiziert wurden und für die mittels ISH die Amplifikation nachgewiesen wird (siehe Tabelle 2). Diese Kriterien wurden bei allen Patientinnen mit Mammakarzinom in dieser Arbeit verwendet.

Bereits 1989 wiesen Slamon et al. nach, dass eine direkte Korrelation zwischen der Genamplifikation und der Überexpression des Rezeptors auf der Zellmembran besteht (37). Ist der HER2-Status nach der ersten Testung mittels IHC unklar, so erfolgt entweder die Testung derselben Probe mittels ISH oder die Testung einer neuen Probe mit IHC oder ISH (36). Die unterschiedlichen diagnostischen Methoden im Kontext der Bestimmung des HER2-Status sind zusammenfassend in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Nachweismethoden HER2. CEP17 = Chromosom 17 Centromer. Nach Wolff et al. (36).

	IHC	ISH
HER2-über-exprimierend	IHC3+ <ul style="list-style-type: none"> >30% der Zellen starke Membrananfärbung 	ISH positiv <ul style="list-style-type: none"> Einzel-Signal-Probe: Anzahl HER2-Kopien ≥ 6 Signale/Zelle oder Dual-Signal-Probe: HER2/CEP17 Verhältnis ≥ 2 oder <ul style="list-style-type: none"> Dual-Signal-Probe: HER2/CEP17-Verhältnis < 2 mit Anzahl HER2-Kopien ≥ 6 Signale/Zelle
HER2 unklar	IHC 2+ <ul style="list-style-type: none"> Inkomplette oder schwache Anfärbung $> 10\%$ oder <ul style="list-style-type: none"> starke Anfärbung $\leq 10\%$ 	ISH unklar <ul style="list-style-type: none"> Einzel-Signal-Probe: Anzahl HER2-Kopien ≥ 4 und < 6 Signale/Zelle oder <ul style="list-style-type: none"> Dual-Signal-Probe HER2/CEP17-Verhältnis < 2 mit Anzahl HER2-Kopien ≥ 4 und < 6 Signale/Zelle

HER2-negativ	IHC 1+ <ul style="list-style-type: none"> • Inkomplette, kaum erkennbare Anfärbung >10% IHC 0 <ul style="list-style-type: none"> • Keine Anfärbung oder inkomplette, kaum erkennbare Anfärbung ≤10% 	ISH negativ <ul style="list-style-type: none"> • Einzel-Signal-Probe: Anzahl HER2-Kopien <4 Signale/Zelle oder • Dual-Signal-Probe: HER2/CEP17-Verhältnis <2 mit Anzahl HER2-Kopien <4 Signalen/Zelle
---------------------	--	--

2.2.3 Spezifische Therapie

Durch die Zulassung und den breiten Einsatz von Trastuzumab, des ersten monoklonalen Antikörpers gegen HER2, wurde die Prognose HER2-überexprimierender Tumore deutlich verbessert. In den darauffolgenden Jahren wurden weitere zielgerichtete Therapeutika entwickelt. Im Folgenden werden neben Trastuzumab die Therapeutika Lapatinib, Pertuzumab und Ado-Trastuzumab-Emtansin vorgestellt.

2.2.3.1 Trastuzumab

Trastuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen die extrazelluläre Domäne IV von HER2 gerichtet ist (38).

Im Jahr 1998 wurde in den USA erstmals Trastuzumab als Therapeutikum für metastasierte HER2-überexprimierende Mammakarzinome zugelassen. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht abschließend geklärt (39). In diesem Kontext bestehen die folgenden Theorien und Konzepte: Ein Erklärungsmodell ist die Aktivierung der antikörperabhängigen zellvermittelten Toxizität (ADCC), die durch natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vermittelt wird (40). Außerdem kann Trastuzumab die Bindungsstelle von HER2 blockieren und eine Dimerisierung und somit eine Aktivierung des Signaltransduktionswegs verhindern (38). Darüber hinaus scheint zumindest ein Teil der Trastuzumabwirkung über die Hemmung von *4-aminophenylmercuric acetate* zu wirken - einem Metalloproteaseaktivator, der die proteolytische Spaltung von HER2 einleitet (41). Trastuzumab verhindert zusätzlich die Phosphorylierung von Proteinkinase B (Akt) (42).

Trastuzumab ist sowohl zur neoadjuvanten, adjuvanten als auch palliativen Therapie zugelassen (43). In allen Situationen wird es mit Chemotherapeutika kombiniert. Bei metastasierten Mammakarzinomen (MBC) führte die Hinzunahme von Trastuzumab zu einer Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, oder, falls Anthrazykline

bereits adjuvant zum Einsatz kamen, in Kombination mit Paclitaxel, zu einer signifikanten Verbesserung des medianen PFS (7,4 vs. 4,6 Monate) und einem verlängerten medianen OS (25,1 vs. 20,3 Monate) (44). Kommt es unter einer palliativen Therapie mit Trastuzumab zu einem Progress der Erkrankung, so ist eine weitere Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie in späteren Linien möglich und kann im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie in bestimmten Situationen ebenfalls mit einem verlängerten PFS und OS einhergehen (45, 46).

Auch in der adjuvanten Situation verbessert Trastuzumab signifikant die Prognose HER2-überexprimierender Erkrankungen. Slamon et al. konnten zeigen, dass sich sowohl das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben (DFS) als auch das OS verlängern, wenn eine adjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin, Cyclophosphamid und Docetaxel mit Trastuzumab kombiniert wird (47).

Wird Trastuzumab nach abgeschlossener adjuvanter Chemotherapie als Erhaltungstherapie für ein Jahr weiter appliziert, so senkt es die Rezidivrate und insbesondere das Auftreten von Fernmetastasen im ersten Jahr um etwa 50% (48). Für eine darüber hinaus gehende Anwendung von Trastuzumab über ein weiteres Jahr konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden (49, 50).

Auch in der neoadjuvanten Situation wurde durch die Zugabe von Trastuzumab zu einer neoadjuvanten Chemotherapie eine signifikante Verbesserung von PFS und OS erzielt (51, 52).

Eine der häufigsten unter Trastuzumab beobachteten Nebenwirkungen ist Kardiotoxizität, da sich HER2-Rezeptoren auch auf den Zellen dieses Organs finden. Nicht nur, aber besonders in Kombination mit Anthrazyklinen können eine Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion und eine Herzinsuffizienz auftreten. Daher ist eine gemeinsame Gabe kontraindiziert und zwischen diesen Therapien sollte ein zeitlicher Sicherheitsabstand eingehalten werden. Eine Gabe bei vorbestehender kardialer Erkrankung muss individuell abgewogen werden (53).

Ein weiteres Problem in der Therapie mit Trastuzumab ist eine primär oder im Verlauf auftretende Resistenz gegenüber dem Wirkstoff. Bei einer Monotherapie wurden bei 66-89% der Patientinnen eine primäre Resistenz registriert (54, 55). Die genauen Resistenzmechanismen sind hierbei nicht vollständig geklärt. Eine Hypothese ist, dass das Enzym *Phosphatase and tensin homolog* (PTEN) in resistenten Zellen weniger stark exprimiert wird. In sensitiven Zellen wird nach Trastuzumabbindung durch PTEN Akt inhibiert, woraus ein Wachstumsstopp resultiert – primär niedrige PTEN-Level

behindern diesen Effekt (56). Ein weiterer Mechanismus scheint über den Signalweg des Insulin-like growth factor-I-Rezeptor (IGF-IR) zu entstehen. IGF-IR aktiviert Proliferation und Metastasierung – und vermindert in hohen Dosen die Wirksamkeit von Trastuzumab (57). Die Wirkung von Trastuzumab scheint darüber hinaus von TGFalpha über einen noch nicht identifizierten Mechanismus limitiert zu werden, sodass Zellen mit hoher TGFalpha-Expression resistent sind (58).

Eine weitere Limitation seiner Wirksamkeit erfährt Trastuzumab dadurch, dass es die Blut-Hirn-Schranke nicht in ausreichenden Mengen passiert. Die Spiegel im Liquor sind etwa 300fach niedriger als im Serum (59). Dies ist eine der möglichen Ursachen dafür, dass etwa ein Drittel der Patientinnen mit MBC, die mit Trastuzumab vorbehandelt sind, Hirnmetastasen entwickeln. Andere Erklärungsansätze besagen, dass das zentrale Nervensystem eine Prädilektionsstelle für Metastasen HER2-überexprimierender Tumore ist und das durch Trastuzumab verlängerte Überleben der Patientinnen die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung erhöht (60).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass durch den Einsatz von Trastuzumab die Prognose des HER2-überexprimierenden Mammakarzinoms sowohl in der (neo)adjuvanten als auch der palliativen Situation verbessert wurde. Es wurden noch weitere zielgerichtete Therapeutika entwickelt, die, zum Teil in Kombination mit Trastuzumab, Wirkerfolge erzielen, auf die im Folgenden eingegangen wird.

2.2.3.2 Pertuzumab

Der humanisierte monoklonale Antikörper Pertuzumab bindet an HER2 nahe dem Zentrum der Domäne II, wodurch eine für die Dimerisierung nötige Bindungstasche blockiert wird (61). Da er im Bereich einer anderen Domäne bindet als Trastuzumab, aber ebenfalls die ADCC stimuliert, ist bei einer Kombinationstherapie die Effektivität höher als bei einer Monotherapie der jeweiligen Agenzien (62). In der CLEOPATRA-Studie zeigte sich, dass Patientinnen in einer HER2-überexprimierenden metastasierten Erkrankungssituation von einer Erstlinien-Therapie mit Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab sowohl in Bezug auf das PFS als auch das OS mehr profitierten als von der Therapie ohne Pertuzumab (63). Aufgrund der NEOSPHERE-Studie und der TRYPHAENA-Studie wurde Pertuzumab auch für die neoadjuvante Therapie von der EMA zugelassen. In der erstgenannten Studie führte eine neoadjuvante Kombination von Docetaxel mit Trastuzumab und Pertuzumab bei lokal fortgeschrittenen, inflammatorischen oder frühen HER2-überexprimierenden

Mammakarzinomen zu einer signifikanten Erhöhung der Rate der pathologischen Komplettremissionen (*complete remission*, CR) im Vergleich zu einer Therapie nur mit Trastuzumab und Docetaxel (64). Diese Ergebnisse wurden von der TRYPHAENA-Studie unterstützt, in der die Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab sowohl mit Anthrazyklin-basierter als auch Carboplatin-basierter neoadjuvanter Chemotherapie die Rate pathologischer CR signifikant erhöhte und zugleich keine Zunahme der Kardiotoxizität festgestellt wurde (65). Das Nebenwirkungsprofil von Pertuzumab umfasst unter anderem Neutropenie und Diarrhoe und scheint in Kombination mit Trastuzumab dessen kardiotoxische Wirkung nicht zu verstärken (63). Und zuletzt wurden Trastuzumab und Pertuzumab bei Patientinnen mit HER2-überexprimierendem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko auch in der adjuvanten Situation zugelassen, da sich in der APHINITY-Studie eine signifikante Verlängerung des PFS durch die Hinzunahme von Pertuzumab ergeben hatte (66).

2.2.3.3 Lapatinib

Lapatinib ist ein dualer Tyrosinkinase-Inhibitor, der sowohl HER1 als auch HER2 in ihrer Funktion hemmt (67). Im Gegensatz zu Trastuzumab wird er oral eingenommen. In Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit HER2-überexprimierendem MBC, die in der Erstlinie mit Trastuzumab, Anthrazyklinen und Taxanen behandelt worden waren, eine Therapie mit Lapatinib in Kombination mit Capecitabin als Zweitlinien-Therapie neben dem PFS auch signifikant das OS verbessern kann (68). Darüber hinaus kann Lapatinib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor (AI) in der Therapie postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-überexprimierenden Mammakarzinomen eingesetzt werden (69). Bei stark vorbehandelten metastasierten Karzinomen ist eine Kombinationstherapie aus Lapatinib und Trastuzumab möglich (70).

Anders als Trastuzumab kann Lapatinib in variablen Dosen die Blut-Hirn-Schranke passieren, was bei der Behandlung von Hirnmetastasen von Nutzen sein könnte (71). Lapatinib als Monotherapie erzielte in dieser Situation allerdings nur geringe Erfolge (72), die bei einer Kombination mit Capecitabin aber verbessert werden konnten (73).

Lapatinib wird von Patienten häufig schlechter vertragen als Trastuzumab, in mehreren Studien brachen mehr Patienten aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) die Therapie mit Lapatinib ab als solche, die Trastuzumab erhielten. Die UAWs

von Lapatinib umfassen vor allem Diarrhoe und Hautausschläge, die kardiale Verträglichkeit ist besser als die von Trastuzumab (74, 75).

2.2.3.4 Ado-Trastuzumab-Emtansin (T-DM1)

Ado-Trastuzumab-Emtansin, das auch als Trastuzumab-Emtansin und T-DM1 bekannt ist, ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, in dem Trastuzumab durch den *Thioether 4-[N-maleimidomethyl]-Cyclohexan-1-Carbonyl* an das zytotoxische Maytansinoid DM1 gebunden ist. Nach der Bindung des Komplexes an die Oberfläche von HER2 wird er via Endozytose internalisiert und in Lysosomen zersetzt, sodass die Wirkstoffe einzeln in die Zelle freigesetzt werden (76). DM1 bindet an die Mikrotubuli und wirkt antimittotisch (77). In der EMILIA-Studie wurden 991 Patientinnen mit MBC, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden, entweder mit T-DM1 oder mit Lapatinib plus Capecitabin therapiert. Es zeigte sich, dass die T-DM1-Therapie das PFS sowie das OS signifikant erhöhte und mit weniger Nebenwirkungen einherging als die Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin (78). Aufgrund dieser Studie wurde T-DM1 in Europa als Monotherapie für HER2-überexprimierende, nicht operierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinome zugelassen, die in vorherigen Linien mit Trastuzumab und Taxanen therapiert wurden.

2.2.3.5 Zusammenfassung der Therapieoptionen des HER2-überexprimierenden metastasierten Mammakarzinoms

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich die Therapieoptionen des HER2-überexprimierenden metastasierten Mammakarzinoms in den letzten Jahren deutlich verbessert haben. Aktueller Standard in der palliativen Erstlinientherapie ist die Kombination aus Docetaxel plus Trastuzumab plus Pertuzumab. In der zweiten palliativen Therapielinie erfolgt meist die Gabe von T-DM1 oder eine Kombination aus Capecitabin und Lapatinib (79).

Trastuzumab war zuerst für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen worden. Aufgrund der späteren Zulassung von Trastuzumab auch für die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms durch die *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) im Jahr 2006 sowie durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im selben Jahr war in den Therapiestudien zur Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms nur ein limitierter Teil an Patientinnen mit Trastuzumab vorbehandelt. In der bereits vorgestellten CLEOPATRA-Studie waren lediglich 12% der

Patientinnen vorththerapiert (63). In der MARIANNE-Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DM1 und T-DM1 plus Pertuzumab mit Trastuzumab plus Taxanen verglich, waren 31% der Patientinnen mit Trastuzumab vorbehandelt (80). Auch in den Studien zur Therapie des metastasierten HR-positiven und HER2-überexprimierenden Mammakarzinoms war der Anteil der Patientinnen, die adjuvant Trastuzumab erhalten hatten, sehr gering. So war in den beiden Studien, aufgrund derer Trastuzumab und Lapatinib jeweils in Kombination mit einem Aromataseinhibitor für die Therapie von postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-überexprimierendem metastasiertem Mammakarzinom zugelassen wurde, die Patientenrekrutierung vor der Zulassung von adjuvanten Trastuzumab abgeschlossen, so dass keine der Patientinnen in den Studien mit Trastuzumab vorbehandelt war (69, 81). In der randomisierten Phase-III ALTERNATIVE-Studie aus dem Jahr 2018, die Therapieoptionen bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-überexprimierendem MBC verglich, waren hingegen 76% der Patientinnen bereits im adjuvanten Setting mit Trastuzumab therapiert worden. Es ist noch unklar, inwieweit eine adjuvante Trastuzumab-Vorthherapie die Effektivität der HER2-gerichteten Erstlinientherapie bei MBC beeinflusst.

2.3 Zielsetzung

Der Gegenstand der vorliegenden Arbeit war eine retrospektive Analyse der Patientencharakteristika, der Krankheitscharakteristika und der Effektivität der ersten palliativen Therapielinie bei Patientinnen mit HER2-überexprimierendem MBC. Insbesondere lag der Fokus auf der Analyse des Einflusses einer vorausgegangenen adjuvanten Trastuzumab-Therapie auf den weiteren Erkrankungsverlauf im Falle einer späteren Metastasierung. Bei Patientinnen, die Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan erhielten, das die häufigste Kombination in der Erstlinie darstellt, wurde als weiteres Ziel dieser Arbeit dieses Therapieregime mit anderen verwendeten Therapieregimen in Bezug auf das PFS und OS verglichen.

3 Methoden

Zur Erfassung aller HER2-überexprimierenden Mammakarzinome, die in der onkologischen Fachambulanz der Charité am Campus Charité Mitte behandelt wurden, erfolgte die Sichtung aller Arztbriefe aus dem Zeitraum von 1990 bis 2012. Die Datengrundlage hierzu bildeten die elektronischen Arztbriefe von 1390 Patientinnen, die in diesem Zeitraum in der Mammakarzinom-Ambulanz der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte behandelt wurden. Aus dem jeweils aktuellsten Arztbrief wurden Name (im Verlauf anonymisiert), Geburtsdatum, Datum der Erstdiagnose, eine eventuelle Metastasierung mit Datum des ersten Auftretens, ein eventueller Todesfall und Status der Rezeptoren für Östrogen, Progesteron und HER2 erfasst. Die Daten wurden zur weiteren Analyse in Tabellenform mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) zusammengefasst.

Bei Patientinnen, bei denen vor dem Jahr 2000 die Diagnose gestellt wurde, war bei der überwiegenden Mehrzahl die Expression des HER2-Rezeptors nicht bestimmt worden, so dass diese in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt wurden.

Basierend auf der Auswertung wurden die 113 Patientinnen identifiziert, die ein HER2-überexprimierendes, primär oder sekundär metastasiertes Mammakarzinom aufwiesen. Patientinnen, für die keine ausreichende Datengrundlage für die Auswertung vorlag, wurden von der Analyse ausgeschlossen (meist aufgrund mangelnder Verlaufsvisiten in der Charité). Der Selektionsprozess ist zusammenfassend in Abbildung 1 dargestellt. Für die übrigen Patientinnen wurden weitere relevante Daten aus den Arztbriefen und der SAP® -Software sowie Turbomed-Datenbanken (Turbomed GmbH Berlin) erhoben. Ergänzend wurden die medizinischen Akten aus dem Archiv der Charité ausgewertet sowie, im Falle von fehlenden Informationen, die Hausärzte, niedergelassenen Onkologen und Krankenkassen kontaktiert. Erfasst wurden folgende Informationen: das Stattfinden einer möglichen Operation und der Status des Restbefundes, der Menopausenstatus bei der Erstdiagnose, Tumorgröße und Lymphknotenbefall im Sinne der TNM-Klassifikation nach der *Union internationale contre le cancer* (UICC), die Lokalisation der Metastasierung und neoadjuvante sowie adjuvante Therapien. Für die Auswertung der palliativen Therapie wurden bis zu sieben Linien mit Dauer, Zyklen, initialem Therapieansprechen und Grund des Therapieendes erfasst. Als Grundlage für

das Therapieansprechen diente die *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST) (82).

Die Effektivität der Therapie wurde in Form des progressionsfreien Überlebens (*progression free survival*, PFS) und Gesamtüberlebens (*overall survival*, OS) berechnet. Ende der Beobachtungszeit war Juni 2016 – bei Patientinnen, die zu diesem Zeitpunkt nicht verstorben waren, wurde das OS als Spanne zwischen Erstdiagnose und Ende des Beobachtungszeitraums in die Auswertung mit einbezogen.

Die Berechnung von medianem OS und PFS sowie die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven erfolgte mittels SPSS, Version 25, IBM.

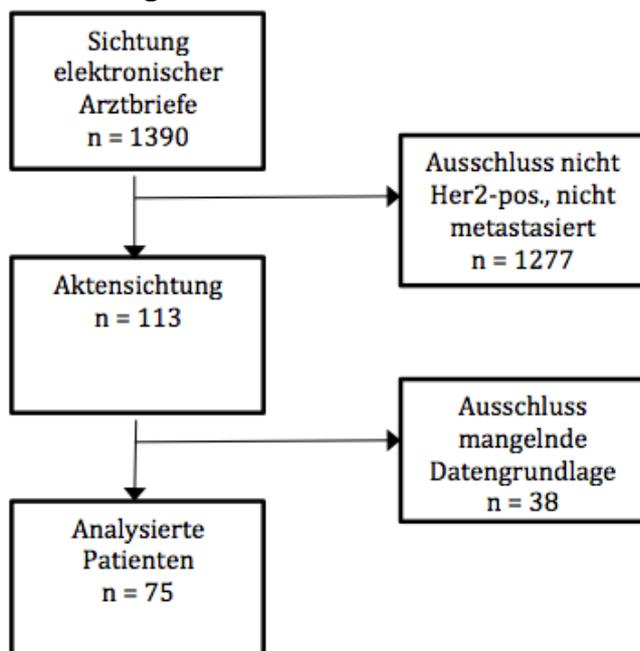
4 Ergebnisse

In dem folgenden Ergebnisteil wird zunächst das Patientenkollektiv beschrieben. Es folgen eine Charakterisierung der Erkrankungssituation und des Metastasierungsmusters sowie eine Darstellung stattgehabter neoadjuvanter und adjuvanter Therapien. Der Fokus liegt dann auf dem ersten palliativen Therapieregime mit Analyse von OS und PFS mit besonderer Berücksichtigung der Auswirkung einer adjuvanten Trastuzumab-Therapie auf PFS und OS in der palliativen Situation.

4.1 Patientencharakteristika

Es wurden 113 Patientinnen identifiziert, die in dem Zeitraum von 2000 bis 2016 in der onkologischen Fachambulanz der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte aufgrund eines HER2-überexprimierenden metastasierten Mammakarzinoms behandelt wurden. Bei 38 Patientinnen konnte keine ausreichende Datengrundlage für eine weitere Auswertung ermittelt werden. Ursache hierfür war unter anderem, dass sich Patientinnen nicht mehr in der Charité vorstellten, da sie beispielsweise ausschließlich aufgrund einer Zweitmeinung vorstellig waren, und eine Nachverfolgung über den Hausarzt nicht gelang. Der Selektionsprozess ist zusammenfassend in Abbildung 1 dargestellt. Somit stand bei 75 Patientinnen eine ausreichende Datengrundlage zur Verfügung.

Abbildung 1: *Patientenauswahl.*



Das mediane Alter bei Erstdiagnose des Karzinoms betrug 53 Jahre (*Range* 24-79 Jahre). Am Ende des Beobachtungszeitraums im Juni 2016 waren 54 Patientinnen (72%) verstorben und 21 (28%) am Leben.

4.2 Krankheitscharakteristika

Die Tumoren aller 75 Patientinnen zeigten eine HER2-Überexpression. Einen positiven HR-Status wiesen 43 Patientinnen (57%) auf, wobei von diesen bei elf Patientinnen (26%) der Tumor nur einen der beiden HR exprimierte. Eine synchrone Metastasierung war bei 34 Patientinnen (45%), eine metachrone bei 41 (55%) aufgetreten. Die genauen Tumor- und Patientencharakteristika bei Erstdiagnose der Erkrankung sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Tumorcharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms.

Tumorcharakteristika	Patientinnen, n (%)
HER2	
überexprimierend	75 (100)
nicht überexprimierend	0 (0)
ER	
positiv	41 (55)
negativ	34 (45)
PR	
positiv	36 (48)
negativ	39 (52)
Tumorgroße	
T1	12 (16)
T2	23 (31)
T3	12 (16)
T4	5 (7)
unbekannt	23 (31)
Lymphknoten	
N0	12 (16)
N1	26 (35)
N2	6 (8)
N3	6 (8)
unbekannt	25 (33)
Metastasierung	
M0	41 (55)
M1	34 (45)
Grading	
G1	0 (0)
G2	22 (29)
G3	30 (40)
unbekannt	23 (31)

Bei Patientinnen mit metachroner Metastasierung trat die Metastasierung im Median 28 Monate nach Erstdiagnose des initialen Mammakarzinoms auf. Die Organlokalisierung der Metastasierung im Verlauf ist Tabelle 4 zu entnehmen. Hierbei wiesen 16 Patientinnen (21%) lediglich eine Metastasenlokalisierung auf, 20 Patientinnen (27%) zwei, 22 Patientinnen (29%) drei, 12 Patientinnen (16%) vier und fünf Patientinnen (7%) fünf oder mehr Lokalisationen (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Anzahl Metastasenlokalisierungen.

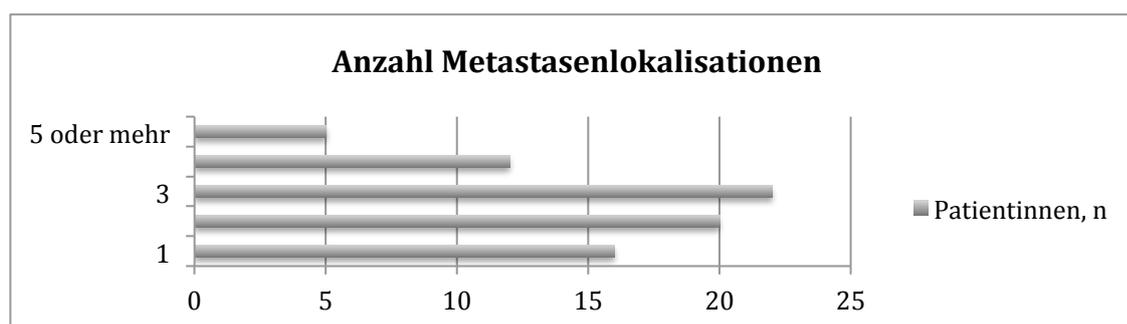


Tabelle 4: Metastasierungsorte, mehrfache Lokalisationen möglich

Metastasenlokalisierung	Patientinnen, n (%)
hepatisch	50 (67)
pulmonal	30 (40)
ZNS	27 (36)
ossär	41 (55)
andere Lokalisationen	47 (63)

4.3 Neoadjuvante/adjuvante Therapien

Eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten 11 Patientinnen (15%). Hierbei wurde am häufigsten eine Kombination aus Anthrazyklinen und Taxanen neoadjuvant appliziert. Eine neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab, die mit anderen Zytostatika kombiniert wurde, erhielten lediglich zwei Patientinnen (18% aller neoadjuvanten Therapien, siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Neoadjuvante Therapien, n=11.

Neoadjuvante Therapie	Patientinnen, n (%)
Anthrazyklin /Taxan	5 (46)
Epirubicin/Cyclophosphamid/Taxan/Trastuzumab	2 (18)
Anthrazyklin	1 (9)
Taxane	1 (9)
5-Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid	1 (9)
Taxane/Myocet/Gemcitabin	1 (9)

Eine adjuvante Chemotherapie wurde bei 30 Patientinnen (40%) durchgeführt, die Hälfte dieser wurde hierbei mit Anthrazyklinen therapiert (siehe Tabelle 6).

Alle 19 Patientinnen (25%) mit HR-positiver Erkrankung und metachroner Metastasierung erhielten eine adjuvante antihormonelle Therapie.

Tabelle 6: Adjuvante Therapie, Mehrfachnennungen möglich, n=30.

Adjuvante Therapie	Patientinnen, n (%)
Antihormonelle Therapie	19 (25)
Anthrazyklin	15 (20)
Trastuzumab	15 (20)
Anthrazyklin/Taxane	9 (12)
Taxane	3 (5)
Andere Therapie	3 (5)

Mit adjuvantischem Trastuzumab wurden 15 Patientinnen (20%) behandelt, von denen bei 13 Patientinnen die adjuvante Trastuzumab-Therapie über 12 Monate durchgeführt wurde. Bei zwei Patientinnen trat unter der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab eine Metastasierung auf, so dass die Therapie nach sechs bzw. nach sieben Monaten beendet und eine palliative systemische Therapie eingeleitet wurde.

Bei den übrigen 13 Patientinnen (87%) die adjuvant Trastuzumab erhielten, betrug die Zeitspanne zwischen Ende der 12-monatigen adjuvanten Therapie und Beginn der ersten palliativen Therapielinie im Median 22 Monate (*Range* 1-54 Monate).

Die Auswirkungen eines adjuvanten Einsatzes von Trastuzumab auf das OS und das PFS der ersten palliativen Therapielinie werden im Abschnitt 4.5.2 dargestellt.

Eine adjuvante Radiatio wurde bei 30 Patientinnen (40%) durchgeführt.

4.4 Erste palliative Therapielinie

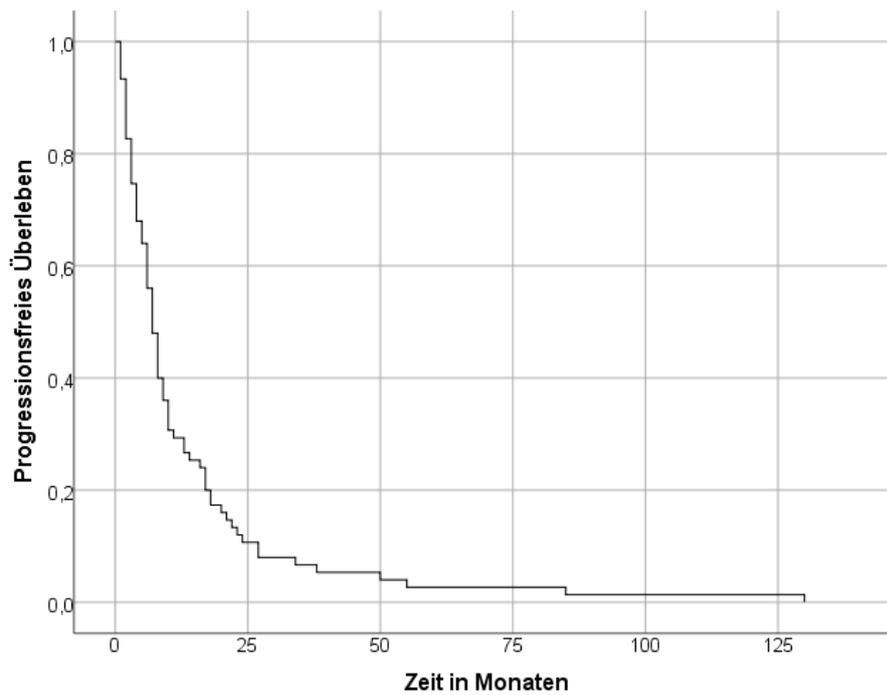
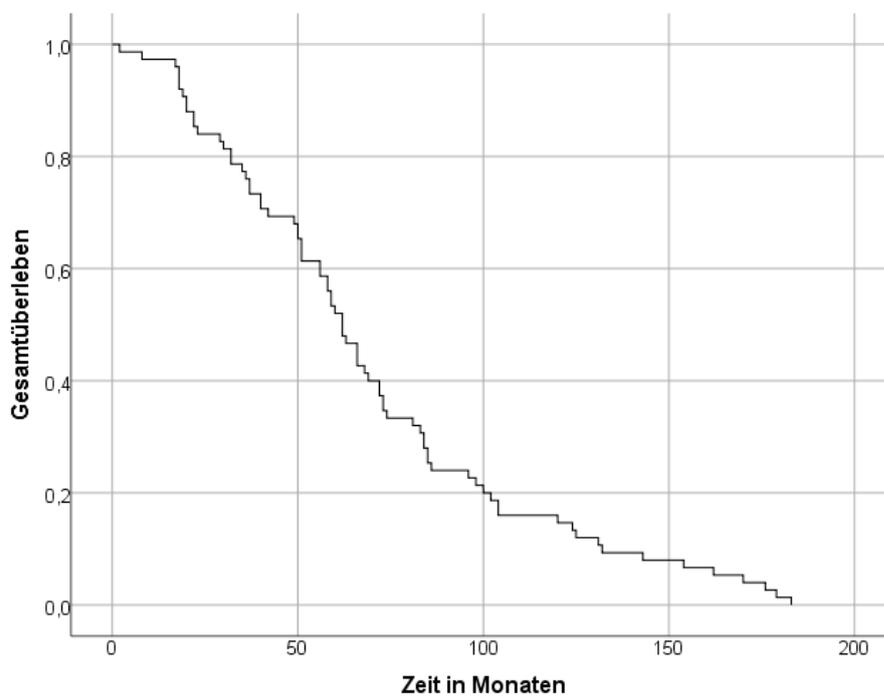
Alle 75 Patientinnen erhielten eine palliative Systemtherapie. Die am häufigsten applizierte Therapie war hierbei die Kombination aus Paclitaxel und Trastuzumab. Eine alleinige antihormonelle Therapie oder in Kombination mit HER2-gerichteter Therapie wurde bei 12 Patientinnen (16%) appliziert. Mit einer alleinigen Chemotherapie ohne HER2-gerichtete Therapie wurden 15 Patientinnen therapiert (20%). Die genauen Anteile der angewandten ersten palliativen Therapien sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Erste palliative Therapielinie.

Therapieregime	Patientinnen, n (%)
Paclitaxel/Trastuzumab	24 (32)
Docetaxel/Trastuzumab	6 (8)
Capecitabin/Lapatinib	4 (5)
Aromataseinhibitor	4 (5)
Paclitaxel/Lapatinib	3 (4)
Aromataseinhibitor/Trastuzumab	3 (4)
Doxorubicin/Cyclophosphamid	2 (3)
Vinorelbin	2 (3)
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogon/Tamoxifen	2 (3)
Capecitabin/Trastuzumab	2 (3)
Trastuzumab-Monotherapie	2 (3)
5-Fluorouracil/Capecitabin	1 (1)
Platin/Gemcitabin	1 (1)
Myocet/Cyclophosphamid	1 (1)
Gemcitabin/Vinorelbin	1 (1)
Epirubicin/Paclitaxel	1 (1)
Myocet/Docetaxel	1 (1)
Mitoxantron/Docetaxel	1 (1)
Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamid	1 (1)
5-Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid	1 (1)
Epirubicin	1 (1)
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogon /Capecitabin	1 (1)
Fulvestrant	1 (1)
Aromataseinhibitor/Lapatinib	1 (1)
Fulvestrant/Aromataseinhibitor/Trastuzumab	1 (1)
Docetaxel/Trastuzumab/Bevacizumab	1 (1)
Docetaxel/Carboplatin/Trastuzumab	1 (1)
Paclitaxel/Cisplatin/Trastuzumab	1 (1)
Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Trastuzumab	1 (1)
Paclitaxel/Trastuzumab/Everolimus	1 (1)
Vinorelbin/Trastuzumab	1 (1)
Docetaxel/Lapatinib	1 (1)

Das initiale Ansprechen auf die erste palliative Therapie im ersten Staging war bei 5 Patientinnen (7%) eine CR und 31 Patientinnen (41%) eine PR (Gesamtansprechen 48%). Eine stabile Erkrankung (SD) wurde bei 10 Patientinnen (13%) beobachtet. Eine Progression des Karzinoms (PD) unter der ersten palliativen Therapielinie zeigte sich bei 14 Patientinnen (19%). Für 10 Patientinnen (13%) konnten keine Informationen bezüglich des initialen Ansprechens auf die erste Therapielinie erhoben werden.

In der gesamten Kohorte lag das PFS im Median bei 7 Monaten (Standardfehler (SE) +/- 0,72 Monate, Range 1-85 Monate, siehe Abbildung 3). Das OS lag im Median bei 38 Monaten (SE +/- 3,37 Monate, Range 2-183 Monate, siehe Abbildung 4).

Abbildung 3: PFS der gesamten Kohorte**Abbildung 4:** OS der gesamten Kohorte

Der Grund für das Ende der ersten palliativen Therapielinie war bei 28 Patientinnen (37%) das Erreichen des geplanten Therapieendes, bei 28 Patientinnen (37%) ein Progress der Erkrankung unter der Therapie, bei 11 Patientinnen (15%) Toxizität,

während bei zwei Patientinnen (3%) die Therapie auf ihren Wunsch beendet wurde. Für die übrigen 6 Patientinnen (8%) konnten keine Informationen über den Grund zur Beendigung der Therapie ermittelt werden.

4.5 Subgruppenanalysen

4.5.1 Therapieansprechen in Subgruppen

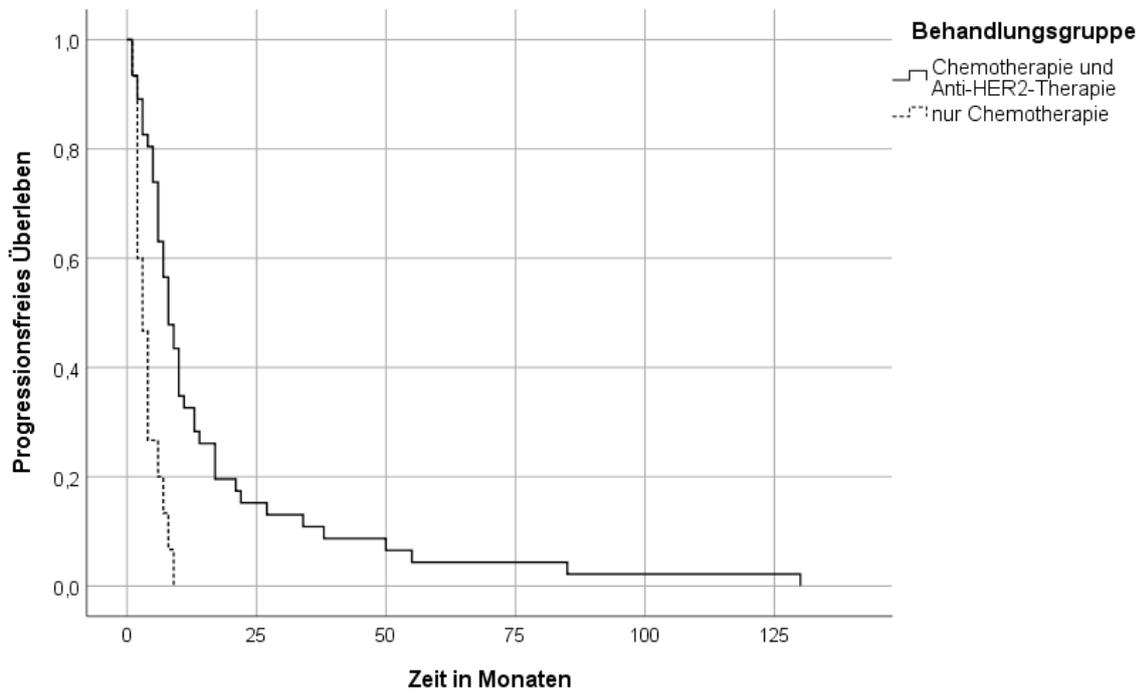
Zur weiteren Analyse wurden die zur Erstlinienbehandlung angewendeten Therapien (siehe auch Tabelle 7) in Untergruppen untergliedert, die an den verschiedenen Klassen der Therapieoptionen angelehnt sind. Diese Untergruppen sind: Eine alleinige Chemotherapie, Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie (mit der weiteren Aufschlüsselung in Taxan plus Anti-HER2-Therapie und Nicht-Taxan-haltige Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie) sowie antihormonelle mit oder ohne Anti-HER2-Therapie. Diese sollen im Folgenden betrachtet werden.

4.5.1.1 Chemotherapie versus Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie

Eine alleinige Chemotherapie erhielten 15 Patientinnen, eine Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie 46 Patientinnen. In der Chemotherapie-Gruppe wiesen 66% der Tumore (10 Patientinnen) einen positiven HR-Status auf, in der Chemotherapie plus Anti-HER2-Gruppe lediglich 28% (13 Patientinnen). Auch unterschieden sich die Gruppen in Bezug auf das Metastasierungsverhalten – während in der Chemotherapie-Gruppe bei 53% (8 Patientinnen) eine synchrone Metastasierung vorlag, war dies nur bei 26% (12 Patientinnen) der Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie-Gruppe der Fall.

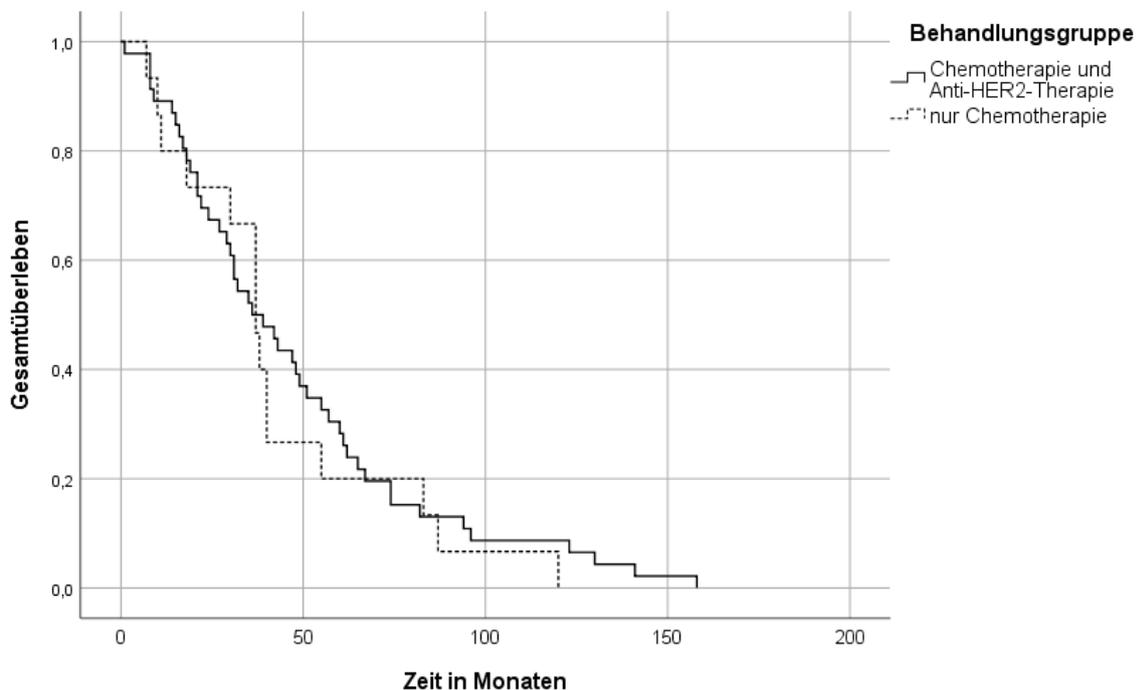
Ein Vergleich der beiden Gruppen zeigte, dass die Hinzunahme von Anti-HER2-Therapie zu einer Chemotherapie mit einer deutlichen Verlängerung des medianen PFS einherging (8 vs. 3 Monate, Abbildung 5).

Abbildung 5: PFS der Gruppen „Nur Chemotherapie“ (n=15) vs. „Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie“ (n=46).



Auch das initiale Therapieansprechen auf die erste palliative Chemotherapie war unter Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie deutlich besser als ohne die Hinzunahme einer zielgerichteten Therapie. Bei 59% der Patientinnen wurde eine CR oder PR erreicht - bei den Patientinnen, die eine alleinige Chemotherapie erhielten, war dies nur in 34% der Fall (Tabelle 8). In Bezug auf das mediane OS konnte ein solcher Effekt in den beiden Gruppen nicht festgestellt werden (36 vs. 37 Monate, Abbildung 6).

Abbildung 6: OS der Gruppen „Nur Chemotherapie“ (n=15) vs. „Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie“ (n=46).



4.5.1.2 Taxan und Anti-HER2-Therapie versus Nicht-Taxan-haltige Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie

In der dezidierten Betrachtung der applizierten Chemotherapie erfolgte eine Analyse nach Art der Chemotherapie. Hierbei wurden Patientinnen, die ein Taxan plus Anti-HER2-Therapie (n=39) solchen die eine andere (nicht-Taxan-haltige) Chemotherapie in Kombination mit Anti-HER2-Therapie (n=7) erhielten, gegenübergestellt. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein Unterschied im medianen PFS (9 vs. 8 Monate, Abbildung 7). Eine Chemotherapie mit Taxanen plus Anti-HER2-Therapie ging jedoch mit einem deutlich längeren medianen OS einher (43 vs. 24 Monate, Abbildung 8). Auch das initiale Therapieansprechen unterschied sich deutlich: in der Gruppe, die Taxane erhalten hatte, wurde bei 64% eine CR oder PR erreicht. In der Gruppe mit nicht-Taxan-haltiger Chemotherapie lag bei keiner Patientin eine CR und bei 29% eine PR vor.

Abbildung 7: PFS der Gruppen „Taxan und Anti-HER2-Therapie“ (n=39) vs. „Nicht-Taxan-haltige Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie“ (n=7).

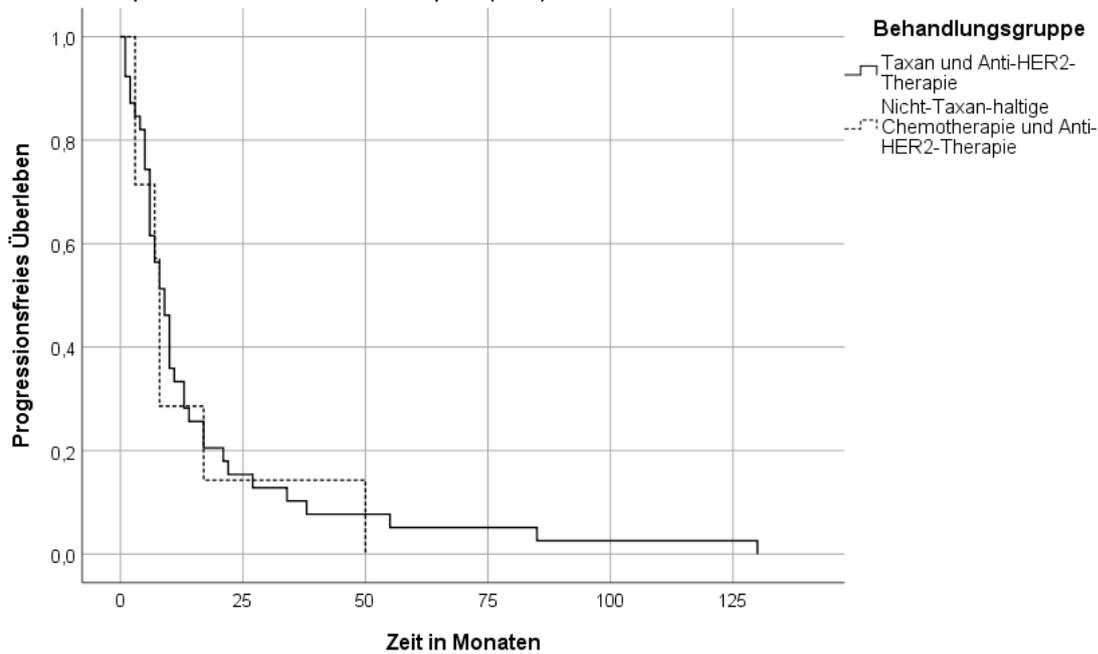
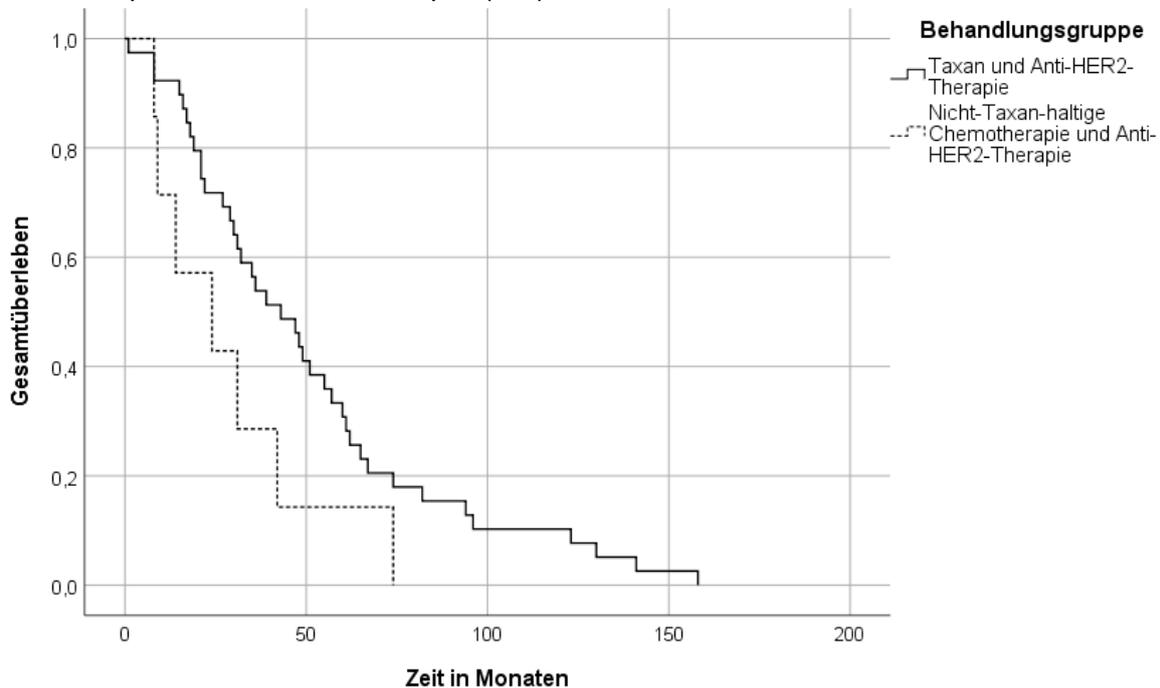


Abbildung 8: OS der Gruppen „Taxan und Anti-HER2-Therapie“ (n=39) vs. „Nicht-Taxan-haltige Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie“ (n=7).

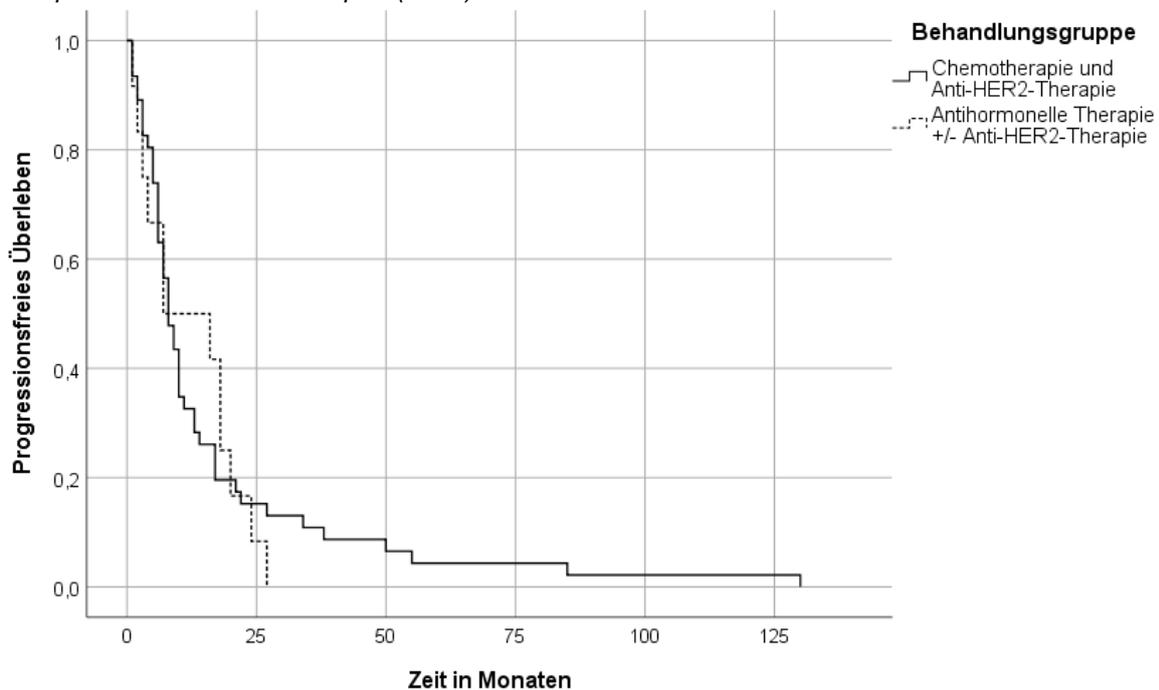


4.5.1.3 Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie versus antihormonelle Therapie +/- Anti-HER2-Therapie

In einer weiteren Analyse erfolgte der Vergleich von solchen Patientinnen, die mit einer Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie (46 Patientinnen) oder mit einer

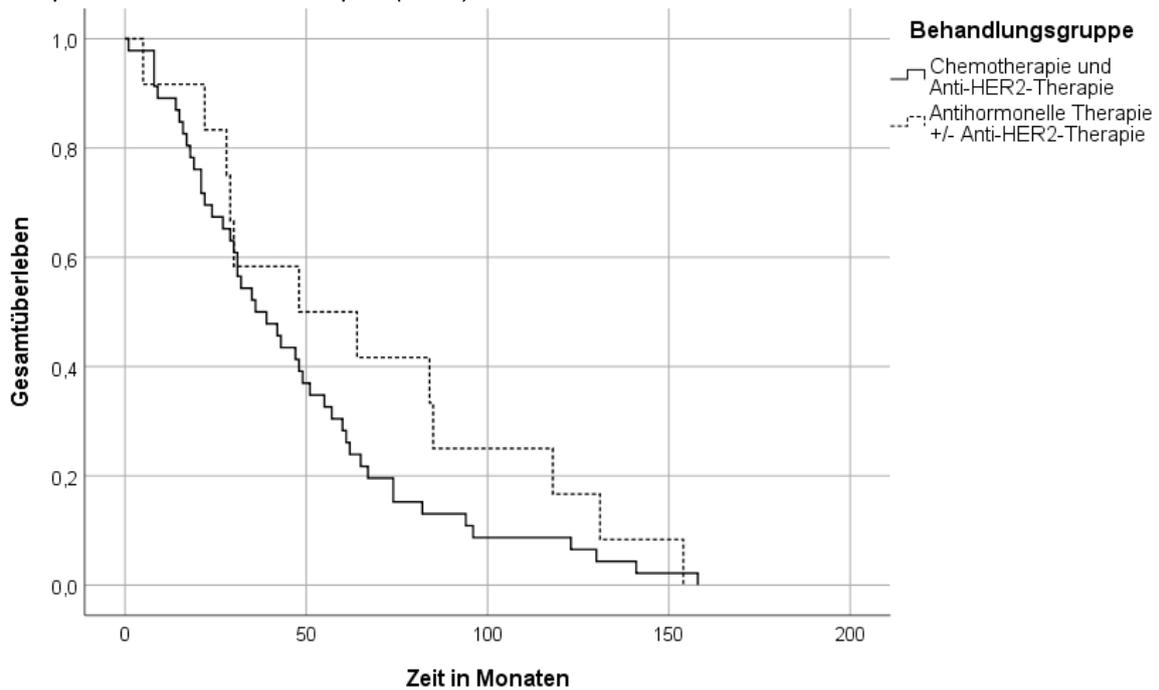
antihormonellen Therapie mit oder ohne Anti-HER2-Therapie (12 Patientinnen) behandelt wurden. In beiden Gruppen lag bei 25% der Patientinnen eine synchrone Metastasierung vor. In der Gruppe, die eine antihormonelle Therapie +/- Anti-HER2-Therapie erhalten hatte, lagen etwas häufiger nur eine oder zwei Metastasenlokalisationen vor (jeweils 25% versus 19% und 21%). Ein Vergleich der beiden Gruppen zeigte keinen deutlichen Unterschied in Bezug auf das mediane PFS (8 vs. 7 Monate, siehe Abbildung 9).

Abbildung 9: PFS der Gruppen „Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie“ (n=46) vs. „Antihormonelle Therapie +/- Anti-HER2-Therapie“ (n=12).



Das mediane OS der Patientinnen, die eine antihormonelle Therapie erhielten, war hingegen länger als das der Patientinnen mit Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie (48 vs. 36 Monate, siehe Abbildung 10). Auch in Bezug auf das initiale Therapieansprechen unterschieden sich die Gruppen. Unter einer Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie konnte bei 59% eine CR oder PR festgestellt werden, dies war nur bei 25% der Patientinnen unter antihormoneller Therapie mit oder ohne Anti-HER2-Therapie der Fall (Tabelle 8).

Abbildung 10: OS der Gruppen „Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie“ (n=46) vs. „Antihormonelle Therapie +/- Anti-HER2-Therapie“ (n=12).



4.5.1.4 Zusammenfassende Übersicht der Subgruppenanalysen

Das initiale Ansprechen auf die erste palliative Therapielinie unterschied sich in den Subgruppen deutlich. Eine PD fand sich mit 33% am häufigsten bei Patientinnen, die nur eine Chemotherapie ohne HER2-Blockade erhalten hatten. Mit 10% wurde unter Taxanen plus Anti-HER2-Therapie am häufigsten eine CR erreicht. Eine PD wurde am häufigsten unter alleiniger Chemotherapie und am seltensten unter Taxanen plus Anti-HER2-Therapie verzeichnet (33% vs. 10%, siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: *Initiales Therapieansprechen der Subgruppen.*

	CR, n (%)	PR, n (%)	SD, n (%)	SD > 6 Monate, n (%)	PD, n (%)	Nicht erfasst
Nur Chemotherapie	1 (7)	4 (27)	3 (20)	0 (0)	5 (33)	2 (13)
Chemotherapie + Anti-HER2- Therapie	4 (9)	23 (50)	6 (13)	1 (2)	6 (13)	6 (13)
Taxan + Anti- HER2-Therapie	4 (10)	21 (54)	6 (15)	1 (3)	4 (10)	3 (8)
Nicht-Taxan- haltige Chemotherapie + Anti-HER2- Therapie	0 (0)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	3 (43)
Antihormonelle Therapie +/- Anti- HER2-Therapie	0 (0)	3 (25)	1 (8)	4 (33)	3 (25)	1 (8)

Auch bezüglich des PFS und OS ergaben sich Unterschiede zwischen den Therapiegruppen. Das kürzeste mediane PFS zeigte sich bei einer alleinigen Chemotherapie (3 Monate). Zwischen einer Therapie mit Taxan plus Anti-HER2-Therapie, Nicht-Taxan-haltiger Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie und antihormoneller Therapie mit oder ohne Anti-HER2-Therapie zeigten sich lediglich geringe Unterschiede im medianen PFS (9 vs. 8 vs. 7 Monate). Das OS war am geringsten unter einer Therapie mit Nicht-Taxan-haltiger Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie (24 Monate), am längsten unter einer Therapie mit antihormoneller Therapie mit oder ohne Anti-HER2-Therapie (48 Monate).

Eine detaillierte Aufstellung der Werte für PFS und OS in Abhängigkeit von der ersten palliativen Therapielinie ist in Tabelle 9 aufgezeigt.

Tabelle 9: PFS und OS in Abhängigkeit von der ersten palliativen Therapielinie.

	PFS Median (Monate)	OS Median (Monate)
Nur Chemotherapie	3 (+/-1.13)	37 (+/-6.78)
Chemotherapie + Anti-HER2-Therapie	8 (+/-0.77)	36 (+/-3.86)
Taxan + Anti-HER2-Therapie	9 (+/-1.17)	43 (+/-8.11)
Nicht-Taxan-haltige Chemotherapie + Anti-HER2-Therapie	8 (+/-0.59)	24 (+/-13.09)
Antihormonelle Therapie +/- Anti-HER2-Therapie	7 (+/-1.27)	48 (+/-29.44)

4.5.2 Subgruppenanalyse bezüglich des adjuvanten Einsatzes von Trastuzumab

Bedeutsamer Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit war der Einfluss einer vorausgegangenen adjuvanten Trastuzumab-Therapie auf den weiteren Erkrankungsverlauf im Falle einer späteren Metastasierung. Eine solche adjuvante Therapie mit Trastuzumab wurde bei 15 Patientinnen (20%) (Trastuzumab adjuvant, TA) durchgeführt. Während dieser Therapie wurde bei zwei Patientinnen (13%) eine Metastasierung diagnostiziert - diese wurden ebenfalls in die Subgruppe eingeschlossen. Patientinnen, die adjuvant Trastuzumab erhalten hatten, wurden nun den Patientinnen, die kein Trastuzumab adjuvant (Trastuzumab naive Patienten, TN) erhalten hatten, gegenübergestellt.

Zwischen Patientinnen der Gruppe TN und denen aus der Gruppe TA zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf das mediane PFS nach der ersten palliativen Therapielinie (7 vs. 8 Monate, siehe Abbildung 11 sowie Tabelle 10). Jedoch fand sich bei dem medianen OS eine Überlegenheit der TN-Gruppe. Es war mit 43 Monaten deutlich länger als das der TA-Gruppe mit 27 Monaten (siehe Abbildung 12 sowie Tabelle 10).

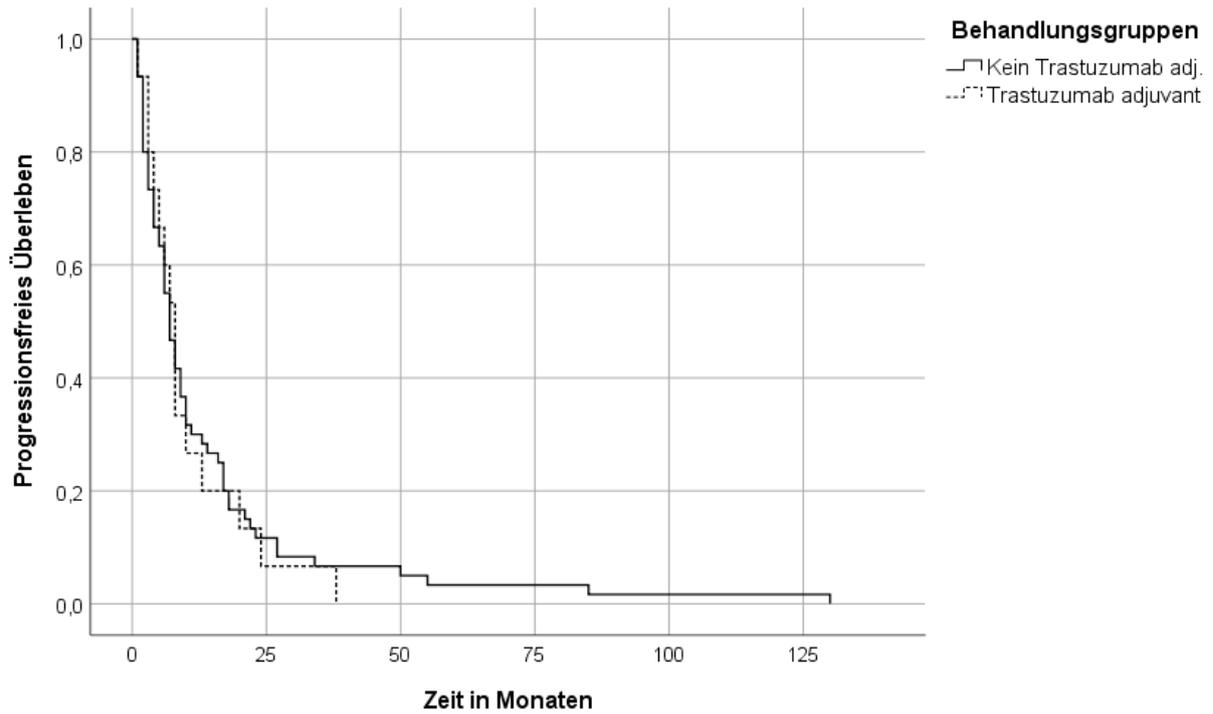
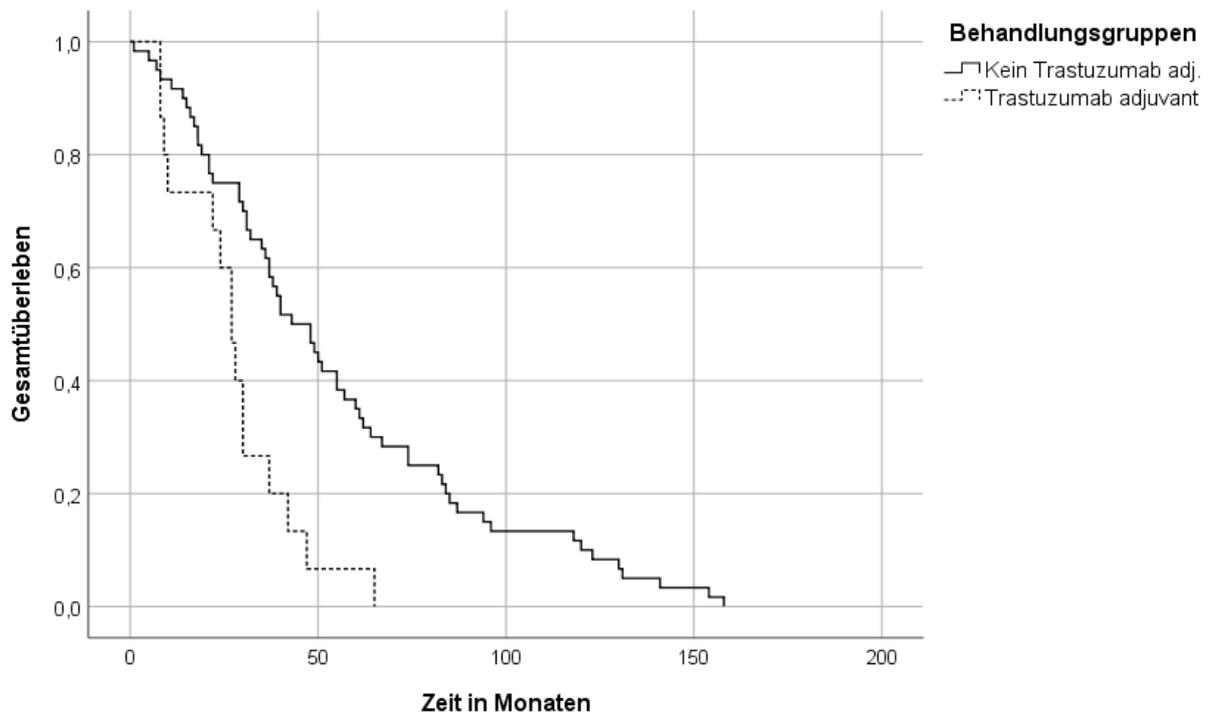
Abb. 11: PFS der Gruppen TA und TN.**Abbildung 12:** OS der Gruppen TA und TN.

Tabelle 10: PFS der ersten palliativen Therapielinie und OS in Abhängigkeit von adjuvantem Trastuzumab.

	Anzahl, n (%)	PFS Median (Monate)	PFS Mittel (Monate)	OS Median (Monate)	OS Mittel (Monate)
Adjuvant Trastuzumab	15 (20)	8 (+/-0,91)	10,53 (+/- 2,55)	27 (+/-2,58)	27,6 (+/- 4,11)
Kein adjuvantes Trastuzumab	60 (80)	7 (+/-0,97)	13,65 (+/- 2,72)	43 (+/-6,45)	55,02 (+/- 5,11)

Wurde bei der Berechnung des OS der TA-Gruppe zusätzlich die Zeit zwischen Ende der adjuvanten Trastuzumab-Therapie und Beginn der palliativen Therapie mit Trastuzumab mit einbezogen (Trastuzumab-freies Intervall, TFI), so zeigte sich, dass ein TFI von mehr als sechs Monaten (n=10) mit einem längeren mittleren OS einherging, als dies bei einem TFI von weniger als sechs Monaten (n=5) der Fall war (30 vs. 20,6 Monate).

Im Vergleich der TN- und TA-Patientinnen ähnelten sich beide Gruppen in Bezug auf das Alter bei der Erstdiagnose (Median 54 vs. 50 Jahre) und im Falle einer metachronen Metastasierung dem Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Metastasierung (27,5 vs. 31 Monate). In der TN-Gruppe waren mit 60% etwas mehr Tumore HR-positiv als in der TA-Gruppe (50%). Unterschiede zeigten sich insbesondere im Metastasierungsverhalten: Patientinnen der TN-Gruppe wiesen häufiger hepatische, ossäre und ZNS-Metastasen auf, Patientinnen der TA-Gruppe häufiger pulmonale und andere Lokalisationen (Tab. 11). In der Gesamtzahl der Lokalisationen unterschieden sich die beiden Gruppen nur teilweise. Eine einzelne Metastasenlokalisierung wiesen in der TA-Gruppe fünf Patientinnen (33%) auf, in der TN-Gruppe 12 Patientinnen (20%). Fünf oder mehr Metastasenlokalisierungen fanden sich in beiden Gruppen bei jeweils 7% der Patientinnen (siehe Tabelle 11).

Auch hinsichtlich der adjuvanten Therapien unterschieden sich die Gruppen. Eine adjuvante Chemotherapie wurde bei elf der TA-Patientinnen (73%) und lediglich bei 20 TN-Patientinnen (33%) durchgeführt. Bei den Patientinnen der TA-Gruppe war häufiger eine taxanhaltige adjuvante Therapie appliziert worden (53%) als bei Patientinnen der TN-Gruppe (7%). Eine adjuvante antihormonelle Therapie erhielten sieben Patientinnen (47%) der TA-Gruppe und 12 Patientinnen (20%) der TN-Gruppe.

In der ersten palliativen Therapielinie bekamen von den Patientinnen der TA-Gruppe 12 Patientinnen (80%) eine HER2-gerichtete Therapie, je sechs davon mit Trastuzumab oder Lapatinib. Die häufigsten applizierten Therapieregime waren Paclitaxel in

Kombination mit Trastuzumab sowie Capecitabin in Kombination mit Lapatinib bei je vier Patientinnen. Von den beiden Patientinnen, bei denen es unter adjuvanten Trastuzumab zu einer Metastasierung kam, erhielt eine in der ersten palliativen Therapielinie Paclitaxel und Trastuzumab, die andere Capecitabin und Lapatinib.

In der TN-Gruppe erhielten 43 Patientinnen (72%) in der ersten palliativen Therapielinie eine HER2-gerichtete Therapie. Eine Kombination aus Paclitaxel und Trastuzumab war auch in dieser Gruppe die am häufigsten gewählte Therapie. Insgesamt erhielten deutlich weniger Patientinnen der TA-Gruppe eine taxanhaltige erste palliative Therapielinie (33% vs. 57%; Tab. 11).

Tabelle 11: Vergleich der Kohorten mit und ohne adjuvante Trastuzumab-Therapie.

	Trastuzumab adjuvant	Trastuzumab naiv
Anzahl Patientinnen	15	60
Alter bei Erstdiagnose (ED)	Median: 50 Jahre Range: 24-70 Jahre	Median: 54 Jahre Range: 28-79 Jahre
Menopausenstatus		
- Prämenopausal	3 (20%)	13 (22%)
- Postmenopausal	4 (27%)	25 (42%)
- Unbekannt	8 (53%)	22 (37%)
Metastasierungsverhalten		
- metachron	15 (100%)	26 (43%)
- synchron	0 (0%)	34 (57%)
Zeit ED bis Metastasierung (metachron)	Median: 31 Monate	Median: 27,5 Monate
Hormonrezeptorstatus		
- Keine HR	7 (47%)	24 (40%)
- HR positiv	8 (53%)	36 (60%)
Metastasen		
- hepatisch	8 (53%)	42 (70%)
- pulmonal	8 (53%)	22 (37%)
- ZNS	4 (27%)	23 (38%)
- ossär	7 (47%)	33 (55%)
- andere	12 (80%)	35 (58%)
Anzahl Metastasenlokalisationen		
- eine	5 (33%)	12 (20%)
- zwei	3 (20%)	17 (28%)
- drei	3 (20%)	18 (30%)
- vier	3 (20%)	9 (15%)
- fünf oder mehr	1 (7%)	4 (7%)
Neoadjuvante Chemoth.	3 (20%)	8 (13%)
- Taxane	2 (13%)	7 (12%)
- ohne Taxane	1 (6%)	1 (2%)
Radiatio	9 (60%)	21 (35%)

Adjuvante Chemoth.		
- Anthrazyklin	3 (20%)	13 (22%)
- Taxan	3 (20%)	0 (0%)
- Anthrazyklin + Taxan	5 (33%)	4 (7%)
- Andere	0 (0%)	3 (5%)
Antihormonelle Therapie adjuvant	7 (47%)	12 (20%)
Palliative		
Erstlinientherapie		
- Taxan u. Trastuzumab	4 (27%)	31 (52%)
- Taxan u. Lapatinib	1 (6%)	3 (5%)
- Nicht-Taxanhaltige Chemoth. + Anti-HER2	4 (27%)	3 (5%)
- Antihormonelle Th.	1 (6%)	6 (10%)
- Antihormonelle Th. + Anti-HER2	2 (13%)	3 (5%)
- Nicht-Taxanhaltige Chemoth.	2 (13%)	13 (22%)
- Trastuzumab Mono	1 (6%)	1 (2%)

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Analyse von Patientinnen mit HER2-überexprimierendem MBC ging in der ersten palliativen Therapielinie eine alleinige Chemotherapie ohne Anti-HER2-Therapie mit dem kürzesten PFS einher. In einer genaueren Aufschlüsselung der Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie-Gruppe in Taxan-haltige versus nicht-Taxan-haltige Chemotherapie zeigte sich unter letzterer das kürzeste OS. Zwischen antihormoneller Therapie plus Anti-HER2-Therapie sowie Taxan-haltiger und nicht-Taxan-haltiger Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie bestanden keine deutlichen Unterschiede im PFS. Eine antihormonelle Therapie mit oder ohne Anti-HER2-Therapie erzielte das längste OS.

Eine stattgehabte adjuvante Therapie mit Trastuzumab war im weiteren Krankheitserlauf bei Auftreten einer Metastasierung mit einem geringeren medianen OS assoziiert. Ein Einfluss auf das mediane PFS konnte in diesem Kontext nicht festgestellt werden.

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse in Bezug auf die erste palliative Therapielinie mit der Studienlage verglichen, im Anschluss daran wird der Einfluss von adjuvantischem Trastuzumab auf PFS und OS bei MBC diskutiert.

5.2 Erste palliative Therapielinie

Es ist bekannt, dass sich durch die Einführung der zielgerichteten Therapien gegen HER2 die Prognose von Patienten mit HER2-überexprimierenden Karzinomen deutlich verbesserte (44). So werden mittlerweile im metastasierten Setting im Vergleich mit den anderen molekularen Subtypen die besten Ergebnisse bei HR-positiven Erkrankungen mit HER2-Überexpression in Bezug auf OS und PFS erzielt (25, 26, 83).

In der vorliegenden Auswertung bestätigte sich, dass ein Verzicht auf eine Anti-HER2-Therapie bei HER2-positivem MBC zu einem verminderten PFS führt. Unter Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie lag das mediane PFS bei 8 Monaten, unter alleiniger Chemotherapie bei 3 Monaten. Dies erscheint plausibel, da eine Anti-HER2-Therapie bei HER2-positivem MBC schon seit Jahren den Therapiestandard bildet und der Vorteil in vielen Studien bestätigt wurde (44, 84, 85). Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass der aktuelle Therapiestandard eine Erweiterung der Anti-HER2-Therapie über Trastuzumab hinaus beinhaltet. Auf Basis der CLEOPATRA-Studie, die

anhand von 808 Patientinnen mit HER2-überexprimierendem MBC in der ersten palliativen Therapielinie mit Docetaxel plus Trastuzumab plus Pertuzumab mit einer Therapie mit Docetaxel plus Trastuzumab plus Placebo verglichen, wird mittlerweile eine Therapie mit Docetaxel, Trastuzumab und Pertuzumab als Erstlinie empfohlen (86). Die Hinzugabe von Pertuzumab führt zu einer deutlichen Verlängerung von PFS und OS (63, 86). Eine Zugabe von Anti-HER2-Therapie zu Chemotherapie ging in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht mit einem Vorteil in Bezug auf das OS einher (36 vs. 37 Monate). Dies ist in Anbetracht der Tatsache, dass die Studienlage bezüglich der Verlängerung von OS und PFS durch die Hinzunahme einer Anti-HER2-Therapie eindeutig ist, am ehesten der kleinen Patientenzahl sowie dem retrospektiven Charakter der Untersuchung geschuldet, durch die wenige Ausnahmen mit langem OS eine übermäßige Wichtung erfuhren.

Eine nicht-Taxan-haltige Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie ging in der aktuellen Untersuchung mit dem kürzesten medianen OS einher. Es war deutlich geringer als unter einer Therapie mit Taxanen plus Anti-HER2-Therapie (24 vs. 43 Monate). Bei Patientinnen, die nicht bereits kurz vor der Metastasierung eine adjuvante Taxantherapie erhalten haben, ist eine Therapie mit Taxanen plus Anti-HER2-Therapie der aktuelle Standard. Dies zeigt sich auch daran, dass in vielen Phase-III-Studien zur Therapie von HER2-positivem MBC wie CLEOPATRA, MARIANNE und NEfERT-T Taxane die Chemotherapie der Wahl darstellten (80, 86, 87).

Das längste OS wurde in der vorliegenden Untersuchung unter einer antihormonellen Therapie mit oder ohne Anti-HER2-Therapie verzeichnet (48 Monate vs. 43 Monate unter Taxanen plus Anti-HER2-Therapie). Dies entspricht auch der Studienlage, in der das HR-positiv/HER2-überexprimierende MBC mit einer besseren Prognose einhergeht, als das HR-negative. So untersuchten Largillier et al. 1038 Patientinnen mit MBC auf prognostische Faktoren hin, Kast et al. analysierten das OS bei Patientinnen mit HER2-positivem MBC. Beide Studien zeigten, dass ein positiver HR-Status mit einem längeren OS assoziiert war (83, 88). Bezüglich dieses Aspektes ist jedoch ein Selektionsbias wahrscheinlich – Patientinnen mit niedrigem Remissionsdruck und nicht bedrohlicher Erkrankungssituation werden im Allgemeinen einer antihormonellen Therapie zugeführt, die (falls keine Kontraindikationen bestehen) um eine Anti-HER2-Therapie erweitert wird. Hierdurch wurden wahrscheinlich weniger aggressive Erkrankungen in diese Gruppe im Rahmen der retrospektiven Analyse selektiert. Dass einzelne Patientinnen in der Untersuchung eine alleinige antihormonelle Therapie ohne

Anti-HER2-Therapie erhielten, entspricht nicht dem Therapiestandard und ist am ehesten auf individuelle Umstände (Unverträglichkeit, Kontraindikationen wie kardiale Einschränkungen, Patientenwunsch – siehe unten) zurückzuführen. So untersuchte beispielsweise eine randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie von Johnston et al. bei 219 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-überexprimierendem MBC, ob eine Therapie mit einem AI und Lapatinib Vorteile gegenüber einer AI-Therapie plus Plazebo aufwies. Das mediane PFS der AI plus Lapatinib-Gruppe war mit 8.2 Monaten signifikant länger als das der AI plus Plazebo-Gruppe mit 3 Monaten (69). Da in der vorliegenden Studie lediglich 12 Patientinnen in der ersten palliativen Therapielinie eine antihormonelle Therapie erhielten, erfolgte keine weitere Aufschlüsselung in die Subgruppen mit oder ohne Anti-HER2-Therapie. Die Studienlage ist jedoch konsistent, dass bei HER2-überexprimierendem MBC eine gezielte Anti-HER2-Therapie erfolgen sollte. Dies wurde ebenfalls durch die randomisierte Phase-III-TAnDEM-Studie, die eine Therapie mit Trastuzumab und einem AI mit einer alleinigen AI-Therapie bei 207 postmenopausalen Patientinnen mit HER2-überexprimierendem, HR-positivem MBC verglich, demonstriert. Das PFS in der Gruppe der Patientinnen, die Trastuzumab plus AI erhielten, war signifikant länger als das in der Gruppe der Patientinnen mit alleiniger AI-Therapie (4.8 vs. 2.4 Monate). Eine signifikante Verlängerung des OS konnte in keiner der beiden soeben erwähnten Studien beobachtet werden (81).

Dass für einen kleinen Teil der Patientinnen in der vorliegenden Untersuchung eine alleinige antihormonelle Therapie ohne Anti-HER2-Therapie gewählt wurde kann möglicherweise daran liegen, dass an einer Universitätsklinik komplexe Fälle therapiert werden, die einer individuellen Therapieentscheidung bedürfen – beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen. Für manche Patienten, insbesondere mit niedrigem Remissionsdruck und dem Vorliegen starker Vorerkrankungen, die die Chemotherapiefähigkeit sowie die Einsatzmöglichkeit einer Anti-HER2-Therapie einschränken, kann eine alleinige antihormonelle Therapie eine Option sein.

Zusammenfassend zeigte sich, dass bei einer HER2-überexprimierenden, metastasierten Erkrankung eine Chemotherapie in Kombination mit Anti-HER2-Therapie mit einer Verbesserung des Überlebens einhergeht.

Die Aktualität der Thematik spiegelt sich darin wider, dass mehrere groß angelegte Studien sich der Behandlung von HER2-überexprimierenden metastasierten Mammakarzinomen annehmen. So werden unter anderem die Ergebnisse einer großen

Kohortenstudie aus Australien mit über 15.000 Patientinnen erwartet. Einer der Endpunkte dieser Studie ist die Erfassung der Überlebensraten von Patientinnen, die Anti-HER2-Therapie bereits im nicht-metastasierten Setting erhalten haben und in der palliativen Situation erneut bekommen werden (89).

Neben der Erforschung weiterer Therapieoptionen für das HER2-überexprimierende MBC ist also auch die Evaluation des Einflusses der bereits vorhandenen Möglichkeiten, beispielsweise in Form eines TFI, nötig, um eine optimale Therapie zu ermöglichen.

5.3 Trastuzumab adjuvant

Der adjuvante Einsatz von Trastuzumab bei HER2-überexprimierenden Mammakarzinomen hat einen hohen Stellenwert (47). Da Trastuzumab erst seit 2006 in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms zugelassen ist, sind der Einfluss dieser adjuvanten Therapie auf die Prognose im Falle einer späteren Metastasierung erst seit wenigen Jahren Gegenstand der Forschung und die Erkenntnisse in diesem Kontext bislang lückenhaft und nur retrospektiver Natur. Beispielhaft waren in der randomisierten CLEOPATRA-Studie aus dem Jahr 2012, auf deren Basis eine palliative Therapie mit Docetaxel, Trastuzumab und Pertuzumab angewandt wird, nur 10% der Patientinnen adjuvant mit Trastuzumab vortherapiert. Hierbei war aufgrund des Einsatzes von Trastuzumab im Rahmen der Studienmedikation eine adjuvante Trastuzumab-Therapie in den letzten 12 Monaten vor Metastasierung ein Ausschlusskriterium (63).

Im Folgenden sollen die bislang vorliegenden Erkenntnisse aus anderen Studien bezüglich des Einflusses einer adjuvanten Therapie mit Trastuzumab auf den weiteren Verlauf im Falle einer späteren Metastasierung vorgestellt und mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit verglichen werden.

Im Rahmen einer retrospektiven Multicenterstudie verglichen Rier et al. (2017) die Effektivität einer palliativen Erstlinientherapie mit Trastuzumab zwischen insgesamt 469 Patientinnen, von denen 387 Patientinnen noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden (Trastuzumab naiv, TN) und 82 bereits mit Trastuzumab vorbehandelt waren (Trastuzumab adjuvant, TA). Das mediane OS, dessen Beginn durch die im Rahmen der Metastasierung eingeleitete Erstlinientherapie mit Trastuzumab definiert war, belief sich auf 17 Monate in der TA-Gruppe und 30 Monate in der TN-Gruppe. Das mediane PFS, in der Studie gleichzusetzen mit der Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie,

lag in der TA-Gruppe bei 7 Monaten, in der TN-Gruppe bei 13 Monaten. Hierbei waren die Unterschiede sowohl im PFS als auch im OS statistisch signifikant (90). Der Vergleich der vorliegenden Studie mit den Daten von Rier et al. zeigt, dass in beiden Studien das OS der TN-Gruppe deutlich länger war als das der TA-Gruppe. Insgesamt zeigte sich in der vorliegenden Studie ein deutlich längeres OS (43 und 27 Monate vs. 30 und 17 Monate). Dieser Unterschied im Vergleich zu den Daten von Rier et al. könnte einerseits durch ein unterschiedliches Patientenkollektiv oder aber auch durch die unterschiedliche Größe der Patientengruppen zu erklären sein. Obwohl sich die Kollektive in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose und den HR-Status ähnelten, handelte es sich doch um unterschiedliche Kollektive. So fand sich zum Beispiel die initiale Tumorgröße zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der vorliegenden Studie weniger weit fortgeschritten als in der Studie von Rier et al..

Während Rier et al. auch im PFS einen Unterschied zwischen der TA- und der TN-Gruppe beschrieben, war dies in der vorliegenden Studie nicht der Fall. Dies könnte möglicherweise auf Unterschiede in der ersten palliativen Chemotherapielinie, die in Kombination mit Trastuzumab verabreicht wurden, zurückzuführen sein. Während in der vorliegenden Studie von den Patientinnen der TN-Gruppe 52% eine Therapie mit Taxanen erhielten, waren es bei Rier et al. 82%. In der TA-Gruppe erhielten in der vorliegenden Studie 27% Taxane, bei Rier et al. 62%. Hierbei bestätigte sich in der vorliegenden Arbeit erneut, dass Taxane im Kontext der Behandlung des MBC sehr wirksam sind. Unter einer ersten palliativen Therapielinie mit Taxan-haltiger Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie wurden in der vorliegenden Arbeit am häufigsten eine CR erreicht und die längsten Werte für das PFS verzeichnet.

Ein ausführlicher Vergleich der beiden Studien findet sich in Tabelle 12 (90).

Tabelle 12: Vergleich der Daten mit der Studie von Rier et al.

Kriterien	Fauser et al., TN-Gruppe	Fauser et al., TA-Gruppe	Rier et al., TN-Gruppe	Rier et al., TA-Gruppe
Patientenkollektiv	n=60	n=15	n=387	n=82
Alter, Median	54 Jahre	50 Jahre	51,5 Jahre	48,3 Jahre
Hormonrezeptorstatus				
ER oder PR +	21%	53%	58%	55%
ER und PR –	42%	47%	42%	45%
Unbekannt	37%	0%	0%	0%
Tumorstadium				
- T1	8 (13%)	4 (27%)	53 (14%)	3 (4%)
- T2	18 (30%)	6 (40%)	120 (31%)	40 (49%)
- T3	8 (13%)	4 (27%)	80 (21%)	39 (48%)
- T4	5 (8%)	0 (0%)	119 (31%)	0 (0%)
- unbekannt	21 (35%)	1 (7%)	15 (4%)	0 (0%)
Adjuvante Chemo				
- Keine	40 (67)	4 (27)	228 (59)	0 (0)
- Anthrazyklin	13 (22)	3 (20)	125 (32)	10 (12)
- Taxane	0 (0)	3 (20)	1 (0)	3 (4)
- Anthrazyklin + Taxane	4 (7)	5 (33)	14 (4)	69 (84)
- Andere	3 (5)	0 (0)	19 (5)	0 (0)
Erste pall.				
- Taxane	31 (52)	4 (27)	317 (82)	51 (62)
- keine Taxane	29 (48)	11 (73)	70 (18)	31 (38)
OS, Median	43 Monate	27 Monate	30 Monate	17 Monate
PFS, Median	7 Monate	7,5 Monate	13 Monate	7 Monate

In einer weiteren retrospektiven Studie untersuchten Murthy et al. ebenfalls den Einfluss einer adjuvanten Trastuzumab-Therapie auf das OS in der palliativen Situation bei 353 Patientinnen in den USA. Das mediane OS in der Studie von Murthy et al. (2014) betrug ab dem Zeitpunkt der Metastasierung in der TN-Gruppe 36 Monate, in der TA-Gruppe nur 28 Monate (91). In der vorliegenden Studie belief sich das OS ab Zeitpunkt der Erstdiagnose auf 43 bzw. 27 Monate. Somit sind die Ergebnisse der Studie von Murthy et al. vergleichbar mit den Erkenntnissen der vorliegenden Untersuchung. Bei der weiteren Analyse fielen lediglich geringe Unterschiede in Bezug auf das mediane Alter bei Erstdiagnose, den Menopausenstatus sowie den HR-Status auf. Ein Unterschied fand sich jedoch in den applizierten adjuvanten Chemotherapien: während in der Studie von Murthy et al. die Mehrheit der Patientinnen der TA- und der TN-Gruppe eine adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen und Taxanen erhalten hatte, bekam in der vorliegenden Studie der deutlich größere Anteil der Patientinnen keine adjuvante Chemotherapie. Murthy et al. machten keine genauen Angaben zu der Verteilung der in

Kombination mit Trastuzumab applizierten ersten palliativen Chemotherapielinie, sodass ein Vergleich hier nicht möglich ist. Ein weiterer Unterschied zeigt sich in Bezug auf eine cerebrale Metastasierung. Während bei Murthy et al. die Patientinnen mit cerebralen Metastasen das kürzeste mediane OS aufwiesen, hatten in der vorliegenden Gruppe deutlich mehr Patientinnen in der mit einem längeren OS einhergehenden TN-Gruppe cerebrale Metastasen als Patientinnen in der TA-Gruppe (36% vs. 27%). Dies ist insofern außergewöhnlich, als dass eine cerebrale Metastasierung im Allgemeinen mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergeht (90-92). Die Studie von Murthy et al. traf keine Aussagen in Bezug auf das PFS. Tabelle 13 enthält einen detaillierten Vergleich der beiden Studien miteinander.

Tabelle 13: Vergleich der Daten mit der Studie von Murthy et al.

Kriterien	Fauser et al., TN	Fauser et al., TA	Murthy et al., TN	Murthy et al., TA
Patientenkollektiv	n=60	n=15	n=278	n=75
Alter, Median	54 Jahre	50 Jahre	50 Jahre	49 Jahre
Menopausenstatus				
Prämenopausal	21%	20%	53%	55%
Postmenopausal	42%	27%	47%	45%
Unbekannt	37%	53%	0%	0%
HR-Status				
ER oder PR +	58%	53%	50%	41%
ER und PR –	42%	47%	46%	57%
Unbekannt	0%	0%	4%	1%
Adjuvante Chemo				
- Keine	67%	27%	14%	1%
- Anthrazyklin	22%	20%	33%	5%
- Taxane	0%	20%	/	/
- Anthrazyklin + Taxane	7%	33%	45%	83%
- Andere	5%	0%	8%	11%
OS, Median	43 Monate	27 Monate	36 Monate	28 Monate

Neben den aufgeführten gibt es jedoch auch Studien, die keinen Einfluss von adjuvant appliziertem Trastuzumab auf das OS oder PFS in der metastasierten Situation zeigten. So untersuchte die retrospektive Studie von Negri et al. (2014) die Daten von 293 Patientinnen mit HER2-überexprimierendem MBC, von denen ein Teil adjuvant mit Trastuzumab behandelt wurde, bezüglich möglicher Unterschiede zwischen der TN- und der TA-Gruppe beim OS. Hierbei konnte kein Unterschied zwischen dem OS von Patientinnen mit und ohne (neo)adjuvante Trastuzumab-Behandlung, die in der

metastasierten Situation eine Trastuzumab-Therapie erhielten, festgestellt werden (93). Ein Vergleich mit der vorliegenden Studie zeigt, dass sich die Patientenkollektive deutlich unterschieden. Bei Negri et al. waren Patientinnen der TN-Gruppe deutlich älter als Patientinnen der TA-Gruppe (23.8% vs. 41.7% im Alter <50 Jahren) (93). Hieraus könnte eine intensivere Therapie in der TA-Gruppe resultiert haben, die mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen ausgeglichen haben könnte. In der vorliegenden Studie bestand hingegen mit im Mittel 52,9 vs. 49,9 Jahren kein relevanter Altersunterschied. Somit kann der fehlende Unterschied in Bezug auf das OS in der Studie von Negri et al. möglicherweise auf das Patientenkontext zurückzuführen sein.

In einer weiteren retrospektiven Studie von Vaz-Luis et al. (2013) wurden 164 Patientinnen mit HER2-überexprimierendem MBC, die in der ersten palliativen Linie eine Trastuzumab-basierte Therapie erhielten, daraufhin untersucht, welche Faktoren mit einem verlängerten PFS der ersten palliativen Therapielinie einhergingen. Daten zum OS lagen in der Studie nicht vor. Ein Vergleich der Daten ist erschwert, da Vaz-Luis et al. die Patientinnen durchgehend in drei PFS-Gruppen einteilten (PFS <7,2 Monate, 7,2-14 Monate und >14 Monate). In der Gruppe mit dem längsten PFS gehörten 84% der Patientinnen zur TN-Gruppe, in der Gruppe mit dem kürzesten PFS waren 33% der Patientinnen aus der TA-Gruppe (94). In den Daten der vorliegenden Studie zeigte sich kein Einfluss von adjuvantem Trastuzumab auf das PFS. Ein Unterschied zwischen den beiden Studien zeigte sich in der Applikation einer adjuvanten Chemotherapie: In der Studie von Vaz-Luis et al. hatten 86% der Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie mit oder ohne Trastuzumab erhalten, in der vorliegenden Studie hingegen nur 44%.

Die Differenz zwischen den Ergebnissen der beiden vorgestellten Studien (Negri et al., Vaz-Luis et al.) und der vorliegenden Arbeit könnte durch die unterschiedlichen Patientenkollektive zu erklären sein. Bezüglich der bisher diskutierten Daten ist anzumerken, dass es sich sowohl bei den hier vorliegenden Ergebnissen als auch bei allen vorgestellten Studien um retrospektiv erhobene Daten handelte. Nach aktuellem Kenntnisstand liegen keine prospektiven Studien zu diesem Thema vor.

Trotz der eingeschränkten Aussagekraft dieser retrospektiven Studien ist evident, dass in drei Studien (der vorliegenden, Rier et al., Murthy et al.) die TA-Gruppe ein deutlich niedrigeres OS aufwies als die TN-Gruppe. Eine plausible Ursache für diese Differenz könnte die Selektion aggressiver Tumoren durch die adjuvante Therapie mit

Trastuzumab sein, die in einem niedrigeren OS im Falle einer späteren Metastasierung resultiert. Diese Theorie wird unter anderem dadurch gestützt, dass in der Studie von Rier et al. bei Patientinnen der TA-Gruppe häufiger als Erstmanifestation eine Metastasierung im zentralen Nervensystem auftrat als in der TN-Gruppe (11% vs. 0,5%) (90). Diese geht im Allgemeinen mit einer besonders schlechten Prognose einher (90-92). In der vorliegenden Studie hingegen wiesen Patientinnen der TN-Gruppe häufiger ZNS-Metastasen auf (39% vs. 27%). Hierbei ist jedoch anzumerken, dass in der vorliegenden Studie nicht alleine die Erstmanifestation der Metastasierung erfasst wurde, somit die angegebenen Lokalisationen der Metastasierung zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung aufgetreten sein konnten und Patientinnen mit mehreren Lokalisationen mehrfach erfasst wurden – dies stellt eine Einschränkung der Studienqualität dar.

Einen weiteren Erklärungsansatz für das verkürzte OS bei Patientinnen, die adjuvant Trastuzumab erhielten stellt eine mögliche schnellere Resistenzentwicklung gegen Trastuzumab bei Patientinnen dar, deren Tumore bereits adjuvant mit Trastuzumab therapiert wurden. Im Rahmen einer adjuvanten Trastuzumab-Therapie erlangten demnach Tumore mit einer vorbestehenden Resistenz einen Selektionsvorteil, die dann auch in der palliativen Situation eine Resistenz gegenüber der Trastuzumab-Behandlung zeigen. Auch vormals sensitive Tumore könnten nach einer Therapie mit Trastuzumab eine eingeschränkte Sensitivität aufweisen (95, 96). Für eine Evaluation der Resistenzmechanismen sind retrospektive Studien nicht geeignet. Nichtsdestotrotz weisen diese auf eine mögliche klinische Relevanz hin, die im Weiteren prospektiv evaluiert werden sollten.

Ein weiterer Aspekt der adjuvanten Trastuzumab-Therapie ist die Frage nach den Vorteilen eines TFI. Eine italienische retrospektive Multicenter-Studie von Lambertini et al. (2015) betrachtete 303 Patientinnen mit HER2-überexprimierendem MBC, von denen 101 Patientinnen adjuvant Trastuzumab erhalten hatten. Endpunkte der Studie waren unter anderem PFS und OS in den beiden Gruppen. Die Studie fand in der gesamten Kohorte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das OS. Wurde jedoch das TFI zwischen Ende der adjuvanten und Beginn der palliativen Therapie berücksichtigt, so war das OS bei Patientinnen mit einem TFI von <6 Monaten deutlich niedriger als bei Patientinnen mit einem TFI von >6 Monaten (29,5 vs. 48,3 Monate) (92). In der vorliegenden Studie war das OS bei einem TFI von <6 Monaten im Mittel ebenfalls kürzer, als das bei einem TFI von >6 Monaten (20,75 vs. 30 Monate), wobei die mit vier bzw. elf Patientinnen sehr kleine Fallzahl der Gruppen und der retrospektive Charakter

berücksichtigt werden müssen. Weitere Untersuchungen werden nötig sein, um herauszufinden, ob ein TFI im Kontext der Trastuzumab-Therapie tatsächlich mit einem klinisch relevanten Vorteil assoziiert ist. Aktuell herrscht darüber hinaus keine Einigkeit in Bezug auf die Dauer des TFI – Studien definieren dieses entweder als 6 oder 12 Monate (63, 92). Es erscheint jedoch plausibel, dass aus einem kurzen Intervall zwischen Ende der adjuvanten Therapie und Metastasierung eine höhere Aggressivität des Tumors ableitbar ist, die mit einem verminderten OS einhergeht. Darüber hinaus könnte eine kurze Zeit bis zu einem Progress eine Resistenz auf die vorhergehende Therapie anzeigen und damit eine verminderte Wirksamkeit derselben Therapie im palliativen Setting nach sich ziehen.

Zusammenfassend zeigten die vorgestellten Studien sowie die vorliegende Arbeit, dass sich bei HER2-überexprimierenden, metastasierten Mammakarzinomen eine vorher stattgehabte adjuvante Trastuzumab-Therapie möglicherweise negativ auf das PFS und OS auswirkt. Dies könnte durch eine Selektion aggressiverer Tumore durch die adjuvante Therapie zu erklären sein oder aber durch die Entwicklung von Resistenzen gegen Trastuzumab. Es bleibt abzuwarten, ob die neue Standardtherapie mit der Erweiterung um Pertuzumab diese Resistenzen zu überwinden vermag.

5.4 Kritische Auseinandersetzung mit der eigenen Arbeit

Die vorgestellten Ergebnisse finden eine Limitation ihrer Aussagekraft insbesondere im retrospektiven Charakter der Datenerhebung. Retrospektive Studien sind zwar dazu geeignet, Hypothesen zu generieren oder bereits bestehende Ideenkonzepte zu untermauern, können jedoch keine Kausalzusammenhänge klären oder gar beweisen. So ist auch ein Vergleich mit prospektiven Studien nur eingeschränkt möglich, da diese eine höhere Validität und Reliabilität bieten. Ein Nachteil der retrospektiven Studie ist die Möglichkeit eines Selektionsbias, der im Nachhinein nicht mehr überprüft werden kann. Weiterhin handelt es sich zudem um eine Single-Center-Datenerhebung, deren Ergebnisse durch die Anzahl der Patientinnen, insbesondere die Fallzahlen innerhalb der gebildeten Subgruppen teilweise limitiert werden.

Bei der Erfassung der Metastasenlokalisationen wurde der Ort der Erstmanifestation der Metastasierung nicht berücksichtigt, was den Vergleich mit der Literatur erschwert.

Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft besteht darin, dass die Daten aus einer Hochschulambulanz stammten, so dass diese besonders anfällig für einen Selektionsbias sind, da möglicherweise nur bestimmte Patienten in einer solchen

therapiert werden. Darüber hinaus sind Dokumentationsfehler sowie eine lückenhafte Führung der Patientenakten möglich.

Gleichwohl können die erhobenen Daten einen Ausblick auf weitere Fragestellungen geben und Grundlage für die Planung einer prospektiven Studie liefern. Da ein Großteil der HER2-überexprimierenden Karzinome bis zum Stadium III gemäß dem Standard adjuvant mit Trastuzumab und mittlerweile auch Pertuzumab therapiert wird, wäre es vonnöten, im Rahmen von neuen Studien den Einfluss dieser adjuvanten Therapie auf die Ergebnisse einer erneuten palliativen Therapie mit Trastuzumab zu prüfen um optimale Therapieergebnisse für die Patienten erzielen zu können. Insbesondere der neue Therapiestandard mit Pertuzumab gemäß der CLEOPATRA-Studie scheint positive Ergebnisse zu erzielen. Allerdings wird es aufgrund von ethisch moralischen Gründen nicht möglich sein, Patienten die obligate adjuvante Trastuzumab-Therapie zu Studienzwecken nicht zu applizieren. Auch in Bezug auf ein TFI sollten weitere Untersuchungen folgen.

5.5 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigten die Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Trastuzumab. Es zeigte sich darüber hinaus eine Verkürzung des OS von Patientinnen mit HER2-überexprimierendem MBC durch eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab. Ein TFI von mindestens sechs Monaten wirkte sich prognosebessernd aus. Es sollte somit in prospektiven Studien beim MBC eine Stratifizierung nach Trastuzumab- bzw. Anti-HER2-Vortherapie erfolgen und diesbezüglich eine geplante Subgruppenanalyse stattfinden. Auch bei der Wahl der Therapie sowie bei der Aufklärung über die Prognose von Patientinnen, die in der Erstlinie mit einer anti-HER2-gerichteten Therapie therapiert werden sollen und zuvor eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab erhalten hatten, sollten diese Ergebnisse Berücksichtigung finden.

Im metastasierten Setting bestätigte sich, dass HR-positive/HER2-überexprimierende Tumore mit einem längeren OS als HR-negative/HER2-überexprimierende Tumore einhergehen. Taxane wurden sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der Literatur als der effektivste Kombinationspartner für eine Anti-HER2-Therapie beschrieben, der im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika die besten Erfolge in Bezug auf das OS erzielt. Somit bestätigte diese Studie die bestehende Praxis, Taxanen in der Erstlinientherapie den Vorrang vor anderen Zytostatika einzuräumen.

Limitiert wird die Aussagekraft der Daten durch die geringen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen sowie den retrospektiven Charakter der Studie.

6 Literaturverzeichnis

1. Matsen CB, Neumayer LA. Breast cancer: a review for the general surgeon. *JAMA Surg.* 2013;148(10):971-9.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
3. Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, Coldman A, Gelmon KA, O'Reilly S E, Olivotto IA. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer.* 2007;110(5):973-9.
4. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV, Doi SA. Survival Comparisons for Breast Conserving Surgery and Mastectomy Revisited: Community Experience and the Role of Radiation Therapy. *Clinical medicine & research.* 2014.
5. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2005;10 Suppl 3:20-9.
6. Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Hooijer GK, Horlings HM, Wesseling J, van de Vijver MJ. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast cancer research and treatment.* 2015;150(3):547-57.
7. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, van de Wouw AJ, Peters FP, van Riel JM, Peters NA, de Boer M, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast cancer research and treatment.* 2013;141(3):507-14.
8. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer.* 2004;101(1):51-7.
9. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29.
10. e.V. EgVdR-K-IudGdeKiD. Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: Brustdrüse der Frau 2015 [9. Auflage:[Available from: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf.
11. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2000;21(3):427-33.
12. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 1991;265(15):1985-90.
13. Larsen MJ, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse TA. Hereditary breast cancer: clinical, pathological and molecular characteristics. *Breast Cancer (Auckl).* 2014;8:145-55.
14. Gerdes AM, Cruger DG, Thomassen M, Kruse TA. Evaluation of two different models to predict BRCA1 and BRCA2 mutations in a cohort of Danish hereditary breast and/or ovarian cancer families. *Clin Genet.* 2006;69(2):171-8.
15. O'Donovan PJ, Livingston DM. BRCA1 and BRCA2: breast/ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair. *Carcinogenesis.* 2010;31(6):961-7.
16. Evans DG, Lalloo F, Howell S, Verhoef S, Woodward ER, Howell A. Low prevalence of HER2 positivity amongst BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and in primary BRCA screens. *Breast cancer research and treatment.* 2016;155(3):597-601.
17. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including

58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389-99.

18. Cadoo KA, Fournier MN, Morris PG. Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patterns. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So.* 2013;57(4):312-21.

19. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1999;17(5):1474-81.

20. Schiavon G, Smith IE. Status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Breast cancer research : BCR.* 2014;16(2):206.

21. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, Gaudet M, Schmidt MK, Broeks A, Cox A, Fasching PA, Hein R, Spurdle AB, Blows F, Driver K, Flesch-Janys D, Heinz J, Sinn P, Vrieling A, Heikkinen T, Aittomaki K, Heikkila P, Blomqvist C, Lissowska J, Peplonska B, Chanock S, Figueroa J, Brinton L, Hall P, Czene K, Humphreys K, Darabi H, Liu J, Van 't Veer LJ, van Leeuwen FE, Andrulis IL, Glendon G, Knight JA, Mulligan AM, O'Malley FP, Weerasooriya N, John EM, Beckmann MW, Hartmann A, Wehbrecht SB, Wachter DL, Jud SM, Loehberg CR, Baglietto L, English DR, Giles GG, McLean CA, Severi G, Lambrechts D, Vandrope T, Weltens C, Paridaens R, Smeets A, Neven P, Wildiers H, Wang X, Olson JE, Cafourek V, Fredericksen Z, Kosel M, Vachon C, Cramp HE, Connley D, Cross SS, Balasubramanian SP, Reed MW, Dork T, Bremer M, Meyer A, Karstens JH, Ay A, Park-Simon TW, Hillemanns P, Arias Perez JI, Menendez Rodriguez P, Zamora P, Benitez J, Ko YD, Fischer HP, Hamann U, Pesch B, Bruning T, Justenhoven C, Brauch H, Eccles DM, Tapper WJ, Gerty SM, Sawyer EJ, Tomlinson IP, Jones A, Kerin M, Miller N, McInerney N, Anton-Culver H, Ziogas A, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Yang SL, Yu JC, Chen ST, Hsu GC, Haiman CA, Henderson BE, Le Marchand L, Kolonel LN, Lindblom A, Margolin S, Jakubowska A, Lubinski J, Huzarski T, Byrski T, Gorski B, Gronwald J, Hooning MJ, Hollestelle A, van den Ouweland AM, Jager A, Kriege M, Tilanus-Linthorst MM, Collee M, Wang-Gohrke S, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Mononen K, Grip M, Hirvikoski P, Winqvist R, Mannermaa A, Kosma VM, Kauppinen J, Kataja V, Auvinen P, Soini Y, Sironen R, Bojesen SE, Orsted DD, Kaur-Knudsen D, Flyger H, Nordestgaard BG, Holland H, Chenevix-Trench G, Manoukian S, Barile M, Radice P, Hankinson SE, Hunter DJ, Tamimi R, Sangrajrang S, Brennan P, McKay J, Odefrey F, Gaborieau V, Devilee P, Huijts PE, Tollenaar RA, Seynaeve C, Dite GS, Apicella C, Hopper JL, Hammet F, Tsimiklis H, Smith LD, Southey MC, Humphreys MK, Easton D, Pharoah P, Sherman ME, Garcia-Closas M. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *Journal of the National Cancer Institute.* 2011;103(3):250-63.

22. Clarke CA, Keegan TH, Yang J, Press DJ, Kurian AW, Patel AH, Lacey JV, Jr. Age-specific incidence of breast cancer subtypes: understanding the black-white crossover. *Journal of the National Cancer Institute.* 2012;104(14):1094-101.

23. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.

24. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, Panel m. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer

2011. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(8):1736-47.
25. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lonning PE, Borresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.
26. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3271-7.
27. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
28. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, Weinberg RA. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*. 1984;312(5994):513-6.
29. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, Hewitt SM, Anderson WF, Szeszenia-Dabrowska N, Bardin-Mikolajczak A, Zatonski W, Cartun R, Mandich D, Rymkiewicz G, Ligaj M, Lukaszek S, Kordek R, Garcia-Closas M. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(3):439-43.
30. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20(4):628-35.
31. Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ, Linette GP, Stec J, Symmans WF, Pusztai L, Hortobagyi GN. Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein. *Mol Cell Proteomics*. 2004;3(4):379-98.
32. Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell*. 1990;61(2):203-12.
33. Tzahar E, Waterman H, Chen X, Levkowitz G, Karunakaran D, Lavi S, Ratzkin BJ, Yarden Y. A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Mol Cell Biol*. 1996;16(10):5276-87.
34. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *The EMBO journal*. 2000;19(13):3159-67.
35. Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *The New England journal of medicine*. 2007;357(1):39-51.
36. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF, American Society of Clinical O, College of American P. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3997-4013.

37. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science (New York, NY)*. 1989;244(4905):707-12.
38. Cho HS, Mason K, Ramyar KX, Stanley AM, Gabelli SB, Denney DW, Jr., Leahy DJ. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*. 2003;421(6924):756-60.
39. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(6):977-84.
40. Cooley S, Burns LJ, Repka T, Miller JS. Natural killer cell cytotoxicity of breast cancer targets is enhanced by two distinct mechanisms of antibody-dependent cellular cytotoxicity against LFA-3 and HER2/neu. *Experimental hematology*. 1999;27(10):1533-41.
41. Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, Rojo F, Arribas J, Baselga J. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer research*. 2001;61(12):4744-9.
42. Delord JP, Allal C, Canal M, Mery E, Rochaix P, Hennebelle I, Pradines A, Chatelut E, Bugat R, Guichard S, Canal P. Selective inhibition of HER2 inhibits AKT signal transduction and prolongs disease-free survival in a micrometastasis model of ovarian carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(12):1889-97.
43. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. Trastuzumab. *Oncologist*. 2011;16(6):800-10.
44. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England journal of medicine*. 2001;344(11):783-92.
45. Hamberg P, Bos MM, Braun HJ, Stouthard JM, van Deijk GA, Erdkamp FL, van der Stelt-Frissen IN, Bontenbal M, Creemers GJ, Portielje JE, Pruijt JF, Loosveld OJ, Smit WM, Muller EW, Schmitz PI, Seynaeve C, Klijn JG, Dutch Breast Cancer Trialists G. Randomized phase II study comparing efficacy and safety of combination-therapy trastuzumab and docetaxel vs. sequential therapy of trastuzumab followed by docetaxel alone at progression as first-line chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer: HERTAX trial. *Clin Breast Cancer*. 2011;11(2):103-13.
46. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, Maartense E, Zielinski C, Kaufmann M, Bauer W, Baumann KH, Clemens MR, Duerr R, Uleer C, Andersson M, Stein RC, Nekljudova V, Loibl S. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(12):1999-2006.
47. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J, Breast Cancer International Research G. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(14):1273-83.
48. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang

- CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD, Herceptin Adjuvant Trial Study T. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1659-72.
49. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G, Jr., Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Jackisch C, Herceptin Adjuvant Trial Study T. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-205.
50. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, Jackisch C, Cameron D, Weber HA, Heinzmann D, Dal Lago L, McFadden E, Dowsett M, Untch M, Gianni L, Bell R, Kohne CH, Vindevoghel A, Andersson M, Brunt AM, Otero-Reyes D, Song S, Smith I, Leyland-Jones B, Baselga J, Herceptin Adjuvant Trial Study T. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9897):1021-8.
51. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Moliterni A, Vazquez F, Byakhov MJ, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Magazzu D, Heinzmann D, Steinseifer J, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):640-7.
52. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375(9712):377-84.
53. Stortecky S, Suter TM. Insights into cardiovascular side-effects of modern anticancer therapeutics. *Curr Opin Oncol*. 2010;22(4):312-7.
54. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, Sklarin NT, Seidman AD, Hudis CA, Moore J, Rosen PP, Twaddell T, Henderson IC, Norton L. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(3):737-44.
55. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(3):719-26.
56. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, Klos KS, Li P, Monia BP, Nguyen NT, Hortobagyi GN, Hung MC, Yu D. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell*. 2004;6(2):117-27.
57. Lu Y, Zi X, Zhao Y, Mascarenhas D, Pollak M. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(24):1852-7.

58. Valabrega G, Montemurro F, Sarotto I, Petrelli A, Rubini P, Tacchetti C, Aglietta M, Comoglio PM, Giordano S. TGF α expression impairs Trastuzumab-induced HER2 downregulation. *Oncogene*. 2005;24(18):3002-10.
59. Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(11):2349-51.
60. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, Bunnell C, Rue M, Gelman R, Winer E. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97(12):2972-7.
61. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski MX. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*. 2004;5(4):317-28.
62. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer research*. 2009;69(24):9330-6.
63. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM, Group CS. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(2):109-19.
64. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32.
65. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortes J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(9):2278-84.
66. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J, Committee AS, Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(2):122-31.
67. Larsen PB, Kumler I, Nielsen DL. A systematic review of trastuzumab and lapatinib in the treatment of women with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Cancer treatment reviews*. 2013;39(7):720-7.
68. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist*. 2010;15(9):924-34.
69. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, Gomez HL, Romieu G, Manikhas A, Kennedy MJ, Press MF, Maltzman J, Florance A, O'Rourke L, Oliva C, Stein S, Pegram M. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5538-46.
70. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, Ellis C, Florance A, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J. Overall survival benefit with lapatinib in

- combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2585-92.
71. Morikawa A, Peereboom DM, Thorsheim HR, Samala R, Balyan R, Murphy CG, Lockman PR, Simmons A, Weil RJ, Tabar V, Steeg PS, Smith QR, Seidman AD. Capecitabine and lapatinib uptake in surgically resected brain metastases from metastatic breast cancer patients: a prospective study. *Neuro Oncol*. 2015;17(2):289-95.
72. Lin NU, Dieras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler HJ, Roche H, Liu MC, Greil R, Ciruelos E, Loibl S, Gori S, Wardley A, Yardley D, Brufsky A, Blum JL, Rubin SD, Dharan B, Steplewski K, Zembryki D, Oliva C, Roychowdhury D, Paoletti P, Winer EP. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(4):1452-9.
73. Metro G, Foglietta J, Russillo M, Stocchi L, Vidiri A, Giannarelli D, Crino L, Papaldo P, Mottolese M, Cognetti F, Fabi A, Gori S. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(3):625-30.
74. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, Gomez H, Dinh P, Fauria K, Van Dooren V, Aktan G, Goldhirsch A, Chang TW, Horvath Z, Coccia-Portugal M, Domont J, Tseng LM, Kunz G, Sohn JH, Semiglazov V, Lerzo G, Palacova M, Probachai V, Pusztai L, Untch M, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Neo AST. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379(9816):633-40.
75. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, Hilfrich J, Strumberg D, Fasching PA, Kreienberg R, Tesch H, Hanusch C, Gerber B, Rezai M, Jackisch C, Huober J, Kuhn T, Nekljudova V, von Minckwitz G, German Breast G, Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie-Breast Study G. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):135-44.
76. Erickson HK, Park PU, Widdison WC, Kovtun YV, Garrett LM, Hoffman K, Lutz RJ, Goldmacher VS, Blattler WA. Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing. *Cancer research*. 2006;66(8):4426-33.
77. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, Blattler WA, Lambert JM, Chari RV, Lutz RJ, Wong WL, Jacobson FS, Koeppen H, Schwall RH, Kenkare-Mitra SR, Spencer SD, Sliwkowski MX. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer research*. 2008;68(22):9280-90.
78. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Dieras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K, Group ES. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(19):1783-91.
79. A F Schott DFH, S R Vora. Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer uptodate.com2018 [Available from: [https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-for-her2-positive-metastatic-breast-cancer?search=her2 positive metastatic breast cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1-H531594745](https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-for-her2-positive-metastatic-breast-cancer?search=her2%20positive%20metastatic%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1-H531594745)].

80. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, Martin M, Pienkowski T, Pivot X, Burris H, 3rd, Petersen JA, Stanzel S, Strasak A, Patre M, Ellis P. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(2):141-8.
81. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, Tjulandin S, Jahn M, Lehle M, Feyereislova A, Revil C, Jones A. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5529-37.
82. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
83. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, Courdi A, Hannoun-Levi JM, Ettore F, Birtwisle-Peyrottes I, Balu-Maestro C, Marcy PY, Raoust I, Lallement M, Chamorey E. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(12):2012-9.
84. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Anton A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(19):4265-74.
85. Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, Mottolese M, Cianciulli AM, Di Cocco B, Pino MS, Carlini P, Di Cosimo S, Sacchi I, Sperduti I, Nardoni C, Cognetti F. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006;17(4):630-6.
86. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):461-71.
87. Awada A, Colomer R, Inoue K, Bondarenko I, Badwe RA, Demetriou G, Lee SC, Mehta AO, Kim SB, Bachelot T, Goswami C, Deo S, Bose R, Wong A, Xu F, Yao B, Bryce R, Carey LA. Neratinib Plus Paclitaxel vs Trastuzumab Plus Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic ERBB2-Positive Breast Cancer: The NEfERT-T Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1557-64.
88. Kast K, Schoffer O, Link T, Forberger A, Petzold A, Niedostatek A, Werner C, Klug SJ, Werner A, Gatzweiler A, Richter B, Baretton G, Wimberger P. Trastuzumab and survival of patients with metastatic breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(2):303-12.
89. Daniels B, Lord SJ, Kiely BE, Houssami N, Haywood P, Lu CY, Ward RL, Pearson SA, investigators HERtos. Use and outcomes of targeted therapies in early and metastatic

HER2-positive breast cancer in Australia: protocol detailing observations in a whole of population cohort. *BMJ Open*. 2017;7(1):e014439.

90. Rier HN, Levin MD, van Rosmalen J, Bos M, Drooger JC, de Jong P, Portielje JEA, Elsten EMP, Ten Tije AJ, Sleijfer S, Jager A. First-Line Palliative HER2-Targeted Therapy in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Is Less Effective After Previous Adjuvant Trastuzumab-Based Therapy. *Oncologist*. 2017;22(8):901-9.

91. Murthy RK, Varma A, Mishra P, Hess KR, Young E, Murray JL, Koenig KH, Moulder SL, Melhem-Bertrandt A, Giordano SH, Booser D, Valero V, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Effect of adjuvant/neoadjuvant trastuzumab on clinical outcomes in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer*. 2014;120(13):1932-8.

92. Lambertini M, Ferreira AR, Poggio F, Puglisi F, Bernardo A, Montemurro F, Poletto E, Pozzi E, Rossi V, Risi E, Lai A, Zanardi E, Sini V, Ziliani S, Minuti G, Mura S, Grasso D, Fontana A, Del Mastro L. Patterns of Care and Clinical Outcomes of First-Line Trastuzumab-Based Therapy in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients Relapsing After (Neo)Adjuvant Trastuzumab: An Italian Multicenter Retrospective Cohort Study. *Oncologist*. 2015;20(8):880-9.

93. Negri E, Zambelli A, Franchi M, Rossi M, Bonifazi M, Corrao G, Moja L, Zocchetti C, La Vecchia C. Effectiveness of trastuzumab in first-line HER2+ metastatic breast cancer after failure in adjuvant setting: a controlled cohort study. *Oncologist*. 2014;19(12):1209-15.

94. Vaz-Luis I, Seah D, Olson EM, Wagle N, Metzger-Filho O, Sohl J, Litsas G, Burstein HJ, Krop IE, Winer EP, Lin NU. Clinicopathological features among patients with advanced human epidermal growth factor-2-positive breast cancer with prolonged clinical benefit to first-line trastuzumab-based therapy: a retrospective cohort study. *Clin Breast Cancer*. 2013;13(4):254-63.

95. Korkaya H, Kim GI, Davis A, Malik F, Henry NL, Ithimakin S, Quraishi AA, Tawakkol N, D'Angelo R, Paulson AK, Chung S, Luther T, Paholak HJ, Liu S, Hassan KA, Zen Q, Clouthier SG, Wicha MS. Activation of an IL6 inflammatory loop mediates trastuzumab resistance in HER2+ breast cancer by expanding the cancer stem cell population. *Mol Cell*. 2012;47(4):570-84.

96. Zhang S, Huang WC, Li P, Guo H, Poh SB, Brady SW, Xiong Y, Tseng LM, Li SH, Ding Z, Sahin AA, Esteva FJ, Hortobagyi GN, Yu D. Combating trastuzumab resistance by targeting SRC, a common node downstream of multiple resistance pathways. *Nat Med*. 2011;17(4):461-9.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sophia Mignon Fauser, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss einer adjuvanten Trastuzumab-Therapie sowie der palliativen Erstlinientherapie auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben bei Patientinnen mit metastasiertem HER2-überexprimierendem Mammakarzinom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

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

9 Danksagung

Ich danke PD Dr. med. Jan Eucker für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas und die Betreuung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Jan-Piet Habel, dessen engagierte Betreuung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Ebenbürtig gilt mein Dank meinen Eltern für die bedingungslose Unterstützung während des Studiums und der Dissertation.