

3 Ergebnisse

3.1 Klinische und pathologische Daten

Der Altersmedian bei Erstdiagnose des Primärkarzinoms betrug 56 Jahre. 39 der 48 (81,3 %) Patientinnen verstarben im Studienverlauf, 9 (18,8 %) lebten zum Zeitpunkt des Studienendes. Die Gesamtüberlebenszeit hatte eine Spanne von 1 bis zu maximal 240 Monaten, im Median lebten die Patientinnen 58 Monate.

Tab. 6: Verteilung von Überlebenszeiten, Erstdiagnosen- und Todesalter.

	Median	Minimum	Maximum	25. Perzentile	75. Perzentile
Alter bei Erstdiagnose*	56	30	86	46	61
Todesalter*	62	32	91	50	68
disease free survival**.¹	18	0	119	7	30
metastatic survival**.²	34	1	210	17	49
overall survival**.³	58	1	240	32	78

* in Jahren

** in Monaten

¹ Zeit von Karzinomdiagnose bis zum Auftreten der ersten Fernmetastase

² Zeit von erster Fernmetastasierung bis Todeseintritt bzw. bis Dezember 2002

³ Zeit von Karzinomdiagnose bis Todeseintritt bzw. bis Dezember 2002

14 von 48 (29 %) Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose prämenopausal, 34 (71 %) bereits postmenopausal.

Als operative Primärtherapie erhielten 43 der 48 (90 %) Patientinnen Mastektomien, nur 5 (10 %) wurden brusterhaltend operiert. Diese niedrige Rate an brusterhaltender Therapie begründet sich auf den zurückliegenden Zeitpunkt der Primärtherapie, zu welchem noch überwiegend radikal operiert wurde. Die adjuvante Therapie verteilte sich wie in Tab. 7 gezeigt. Mehrfachtherapien waren möglich.

Tab. 7: Primäre und adjuvante Therapie.

	Mastektomie	Chemotherapie	Radiatio	Hormontherapie
ja	43 (89,6 %)	24 (50 %)	16 (33,3 %)	30 (62,5 %)
nein	5 (10,4 %)*	24 (50 %)	32 (66,7 %)	18 (37,5 %)

* Diese Patientinnen erhielten eine brusterhaltende operative Therapie.

Die Tumorgröße (T) wurde postoperativ histologisch (p) beurteilt. Gemäß der pTNM-Klassifikation der UICC (1997) entspricht pT1 einer Tumorgröße bis 2 cm, pT2 einer Tumorgröße von 2 bis 5 cm, pT3 einer Tumorgröße von über 5 cm und pT4 größenunabhängig jedem Tumor mit Brustwand- oder Hautinfiltration und inflammatorischem Karzinom.

Tab. 8: Verteilung der Tumorstadien.

pT	Anzahl	Anteil in %
pT1	14	29,2
pT2	20	41,7
pT3	5	10,4
pT4	9	18,8

Gemäß der TNM-Klassifikation der UICC entspricht pN0 Tumoren ohne regionäre Lymphknotenmetastasen, pN1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten, pN2 untereinander oder an anderen Strukturen fixierten Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten und pN3 Lymphknotenmetastasen entlang der Arteria mammaria interna. 35 der 48 (73 %) Patientinnen hatten einen positiven Lymphknotenstatus.

Tab. 9: Verteilung des Nodalstatus.

pN	Anzahl	Anteil in %
pN 0 (negativ)	13	27,1
pN 1	28	58,3
pN 2	6	12,5
pN 3	1	2,1
pN > 0 (positiv)	35	72,9

Gemäß der pTNM-Klassifikation der UICC entspricht M0 Karzinomen ohne Fernmetastasierung, M1 dem Vorhandensein von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. 40 der 48 (83 %) Patientinnen hatten bei Diagnosestellung keine Fernmetastasen, 8 (17 %) der Patientinnen hatten diese bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Das histopathologische Grading (G) erfolgte nach Elston und Ellis.³² Die Kriterien Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate wurden beurteilt. Dementsprechend sind G1-Tumoren gut differenziert, G2 mäßig und G3 schlecht differenziert. Die Bestimmung des Karzinomtyps erfolgte nach histologischen Kriterien. 42 der 48 (87,5 %) Karzinome waren duktaalen, 6 (12,5 %) lobulären Typs.

Tab. 10: Verteilung des Gradings.

G	Anzahl	Anteil in %
G1	4	8,3
G2	20	41,7
G3	24	50,0

Tab. 11: Verteilung des Histotyps.

Histotyp	Anzahl	Anteil in %
duktal	42	87,5
lobulär	6	12,5

Bei 46 der 48 (95,8 %) Patientinnen war der Östrogen- und bei 41 (85,4 %) Patientinnen der Progesteronrezeptorstatus (ER bzw. PR) im Primärtumor bekannt. Der Hormonrezeptorstatus eines Tumors gilt als positiv, wenn Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren in mindestens 10 % der Tumorzellen nachweisbar sind.⁴⁵

35 der 46 (76 %) Karzinome hatten einen positiven Östrogenrezeptorstatus und 28 der 41 (68 %) Karzinome einen positiven Progesteronrezeptorstatus. Bei der gemeinsamen Beurteilung beider Hormonrezeptoren waren 36 von 46 (80 %) Karzinomen als Hormonrezeptor-positiv und 9 (20 %) Karzinome als Hormonrezeptor-negativ einzustufen.

Von den 48 Metastasen war bei 37 der Östrogenrezeptorstatus und bei 35 der Progesteronrezeptorstatus bekannt. 28 der 37 (76 %) Metastasen hatten einen positiven Östrogenrezeptorstatus, 17 der 35 (49 %) Metastasen einen positiven Progesteronrezeptorstatus. Bei der gemeinsamen Beurteilung beider Hormonrezeptoren waren 29 der 37 (78 %) Metastasen als Hormonrezeptor-positiv und 8 (22 %) Metastasen als Hormonrezeptor-negativ einzustufen.

Tab. 12: Verteilung des Hormonrezeptorstatus bei Primärtumor (Ca) und Metastase (Met).

Rezeptorstatus	Anzahl Ca	Anteil in % Ca	Anzahl Met	Anteil in % Met
ER pos.	35	76,1	28	75,7
ER neg.	11	23,9	9	24,3
PR pos.	28	68,3	17	48,6
PR neg.	13	31,7	18	51,4

ER = Östrogenrezeptor

PR = Progesteronrezeptor

Die Wachstumsfraktion (WF) gibt einen Hinweis auf das Proliferationspotential eines Tumors. Die immunhistochemische Bestimmung der Wachstumsfraktion basiert auf der Entdeckung von

nur in Kernen proliferierender Zellen vorkommenden Antigenen während des Zellzyklus. Die häufigsten eingesetzten Antikörper sind Ki-67 und, insbesondere an in Paraffin eingebettetem Gewebe, MIB-1. Nach Bestimmung des Prozentsatzes positiver neoplastischer Nuclei wurde der optimale Cutoff laut Spyratos¹⁵⁴ bei 25 % gesetzt und klassifiziert das Tumorgewebe als solches mit geringer oder hoher Proliferationsrate.

Von 40 der 48 (83,3 %) Mammakarzinome und von 31 der 48 (64,6 %) Metastasen war die Wachstumsfraktion bekannt. 26 der 40 (65 %) Karzinome waren niedrig proliferativ, 14 (35 %) Karzinome hoch proliferativ. 13 der 31 (42 %) Metastasen waren niedrig proliferativ und 18 (58 %) Metastasen hoch proliferativ.

Tab. 13: Verteilung der Wachstumsfraktion (WF) bei Primärtumor (Ca) und Metastase (Met).

WF	Anzahl Ca	Anteil in % Ca	Anzahl Met	Anteil in % Met
WF < 25 %	26	65,0	13	41,9
WF > 25 %	14	35,0	18	58,1

Assoziation mit dem Überleben. Signifikante Assoziationen (log-rank-Test) von klinischen und histopathologischen Parametern mit Überlebensintervallen sind in Tab. 14 dargestellt.

Tab. 14: Signifikante Assoziationen (log-rank-Test) von klinischen und histopathologischen Parametern mit metastasenfremem Überleben (*dfs*), Überleben nach Metastasierung (*ms*) und Gesamtüberleben (*os*).

Parameter	dfs	ms	os
pT4	↓		↓
G3	(↓)		↓
Histotyp lobulär	(↓)		↓
ER positiv Ca		(↑)	↑
HR positiv Ca		↑	↑
ER positiv Met		↑	(↑)
HR positiv Met		↑	↑
WF > 25 % Ca		↓	↓
WF > 25 % Met			↓

↑ = Überlebensverlängerung

Ca = Primärkarzinom

ER = Östrogenrezeptor

↓ = Überlebensverkürzung

Met = Metastase

HR = Hormonrezeptoren insgesamt

() = Tendenz, $p < 0,1$

WF = Wachstumsfraktion

3.2 Untersuchung des HER-Status

3.2.1 HER-1

Immunhistochemisch zeigten 7 der 48 (15 %) Primärkarzinome und 3 der 48 (6 %) Metastasen eine HER1-Überexpression.

Tab. 15: HER1-Expression in Primärkarzinom und korrespondierender Metastase.

Score nach Lewis	Primärkarzinome	Metastasen
Score 0	38 (79,2 %)	43 (89,6 %)
Score 1	3 (6,3 %)	2 (4,2 %)
Score 2	2 (4,2 %)	3 (6,3 %)
Score 3	5 (10,4 %)	0 (0 %)
Positiv	7 (14,6 %)	3 (6,3 %)

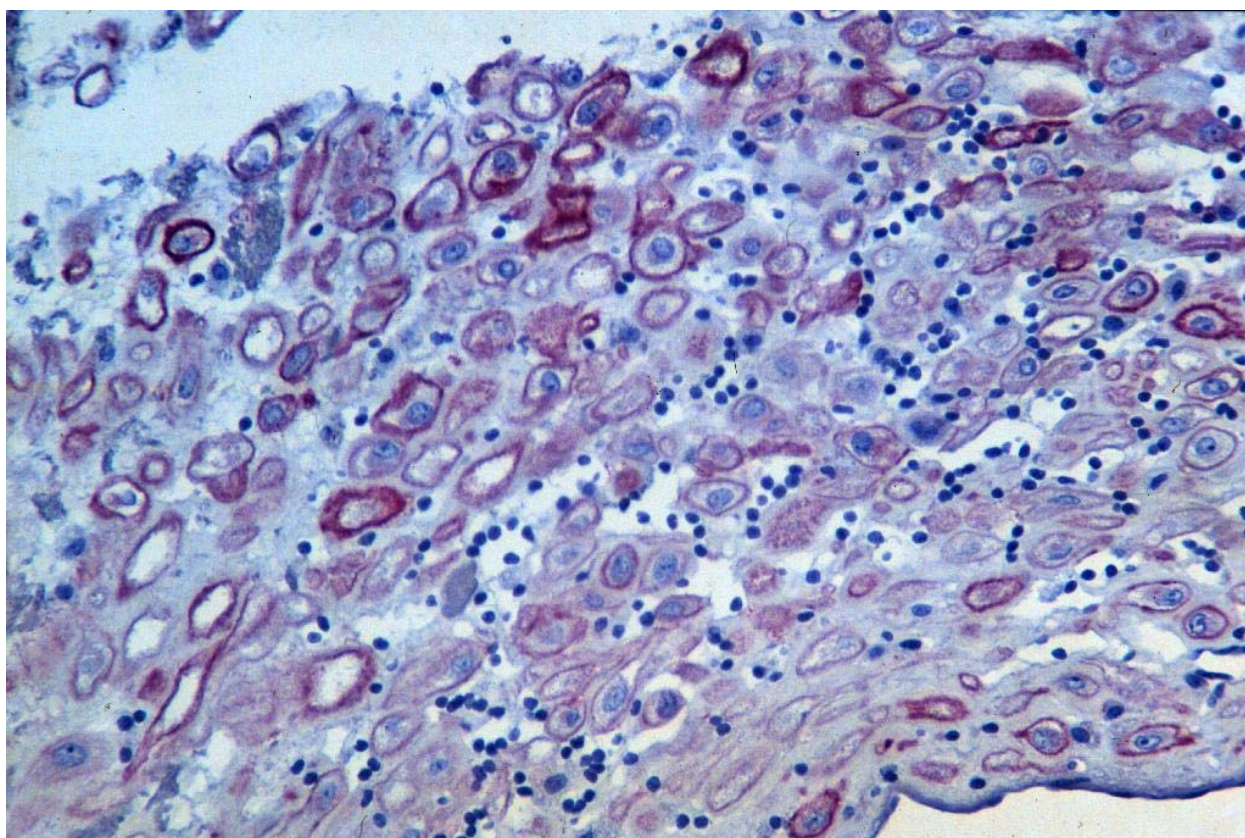


Abb. 1: HER1-Überexpression am Beispiel der Plazenta als Positivkontrolle.

Bei allen im Karzinom HER1-positiven Patientinnen kam es im Rahmen der Fernmetastasierung zu einem Verlust der HER1-Expression in der Metastase. Bei 3 von 48 (6 %) Patientinnen kam es bei negativem Primärtumor zu einer Neuexpression von HER1 in der Fernmetastase. Im Rahmen der Fernmetastasierung war ein diskordantes HER1-Expressionsmuster möglich.

Eine HER1-Überexpression im *Primärkarzinom* war signifikant mit einem verkürzten metastasenfreien Überleben (dfs) assoziiert (log-rank: $p = 0,006$). So hatten 5 der 7 Patientinnen mit HER1-Überexpression zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen, während dies nur für 3 der 41 Patientinnen ohne HER1-Überexpression zutraf. Aus der erstgenannten Gruppe entwickelten die zwei übrigen Patientinnen nach 18 bzw. 24 Monaten Fernmetastasen (Abb. 2). In der Gruppe mit HER-1-negativem Primärtumor lag dagegen der Medianwert der metastasenfreien Überlebenszeit bei 18 Monaten.

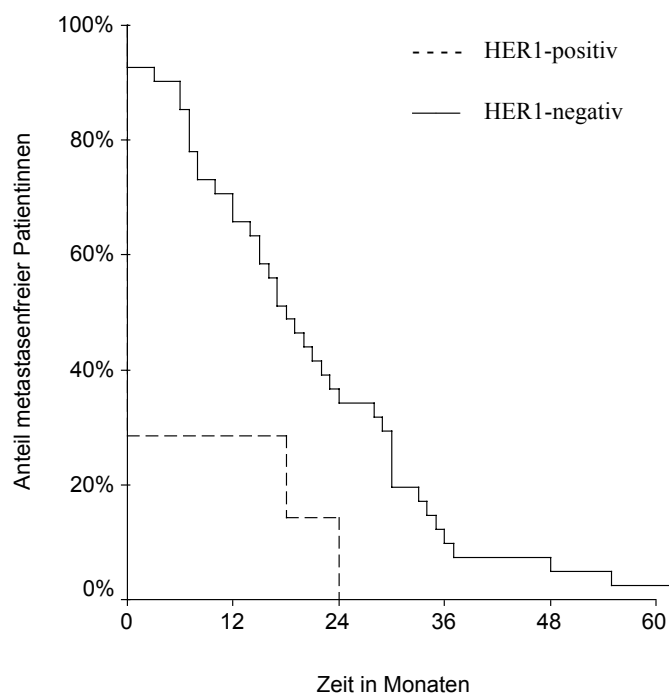


Abb. 2: Metastasenfreies Überleben (dfs) in Abhängigkeit vom HER1-Status des Primärkarzinoms (log-rank: $p = 0,006$).

Für eine HER1-Überexpression in der *Metastase* konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit verkürzten Überlebensintervallen nachgewiesen werden.

3.2.2 HER-2

Aus der Kombination aus immunhistochemischer Analyse und FISH-Diagnostik ergab sich in 8 von 48 (16,7 %) Primärkarzinomen und 6 von 48 (12,5 %) Metastasen ein positiver HER2-Status.

Tab. 16: HER2-Status in Primärkarzinom und korrespondierender Metastase.

	Primärkarzinome	Metastasen
positiv*	8 (16,7 %)	6 (12,5 %)
negativ	40 (83,3 %)	42 (87,5 %)

* IHC Dako Score 2-3/ FISH > 4 Genkopien pro Zelle

39 der 48 (81,3 %) Primärkarzinome waren HER2 negativ aufgrund einer immunhistochemisch negativen bzw. leichten HER2-Expression (Score = 0/1+) und/oder in der FISH fehlenden HER2-Amplifikation.

6 der 48 (12,5 %) Primärkarzinome waren mäßig HER2-positiv (Score = 2+), von diesen zeigten 2 (4,2 %) keine HER2-Amplifikation und waren daher als negativ zu werten, 3 (6,3 %) zeigten eine Amplifikation mit 5-10 Genkopien pro Zelle und wurden als HER2-positiv gewertet.

1 (2,1 %) Karzinom war stark amplifiziert, so dass dieses trotz nur leichter immunhistochemischer Signalfärbung als HER2-positiv gewertet werden muss.

Von den 5 Präparaten, die der Aufbereitung zur FISH-Analyse nicht standhielten, war auch 1 (2,1 %) Primärkarzinom mit immunhistochemisch mäßiger HER2-Expression (Score = 2+) und 1 (2,1 %) Karzinom mit starker HER2-Expression (Score = 3+). Diese wurden als HER2 positiv gewertet.

Bei den Metastasen waren 29 von 48 (60,4 %) HER2 negativ aufgrund einer immunhistochemisch negativen bzw. leichten HER2-Expression (Score = 0/1+) und/oder in der FISH fehlenden HER2-Amplifikation.

5 der 48 (10,5 %) Metastasen waren immunhistochemisch HER2-negativ (Score = 0/1+), aber mit 5-10 Genkopien pro Zelle schwach amplifiziert und wurden als HER2-positiv gewertet.

4 der 48 (8,3 %) Metastasen waren mäßig HER2-positiv (Score = 2+), aber zeigten keine HER2-Amplifikation und wurden daher als negativ gewertet.

Von den 12 Präparaten, die der Aufbereitung zur FISH-Analyse nicht standhielten, war auch 1 (2,1 %) Metastase mit immunhistochemisch mäßiger HER2-Expression (Score = 2+) und 1 (2,1 %) Metastase mit starker HER2-Expression (Score = 3+). Diese wurden als HER2 positiv gewertet.

Konkordanz zwischen Primärtumor und Metastase. 38 der 48 (79,2 %) Patientinnen zeigten eine Übereinstimmung der HER2-Überexpression von Primärkarzinom und Metastase. 4 (8,3 %) Patientinnen zeigten eine Zunahme der HER2-Überexpression von negativem Primärkarzinom zu positiver Metastase, bei 6 (12,5 %) Patientinnen war es umgekehrt. In insgesamt 20,8 % konnte also ein diskordantes Expressionsmuster gefunden werden.

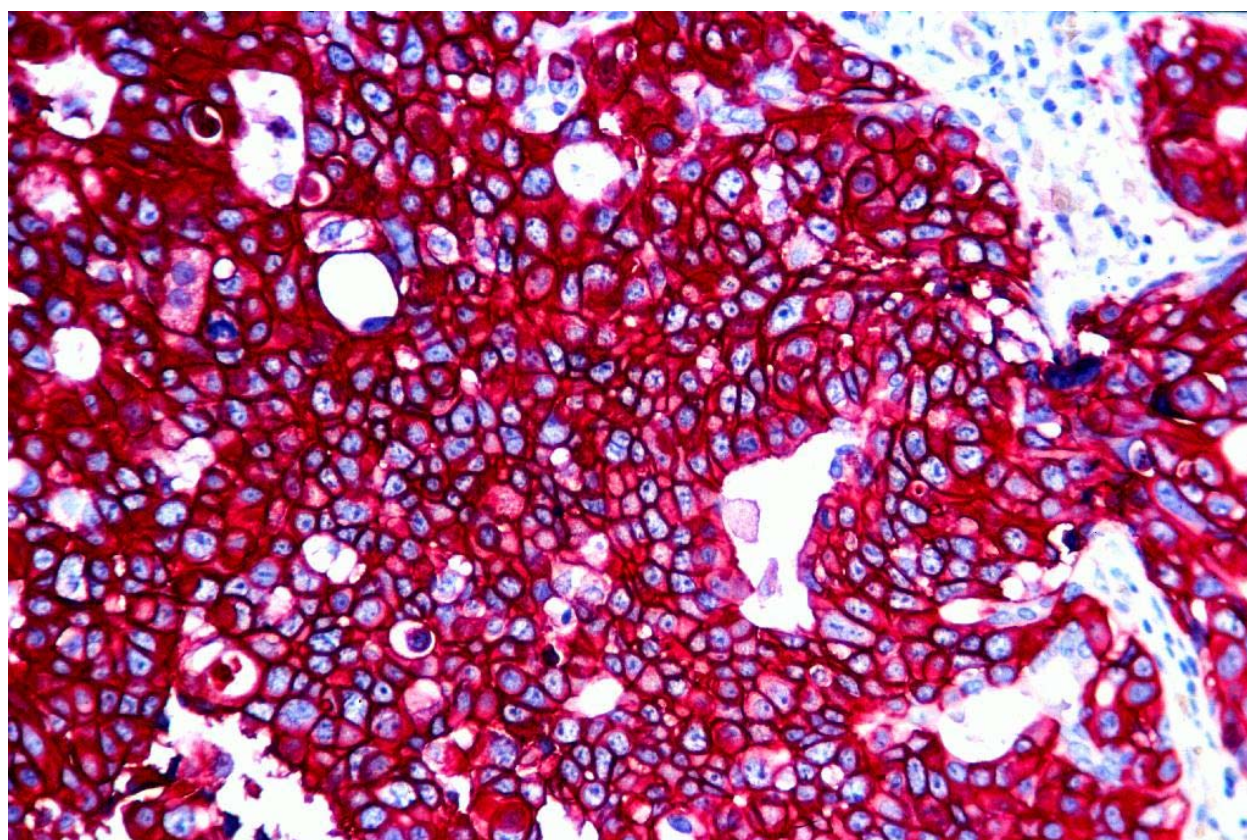


Abb. 3: Starke HER2- Überexpression mit kompletter Membranfärbung im Primärkarzinom (DAKO Score 3+).

Eine HER2-Überexpression im *Karzinom* war mit einem verkürzten Überleben assoziiert. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens (*os*) erreichte dieser Einfluss statistische Signifikanz (log-rank: $p = 0,032$): Ein positiver HER2-Status im Primärkarzinom verringerte das Gesamtüberleben von 61 auf 34 Monate gegenüber einem negativen HER2-Status.

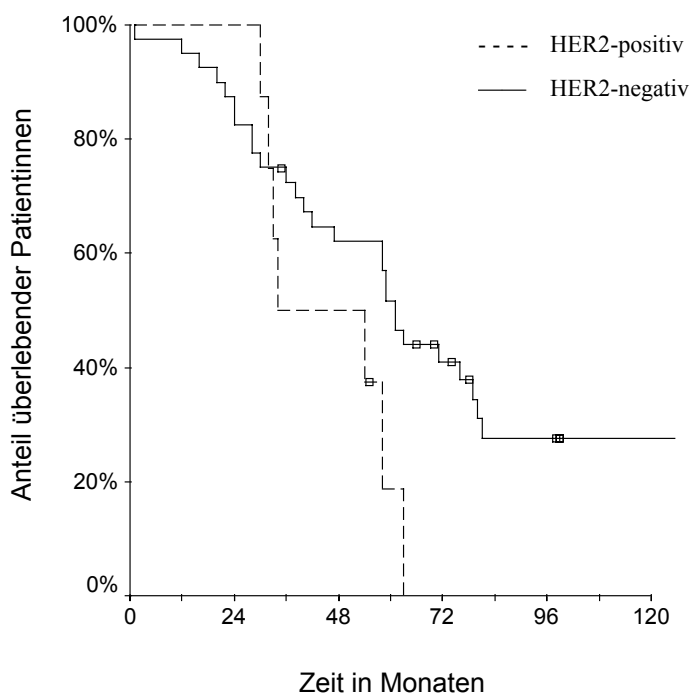


Abb. 4: Gesamtüberleben (*os*) in Abhängigkeit vom HER2-Status des Primärkarzinoms (log-rank: $p = 0,032$).

Eine HER2-Überexpression in der *Metastase* war ebenfalls mit einem verkürzten Überleben nach Metastasierung (*ms*) sowie Gesamtüberleben (*os*) assoziiert, dies erreichte allerdings keine statistische Signifikanz.

HER2-Status unter Herceptintherapie. In zwei Einzelfällen konnte eine Herceptingabe retrospektiv analysiert werden: Eine prämenopausale Patientin mit Hormonrezeptor-positivem, hoch proliferativem, duktalem Mammakarzinom im Stadium pT1 pN0 M0 G3 wurde nach Erstdiagnose zunächst mastektomiert und dann einer adjuvanten Chemo- und Hormontherapie zugeführt. Nach 23 Monaten wurde eine Lebermetastase operativ entfernt. 59 Monate nach Ersttherapie kam es zum Rezidiv des Primärtumors, woraufhin Herceptin[®] in Kombination mit Doxorubicin eingesetzt wurde, obwohl laut Akten das Rezidiv der Patientin nur eine leichte HER2-Expression (1+ nach DAKO Score) aufwies. Auch in der

vorliegenden Studie war der HER2-Status des Primärtumors wie auch der Lebermetastase negativ (s. Tab. 17). Unter Herceptin[®] kam es zu keinem ausreichenden Ansprechen des Tumors. Die Patientin verstarb 2 Monate nach dem Einsatz der Herceptintherapie am progredienten Mammakarzinom.

Tab. 17: HER-Rezeptorverteilung im Primärkarzinom und der korrespondierenden Lebermetastase einer 33-jährigen Patientin.

	HER1	HER2/FISH	HER3	HER4
Primärkarzinom	0 = negativ	1+ = negativ/<4	3 = positiv	2 = negativ
Metastase	0 = negativ	0 = negativ/**	6 = positiv	0 = negativ

** FISH nicht auswertbar.

Die andere, postmenopausale Patientin hatte ein Hormonrezeptor-positives, niedrig proliferatives duktales Mammakarzinom im Stadium pT2 pN1 M1 (bereits vorhandene Knochenmetastase) G2. Sie wurde primär mastektomiert und einer adjuvanten Chemo- und Hormontherapie zugeführt. Nach 84 Monaten trat eine Lebermetastase auf, die operativ entfernt wurde. Aufgrund eines positiven HER2-Status (3+ nach DAKO Score) in der Metastase wurde Herceptin[®] in Kombination mit Paclitaxel eingesetzt. In unserer Analyse zeigte sich jedoch ein negativer HER2-Status sowohl im Primärtumor als auch in Leber- und Knochenmetastase. Die Patientin verstarb 12 Monate später am progredienten Mammakarzinom.

Tab. 18: HER-Rezeptorverteilung im Primärkarzinom und den korrespondierenden Metastasen einer 56-jährigen Patientin.

	HER1	HER2/FISH	HER3	HER4
Primärkarzinom	2 = positiv	1+ = negativ/<4	0=negativ	3=positiv
Knochenmetastase	0 = negativ	0 = negativ/<4	2=negativ	4=positiv
Lebermetastase	0 = negativ	0 = negativ/**	0=negativ	3=positiv

** FISH nicht auswertbar.

3.2.3 HER-3

Immunhistochemisch zeigten 12 der 48 (25 %) Primärkarzinome und 14 der 48 (29 %) Metastasen eine HER3-Überexpression.

Tab. 19: HER3-Expression in Primärkarzinom und korrespondierender Metastase.

	Primärkarzinome	Metastasen
positiv*	12 (25,0 %)	14 (29,2 %)
negativ	36 (75,0 %)	34 (70,8 %)

* IRS \geq 3

Im Vergleich des HER3-Status von Primärtumor und Metastase war bei 32 der 48 (66,7 %) Patientinnen der HER3-Status konkordant. Dagegen zeigte sich bei 7 (14,6 %) Patientinnen mit HER3-positivem Primärtumor ein Verlust der HER3-Überexpression in der Metastase, bei 9 (18,8 %) Patientinnen zeigte sich bei HER3-negativem Primärtumor eine Neuexpression in der Metastase. Insgesamt zeigten so 33,3 % der HER3-Fälle ein diskordantes Expressionsmuster.

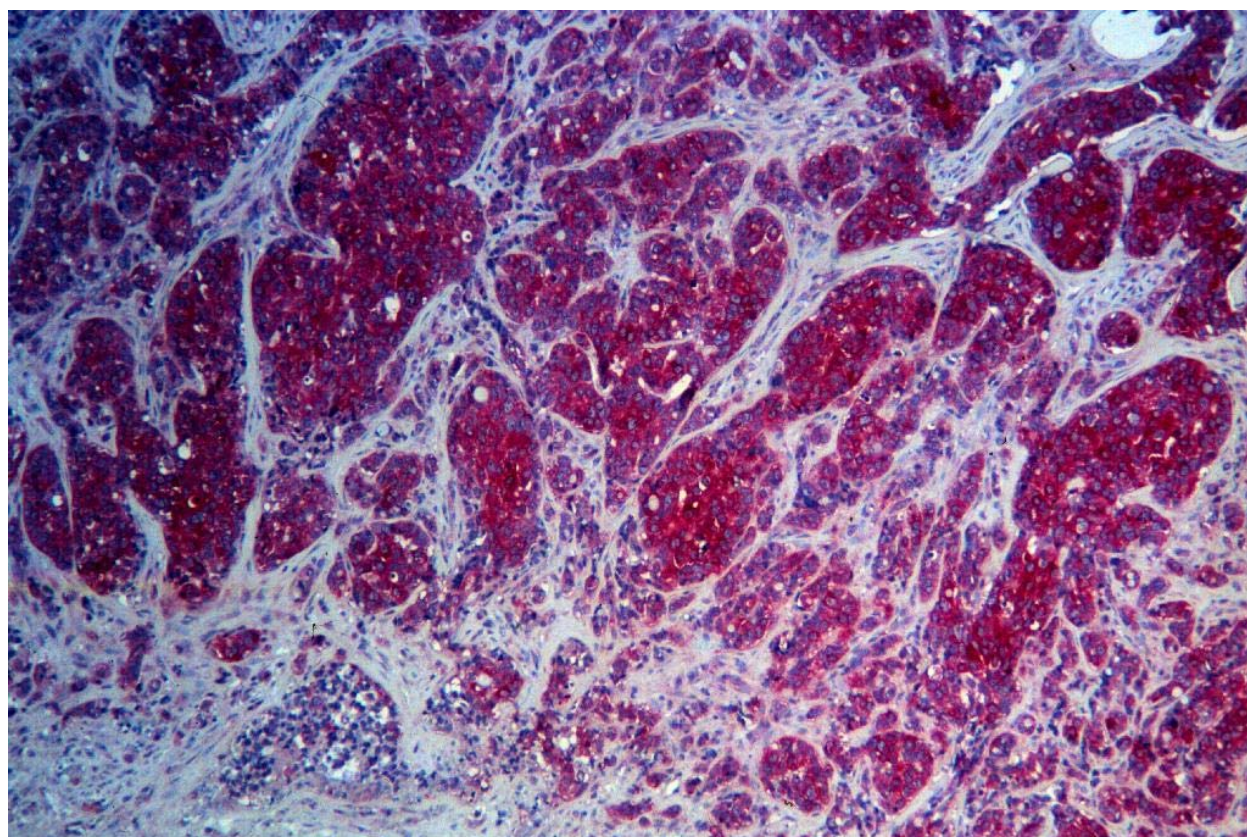


Abb. 5: Immunhistochemie mit deutlicher Cytoplasmafärbung bei positivem HER3-Status in der Knochenmetastase.

Eine HER3-Überexpression im *Primärkarzinom* war mit einem verkürzten Überleben nach Metastasierung (*ms*) sowie einem verkürzten Gesamtüberleben (*os*) assoziiert. Hinsichtlich des Überlebens nach Metastasierung (*ms*) erreichte dieser Einfluss statistische Signifikanz (log-rank: $p = 0,037$): Patientinnen mit HER3-Überexpression lebten im Median nur 22 Monate metastasenfrei, Patientinnen ohne HER3-Überexpression 42 Monate.

Eine HER3-Überexpression in der *Metastase* war ebenfalls mit einem verkürzten Überleben assoziiert. Hinsichtlich des Überlebens nach Metastasierung (*ms*) erreichte dieser Einfluss statistische Signifikanz (log-rank: $p = 0,0002$): Patientinnen mit HER3-Überexpression lebten im Median nur 14 Monate metastasenfrei, Patientinnen ohne HER3-Überexpression 46 Monate. Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens (*os*) wurde eine statistische Signifikanz erreicht (log-rank: $p = 0,0009$): Patientinnen mit HER3-Überexpression lebten im Median nur 32 Monate metastasenfrei, Patientinnen ohne HER3-Überexpression 63 Monate.

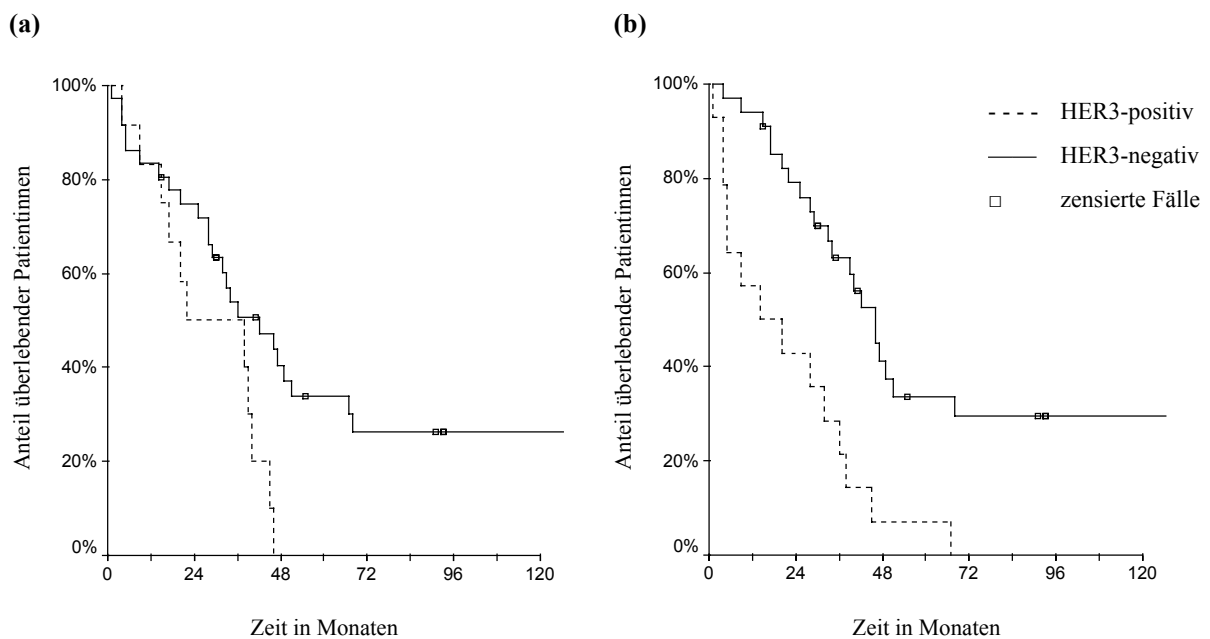


Abb. 6: Überleben nach Metastasierung (*ms*) in Abhängigkeit vom HER3-Status (a) des Primärkarzinoms (log-rank: $p = 0,037$) und (b) der Metastasen (log-rank: $p = 0,0002$).

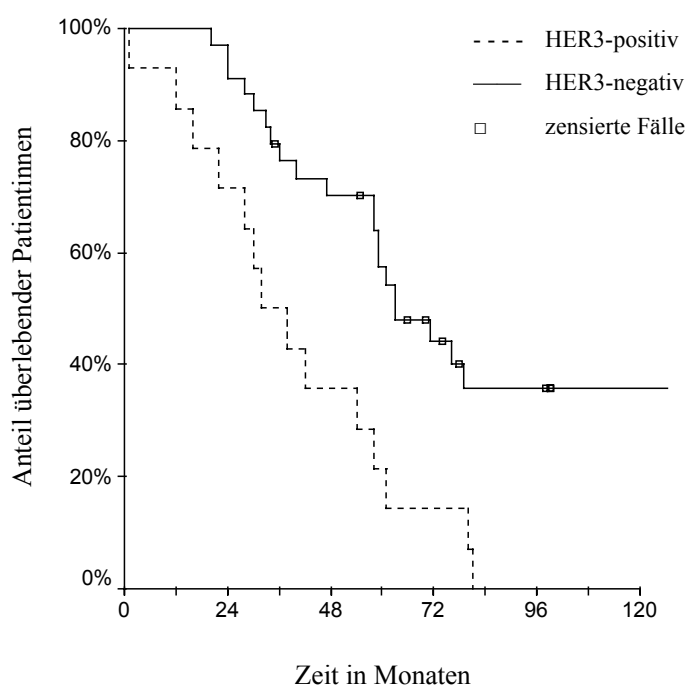


Abb. 7: Gesamtüberleben (os) in Abhängigkeit vom HER3-Status der Metastase (log-rank: $p = 0,0009$).

3.2.4 HER-4

Immunhistochemisch zeigten 19 der 48 (40 %) Primärkarzinome und 18 der 48 (38 %) Metastasen eine HER4-Überexpression.

Tab. 20: HER4-Expression in Primärkarzinom und korrespondierender Metastase.

	Primärkarzinome	Metastasen
positiv*	19 (39,6 %)	18 (37,5 %)
negativ	29 (60,4 %)	30 (62,5 %)

* IRS ≥ 3

27 der 48 (56,3 %) Patientinnen zeigten den gleichen HER4-Status in Primärtumor und Metastase. Bei 11 (22,9 %) Patientinnen kam es im Rahmen der Fernmetastasierung zu einem Verlust der HER4-Expression in der Metastase, bei 10 (20,8 %) zu einer Zunahme der HER4-Expression. Im Rahmen der Fernmetastasierung war ein diskordantes HER4-Expressionsmuster möglich.

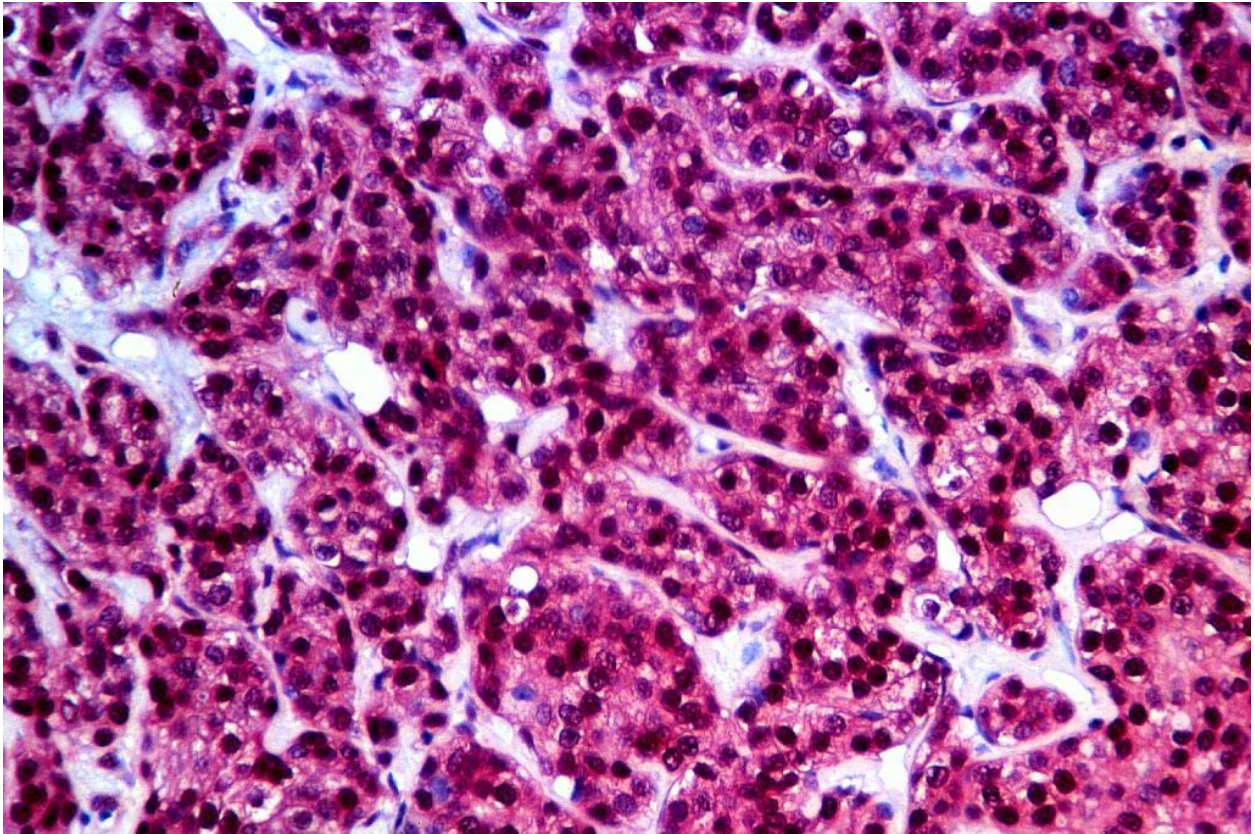


Abb. 8: Immunhistochemie mit deutlicher Cytoplasma- und Kernfärbung bei positivem HER4-Status im Primärkarzinom.

Eine HER4-Überexpression in der *Metastase* war mit einem verlängerten Überleben nach Metastasierung (*ms*) und einem verlängerten Gesamtüberleben (*os*) assoziiert, dies verfehlte jedoch die statistische Signifikanz: Patientinnen mit HER4-Überexpression lebten im Median 49 Monate nach Metastasierung, Patientinnen ohne HER4-Überexpression 32 Monate (log-rank: $p = 0,063$). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens brachte eine HER4-Überexpression eine mediane Überlebenszeit von 76 Monaten gegenüber 54 Monaten bei fehlender HER4-Überexpression.

Eine HER4-Überexpression im *Karzinom* ging signifikant mit einem niedrigen Grading einher (χ^2 -Test: $p = 0,027$), hatte aber keinen Einfluss auf *dfs*, *ms* und *os*.

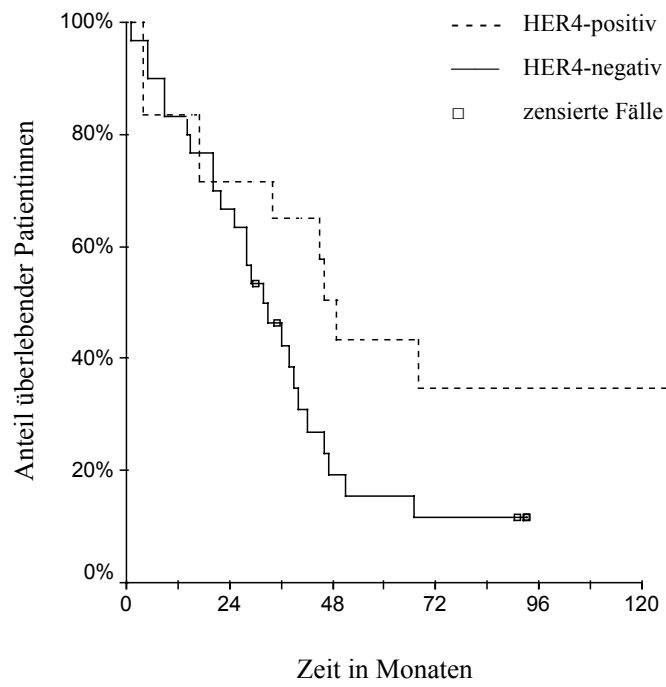


Abb. 9: Überleben nach Metastasierung (ms) in Abhängigkeit vom HER4-Status der Metastasen (log-rank: $p = 0,063$).

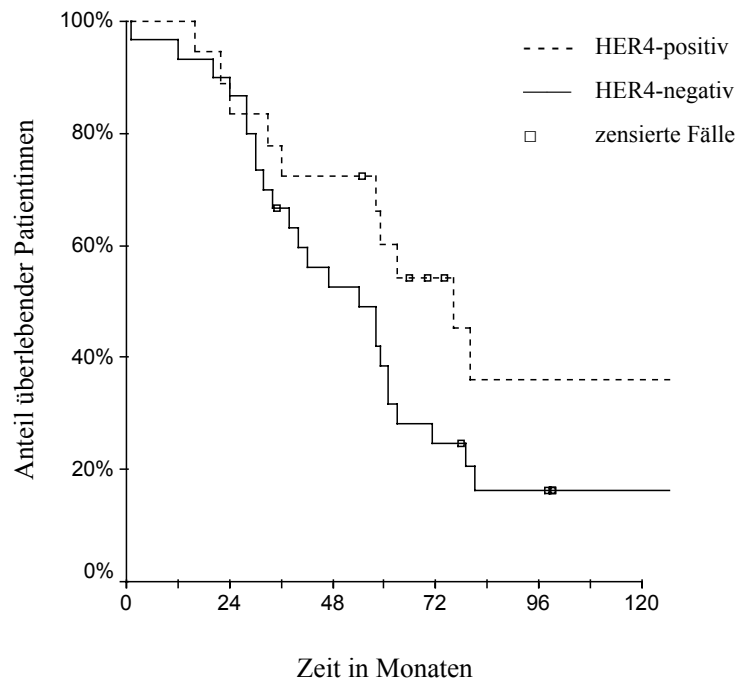


Abb. 10: Gesamtüberleben (os) in Abhängigkeit vom HER4-Status der Metastase (log-rank: $p = 0,093$).

3.2.5 Überexpression mehrerer HER-Rezeptoren

58 % der Karzinome und 65 % der Metastasen zeigten eine Überexpression mindestens eines HER-Rezeptors. Dabei kamen gehäuft Mehrfachexpressionen, jedoch nie eine Expression aller vier HER-Rezeptoren vor.

Die Subanalyse zeigt den prognostisch ungünstigen Einfluss einer Überexpression von HER1, -2 und/oder -3 gegenüber einer prognostisch günstigen HER4-Überexpression bzw. einer fehlenden Überexpression *aller* HER-Rezeptoren. Insgesamt waren 9 von 48 (18,8 %) Karzinomen HER1-3 positiv (einer der Parameter oder Kombinationen), 8 (16,7 %) nur HER4-positiv und 20 (41,7 %) vollkommen HER-negativ. Die übrigen 11 exprimierten andere Kombinationen. Bei den Metastasen waren 13 von 48 (27,1 %) HER1-3 positiv, 10 (20,8%) nur HER4-positiv und 17 (35,4 %) vollkommen HER-negativ. Die übrigen 8 Metastasen exprimierten andere Kombinationen.

Bei den *Karzinomen* zeigte sich ein prognostischer Einfluss der kombinierten Expression hinsichtlich des Gesamtüberlebens, dieser erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Deutlicher wurde der Einfluss bei den *Fernmetastasen*: Patientinnen, deren Fernmetastase HER4-positiv war, hatten eine signifikant fast 5fach längere Überlebenszeit nach Metastasierung (*ms*) gegenüber Patientinnen, deren Metastase mindestens einen der drei Rezeptoren HER1, -2 oder -3 überexprimierten: 139 Monate gegenüber 28 Monaten (Medianwerte, log-rank: $p = 0,011$). Patientinnen, deren Metastase HER-negativ war, überlebten nach Metastasierung mit median 39 Monaten ebenfalls länger als die HER1/2/3-Gruppe (log-rank: $p = 0,073$).

Auch bezogen auf das Gesamtüberleben (*os*) konnte dieser Überlebensvorteil beobachtet werden: Patientinnen mit nur HER4-positiver Fernmetastase lebten 3,5fach länger als die, deren Fernmetastase mindestens einen der drei Rezeptoren HER1, -2 oder -3 überexprimierte: 150 Monate gegenüber 42 Monaten (Medianwerte, log-rank: $p = 0,003$). Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus in der Fernmetastase überlebten mit median 61 Monaten ebenfalls signifikant länger (log-rank: $p = 0,036$).

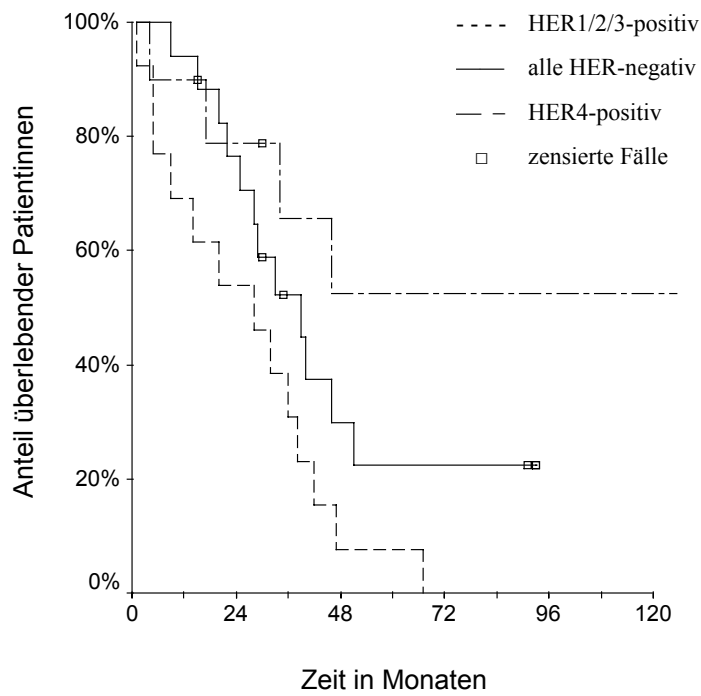


Abb. 11: Überleben nach Metastasierung (*ms*) in Abhängigkeit vom HER-Rezeptorstatus der Metastasen: Vergleich von HER1- u/o HER2- u/o HER3-positivem mit ausschließlich HER4-positivem (log-rank-Test: $p = 0,011$) sowie negativem Status aller HER-Rezeptoren (log-rank-Test: $p = 0,073$).

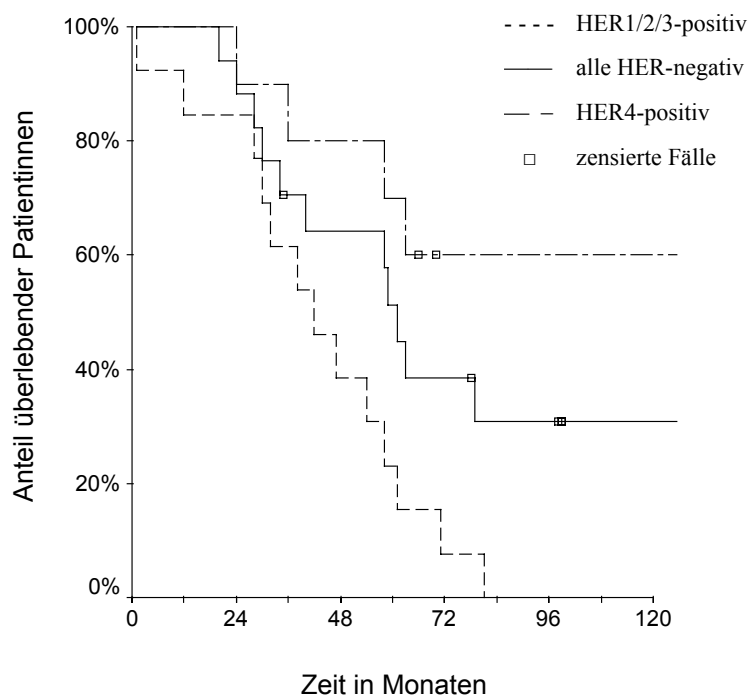


Abb. 12: Gesamtüberleben (*os*) in Abhängigkeit vom HER-Rezeptorstatus der Metastasen: Vergleich von HER1- u/o HER2- u/o HER3-positivem mit ausschließlich HER4-positivem (log-rank-Test: $p = 0,003$) sowie negativem Status aller HER-Rezeptoren (log-rank-Test: $p = 0,036$).

3.2.6 Östrogenrezeptor und HER-Rezeptoren

Ein positiver Östrogenrezeptorstatus des Primärkarzinoms und auch der Metastase hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Metastasierung (log-rank: $p = 0,051$ bzw. $0,0006$). Den Hormonrezeptorstatus von Primärkarzinom und Metastase insgesamt betrachtend, lag ebenfalls eine signifikante Assoziation mit dem Überleben nach Metastasierung vor (log-rank: $p = 0,033$ bzw. $0,0001$).

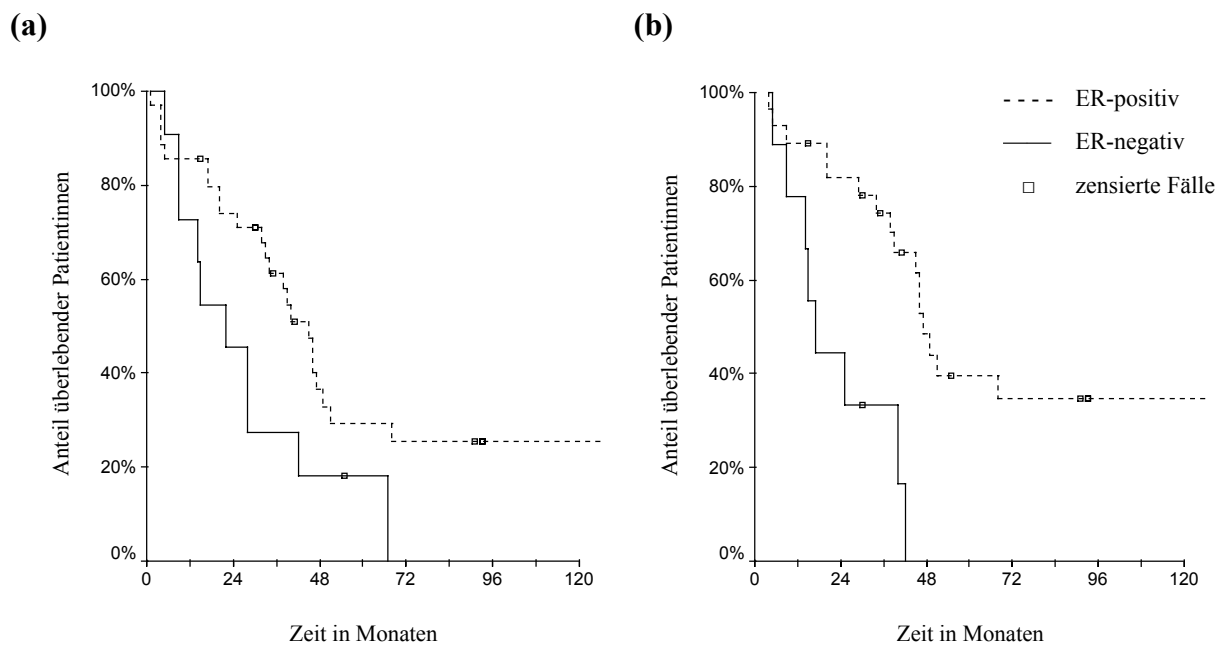


Abb. 13: Überleben nach Metastasierung (ms) in Abhängigkeit vom ER-Status (a) des Primärkarzinoms (log-rank: $p = 0,051$) und (b) der Metastasen (log-rank: $p = 0,0006$).

Ein positiver Östrogenrezeptorstatus von Karzinom und Metastase war mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert (log-rank: $p = 0,039$ bzw. $0,078$), ein insgesamt positiver Hormonrezeptorstatus ebenfalls (log-rank: $p = 0,022$ bzw. $0,015$).

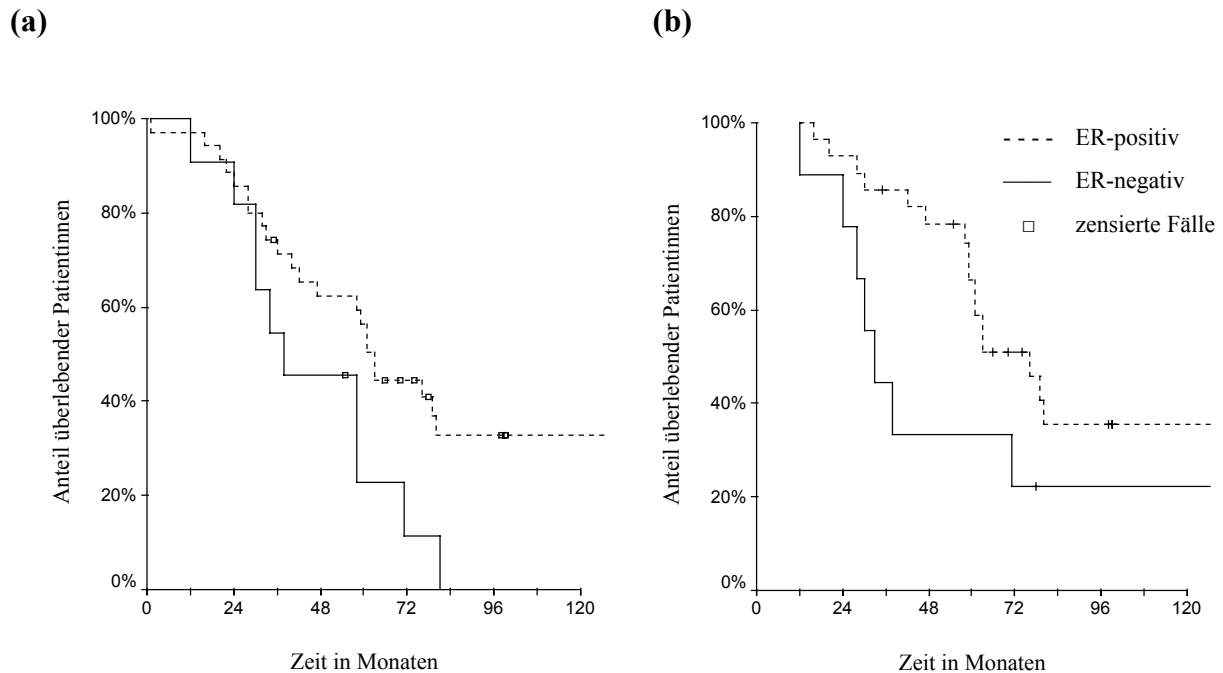


Abb. 14: Gesamtüberleben (*os*) in Abhängigkeit vom ER-Status (a) des Primärkarzinoms (log-rank: $p = 0,039$) und (b) der Metastasen (log-rank: $p = 0,078$).

Die in 3.2.5 beschriebenen prognostischen Einflüsse unterschiedlicher HER-Überexpressionen zeigten sich in den Fällen mit positivem ER-Status noch akzentuierter. Während dabei eine Assoziation mit den Überlebenszeiten bei den ER-positiven *Karzinomen* nur tendenziell beobachtet werden konnte, war diese bei ER-positiven *Metastasen* signifikant.

Von 28 ER-positiven Metastasen waren 5 (17,9 %) HER1-3 positiv (einer der Parameter oder Kombinationen), 8 (28,6 %) nur HER4-positiv und 9 (32,1 %) vollkommen HER-negativ. Die übrigen 6 Metastasen exprimierten andere Kombinationen.

Bei Patientinnen, deren Fernmetastase ER- und HER4-positiv war, zeigte sich eine fast 7fach längere Überlebenszeit nach Metastasierung (*ms*) gegenüber denen, deren Metastase ER-positiv und mindestens einen der drei Rezeptoren HER1, -2 oder -3 überexprimierten: 139 Monate gegenüber 20 Monaten (Medianwerte, log-rank: $p = 0,008$). Patientinnen mit ER-positiver und HER-negativer Metastase überlebten nach Metastasierung mit 51 Monaten länger als die HER1/2/3-Gruppe (Medianwerte, log-rank: $p = 0,021$).

Auch bezogen auf das Gesamtüberleben (*os*) gab es einen signifikanten Zusammenhang: Patientinnen mit ER-positiver und HER4-positiver Fernmetastase lebten 3,5fach länger als die, deren Metastase östrogenpositiv war und mindestens einen der drei Rezeptoren HER1, -2, -3 überexprimierte: 150 Monate gegenüber 42 Monaten (Medianwerte, log-rank: $p = 0,0004$). Auch Patientinnen mit ER-positiver und HER-negativer Metastase überlebten mit 79 Monaten länger als die HER1/2/3-Gruppe (Medianwerte, log-rank: $p = 0,011$).

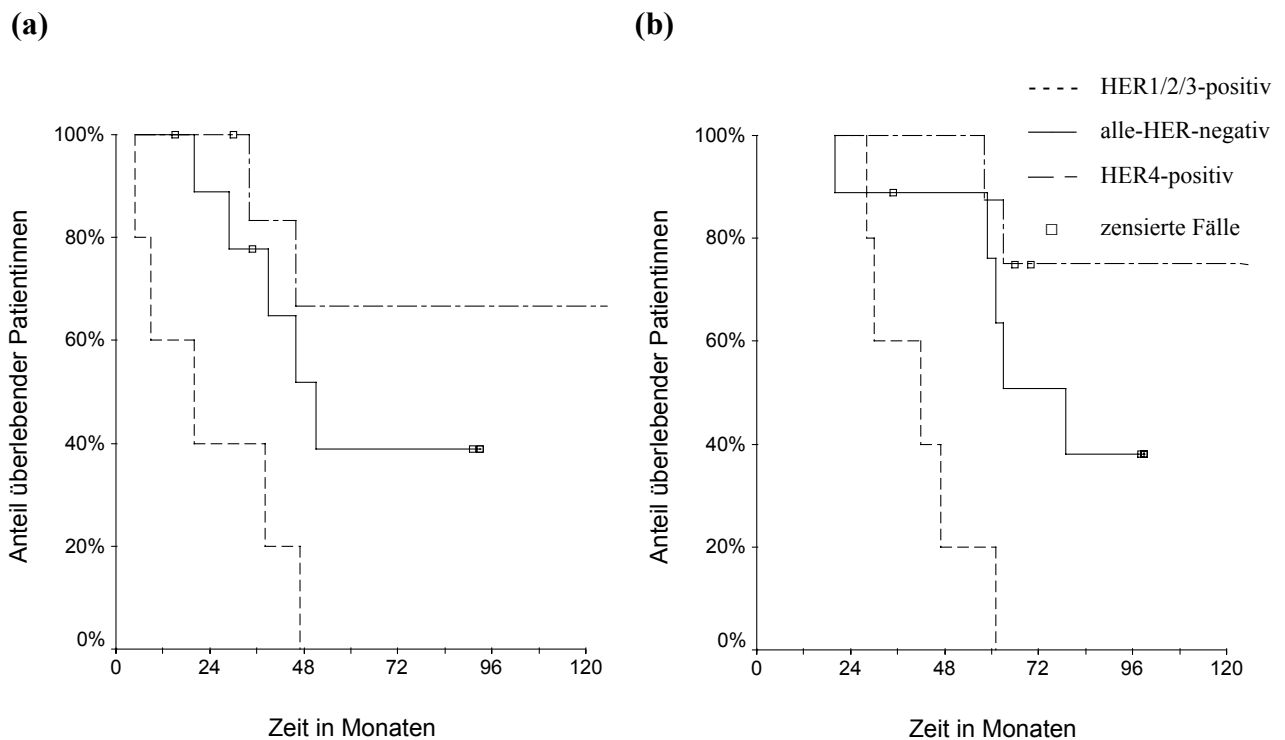


Abb. 15: (a) Überleben nach Metastasierung (*ms*) und (b) Gesamtüberleben (*os*) in Abhängigkeit vom HER-Rezeptorstatus ER-positiver Metastasen: Vergleich von HER1- u/o HER2- u/o HER3-positivem mit ausschließlich HER4-positivem (log-rank-Test: $p = 0,008$ (a) bzw. $p = 0,0004$ (b)) sowie negativem Status aller HER-Rezeptoren (log-rank-Test: $p = 0,021$ (a) bzw. $p = 0,011$ (b)).

Ein entsprechender Vergleich innerhalb der ER-negativen Karzinome und Metastasen konnte angesichts der kleinen Fallzahlen nicht durchgeführt werden.