

**Evaluation von histopathologischen, klinischen und die
Therapie betreffenden Parametern von Trastuzumab-
therapierten Patientinnen zwischen 2000 und 2007
im Hinblick auf OS und DFS**

eingereicht von

Katharina Krenn

Geb.Dat.: 08.02.1990

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Pathologie und der Universitätsklinik für

Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

ao.Univ.Prof.Dr. Peter Regitnig

Ass.Prof. PD Dr. Vesna Bjelic-Radisic

Erscheinungsjahr: 2014

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Eggersdorf am 02.06.2014

Krenn Katharina

Danksagungen

Ich möchte mich recht herzlich bei meinen beiden Betreuern bedanken, die mir wirklich in jeder Notlage mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind und mich tatkräftig unterstützt und betreut haben. Vielen Dank für die vielen Anregungen und vor Allem die Geduld. Zudem möchte ich meinen Eltern danken, die mich nicht nur finanziell, sondern auch moralisch immer unterstützt und mir den Rücken gestärkt haben.

Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist der am häufigsten bei Frauen auftretende maligne Tumor, in ungefähr 15-20 Prozent tritt eine Überexpression des HER-2/neu Rezeptors auf.

Ziel dieser Arbeit ist es aus einem Pool an klinischen und histopathologischen Parametern, die wichtigsten Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben (OS=overall survival) und das Disease-free-survival (DFS) im Zusammenhang mit den Arten der Herceptintherapie herauszufiltern.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit 93 Her-2 positiven Mammakarzinom Patientinnen, welche zwischen 1989 und 2007 erstdiagnostiziert wurden und die zwischen 2000 und 2007 auf Her-2/neu Positivität getestet wurden, es handelt sich teilweise um Primäroperationen, teilweise um Nachtstellungen, und im Universitätsklinikum-LKH Graz an der Abteilung für Geburtsheilkunde und Gynäkologie behandelt wurden mit einer medianen Follow-up Zeit von 88,13 Monaten.

Das Ziel der Arbeit war herauszufinden ob es innerhalb der Her-2 positiven Mammakarzinom-Patientinnen der Jahre 2000-2007 histopathologische, klinische, oder die Therapie betreffende Faktoren gibt, die das Outcome beeinflussen.

Die HER-2/neu positiven Patientinnen wurden in drei Gruppen eingeteilt, Trastuzumab untherapiert, Trastuzumab adjuvant therapiert und Trastuzumab palliativ therapiert.

Als Endpunkte wurden das Sterbedatum, und das Ende des follow-ups, sowie das Rezidivdatum gesetzt.

Es hat sich herausgestellt, dass die Gabe von Trastuzumab adjuvant in jedem Stadium einen Vorteil für das Krankheitsfreie- und das Gesamt-überleben bringt.

Auch palliativ gegeben bietet es einen Überlebensvorteil gegenüber den rezidierten untherapierten Patientinnen.

Weiters zeigt sich die Gabe von Tyverb zusätzlich in den Trastuzumabtherapierten Gruppen als günstiger Einflussfaktor auf OS sowie DFS Dauer.

Andere Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben sind das primäre UICC Stadium und die disease-free-survival (DFS) Zeit. Auf den Parameter „status DFS“ zeigten sich auch das UICC Stadium, die Operationsart der Axilla (abhängig vom Lymphknotenstatus), die Art der ersten Chemotherapie und die betroffene Seite als signifikante Einflussfaktoren.

Nicht haben sich zum Beispiel Alter, Tumorgröße oder Hormonrezeptorstatus als signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben gezeigt.

Abstract

Breast cancer is the most common type of cancer in women, in about 15-20 % a HER-2/neu receptor overexpression occurs. The goal of this study is to determine significant influencing parameters for the overall survival (OS) and the disease free survival (DFS) of patients in connection with Trastuzumab therapy. Clinical and histopathological factors were collected from 93 patients, who got diagnosed between 2000 and 2007 and were treated at the department of obstetrics and gynecology at the LKH-University Clinics Graz. The median follow-up time was 88.13 months.

Patients got divided into three groups, the first one consisted of patients, who were not treated with trastuzumab, in the second group, the patients got an adjuvant treatment with trastuzumab, and in the third group, the patients got a palliative treatment with trastuzumab. The endpoints were either the patients death, or the date of the first metastasis, or the end of the follow-up. The study showed that the patients, who got an adjuvant treatment with trastuzumab had a better overall survival and disease-free-survival, independent of tumor stage. A palliative treatment with Trastuzumab also showed an advantage in overall survival over the metastasized patients, who did not receive treatment with Trastuzumab, in the Trastuzumab treated groups Tyverb showed a positive impact on the OS and DFS.

Other influencing factors on the overall survival were the initial UICC (union internationale contre le cancer) stage at primary diagnosis and the disease-free-survival time. Parameters that influenced the disease-free-survival were the UICC stage, the kind of axilla surgery (depending of lymph node status), the type of chemotherapy that was given first and the side of the breast that was affected by the Carcinoma.

Parameters like the age of the patients, the size of the tumor or the hormone receptor positivity didn't appear to be significant for the overall survival or the disease-free-survival.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung und Fragestellung.....	1
2 Grundlagen	2
2.1 Mamma Karzinom	2
2.1.1 Definition, Risikofaktoren und Symptome.....	2
2.1.2 Epidemiologie.....	4
2.1.3 Einteilung	5
2.1.4 Verlauf und Prognose	13
2.1.5 Therapieoptionen	15
2.2 Her-2/neu Mechanismus	19
2.2.1 Die Her/EGFR/ErbB Familie	19
2.2.2 Liganden und Dimerisierung	20
2.2.3 Homodimere und Heterodimere	21
2.2.4 Her-2/neu Downstream Pathways	22
2.2.5 Her-2/neu Überexpression.....	22
2.3 Trastuzumab.....	23
2.3.1 Her-2/neu Nachweis	23
2.3.2 Immuntherapie mit Trastuzumab	24
2.3.3 Wirkungsweise von Trastuzumab/ Herceptin.....	25
2.3.4 Resistenzentwicklung	27
2.3.5 Aktueller und zukünftiger Einsatzbereich von Herceptin und neue Medikamente	28
3 Material und Methoden	29
3.1 Patientinnen	30
3.2 Parameter und Datentabelle	30
Alter (Zeitpunkt Erstdiagnose):	30

Menopausenstatus:	30
Körpergewicht, Körpergröße und BMI:	31
Diabetes mellitus und Hypertonie:	31
Betroffene Seite und Quadrant:	31
Datum der Biopsie(Zeitpunkt Diagnose), Art der Materialgewinnung, H-Nummer (Biopsie) /Befundnummer:	32
Datum Operation, Operationsart der Brust, Operationsart der Axilla:	32
Tumortyp Histologie (OP Präparat), Tumorgrad (OP Präparat), Tumorgröße in mm, pT, pN, M und UICC Stadium:	32
HER2 Immunhistochemie und FISH.....	33
Hormonrezeptorstatus:.....	33
Metastasen und Lokalrezidiv:.....	33
Neoadjuvante Therapie, adjuvante Chemotherapie, Hormontherapie, Radiatio	34
Herceptintherapie:	35
Osteoporose und Therapie:.....	36
Status DFS, Status OS (Datum last follow up, Sterbedatum), OS Monate:	36
3.3 Gruppenzuteilung.....	37
4 Resultate	37
4.1 Deskriptive Statistik.....	37
4.1.1 Korrelationstabelle.....	62
4.1.2 Patientinnencharakteristika.....	38
4.1.3 Tumordaten.....	40
4.1.4 Therapiedaten	47
4.1.5 COX- Regression OS	67
4.1.6 COX-Regression DFS	68
4.2 Resultate Zusammenfassung.....	70
5 Diskussion	73
5.1 Kritische Methodenreflexion	76
5.2 Schlussfolgerung.....	76
6 Literaturverzeichnis	78

Glossar und Abkürzungen

Immunhistochemie	IHC
Epidermal growth factor	EGF
Fluoreszenz in situ Hybridisierung	FISH
Phosphatidylinositol-3'-kinase	PI3K
Rat sarcoma	RAS
Mitogen-activated protein kinase	MAPK
Trastuzumab adjuvant	HERA
Hochdosischemotherapie	HDCT
Lymphknoten	LK, LN
Tumor, Lymphknoten, Metastasen	TNM
Hormontherapie	HT
Tamoxifen	TAM
Aromatase-Inhibitoren	AI
Gonadotropin-releasing-hormone	GnRH
Chemotherapie	CTX
Strahlentherapie	RTX
Overall survival	OS
Disease free survival	DFS
Follow up	FU
trastuzumab emtansine	T-DM 1
union internationale contre le cancer	UICC
Pathological complete Remission	pCR
Hormonrezeptor	HR
Herceptintherapie	HERT
Antibody dependent cellular cytotoxicity	ADCC
Phosphatase and tensin homolog	PTEN
Proteinkinase B	Akt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bindungsspezifitäten der EGF-verwandten Wachstumsfaktoren (39)	20
Abbildung 2: Her Dimere und Liganden (47)	21
Abbildung 3 : Signalübertragungswege nach HER-2/neu Aktivierung(48).....	22
Abbildung 4: statistisch signifikante Unterschiede in den Überlebensfunktionen für Patientencharakteristika.....	40
Abbildung 5: statistisch signifikante Unterschiede in den Überlebensfunktionen für Tumordaten.....	43
Abbildung 6: statistisch signifikante Unterschiede in den krankheitsfreien Überlebensfunktionen für Tumordaten	46
Abbildung 7: statistisch signifikante Unterschiede im OS für Therapiedaten	50
Abbildung 8 Art der 1. CTX und OS	52
Abbildung 9 Zeitpunkt der 1. CTX und OS	53
Abbildung 10: OS in den verschiedenen Therapiegruppen.....	54
Abbildung 11: statistisch signifikante Unterschiede in den Überlebensfunktionen für Therapiedaten der adjuvant therapierten Patientinnen	55
Abbildung 12: statistisch signifikante Unterschiede in den Überlebensfunktionen für Therapiedaten der palliativ therapierten Patientinnen	56
Abbildung 13: statistisch signifikante Unterschiede in den Überlebensfunktionen für Therapiedaten der Herceptin untherapierten Patientinnen	57
Abbildung 14: statistisch signifikante Unterschiede in den krankheitsfreien Überlebensfunktionen für Therapiedaten	58
Abbildung 15: statistisch signifikante Unterschiede in den krankheitsfreien Überlebensfunktionen für Therapiedaten der adjuvant therapierten Patientinnen	59
Abbildung 16: statistisch signifikante Unterschiede in den krankheitsfreien Überlebensfunktionen für Therapiedaten der palliativ therapierten Patientinnen.....	60
Abbildung 17: statistisch signifikante Unterschiede in den krankheitsfreien Überlebensfunktionen für Therapiedaten der untherapierten Patientinnen.....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Evaluierung des Tumorgrades (2)	7
Tabelle 2 Änderungen im TNM 5.,6.,7. Auflage (4,6).....	8
Tabelle 3: Änderungen im TNM 5.,6.,7. Auflage (4,6).....	9
Tabelle 4: Änderung in der Stadiengruppierung (4,6).....	12
Tabelle 5: Risikogruppen und Therapieempfehlungen (22,27).....	17
Tabelle 6: Fernmetastasen	33
Tabelle 7 : Gruppierung der Chemotherapie Arten	35
Tabelle 8: Gruppierung der Hormontherapie Arten	35
Tabelle 9: Gruppenzuteilung	37
Tabelle 10: Trastuzumab Therapie Art im Patientinnenkollektiv	38
Tabelle 13 Patientinnencharakteristika - deskriptiv	39
Tabelle 14: Tumordaten - deskriptiv	41
Tabelle 15: UICC Kategorie bezogen auf die betroffene Seite	45
Tabelle 16 Therapiedaten - deskriptiv	47
Tabelle 17: Tumorstadien und die Operationsarten der Brust.....	51
Tabelle 18: Tumorstadien und die Operationsarten der Axilla	51
Tabelle 19: Tumorstadien und die Arten der primären Chemotherapie	52
Tabelle 20: Tumorstadien und der Zeitpunkt der primären Chemotherapie	53
Tabelle 11: statistisch signifikante Korrelationen	63
Tabelle 12: statistisch signifikante Korrelationen zwischen allen Parametern und OS und DFS.....	64
Tabelle 21: COX Regression aller Überlebensparameter, welche sich in den Log-Rank Tests als statistisch signifikant gezeigt haben	67
Tabelle 22: COX Regression aller krankheitsfreien Überlebensparameter welche sich in den Log-Rank Tests als statistisch signifikant zeigten.....	69
Tabelle 23: Zusammenfassung aller signifikanten Einflussfaktoren auf das OS und DFS. 70	
Tabelle 24: Zusammenfassung aller signifikanten Einflussfaktoren auf das OS und DFS. 71	
Tabelle 25: Zusammenfassung aller signifikanten Einflussfaktoren auf das OS und DFS. 72	

1 Einleitung und Fragestellung

Die Detektion der Überexpression des Her-2/neu Rezeptors auf Brustkrebszelloberflächen stellt die Indikation für den Beginn einer Trastuzumab Therapie laut S3 Leitlinien dar (1).

Ungefähr 15-20% aller Mammakarzinome weisen eine Genamplifikation und Überexpression des Her-2/neu Gens und damit verbunden eine Überexpression des Rezeptors auf, jedoch ist dies keine Garantie dafür, dass der Tumor auch auf eine Antikörpertherapie wie Trastuzumab ansprechen wird.

Ausschlaggebend für die unterschiedlichen Therapieerfolge werden einerseits die komplexen Mechanismen sein, in die die Aktivierung des Her-2/neu Rezeptors eingreift, wie auch Unterschiede in der Tumorbilogie und in möglicherweise noch zu wenig beachteten klinischen und pathologischen Parametern.

Fragestellung:

Gibt es innerhalb der Her-2 positiven Mammakarzinom-Patientinnen der Jahre 2000-2007 histopathologische, klinische, oder die Therapie betreffende Faktoren, die das Outcome (disease free survival und overall survival) beeinflussen?

Ziel dieser Arbeit ist es,

durch Evaluierung von klinischen und histopathologischen Parametern von 93 Patientinnen mit einem Her-2/neu positiven Brusttumor, die zwischen 2000 und 2007 mit Trastuzumab therapiert wurden und einer medianen Follow-up Zeit von 88,13 Monaten, eine Aussage für den Grund ihres guten oder schlechten Ansprechens auf die Therapie treffen zu können. Weiters wird auch versucht herauszufinden, welche Parameter einen Einfluss auf das Outcome der Patientinnen in Verbindung mit der Herceptintherapie haben.

2 Grundlagen

2.1 Mamma Karzinom

2.1.1 Definition, Risikofaktoren und Symptome

Das Mamma Karzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau, er macht ungefähr ein Viertel aller malignen Tumoren bei Frauen aus, selten sind auch Männer betroffen. (2)

Das Karzinom kann von den Drüsengängen (duktales Mammakarzinom) oder von den Läppchen (lobuläres Mammakarzinom) ausgehen. Die Brust kann in vier Quadranten eingeteilt werden, wobei man die Kreuzung der Geraden in die Brustwarze legt. Die häufigsten Tumore sind im äußeren oberen Quadranten lokalisiert.

Die wichtigsten Risikofaktoren sind höheres Lebensalter, genetische Dispositionen (BRCA1 und BRCA2 Mutation), frühe Menarche, späte Menopause, späte erste Schwangerschaft, sowie Umwelt- und Lifestyle-Faktoren.

Das häufigste Symptom ist ein neuauftretender tastbarer Knoten, der möglicherweise mit Schmerzen einhergeht, seltener sind Hauteinziehungen, Rötungen, Brustwarzeneinziehungen und Ausfluss vorhanden. Mit dem Mammographie-Screening können auch frühe asymptomatische Läsionen bzw. Vorstufen entdeckt werden. Grundsätzlich sollte ein suspekter Knoten immer durch eine klinische Untersuchung, eine Bildgebung und eine Stanzbiopsie abgeklärt werden. (2)

Je nach Grading und Staging unterscheidet man verschiedene Risikogruppen. Das Grading erfolgt mit Hilfe histologischer Charakteristika nach der modifizierten Methode nach Elston und Ellis (3), die Tumortypisierung wird nach der (2,4)WHO {{13 UICC; 28 Tavassoli, F.A. 2003}} Klassifikation eingeteilt, zum Staging wird die TNM Klassifikation nach UICC herangezogen. (5-7)

Eine neue Herangehensweise an die Klassifizierung von Mammakarzinomen ist eine auf genetischen Expressionsmustern beruhende Einteilung, die von Sorlie et al. und Perou et al. beschrieben wurde. Diese sollte zum besseren Verständnis der Tumorbiologie beitragen und genauere Aussagen über die Prognose und damit verbundene Therapie eines Tumors liefern. (8,9). Dieses Verfahren wird allerdings in der Routinediagnostik noch nicht verwendet. Da systematische Therapieoptionen auf den Brustkrebs-Subtypen-Klassifizierungen basieren, wurde 2011 bei der St Gallen international breast cancer

conference ein neuer Ansatz vorgestellt. Es werden nicht nur Genexpressionsmuster beachtet, sondern auch klinisch-pathologische Parameter um den Patientinnen und Patienten die bestmögliche Therapie bieten zu können. (ER, PR, Her-2, Ki-67) (10) . Dieses Verfahren wurde bei den hier untersuchten Patientinnen noch nicht angewandt. Untersucht wurde allerdings die Rezeptorexpression (ER, PR, Her-2).

2.1.2 Epidemiologie

Nach Daten der Statistik Austria erkrankten jährlich etwa 38.000 Menschen an Krebs (Männer etwas häufiger als Frauen), im Jahre 2009 waren es 37.039 Menschen (19.626 ♂ und 17.413 ♀). Davon 5.001 Menschen (46 ♂ und 4.995 ♀) mit Brustkrebs, (11).

Die Neuerkrankungszahl stieg von 1997-2001 leicht an (4.900 auf 5.000 Fälle) und ging dann bis 2007 wieder zurück (ca. 4.600 Fälle).

Mit 28% aller Tumoren der Frauen ist Brustkrebs die häufigste maligne Erkrankung bei Frauen, das kumulierte Risiko für 2009 geborene Mädchen bis zum 75. Lebensjahr daran zu erkranken beträgt 7,3%, daran zu sterben 1,7%.

Eine Grafik (Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz bzw. Mortalität der bösartigen Neubildungen der Brust¹) (2005-2007)(12)) aus dem österreichischen Krebsregister 2009 zeigt, dass die altersspezifische Inzidenz ab dem 45. Lebensjahr am höchsten ist und in sehr hohem Alter wieder absinkt; die Mortalität ist ab dem 55. Lebensjahr sehr hoch und um das 75. Lebensjahr am höchsten.

2002 lag Österreich mit der Brustkrebsneuerkrankungsrate im oberen Mittelfeld im internationalen Vergleich mit den EU-27-Ländern (Die Datenbank GLOBOCAN 2002 der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) enthält Daten zu jeweils 27 Krebslokalisationen für alle Länder der Welt.), die höchsten Raten konnten bei Frauen aus Belgien, Frankreich und den USA beobachtet werden. (12) In weniger entwickelten Regionen, wie Südafrika und Südostasien, ist die Inzidenz für Brustkrebs bis zu 2/3 geringer.

Das Risiko ist bis in die 1980er in Entwicklungsländern sowie in reicheren Ländern gestiegen und steigt vor allem weiterhin in ärmlischeren Gebieten. Immer breiter werdender Zugriff auf Mammographie und die besseren Lebensumstände in den westlichen Ländern sind für diesen Unterschied in Inzidenz und Mortalität verantwortlich. (2)

2.1.3 Einteilung

Die Klassifikation von invasiven Mammakarzinomen beruht auf verschiedenen Systemen die in Zusammenschau wichtig für die Voraussage der Prognose und für die jeweilige Therapieentscheidung sind.

Berücksichtigt werden unter anderem die histologische Differenzierung, das Tumorwachstum, die Größe, die befallenen Lymphknoten, Fernmetastasen, Hormonrezeptorstatus (ER und PR) der Her-2 Status.

2.1.3.1 Histopathologische Einteilung

Gewebepräparation:

Um einen Tumor als maligne oder benigne einstufen zu können, muss das Gewebe makroskopisch sowie mikroskopisch untersucht werden.

Der erste Schritt ist die Materialgewinnung, dies kann im Falle der Brustkrebsdiagnostik durch eine Stanzbiopsie erfolgen oder ein Operationspräparat sein. Mit diesen Methoden können dann Gewebeschnitte angefertigt werden.

Es ist sehr wichtig, dass das gewonnene Tumorgewebe sehr schnell in richtiger Form und ohne Beschädigung zum Pathologen gelangt, damit dieser das Stück, um Artefakte zu vermeiden, schnell fixieren, schneiden und befunden kann.

Von einem (intraoperativen) Schnellschnitt spricht man, wenn das makroskopisch nicht sicher zu beurteilende Gewebe noch während der Operation vom Pathologen mikroskopisch untersucht wird; sinnvoll ist dies nur dann, wenn das weitere operative Vorgehen von diesem Befund abhängt. Damit das Gewebe schnell die erforderliche Festigkeit erlangt, wird es eingefroren.

Zur genaueren Untersuchung und für immunhistochemische Untersuchungen wird ein Teil des Gewebes entwässert, dann in Paraffin eingebettet und nach Erkalten geschnitten und auf Objektträger aufgezogen und gefärbt. (13)

Tumortyp:

Beim histologischen Typ wird zwischen Vorläuferläsionen und invasiven Tumoren unterschieden. Als Vorläuferläsion eines invasiven Mammakarzinoms gilt die intraepitheliale Neoplasie, oder eine neuere Bezeichnung ist das Carcinoma in situ (DIN=duktale intraepitheliale Neoplasie, LIN=lobuläre intraepitheliale Neoplasie, DCIS und LCIS). Dieses ist durch Proliferation von entarteten Epithelzellen charakterisiert, welche jedoch von anderen Geweben durch eine noch intakte Basalmembran getrennt sind. Durchbrechen die Tumorzellen die Basalmembran und infiltrieren das Stroma, so spricht man von einem Mammakarzinom. Der häufigste invasive Mammakarzinom Typ ist das duktales Karzinom, seltener ist das lobuläre Karzinom. Sehr selten gibt es die beiden Typen auch in gemischter Form.

Das Brustdrüsengewebe ist sehr heterogen und so kann auch ein Karzinom in unterschiedlicher Art und Weise wachsen, wie zum Beispiel papillär, tubulär, muzinös oder medullär. Dabei handelt es sich um spezielle Tumortypen. (2)

All diese Karzinomtypen unterscheiden sich nicht nur morphologisch sondern auch in ihrer Prognose und obwohl manche Karzinome histopathologisch ähnlich erscheinen, können sie trotzdem ganz unterschiedliche Verläufe haben. Die Ursache steckt wahrscheinlich in den unterschiedlichen genetischen Expressionsmustern. (10,14)

Tumorgrad:

Auch der Tumorgrad ist ein wesentlicher Prognosefaktor.

Beim Grading des invasiven Karzinoms werden drei Kriterien beurteilt:

- Tubulusbildung
- Zellpolymorphie
- Mitosenrate

Tabelle 1: Evaluierung des Tumorgrades (3)

Eigenschaft	Score
Tubulusbildung	
in >75% des Tumors	1 Pkt.
in 10% - 75% des Tumors	2 Pkt.
in <10% des Tumors	3Pkt.
Kernpolymorphie	
Gering	1 Pkt.
Mäßig	2 Pkt.
Stark	3 Pkt.
Mitosenrate	
je nach Rate	1-3 Pkt.
G1: gut differenziert	3-5 Pkt.
G2: mäßig differenziert	6-7 Pkt.
G3: niedrig differenziert	8-9 Pkt

Tubulusbildung: Je nachdem welcher Prozentsatz des Tumors tubuläre Strukturen zeigt werden 1-3 Punkte vergeben. Wächst ein Mammakarzinom eher solide, ist das ein Zeichen für niedrigere Differenzierung und somit mit schlechterer Prognose assoziiert.

Kernpolymorphie: Je Brustzellen-ähnlicher und kleiner die Zellen aussehen, desto geringer wird die Zellpolymorphie angegeben.

Mitosenrate: Die Punktevergabe basiert auf den gesehenen Mitosen pro Sehfeldgröße (0.45mm^2 bei 400 facher Vergrößerung). Keine bis eine Zelle in Mitose entspricht 1 Punkt; eine-zwei Zellen, 2 Punkten und mehr als zwei entspricht 3 Punkten.

Aus der Summe der Punkte ergibt sich dann der Tumorgrad (G1 bis G3). (3)

2.1.3.2 TNM Klassifikation und Unterschiede im Zeitraum 2000-2007

Ein weiterer wesentlicher Faktor für die Prognose stellt die Tumorausbreitung im Körper der Patientin und des Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dar. Die Tumorausbreitung wird nach dem UICC-TNM System angegeben. Es wurde 1968 erstmals veröffentlicht und seitdem laufend auf den neuesten Stand gebracht. (4)

Im Zeitraum 2000-2007, aus dem die Patientinnen dieser Arbeit stammen, waren zwei Editionen der TNM Klassifizierung gültig. Es gab zwischen beiden signifikante Änderungen beim Staging von Mammakarzinomen im Bereich der N-Kategorie (regionäre Lymphknoten), in den Tabellen 1-3 werden die Neuerungen der 6. Auflage (2002) gegenüber der 5. (1997) zusammengefasst, zum Vergleich ist auch die aktuelle 7. Auflage angeführt.

Tabelle 2 Änderungen im TNM 5.,6.,7. Auflage (5,7)

	5. Auflage	6. Auflage	7. Auflage
N	NX	NX	NX
	N0	N0	
	N1	N1	N0
	N2	N2a, N2b	N2a, N2b
	N3	N3a, N3b, N3c	N3a, N3b, N3c
pN	pNX	pNX	pNX
	pN0	pN0	pN0
	pN1a	pN1mi	pN1mi
	pN1bi, pN1bii, pN1biii, pN1biv	pN1a, pN1b, pN1c	pN1a, pN1b, pN1c
	pN2	pN2a, pN2b	pN2a, pN2b
	pN3	pN3a, pN3b, pN3c	pN3a

In der 7. Auflage der TNM-Klassifikation von 2009 hat sich die Mammakarzinomklassifikation nicht maßgeblich verändert. Lediglich einzelne gestreute Tumorzellen werden strikter von Mikrometastasen abgegrenzt und der Mb. Paget der Mamille wird berücksichtigt

Tabelle 3: Änderungen im TNM 5.,6.,7. Auflage (5,7)

	5. Auflage (1997)	6. Auflage (2002)	7. Auflage (2009)
N - Regionale LK	N2 : ipsilaterale axilläre LK-Metastasen, fixiert	N2a	N2a
	N3: Metastasen in "ipsilateral internal mammary lymph nodes" (entlang der a. mammaria interna)	N2b: klinisch erkennbare ipsilaterale LK-Metastasen entlang der a. mammaria interna, ohne klinisch erkennbare axilläre LK-Metastasen	N2b
	regionäre LK: axilläre (Level I-III) und "ipsilateral internal mammary", alle anderen (supraklavikulär, zervikal, oder LK-Metastasen auf der kontralateralen Seite) werden als M1 klassifiziert.	N3a: ipsilaterale infraklavikuläre LK-Metastasen	N3a
		N3b: ipsilaterale LK-Metastasen entlang der a. mammaria interna, mit axillären LK-Metastasen	N3b
	N3c: ipsilaterale supraklavikuläre LK-Metastasen	N3c	

5. Auflage (1997)	6. Auflage (2002)	7. Auflage (2009)
mindestens ≥ 6 axilläre LK (zumindest Level I)müssen histologisch untersucht werden	mindestens ≥ 6 axilläre LK (pN0 auch wenn die untersuchten LK tumorfrei sind, aber die zu untersuchende Anzahl nicht erreicht wurde) / Untersuchung eines/mehrerer Sentinel LK (Zusatz (sn) wenn Klassifikation allein auf Sentinel LK Untersuchung beruht)	mindestens ≥ 6 axilläre LK (pN0 auch wenn die untersuchten LK tumorfrei sind, aber die zu untersuchende Anzahl nicht erreicht wurde) / Untersuchung eines/mehrerer Sentinel LK (Zusatz (sn) wenn Klassifikation allein auf Sentinel LK Untersuchung beruht)
pN1a: Mikrometastase ≤ 0.2 cm	pN1mi	pN1mi
pN1bi: 1-3 LK-Metastasen (>0.2 cm und <2 cm)	pN1a: 1-3 axilläre LK-Metastasen (zumindest eine > 0.2 cm)	pN1a
pN1bii: ≥ 4 LK-Metastasen (>0.2 cm und <2 cm)	pN1b: LK-Metastasen entlang der a. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar (mikroskopische Metastase, Sentinel LK)	pN1b
pN1biii: Tumorexpansion über LK-Kapsel hinaus, aber < 2cm	pN1c: pN1a + pN1b	pN1c
pN1biv: LK-Metastase ≥ 2cm		
pN2: ipsilaterale axilläre LK- Metastasen, fixiert	pN2a: 4-9 axilläre LK_metastasen (zumindest eine > 0.2cm)	pN2a

	pN2b: klinisch erkennbare LK-Metastasen entlang der a. mammaria interna (ohne axilläre LK-Metastasen)	pN2b
pN3: LK-Metastasen entlang der a. mammaria interna	pN3a: ≥ 10 axilläre LK-Metastasen oder infraklavikuläre LK-Metastasen	pN3a
	pN3b: LK-Metastasen entlang der a. mammaria interna, klinisch erkennbar + axilläre LK-Metastasen, oder > 3 axilläre LK-Metastasen + entlang der a. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar	pN3b
	pN3c: ipsilaterale supraklavikuläre LK-Metastasen	pN3c

Tabelle 4: Änderung in der Stadiengruppierung (5,7)

		5. Auflage (1997)	6. Auflage (2002)
Stadiengruppierung Änderungen	IIIB	T4, jedes N, M0	T4, N0, N1, N2, M0
		jedes T, N3, M0	
	IIIC		jedes T, N3, M0

2.1.3.3 Einteilung der Mammakarzinome nach genetischen Gesichtspunkten

Von Sorlie et al. und Perou et al. stammen zwei sehr wichtige Arbeiten aus dem Jahre 2000 und 2001, die Mammakarzinome aufgrund von Verschiedenheiten in ihren genetischen Expressionsmustern in Gruppen unterteilen. (8,9)

Es konnten mit Hilfe von cDNA Microarrays der Proben und durch den Vergleich mit cDNA Microarrays bestimmter Referenz-Zelllinien für jede Tumorseite ein Genexpressionsmuster definiert werden. Das Hauptergebnis der ersten Arbeit, welche nur 42 Patientinnenproben untersuchte, war, dass sich die Proben in zwei Gruppen einteilen ließen, eine klinisch Östrogenrezeptor positive, die sich dadurch auszeichnete viele Gene von luminalen Brustzellen zu exprimieren, und eine ÖR negative.

In der zweiten Gruppierung konnte man Proben unterscheiden, die eine Genexpression aufwiesen, welche typisch für basale Epithelzellen war (basal like), oder welche mit einer Überexpression an HER-2/neu einherging (HER-2 positive).

Eine weitere Einheit bildeten Proben, die ein Genexpressionsmuster wie normale Brustzellen zeigten (normal like). (8)

In der zweiten Arbeit wurde gezeigt das die Luminal/ÖR+ Gruppe nochmals in mindestens 2 Subgruppen zu unterteilen ist (luminal A/B/eventuell C), die jeweils sehr spezifische Expressionsmuster zeigen und die sich auch im klinischen Outcome der Patientinnen unterscheiden. Die schlechtesten Prognosen wurden aber für die Tumore aus der HER2 Gruppe und der basal-like Gruppe gezeigt.

Zwar stellt die genetische Tumorklassifikation einen weiteren Prognosefaktor dar, jedoch kann sie nicht unabhängig von etablierten Faktoren wie Grading oder mitotischer Aktivität

betrachtet werden. So kann zum Beispiel nicht behauptet werden, dass das basal-like Karzinom unabhängig von diesen Faktoren eine schlechtere Prognose hat.(15) Trotz der Wichtigkeit beider Publikationen, muss auch auf die Kritikpunkte hingewiesen werden, so bringt die kleine Probenzahl eine Limitationen mit sich. In den einzelnen Subtypgruppen waren jeweils nur sehr wenige Beispiele vertreten. (15). Eine genetische Untersuchung der Mammakarzinome wird aber derzeit nicht in der Diagnostik durchgeführt.

2.1.4 Verlauf und Prognose

Wie bereits erwähnt ist der Verlauf einer Tumorerkrankung nicht nur vom Tumorstadium abhängig, sondern auch vom Hormonrezeptorstatus, der Her-2-neu-Rezeptor Expression, dem Patientinnenalter, der genetischen Disposition und noch vielen anderen Faktoren. Zur Abschätzung der Prognose müssen alle diese Faktoren berücksichtigt werden, auf folgende drei soll noch kurz eingegangen werden:

2.1.4.1 Hormonrezeptorstatus

Die Expression der Östrogen- und den Progesteronrezeptoren werden bei jeder Patientin immunhistochemisch am Tumorgewebe untersucht. Diese beiden sind vor allem klinisch von großer Bedeutung, da Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus von einer endokrinen Therapie profitieren. Als Prognosefaktoren sind sie umstritten da das 10 Jahres Rezidiv-freie Überleben bei Patientinnen mit positivem und negativem Hormorezeptorstatus zwar nach ungefähr fünf Jahren sich angleicht. (16-18)

2.1.4.2 Her-2/neu Überexpression

Die Überexpression des Her-2/neu-Rezeptors auf Tumorzellen ist im Allgemeinen mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Die Tumore gelten nicht nur als aggressiver sondern auch das Ansprechen auf eine Chemotherapie wird beeinflusst. Man müsste auch unterscheiden ob es sich lediglich um eine Überexpression oder sogar um eine Genamplifikation für diesen Rezeptor handelt, denn dabei ist die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv-freies Überleben geringer. (19)

2.1.4.3 Ki-67

Es handelt sich hierbei um einen Proliferationsindex. Ki-67 wurde 1983 erstmals beschrieben. Er ist ein monoklonaler Antikörper, der sich nur bei Zellen die sich in Teilung befinden, markieren lässt.

Dieser Marker soll hauptsächlich dafür verwendet werden um eine Chemotherapie-Indikation für Hormonrezeptor-positive und Her-2/neu negative Tumore zu stellen. Er ist seit 2010 Standard in der Mammakarzinomdiagnostik, obwohl zum Teil beträchtliche Probleme in der Interpretation bestehen. Vor allem Tumore mit einer Expression von 10-20% sind schwer einzuschätzen.

(20-22)

2.1.5 Therapieoptionen

Es gibt kein allgemein gültiges Therapieschema das für jede Brustkrebspatientin gleich ist, sondern je nach Eigenschaften des Tumors und der Patientin wird die Therapie angepasst.

2.1.5.1 Neoadjuvante medikamentöse Therapie (23,24)

Neoadjuvant bedeutet, dass die Therapie vor einer Operation stattfindet.

Diese Art der Therapie wird vor allem eingesetzt um lokal sehr fortgeschrittenene, inoperable Tumore primär zu verkleinern um sie später im Gesunden operativ entfernen zu können und für inflammatorische Mammakarzinome.

Neuere Studien, die davon ausgehen dass die Überlebensraten höher sind bei höherer pCR-Rate (pathological complete remission), untersuchen verschiedene neoadjuvante Therapiekombinationen, als eine der wichtigsten ist hier die NSABP-B-18 Studie zu nennen.

In der NSABP-B-18 Studie mit zwei Patientinnengruppen, die beide jeweils 4 Zyklen Doxorubicin und Cyclophosphamid entweder prä- oder postoperativ erhielten, konnte gezeigt werden dass die Überlebensraten zwar ident mit der der adjuvant therapierten Gruppe sind, aber große Tumore (>5cm) häufiger brusterhaltend operiert werden können. (25)

Wie bei der adjuvanten Therapie macht es auch für die neoadjuvante Therapie einen Unterschied ob es sich um Hormonrezeptor positive, negative oder Tumore mit Her-2-Rezeptor-Überexpression handelt.(26)

Die pCR-Rate sagt nicht immer gleich verlässlich eine bessere Überlebensrate und ein besseres DFS voraus, bei HR negativen und Her-2 positiven, oder negativen, oder schlecht differenzierten Tumoren ist die pCR am deutlichsten mit einer besseren Prognose assoziiert.(27)

2.1.5.2 Operative Therapie

Brusterhaltend vs. Ablatio mammae

Ausschlaggebend bei der Entscheidung sind Tumorlokalisierung, Größe und Hautbezug.

Indikationen für eine Mastektomie sind neben Patientinnenwunsch und Kontraindikationen gegen Strahlentherapie, einerseits in Relation zur Brust recht große, aber operable Tumore, das inflammatorische Mammakarzinom und multizentrische Mammakarzinome.

(23)

LK-Staging : Sentinel LK (Lymphknoten) vs. Axilläre Lymphadenektomie

Die Lymphknoten der Axilla sind als ein direktes Lymph-Abflussgebiet der Brustdrüse wichtig und sind für die weitere Entscheidung über das operative und postoperative therapeutische Vorgehen von Bedeutung.

Früher war die axilläre Lymphadenektomie state of the art aber auch für die postoperative Morbidität maßgeblich verantwortlich. Lymphstau, Schmerzen und Bewegungseinschränkung im Bereich der oberen Extremität waren häufige Symptome nach diesem Eingriff. Ein weiteres Problem war, dass alle Patientinnen die LK-negativ gewesen sind mit diesem Eingriff wahrscheinlich übertherapiert wurden.

Seit der Einführung der Wächterlymphknoten-Biopsie kann intraoperativ durch aufsuchen des speichernden Lymphknotens und untersuchen dessen durch den Pathologen erwogen werden, ob man eine Lymphadenektomie anstreben muss oder es bei einer Sentinel LK-Biopsie belassen kann. (23,28,28)

2.1.5.3 Adjuvante medikamentöse Therapie

Das Mammakarzinom bildet früh kleine Absiedelungen im Körper (Mikrometastasen). Um die Überlebensraten nach Operation zu verbessern bedient man sich einiger adjuvanter Therapiestrategien.

Für die adjuvante Therapie werden die Brustkrebs-Patientinnen nach den gängigen Prognosefaktoren in Risikogruppen eingeteilt.

Tabelle 5: Risikogruppen und Therapieempfehlungen (23,29)

Risikokategorie (St. Gallen 2007)	Menopausenstatus	Therapieempfehlung		
		endokrin empfindlich	fraglich empfindlich	nicht empfindlich
niedriges Risiko: N0 und alle weiteren Kriterien: pT≤2cm, G1, keine Lymph/Blutgefäßinvasion Her-2/neu negativ, ≥35 Jahre, ER/PR positiv	Prämenopause	TAM, keine oder GnRH	TAM, keine oder GnRH	-
	Postmenopause	TAM oder AI oder keine	TAM oder AI oder keine	-
mittleres Risiko: 1-3 LK und Her-2/neu neg und ER/PR positiv, ODER N0 und ein weiteres Kriterium: >2cm, G2-G3, Lymph/Blutgefäßinvasion, Her-2/neu positiv, ER/PR negativ, <35 Jahre	Prämenopause	CT > TAM ± GnRH oder TAM ± GnRH ± CT oder CT > AI + GnRH oder GnRH	CT > TAM ± GnRH oder TAM ± GnRH ± CT oder CT > AI + GnRH oder GnRH	CT
	Postmenopause	TAM oder AI oder CT > TAM oder CT > AI Wechsel nach 2-5 a von TAM auf AI	CT > AI oder CT > TAM oder CT Wechsel nach 2-5 a von TAM auf AI	
hohes Risiko: ≥4 LK ODER 1-3 LK und Her-2/neu positiv ODER 1-3 LK und ER/PR negativ	Prämenopause	CT > TAM oder CT > TAM ± GnRH oder CT > GnRH + AI	CT > TAM oder CT > TAM ± GnRH oder CT > AI + GnRH	CT
	Postmenopause	CT > TAM oder CT > AI Wechsel nach 2-5 a von TAM auf AI	CT > AI oder CT > TAM Wechsel nach 2-5 a von TAM auf AI	

2.1.5.3.1 Adjuvante Chemotherapie

Patientinnen, die in eine höhere Risikoklasse fallen und/oder deren Tumore endokrin unempfindlich sind, sind geeignete Kandidaten für eine adjuvante Chemotherapie. Weiters sollen sie keine Fernmetastasen aufweisen, da man sonst von einer palliativen Situation spricht.

Zur Chemotherapie bei Brustkrebs werden häufig Anthrazykline, Taxane und andere Therapeutika eingesetzt. Diese Wirkstoffe werden entweder als Monotherapie gegeben, oder, bei adjuvanter Indikation, häufiger in Kombination, als sogenannte Polychemotherapie

Die gängigsten Schemata sind das FEC Schema, das EC Schema und das CMF Schema(30)

2.1.5.3.2 Anti-Hormontherapie

Patientinnen die auf ihren Brustkrebszellen Hormonrezeptoren (ER/PR positiv) aufweisen, profitieren in der Regel von einer Anti-Hormon-Therapie. Da in so einem Fall davon ausgegangen werden kann, dass weibliche Hormone wie Wachstumsfaktoren auf den Tumor wirken.

Es gibt Unterschiede in der Anti-Hormontherapie in der Prämenopause und in der Postmenopause.

- Prämenopause: Verwendet werden Tamoxifen (TAM) und eine Form zur medikamentösen ovariellen Ablation: GnRH-Analoga (Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga) oder operativ, die Ovariectomie (permanent).
- Postmenopause: Zur Anwendung kommen TAM und Aromataseinhibitoren (AI)(31)

GnRH-Analoga ähneln chemisch dem, im Hypothalamus gebildeten Gonadotropin-releasing-Hormon und vermindern die Ausschüttung von Gonadotropinen.

Antiöstrogene wie z.B. Tamoxifen binden an die Östrogenrezeptoren in Tumorzellen.

Aromatase-Inhibitoren hemmen, wie der Name schon sagt, das Enzym Aromatase, wodurch die Bildung von Östrogen aus Vorstufen verhindert wird. (32)

Die häufigsten Nebenwirkungen dieser Therapie ähneln Wechseljahre-Symptomen und sind auf den Östrogenentzug zurückzuführen, jedoch gibt es auch schwerwiegende Nebenwirkungen wie zum Beispiel das Thromboserisiko oder Endometriumkarzinomrisiko bei Langzeiteinnahme von Tamoxifen.(33)

2.1.5.3.3 Immuntherapie mit Trastuzumab

(siehe Kapitel Trastuzumab)

2.1.5.4 Bestrahlung

Nach brusterhaltender Operation ist eine Bestrahlung sinnvoll um die Lokalrezidivrate zu vermindern, auch nach Mastektomie bei Tumoren die größer als fünf Zentimeter sind wird eine Bestrahlung empfohlen. Im palliativen Setting kommt die Radiatio bei Knochen- oder Gehirnmetastasen zum Einsatz. Je nachdem ob der Operation eine Chemotherapie folgt oder nicht kann mit der Strahlentherapie etwa nach vier bis sechs Wochen oder nach der Chemotherapie bzw. dazwischen geschaltet begonnen werden. Die Bestrahlung verläuft über fünf Wochen, oder in höherer Dosierung über drei Wochen. Die häufigste Nebenwirkung der äußeren Bestrahlung ist eine Sonnenbrand-ähnliche Hautveränderung. (34)

2.1.5.5 Metastasierte Mammakarzinome – palliative Therapie

Ziel dieser Therapie ist nicht die Heilung, sondern Lebensqualität zu gewährleisten.

Von einer Metastase muss das Lokalrezidiv unterschieden werden, welches kurativ behandelt werden soll.

Abhängig von Metastasenlokalisation, klinischem Beschwerdebild, der erwarteten Überlebensdauer und den Wünschen der Patientin wird nach einer möglichst zufriedenstellenden Therapie gesucht. Neben Chemotherapie und Herceptintherapie, die zu Anfang der Zulassung ausschließlich für metastasierte Karzinome zugelassen waren, ist im palliativen Setting die Therapie der Nebenwirkungen der fortgeschrittenen Tumorerkrankung und der zytotoxischen/statischen Therapeutika ganz wichtig. Beispiele dafür sind Schmerzmedikamente, Antiemetika oder Bisphosphonate. (35,36)

2.2 Her-2/neu Mechanismus

2.2.1 Die Her/EGFR/ErbB Familie

EGFR (epidermal growth factor receptor, auch ErbB1/HER1 genannt) gehört zusammen mit ErbB2/Her-2/neu, ErbB3/HER3 und ErbB4/HER4 zur ErbB Familie, die zu den Typ-1 Rezeptortyrosinkinasen zählt.

Diese Rezeptoren sind membranständig und bestehen aus drei Teilen, einer extrazellulären Liganden Bindungsstelle (außer Her-2/neu, für diesen ist kein Ligand bekannt), einem transmembranen lipophilen Segment, und einem intrazellulären Enzym, in diesem Fall einer Tyrosinkinase. (Her-3 hat jedoch keine funktionierende Tyrosinkinase) (37-39) Es gibt mehrere Liganden für die EGFR Familie; die wichtigsten sind EGF und TGF α (transforming growth factor α).

Ligandenbindung führt zur Dimerisation zwischen zwei gleichen oder zwei unterschiedlichen Rezeptoren aus der Familie, das aktiviert die Tyrosinkinase im Zellinneren.

Sie beginnt an sich selbst Tyrosinreste zu phosphorylieren und damit wiederum andere Signalproteine in der Zelle zu phosphorylieren, wodurch diese die Effekte des Liganden in die Zelle übermitteln. (39,40)

ErbB Rezeptoren werden in vielen Geweben exprimiert, wo sie sehr wichtig für das Zellwachstum, -überleben, die Differenzierung und Proliferation sind. Eine gesteigerte Aktivität von EGFR und Her-2/neu wird auch mit der Entstehung und Progression von Malignomen assoziiert.

Alle vier Rezeptoren findet man die gesamte Brustdrüsen-Entwicklung hindurch in der Brust, wobei EGFR eine Rolle im duktalem Wachstum und Her-2/neu und Her-4 in der lobulären und alveolären Differenzierung und der Laktation zu spielen scheinen. (39)

2.2.2 Liganden und Dimerisierung

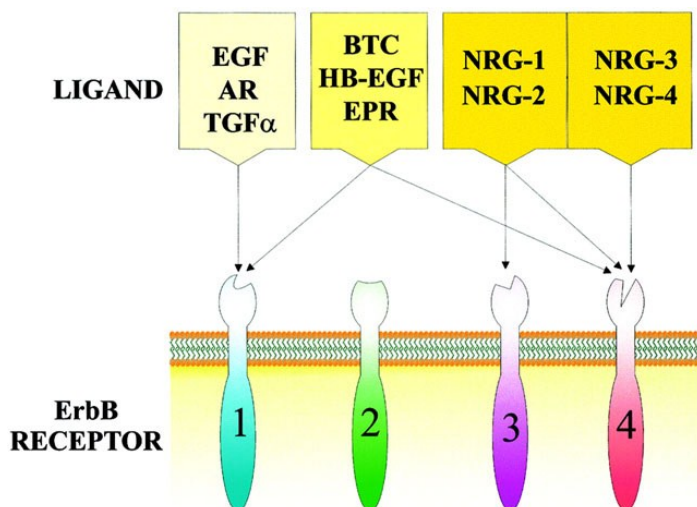
Die EGF-Rezeptoren sind Monomere, das Andocken eines Liganden an einen solchen Rezeptor fördert Konformationsänderung, so dass er mit einem anderen Rezeptor dimerisieren kann, was wiederum die Tyrosinkinaseaktivität im Inneren der Zelle steigert und so eine große Zahl an Signalwegen aktiviert. (41,42)

Jeder der EGF ähnlichen Liganden bindet an bestimmte Rezeptoren und führt damit zur Bildung bestimmter Homo- bzw. Heterodimere. Es gibt eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten der Rezeptorkomplexe. Es gibt sowohl große Überlappungen bei der Aktivierung der verschiedenen Signalwege, aber auch Rezeptorkomplex-spezifische Signalwege.(38)

ErbB Liganden wirken wie autokrine oder parakrine Wachstumsfaktoren; mit der Ausnahme von EGF, ist ihre Präsenz normalerweise verschiedenen Geweben oder Entwicklungsphasen vorenthalten.(39)

Bis heute ist noch kein Ligand für Her-2/neu bekannt, aber der Rezeptor scheint der Haupt-Dimerisierungspartner für EGFR, Her-3 und Her-4 zu sein. Heterodimere mit Her-2/neu haben eine hohe Ligandenaffinität, eine hohe Signalübertragungspotenz und Her-2/neu hat die Eigenschaft Liganden nicht so schnell dissoziieren zu lassen (38,43)

Abbildung 1: Bindungsspezifitäten der EGF-verwandten Wachstumsfaktoren (39)



2.2.3 Homodimere und Heterodimere

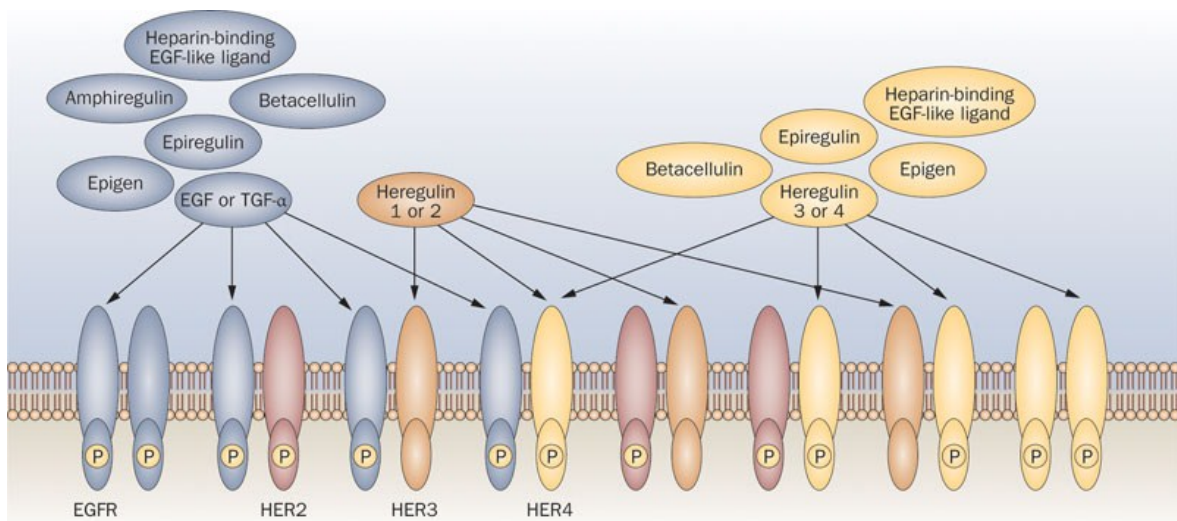
Die ErbB-Liganden binden an verschiedene Rezeptoren; für Her-2/neu, der als Korezeptor dient (43), ist kein Ligand bekannt. Am häufigsten sind Homodimere und Heterodimerisationen mit Her-2/neu. Man spricht den Heterodimeren eine stärkere Bindung zu, vor allem Her-2/neu soll die Internalisierung von EGFR und somit die Dissoziation des Rezeptorkomplexes verlangsamen, was sich positiv auf die Signalübertragungsdauer auswirkt.

Her-3 Homodimere leiten keine Signale weiter, da Her-3 eine verminderte Kinaseaktivität aufweist. (44)

Die extrazelluläre Komponente der Rezeptoren besteht aus Domäne I-IV. Bei einem inaktivierten Rezeptor bindet Domäne II an Domäne IV, der Bindungsarm an Domäne II kann also nicht mit einem anderen Rezeptor interagieren. Ein Ligand bindet an Domäne I oder III, es kommt zu Konformationsänderung und Domäne II kann mit seinem Bindungsarm eine Verbindung mit einem anderen Rezeptor eingehen. (45)

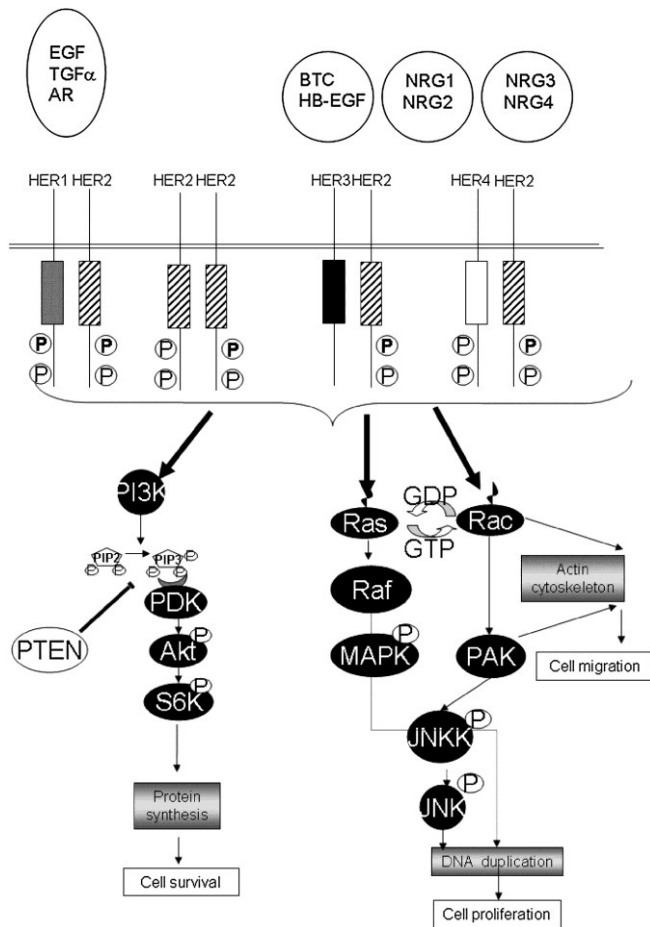
Auch Rezeptormutation oder Überexpression bewirkt Dimerisation der Rezeptoren, was zur Aktivierung führt.(46)

Abbildung 2: Her Dimere und Liganden (47)



2.2.4 Her-2/neu Downstream Pathways

Abbildung 3 : Signalübertragungswege nach HER-2/neu Aktivierung(48)



Die Liganden der HER Rezeptoren sind als Wachstumsfaktoren bekannt, aber sie führen nicht nur zu Zellproliferation sondern haben über komplexe Signalwege viele Funktionen, wie Schutz vor Apoptose, Neoangiogenese oder verstärkte Invasivität.

Her-2/neu Aktivierung führt über den rat sarcoma – mitogen activated protein kinase (RAS-MAPK) Weg zu Zellproliferation und verhindert Zelltod über den Phosphatidylinositol-3'-kinase (PI3K) Weg. (37)

2.2.5 Her-2/neu Überexpression

Eine Her-2/neu Überexpression ist durch eine HER-2/neu Genamplifikation verursacht. Andere Aktivierungsmechanismen sind selten, wie aktivierende Mutationen des Rezeptors selbst, oder durch die indirekte Aktivierung von Liganden.

Auch an Myocardiozyten sind die Her-2/neu Rezeptoren gering stärker exprimiert. was die gelegentlich auftretenden kardiogenen Nebenwirkungen erklären könnte.

Her-2/neu Überexpression kann zu maligner Transformation führen, auch ohne vermehrte Ligandenexpression, was darauf schließen lässt, dass der Rezeptor eine hohe Eigenaktivität hat, oft ist aber eine Mischung aus vermehrter Rezeptor und Ligandenexpression zu beobachten. (37) Es kommt außerdem zu vermehrter Proliferation und Neoangiogenese, Hemmung der Apoptose und zu einem erhöhten Metastasierungspotenzial. (23) Der Rezeptor kann Homodimere und Heterodimere formen. (23,42,45)

2.3 Trastuzumab

Her-2/neu Überexpression zeigt sich in vielen Malignomen, am häufigsten in Mammakarzinomen. In ca. 15-20% der Mammakarzinome kann man eine Amplifikation mit Überexpression des Rezeptors nachweisen.

Seit einigen Jahren wird ausgiebig an Anti-Her-2/neu Therapien auf Rezeptorebene geforscht und es gibt mittlerweile mehrere Ansatzpunkte für eine gezielte Therapie. Zwei Strategien der Therapie sind entweder Antikörper gegen die extrazelluläre Komponente der Rezeptoren oder Medikamente die die Tyrosinkinase-Aktivität beeinträchtigen. (45)

Diese Arbeit beschäftigt sich hauptsächlich mit der Therapie mit Trastuzumab und Lapatinib bei Mammakarzinomen, da es im Untersuchungszeitraum nur diese anti-HER-2/neu Therapien gab.

Herceptin® (Trastuzumab) war der erste Her-2 Inhibitor zur Therapie von Her-2/neu positiven Mammakarzinomen, er wurde erstmals 1998 freigegeben. Unter dem Namen Herceptin wurde er als Monotherapie und in Verbindung mit einer Chemotherapie zur Behandlung von Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinomen zugelassen.

Trastuzumab ist aus einem Mausantikörper entstanden, der gentechnisch verändert und damit teilweise humanisiert wurde (die Endung –umab bedeutet: humanisierter AK). Er hat keine Allergenisierungseigenschaften mehr und ist zytotoxischer als das Ursprungsprodukt.(23)

2.3.1 Her-2/neu Nachweis

Patientinnen die eine Überexpression des Her-2/neu Rezeptors zeigen werden mit Trastuzumab therapiert. Um diese Patientinnen zu identifizieren, wird eine Untersuchung

des Mammakarzinomgewebes mit Immunhistochemie und/oder Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) durchgeführt.

Immunhistochemie (IHC): IHC weist die Her-2/neu Überexpression an der Zellmembran nach. Ein dünner Gewebeschnitt wird mit einem HER-2/neu Antikörper inkubiert, darauf folgt eine Antigen-Antikörper Reaktion die mittels Farbreaktion (Sekundärantikörper und Chromogen) sichtbar gemacht wird. Je nach Intensität unterscheidet man:

- Score 0 = keine Reaktion, , HER-2/neu negativ
- Score 1+ = schwache Reaktion, HER-2/neu negativ
- Score 2+ = mäßig starke Reaktion, fraglich HER-2/neu positiv (genetische Untersuchung zur weiteren Abklärung – FISH)
- Score 3+ = starke Reaktion, , HER-2/neu positiv

Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) und andere ISH

FISH weist die Genamplifikation nach, nicht jedoch die wirkliche Anzahl an Rezeptoren die an der Zellmembran exprimiert werden. In klinischen Studien hat sich jedoch herausgestellt, dass FISH bessere Aussagen über die Ansprechrate auf Trastuzumab liefern kann. Die Patientinnen, die Her-2/neu ohne Genamplifikation überexprimieren sprechen weniger wahrscheinlich auf eine Therapie mit Trastuzumab an, werden aber von IHC erkannt. Score 0 und 1+ Reaktion bei IHC bedeutet keine Therapieindikation mit Trastuzumab, bei 2+ wird abhängig vom FISH Ergebnis therapiert und bei Score 3+ wird therapiert. (23,49)

2.3.2 Immuntherapie mit Trastuzumab

Viele internationale Studien konnten die Wirkung einer adjuvant eingesetzten Trastuzumabtherapie bestätigen. Die europäische Zulassung für den adjuvanten Einsatz beruht vor allem auf der HERA Studie (**H**erceptin adjuvant), eine dreiarmlige internationale randomisierte Studie mit 5090 Teilnehmerinnen aus insgesamt 39 Ländern. Verglichen wurde eine Kontrollgruppe ohne Antikörper mit einer ein- oder zwei-jährigen Trastuzumab-Gabe. Es konnten statistisch signifikante Verbesserungen sowohl im krankheitsfreien Überleben als auch im relativen Sterberisiko bei den Patientinnen die Trastuzumab für ein Jahr erhielten gezeigt werden. (49,50)

Indikation: Trastuzumab wird sowohl adjuvant bei einem Brustkrebs in frühem Stadium als auch bei metastasiertem Brustkrebs eingesetzt. Adjuvant ist die Empfehlung Trastuzumab ein Jahr lang zu geben und im metastasiertem Fall bis zur Tumorprogression.

Dosierung: Es wird intravenös verabreicht meist über dreißig bis neunzig Minuten und nie als Bolus. Es gibt eine Initialdosis die 4mg/kg Körpergewicht (KG) beträgt.

Wenn es mit einer Chemotherapie gekoppelt gegeben wird dann wöchentlich mit 2 mg/kg KG und danach alle drei Wochen in einer etwas stärkeren mit 6 mg/kg KG Dosierung.

Läuft keine Chemotherapie nebenher, dann beträgt die Startdosis 8 mg/kg KG und dann wieder 6 mg/kg KG alle drei Wochen.

Nebenwirkungen: Häufig treten auf Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Infektionen, Kopfweg und typische Infusionsreaktionen. Seltener aber gefürchtet sind die Verminderung der linksventrikulären Auswurfsfraktion (LVEF), Herzinsuffizienzsymptome, Hypertension und andere cardiale Symptome. Es wird daher empfohlen die Patientinnen regelmäßig kardial untersuchen zu lassen, da eine starke irreversible Abnahme der LVEF zum Abbruch der Herceptintherapie führen muss, sie gleichzeitige Gabe einer Anthrazyklin-Chemotherapie ist auf Grund des kumulativen kardiotoxischen Risikos zu vermeiden und auch nach einer Anthrazyklintherapie ist Vorsicht geboten. (51)

Weiters sind bei Schwangeren Oligohydramnien aufgetreten, was fetale Fehlbildungen zur Folge haben kann, Gebärfähige Patientinnen müssen darum unbedingt auf eine suffiziente Kontrazeption aufmerksam gemacht werden.

2.3.3 Wirkungsweise von Trastuzumab/ Herceptin

Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper der seinen Angriffspunkt an der extrazellulären Domäne 4 des Her-2/neu-Rezeptors hat.

Zellen die mit Trastuzumab reagieren gehen in der G1-Phase in Zellarrest, aber die Wirkungsweise von Trastuzumab ist noch nicht bis ins Detail bekannt.

Es gibt mehrere Gründe warum der Her-2/neu Rezeptor gut geeignet ist als Therapieangriffspunkt.

Zum einen wird er in Tumorzellen mit Überexpression zu einem Vielfachen mehr exprimiert als in normalem erwachsenem Gewebe, wodurch das weniger sensitiv auf die Wirkung von Anti-Her-2/neu Therapien reagiert.

Ist der Her-2/neu Rezeptor in Primärtumoren vermehrt, so findet sich auch eine Überexpression bei dessen Metastasen. Und Her-2/neu Level korrelieren stark mit der Karzinogenese. Es gibt auch Arbeiten, die zeigen, dass in Fernmetastasen eine HER-2/neu Überexpression erstmalig auftreten kann. (48) (52)

Der monoklonale Antikörper wirkt spezifisch auf Her-2/neu überexprimierende Tumorzellen, er reagiert mit sich teilenden und ruhenden Zellen.(23)

Trastuzumab verwendet eine Reihe von Mechanismen um eine wachstumshemmende Wirkung zu erzielen, von denen manche nicht bewiesen sind. Das Immunsystem wird aktiviert, die Her-2/neu Rezeptoren werden downreguliert und vermehrt endozytotisch zerstört und die Signaltransduktion wird blockiert.(23,53)

ADCC (antibody dependant cellular cytotoxicity): Studien mit Ratten haben gezeigt dass Antikörper wie auch Trastuzumab, wenn sie an eine Zelle gebunden sind, Immunzellen dazu bringen diese Zellen zu zerstören. (54)

Weiters wirkt Trastuzumab der Angiogenese entgegen, einerseits durch Inhibierung von proangiogenetischen Faktoren und andererseits durch Anlockung antiangiogenetischer Faktoren. (48)

Trastuzumab wird nachgesagt den PI3K Signalweg zu blockieren, Gründe dafür könnten die Trastuzumab initialisierte Internalisierung und der Abbau des Rezeptors sein, es wird jedoch diskutiert ob Trastuzumab wirklich zur Downregulation und den folgenden Abbau des Rezeptors führt.

Nagata et al. hat einen anderen Weg gezeigt über den Trastuzumab den PI3K Weg blockiert, es aktiviert PTEN (phosphatase and tensin homolog), was PI3K entgegen wirkt und so Akt (Proteinkinase B) Aktivierung verhindert dies führt am Ende zu Proliferationsarrest und Apoptose.(55)

Trastuzumab wirkt also nicht nur zytostatisch sondern auch zytotoxisch.

Viele Studien zeigen, dass der Rückgang von der extrazellulären Her-2/neu Domäne im Serum während der Trastuzumab Therapie stark mit dem Tumoransprechen korreliert und das Progressions-freie Überleben verbessert. (56)

2.3.4 Resistenzentwicklung

Es gibt viele Theorien zur Frage, warum Zellen von Anfang an resistent gegen Trastuzumab sind oder manche resistent werden, wie das in bis zu 70% der Patientinnen der Fall ist. Ganz geklärt ist das Phänomen jedenfalls nicht.

Die Mechanismen der Resistenzentwicklung beruhen einerseits auf der Mutation der Zielzelle selbst, wie auch auf anderen Angriffspunkten von Trastuzumab.

Trastuzumab erkennt ein Epitop von HER-2/neu; bindet es, ist der Rezeptor quasi inaktiv.

Ein Weg zu Resistenz ist die Mutation der juxtamembranären Region mit dem Bindungsepitop für Trastuzumab, sodass dieses nicht mehr binden kann, Anido et al. haben diesen trunkierten Rezeptor p95HER2 benannt (57). Aber auch andere veränderte HER-2/neu Rezeptorvarianten wurden beschrieben, die resistent gegen Trastuzumab sind, aber noch nie in Brustkrebsmaterial nachgewiesen wurden; eine Theorie besagt, dass diese Mutationen erst unter Her2-Inhibitoren auftreten.(58)

Eine andere Möglichkeit ist, durch vermehrte Heterodimerisierung mit den anderen Rezeptoren der HER Familie die Inaktivierung durch Trastuzumab und Lapatinib zu umgehen. Es wurde sogar die Möglichkeit der Trimerisierung mit dem Insulin-like-growth-factor1-receptor und HER2 und HER3 beschrieben, welche den PI3K-Akt Signalweg stark aktivieren können. (59,60)

2004 haben Nagata et al. die Signifikanz des Verlusts der PTEN Expression beschrieben. PTEN Mutationen die zum Funktionsverlust führen finden sich in 20-25% der Brustkrebs Patientinnen. In Mausversuchen wurde gezeigt dass der Verlust zu Resistenzentwicklung gegenüber Trastuzumab führt. Durch den PTEN Verlust kommt es nämlich zur Aktivierung des PI3K/Akt Signalwegs; es wurden auch Aktivierende Mutationen in diesem Signalweg beschrieben; es wird diskutiert ob PI3K-Inhibitoren diese Resistenzentwicklung wieder rückgängig machen können.(55,61)

Diese Mechanismen haben alle mit der Biologie der Tumorzelle zu tun, aber auch Faktoren rund um die Patientinnen können die Resistenzentwicklung beeinflussen.

Trastuzumab induziert zum Beispiel die ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity) Reaktion und diese ist sehr stark vom Immunsystem des „Wirts“ abhängig.(62)

2.3.5 Aktueller und zukünftiger Einsatzbereich von Herceptin und neue Medikamente

1990 kreierte Genentech Herceptin. Seit 2000 ist Herceptin zur Therapie für das metastasierte Her-2/neu positive Mammakarzinom in der EU zugelassen, 2006 wurde es zur adjuvanten Therapie zugelassen.(63)

Schon 2005 konnte in einer Studie von Buzdar AU et al. die Effektivität im Hinblick auf die pCR eines neoadjuvanten Einsatzes von Herceptin in Verbindung mit einer Chemotherapie gezeigt werden.(64)

Ein Nachteil dieser Arbeit, ist dass das Patientenkollektiv Herceptin in sehr unterschiedlicher Art und Länge erhalten hat, da zu der Zeit erst die heute gängigen Einsatzschemen entstanden.

Aufgrund der Resistenzen die unter Trastuzumab (Herceptin ®) auftreten können und da Herceptin nur bei einem Teil der Patientinnen primär wirkt, wurden neue Medikamente entwickelt.

Ein Beispiel ist Lapatinib (Tyverb ®), ein Tyrosinkinaseinhibitor der intrazellulär den Her-2/neu und den EGFR (HER-1) Rezeptor blockiert. 2007 wurde es zur Therapie in Verbindung mit einer Chemotherapie nach unter anderem einer Therapie mit Trastuzumab für metastasierte Brustkrebspatientinnen eingeführt.(65)

Studien von 2012 verglichen den Nutzen von neoadjuvant verabreichten Herceptin und Tyverb, oder diese beiden Medikamente in Kombination, in Verbindung mit einer Chemotherapie(66,67). In der NeoALTTO Studie zeigte eine neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab, Lapatinib und einer Chemotherapie eine höhere pCR als die beiden Medikamente alleine mit einer Chemotherapie (66). Es gibt jedoch noch keine Daten zum Gesamtüberleben der therapierten Patientinnen und Lapatinib ist noch nicht für den neoadjuvanten Einsatz zugelassen.(68)

Auch Pertuzumab (Perjeta ®) das extrazellulär HER-2/neu so blockiert dass es keine Dimere bilden kann, ist vielversprechend. 2012 wurde es zur Behandlung von metastasiertem Her-2/neu positivem Brustkrebs zugelassen.(69,70) Die NeoSphere Studie verglich Trastuzumab plus Pertuzumab und einer Chemotherapie mit Kontrollgruppen und konnte in dieser Kombination die höchste pCR nachweisen.(71)

Ein weiteres neues Medikament ist Trastuzumab Emtansine, TDM-1 (Kadcyla ®), es handelt sich hierbei um ein Konjugat aus einem Antikörper und einer zytotoxischen Substanz, die speziell an HER-2/neu überexprimierende Zellen ankoppeln.

Aufgrund der erfolgreichen EMILIA Studie wurde es Ende 2013 von Genentech für die Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, welche vorausgehend Herceptin als Therapie erhielten, zugelassen. (72,73)

Es wird auch an der Kombination von Trastuzumab mit anderen Inhibitoren der Signalwege geforscht, wie zum Beispiel Inhibitoren im PI3K/Akt Signalweg, jedoch sind die Nebenwirkungen hoch und der Nutzen noch nicht zufriedenstellend (74).

Weiters kombiniert man Antiangiogenese-Faktoren wie Bevacizumab, die die Bildung neuer Blutgefäße verhindern sollen, um so den Tumor am Wachstum zu hindern. (48,75)

3 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist, aus allen erhobenen Parametern die herauszufiltern, welche das Outcome der Her-2/neu positiven Patientinnen beeinflussen. Dazu wurden Alter, Menopausenstatus, Körpergewicht, Größe, BMI, Hypertonus, Diabetes mellitus, betroffene Seite, Quadrant, die Operationsart der Brust und der Axilla, Tumortyp, Tumorgrad, Tumorgröße, pT, pN, M, UICC Stadium, Hormonrezeptorstatus, Metastasen, Lokalrezidiv, neoadjuvante, adjuvante und palliative Chemotherapie, Radiatio, Anti-hormontherapie, Herceptintherapie, Osteoporose und Therapie erhoben.

4 Material und Methoden

Diese Arbeit beschäftigt sich mit 93 Mamma-Karzinom Patientinnen mit HER-2 positivem Karzinom, welche in den Jahren 2000 bis 2007 von der Univ.Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des LKH-Univ. Klinikum Graz geführt wurden. Einschlusskriterium ist die Bestätigung einer Her-2 Positivität in diesem Zeitraum. Teilweise handelt es sich um Erstdiagnosen nach Primäroperationen, aber auch um Nachtestungen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Universität Graz unter der Antragsnummer 244966 ex 11/12 bewilligt.

Ausschlusskriterien sind: Ein Carcinoma in situ, die Betreuung der Patientin an einer anderen Institution, wodurch kein Follow up erhoben werden konnte und Patientinnen mit bilateralem Mammakarzinom.

Parameter die erhoben wurden beinhalten physische Daten, Daten zur Operation, Tumordaten, Therapiedaten, Rezidivdaten und das Sterbedatum falls zutreffend. Die TNM Daten wurde in das Schema von 2009 überführt.

4.1 Patientinnen

Die ursprüngliche Patientinnengruppe umfasste 115 Patientinnen, die im Zeitraum 2000 bis 2007 vom Pathologieinstitut der Medizinischen Universität Graz als HER-2/neu positiv befundet wurden. Teils handelte es sich um Primäroperationsbefunde und teils auch um Nachbefundungen. Die mediane Follow-up Zeit beträgt 88,13 Monate.

Auf Grund der Ausschlusskriterien sind zur statistischen Auswertung 93

Patientinnendatensätze übrig geblieben. 18 Personen mussten ausgeschlossen werden, da sie nicht an einem invasiven Karzinom erkrankt sind, sondern an einem Carcinoma in situ.

4 Patientinnen wurden extern weiterbetreut. Die Datensammlung erfolgte in MS Excel in anonymisierter Form, die weitere statistische Aufarbeitung wurde in SPSS 20.0 durchgeführt.

4.2 Parameter und Datentabelle

Die Daten wurden aus Papierakten der Nachsorge der Grazer Gynäkologie, teilweise aus dem Nachsorgezimmer und teilweise aus den Archiven im Keller erarbeitet, die Befunde der Pathologie im AuraWeb nachkontrolliert und für die Datenbank vervollständigt.

Nachfolgend werden alle, für diese Arbeit relevanten, erhobenen Parameter beschrieben:

Alter (Zeitpunkt Erstdiagnose):

Erhebung: Das Alter bei Erstdiagnose ließ sich sehr einfach mit Excel berechnen, da das Geburtsdatum bekannt war und auch das Datum der Erstdiagnose, welches das Datum einer eventuellen Stanzbiopsie war oder das Datum der Operation, bei der das Karzinom diagnostiziert wurde.

Relevanz: Es soll geprüft werden, ob das Alter Einfluss auf das DFS unter Trastuzumab hat.

Menopausenstatus:

Erhebung: Mit dem Parameter Menopause, ist der Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gemeint, schwierig war es jene Patientinnen einzuteilen welche hysterektomiert wurden, oder eine Anamnese fehlte. Die Patientinnen mit vorangegangener Adnexektomie, wurden als postmenopausal gewertet und falls eine Anamnese fehlte wurde das 52. LJ als Grenze zur Postmenopause angenommen.

Relevanz: Besonders bei Hormonrezeptor-positiven Karzinomen ist der Menopausenstatus von Interesse, da er unter anderem das therapeutische Vorgehen beeinflusst. Für die Frage,

ob es einen Zusammenhang zwischen Menopausenstatus, Hormonrezeptor-positivität oder Negativität und Trastuzumab Ansprechen (DFS und OS) gibt, ist der Parameter außerdem von Bedeutung.

Körpergewicht, Körpergröße und BMI:

Erhebung: Das Körpergewicht und die Körpergröße wurden entweder aus dem physikalischen Status des Aufnahmebefundes zur Operation oder zur Stanzbiopsie der jeweiligen Patientin, oder aus dem ersten Chemotherapie-protokoll, oder aus einem Befund der zeitlich zwischen diesen Ereignissen lag, entnommen.

Bei elf Patientinnen stellte es sich als unmöglich heraus Gewicht, Größe oder beides für den relevanten Zeitpunkt in Erfahrung zu bringen.

Der BMI wurde in Kategorien eingeteilt: Ein BMI unter 18,5 wurde als Untergewicht bezeichnet, 18,6-25 als Normalgewicht, 25,1-30 als Übergewicht, und alles über 30,1 als Adipositas.

Relevanz: Von Interesse ist vor allem der Zusammenhang zwischen BMI und Erstdiagnosealter, pT und pN mit der Ansprechrate auf Trastuzumab .

Diabetes mellitus und Hypertonie:

Erhebung: Diese Daten wurden aus allen wichtigen Diagnosen der Patientinnen entnommen, welche man im Medocs ganz bequem nachlesen kann. Es wurden nur für sehr wenige Patientinnen die Diagnose Hypertonie oder DM erfasst, ein limitierender Faktor könnte sein, dass nicht bei jeder Patientin diese beiden Diagnosen im Punkt „wichtige Diagnosen“ vermerkt waren, da bei Beobachtung der Gewichtsangaben höhere Hypertonie oder Diabetes Vorkommen vermutet werden könnten.

Relevanz: Interessant ist, ob diese beiden sehr häufigen Erkrankungen einen Einfluss auf das Ansprechen auf die Herceptintherapie nehmen, oder ob man einen Einfluss auf das DFS und OS erkennen kann.

Betroffene Seite und Quadrant:

Erhebung: Die betroffene Seite ist die pathologisch verifizierte, befallene Seite.

Als Quadrant wurde der notiert, welcher in der letzten Mammographie als verdächtig angenommen wurde und welcher gestanzt oder operiert wurde.

Relevanz: Von Interesse ist die Korrelation zwischen Seite, Quadrant und dem Ansprechen auf Trastuzumab.

**Datum der Biopsie(Zeitpunkt Diagnose), Art der Materialgewinnung, H-Nummer (Biopsie)
/Befundnummer:**

Erhebung: Aus dem AuraWeb (Befundinformationssystem) wurde die Information entnommen, ob es sich bei der Materialgewinnung zur Diagnose um eine Stanzbiopsie oder eine Operation handelte, weil als Erstdiagnosezeitpunkt der erste histo-pathologische Befund galt, welcher die Diagnose eines invasiven Karzinoms verifizierte.

Relevanz: Um Aussagen über die Unterschiede im Gesamtüberleben und anderen Zeitparametern zwischen Patientinnen treffen zu können, muss das Datum der Erstdiagnose definiert sein.

Datum Operation, Operationsart der Brust, Operationsart der Axilla:

Erhebung: Das Operationsdatum und die Art der Operation wurde aus dem OP-Bericht entnommen.

Relevanz: Das operative Vorgehen ist mit der nachfolgenden Therapie in Bezug auf Auftreten eines Lokalrezidivs oder von Metastasen interessant und auch bezüglich des Einflusses auf das DFS und OS in Verbindung mit einer Herceptintherapie.

Tumortyp Histologie (OP Präparat), Tumorgrad (OP Präparat), Tumorgröße in mm, pT, pN, M und UICC Stadium:

Erhebung: Die Informationen über das operative Geschehen in der Axilla und über eventuelle Lymphknotenmetastasen wurden dem OP-Bericht und dem zugehörigen Schnellschnittbefund der Pathologie entnommen. Der Parameter Tumortyp teilt sich für die Auswertung in die Kategorien lobulär, duktal, gemischt und andere ein. Die Variablen pT und pN wurden einerseits genau erhoben und andererseits zusammengefasst, genauso wie der Parameter UICC Stadium bei Erstdiagnose, als Beispiel pT 1a und 1b gehören zur T-Parameter Kategorie 1. Außerdem wurde die Tumorgröße in 3 Kategorien aufgeteilt, in klein (0-4,9 mm), mittel (5-20mm) und groß (>20mm).

Der Parameter M beschreibt, ob zu Diagnosezeitpunkt bereits eine Fernmetastasierung vorliegt oder nicht.

Relevanz: Um die Patientinnen in Stadien einteilen zu können und sie dementsprechend vergleichen zu können sind diese Informationen von Bedeutung. Weiters ist das Tumorstadium im Hinblick auf Ansprechen auf eine Herceptintherapie und den Einfluss auf das DFS und OS relevant.

HER2 Immunhistochemie und FISH

Erhebung: Die Daten stammen aus den Pathologie-Befunden der OP-Präparate.

Relevanz: Eingeschlossen wurden nur Patientinnen mit HER2 3+ positiven Mammakarzinomen, oder Patientinnen, bei denen die FISH Untersuchung eine Amplifikation des HER-2-Gens zeigte.

Hormonrezeptorstatus:

Erhebung: Dabei wurde der ER und PR Remmele-Score erhoben und der Prozentsatz der positiven Tumorzellen, welche Hormonrezeptoren exprimieren. Entnommen wurden die Informationen wieder aus dem AuraWeb von Pathologie-Befunden der OP-Präparate.

Relevanz: Da Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Karzinomen anders therapiert werden als Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativen Karzinomen, ist es sinnvoll diese Daten zu erheben und in die Vergleiche einfließen zu lassen. Für diese Arbeit ist vor allem interessant, ob Hormonrezeptor positive und negative Brustkrebs-Patientinnen anders auf Trastuzumab ansprechen.

Metastasen und Lokalrezidiv:

Erhebung: Die Krankengeschichten der gynäkologischen Nachsorge wurden herangezogen, um das follow-up zu erheben. Die erste Fernmetastasenlokalisation wurde einerseits sehr genau dokumentiert, für weitere Auswertungen aber auch in Gruppen zusammengefasst.

Tabelle 6: Fernmetastasen

Lokalisation Erstmetastase	Kategorien
0: keine Metastase	0: keine Metastase
1: Knochen	1: ossär
2: Lunge	2: viszeral
3: Leber	3: Weichteile
4: Weichteile	4: Gehirn
5: Gehirn	
6: Peritonealraum	
7: Pankreas	

Relevanz: Das Auftreten eines dieser Ereignisse beeinflusst die angestrebte Therapie maßgeblich, meist wird erneut mit einer aggressiven Chemotherapie begonnen. Es macht auch einen Unterschied, wo die Metastase lokalisiert ist.

Entscheidend ist, ob Trastuzumab nach der Erstiagnose ohne vorhandene Fernmetastase(-n) verabreicht wurde (adjuvant) oder nach dem Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase gegeben wurde (palliativ). Trastuzumab-untherapierte Patientinnen sollten mit Trastuzumab adjuvant therapierten Patientinnen bezüglich des Auftretens neuer Fernmetastasen verglichen werden und die Unterschiede im Gesamtüberleben sind auch von Interesse.

Neoadjuvante Therapie, adjuvante Chemotherapie, Hormontherapie, Radiatio

Erhebung: Eine große Schwierigkeit bestand darin, die multiplen Therapien der Patientinnen anschaulich und nachvollziehbar darzustellen.

Für die Chemotherapien wurde der Zeitraum und die Zyklen aus den jeweiligen Chemotherapie-Protokollen der Patientinnen entnommen und die Therapeutika in Gruppen eingeteilt, damit die Daten übersichtlicher werden.

Tabelle 7 : Gruppierung der Chemotherapie Arten

Chemotherapie

- 0: Keine CTX
 - 1: Gruppe der Taxane
 - 2: Gruppe der Anthrazykline
 - 3: Andere
-

Gleiches wurde mit den Medikamenten für die Hormonersatztherapie vorgegangen. Die Wirkstoffgruppen wurden zusammengefasst.

Tabelle 8: Gruppierung der Hormontherapie Arten

Substanzgruppe (Medikamentenname)

- 0: keine Hormontherapie
 - 1: Tamoxifen, Nolvadex, Ebefen
 - 2: Femara, Arimidex, Aromasin
 - 3: Faslodex
 - 4: Fareston
 - 5: Enantone, Decapeptyl, Zoladex
 - 6: 1+5
 - 7: 2+5
 - 8: 3+5
-

Den Zeitraum der Bestrahlung der Restbrust, sowie eine allfällige Rezidivbestrahlung oder Metastasenbestrahlung wurde aus Befunden der Universitätsklinik für Radioonkologie erhoben.

Unter dem Punkt „neoadjuvante Therapie“ wurden alle Therapien vor der Erstoperation notiert und auch palliative Ansätze bei den Patientinnen, wo keine Operation geplant war.

Relevanz: Die Unterschiede in der Therapie sind sehr wichtig, wenn man das OS oder das DFS der Trastuzumab-therapierten Patientinnen mit den untherapierten vergleichen möchte.

Herceptintherapie:

Erhebung: Erhoben wurde aus den Krankengeschichten ob eine Therapie stattgefunden hat, die Dauer und der Zeitraum.

Relevanz: Interessiert hat vor allem ob die unterschiedliche Therapiedauer in diesem Patientinnenkollektiv einen großen Einfluss auf OS und DFS in Hinblick auf die verschiedenen Tumorstadien hat, weiters ob der Zeitpunkt der Therapie, also ob sie adjuvant oder palliativ stattgefunden hat, einen relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

Osteoporose und Therapie:

Erhebung: Entnommen wurden diese Daten wieder aus den Arztbriefen der gynäkologischen Nachsorge, wobei unterschieden wurde ob die Patientinnen eine Therapie gegen Osteoporose oder Knochenmetastasen bekommen, weil diese ähnlich sein kann.

Relevanz: Interessant ist ob das Auftreten von Knochenmetastasen unterschiedlich bei jenen Patientinnen mit primärer Osteoporosetherapie, also einer Therapie vor Auftreten von Knochenmetastasen, und jenen ohne ist. Weiters hat interessiert ob auch die Osteoporose-Therapie in irgendeiner Weise einen relevanten Einfluss auf das Ansprechen auf die Herceptintherapie hat.

Status DFS, Status OS (Datum last follow up, Sterbedatum), OS Monate:

Erhebung: Das Sterbedatum steht am Ende der Patientinnenakte des Verstorbenen, mit der Nachricht exitus letalis; als Datum des letzten follow ups ist das Datum des Befundes des letzten Besuches der Nachsorge-Ambulanz der Gynäkologie in Graz gemeint.

Der Status DFS und OS in Monaten kann mit Excel ganz einfach berechnet werden, in dem man das Erstdiagnosedatum kennt und das Datum des Todes, des letzten follow ups oder des 1. Events.

Relevanz: Diese Daten sind sehr wichtig weil die Hauptziele einer erfolgreichen Tumorthherapie das Verlängern des tumorfreien-Überlebens, das Verlängern des Gesamt-Überlebens oder das Heilen der Karzinomerkrankung sind.

4.3 Gruppeneinteilung

Es wurden insgesamt drei Haupt-Gruppen bestimmt. In der ersten Gruppe befinden sich die Herceptin -therapierten Patientinnen, welche Herceptin adjuvant erhielten, die zweite bilden Patientinnen, welche Herceptin palliativ erhielten und die dritte Gruppe umfasst die Patientinnen welche zwar als Her-2 Rezeptor positiv verifiziert wurden, jedoch nicht mit Herceptin therapiert worden sind

Tabelle 9: Gruppeneinteilung

A	Adjuvante Herceptintherapie
B	Palliative Herceptintherapie
C	Keine Herceptintherapie

5 Resultate

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Suche nach histopathologischen und klinischen Faktoren, die es ermöglichen die Wirkung von Trastuzumab besser einschätzen zu können. Dazu wurden histopathologische und klinische Parameter von den Patientinnen erhoben um durch statistische Tests signifikante Parameter herauszufiltern, welche einen Einfluss auf das OS (Gesamtüberleben) bzw. DFS (krankheitsfreies Überleben) haben.

5.1 Deskriptive Statistik

Die Kernfragen sind: Gibt es Unterschiede zwischen den Therapie-Gruppen in Bezug auf klinische, pathohistologische Fakten, oder die Art der Therapie; Welche Parameter nehmen signifikant Einfluss auf das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben; gibt es Parameter in der Herceptin therapierten Gruppe, die sich auf das OS und das DFS der Patientinnen auswirken?

Um die Unterschiede zwischen den Gruppen zu zeigen wurde ein Vergleich zwischen adjuvant Herceptin therapierten Patientinnen, palliativ Herceptin therapierten Patientinnen und untherapierten Patientinnen aufgestellt.

Die Auswertung erfolgte mittels SPSS 20, es wurden zu allen Parametern benutzerdefinierte Tabellen erstellt und wo deutliche Unterschiede ersichtlich waren, wurde der exakte Test nach Fisher zur Signifikanzprüfung herangezogen.

Bei den metrischen Variablen wurde um die Mittelwerte zu vergleichen der einfaktorielle ANOVA Test und bei nominal oder ordinal skalierten der exakte Test nach Fischer verwendet.

Um die Relevanz der Parameter in Hinblick auf die Gesamtüberlebenszeit und die Disease-free-survival Zeit zu prüfen, wurden Korrelationstabellen erstellt und anschließend Kaplan Meier Grafiken angefertigt und mit dem Log Rank Test, die Unterschiede auf statistische Signifikanz geprüft. Am Schluss wurden die statistisch signifikanten Parameter in einer multivariaten COX Regression auf Relevanz für das Überleben geprüft.

Tabelle 10: Trastuzumab Therapie Art im Patientinnenkollektiv

HER- positive Patientinnen und Art der Herceptin Therapie					
keine Herceptintherapie		palliative Herceptintherapie		adjuvante Herceptintherapie	
Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
48	51,6%	23	24,7%	22	23,7%

Ausgangspunkt ist, dass es ungefähr gleich viel Herceptin-therapierte, wovon die Hälfte palliativ, die andere Hälfte adjuvant therapiert wurde, wie untherapierte Patientinnen in dieser Studie gibt.

5.1.1 Patientinnencharakteristika

In der unten angeführten Tabelle sind die Parameter, welche zum Thema Patientencharakteristika gesammelt wurden, eingetragen. Notiert wurden das Alter der Patientinnen, das Gewicht, die Körpergröße, der daraus errechnete BMI, der Menopausenstatus, Diabetes mellitus und Hypertonie.

Tabelle 11 Patientinnencharakteristika - deskriptiv

		Art der Herceptin Therapie								
		keine Herceptintherapie			palliative Herceptintherapie			adjuvante Herceptintherapie		
		Mittelwert	Anzahl	%	Mittelwert	Anzahl	%	Mittelwert	Anzahl	%
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose		56,40 (Stabw: 13,65)			51,26 (Stabw. 13,56)			52,66 (Stabw: 12,08)		
Kg		70 (Stabw: 14,69 kg)			68 (Stabw 13,06 kg)			68 (Stabw: 16,26 kg)		
Größe		1,64 (Stabw: 0,051 m)			1,64 (Stabw. 0,0605 m)			1,63 (Stabw: 0,08 m)		
BMI	Untergewicht	2 4,8%			0 0,0%			0 0,0%		
	Normalgewicht	20 47,6%			15 65,2%			12 54,5%		
	Übergewicht	12 28,6%			2 8,7%			7 31,8%		
	Adipositas	8 19,0%			6 26,1%			3 13,6%		
Menopause	Prämenopause	14 29,2%			11 47,8%			7 31,8%		
	Perimenopause	2 4,2%			1 4,3%			3 13,6%		
	Postmenopause	32 66,7%			11 47,8%			12 54,5%		
DM	kein DM	43 89,6%			22 95,7%			21 95,5%		
	DM	5 10,4%			1 4,3%			1 4,5%		
Hypertonie	keine Hypertonie	37 77,1%			17 73,9%			18 81,8%		
	Hypertonie	11 22,9%			6 26,1%			4 18,2%		

Um die Unterschiede auf Signifikanz zu überprüfen, sind nachfolgend die statistischen Tests dazu angeführt.

Der einfaktorielle ANOVA Test zeigte für Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, Gewicht und Größe keine signifikanten Unterschiede in den Therapiegruppen.

Der exakte Test nach Fischer zeigte für Menopausenstatus, BMI, DM und Hypertonie keine signifikanten Unterschiede in den Therapiegruppen.

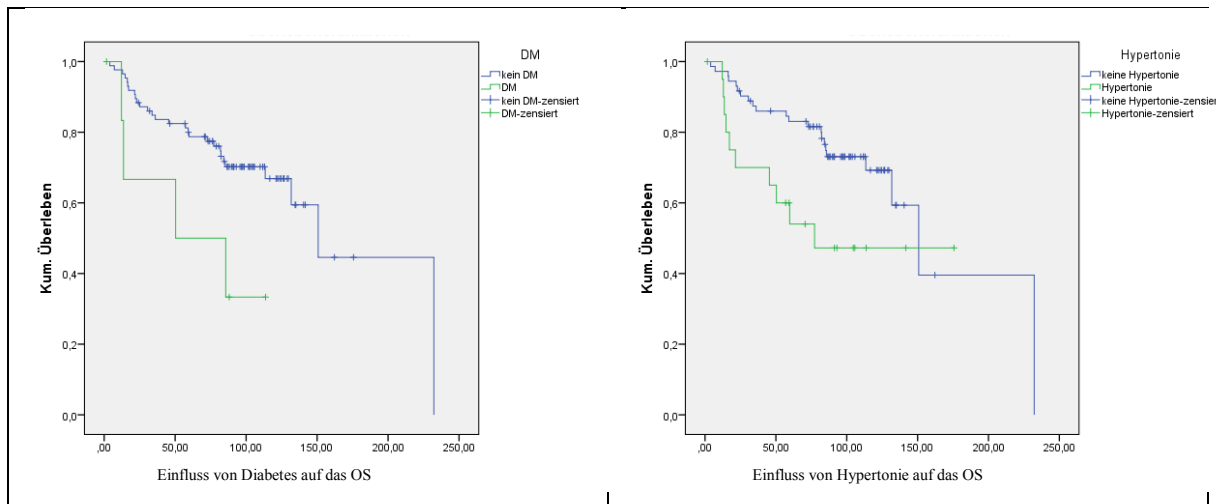
5.1.1.1 Kaplan Meier Überlebenskurven zu den Patientinnencharakteristika

Es wurden zu allen Parametern Kaplan Meier Kurven erstellt, nur die, die im Log Rank Test einen signifikanten Unterschied in der Überlebensfunktion zeigten, werden nachfolgend angeführt.

Auch der Log Rank Test zu den Kaplan Meier Überlebenskurven zeigte für das Alter ($p=0,059$), das Gewicht, den BMI, den Menopausenstatus und Hypertonie keinen signifikanten Unterschied.

Für Diabetes mellitus ($p=0,039$) und Hypertonie ($p=0,031$) zeigte sich der Log Rank Test als statistisch signifikant. Beide Erkrankungen wirkten sich negativ auf das OS aus.

Abbildung 4: statistisch signifikante Unterschiede in den Überlebensfunktionen für Patientencharakteristika



5.1.1.2 Kaplan Meier mit Patientendaten zu DFS

Der Log Rank Test zeigte für das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ($p=0,993$), den Menopausenstatus, kg, Größe, BMI, DM und Hypertonie keine statistisch signifikanten Unterschiede im krankheitsfreien Überleben.

5.1.2 Tumordaten

In der nachfolgenden Tabelle sind alle Parameter eingetragen, welche zum Thema Tumordaten gesammelt wurden. Erhoben wurden die betroffene Brustseite, der Quadrant, der Tumortyp und der Tumorgrad, die Tumorgröße, Daten zu TNM, dem UICC Tumorstadium und der Hormonrezeptorstatus.

Tabelle 12: Tumordaten - deskriptiv

		Art der Herceptin Therapie					
		keine Herceptintherapie		palliative Herceptintherapie		adjuvante Herceptintherapie	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Betroffene Seite	Links	20	41,7%	13	56,5%	8	36,4%
	Rechts	28	58,3%	10	43,5%	14	63,6%
Quadrant	Unbekannt	8	16,7%	4	17,4%	3	13,6%
	oben außen	22	45,8%	10	43,5%	10	45,5%
	oben innen	4	8,3%	1	4,3%	1	4,5%
	unten innen	2	4,2%	0	0,0%	2	9,1%
	unten außen	4	8,3%	3	13,0%	1	4,5%
	Zentrum	5	10,4%	1	4,3%	4	18,2%
	Multifokal	3	6,2%	4	17,4%	1	4,5%
Tumortyp	Lobulär	2	4,2%	0	0,0%	1	4,5%
	Duktal	40	83,3%	20	87,0%	18	81,8%
	Gemischt	2	4,2%	2	8,7%	3	13,6%
	Andere	3	6,2%	0	0,0%	0	0,0%
	Unbekannt	1	2,1%	1	4,3%	0	0,0%
Tumorgrad	Unbekannt	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Grad 1	1	2,1%	0	0,0%	0	0,0%
	Grad 2	18	37,5%	7	30,4%	4	18,2%
	Grad 3	29	60,4%	16	69,6%	18	81,8%
pT	1 mi bis 1c	30	65,2%	8	36,4%	13	59,1%
	2	10	21,7%	10	45,5%	8	36,4%
	3	2	4,3%	2	9,1%	0	0,0%
	4a bis 4d	4	8,7%	2	9,1%	1	4,5%

		Art der Herceptin Therapie					
		keine Herceptintherapie		palliative Herceptintherapie		adjuvante Herceptintherapie	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Lymphknotenmetastasen	LK befallen	18	37,5%	14	60,9%	15	68,2%
	LK nicht befallen	25	52,1%	7	30,4%	7	31,8%
	Unbekannt	5	10,4%	2	8,7%	0	0,0%
Anzahl befallene LN	0 LK pos.	25	52,08%	7	30,4%	7	31,8%
	1-3 LK pos.	14	29,16%	7	30,4%	10	45,4%
	>4 LK pos.	4	8,3%	7	30,4%	5	22,7%
	Unbekannt	5	10,41%	2	8,7%	0	0,0%
pN	0	25	52,1%	7	30,4%	7	31,8%
	1a bis 1c	17	35,4%	14	60,9%	15	68,2%
	2a bis 2b	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	3a bis 3c	1	2,1%	0	0,0%	0	0,0%
	Unbekannt	5	10,4%	2	8,7%	0	0,0%
Fernmetastasen	keine Fernmetastase zu Diagnosezeitpunkt	45	93,8%	20	87,0%	22	100,0%
	Fernmetastase zu Diagnosezeitpunkt	3	6,2%	3	13,0%	0	0,0%
Tumorgroße	Unbekannt	2	4,2%	3	13,0%	1	4,5%
	Klein (0-4,9mm)	3	6,2%	0	0,0%	1	4,5%
	Mittel (5-20mm)	26	54,2%	8	34,8%	11	50,0%
	Groß (>20mm)	17	35,4%	12	52,2%	9	40,9%
HRStatus	HR negativ	21	43,8%	10	43,5%	12	54,5%
	HR positiv	27	56,2%	13	56,5%	10	45,5%
UICC Stadium bei Diagnosestellung	Ia	23	47,9%	5	21,7%	5	22,7%
	Ib	0	0,0%	0	0,0%	1	4,5%
	IIa	7	14,6%	3	13,0%	6	27,3%
	IIb	6	12,5%	2	8,7%	5	22,7%
	IIIa	4	8,3%	5	21,7%	3	13,6%
	IIIb	2	4,2%	0	0,0%	0	0,0%
	IIIc	3	6,2%	4	17,4%	2	9,1%
	IV	3	6,2%	4	17,4%	0	0,0%
Unbekannt	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	

Der exakte Test nach Fischer zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen in den Parametern betroffene Seite, Quadrant, Tumortyp, Tumorgrad, pT, Lymphknotenmetastasen, Anzahl befallene LN, pN, Fernmetastasen, Tumorgroße, HR Status und UICC Stadium bei Diagnosestellung.

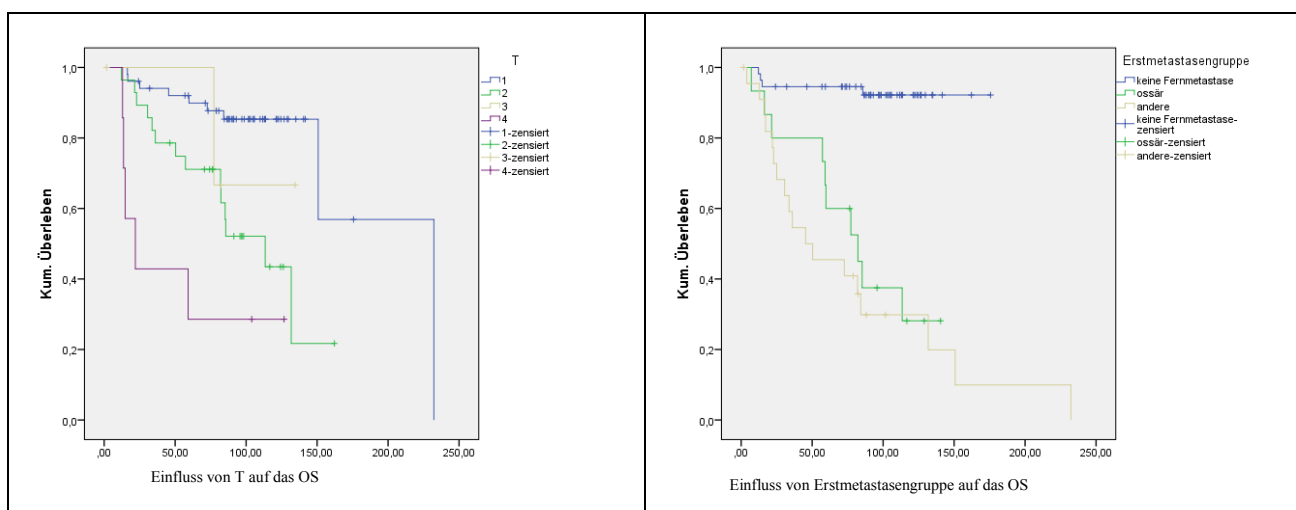
5.1.2.1 Kaplan Meier Überlebenskurven betreffend Tumordaten

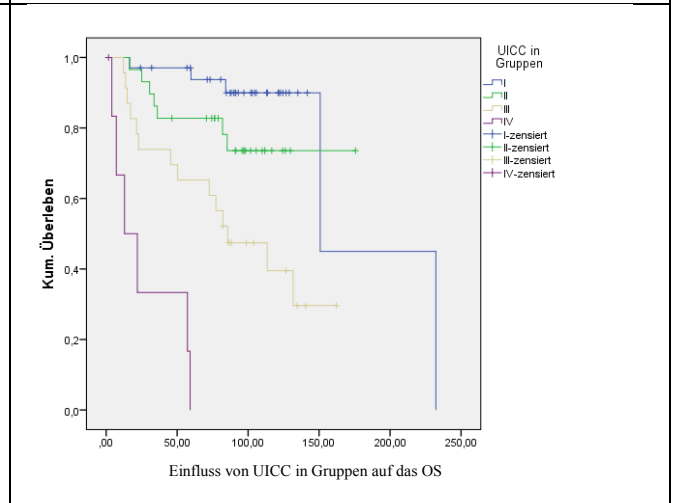
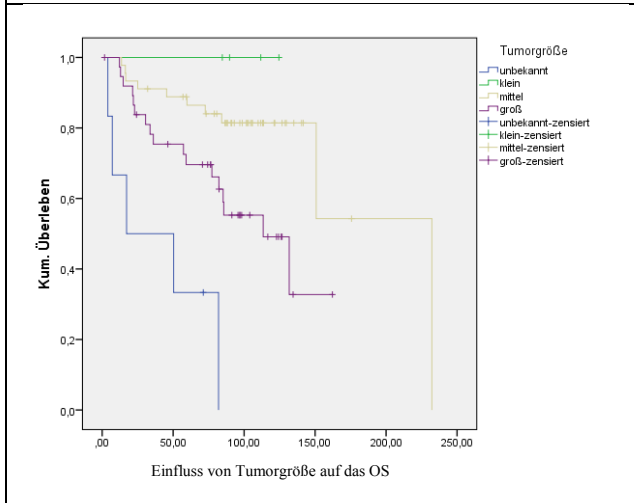
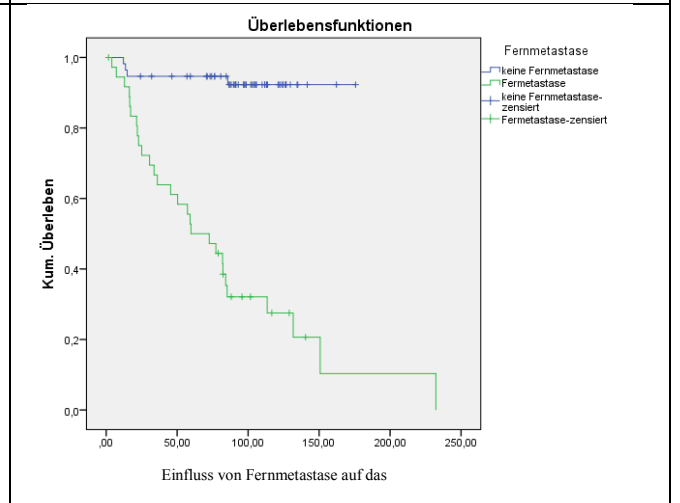
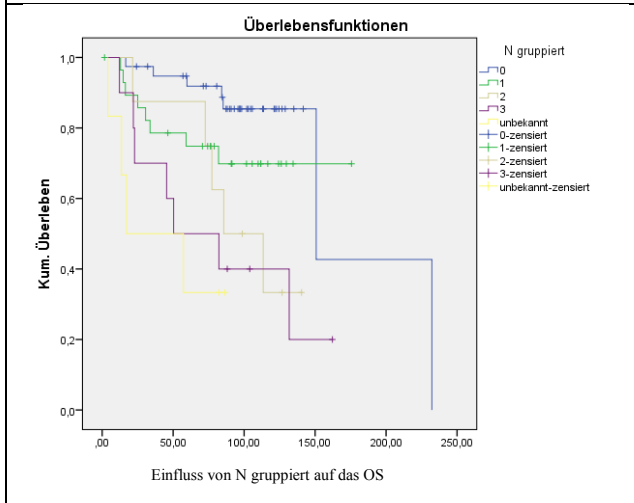
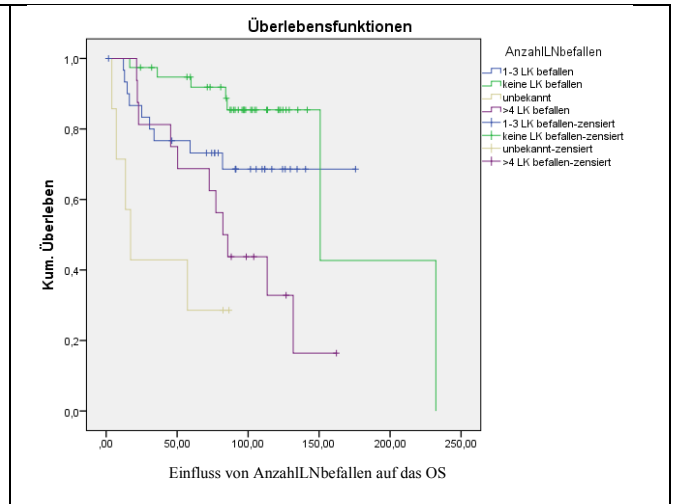
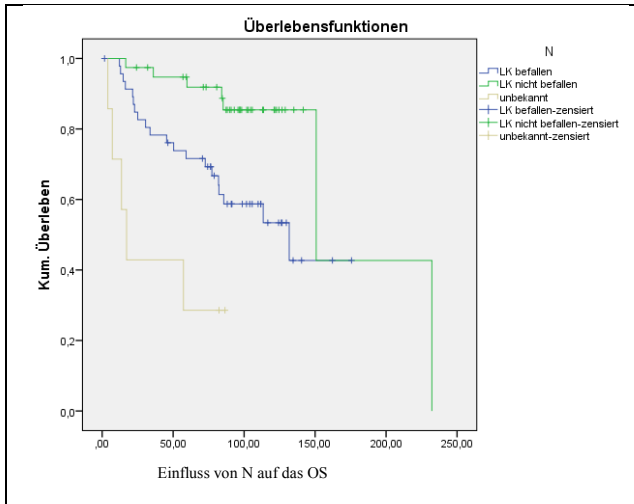
Der Log Rank Test zu den Kaplan Meier Kurven für die betroffene Seite ($P=0,076$), den Quadranten, den Tumortyp, und den Tumorgrad, und den HR Status, zeigten keine statistisch relevanten Ergebnisse.

Für pT ($p<0,001$), Lymphknotenmetastasen ($p<0,001$), Anzahl befallene LN ($p<0,001$), pN ($p=0,001$), Fernmetastasen ($p<0,001$), Fernmetastasengruppe ($p<0,001$), Tumorgröße ($p<0,001$) und das UICC Stadium ($p<0,001$) zeigte der Log Rank Test eine statistische Relevanz im Hinblick auf das Überleben.

Aus den Kaplan-Meier Kurven geht hervor, dass sich ein niedrigeres T Stadium sowie ein niedrigeres N Stadium positiv auf das Überleben auswirkt, je weniger Lymphknoten befallen sind und je kleiner der Primärtumor ist, desto länger ist das Gesamtüberleben. Eine fehlende Metastasierung im Laufe der Erkrankung hat auch ein besseres OS und das UICC Stadium hat, je höher es zu Diagnosezeitpunkt ist, eine schlechtere Prognose.

Abbildung 5: statistisch signifikante Unterschiede in den Überlebensfunktionen für Tumordaten





5.1.2.2 Kaplan Meier DFS betreffend Tumordaten

Overall survival

Der Tumortyp, der Tumordgrad, der Quadrant und der HR Status zeigen keine statistisch relevanten Unterschiede in der Überlebensfunktion.

Der Log rank Test für die betroffene Seite ($p=0,018$), pT ($p=0,018$), Lymphknotenmetastasen ($p<0,001$), Anzahl befallene LN ($p<0,001$), pN ($p<0,001$), Tumorgöße ($p<0,001$) und UICC Stadium ($p<0,001$) zeigt, dass die Unterschiede in der Überlebensfunktion in der Kaplan Meier Grafik statistisch signifikant ist.

Aus den Grafiken geht hervor, dass die Patientinnen mit Karzinomen auf der linken Brust die ersten 125 Monate ein deutlich schlechteres krankheitsfreies Überleben zeigen, als die mit rechtsseitigen Karzinomen.

Auch die Vermutung, es würde sich um Patientinnen mit vorwiegend Karzinomen in höheren Stadien halten, bewahrheitet sich nicht, wie man in der Tabelle 15 sieht.

Es zeigt sich nur ein kleiner Unterschied in den beiden UICC Kategorien I und II, ob dieser für die Unterschiede im DFS verantwortlich ist, ist fragwürdig.

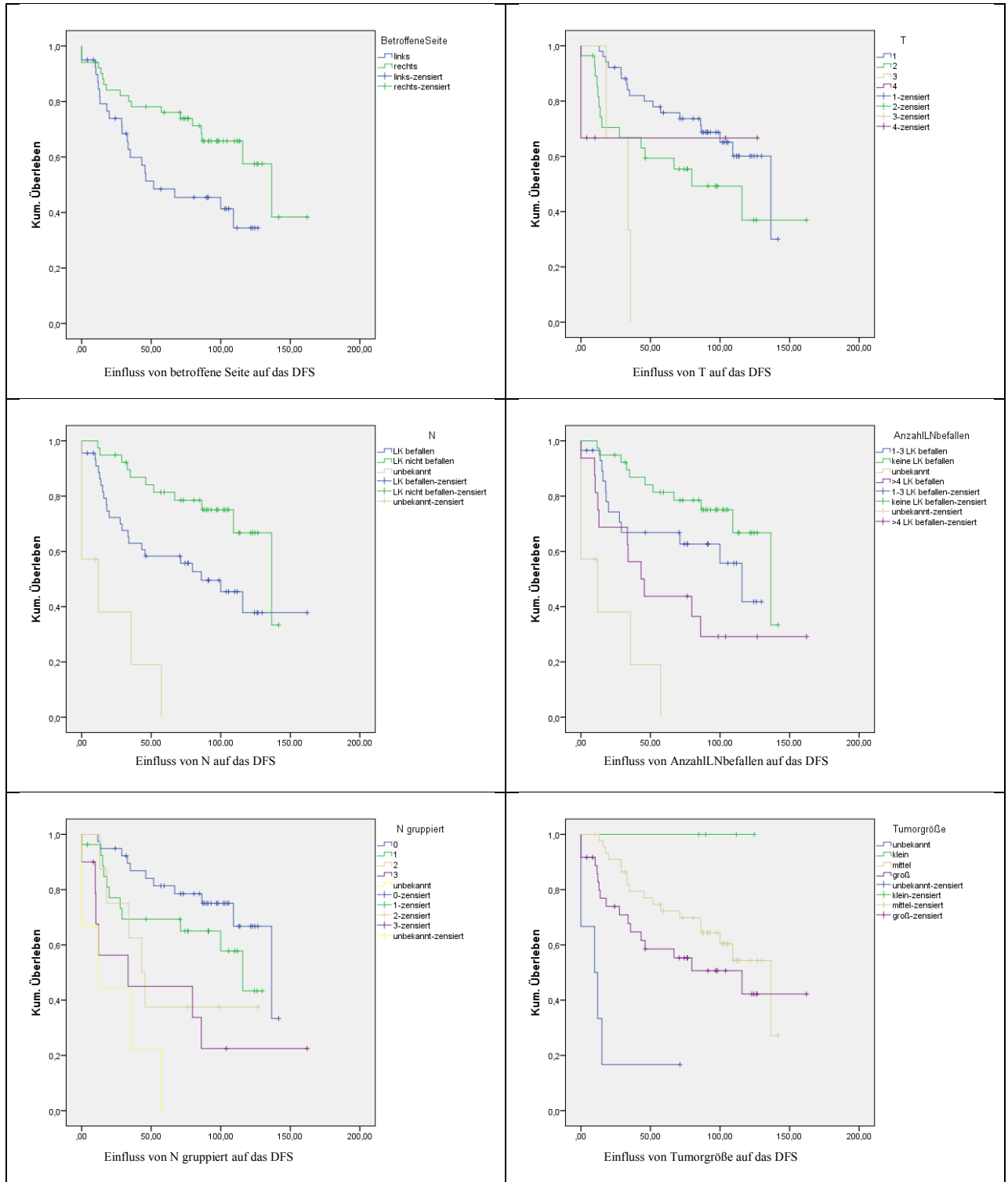
Tabelle 13: UICC Kategorie bezogen auf die betroffene Seite

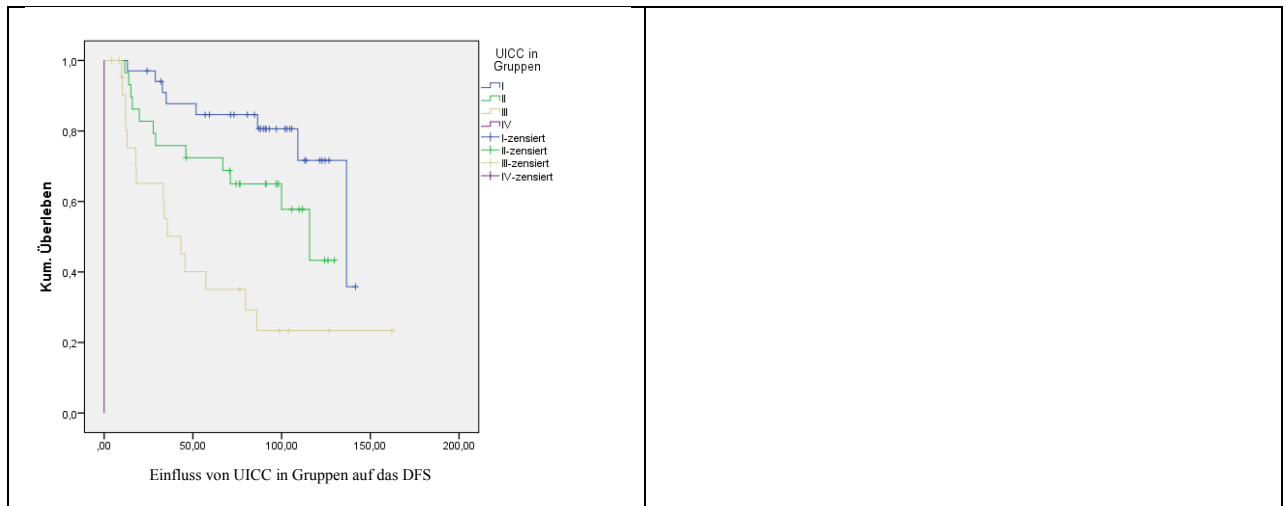
		BetroffeneSeite			
		links		rechts	
		Anzahl	%	Anzahl	%
UICC	I	18	43,9%	16	30,8%
Kategorie	II	9	22,0%	20	38,5%
	III	11	26,8%	12	23,1%
	IV	3	7,3%	4	7,7%
	unbekannt	0	0,0%	0	0,0%

Disease free survival

Auch für das krankheitsfreie Überleben zeigt sich, dass niedrigere T und N Stadien deutlich bessere Prognosen haben, sowie kleine Tumoren und keine Lymphknotenmetastasen.

Abbildung 6: statistisch signifikante Unterschiede in den krankheitsfreien Überlebensfunktionen für Tumordaten





5.1.3 Therapiedaten

Um die Unterschiede im Outcome der Patienten besser verstehen zu können ist es sinnvoll, sich die Unterschiede in deren Therapie anzusehen.

Die nachfolgende Tabelle soll zeigen, wie divers das Patientenkollektiv therapiert wurde und veranschaulichen, wie verschieden überhaupt die Brustkrebs-therapie ist.

Tabelle 14 Therapiedaten - deskriptiv

		Art der Herceptin Therapie								
		keine Herceptintherapie			palliative Herceptintherapie			adjuvante Herceptintherapie		
		Anzahl	%	Mittelwert	Anzahl	%	Mittelwert	Anzahl	%	Mittelwert
		I			I			I		
Operationsart Brust	Segmentresektion	29	60,4%		9	39,1%		17	77,3%	
	Mastektomie	17	35,4%		13	56,5%		5	22,7%	
	keine Operation	2	4,2%		1	4,3%		0	0,0%	
Operationsart Axilla	Sentinel	8	16,7%		0	0,0%		5	22,7%	
	Axilladisektion	35	72,9%		21	91,3%		17	77,3%	
	keine Operation	5	10,4%		2	8,7%		0	0,0%	
CTX ja/nein	keine CTX	26	54,2%		0	0,0%		1	4,5%	
	CTX	22	45,8%		23	100,0%		21	95,5%	
Zeitpunkt der 1. CTX	keine Chemotherapie	26	54,2%		0	0,0%		1	4,5%	
	palliativ	3	6,2%		6	26,1%		0	0,0%	
	adjuvant	15	31,2%		13	56,5%		20	90,9%	
	neoadjuvant	4	8,3%		4	17,4%		1	4,5%	

Anzahl der Chemotherapiearten	keine Chemotherapie	26	54,2%	0	0,0%	1	4,5%
	1	18	37,5%	4	17,4%	11	50,0%
	2	1	2,1%	9	39,1%	6	27,3%
	3	3	6,2%	3	13,0%	2	9,1%
	4	0	0,0%	4	17,4%	1	4,5%
	>4	0	0,0%	3	13,0%	1	4,5%
Art der 1. CTX	keine	26	54,2%	0	0,0%	1	4,5%
	Gruppe Taxantherapie	3	6,2%	2	8,7%	3	13,6%
	Gruppe Anthrazykline	12	25,0%	12	52,2%	16	72,7%
	Andere	7	14,6%	9	39,1%	2	9,1%
HT	keine Hormotherapie	21	43,8%	9	39,1%	12	54,5%
	Hormontherapie	27	56,2%	14	60,9%	10	45,5%
Art der ersten Hormontherapie	keine Hormontherapie	22	45,8%	9	39,1%	12	54,5%
	Tamoxifen	10	20,8%	5	21,7%	3	13,6%
	Aromatasehemmer	6	12,5%	5	21,7%	5	22,7%
	Toremifen, Fareston	3	6,2%	2	8,7%	0	0,0%
	Tamoxifen + GnRH Analoga	4	8,3%	1	4,3%	1	4,5%
	Aromatasehemmer + GnRH Analoga	3	6,2%	1	4,3%	1	4,5%
	HT Anwendungsmonate insgesamt			3,17		26,72	
RTX ja/nein	keine Radiatio	13	27,1%	4	17,4%	3	13,6%
	adjuvante Radiatio	32	66,7%	13	56,5%	19	86,4%
	palliative Radiatio	3	6,2%	6	26,1%	0	0,0%
HERT	keine Herceptintherapie	48	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Herceptintherapie	0	0,0%	23	100,0%	22	100,0%
Zeitraum 1. Herceptin Therapie in Monaten			0		24,9		11,2

Tyverb®	keine Therapie	48	16	18
	Therapie	0	7	4
Osteoporosetherapie ja/nein	keine Therapie	28	7	15
	Therapie	20	16	7

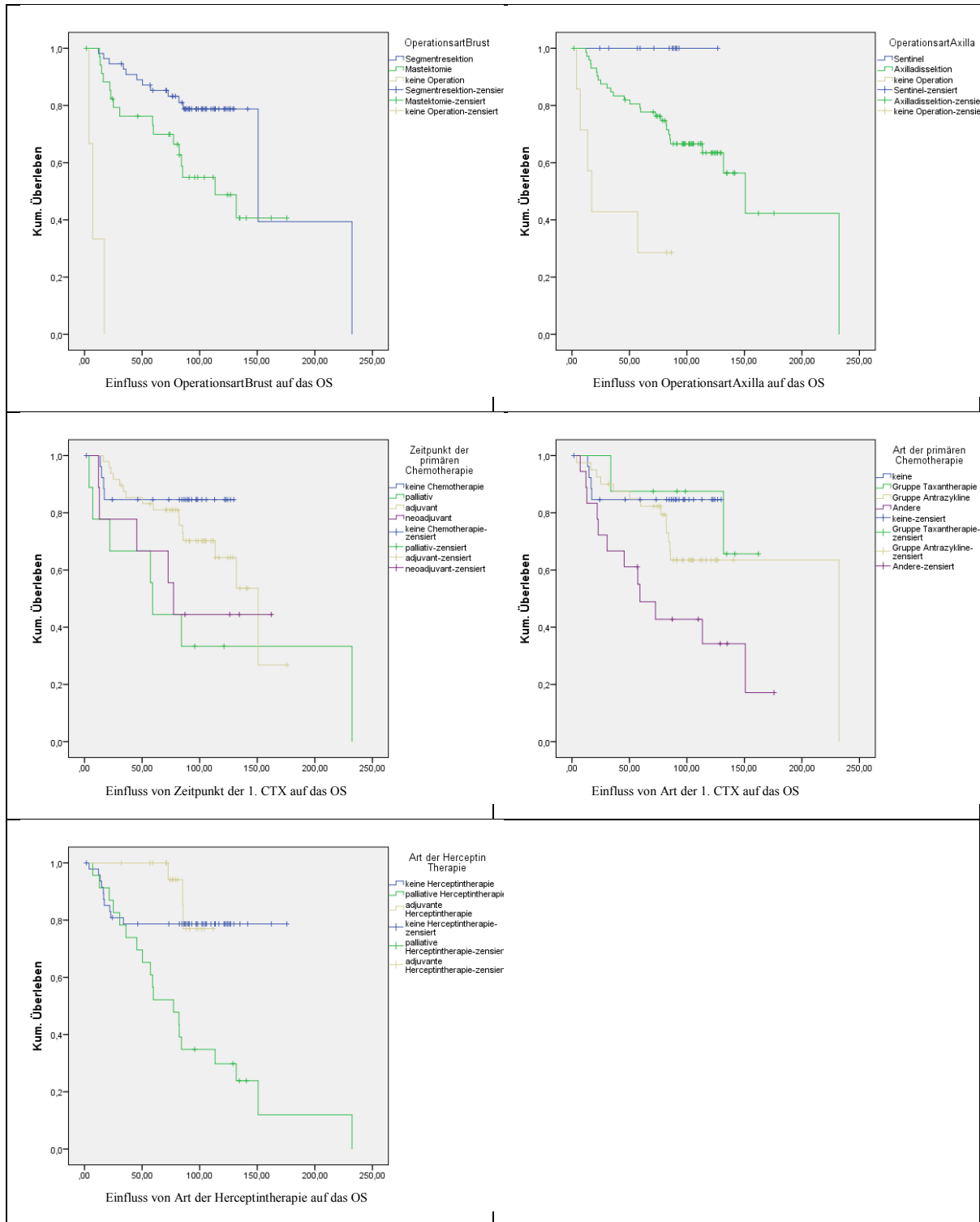
Der exakte Test nach Fisher zeigte für die Operationsart der Brust, Operationsart der Axilla, Anzahl der Chemotherapiearten, Art der 1. Chemotherapie, und für die Hormontherapie Anwendungsmonate keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Für den Zeitpunkt der 1. Chemotherapie ($p < 0,001$), die Art der 1. Hormontherapie ($p < 0,001$), Strahlentherapie ($p = 0,029$), Trastuzumabtherapie ($p < 0,001$), Tyverb ($p < 0,001$) und Osteoporosetherapie ($p = 0,027$) zeigte der Test statistisch signifikante Unterschiede. In den Herceptin therapierten Gruppen wurde praktisch immer eine Chemotherapie gegeben, während in der Herceptin untherapierten Gruppe nur 46% eine Chemotherapie gegeben wurde. In der Herceptin untherapierten Gruppe erhielten 27% keine Radiotherapie und 67% eine adjuvante, in der Herceptin adjuvant therapierten Gruppe erhielten nur 17% keine Radiotherapie und 57% eine adjuvante Radiotherapie, in der Herceptin palliativ therapierten Gruppe erhielten 14% keine Radiotherapie und 86% eine adjuvante Radiotherapie.

5.1.3.1 Kaplan Meier OS alle Patientinnen

Der Log Rank Test zeigt für die Operationsart an der Brust ($p < 0,001$), die Operationsart der Axilla, den Zeitpunkt der ersten Chemotherapie ($p = 0,039$), die Art der ersten Chemotherapie ($p = 0,011$), Art der Trastuzumabtherapie (palliativ, adjuvant, keine $p < 0,001$) und Radiotherapie ($p = 0,008$) einen statistisch relevanten Unterschied in der Überlebenskurve, bei den Parametern Art der ersten Hormontherapie, Tyverb und Osteoporosetherapie nicht.

Abbildung 7: statistisch signifikante Unterschiede im OS für Therapiedaten



Eine Segmentresektion sowie eine Sentinelknotenbiopsie scheinen sich gut auf das OS auszuwirken, was jedoch gemeinsam mit dem Tumorstadium betrachtet werden muss. Es zeigt sich, dass Karzinome in höheren Stadien mastektomiert und Axilla disseziert werden. Außerdem bedeutet Sentineldissektion ohne Axilladisektion typischerweise ein pN0 (s.

Seite 7 ff).

Tabelle 15: Tumorstadien und die Operationsarten der Brust

		OperationsartBrust					
		Segmentresektion		Mastektomie		keine Operation	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
UICC	I	27	49,1%	7	20,0%	0	0,0%
Stadien	II	17	30,9%	12	34,3%	0	0,0%
	III	10	18,2%	12	34,3%	1	33,3%
	IV	1	1,8%	4	11,4%	2	66,7%
	unbekannt	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Tabelle 16: Tumorstadien und die Operationsarten der Axilla

		OperationsartAxilla					
		Sentinel		Axilladisektion		keine Operation	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
UICC	I	13	100,0%	21	28,8%	0	0,0%
Stadien	II	0	0,0%	29	39,7%	0	0,0%
	III	0	0,0%	19	26,0%	4	57,1%
	IV	0	0,0%	4	5,5%	3	42,9%
	unbekannt	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

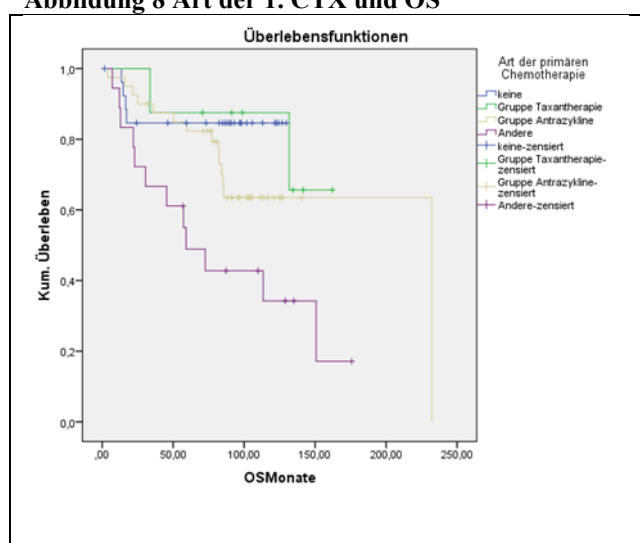
In der zuvor durchgeführten Korrelationsanalyse, sowie in den Tabellen sieht man, dass Mastektomien häufiger bei Patientinnen mit höheren Stadien durchgeführt werden und Segmentresektionen bei Patientinnen mit niedrigeren Stadien. Die Sentinelnode-Untersuchung ohne Axilladisektion kommt ausschließlich bei Patientinnen in Stadium I vor.

In Abbildung 8 sieht man, dass die Art und der Zeitpunkt der primären Chemotherapie signifikante Unterschiede im Überleben zu zeigen scheinen. In der unten stehenden Tabelle 19 sind die Patientinnen nach UICC Stadium und ihrer Art der 1. CTX aufgelistet.

Tabelle 17: Tumorstadien und die Arten der primären Chemotherapie

UICC Kategorie		Art der primären Chemotherapie							
		keine		Gruppe Taxantherapie		Gruppe Anthrazykline		Andere	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
I		16	59,3%	2	25,0%	11	27,5%	5	27,8%
II		5	18,5%	2	25,0%	19	47,5%	3	16,7%
III		5	18,5%	4	50,0%	9	22,5%	5	27,8%
IV		1	3,7%	0	0,0%	1	2,5%	5	27,8%
unbekannt		0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Abbildung 8 Art der 1. CTX und OS

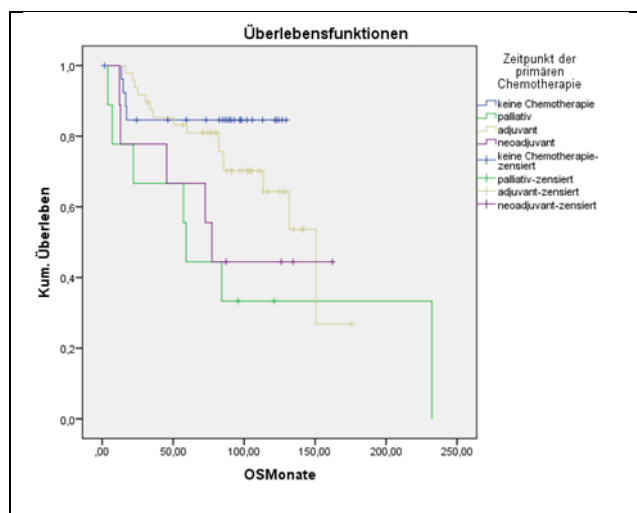


Man sieht dass die meisten Patienten in den Gruppen „keine Chemotherapie“ und „Gruppe Anthrazykline“ sind, und in der Kaplan Meier Grafik für das Gesamtüberleben (Abbildung 9) verlaufen diese beiden Kurven sehr ähnlich bis zum 60 . Monat nach Erstdiagnose. Es versterben dann keine Patientinnen aus der nicht Chemo-therapierten Gruppe, während die Patientinnen aus der Anthrazyklin-therapierten Gruppe ein schlechteres OS zeigen. In der Gruppe Taxantherapie befinden sich nur wenige Patientinnen, da Taxane auch weniger gerne mit Trastuzumab kombiniert werden, denn sie sollen die kardialen Nebenwirkungen erhöhen, die Kaplan Meier Kurve zeigt einen ähnlichen Verlauf anfänglich wie für die Patientinnen ohne Therapie, dann wie für die Patientinnen aus der Anthrazyklingruppe. In der Gruppe der „anderen“ Chemotherapeutika befinden sich Ausnahme- und Ersatz-Therapeutika. Es ist die einzige Gruppe in der sich die Patientinnen auf die UICC Stadien gleichmäßig verteilen; diese Gruppe hat das schlechteste OS.

Tabelle 18: Tumorstadien und der Zeitpunkt der primären Chemotherapie

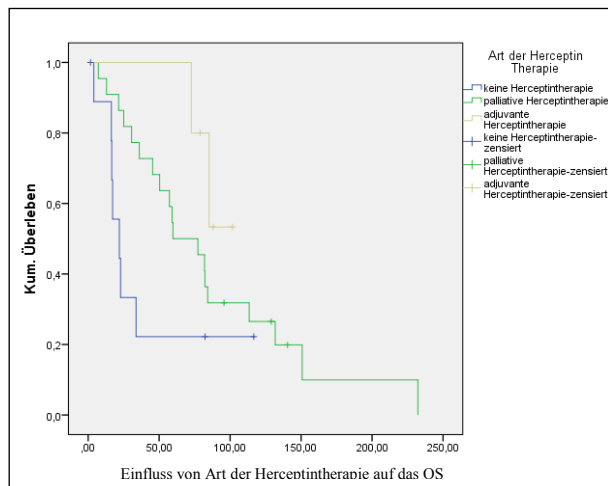
		Zeitpunkt der primären Chemotherapie							
		keine Chemotherapie		palliativ		adjuvant		neoadjuvant	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
UICC in	I	16	59,3%	3	33,3%	14	29,2%	1	11,1%
Gruppen	II	5	18,5%	1	11,1%	22	45,8%	1	11,1%
	III	5	18,5%	0	0,0%	12	25,0%	6	66,7%
	IV	1	3,7%	5	55,6%	0	0,0%	1	11,1%
	unbekannt	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Abbildung 9 Zeitpunkt der 1. CTX und OS



Auch der Parameter Zeitpunkt der primären Chemotherapie zeigt statistisch relevante Unterschiede in den Kurvenverläufen für das DFS. Die meisten Patientinnen befinden sich in den Gruppen „keine“ und „adjuvante“ Chemotherapie. Diese beiden Kurven verlaufen anfangs ähnlich bis zum 50. Monat nach Erstdiagnose, wo die der adjuvant therapierten Patientinnen schlechter verläuft. Die Kurven der palliativ Chemo-therapierten und neoadjuvant therapierten verlaufen ähnlich und viel schlechter als die der beiden anderen Gruppen. Der Grund dafür ist wahrscheinlich, dass in der palliativ therapierten Gruppe alle Patientinnen zu Beginn der Therapie bereits Fernmetastasen haben und in der neoadjuvanten Gruppe die meisten Patientinnen auch ein sehr hohes Tumorstadium zu Diagnosezeitpunkt haben, was eine schlechte Prognose mit sich bringt. Es zeigt sich jedoch deutlich, dass adjuvant Herceptin therapierte Patientinnen in den ersten 60 Monaten ein sehr viel besseres Gesamtüberleben haben als die untherapierten.

Abbildung 10: OS in den verschiedenen Therapiegruppen



Vergleicht man alle Patientinnen welche Fernmetastasen bekamen, erkennt man zwar einen Trend der Kurven, jedoch konnte kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die palliativ therapierten Patientinnen nachgewiesen werden ($p=0,078$).

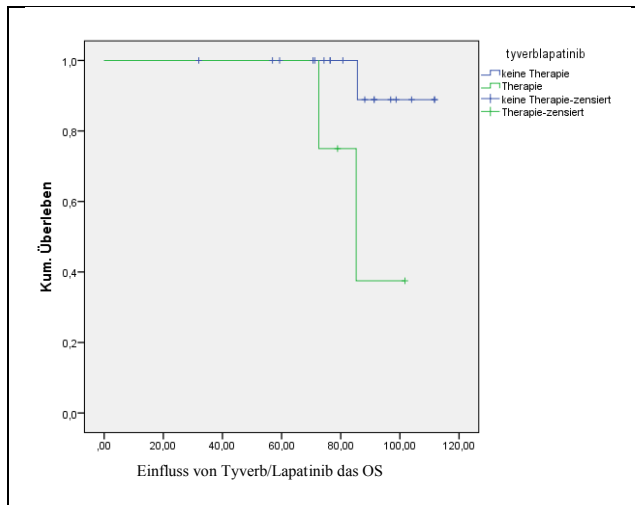
5.1.3.2 Kaplan Meier OS adjuvant therapierte Patientinnen

Da der Fisher exakt Test zeigte, dass sich die Gruppen in den Therapiedaten sehr unterschieden, wurden in jeder Gruppe extra Kaplan Meier Kurven zum Thema Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben angefertigt, um zu sehen wie sich die Gruppen in dieser Hinsicht unterscheiden.

Der Log Rank Test ergab für OP Art Brust, OP Art Axilla, Art der 1. HR, Radiotherapie und Osteoporosetherapie keine signifikanten Unterschiede.

Allein die Gabe von Tyverb ($p=0,022$) scheint in der Gruppe der adjuvant therapierten Patientinnen einen Unterschied im Gesamtüberleben zu geben, jedoch ist die Anzahl der Patientinnen in der Gruppe der Tyverb therapierten sehr gering. Die Anzahl der Ereignisse ist auch zu gering um eine relevante Aussage davon abzuleiten.

Abbildung 11: statistisch signifikante Unterschiede in den Überlebensfunktionen für Therapiedaten der adjuvant therapierten Patientinnen



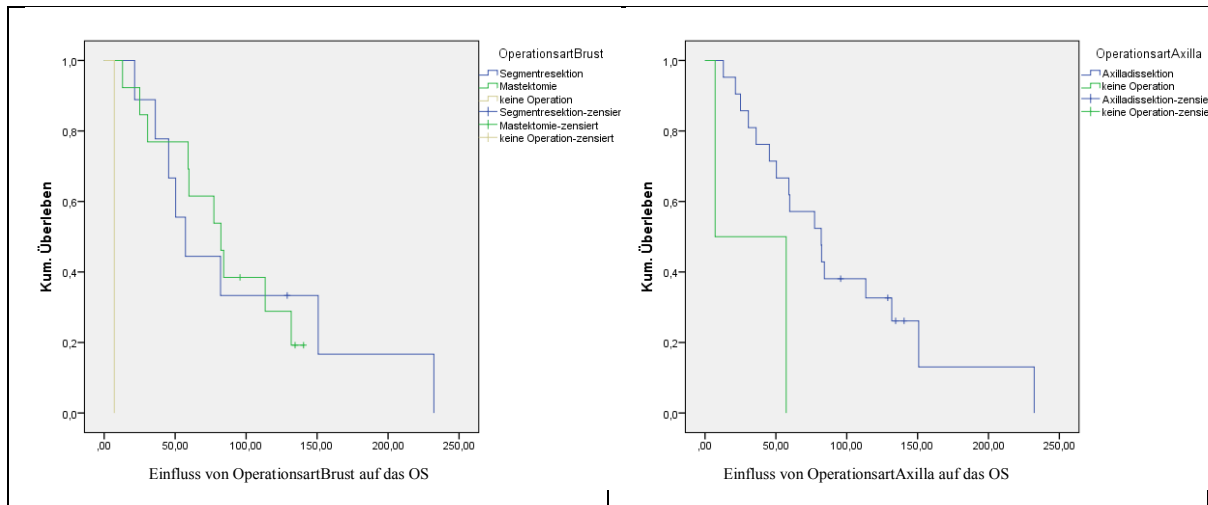
5.1.3.3 Kaplan Meier OS palliativ therapierte Patientinnen

Der Log Rank Test für Op Art Brust ($p < 0,001$) und Op Art Axilla ($p = 0,038$) zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben. Bei genauer Betrachtung zeigt sich aber, dass Segmentresektion und Mastektomie gleich abschneiden und sich nur die Kategorie „keine OP“ absetzt. Auch bei der OP Art der Axilla gibt es nur so wenige Ereignisse, sodass diese scheinbare Signifikanz nicht relevant bzw. zuverlässig ist.

Für den Zeitpunkt der 1. CTX, Art der 1. CTX, Art der 1. Hormontherapie, Tyverb, Radiotherapie und Osteoporosetherapie zeigten sich keine relevanten Unterschiede

Die Operationsart der Brust und der Axilla zeigen Unterschiede im Überleben, weil es sich in dieser Patientinnengruppe um Personen mit Karzinomen in hohen Stadien handelt, wo diejenigen mit besserer Prognose noch eine operative Therapie erhielten und die Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung und schlechtester Prognose keine erhielten.

Abbildung 12: statistisch signifikante Unterschiede in den Überlebensfunktionen für Therapiedaten der palliativ therapierten Patientinnen



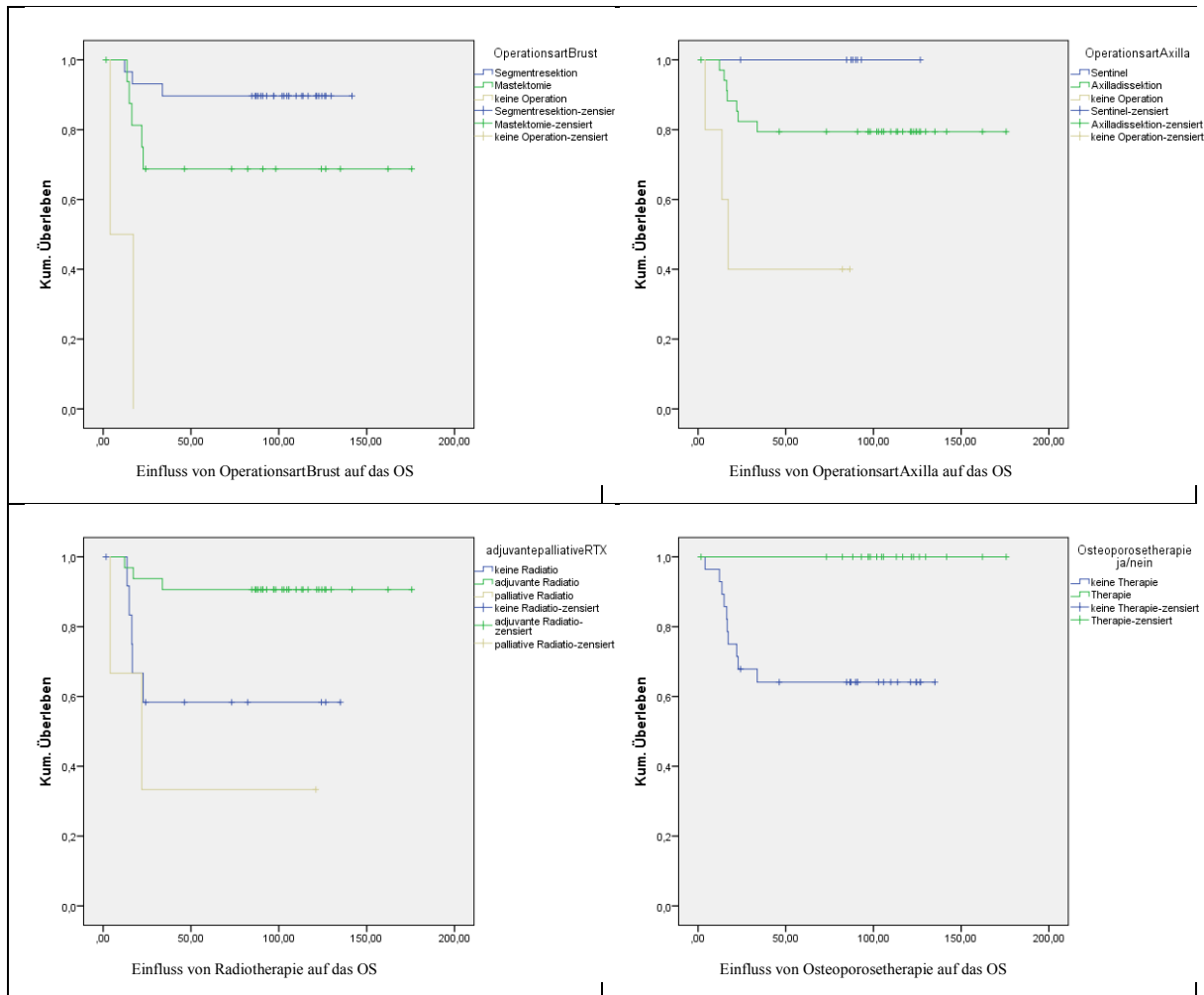
5.1.3.4 Kaplan Meier OS der Patientinnen ohne Herceptin Therapie

Der Log Rank Test in der Gruppe der Herceptin untherapierten Patientinnen für Art der Brustoperation ($p < 0,001$), OP Art Axilla ($p = 0,010$), Radiotherapie ($p = 0,003$), Osteoporosetherapie ($p = 0,004$) zeigte einen statistischen signifikanten Unterschied im Überleben;

nicht für Zeitpunkt der 1. CTX, Art der 1. CTX, Art der 1. Hormontherapie.

In dieser Gruppe zeigen die Patientinnen mit einer Radiatio und einer Osteoporosetherapie ein besseres OS.

Abbildung 13: statistisch signifikante Unterschiede in den Überlebensfunktionen für Therapiedaten der Herceptin untherapierten Patientinnen



5.1.3.5 Kaplan Meier DFS alle Patientinnen

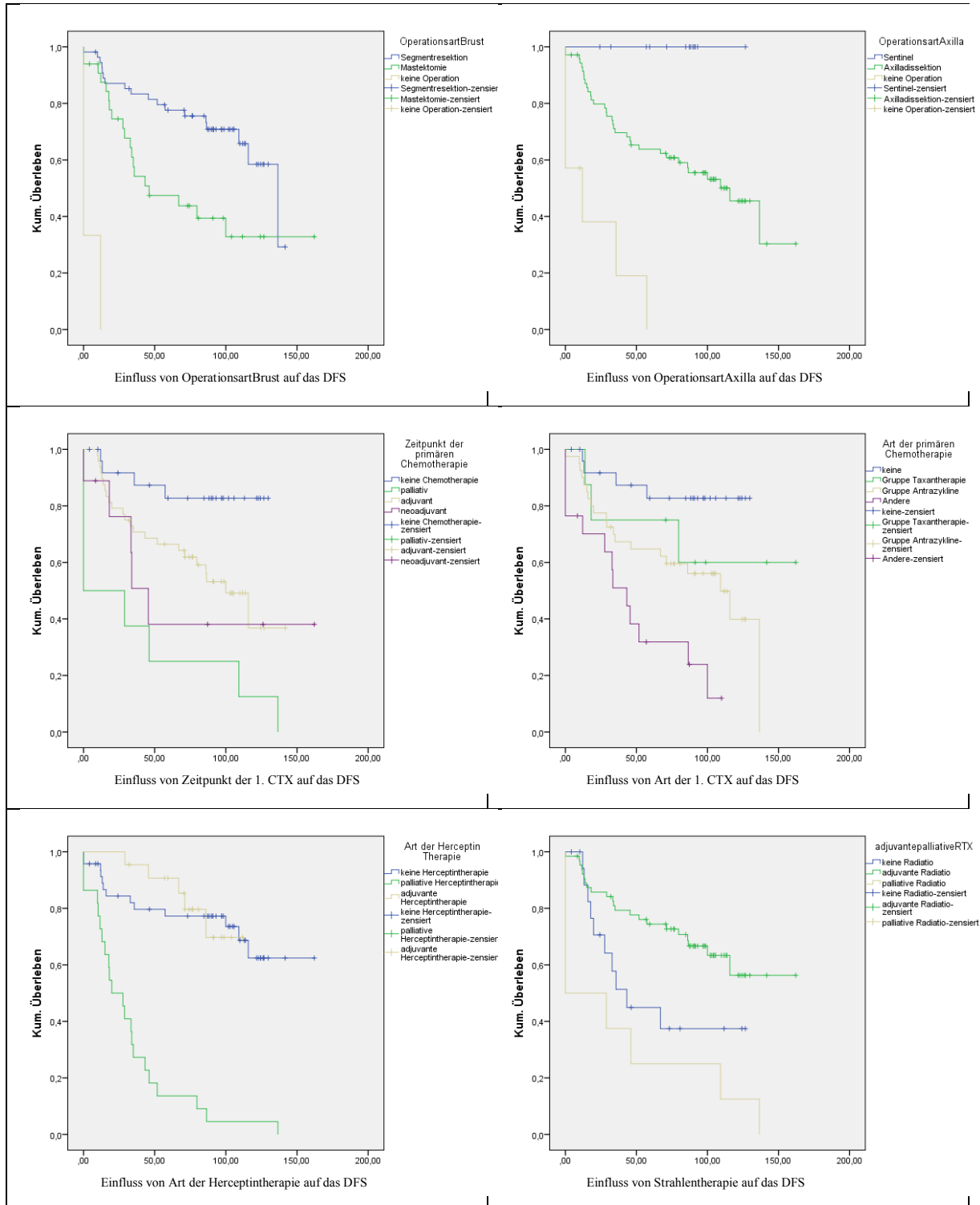
Der Log Rank Test für OP Art Brust ($p < 0,001$), OP Art Axilla ($p < 0,001$), Zeitpunkt der 1. CTX ($p < 0,001$), Art der 1. CTX ($p < 0,001$), Art der Trastuzumabtherapie ($p < 0,001$) und Radiotherapie ($p < 0,001$) zeigt statistisch signifikante Unterschiede im DFS, für Art der 1. Hormontherapie und Osteoporosetherapie nicht.

Wieder zeigen Segmentresektion und Sentinelnode-Biospie ein besseres krankheitsfreies Überleben, was sich aber mit den niedrigeren UICC Tumorstadien erklären lässt.

Auch Art und Zeitpunkt der primären Chemotherapie zeigen Unterschiede, es sieht so aus als hätten Patientinnen ohne Chemotherapie ein längeres Disease-free-survival.

Eine adjuvante Herceptintherapie zeigt für die Patientinnen bis zu 90 Monaten nach Erstdiagnose ein längeres DFS im Gegensatz zu den Herceptin untherapierten Patientinnen. Eine adjuvante Strahlentherapie zeigt in den ersten 15 Monaten ein ähnliches DFS wie die Patientinnen ohne Radiatio, dann aber eine deutlich längeres.

Abbildung 14: statistisch signifikante Unterschiede in den krankheitsfreien Überlebensfunktionen für Therapiedaten

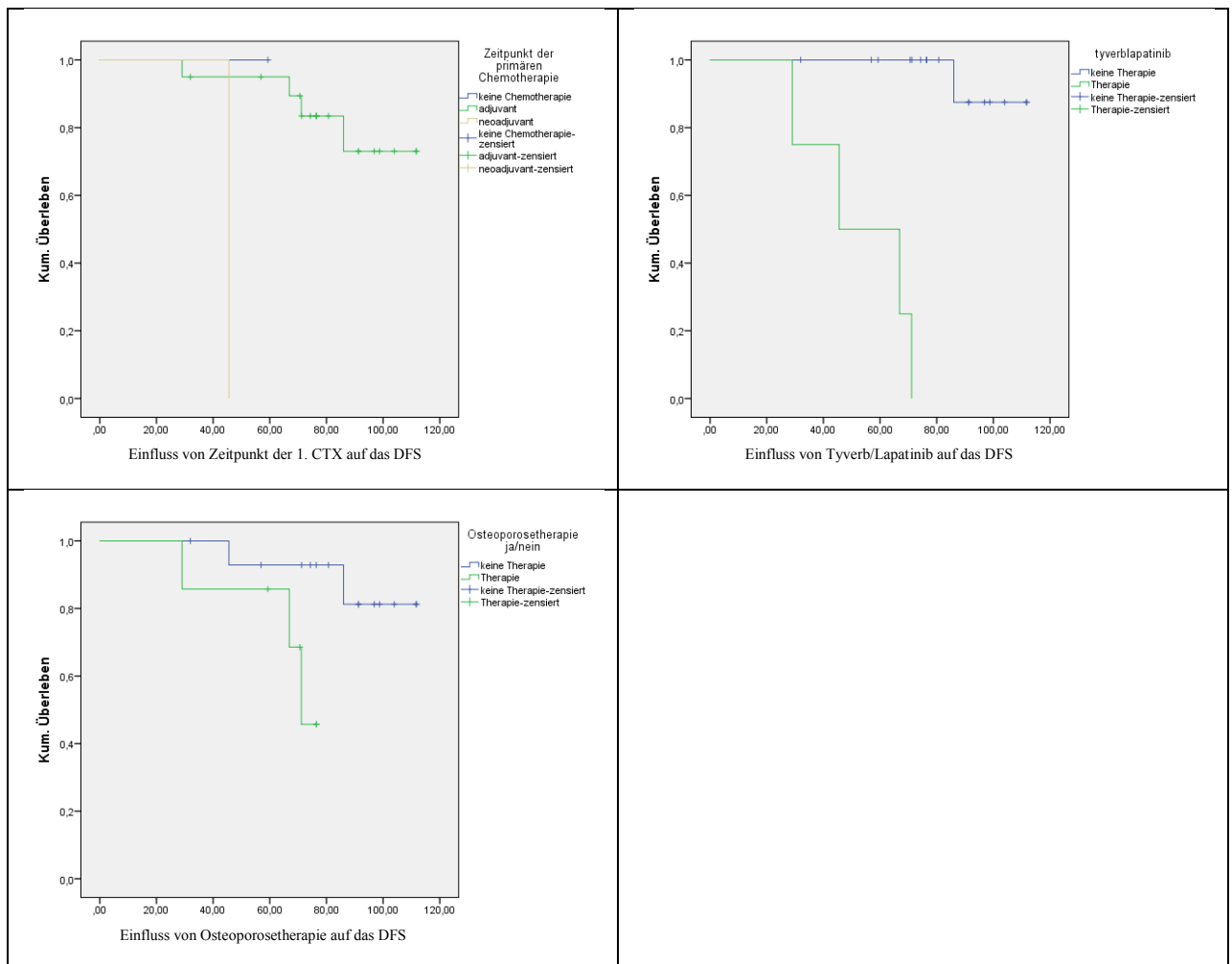


5.1.3.6 Kaplan Meier DFS adjuvant therapierte Patientinnen

Der Log Rank Test in der Gruppe der Herceptin adjuvant therapierten für die OP Art der Brust, OP Art der Axilla, Art der 1. CTX, Art der 1. Hormontherapie und Radiotherapie zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede im DFS.

Für den Zeitpunkt der 1. CTX ($p=0,011$), Tyverb ($p<0,001$), Osteoporosetherapie ($p=0,034$) schon. Allerdings sind diese Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen mit Vorsicht zu interpretieren.

Abbildung 15: statistisch signifikante Unterschiede in den krankheitsfreien Überlebensfunktionen für Therapiedaten der adjuvant therapierten Patientinnen

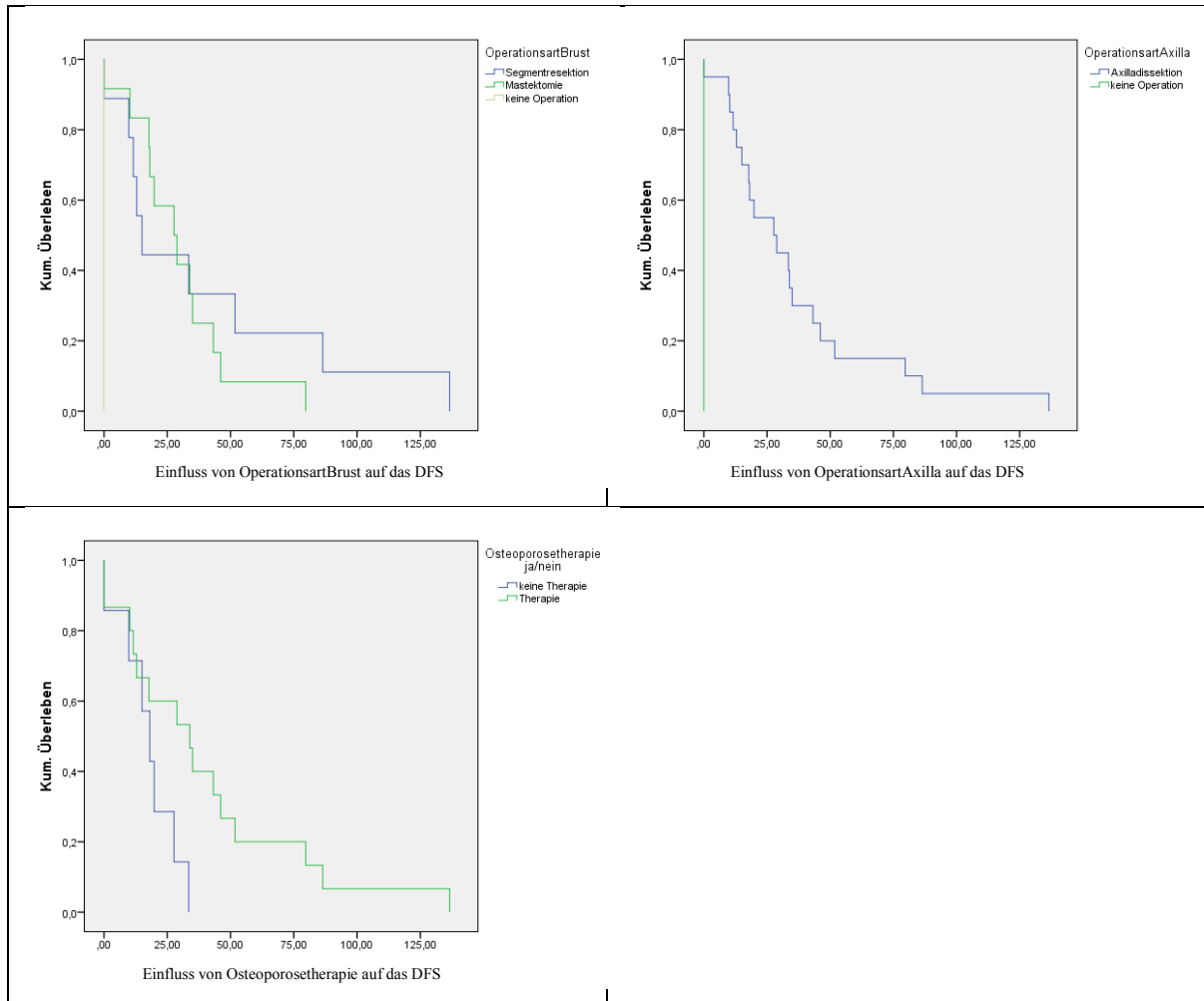


5.1.3.7 Kaplan Meier DFS palliativ therapierte Patientinnen

Der Log Rank Test für OP Art Brust ($p=0,036$), OP Art Axilla ($p<0,001$), Osteoporosetherapie ($p=0,042$) zeigte statistisch signifikante Unterschiede im DFS.

Allerdings erscheint nur die letztgenannten Therapieoptionen aufgrund der Fallzahlen tatsächlich einen geringen Vorteil zu bieten, die beiden anderen sind nur gegenüber einem nicht operierten Fall „signifikant“ unterschiedlich, allerdings ohne erkennbare Relevanz. Für die Zeitpunkt der 1. CTX, Art der 1. CTX, Art der 1. Hormontherapie und Radiotherapie nicht.

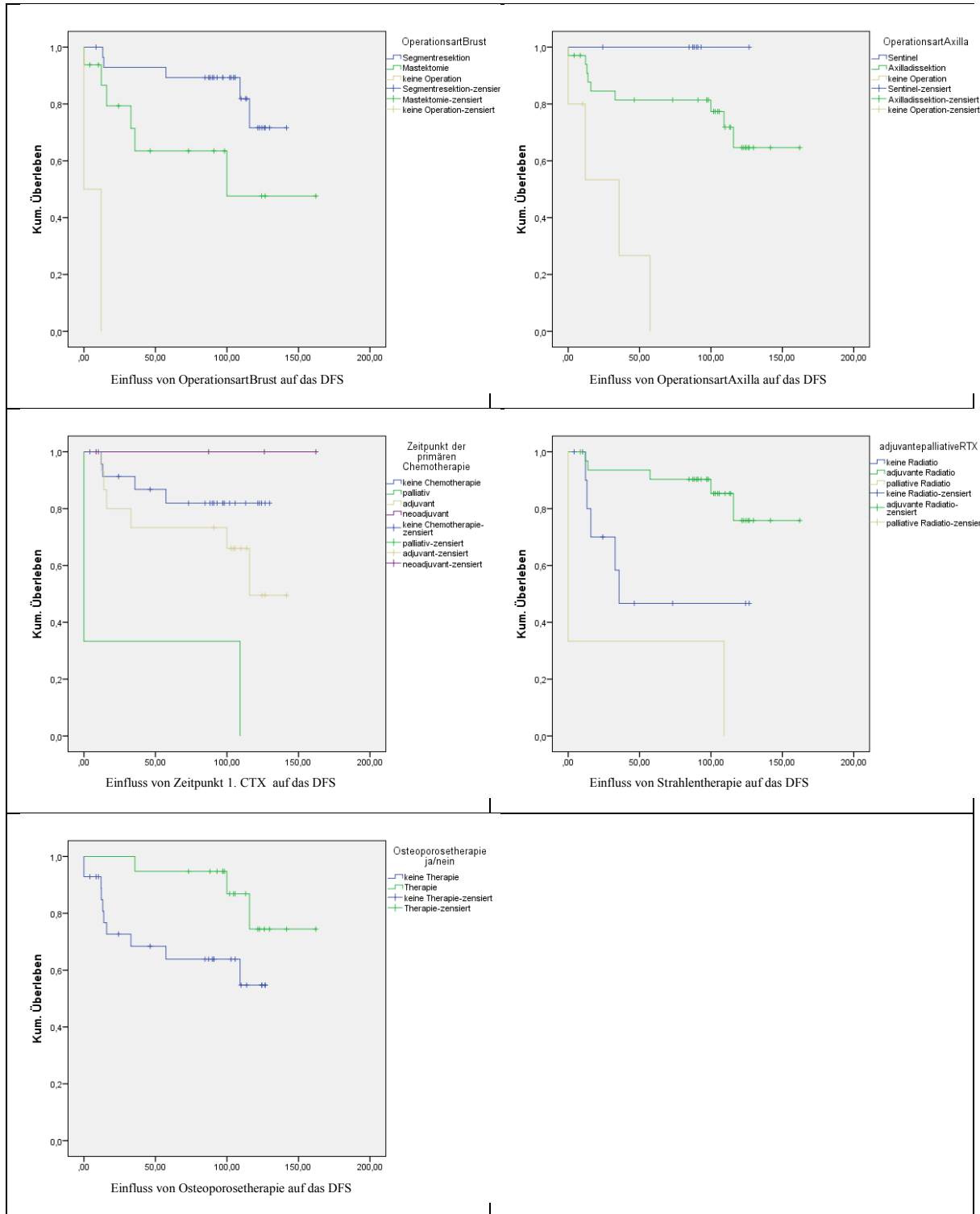
Abbildung 16: statistisch signifikante Unterschiede in den krankheitsfreien Überlebensfunktionen für Therapiedaten der palliativ therapierten Patientinnen



5.1.3.8 Kaplan Meier DFS Patientinnen ohne Herceptin Therapie

Für die OP Art der Brust ($p < 0,001$), OP Art Axilla ($p < 0,001$), Zeitpunkt der 1. CTX ($p = 0,001$), Radiotherapie ($p < 0,001$) und Osteoporosetherapie ($p = 0,047$) zeigte der Log Rank Test statistisch signifikante Unterschiede im DFS; nicht für die Art der 1. CTX und die Art der 1. Hormontherapie. Radiatio und Osteoporosetherapie zeigen deutlich bessere krankheitsfreie Überlebenszeiten.

Abbildung 17: statistisch signifikante Unterschiede in den krankheitsfreien Überlebensfunktionen für Therapiedaten der untherapierten Patientinnen



5.1.4 Korrelationstabelle

Es wurde eine Korrelationstabelle mit allen in dieser Arbeit verwendeten Parametern in SPSS erstellt und nachfolgend werden die in einer Tabelle aufgezählt, welche einen statistisch signifikanten, „deutlichen“ und „hohen“ Zusammenhang aufweisen.

Der Korrelations-Koeffizient nach Pearson kann sich zwischen -1 und +1 befinden, man spricht von positiver oder negativer Korrelation, je näher der Wert gegen 0 geht, desto schwächer ist die Korrelation. Positive Korrelationswerte bedeuten einen direkten Zusammenhang, negative einen indirekten (je höher Parameter 1, desto niedriger Parameter 2)

Ein Koeffizient bedeutet:

- $0 \leq 0,2 \rightarrow$ keiner bis geringer linearer Zusammenhang
- $0,2 \leq 0,5 \rightarrow$ schwach bis mäßiger Zusammenhang
- $0,5 \leq 0,8 \rightarrow$ deutlicher Zusammenhang
- $>0,8 \rightarrow$ hoher Zusammenhang

Es wird für jede Korrelation die Signifikanz berechnet, welche veranschaulicht, ob der Zusammenhang zufällig oder mit geringer Wahrscheinlichkeit zufällig aufgetreten ist.

(76)

Nachfolgend sind alle Parameter aufgelistet, welche eine deutliche oder hohe Korrelation aufweisen und diese Korrelation statistisch signifikant ist.

Tabelle 19: statistisch signifikante Korrelationen

Parameter 1	Parameter 2	r	P<	Interpretation
Alter	Menopause	0,514	0,001	Je höher das Alter umso eher Menopause
Kg	BMI	0,774	0,001	Je höher das Gewicht umso höher der BMI
OP Axilla	pN	0,599	0,001	OP Axilla steht in Zusammenhang mit Lymphknotenmetastasen (negativer Sentinel (pN0 führt zu keiner Axilladisektion
OP Axilla	UICC Stadium	0,512	0,001	OP Axilla wird in höheren UICC Stadien durchgeführt
Anzahl befallene LN	pN	0,648	0,001	Je mehr befallene Lymphknoten umso höher die pN Kategorie
ER	PR	0,614	0,001	Je höher ER Expression desto höher PR Expression
ER	Art der ersten Hormontherapie	0,537	0,001	Bei ER Positivität, wird eine Hormontherapie durchgeführt
HR Status	Art der ersten Hormontherapie	0,567	0,001	Bei HR Positivität wird eine Hormontherapie durchgeführt
Fernmetastase	DFS Monate	-0,625	0,001	Bei Manifestation von Fernmetastasen ist das DFS kürzer
Fernmetastase	Status Überleben	-0,706	0,001	Bei Manifestation von Fernmetastasen ist das OS kürzer
DFS Monate	OS Monate	0,761	0,001	Je länger das DFS, desto länger das OS
DFS Monate	Status Überleben	0,674	0,001	Je länger das DFS, desto wahrscheinlicher das Überleben

Status DFS	Status Überleben	-0,616	0,001	Bei Rezidiven ist das Überleben Unwahrscheinlicher
Herceptin ja/nein	Art der 1.CTX	0,577	0,001	Herceptintherapie hängt mit der Art der 1. CTX zusammen
Art der 1.CTX	Zeitpunkt CTX	0,787	0,001	Die Art der 1. CTX hängt vom Zeitpunkt der Gabe ab
cM	UICC	0,505	0,001	Bei manifesten Fernmetastasen bei der Erstdiagnose, ist das UICC Stadium hoch

Da es von besonderem Interesse ist, welche Parameter mit den Endpunkten OS und DFS korrelieren, werden nachfolgend alle Korrelationen der Parameter mit dem OS und dem DFS, sowie dem „status überleben“ und „status DFS“ gezeigt, da es sehr viele schwache aber signifikante Korrelationen gibt, die angeführt werden.

Tabelle 20: statistisch signifikante Korrelationen zwischen allen Parametern und OS und DFS

In der jeweils ersten Zeile ist der Korrelationskoeffizient nach Pearson angegeben, in der jeweils zweiten Zeile, im Falle eines statistisch relevanten Zusammenhangs, der p-Wert.

Parameter 1	DFSMonat e	StatusDFS	OSMonate	statusüberleb en	Interpretation der signifikanten Korrelationen
Alter	-,196 ,030	-,045	-,267 ,005	-,085	Je älter die Patienten sind, desto kürzer das DFS und das OS
Menopause	-,067	-,101	-,127	,046	
Kg	,003	-,195* ,035	-,063	,084	
Größe	,102	-,062	,001	,131	
BMI	-,071	-,095	-,102	-,040	
DM	-,148	-,095	-,210*	-,137	
Hypertonie	-,174* ,047	-,025	-,251** ,008	-,150	Bei Hypertonie ist das OS und DFS schlechter
OP Art der Brust	-,417**	,329**	-,289**	-,320**	Bei Mastektomie ist das OS und

	<0,001	,001	,002	,001	DFS schlechter
OP Art der Axilla	-,260**	,410**	-,122	-,348**	Bei Axilladissektion ist das OS und DFS schlechter
	,006	<0,001		<0,001	
Anzahl der befallenen Lymphknoten	-,156	,255**	-,108	-,367**	Je mehr LN befallen, desto eher tritt eine Metastasierung auf und desto kürzer ist das OS
		,007		<0,001	
pN	-,382**	,352**	-,285**	-,403**	Je höher die pN Kategorie, desto schlechter das OS und DFS
	<0,001	<0,001	,003	<0,001	
Lymphknoten befallen Ja/Nein	-,024	-,032	-,063	,044	
pT	-,382**	,159	-,323**	-,338**	Je höher die pT Kategorie, desto schlechter ist das OS und DFS
	<0,001		,001	,001	
Tumorgrad	-,106	,088	-,040	-,168	
ER	,113	-,081	,061	,097	
PR	,199*	-,139	,124	,096	PR Positivität ist mit längerem DFS assoziiert
	,028				
HR Status	,058	,018	,030	-,036	
Fernmetastase	-,625**	,896**	-,315**	-,706**	Bei Fernmetastasenauftreten ist das OS und DFS schlechter
	<0,001	<0,001	,001	<0,001	
DFS Monate	1	-,622**	,761**	,674**	Je länger das DFS, desto länger das OS
		<0,001	<0,001	<0,001	
Status DFS	-,622**	1	-,192*	-,616**	Bei Rezidivaufreten ist das OS schlechter
			,033	<0,001	
Kontralaterales CA	,008	,149	,011	-,135	
Herceptin Ja/Nein	-,290**	,332**	-,048	-,295**	Herceptintherapie korreliert negativ mit dem OS aufgrund des Patientenkollektivs
				,002	
Zeitraum Herceptin Therapie	-,237*	,357**	,234*	-,141	Eine längere Herceptintherapie korreliert mit einem längeren OS
			,012		
Art der 1. CTX	-,249**	,409**	-,027	-,352**	Keine CTX korreliert mit einem längeren OS
				<0,001	
Zeitpunkt der 1. CTX	-,065	,222*	,082	-,193*	Keine CTX korreliert mit einem

				,032	längeren OS, eine palliative mit einem kürzeren
Tyverb	-,101	,404**	,171	-,225 [~]	Die gabe von Tyverb korreliert mit einem schlechteren OS, da diese Therapie meist nur mehr palliativ eingesetzt wurde
				,015	
Hormontherapie-Dauer insgesamt	-,038	,044	,002	-,024	
Art 1.HT	,119	-,151	,074	,113	
RTX	,073	,117	,146	-,074	
OS Monate	,761**	-,192*	1	,477**	Ein längeres OS korreliert mit einem längereb DFS
	<0,001			<0,001	
Status Überleben	,674**	-,616**	,477**	1	
	<0,001	<0,001	<0,001		
Art der Herceptin Therapie	-,110	,072	-,037	-,054	
M	-,401**	,289**	-,405**	-,270**	Metastasen bei Diagnose korrelieren mit einem schlechteren OS und DFS
	<0,001	,002	<0,001	,004	
Tumorgroße	,015	-,025	,040	,016	
Osteoporosetherapie	,109	,155	,294**	-,009	Eine Osteoporosetherapie korreliert mit einem längerem OS
			,002		
UICC Stadium	-,480**	,405**	-,378**	-,464**	Je höher das UICC Stadium desto kürzer das OS und DFS
	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Ein längeres Gesamtüberleben korreliert positiv mit dem DFS, Status DFS, der Herceptintherapiedauer und einer Osteoporosetherapie. Negative Korrelationen finden sich für Alter, Diabetes mellitus, Hypertonie, OP Art Brust, pN, pT, Tumortyp, Fernmetastasen, Lokalrezidive, Status DFS, Metastasen bei Diagnose und dem UICC Stadium.

Ein längeres krankheitsfreies Überleben korreliert positiv mit, einer Progesteronrezeptorpositivität, dem OS und dem Status Überleben. Negative Korrelationen zeigen sich bei Alter, Hypertonie, OP Art Brust und Axilla, pN, pT, Fernmetastasen, Status

DFS, Herceptintherapie und deren Dauer, Art der 1. Chemotherapie, Metastase bei Diagnose und dem UICC Stadium.

5.1.5 COX- Regression OS

Da der Log Rank Test nur für die univariate Analyse zum Gesamtüberleben oder dem krankheitsfreien Überleben angewendet wurde, wird die multivariate Analyse noch eine COX Regressionsstatistik mit den Parametern durchgeführt, welche im Log Rank einen statistisch signifikanten Unterschied zeigten. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist diese Statistik allerdings mit Vorsicht zu interpretieren.

Tabelle 21: COX Regression aller Überlebensparameter, welche sich in den Log-Rank Tests als statistisch signifikant gezeigt haben

Auswertung der Fallverarbeitung		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis	29	31,2%
	Zensiert	60	64,5%
	Insgesamt	89	95,7%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	3	3,2%
	Fälle mit negativer Zeit	0	0,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	1	1,1%
	Insgesamt	4	4,3%
Insgesamt		93	100,0%

		Variablen in der Gleichung					
		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Schritt 6	DM	2,652	1,004	6,975	1	,008	14,178
	Hypertonie	1,370	,533	6,595	1	,010	3,934
	pT	,449	,244	3,387	1	,066	1,566
	Fernmetastase	4,184	,763	30,039	1	<0,001	65,624
	Tumorgröße	1,315	,431	9,284	1	,002	3,724
	Osteoporose	-2,345	,558	17,678	1	<0,001	,096

Die Regressionsanalyse zeigt, dass sich die Parameter Diabetes mellitus, Hypertonie, pT, Fernmetastase, Tumorgröße und Osteoporosetherapie statistisch signifikant auf das Überleben auswirken, die Parameter Tumortyp, pN, Lymphknotenmetastasen, Anzahl der befallenen Lymphknoten, UICC Tumorstadium, OP Art Brust, OP Art Axilla, Art der 1. CTX, Zeitpunkt der 1. CTX, Art der Herceptintherapie, Strahlentherapie und Tyverb nicht.

5.1.6 COX-Regression DFS

In der nachfolgenden statistischen Gleichung wurden alle Parameter, welche in den Kaplan Meier Grafiken mit Hilfe des Log-Rank Tests statistisch signifikante Unterschiede im krankheitsfreien Überleben zeigten, auf einen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben geprüft.

Tabelle 22: COX Regression aller krankheitsfreien Überlebensparameter welche sich in den Log-Rank Tests als statistisch signifikant zeigten

Auswertung der Fallverarbeitung		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis ^a	37	39,8%
	Zensiert	51	54,8%
	Insgesamt	88	94,6%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	3	3,2%
	Fälle mit negativer Zeit	2	2,2%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	0,0%
	Insgesamt	5	5,4%
	Insgesamt	93	100,0%

a. Abhängige Variable: DFSMonate

b. Negative Zeitwerte: Patientinnen welche vor Operation eine gesicherte Metastase zeigten.

		Variablen in der Gleichung					Exp(B)
		B	SE	Wald	df	Signifikan z	Exp(B)
Schritt	pN	1,072	,356	9,065	1	,003	2,921
5	Tumorstadium bei Erstdiagnose	,418	,094	19,909	1	<0,001	1,518
	Operationsart Brust	,746	,356	4,393	1	,036	2,108
	Art der 1.CTX	,956	,229	17,444	1	<0,001	2,601
	Tyverb® (Lapatinib)	,876	,374	5,482	1	,019	2,402

Es zeigt sich, dass die Parameter Lymphknotenmetastase, UICC Stadium, OP Art Brust, Art der 1. CTX und Tyverb einen statistisch signifikanten Einfluss auf das DFS haben.

Die Parameter Tumortyp, pT, pN, Anzahl der befallenen Lymphknoten, Tumorgröße, OP Art Axilla, Zeitpunkt der 1. CTX, Art der Herceptin Therapie, Strahlentherapie, Osteoporosetherapie, betroffene Seite und der Quadrant zeigten keine statistische Signifikanz.

5.2 Resultate Zusammenfassung

Trastuzumab hat das Outcome von Patientinnen mit Her-2/neu positivem Brustkrebs allgemein verbessert, und doch gibt es Patientinnen, die nicht oder wenig von dieser Therapie profitieren.

Diese Arbeit beschäftigte sich mit klinischen und histopathologischen Parametern die sich im Zusammenspiel mit der Gabe von Trastuzumab als Einflussfaktoren auf das Outcome zeigen könnten und ob diesbezüglich Unterschiede zwischen der adjuvant, der palliativ und der untherapierten Gruppe vorhanden sind.

Generell wurden in der Trastuzumab untherapierten Gruppe rund 50% der Patientinnen nicht chemotherapiert im Vergleich zu den anderen beiden Therapiegruppen (adjuvante bzw. palliative Herceptintherapie).

In den Variablen „status überleben“ und „status DFS“ gibt es auch signifikante Unterschiede, wobei sich die Gruppen der Trastuzumab untherapierten und adjuvant therapierten ähneln. In der Gruppe, welche palliativ mit Trastuzumab therapiert wurde, gibt es weniger Patientinnen welche überlebten als in den anderen beiden Gruppen. Jedoch ist diese Gruppe von vorneherein für einen solchen Vergleich ungeeignet, da die Patientinnen alle vor Trastuzumab Therapiebeginn bereits rezidierten und somit eine schlechte Ausgangssituation aufweisen.

Um die Parameter auf einen relevanten Unterschied im OS und im DFS zu prüfen, wurden sie mit Hilfe der Kaplan Meier Funktion und dem Log Rank Test einzeln dargestellt.

Folgende Parameter zeigten statistisch signifikante Unterschiede

- **Patientencharakteristika**

Tabelle 23: Zusammenfassung aller signifikanten Einflussfaktoren auf das OS und DFS

	Signifikante Einflussfaktoren
OS	Diabetes mellitus, Hypertonie
DFS	Keine signifikanten Einflussparameter

Das Vorhandensein von Diabetes mellitus und Hypertonie zeigten sich als Prognose verschlechternde Parameter für das Gesamtüberleben.

- **Tumordaten**

Tabelle 24: Zusammenfassung aller signifikanten Einflussfaktoren auf das OS und DFS

	Signifikante Einflussfaktoren
OS	Tumortyp, pT, Lymphknotenmetastasen, Anzahl LN befallen, pN, Fernmetastase, Gruppe der Erstmetastase, Tumorgröße UICC
DFS	betroffene Seite, Quadrant, Tumortyp, pT, Lymphknotenmetastasen, Anzahl LN befallen, pN, Tumorgröße, UICC

Ein niedrigeres Tumorstadium zeigte sich als prognostisch günstiger Faktor für OS sowie DFS. Bestätigt wird dieser Parameter durch die Signifikanz der Parameter aus welchen sich das Stadium zusammensetzt.

- **Therapiedaten**

Tabelle 25: Zusammenfassung aller signifikanten Einflussfaktoren auf das OS und DFS

		Signifikante Einflussfaktoren		
Herceptin Therapie Art	Adjuvant therapiert	Palliativ therapiert	Nicht therapiert	Alle
OS	Tyverb	OP Brust, OP Axilla	OP Brust, OP axilla, Radiotherapie, Osteoporosetherapie	OP Brust, OP axilla, Zeitpunkt CTX, Art CTX, Herceptintherapie, Radiotherapie
DFS	Zeitpunkt CTX, Tyverb, Osteoporosetherapie	OP Brust, OP axilla, Tyverb, Osteoporosetherapie	OP Brust, OP axilla, Zeitpunkt CTX, Radiotherapie, Osteoporosetherapie	OP Brust, OP axilla, Zeitpunkt CTX, Art CTX, Herceptintherapie, Radiotherapie

In dem Untersuchungsblock der Therapiedaten stellten sich die in der oberen Tabelle gezeigten Parameter jeweils als signifikante Einflussfaktoren dar.

- **Multivariate COX-Regressionsanalyse**

In der multivariaten Analyse blieben für das OS folgende Parameter statistisch signifikant: Diabetes mellitus, Hypertonie, Tumorgröße, pT, Fernmetastasen, und Osteoporosetherapie.

Für das DFS blieben in der multivariaten Analyse folgende Parameter statistisch signifikant: Lymphknotenmetastasen, das UICC Stadium, OP Art der Brust, Art der ersten Chemotherapie und Tyverb.

6 Diskussion

In dieser Studie wurden 93 Patientinnen in drei Gruppen eingeteilt: Herceptin adjuvant-, palliativ- oder untherapiert. Alle Karzinome wurden in den Jahren 1989 bis 2006 erstdiagnostiziert und zwischen 2000 und 2007 als Her- 2 positiv bestimmt.

Zur Diskussion stehen der Einfluss einer Herceptintherapie und anderer Parameter auf das Outcome. Die Endpunkte sind das OS, das DFS und das Ende der FU Zeit.

Die erhobenen Parameter wurden in Gruppen (Patientencharakteristika, Karzinomeigenschaften, Therapiearten) eingeteilt, um die Übersicht zu erleichtern.

Es wurden zuerst signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen und dann die Korrelationen zwischen den Parametern untersucht. Alle Parameter wurden in Kaplan Meier Kurven analysiert, statistisch signifikante und relevante Unterschiede wurden zuletzt in einer multivariaten COX- Regressionsanalyse auf Signifikanz bezüglich des OS und DFS geprüft.

Diabetes mellitus und Hypertonie zeigten sowohl im Log-rank Test wie auch in der COX-Regression eine Signifikanz bezüglich des OS nicht jedoch für das DFS. Möglich wäre, dass diese beiden Grunderkrankungen allgemein zu einem früheren Versterben führen, dies würde das verkürzte OS erklären, eine Beeinflussung der Brustkrebserkrankung im direkten Sinn scheint jedoch nicht gegeben zu sein, wie man es im DFS erkennt. Außerdem zeigte eine 2006 publizierte Studie, dass Patientinnen mit Diabetes Typ 2 zu Diagnosezeitpunkt schon größere, fortgeschrittenere Mammakarzinome zeigten als die Patientinnen der Referenzgruppe ohne Diabetes bei Diagnose. (77)

Im Gegensatz dazu zeigte eine andere Studie, dass sich Diabetes sehr wohl auf das DFS auswirkt. Ein Grund dafür könnte die Insulinwirkung auf die Zellproliferation von Malignomen sein und dass die Karzinome der Diabetikern erst in höheren Stadien entdeckt werden.(78)

Ein direkter Zusammenhang zwischen Hypertonie und Krankheitsverlauf bei Brustkrebs ist in der Literatur nicht beschrieben. Es gibt nur Hinweise, dass die Hypertonietherapie einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko haben könnte. Allerdings sind die Studienergebnisse inkonsistent und zeigen teilweise, dass bestimmte antihypertensive Medikamente auf Dauer eingenommen das Brustkrebsrisiko steigern, (79), andere zeigen, dass ACE-Hemmer eine Brustkrebsrisiko senkende Wirkung aufweisen. (80,81)

Mit Hilfe der Kaplan Meier-Kurven und des Log Rank Tests konnte der bekannte Einfluss des Tumorstadiums(TNM Klassifikation (6)) im Studienkollektiv bestätigt werden, dass

also ein hohes Tumorstadium, sowie eine hohe pT und pN Kategorie mit einem schlechteren OS und DFS einhergehen. Bestätigt hat sich auch, dass das Fehlen von Fernmetastasen und ein längeres DFS mit einem längeren Gesamtüberleben zusammenhängen, wie in der Literatur bereits beschrieben. (27)

Der Parameter „Betroffene Seite“ scheint sich auf das DFS auszuwirken und es hat sich gezeigt, dass Tumore der linken Brust früher metastasieren als die der rechten. Nach ca. 125 Monaten zeigt die Kaplan Meier Kurve einen nur mehr sehr geringen Unterschied an Metastasierungen zwischen den beiden Brustseiten. Es konnte keine Studie gefunden werden, welche belegen würde, dass Brustkarzinome auf der linken Seite früher metastasieren als jene auf der rechten Seite, wie es die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen. Auf das OS scheint sich die betroffene Seite jedoch nicht auszuwirken. Es gibt nur eine Studie bezüglich einer Seitendifferenz in der Prognose von Brustkrebs, (82) Fatima N et al. publizierten von aggressiveren rechtsseitigen Karzinomen in pakistanischen Frauen. Dies differiert zum Ergebnis dieser Arbeit. Überlegt wurde, ob eine unterschiedliche Strahlentherapie der beiden Brustseiten wegen der Lage des Herzens ein möglicher Einflussfaktor sein könnte. Nach Rücksprache mit Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Graz musste dieser Gedanke wieder verworfen werden, da beide Brustseiten gleich geplant und bestrahlt werden, je nach Tumorage. Letztlich muss auch daran gedacht werden, dass es sich um einen statistischen Zufall handeln kann. Zur Verifizierung sind weitere Untersuchungen mit einem größeren Kollektiv notwendig.

Bei den Therapiearten unterschieden sich die Gruppen signifikant, deshalb wurden diese in jeder Gruppe extra untersucht und anschließend auch im gesamten Patientinnenkollektiv. Die Parameter „Operationsart Axilla“ und „Operationsart Brust“ zeigten Einfluss auf das DFS und das OS; eine Sentinel Node Biopsie, oder eine Teilresektion der Brust wirkten sich günstiger auf das Outcome aus. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die meisten Patientinnen mit einem niedrigen UICC Stadium so therapiert wurden, Patientinnen in höheren Stadien mit schlechterer Prognose wurden Axilla disseziert und/oder Mastektomiert. Diese Patientinnen hatten aufgrund ihres Tumorstadiums a priori eine schlechtere Prognose.

Auch die Art und der Zeitpunkt der 1. CTX haben Einfluss auf das DSF und OS, wobei die Patientinnen, welche keine Chemotherapie erhalten haben, durchschnittlich länger

überlebten. Auch Patientinnen aus der Anthrazyklin Gruppe zeigten einen ähnlich Verlauf bis zum 60. Monat nach Erstdiagnose. Prozentuell befinden sich in der Gruppe der nicht chemotherapierten Patientinnen mehr UICC Stadium I Patientinnen als in der Anthrazyklingruppe, was von vorneherein für diese Gruppe einen Vorteil im Outcome bedeutet und zeigt, dass die Chemotherapie den Nachteil des höheren Tumorstadiums bis zu einem gewissen Grad ausgleichen kann.

In allen drei Gruppen zeigte sich eine primäre Osteoporosetherapie als günstig für das DFS, in der Gruppe der Trastuzumab-untherapierten Patientinnen auch für das OS. Medikamente gegen Knochenschwund, vor allem Bisphosphonate, werden verwendet um den Fortschritt einer Osteoporose entgegenzuwirken und werden oft in Zusammenhang mit einer anti-hormonellen Therapie appliziert. Einige Studien zeigten, dass es durchaus Sinn macht, Bisphosphonate adjuvant einzusetzen, da die Wirkung dieser Medikamente auch das krankheitsfreie Überleben verbessern, indem Knochenmetastasen weniger häufig auftreten. (83-85). Der protektive Effekt entsteht einerseits durch die Reduzierung eines Angiogenese Faktors, VEGF, der mit Tumorprogression assoziiert ist (86,87), andererseits mit der Verhinderung osteoklastischer Knochenresorption und Tumorformation.(88,89)

Weiters geht aus den Ergebnissen hervor, dass eine adjuvante Radiatio mit einem besseren Überleben und einem besseren krankheitsfreien Überleben einhergeht, was in der Literatur bestätigt wird. Deshalb ist die Radiatio auch Teil der adjuvanten Standardtherapie von Brustkrebs.(90,91)

In den Kaplan Meier Kurven sieht man, dass die Trastuzumabtherapie einen signifikanten Unterschied für das OS und das DFS zeigt, vor allem für die adjuvant therapierten Patientinnen im Unterschied zu den untherapierten. Bis ca. 85 Monate nach Erstdiagnose zeigt eine Trastuzumabtherapie sowohl für das OS als auch für das DFS einen klaren Vorteil. Es ist auf Basis dieser Studie anzunehmen, dass Trastuzumab adjuvant gegeben frühen Metastasen entgegen wirkt. Studien belegen, dass Trastuzumab einen großen Fortschritt im DFS brachte , jedoch weniger im OS (92,93). Ein Grund dafür könnte das sequentielle Schema nach Chemotherapie sein. Eine Arbeit von 2011 konnte belegen, dass ein gleichzeitiges Schema für das Gesamtüberleben günstiger ist, jedoch höhere kardiovaskuläre Komplikationsraten hat. (94) Ein Überlebensvorteil für den palliativen Einsatz konnte im hier untersuchten Kollektiv nicht nachgewiesen werden. In der Literatur

wird jedoch der zusätzliche Einsatz zur anderen Standardtherapie von metastasiertem Brustkrebs empfohlen. (92,95)

Vor allem in der palliativ Trastuzumab therapierten Gruppe zeigte Tyverb einen Vorteil für das OS. Auch in der Literatur finden sich Beweise dafür, dass Tyverb in Kombination mit einer Chemotherapie das Überleben eher verbessert als nur Chemotherapie alleine.(96)

6.1 Kritische Methodenreflexion

Eine Limitation dieser Arbeit ist das relativ kleine und heterogene Patientinnenkollektiv von 93 Patientinnen.

Um die weitläufige Fragestellung besser bearbeiten zu können, wäre ein größeres, homogeneres Patientinnenkollektiv von Vorteil gewesen. Man könnte sich zum Beispiel auf Patientinnen konzentrieren, welche Her2/neu positiv sind und neoadjuvant therapiert werden. Dabei ist nämlich der unmittelbare medikamentöse Therapieeinfluss auf den Tumor zu erkennen, Operationsart und nachfolgende Strahlentherapie haben darauf keinen Effekt. Solche Therapieschemata wurden allerdings erst in den letzten Jahren eingeführt(66).

Auch die Fragestellung könnte noch etwas eingegrenzt werden, da man auf Grund der vielen verschiedenen Parameter und der offenen Fragestellung eine Vielfalt an Vergleichen anstellen kann, jedoch die Aussagekraft durch die geringe Patientinnenzahl in der jeweiligen Gruppe limitiert ist.

Positiv in diesem Patientinnenkollektiv ist die lange follow-up Zeit und die beinahe komplette Vollständigkeit der Daten in den erhobenen Parametern.

6.2 Schlussfolgerung

Aus dieser Arbeit geht hervor, dass Frauen mit Hypertonus und Diabetes mellitus einen Überlebensnachteil haben. Tumore, welche ein höheres UICC Stadium zum Diagnosezeitpunkt aufweisen, haben eine schlechtere Prognose hinsichtlich DFS und OS. Eine Osteoporosetherapie wirkt sich positiv auf das DFS aus und eine Radiatio sowohl auf das DFS als auch auf das OS.

Es hat sich gezeigt, dass Tumore auf der linken Seite früher metastasieren als Tumore der rechten Seite. Nach rund 10 Jahren gleicht sich die Anzahl der metastasierten Patientinnen beider Seiten an. Der anfängliche Unterschied stellt sich eindrucksvoll in einer Kaplan-

Meier Kurve dar. Um den Grund dieses Phänomens zu erforschen braucht es weitere Untersuchungen.

Abschließend ist zu sagen, dass zwar einige interessante Parameter sich im gesamten Patientenkollektiv als signifikant auf das OS und das DFS auswirkend zeigten, in erster Linie der Seitenaspekt, doch ein Hinweis darauf, wie Trastuzumab besser indiziert werden könnte, fand sich nicht.

Allgemein wäre Trastuzumab allen Her-2/neu positiven Brustkrebspatientinnen adjuvant zu empfehlen, da es vor Metastasen-Auftreten, den besseren Nutzen zeigt, weil es anscheinend eine frühe Metastasierung verhindert.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Leitlinienprogramm Onkologie S.68. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf, 2014.
- (2) Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the breast. In: IARC Press, editor. Pathology and Genetics, Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2003. p. 10-113.
- (3) Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991 Nov;19(5):403-410.
- (4) UICC. TNM history, evolution and milestones. Available at: <http://www.uicc.org/node/7735>. Accessed 08.05., 2012.
- (5) Sobin LH, Wittekind C. Breast Tumours. TNM Classification of Malignant Tumours. 5. Auflage ed.: Wiley-Liss; 1997. p. 123-130.
- (6) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Breast Tumours. TNM Classification of Malignant Tumours. 7. Auflage ed.: Wiley-Blackwell; 2009. p. 181-193.
- (7) Wittekind C, Meyer H-, Bootz F. Mammatumoren (ICD-0 C50). TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage ed.: Springer; 2002. p. 123-130.
- (8) Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 Aug 17;406(6797):747-752.
- (9) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast Carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Sep 11;98(19):10869-74 [begin_of_the_skype_highlighting](#) 10869-74 [end_of_the_skype_highlighting](#).

- (10) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al. 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. *Ann Oncol* 2011 Aug;22(8):1736-1747.
- (11) Statistik Austria. Krebserkrankungen-Brust. 13.10.2011; Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html. Accessed 02.06.2012, 2012.
- (12) Statistik Austria. Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich 2010. 2010; Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html. Accessed 02.06, 2012.
- (13) Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Pathologie: Aufgaben und Methoden. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, editors. *Pathologie*. 4.th ed.: Urban&Fischer; 2008. p. 3-34.
- (14) Turashvili G, Bouchal J, Burkadze G, Kolar Z. Differentiation of tumours of ductal and lobular origin: II. Genomics of invasive ductal and lobular breast Carcinomas. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005 Jun;149(1):63-68.
- (15) Moinfar F. „Basal-like“ Karzinom der Brustdrüse: eine neue Entität?. 2009; Available at: <http://universimed.com/artikel/%E2%80%9Ebasal-like%E2%80%9C-karzinom-der-brustdr%C3%BCse-eine-neue-entit%C3%A4t>. Accessed 05/27, 2012.
- (16) Schmitt M, Thomssen C, Ulm K, Seiderer A, Harbeck N, Hofler H, et al. Time-varying prognostic impact of tumour biological factors urokinase (uPA), PAI-1 and steroid hormone receptor status in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1997;76(3):306-311.
- (17) Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9(6):606-616.
- (18) Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52(1-3):227-237.

- (19) Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramwell VH, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006 May 18;354(20):2103-2111.
- (20) Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Toyozumi Y, Arima N. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Exp Ther Med* 2010 Sep;1(5):747-754.
- (21) Luporsi E, Andre F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012 Apr;132(3):895-915.
- (22) Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011 Nov 16;103(22):1656-1664.
- (23) Elling D. *Medikamentöse Therapie des Mammakarzinoms*. 2.th ed.: Uni-Med; 2006.
- (24) Huober J, von Minckwitz G. Neoadjuvant Therapy - What Have We Achieved in the Last 20 Years? *Breast Care (Basel)* 2011 Dec;6(6):419-426.
- (25) Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997 Jul;15(7):2483-2493.
- (26) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jun 1;23(16):3676-3685.
- (27) G. Von Minckwitz, M. Kaufmann, S. Kuemmel, P. A. Fasching, W. Eiermann, J. U. Blohmer, S. D. Costa, J. Hilfrich, C. Jackisch, B. Gerber, A. Du Bois, J. B. Huober, C. A. Hanusch, G. E. Konecny, W. Fett, E. Stickeler, N. Harbeck, K. Mehta, S. Loibl, M. Untch,

GBG and AGO-B study groups, German Breast Group, Neu-Isenburg, Germany, University Hospital F, Germany, Breast Unit, Cancer Center Essen, Essen, Germany, Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Erlangen, Germany, Klinikum zum Roten Kreuz, Muenchen, Germany, et al. Correlation of various pathologic complete response (pCR) definitions with long-term outcome and the prognostic value of pCR in various breast cancer subtypes: Results from the German neoadjuvant meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011;29.

(28) Feller, Heitmann. Sentinellymphknoten–Entfernung (Wächterlymphknoten). Available at: <http://www.feller-heitmann.de/sentinellymphknoten/entfernung.html>, 2012.

(29) Petru E, Urdl W, Moinfar F, Regitnig P, Bjelic-Radisic V, Tamussino K, et al. Risikofaktoren bezüglich Prognosefaktoren des Mammakarzinoms und adjuvante Therapieempfehlungen (St. Gallen 2007). *Gynäkologie*. 8.th ed. Graz: Servicebetrieb ÖH- Uni Graz GmbH; 2010. p. 137-139.

(30) Die gängigen Behandlungsschemata für neoadjuvante, adjuvante, und palliative Therapie. 2007; Available at: <http://www.brustkrebs-info.de/patienten-info/index.php?id=6.3.2&stat=&substat=open>, 2012.

(31) Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. *Brustkrebs - Antihormonelle Therapie*. 2011; Available at: http://www.krebsgesellschaft.de/tdm_2005_01_tdm_2005_02_hormontherapie,10102.html, 2012.

(32) PharmaWiki. Aromatasehemmer. 2012; Available at: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Aromatasehemmer>, 2012.

(33) Frauenklinik Universitätsklinikum Tübingen. Anti-Hormontherapie. Available at: <http://www.uni-frauenklinik-tuebingen.de/bereiche/brustzentrum/behandlungsspektrum/therapie/systemische-therapie/anti-hormontherapie.html>.

(34) American Cancer Society. Radiation therapy for breast cancer. 26.02.2013:01.04.2013.

(35) Möbus V. Metastasierung- das Richtige zur richtigen Zeit. Available at:
http://www.google.at/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=9&ved=0CHMQFjAI&url=http%3A%2F%2Fwww.joho.de%2Ffileadmin%2Fwebsite%2FPDF%2F19.Weiterbil-dunsseminar%2520PPT%2FTherapie%252520des%252520metastasierten%252520Mamm-akarzinoms_Moebus%2525202011.pdf&ei=BvAAUoKENJHZsgbe8IC4AQ&usg=AFQjC-NEM8Z-nEgst8v1M-bRohByAmkuNJQ&sig2=ELG3vMID_J8POQuV0U8J4w&bvm=bv.50310824,d.Yms.
Accessed Deutsches Ärzteblatt 2005.

(36) Schmidt M. Therapiestrategien des metastasierten Mammakarzinoms. Available at:
http://www.google.at/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=9&ved=0CG4QFjAI&url=http%3A%2F%2Fwww.kgu.de%2Fzfg%2FIKGyn_2010PDF%2FMamma_Metastas-iert_Schmidt.pdf&ei=5-sAUvKwJsGXtAa-mYCYCQ&usg=AFQjCNECKV2iofNBKdA87RW6DjhP57O33Q&sig2=bxjZRZ2yzSTyx_EByuYbcw&bvm=bv.50310824,d.Yms, 08/2013.

(37) Eccles SA. The epidermal growth factor receptor/Erb-B/HER family in normal and malignant breast biology. *Int J Dev Biol* 2011;55(7-9):685-696.

(38) Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene* 2000 Dec 27;19(56):6550-6565.

(39) Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000 Jul 3;19(13):3159-3167.

(40) Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. Typ-1-Rezeptoren (Enzyme). In: Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G, editors. *Biochemie des Menschen*. 3.th ed.: Thieme; 2005. p. 341-342.

(41) Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000 Oct 13;103(2):211-225.

(42) Burgess AW, Cho HS, Eigenbrot C, Ferguson KM, Garrett TP, Leahy DJ, et al. An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/ErbB receptors. *Mol Cell* 2003 Sep;12(3):541-552.

- (43) Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, Hynes NE, Andrews GC, Sela M, et al. The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human Carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Apr 27;96(9):4995-5000.
- (44) Citri A, Skaria KB, Yarden Y. The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp Cell Res* 2003 Mar 10;284(1):54-65.
- (45) Roskoski R, Jr. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 Jun 18;319(1):1-11.
- (46) Brennan PJ, Kumagai T, Berezov A, Murali R, Greene MI. HER2/neu: mechanisms of dimerization/oligomerization. *Oncogene* 2000 Dec 11;19(53):6093-6101.
- (47) Okines A, Cunningham D, Chau I. Targeting the human EGFR family in esophagogastric cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2011 Apr 5;8(8):492-503.
- (48) Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007 Jun;18(6):977-984.
- (49) Untch M. Adjuvante Therapie mit Trastuzumab bei Mammakarzinompatientinnen. 19.09.2006; Available at: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/53883>, 2012.
- (50) Genentech I. full prescribing information. :01.04.2013.
- (51) EMA Europa. Herceptin, INN-trastuzumab - Europa, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
- (52) Regitnig P, Schippinger W, Lindbauer M, Samonigg H, Lax SF. Change of HER-2/neu status in a subset of distant metastases from breast Carcinomas. *J Pathol* 2004 Aug;203(4):918-926.
- (53) Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007 Jul 5;357(1):39-51.

- (54) Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000 Apr;6(4):443-446.
- (55) Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004 Aug;6(2):117-127.
- (56) Papila C, Uzun H, Balci H, Zerdali H, Sezgin C, Can G, et al. Clinical significance and prognostic value of serum sHER-2/neu levels in patients with solid tumors. *Med Oncol* 2009;26(2):151-156.
- (57) Anido J, Scaltriti M, Bech Serra JJ, Santiago Josef B, Todo FR, Baselga J, et al. Biosynthesis of tumorigenic HER2 C-terminal fragments by alternative initiation of translation. *EMBO J* 2006 Jul 12;25(13):3234-3244.
- (58) Rexer BN, Arteaga CL. Intrinsic and acquired resistance to HER2-targeted therapies in HER2 gene-amplified breast cancer: mechanisms and clinical implications. *Crit Rev Oncog* 2012;17(1):1-16.
- (59) Lee-Hoeflich ST, Crocker L, Yao E, Pham T, Munroe X, Hoeflich KP, et al. A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy. *Cancer Res* 2008 Jul 15;68(14):5878-5887.
- (60) Gallardo A, Lerma E, Escuin D, Tibau A, Munoz J, Ojeda B, et al. Increased signalling of EGFR and IGF1R, and deregulation of PTEN/PI3K/Akt pathway are related with trastuzumab resistance in HER2 breast Carcinomas. *Br J Cancer* 2012 Apr 10;106(8):1367-1373.
- (61) Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, Madiredjo M, Hijmans EM, Beelen K, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell* 2007 Oct;12(4):395-402.
- (62) Musolino A, Naldi N, Bortesi B, Pezzuolo D, Capelletti M, Missale G, et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 Apr 10;26(11):1789-1796.

- (63) Herceptin (R) (Trastuzumab) development timeline. Available at: <http://www.gene.com/media/product-information/herceptin-development-timeline>. Accessed 02/07, 2014.
- (64) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jun 1;23(16):3676-3685.
- (65) Vogel C, Chan A, Gril B, Kim SB, Kurebayashi J, Liu L, et al. Management of ErbB2-positive breast cancer: insights from preclinical and clinical studies with lapatinib. *Jpn J Clin Oncol* 2010 Nov;40(11):999-1013.
- (66) Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012 Feb 18;379(9816):633-640.
- (67) Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol* 2012 Jun 1;30(16):1989-1995.
- (68) Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. Neoadjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy in Breast Cancer: Past, Present, and Future. *J Oncol* 2013;2013:732047.
- (69) Roche Media Release. FDA approves Perjeta (pertuzumab) for people with HER2-positive metastatic breast cancer. 11.06.2012; Available at: http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2012-06-11.htm. Accessed 02/08, 2014.
- (70) Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A, et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat* 2013 Nov;142(1):89-99.

- (71) Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. 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 Jan;13(1):25-32.
- (72) Genentech. EMILIA Clinical Trial Design. 2014; Available at: <http://www.kadcyla.com/hcp/clinical-information/emilia-trial-design>. Accessed 02/06, 2014.
- (73) ClinicalAdvisor. Kadcyla gets FDA nod for late-stage breast cancer. 2013; Available at: <http://www.clinicaladvisor.com/kadcyla-gets-fda-nod-for-late-stage-breast-cancer/article/281671/>. Accessed 02/06, 2014.
- (74) Tsang RY, Finn RS. Beyond trastuzumab: novel therapeutic strategies in HER2-positive metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2012 Jan 3;106(1):6-13.
- (75) Fang L, Barekati Z, Zhang B, Liu Z, Zhong X. Targeted therapy in breast cancer: what's new? *Swiss Med Wkly* 2011 Jun 27;141:w13231.
- (76) Medistat. Korrelationskoeffizient nach Pearson. Available at: <http://www.medistat.de/statistik-lexikon-medizin-pearson-korrelation.html>.
- (77) Wolf I, Sadetzki S, Gluck I, Oberman B, Ben-David M, Papa MZ, et al. Association between diabetes mellitus and adverse characteristics of breast cancer at presentation. *Eur J Cancer* 2006 May;42(8):1077-1082.
- (78) Kaplan MA, Pekkoley Z, Kucukoner M, Inal A, Urakci Z, Ertugrul H, et al. Type 2 diabetes mellitus and prognosis in early stage breast cancer women. *Med Oncol* 2012 Sep;29(3):1576-1580.
- (79) Largent JA, Bernstein L, Horn-Ross PL, Marshall SF, Neuhausen S, Reynolds P, et al. Hypertension, antihypertensive medication use, and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 2010 Oct;21(10):1615-1624.
- (80) Gonzalez-Zuloeta Ladd AM, Arias Vasquez A, Sayed-Tabatabaei FA, Coebergh JW, Hofman A, Njajou O, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion

polymorphism and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Sep;14(9):2143-2146.

(81) Chae YK, Valsecchi ME, Kim J, Bianchi AL, Khemasuwan D, Desai A, et al. Reduced risk of breast cancer recurrence in patients using ACE inhibitors, ARBs, and/or statins. *Cancer Invest* 2011 Nov;29(9):585-593.

(82) Fatima N, Zaman MU, Maqbool A, Khan SH, Riaz N. Lower incidence but more aggressive behavior of right sided breast cancer in Pakistani women: does right deserve more respect? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(1):43-45.

(83) He M, Fan W, Zhang X. Adjuvant zoledronic acid therapy for patients with early stage breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *J Hematol Oncol* 2013 Oct 23;6(1):80.

(84) Powles T, McCroskey E, Paterson A. Oral bisphosphonates as adjuvant therapy for operable breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6301s-6304s.

(85) Lipton A. Should bisphosphonates be utilized in the adjuvant setting for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2010 Aug;122(3):627-636.

(86) Linderholm BK, Lindahl T, Holmberg L, Klaar S, Lennerstrand J, Henriksson R, et al. The expression of vascular endothelial growth factor correlates with mutant p53 and poor prognosis in human breast cancer. *Cancer Res* 2001 Mar 1;61(5):2256-2260.

(87) Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 Sep;302(3):1055-1061.

(88) Lipton A. Bones, breasts, and bisphosphonates: rationale for the use of zoledronic acid in advanced and early breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2011 Mar 15;3:1-7.

(89) Aft R, Naughton M, Trinkaus K, Watson M, Ylagan L, Chavez-MacGregor M, et al. Effect of zoledronic acid on disseminated tumour cells in women with locally advanced breast cancer: an open label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010 May;11(5):421-428.

- (90) Yang TJ, Ho AY. Radiation therapy in the management of breast cancer. *Surg Clin North Am* 2013 Apr;93(2):455-471.
- (91) van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000 Jul 19;92(14):1143-1150.
- (92) Baselga J. Herceptin alone or in combination with chemotherapy in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trials. *Oncology* 2001;61 Suppl 2:14-21.
- (93) Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011;6(6):e21030.
- (94) Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011;6(6):e21030.
- (95) Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001;61 Suppl 2:37-42.
- (96) Botrel TE, Paladini L, Clark OA. Lapatinib plus chemotherapy or endocrine therapy (CET) versus CET alone in the treatment of HER-2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Core Evid* 2013;8:69-78.