

Diplomarbeit

**Klinischer Verlauf der Patientinnen
mit Her2/neu-positiver metastasierter
Brustkrebserkrankung**

eingereicht von

Christian Look

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin des LKH Graz
Klinische Abteilung für Onkologie**

unter Anleitung von

**Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. et scient. med. Marija
Balic**

Ass. Dr. Christoph Suppan

Graz, am 26.10.2015

Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde unerlaubte 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.

Graz, am 26.10.2015

Christian Look eh.

Danksagung

Zuvorderst möchte ich mich bei Frau Assoz. Prof. ⁱn Dr. ⁱⁿ Marija Balic für die Betreuung, Unterstützung und konstruktiven Vorschläge bedanken. Meinem Zweitbetreuer Ass. Dr. Christoph Suppan danke ich für die Unterstützung und motivierenden Gespräche.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse möchte ich mich herzlich bei Frau Assoz. Prof. ⁱⁿ Priv.-Doz. ⁱⁿ Mag. ^a Dr. ⁱⁿ rer. nat. Nadia Dandachi bedanken.

Dafür, dass sie mir stets den Weg geebnet haben und für ihre bedingungslose Unterstützung gilt der unschätzbare Dank meinen Eltern, die mir dieses Leben ermöglicht haben.

Meinen Großeltern, Tanten und Onkeln danke ich dafür, dass sie mir immer Anlaufstelle waren und für ihre selbstlose Hilfsbereitschaft.

Größter Dank gebührt all jenen, die durch ihre Freundschaft meine Studienzeit in Graz bereichert haben.

Danke Leni für deine Kraft und unerschöpfliche Geduld.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Ätiologie.....	2
1.3 Klassifikation.....	3
1.3.1 Carcinoma in Situ.....	3
1.3.2 Invasives Mammakarzinom.....	3
1.3.2.1 Invasives lobuläres Mammakarzinom.....	4
1.3.2.2 Invasives duktales Mammakarzinom.....	4
1.3.3 TNM-Klassifikation.....	4
1.3.4 Rezeptorstatus.....	6
1.3.5 Ki67.....	7
1.4 Lokalisation.....	7
1.5 Metastasierung.....	7
1.6 Diagnostik.....	9
1.6.1 Bildgebende Verfahren.....	9
1.6.2 Biopsie.....	9
1.6.3 Screening.....	10
1.6.4 Diagnostik bei Fernmetastasierung.....	10
1.7 Prognose.....	11
1.8 Therapieformen in der Behandlung des Mammakarzinoms.....	11
1.8.1 kurative Therapie.....	11
1.8.1.1 neoadjuvante Chemotherapie.....	11
1.8.1.2 Operative Therapie.....	12
1.8.2 Radiotherapie.....	13
1.8.3 adjuvante Therapie.....	14
1.8.3.1 adjuvante Chemotherapie.....	14
1.8.3.2 adjuvante Hormontherapie.....	15
1.8.3.3 anti Her2-Therapie.....	16
1.8.4 palliative Therapie.....	17
1.8.4.1 palliative Chemotherapie.....	17
1.8.4.2 palliative Hormontherapie.....	18
1.8.4.3 palliative anti-Her2-Therapie.....	19
2. Material und Methoden.....	21
2.1 Studiendesign.....	21
2.2 Studienpopulation.....	21
2.3 Datengewinnung.....	21
2.4 Statistische Auswertung.....	22
3. Ergebnisse.....	23
3.1 Patientenkollektiv.....	24
3.1.1 Menopausenstatus.....	24
3.1.2 Histologie.....	24
3.1.3 Tumorigradung.....	24
3.1.4 TNM-Klassifikation.....	25
3.1.5 Anzahl der Metastasen.....	26

3.1.6 Ki-67.....	26
3.1.7 Hormonrezeptorstatus.....	27
3.2 Progression.....	27
3.3 Gesamtüberleben.....	34
4. Diskussion.....	41
5. Konklusion.....	44
6. Literaturverzeichnis.....	45

Glossar und Abkürzungsverzeichnis

Her2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
PFS	progressionsfreies Überleben (progression free survival)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
CI	Konfidenzintervall
%	Prozent
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
ca.	circa
bzw.	beziehungsweise
HRT	Hormonelle Ersatztherapie
BRCA-1	breast cancer a 1 (Tumorsuppressorgen)
BRCA-2	breast cancer a 2 (Tumorsuppressorgen)
TDLE	terminale duktulo-lobuläre Einheit
DCIS	duktales Carcinoma in situ
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
ILC	invasives lobuläres Karzinome
IDC	invasives duktales Karzinom
cm	Zentimeter
FISH	flourescence in situ hybridization
c-Erb-B2	Her2/neu
EGF	epidermaler Wachstumsfaktoren
V.	Vena
A.	Arteria

n	number, Fallzahl
RR	relatives Risiko
pCR	pathologische komplette Remission
non-pCR	pathologisch nicht komplette Remission
DFS	disease free survival, krankheitsfreies Intervall
5-FU	5-Floururacil
AC	Doxorubicin, Cyclophosphamid
ACD	Doxorubicin, Cyclophosphamid, Docetaxel
FEC	5-Floururacil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FAC	5-Floururacil, Doxorubicin, Cyclophosphamid
BCT	brusterhaltende Therapie, breast conserving therapy
M.	musculus, Muskel
Gy	Energiedosis in Gray
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-FU
GnRH	gonadotropin releasing hormone
LHRH	syn. GnRH
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
SERM	selektiver Östrogenrezeptor-Modulator
u.a	unter anderem
vs.	versus
ER	Östrogenrezeptor
PR	Progesteronrezeptor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz des Mammakarzinoms.....	1
Abbildung 2: Patientenkollektiv.....	23
Abbildung 3: Tumorgrading.....	24
Abbildung 4: Tumorgröße.....	25
Abbildung 5: Lymphknotenstatus.....	25
Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben aller Patientinnen (Kaplan-Meier).....	28
Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben nach Trastuzumabtherapie.....	30
Abbildung 8: PFS nach Art der Therapie.....	32
Abbildung 9: PFS Chemotherapie mit und ohne First-Line Trastuzumab.....	33
Abbildung 10: PFS Hormontherapie mit und ohne First-Line Trastuzumab.....	34
Abbildung 11: Gesamtüberleben aller Patientinnen.....	35
Abbildung 12: Gesamtüberleben nach First-Line Trastuzumabtherapie.....	36
Abbildung 13: OS nach Art der Therapie.....	38
Abbildung 14: OS Chemotherapie mit und ohne First-Line Trastuzumab.....	39
Abbildung 15: OS Hormontherapie mit und ohne First-Line Trastuzumab.....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation.....	5
Tabelle 2: Staging.....	6
Tabelle 3: Menopausenstatus.....	24
Tabelle 4: Tumorhistologie.....	24
Tabelle 5: Metastasenanzahl.....	26
Tabelle 6: Ki-67-Wert.....	26
Tabelle 7: Östrogenrezeptorstatus.....	27
Tabelle 8: Progesteronrezeptorstatus.....	27
Tabelle 9: PFS-Status.....	27
Tabelle 10: Mittel- und Medianwerte für PFS des Gesamtkollektivs.....	28
Tabelle 11: Mittel- und Medianwerte für PFS mit und ohne Trastuzumabtherapie.....	29
Tabelle 12: Mittel- und Medianwerte PFS nach Art der Therapie.....	31
Tabelle 13: Mittel- und Medianwerte für OS des Gesamtkollektivs.....	34
Tabelle 14: Mittel- und Medianwerte für OS First-Line Trastuzumab.....	36
Tabelle 15: Mittel- und Medianwerte für OS nach Art der Therapie.....	37

Zusammenfassung

Hintergrund: 20 – 25 % aller Brustkrebspatientinnen leiden an Tumoren, die den *human epidermal growth factor-receptor 2* (HER-2/neu) überexprimieren. Die primär schlechtere Prognose dieser Patientinnen hat sich durch Einführung des monoklonalen Her2-Antikörpers Trastuzumab (Herceptin) wesentlich verbessert. Das primäre Ziel unserer Studie war es, das klinische Outcome von Patientinnen mit Her2/neu-positiver metastasierter Brustkrebserkrankung, die an der Klinischen Abteilung für Onkologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz mit palliativer First-Line-Therapie behandelt wurden, zu untersuchen.

Methoden: Insgesamt wurden 106 Patientinnen identifiziert, die wegen eines metastasierten Her2/neu-positiven Mammakarzinoms an unserer Abteilung in der Erstlinie behandelt wurden. Als primäre Endpunkte wurden Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bestimmt, mit den Ergebnissen aus der Literatur verglichen und anschließend Patientinnen, die eine Therapie mit Trastuzumab erhielten mit jenen verglichen, die ohne Trastuzumab behandelt wurden.

Ergebnisse: Das mediane PFS aller Patientinnen betrug 11 Monate (95% CI, 8.4 – 13.6 Monate), wobei das mediane PFS von Patientinnen, die eine palliative Trastuzumabtherapie erhielten, bei 13 Monaten (95% CI, 9.5 – 16.5 Monate) lag und sich damit signifikant von dem der Vergleichsgruppe ohne Trastuzumab unterschied (8 Monate; 95% CI, 4.5 – 11.5 Monate; $p = 0.01$). Das OS betrug 38 Monate (95% CI, 30.9 – 45.2 Monate) und unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. ER-positive Patientinnen zeigten ein PFS von 11 und ein OS von 47 Monaten bei alleiniger Hormontherapie, unter Hinzugabe von Trastuzumab verlängerten sich das PFS auf 19 ($p = 0,019$) und das OS auf 90 Monate ($p = 0,18$). Bei Monochemotherapie lag das PFS bei 5 und das OS bei 20 Monaten, in Kombination mit Trastuzumab bei 11 (PFS, $p = 0,003$) und 29 Monaten (OS, $p = 0,585$).

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse decken sich im Wesentlichen mit den in der Literatur beschriebenen. Wir konnten den progressionsverzögernden Effekt von Trastuzumab bestätigen, jedoch keine signifikante Verlängerung des

Gesamtüberlebens nachweisen. Patientinnen, die eine Hormontherapie erhielten, zeigten im Vergleich zur Literatur ein deutlich längeres PFS.

Abstract

Background: 20 – 25% of all breast cancer patients suffer from breast cancer subtype *human epidermal growth factor-receptor 2* (HER-2/neu). The otherwise worse prognosis was substantially improved by monoclonal Her2/neu-antibody Trastuzumab (Herceptin). The primary aim of our study was to investigate the clinical outcome of patients with Her2/neu-positive metastatic breast cancer (MBC), who underwent palliative first-line therapy at the Clinical Department of Oncology at University hospital for Internal Medicine Graz.

Methods: We identified 106 patients, who underwent first-line treatment for Her2/neu-positive metastatic breast cancer at our department. Primary endpoints were progression free survival (PFS) and overall survival (OS). The results were compared to data from published studies. Patients who received Trastuzumab as first-line treatment were compared to those treated without.

Results: Median PFS of all patients was 11 months (95% CI, 8.4 – 13.6 months). We found a significant difference in PFS between the group who received Trastuzumab, median PFS 13 months (95% CI, 9.5 – 16.5 months), and the comparison group, (median PFS 8.0 months; 95% CI, 4.5 – 11.5 months; $p = 0.01$). Median OS was 38 months (95% CI, 30.9 – 45.2 months). There was no significant difference between both groups.

PFS and OS for ER-positive patients treated with endocrine therapy alone were 11 and 47 months. With addition of Trastuzumab PFS was 19 ($p = 0,019$) and OS 90 months ($p = 0,18$). Median PFS and OS for Patients receiving Chemotherapy alone were 5 and 20 months. Combination with Trastuzumab prolonged PFS (11 months, $p = 0,003$) and OS (29 months, $p = 0,585$)

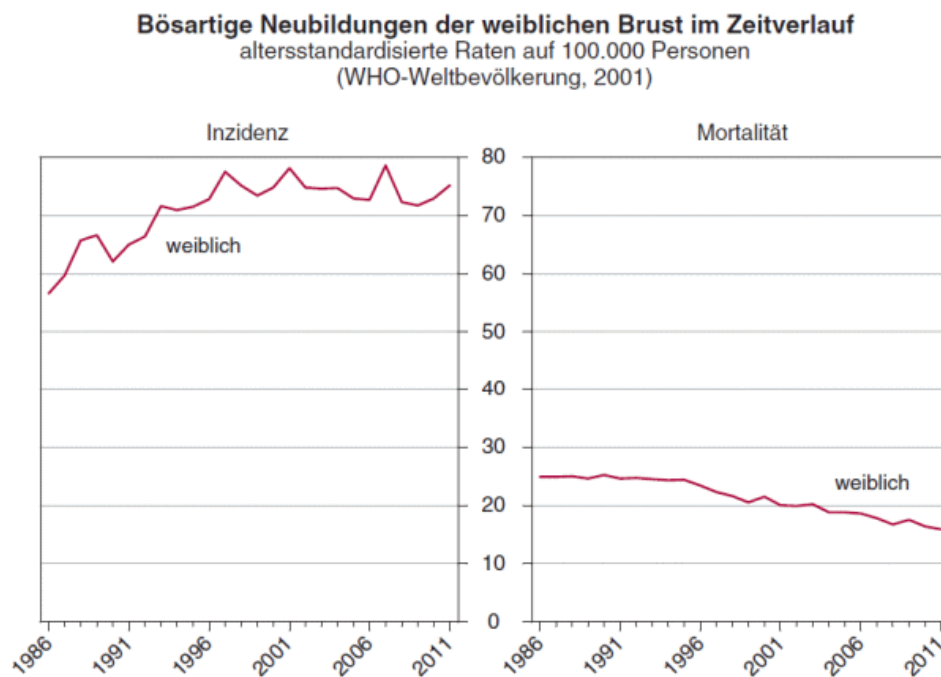
Conclusion: For the most part our results are mainly similar to the findings of other trials. We could confirm the delaying effect of Trastuzumab on progression. However, we didn't find an improvement in overall survival.

ER-positive patients receiving endocrine therapy alone or in combination with Trastuzumab had better PFS and OS compared to other studies.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist mit einem Anteil von ca. 30% das häufigste Malignom der Frau in Österreich und weltweit. Die Inzidenz in Österreich liegt derzeit bei 75,2 pro 100.000/Jahr und ist seit etwa 1998 weitgehend stabil. Durch bessere Früherkennungsmaßnahmen und neue Therapiemöglichkeiten ist die Mortalität in den letzten Jahren auf 15,9 pro 100.000 Einwohner pro Jahr gesunken. Im Jahre 2001 lag die Mortalitätsrate noch bei 20,0. (1)



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 17.10.2013) und Todesursachenstatistik.
Erstellt am 25.10.2013.

Abbildung 1: Inzidenz des Mammakarzinoms

1.2 Ätiologie

Die genaue Ursache des Mammakarzinoms ist nach aktuellem Stand noch unklar. In der Vergangenheit konnten einige Faktoren identifiziert werden, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind. Dazu zählen:

- positive Familienanamnese
- lange Östrogenexposition (frühe Menarche, späte Menopause)
- Nulliparae
- späte Gravidität
- Adipositas
- Alter
- kontralaterales Mammakarzinom

Einer der anerkanntesten Faktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms ist das Alter. Mit steigendem Alter erhöht sich das Risiko an Brustkrebs zu erkranken deutlich. Das 10-Jahres Risiko in den jeweiligen Altersgruppen beträgt:

30 Jahre – 0,44% (1 von 227 Frauen)

40 Jahre – 1,47% (1 von 68 Frauen)

50 Jahre – 2,38% (1 von 42 Frauen)

60 Jahre – 3,56% (1 von 28 Frauen)

70 Jahre – 3,82% (1 von 26 Frauen) (2)

Die langfristige Einnahme von oralen Kontrazeptiva scheint nur mit einem sehr gering erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden zu sein, wohingegen eine mehrjährige hormonelle Ersatztherapie (HRT) zu einem deutlichen Risikozuwachs führt. (3–5)

Nikotinabusus scheint beim Mammakarzinom im Gegensatz zu anderen

Tumorentitäten keinen großen Einfluss zu haben. Hinsichtlich Alkoholkonsum gibt es zunehmend Daten, dass ein übermäßiger Konsum sehr wohl das Risiko steigert, während niedrigere Dosen bislang nur einen geringen Risikozuwachs zeigten (dosisabhängiger Einfluss). (6,7)

Circa 5% der Brustkrebsfälle sind auf Keimbahnmutationen zurück zu führen. Verantwortlich hierfür sind hauptsächlich Mutationen der Tumorsuppressorgene BRCA-1 und BRCA-2. Frauen mit Defekten im BRCA-1 Gen haben ein Risiko von 80 % bis zum 70. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken, bei Frauen mit BRCA-2-Defekt liegt das Risiko bei 70 %. (8)

1.3 Klassifikation

1.3.1 Carcinoma in Situ

Das Carcinoma in Situ ist eine präinvasive Vorläuferläsion des invasiven Mammakarzinoms. Es hat seinen Ursprung in der neoplastischen Proliferation von Epithelzellen der terminalen duktulo-lobulären Einheit (TDLE). Bei noch intakter Basalmembran hat das Carcinoma in Situ keine Verbindung zum gefäßführenden Fett- und Bindegewebe.

Grundsätzlich wird nach dem histologischen Wachstumsmuster zwischen einem duktalem Carcinoma in Situ (DCIS, 95% der Fälle) und dem sehr viel selteneren lobulären Carcinoma in Situ (LCIS, 5%) unterschieden. (8)

Das Carcinoma in Situ ist meist ein Zufallsbefund und fällt durch Mikroverkalkungen im Rahmen von radiologischen Vorsorgeuntersuchungen auf. Selten sind Symptome wie mamillärer Ausfluss oder ein palpabler Tumor feststellbar.

1.3.2 Invasives Mammakarzinom

Das invasive Mammakarzinom ist ein maligner, epithelialer Tumor der vom Epithel der Drüsenläppchen ausgeht und über präinvasive Vorläuferläsionen entsteht. Wie diese kann man das invasive Mammakarzinom nach ihrem Wachstumsmuster in zwei histologische Arten einteilen, das invasive lobuläre und das invasive duktales Mammakarzinom.

1.3.2.1 Invasives lobuläres Mammakarzinom

10 – 15% der Mammakarzinome sind invasive lobuläre Karzinome (ILC). Sie zeichnen sich durch typische diffuse, dissoziierte Wachstumsmuster aus, die als Gänsemarschmuster oder Schießscheibenmuster bezeichnet werden. (8)

1.3.2.2 Invasives duktales Mammakarzinom

Das invasive duktales Mammakarzinom (IDC) ist das wesentlich häufigere Karzinom und unterscheidet sich vom ILC durch ein Wachstum in soliden Tumorzellgruppen mit tubulärer oder trabekulärer Morphologie. (8)

Etwa 60% der IDC werden als „nicht näher spezifiziert“ bezeichnet, daneben gibt es zahlreiche *Sonderformen des IDC*:

- Medulläres Karzinom
- Tubuläres Karzinom
- Papilläres Karzinom
- Muzinöses Karzinom
- Mb. Paget der Mamille
- Inflammatorisches Mammakarzinom

1.3.3 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation dient zur Einteilung von Tumoren anhand der Tumorgroße (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasierung (M).

pT Primärtumor	
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Anhalt für Malignität
pTis	Carcinoma in Situ
pT1	Tumor < 2cm
pT2	Tumor größer als 2 cm, aber kleiner als 5 cm
pT3	Tumor größer als 5 cm
pT4	Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pN Lymphknotenmetastasen	
pNX	regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
pN0	keine Lymphknotenmetastasen
pN1	1-3 ipsilaterale Metastasen < 3 cm
pN2	mehr als 4 ipsilaterale Metastasen > 3cm
pM Fernmetastasen	
pMX	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (8)

Anhand der TNM-Klassifikation wird in der Regel ein Staging mit einer Stadieneinteilung von I – IV durchgeführt:

Stage Grouping			
Stage 0	TIS	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stage IIIB	T4	Any N	M0
	Any T	N3	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Tabelle 2: Staging (3)

1.3.4 Rezeptorstatus

Neben der morphologischen Beurteilung und der TNM-Klassifizierung werden im Rahmen der histologischen Diagnostik standardmäßig die Exprimierung von Östrogen-, Progesteron- sowie des Her2/neu-Rezeptors immunhistochemisch bestimmt. Außerdem kann der Her2/neu-Rezeptorstatus bei negativem oder gering positivem immunhistochemischen Befund noch mittels FISH (*flourescence in situ hybridization*) bestimmt werden. Zeigen die Tumorzellen keine, oder nur geringe, Expression aller drei genannten Rezeptoren, spricht man von triple-negativen Tumoren.

Her2/neu, auch c-Erb-B2, gehört zur Gruppe der epidermalen Wachstumsfaktoren (EGF), der das Zellwachstum stimuliert und die Apoptose hemmt.(9) Her2/neu wird in ca. 20 – 25 % der Tumoren überexprimiert. Die Bestimmung des Rezeptorstatus hat einen hohen prognostischen und klinischen Stellenwert, da hormonrezeptorpositive Karzinome ein gutes Ansprechen auf endokrine Therapien mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern zeigen. Für Her2/neu-positive Tumoren stehen Immuntherapien oder Tyrosinkinasehemmer zur Inaktivierung des

Pathways zur Verfügung. Federführend in der Behandlung von Her2/neu-positiven Tumoren war der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin). Allgemein haben hormon-rezeptorpositive Tumoren eine bessere Prognose, während sich eine Her2/neu-Überexprimierung ohne entsprechende Behandlung negativ auf das Outcome auswirkt.

1.3.5 Ki67

Neben dem Rezeptorstatus wird zunehmend seit einigen Jahren auch der Ki67-Wert mitbestimmt. Ki67 ist ein Zellproliferationsmarker ähnlich dem mitotischen Index. Die Bedeutung von Ki67 als prognostischer und prädiktiver Marker ist derzeit nicht abschließend geklärt. Yerushalmi et al. stellten zwar in einer Metastudie fest, dass ein Ki67 > 10 -14% mit einer schlechteren Prognose verbunden war, konnten aber keine damit verbundene Empfehlung hinsichtlich der Therapieadaptation geben. (10) Obwohl die Methode analytisch noch optimiert werden soll, wird der Ki67 bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom zur Entscheidung einer allfälligen adjuvanten Chemotherapie herangezogen. Besondere Vorsicht ist bei Werten zwischen 10-20% notwendig. In diesen Bereich gehört aber nur ein kleinerer Teil der Mammakarzinome. (11)

1.4 Lokalisation

50 % der Karzinome sind im äußeren oberen Quadranten lokalisiert. Jeweils 10 % finden sich in den restlichen drei Quadranten, 20 % entfallen auf den Mamillenbereich.

1.5 Metastasierung

Das invasive Mammakarzinom metastasiert lymphogen und hämatogen. Die lymphogene Metastasierung erfolgt meist in die axillären Lymphknoten entlang der V. axillaris, seltener auch in die mediastinalen (entlang der A. thoracica interna) oder supraklavikulären Lymphknotenstationen. Die axillären Lymphknotenstationen werden ihrerseits noch in drei Etagen (obere, mittlere, untere) eingeteilt.

(8) Bei der überwiegenden Mehrheit der Mammakarzinompatientinnen liegt zum Zeitpunkt des Todes eine Lymphangiosis carcinomatosa vor. (12)

Standardmäßig wird heute in der Diagnostik und im Staging des frühen operablen Mammakarzinoms eine Biopsie des sog. Sentinel-Lymphknotens („Wächterlymphknoten“) entnommen. Ist dieser tumorfrei, verzichtet man heute auf eine axilläre Dissektion und die damit verbundenen Nebenwirkungen.

Hämatogen metastasiert das Mammakarzinom am häufigsten in das Skelettsystem, weitere Lokalisationen sind die Lunge, die Leber und das Gehirn. Einige Autoren gehen davon aus, dass bis zu 50% aller metastasierten Brustkrebspatientinnen ossäre Metastasen vorweisen. (12,13)

Je nach biologischem Subtyp werden unterschiedliche Metastasierungsmuster beobachtet. Her2/neu-positive Tumoren metastasieren deutlich häufiger ins Zentralnervensystem als andere Untergruppen. Dieser Effekt lässt sich auch bei Patientinnen mit Trastuzumabtherapie finden. Dies könnte zum einen durch die mangelnde Blut-Hirn-Schrankenpassage von Herceptin verursacht sein. Diskutiert wird auch, ob das im Vergleich längere Gesamtüberleben von anti-Her2 therapierten Patientinnen dafür verantwortlich ist, dass klinisch relevante ZNS-Manifestationen beobachtet werden können, die früher durch den eher eingetretenen Tod keine Zeit hatten, sich zu entwickeln. (13,14) Auch Lebermetastasen werden bei Her2/neu-positiven Patientinnen öfter beobachtet als bei ER/PR-positiven. Etwas seltener als Her2/neu-positive, dennoch häufiger als sogenannte Luminal A (ER und/oder PR positiv, Ki-67 < 14%) oder Luminal B-Tumoren (ER- und oder PR positiv, Ki-67 > 14%), metastasieren Triple-negative Tumoren ins Zentralnervensystem, wobei es derzeit hierfür noch keine klaren Hypothesen für den ursächlichen Hintergrund gibt. Auch Lungenmetastasen werden bei Triple-negativen Karzinomen öfter gesehen. (12)

ER-positive Tumoren wiederum zeigen eine vergleichsweise höhere Rate an Skelettmetastasen als ER-negative Tumoren, während letztere häufiger in viszerale Regionen metastasieren. (12,13,15)

1.6 Diagnostik

Die Diagnostik besteht zunächst in einer sorgfältigen Anamnese und klinischen Untersuchung.

Die klinische Untersuchung der Mamma sollte zu jedem internistischen und gynäkologischen Status gehören. Bei der Palpation der Mammae ist auf solide Knoten, Einziehungen, Ulcera und andere Hautveränderungen zu achten. Auch ein bestehender mamillärer Ausfluss kann Hinweis auf ein malignes Geschehen sein. Die axillären Lymphknoten sind ebenfalls zu palpieren.

Einige Quellen empfehlen, jede Frau zur Selbstexamination der Brust anzuhalten. Kösters et al. konnten in einer 2008 durchgeführten Metaanalyse zweier großer Studien (n = 388.535) allerdings keinen Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichsgruppe nachweisen, lediglich die Zahl an biopsierten benignen Läsionen war fast doppelt so hoch. (16)

1.6.1 Bildgebende Verfahren

Bei Vorhandensein einer suspekten Läsion ist der nächste diagnostische Schritt die Durchführung einer Mammographie in zwei Ebenen. Durch die Mammographie können Gewebsveränderungen und Mikroverkalkungen nachgewiesen werden. Anschließend kann gegebenenfalls noch eine Sonographie der Mamma erfolgen.

1.6.2 Biopsie

Eine sichere Diagnose kann letztlich nur durch die histologische Beurteilung eines Biopsats erfolgen. Suspekte Läsionen sollten daher immer biopsiert werden. In der Regel wird eine Stanzbiopsie durchgeführt, die aufgrund des höheren Gewebeabtrags gegenüber der Feinnadelaspirationsbiopsie den Vorteil besitzt, größere Zellverbände beurteilen zu können. Außerdem besteht bei der ohne Ultraschallkontrolle durchgeführten Feinnadelbiopsie eine wesentlich höhere Gefahr falsch-negativer Befunde. In bestimmten Fällen kann auch eine offene Biopsie durchgeführt werden. Für den Fall, dass suspekte Hautveränderungen wie

Ulcerationen oder Rötungen bestehen, sollten diese ebenfalls biopsiert werden.

1.6.3 Screening

In Österreich werden derzeit Frauen zwischen ihrem 45. und 69. Lebensjahr im Rahmen des Brustkrebs-Früherkennungsprogramms zweijährlich zur Vorsorge-Mammographie eingeladen. Die Mammographie als Screeningmethode hat das Ziel, Malignome bereits in frühen Stadien zu detektieren, in denen sie noch kurativ therapierbar sind.

Allerdings wird das Screening in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer Metastudie von Gøtsche et al. wurden acht Studien (n=600.000) analysiert. Drei dieser Studien, die laut Autoren adäquat randomisiert waren, zeigten keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Screeninggruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR 0,90, 95% CI, 0,79 – 1,02). Vier „suboptimal randomisierte“ Studien konnten einen solchen nachweisen. (RR 0,75, 95% CI, 0,67 – 0,83) Bei 2000 Frauen, die sich über einen Zeitraum von 10 Jahren einem Screening unterzogen, würde nur ein Brustkrebstodesfall verhindert, aber zehn Frauen aufgrund falsch-positiver Ergebnisse bzw. präinvasiven Läsionen, die nie zum Krankheitsausbruch geführt hätten, unnötigerweise behandelt werden. (17)

1.6.4 Diagnostik bei Fernmetastasierung

Bei der Diagnostik von Metastasen sind in erster Linie bildgebende Verfahren das Mittel der Wahl.

Zur Identifizierung von Skelettmetastasen eignet sich im ersten Schritt die Skelettszintigraphie. Im Verdachtsfall und zur genaueren Evaluierung (Knochenstabilität, mögliche Infiltration umgebender Strukturen) können Schnittbildverfahren wie CT und MRT Aufschluss geben.

Zur Beurteilung von Infiltrationen des Zentralnervensystems eignet sich am besten die MRT, da sie für Gehirn und Rückenmark die beste Auflösung bietet.

Für die initiale Suche nach intrathorakalen Metastasen wie Lunge oder Pleura

kann ein Röntgen-Thorax zunächst ausreichend sein und ggf. durch Schnittbildverfahren wie CT ergänzt werden.

Einen Überblick über Leberstruktur und etwaige Infiltrate kann man sich zunächst mittels Sonographie verschaffen und auch hier anschließend eine CT oder MRT durchführen.

1.7 Prognose

Die wichtigsten Prognosefaktoren sind Tumortyp, Ausbreitung, Staging, Lymphknotenstatus, Metastasierung, Rezeptorstatus, Lymph- und Blutgefäß-einbrüche. Die 5-Jahresüberlebensrate des invasiven Karzinoms liegt im Stadium 0-1 deutlich über 90 %, im Stadium IIb bei 65%. Im Stadium IV bei bereits metastasierter Erkrankung ist die Prognose am schlechtesten, das 5-Jahresüberleben liegt bei 14%. (3,8)

Hormonrezeptorpositive Tumoren haben eine bessere Prognose als rezeptor-negative, während Her2/neu-positive Karzinome zwar gut auf eine Anti-Her2-Therapie ansprechen, aber dennoch mit einer schlechteren Prognose verbunden sind als Her2/neu-negative, wobei die Therapie mit Trastuzumab die Prognose der metastasierten Patientinnen wieder relativiert hat. Etwa 70 % der Karzinome sind Östrogenrezeptor-positiv, ca. 20 – 25 % Her2/neu-positiv. (8)

1.8 Therapieformen in der Behandlung des Mammakarzinoms

1.8.1 kurative Therapie

1.8.1.1 neoadjuvante Chemotherapie

In einigen Fällen wird vor der chirurgischen Tumorexstirpation eine Chemotherapie zum Zwecke der Reduktion der Tumormasse durchgeführt. Sie wird eingesetzt bei lokal fortgeschrittenen primär inoperablen Tumoren, sowie beim inflammatorischen Karzinom. Da mehrere Studien gezeigt haben, dass eine neoadjuvante Therapie in Sicherheit und Effizienz einer adjuvanten Therapie gleichwertig ist, wird sie auch für primär operable Tumoren empfohlen und kann hier die Langzeitprognose verbessern. (18)

Als Gradmesser für den Erfolg der präoperativen Therapie dient die histologische

Beurteilung des operativ entfernten Gewebes. Sind histologisch keine Tumorzellen im Gewebematerial nachweisbar, spricht man von einer *pathological complete remission (pCR)*, ist das Präparat nicht tumorfrei von einer *non pathological complete remission (non-pCR)*. Patientinnen mit postoperativ festgestellter pCR zeigen ein deutlich längeres disease-free-survival (DFS) und overall survival (OS). (18,19)

Die präoperative Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten, die gegebenenfalls noch mit Alkylantien oder Antimetaboliten kombiniert werden können. (18)

Patientinnen mit hormonnegativen Tumoren sprechen besser auf eine Chemotherapie an als hormonpositive. Für diese stellt auch die primär endokrine Therapie keine gute Option dar. Studien an postmenopausalen Frauen mit hormonsensitiven Tumoren, die nicht für eine Chemotherapie geeignet waren, erzielten mit einer Therapie mit den Aromataseinhibitoren Letrozol und Anastrozol pCR-Raten um 8 %. (20)

Bei Her2/neu-positiven Tumoren konnten durch die zusätzliche Gabe von Trastuzumab höhere pCR-Raten erzielt werden. (18,21)

1.8.1.2 Operative Therapie

Verfolgt man eine kurative Therapieabsicht ist die einzige Möglichkeit auf Heilung die operative Tumorexstirpation. Lange Zeit mussten sich Frauen grundsätzlich einer radikalen Mastektomie unterziehen, ungeachtet der Tumorart oder Ausbreitung. Heute können ca. 60 – 70 % der Patientinnen brusterhaltend operiert werden (*breast conserving therapy BCT*).

Bei der brusterhaltenden Operation oder partiellen Mastektomie wird entweder nur der Tumor mit angrenzendem Gewebe, also ein Teil des Brustdrüsenkörpers entfernt (Lumpektomie) oder ein ganzer Brustquadrant (Quadrantektomie).

Die totale Mastektomie wird ihrerseits unterteilt in eine *subkutane Mastektomie*, bei der der Brustdrüsenkörper unter Ausschluss der darüber liegenden Haut, Mamille und Areola entfernt wird; und in eine *einfache Mastektomie*, bei der

zusätzlich das Hautareal mit Mamille und Areola sowie Fettgewebe und die Faszie des M. pectoralis major entfernt werden. Eine gesonderte Form der subkutanen Mastektomie ist die Nipple sparing Mastektomie. Eine weitere Form ist die *modifiziert radikale Mastektomie*, bei der zusätzlich zur einfachen Mastektomie eine axilläre Lymphknotendissektion durchgeführt wird. Die eingangs erwähnte radikale Mastektomie, die eine Exstirpation des M. pectoralis major vorsah, wird heute nicht mehr angewendet.

Indikationen für eine Mastektomie sind große Tumoren, inflammatorisches Mammakarzinom, Infiltration des umliegenden Weichteilapparats, ausgedehnter Lymphknotenbefall, sowie der persönliche Wunsch der Patientin.

Andernfalls kann heutzutage eine brusterhaltende Therapie erfolgen, die, adäquate Indikationsstellung und einen erfahrenen Operateur vorausgesetzt, der Mastektomie hinsichtlich der Langzeitprognose gleichwertig ist. (22)

Im Rahmen der Operation wird heute standardmäßig eine Sentinellymphknotenbiopsie entnommen. Ist dieser tumorfrei, wird von einer axillären Dissektion abgesehen, da sie in diesem Fall keinen Vorteil hinsichtlich DFS oder OS bietet, aber mit erheblichen Nebenwirkungen wie Lymphödemen der betroffenen Extremität verbunden ist. (23)

1.8.2 Radiotherapie

Im Anschluss an eine brusterhaltende Operation sollte eine Strahlentherapie der Restbrust erfolgen. Auch nach einer Mastektomie profitieren die Patientinnen von einer Strahlentherapie, wenn der Primärtumor bereits lokal fortgeschritten war. (24) Die Radiotherapie reduziert signifikant das Risiko lokoregionärer Rezidive und hat auch positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben. Eine Studie der *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* zeigte, dass durch vier vermiedene Lokalrezidive infolge einer Strahlentherapie ein Todesfall durch Brustkrebs verhindert werden kann. (25)

Die Strahlendosis sollte nach brusterhaltender Operation 45 – 50 Gy betragen. Durch zusätzliche Booster-Dosen von 10 – 16 Gy kann eine relative

Risikoreduktion von Lokalrezidiven von fast 50% erreicht werden. (24) Nach einer Mastektomie muss eine entsprechende Dosisreduktion erfolgen, um die umliegenden Organe (Lunge, Herz) zu schonen. Eine Bestrahlung der axillären Lymphknoten wird nach Dissektion der Level I-II nicht empfohlen, ebenso wird das strahlentherapeutische Management der mediastinalen und supraklavikulären Lymphknoten in der Literatur noch diskutiert. (24)

1.8.3 adjuvante Therapie

Ziel der adjuvanten systemischen Therapie ist es, residuelle lokale und disseminierte Tumorzellen zu erfassen und damit Rezidive und Fernmetastasen zu verhindern, respektive das Intervall bis zum Auftreten dieser zu verlängern. Beim Mammakarzinom gibt es die Möglichkeit der adjuvanten Chemo- und Hormontherapie. Bei Her2/neu-positiven Tumoren ist außerdem der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin) im Einsatz.

1.8.3.1 adjuvante Chemotherapie

Alle Patientinnen mit hormonnegativen oder Her2/neu-positiven Tumoren sowie nach spezifischem Risiko ausgewählte Hormonrezeptor-positive Patientinnen sollten eine postoperative Chemotherapie erhalten, die ungeachtet der Tumorart oder Ausbreitung das DFS und OS verbessert. (26,27) Das Verfahren der Wahl ist eine Polychemotherapie, die der Monochemotherapie deutlich überlegen ist. (26) Häufig verwendete Therapieschemata sind CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluoruracil) und Anthrazyklinbasierte Schemata wie AC (Doxorubicin, Cyclophosphamid), FEC (Fluoruracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) oder FAC (Fluoruracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid). Im Vergleich zum Standard CMF-Schema scheinen anthrazyklinhaltige Chemotherapien einen Überlebensvorteil zu bieten, sind aber auch nebenwirkungsreicher. (27) Ebenso haben taxanhaltige Therapien eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich DFS und OS im Vergleich zu nicht taxanhaltigen gezeigt. Die adjuvante Chemotherapie sollte demnach auch ein Taxan enthalten. (28) In Österreich wird in den Anthrazyklinbasierten

Schemata vorzugsweise Epirubicin verwendet. Der sequentielle Einsatz von Anthrazyklinhaltigen Polychemotherapien gefolgt von Taxanen (Docetaxel oder Paclitaxel) wird bevorzugt.

1.8.3.2 adjuvante Hormontherapie

Eine endokrine Therapie ist das Mittel der Wahl bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren. Grundsätzlich richtet sich die Wahl der eingesetzten Wirkstoffe zunächst nach dem Menopausenstatus.

Bei prämenopausalen Frauen wird oft eine ablative Therapie mit GnRH-Analoga wie Goserelin eingesetzt, da ein Großteil der Östrogenproduktion der Frau über einen hypothalamisch-hypophysären Regelkreis gesteuert wird. Goserelin bewirkt mit seiner agonistischen Wirkung an den hypophysären LHRH-Rezeptoren über einen negativen Feedbackmechanismus eine Downregulation der Rezeptoren. Dadurch bedingt wird die FSH und LH-Ausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen gedrosselt und letztlich die Östrogen- und Progesteronsynthese im Ovar drastisch gesenkt. Als Alternative kann eine ovarielle Ablation auch mittels chirurgischer oder strahlenmedizinischer Intervention erfolgen. (26)

Der selektive Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) Tamoxifen ist sowohl für prä- als auch postmenopausale Frauen geeignet. Tamoxifen und seine aktiven Metaboliten wirken hauptsächlich als kompetitive Antagonisten an Östrogenrezeptoren, besitzen allerdings auch eine agonistische Wirkkomponente. Tamoxifen zeigte in placebokontrollierten Studien eine jährliche Risikoreduktion für Rezidive um die Hälfte und eine Reduktion der Mortalitätsrate um ein Drittel. (26) Außerdem ist der Effekt von Tamoxifen nahezu unabhängig von Alter, Lymphknoten- und Menopausenstatus. Allerdings beschränkt sich der Einsatz auf östrogenrezeptor-positive Tumoren. Patientinnen mit ER-negativen Tumoren profitieren kaum von einer Tamoxifentherapie und sollten lediglich eine Chemotherapie erhalten. (26,29) Tamoxifen wird in der Regel für mindestens fünf Jahre verabreicht, Davies et al. zeigten jedoch in einer kürzlich publizierten Studie, dass eine Verlängerung der Therapie auf zehn Jahre die Mortalität in der zweiten Dekade nach Diagnosestellung fast halbieren kann. Allerdings erhöht sich dadurch

auch das Risiko Tamoxifenassoziierter unerwünschter Nebenwirkungen wie das Auftreten von Endometriumkarzinomen und thromboembolischen Ereignisse. (30)

Eine Kombinationstherapie aus Chemo- und Hormontherapie ist wirkungsvoller als eine alleinige endokrine Therapie mit Tamoxifen unabhängig von simultaner oder konsekutiver Verabreichung. (26)

Eine Alternative zu Tamoxifen stellen für postmenopausale bzw. prämenopausale Frauen nach ovarieller Ablation/Suppression Aromataseinhibitoren (AI) dar. Die im Einsatz befindlichen Aromatasehemmer der dritten Generation (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) scheinen gegenüber einer fünfjährigen Tamoxifentherapie bzw. einer Crossovertherapie, bei der nach 2 – 3 Jahren Tamoxifen auf einen AI gewechselt wird, einen moderaten absoluten Vorteil hinsichtlich DFS und OS zu haben. Zudem treten bei AI weniger Endometriumkarzinome und thromboembolische Ereignisse auf, dafür gehäuft Arthralgien und Frakturen. (29)

1.8.3.3 anti Her2-Therapie

Patientinnen mit Her2/neu-positiven Tumoren sollten einer adjuvanten Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Herceptin) zugeführt werden. Trastuzumab wurde zunächst im metastasierten Setting erfolgreich getestet und ist hier in Kombination mit einer Chemo- oder Hormontherapie die Standardtherapie.

Zahlreiche Studien konnten in den letzten Jahren zeigen, dass eine adjuvante Trastuzumab-Therapie das DFS und OS im Vergleich zu einer reinen Chemotherapie signifikant verbessert und empfehlen den Einsatz ausdrücklich. (21,31,32) Außerdem reduziert sie das Risiko lokoregionärer Rezidive und von Fernmetastasen. Allerdings konnten einige Autoren eine höhere Rate an ZNS-Metastasen registrieren, die jedoch nicht signifikant war und durch die insgesamt bessere klinische Prognose (DFS, OS) amortisiert wird. (31,32) Die genaue Ursache für das gehäufte Auftreten von ZNS-Manifestationen ist unklar, Dahabreh et al. vermuten eine multifaktorielle Genese, zu der u.a eine geringere zentralnervöse Bioverfügbarkeit beiträgt. (32)

Trastuzumab ist kardiotoxisch und kann zu einer erheblichen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion führen, insbesondere in Kombination mit Anthrazyklinen scheint dies der Fall zu sein. (31–33) Slamon et al. weisen in diesem Zusammenhang auf eine mögliche Unterschätzung der Langzeitfolgen einer Anthrazyklintherapie vor dem Hintergrund fehlender Langzeitdaten hin. (31)

Eine konkomitante Gabe scheint einer sequenziellen überlegen zu sein, ist allerdings ebenfalls mit einem höheren kardiotoxischen Risiko verbunden. (34) Konkomitant wird Herceptin mit Taxanen eingesetzt. (35)

Unter laufender Herceptintherapie sollten die Patienten daher regelmäßig kardiologisch abgeklärt werden, die kardiotoxischen Effekte auf das Myokard sind meist reversibel. (32)

1.8.4 palliative Therapie

Mit dem Auftreten von Fernmetastasen ist die Erkrankung nicht mehr heilbar. In diesem Fall erfolgt eine palliative Therapie mit der Absicht, Symptome zu reduzieren, die Krankheitsprogression zu verlangsamen (*time to progression, progressionsfreies Überleben [PFS]*) und die Lebensqualität zu verbessern. Analog zur adjuvanten Therapie lässt sich die palliative Therapie des Mammakarzinoms in Chemo-, Hormon-, und anti-Her2-Therapie einteilen.

Grundsätzlich gilt es, bei der Wahl der Therapie im Einzelfall den Benefit der Behandlung und die damit in Verbindung stehende allfällige Beeinträchtigung der Lebensqualität im Sinne von Nebenwirkungen und negativen Folgen der Therapie sorgfältig und gemeinsam mit der Patientin abzuwägen.

1.8.4.1 palliative Chemotherapie

Die eingesetzten Präparate in der palliativen Chemotherapie sind im Wesentlichen mit denen der adjuvanten identisch. Allen voran spielen auch hier Anthrazykline und Taxane eine bedeutende Rolle, da sie sich am wirksamsten gezeigt haben.

Im Vergleich zur Polychemotherapie weist eine sequenzielle Monotherapie zwar

eine niedrigere Remissionsrate auf, dies hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Wohl aber sind Kombinationstherapien mit einer wesentlich höheren Toxizität verbunden (Alopezie, Neutropenien, Nausea und Erbrechen). (36,37) Daher sollte außer im Falle einer rasch progredienten, aggressiven Erkrankung, eine sequenzielle Monotherapie bevorzugt werden, die besser verträglich und hinsichtlich OS gleichwertig ist. Hat die Patientin während der postoperativen Systemtherapie keine Anthrazykline erhalten, sind mit diesen Präparaten in der palliativen Therapie gute Ansprechraten zu erwarten. Taxane sind wie auch im adjuvanten Setting ebenfalls gute Therapieoptionen, vor allem in Kombination mit Anthrazyklinen, aber auch als Monotherapie, da sie die wirksamste Substanzgruppe darstellen. (38,39)

1.8.4.2 palliative Hormontherapie

Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren sollten initial eine endokrine Therapie erhalten, die einer First-Line-Chemotherapie zwar im Gesamtüberleben nicht überlegen, aber mit geringeren Nebenwirkungen verbunden ist. Eine Ausnahme bilden auch hier rasch fortschreitende Tumorerkrankungen. (40)

Bei prämenopausalen Frauen scheint die ovarielle Suppression auch bei fortgeschrittener Erkrankung eine Schlüsselrolle zu spielen, eventuell auch in der Kombination von LHRH-Analoga mit Tamoxifen. (41) Daneben besteht auch im palliativen Setting die Möglichkeit strahlentherapeutischer und chirurgischer Ablation.

Postmenopausale Patientinnen profitieren am meisten von einer Therapie mit Aromataseinhibitoren der dritten Generation, die allen anderen endokrinen Therapien hinsichtlich PFS und OS überlegen ist. (42)

Kommt es unter laufender endokriner Therapie zum Fortschreiten der Erkrankung, ist gegebenenfalls ein Wechsel auf ein chemotherapeutisches Regimen angezeigt.

1.8.4.3 palliative anti-Her2-Therapie

Trastuzumab wurde zu Beginn im palliativen Setting getestet und zeigte dort Verbesserungen sowohl bei den Ansprechraten und PFS als auch im Gesamtüberleben. (43–47) In Kombination mit endokriner bzw. Chemotherapie stellt Trastuzumab den Standard als First-Line-Therapie von metastasierten Her2/neu-positiven Tumoren dar.

Im Detail konnten Studien, die Therapieregimen mit und ohne Trastuzumab untersuchten, signifikant längere PFS-Zeiten für die Patientinnen zeigen, die Trastuzumab erhielten. Kaufman und Kollegen testeten Anastrozol alleine gegen Anastrozol plus Trastuzumab, wobei das PFS der Therapiegruppe mit 4,8 Monaten signifikant größer als die 2,4 Monate der Kontrollgruppe war. (48) In Studien von Tripathy et. al sowie in der eLEcTRA-Studie, die ebenfalls endokrine Therapien mit zusätzlicher Gabe von Trastuzumab untersuchten, waren die Unterschiede noch größer. (4,8 Monate vs. 13,8 Monate bzw. 3,3 vs 14,1 Monate). (49,50)

Autoren, die unterschiedliche Chemotherapien mit und ohne Trastuzumab testen, kamen zu dem Schluss, dass die Zugabe von Trastuzumab einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des PFS bietet. Während alleinige Chemotherapieregime ein PFS von ca. 6 - 9 Monaten zeigten, konnte durch zusätzliche Gabe von Trastuzumab ein PFS von bis zu 20 Monaten (im Mittel ~ 10 Monate) erreicht werden. (46,51–67)

Auch im Falle einer Progression unter laufender Therapie mit Trastuzumab zeigten Studien einen Benefit durch die kontinuierliche Weitergabe von Trastuzumab auch in späteren Therapielinien. (47)

Trotz der guten Erfolge, die durch Trastuzumab erreicht wurden, zeigten sich einige Fälle von Trastuzumabrefraktären Tumoren, was die Suche nach Alternativen forcierte.

Eine der ersten neueren Präparate war Lapatinib, ein Her1- und Her2-Tyrosinkinaseinhibitor, der in den USA 2007 für Patientinnen zugelassen wurde, die eine Progression unter Therapie mit Trastuzumab erfuhren. Geyer et al.

verglichen Lapatinib und Capecitabine gegen Capecitabine alleine und stellten eine time to progression von 8,4 Monaten gegenüber 4,4 Monaten fest ($p < 0.001$). (68) In einer weiteren Studie testeten Blackwell et al. eine Kombinationstherapie von Lapatinib plus Trastuzumab gegen Lapatinib mono und konnten eine Überlegenheit der Kombinationstherapie in Bezug auf PFS und OS zeigen. (69)

Der monoklonale Antikörper Pertuzumab greift an einer anderen Stelle des Her2-Rezeptors an als Trastuzumab und wurde in der CLEOPATRA-Studie zusammen mit Trastuzumab und Docetaxel gegen Placebo/Trastuzumab/Docetaxel als First-Line-Therapie getestet und zeigte eine Verbesserung von PFS (18.5 vs 12.4, $p < 0.001$) und OS (34% Risikoreduktion gegenüber Kontrollgruppe, Median OS wurde während der Studie nicht erreicht). (70,71) Aktuell ist dies die zugelassene und empfohlene First-Line-Therapie für Patientinnen, die einer palliativen Chemoimmuntherapie unterzogen werden.

Zuletzt wurde mit T-DM1 ein Konjugat aus Trastuzumab und dem zytotoxisch wirksamen DM1 entwickelt. In der EMILIA-Studie war T-DM1 der Kontrollgruppe mit Lapatinib plus Capecitabine sowohl im PFS (9.6 vs. 6.4 Monate, $p < 0.001$) als auch OS (30.9 vs. 25.1 Monate, $p < 0.001$) überlegen. (72) Die MARIANNE-Studie, die T-DM1 mit T-DM1 plus Pertuzumab und Trastuzumab plus Taxan vergleicht, ist derzeit noch nicht endgültig abgeschlossen, die vorläufigen Ergebnisse deuten aber darauf hin, dass die Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab mit einem Taxan die beste First-Line-Therapie darstellt. (47)

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die monozentrische, retrospektive Studie wurde an der Universitätsklinik für Innere Medizin/Klinische Abteilung für Onkologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz wurde für die Durchführung ein positives Votum erteilt. (EK 26-561 ex 13/14)

2.2 Studienpopulation

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle weiblichen Patientinnen mit gesichertem Her2/neu-positiven metastasierten Mammakarzinom, die an der Klinischen Abteilung für Onkologie in der Erstlinientherapie behandelt wurden. Nicht berücksichtigt wurden Patientinnen, die lediglich lokoregionäre positive Lymphknotenabsiedelungen hatten und damit nicht im engeren Sinne als metastasiert betrachtet wurden.

2.3 Datengewinnung

Die relevanten Patientendaten wurden mit Hilfe des klinikinternen elektronischen Krankenhausinformationssystems MEDOCS® sowie der Patientenakten ermittelt und anschließend in einer Microsoft Access®-Datenbank erfasst.

Folgende Parameter wurden dafür gesammelt:

- Überlebensstatus, Todesdatum
- Rezeptorstatus (ER, PR und Her2/neu)
- Menopausenstatus
- Ki67-Wert
- TNM-Klassifikation und Histologie
- Therapieform (Hormon-, Chemo-, Herceptintherapie)
- Metastasierung und Progressionszeitpunkt

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse und graphische Darstellung erfolgte mit IBM SPSS® Version 22. Zu Beginn wurde die Studienpopulation anhand von Überlebens-, Rezeptor-, Menopausenstatus, TNM-Klassifikation und Histologie, Ki67 sowie Metastasierungsart (Mono/multi) beschrieben.

Im Anschluss erfolgte die Bestimmung von PFS und OS als primäre Endpunkte der Studie jeweils für die Gesamtpopulation und die einzelnen Subgruppen. Als Beginn wurde das Datum der Erstmetastasierung festgelegt. Für beide Parameter wurden die Mittel- und Medianwerte bestimmt und die Überlebensfunktion anschließend mittels Kaplan-Meier-Schätzer ermittelt. Mit dem Log-rank Test (Mantel-Cox) erfolgte die Überprüfung auf statistische Signifikanz. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von 0,05 bei einem Konfidenzintervall von 95% angenommen.

3. Ergebnisse

In einer ersten Suche wurden initial 196 Patientinnen identifiziert. Nach Anwenden der Ein- und Ausschlusskriterien blieben davon noch 172 Patientinnen übrig, 24 wiesen lediglich positive lokale Lymphknoten auf, die teilweise die Suche nach Metastasen verfälscht haben. Weitere 66 wurden in Folge von der Studie ausgeschlossen, da die Datensätze nicht vollständig waren und relevante Zieldaten (Todesdatum, Progressionsdatum, Therapieform) fehlten.

Die verbliebenen 106 Patientinnen wurden demographisch beschrieben. Fünf weitere Patientinnen erhielten keine palliative Therapie und wurden deshalb nicht in der explorativen Analyse berücksichtigt. (Abb. 2)

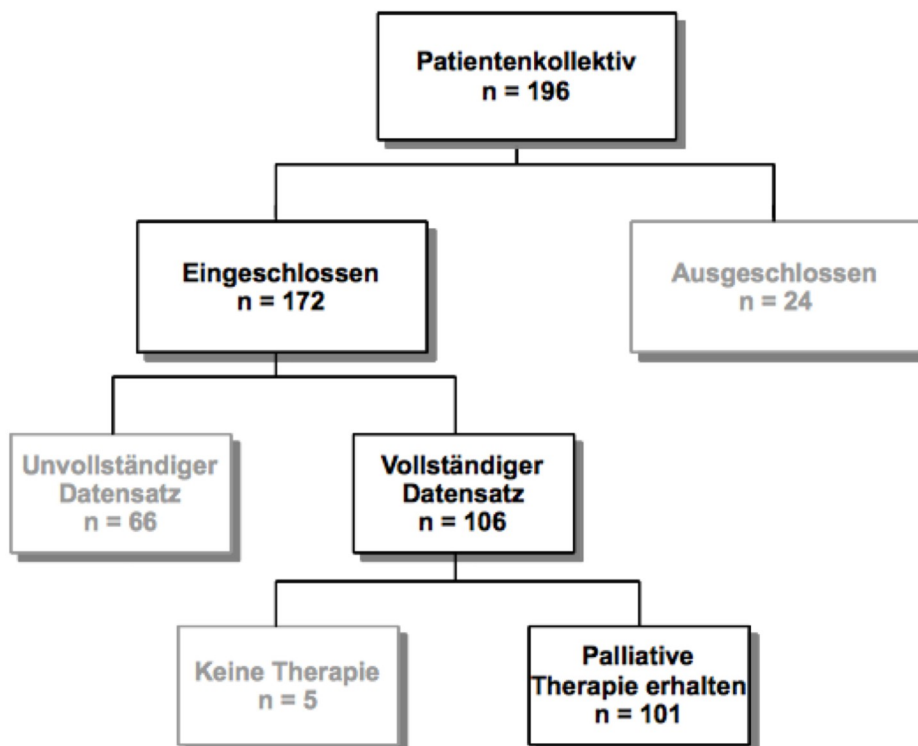


Abbildung 2: Patientenkollektiv

3.1 Patientenkollektiv

Im folgenden sind die Ergebnisse der deskriptiven Analyse aufgeführt.

3.1.1 Menopausenstatus

	n	%
prämenopausal	36	34,0
postmenopausal	70	66,0
gesamt	106	100

Tabelle 3: Menopausenstatus

3.1.2 Histologie

	n	%
duktal	100	94,3
lobulär	3	2,8
andere	3	2,8
gesamt	106	100

Tabelle 4: Tumorhistologie

3.1.3 Tumorgrading

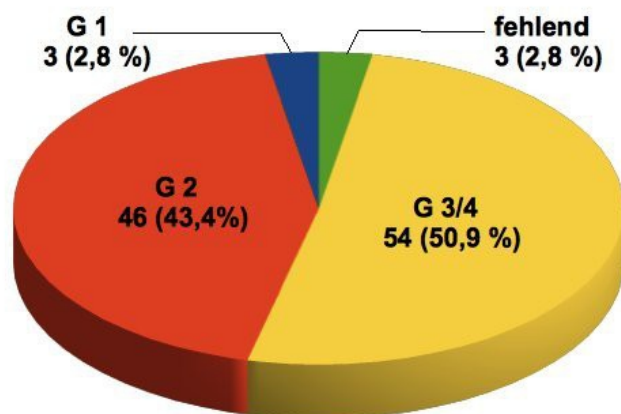


Abbildung 3: Tumorgrading

Es ist festzustellen, dass ein auffallend hoher Prozentsatz der Patientinnen schlecht bis undifferenzierte Karzinome aufweist (G3/G4).

3.1.4 TNM-Klassifikation

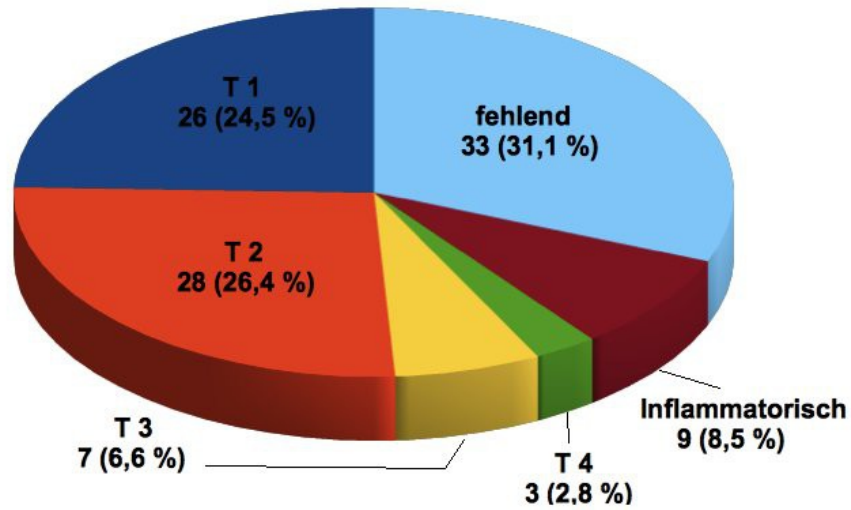


Abbildung 4: Tumorgroße

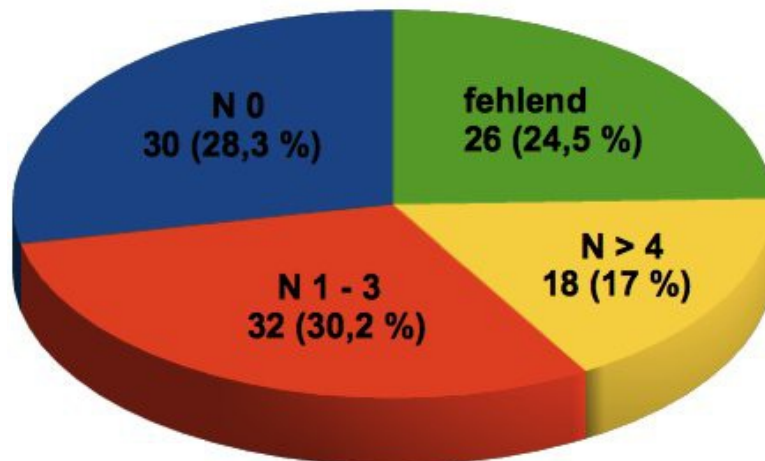


Abbildung 5: Lymphknotenstatus

3.1.5 Anzahl der Metastasen

	n	%
mono	71	67,0
multi	35	33,0
gesamt	106	100

Tabelle 5: Metastasenanzahl

In unserem Studienkollektiv zeigen sich deutlich mehr Patientinnen mit singulären als mit multiplen Metastasen.

3.1.6 Ki-67

	n	%
10-30%	10	9,4
> 30 %	8	7,5
fehlend	88	83,0
gesamt	106	100

Tabelle 6: Ki-67-Wert

Dass bei 83% der Ki-67-Wert unbekannt war, liegt daran, dass dieser erst seit wenigen Jahren bestimmt wird und der Großteil unseres Patientenkollektivs bereits früher diagnostiziert wurde.

3.1.7 Hormonrezeptorstatus

	n	%
ER-negativ	43	40,6
ER-positiv	62	58,5
fehlend	1	0,9
gesamt	106	100

Tabelle 7: Östrogenrezeptorstatus

	n	%
PR-negativ	54	50,9
PR-positiv	50	47,2
fehlend	2	1,9
gesamt	106	100

Tabelle 8: Progesteronrezeptorstatus

3.2 Progression

Im folgenden werden die Ergebnisse der explorativen Datenanalyse hinsichtlich des PFS dargestellt. Als Baseline wurde das Datum der Erstmetastasierung angenommen und die Zeit bis zur Progression gemessen.

In Tab. 9 ist die Verteilung von progredienten und nicht progredienten Patientinnen dargestellt.

	n	%
Nicht progredient	8	7,5
progredient	93	87,7
keine Therapie	5	4,7
gesamt	106	100

Tabelle 9: PFS-Status

Tabelle 10 zeigt die Mittel- und Medianwerte:

	MW	Median
PFS	18,8 ± 2,9	11 ± 1,3
95%-CI	13,3 – 24,5	8,4 – 13,6

Tabelle 10: Mittel- und Medianwerte für PFS des Gesamtkollektivs

Das mediane PFS des gesamten Patientinnenkollektivs betrug 11.0 Monate (95% CI, 8.4 – 13.6 Monate).

Die Überlebensfunktion ist in folgender Kaplan-Meier-Kurve dargestellt:

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
101	93	8	7,9%

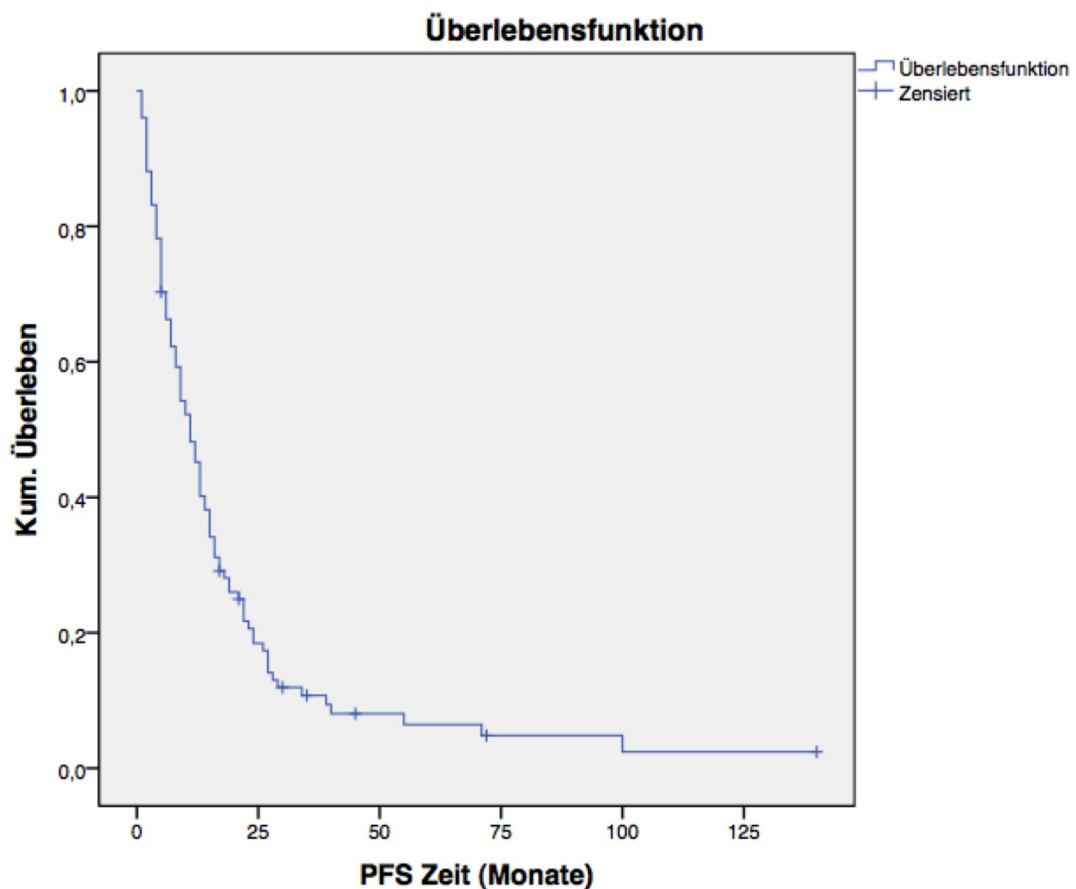


Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben aller Patientinnen (Kaplan-Meier)

Wie aus Tabelle 11 hervor geht, lag das mediane PFS von Patientinnen, die eine palliative First-Line-Therapie mit Trastuzumab erhielten, bei 13.0 Monaten (95% CI, 9.5 – 16.5 Monate) und unterschied sich signifikant von dem der Vergleichsgruppe ohne Trastuzumab (medianes PFS 8.0 Monate; 95% CI, 4.5 – 11.5 Monate; $p = 0.01$)

First-Line-Herceptin	n	MW (95% CI)	Median (95% CI)	P
nein	36	10,4 (7,7 – 13,0)	8 (4,5 – 11,5)	0,01
ja	65	23,0 (15,0 – 31,0)	13 (9,5 – 16,5)	

Tabelle 11: Mittel- und Medianwerte für PFS mit und ohne Trastuzumabtherapie

In Abbildung 7 sind die dazu gehörigen Überlebenskurven dargestellt:

1st_Herceptin	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	36	35	1	2,8%
ja	65	58	7	10,8%
Gesamt	101	93	8	7,9%

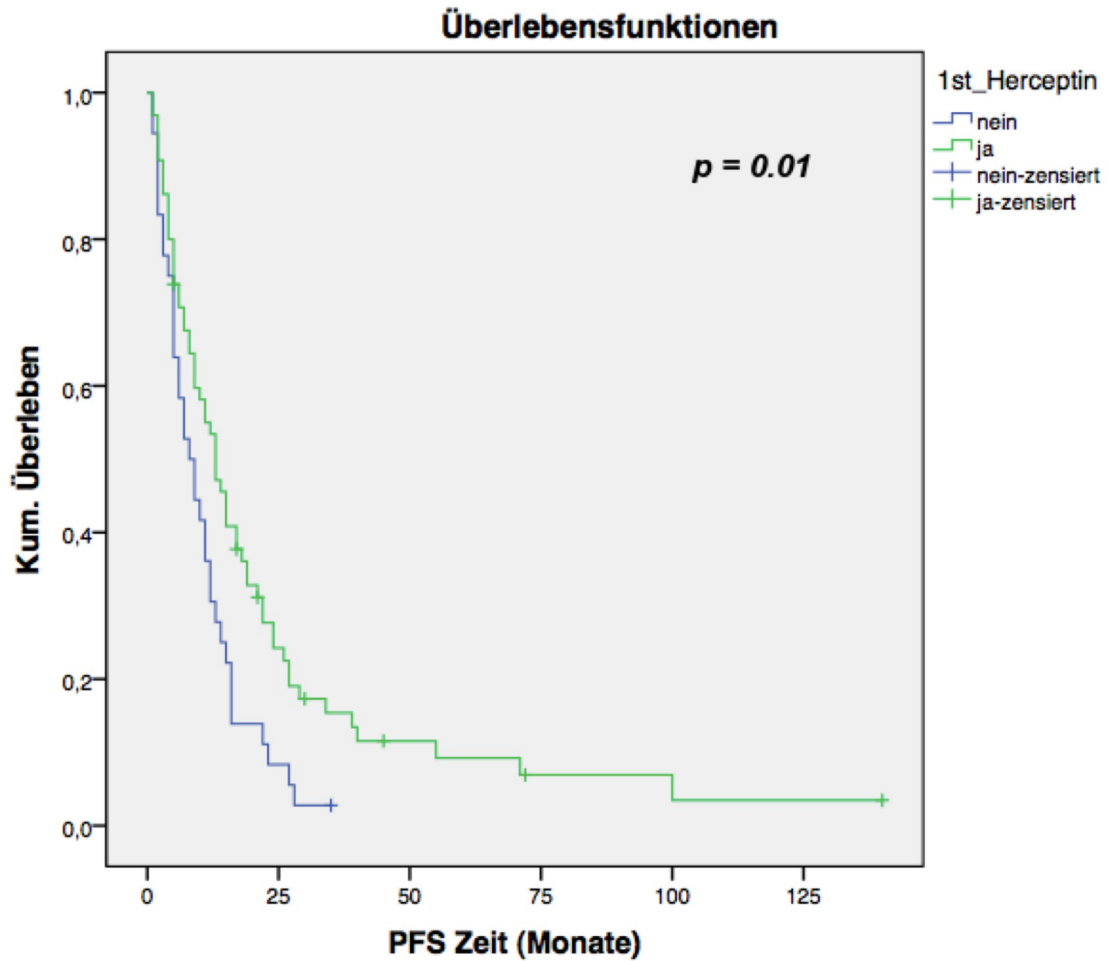


Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben nach Trastuzumabtherapie

In Tab. 12 sind die Mittel- und Medianwerte für das PFS nach Art der Therapie aufgeführt:

	n	MW (95% CI)	Median (95% CI)	p
Hormontherapie + Trastuzumab	20	26,9 (16,9 – 37,0)	19 (9,2 – 28,8)	0,019
Hormontherapie	24	12,6 (9,1 – 16,1)	11 (7,2 – 14,8)	
Chemotherapie + Trastuzumab	43	20,2 (10,5 – 29,9)	11 (6,4 – 15,6)	0,03
Chemotherapie	12	5,8 (3,2 – 8,5)	5 (1,7 – 8,3)	
Gesamt	99	19,1 (13,4 – 24,8)	11 (8,3 – 13,7)	

Tabelle 12: Mittel- und Medianwerte PFS nach Art der Therapie

Das längste mediane PFS wurde in der Gruppe der Patientinnen mit Hormonrezeptorpositiver Erkrankung, die mit einer Hormontherapie in Kombination mit Trastuzumab behandelt wurden, erreicht (19 Monate), gefolgt von einer alleinigen Hormontherapie, die ein identes PFS aufweist wie eine Kombination aus Chemo- und Trastuzumabtherapie (11 Monate). Patientinnen in der Gruppe, die nur mit einer Chemotherapie ohne Trastuzumab behandelt wurden, erreichten lediglich ein PFS von 5 Monaten (siehe Abbildung 8). Vergleicht man die einzelnen Subgruppen untereinander, lässt sich feststellen, dass eine First-Line-Therapie mit Trastuzumab sowohl in Kombination mit einer Chemo- als auch mit einer Hormontherapie zu einer signifikanten Verlängerung des PFS im Vergleich zu einer reinen Chemo- oder Hormontherapie führt (siehe Tab. 12 sowie Abbildungen 9 und 10).

	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Hormontherapie + Herceptin	20	17	3	15,0%
Hormontherapie ohne Herceptin	24	23	1	4,2%
Chemotherapie + Herceptin	43	39	4	9,3%
Chemotherapie ohne Herceptin	12	12	0	0,0%
Gesamt	99	91	8	8,1%

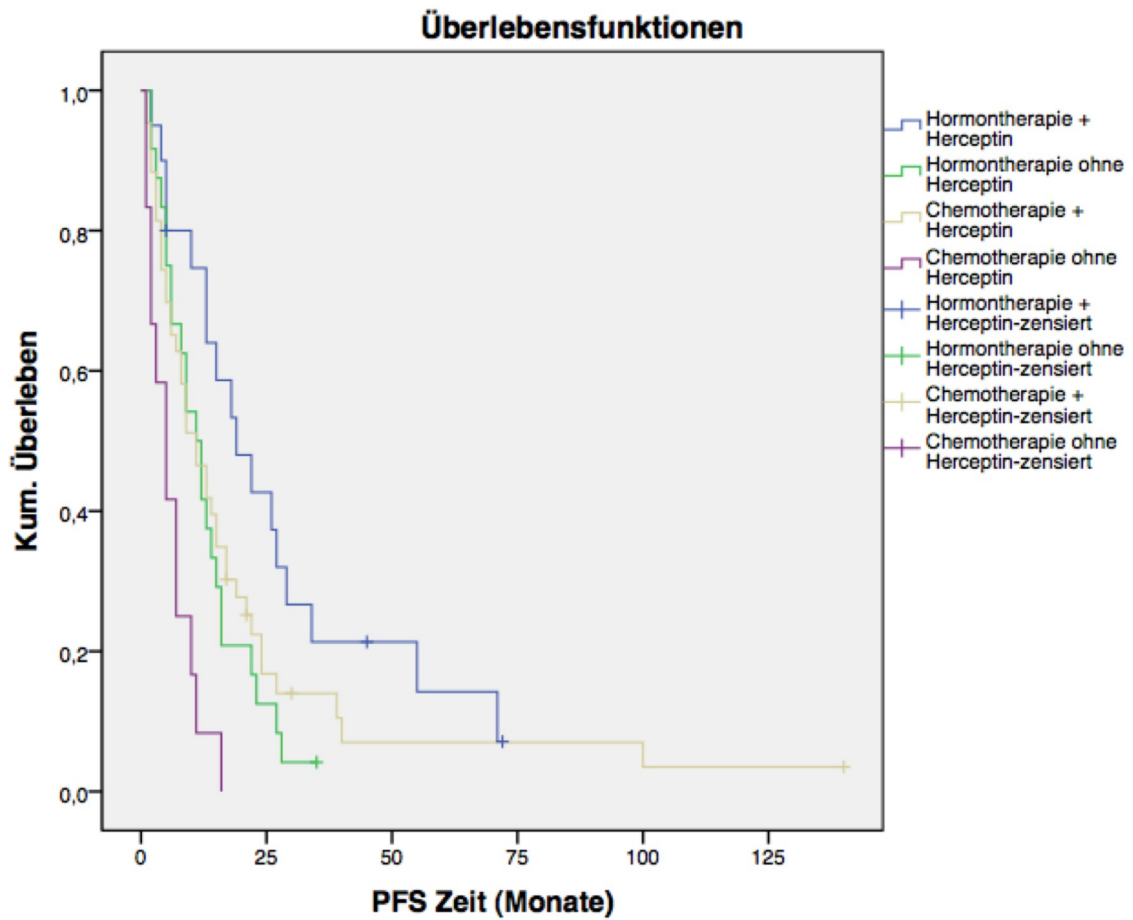


Abbildung 8: PFS nach Art der Therapie

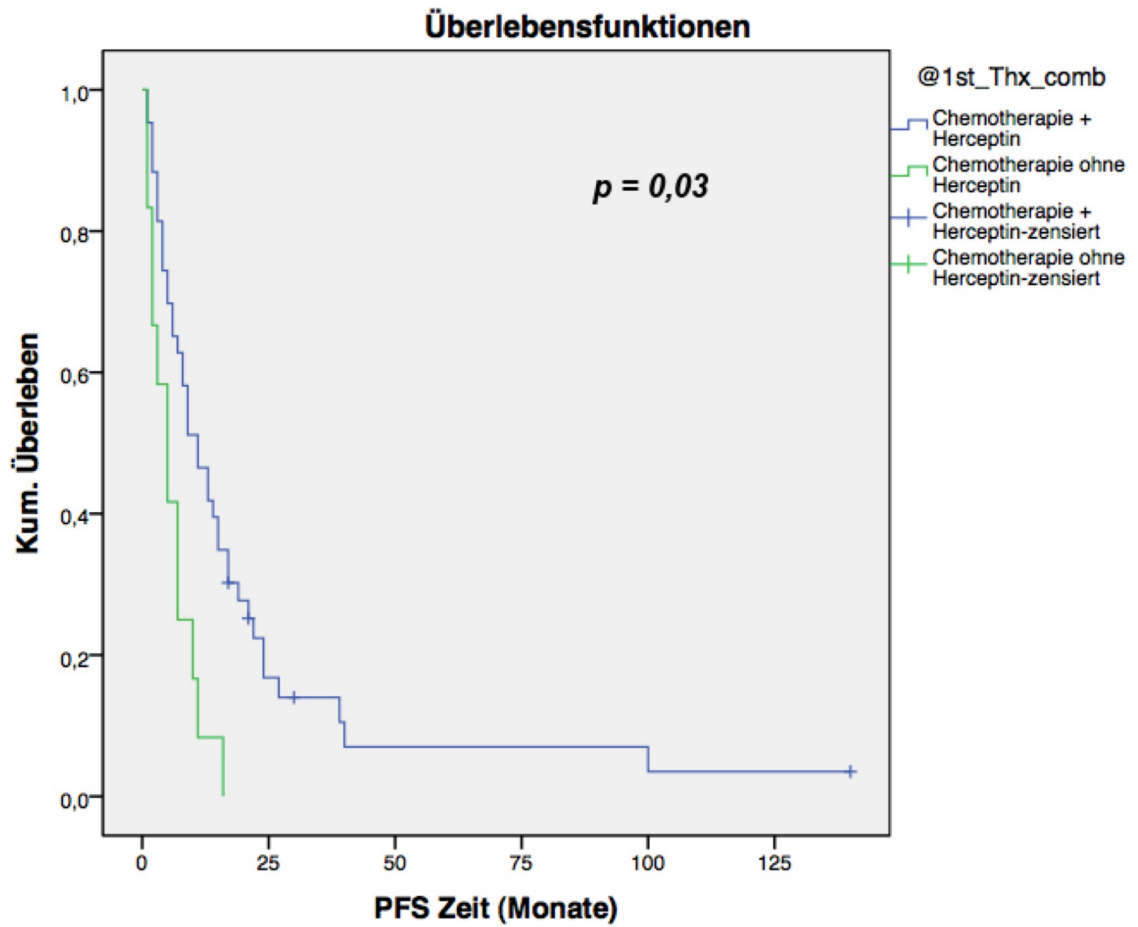


Abbildung 9: PFS Chemotherapie mit und ohne First-Line Trastuzumab

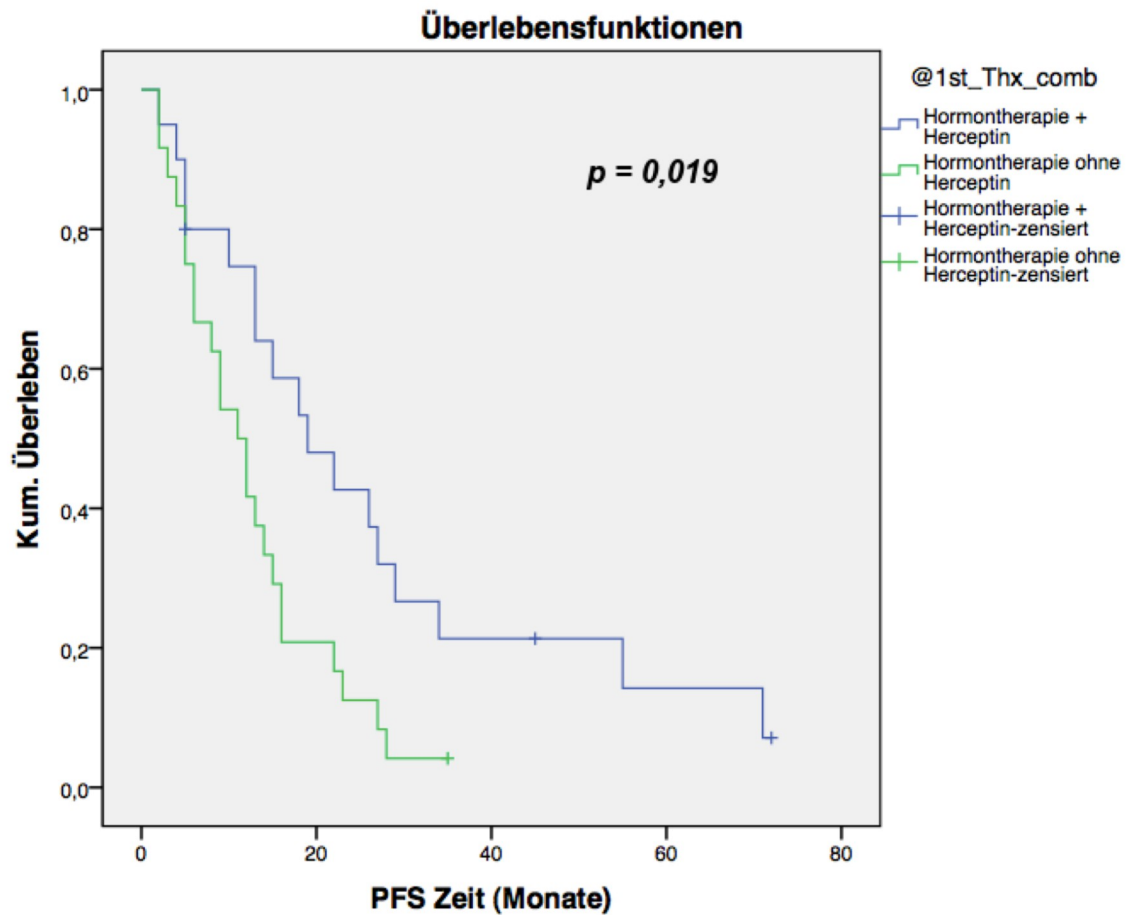


Abbildung 10: PFS Hormontherapie mit und ohne First-Line Trastuzumab

3.3 Gesamtüberleben

Am Studienende waren von 101 Patientinnen noch 28 am Leben. Das mediane OS betrug 38 Monate (95% CI, 30,9 – 45,2 Monate).

	MW (95% CI)	Median (95% CI)
OS	48,4 (40,4 – 56,5)	38 (30,9 – 45,1)

Tabelle 13: Mittel- und Medianwerte für OS des Gesamtkollektivs

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
101	73	28	27,7%

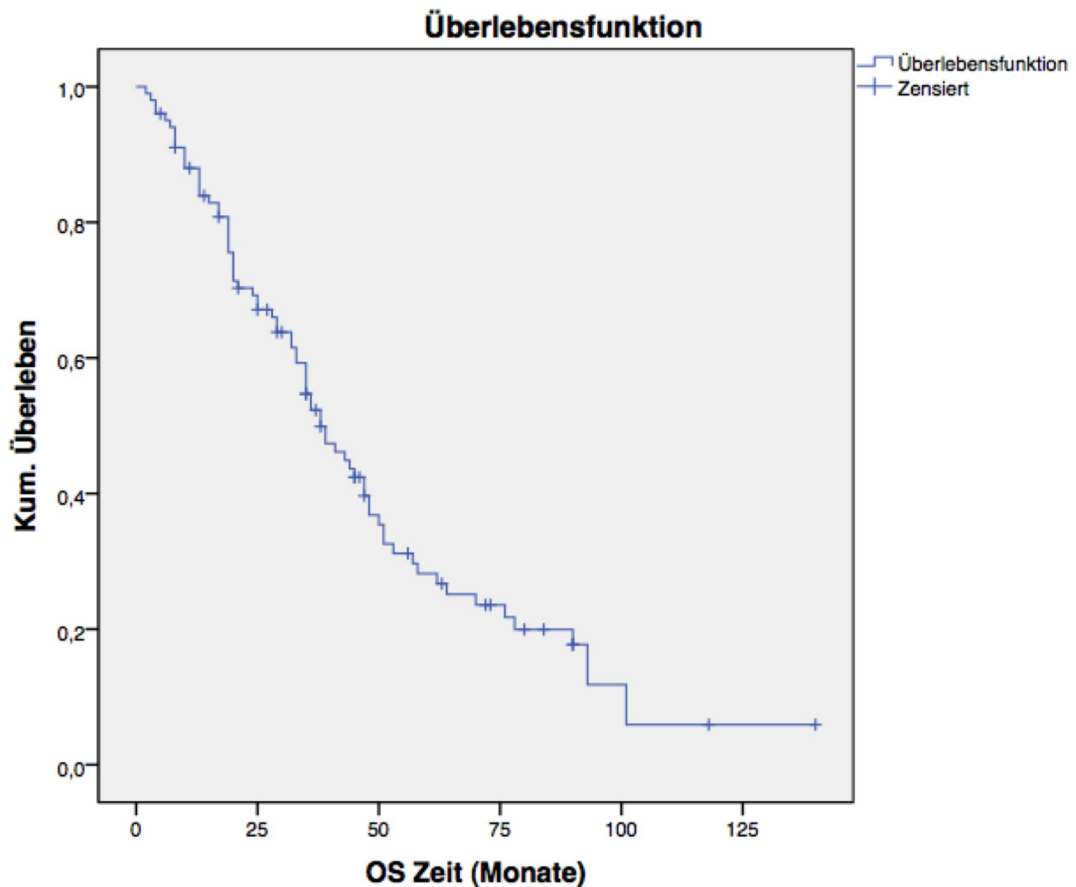


Abbildung 11: Gesamtüberleben aller Patientinnen

In der Gruppe der Patientinnen, die Trastuzumab als erste Linie erhielten (n = 65) gab es 43 Todesfälle, in der Vergleichsgruppe ohne Trastuzumab (n = 36) 30. Das mediane Gesamtüberleben der Herceptingruppe betrug 38 Monate (95% CI, 29.3 – 46.7 Monate), das der Vergleichsgruppe, die kein Trastuzumab erhielt, 44 Monate (95% CI, 27.8 – 60.2 Monate), wobei ab einer Zeit von ca. 50 Monaten die Überlebensfunktion einen Vorteil der Trastuzumabgruppe zeigt (siehe Abb. 12), der Unterschied erreicht allerdings keine statistische Signifikanz (p = 0.652), wobei die einzelnen Gruppen sehr klein sind.

First-Line-Herceptin	n	MW (95% CI)	Median (95% CI)	P
nein	36	44,8 (35,0 – 54,5)	44 (27,8 – 60,2)	0,652
ja	65	51,9 (40,0 – 63,8)	38 (29,3 – 46,7)	

Tabelle 14: Mittel- und Medianwerte für OS First-Line Trastuzumab

Abbildung 12 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve:

1st Herceptin	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	36	30	6	16,7%
ja	65	43	22	33,8%
Gesamt	101	73	28	27,7%

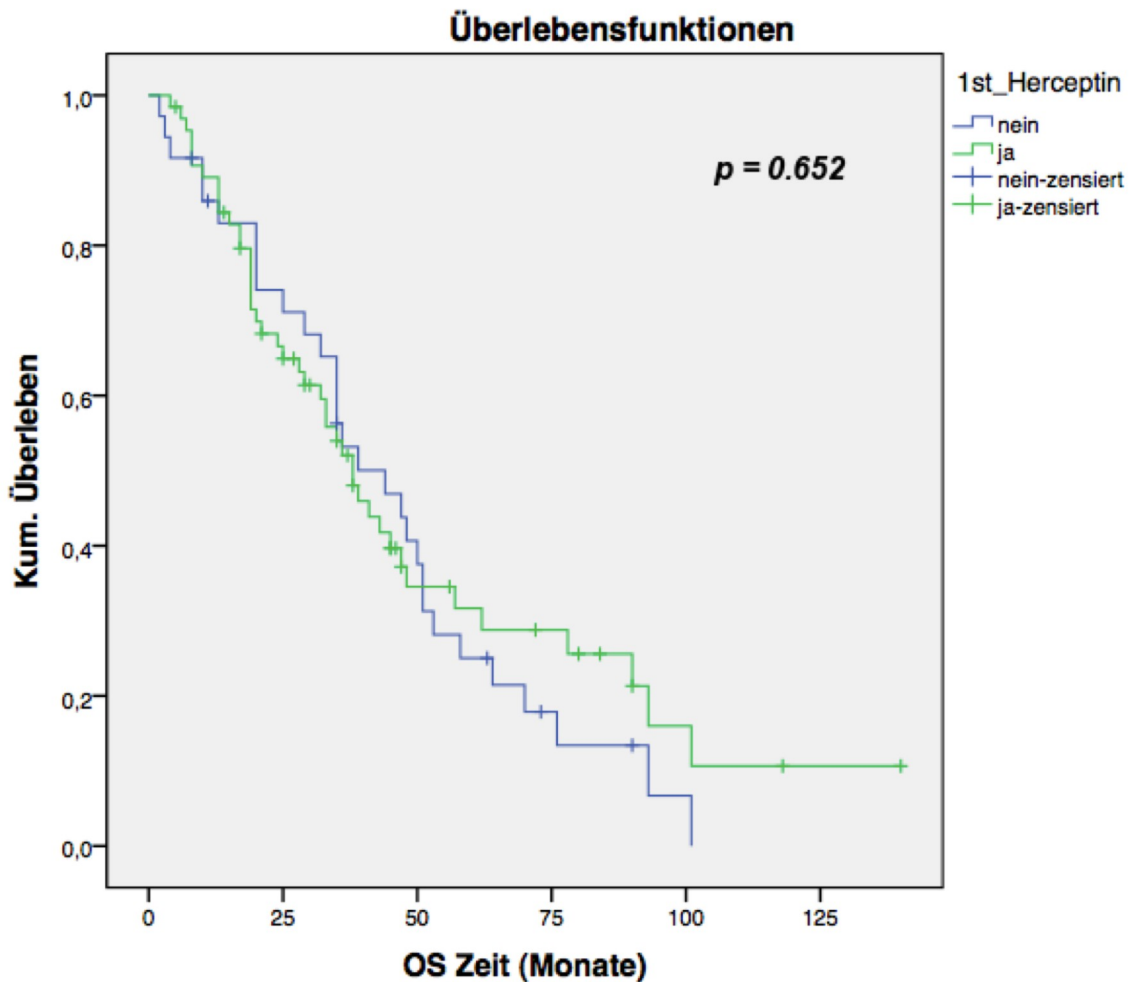


Abbildung 12: Gesamtüberleben nach First-Line Trastuzumabtherapie

Das längste OS zeigten Patientinnen, die eine Kombination aus Hormon- und Trastuzumabtherapie erhielten (90 Monate), gefolgt von einer alleinigen Hormontherapie (47 Monate), Chemotherapie + Trastuzumab (29 Monate) und Chemotherapie alleine (20 Monate). In der Gruppe der Patientinnen, die sich einer endokrinen Therapie unterzogen, zeigte eine zusätzliche First-Line-Therapie mit Trastuzumab einen signifikanten Überlebensvorteil ($p = 0,019$). In der Chemotherapiegruppe erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz ($p = 0,585$).

	n	MW (95% CI)	Median (95% CI)	p
Hormontherapie + Trastuzumab	20	63,7 (48,0 – 79,7)	90 (21,6 – 158,4)	0,019
Hormontherapie	24	49,3 (38,6 – 59,9)	47 (33,6 – 60,4)	
Chemotherapie + Trastuzumab	43	42,3 (30,1 – 54,5)	29 (17,7 – 40,3)	0,585
Chemotherapie	12	35,2 (16,0 – 54,4)	20 (0 – 45,7)	
Gesamt	99	48,3 (40,2 – 56,4)	38 (30,3 – 45,7)	

Tabelle 15: Mittel- und Medianwerte für OS nach Art der Therapie

Abbildung 13 zeigt eine Übersicht der Überlebensfunktionen aller Therapiegruppen, in Abbildung 14 und 15 sind die Überlebenskurven der jeweiligen Subgruppen im Vergleich dargestellt.

	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Hormontherapie + Herceptin	20	8	12	60,0%
Hormontherapie ohne Herceptin	24	19	5	20,8%
Chemotherapie + Herceptin	43	34	9	20,9%
Chemotherapie ohne Herceptin	12	11	1	8,3%
Gesamt	99	72	27	27,3%

Überlebensfunktionen

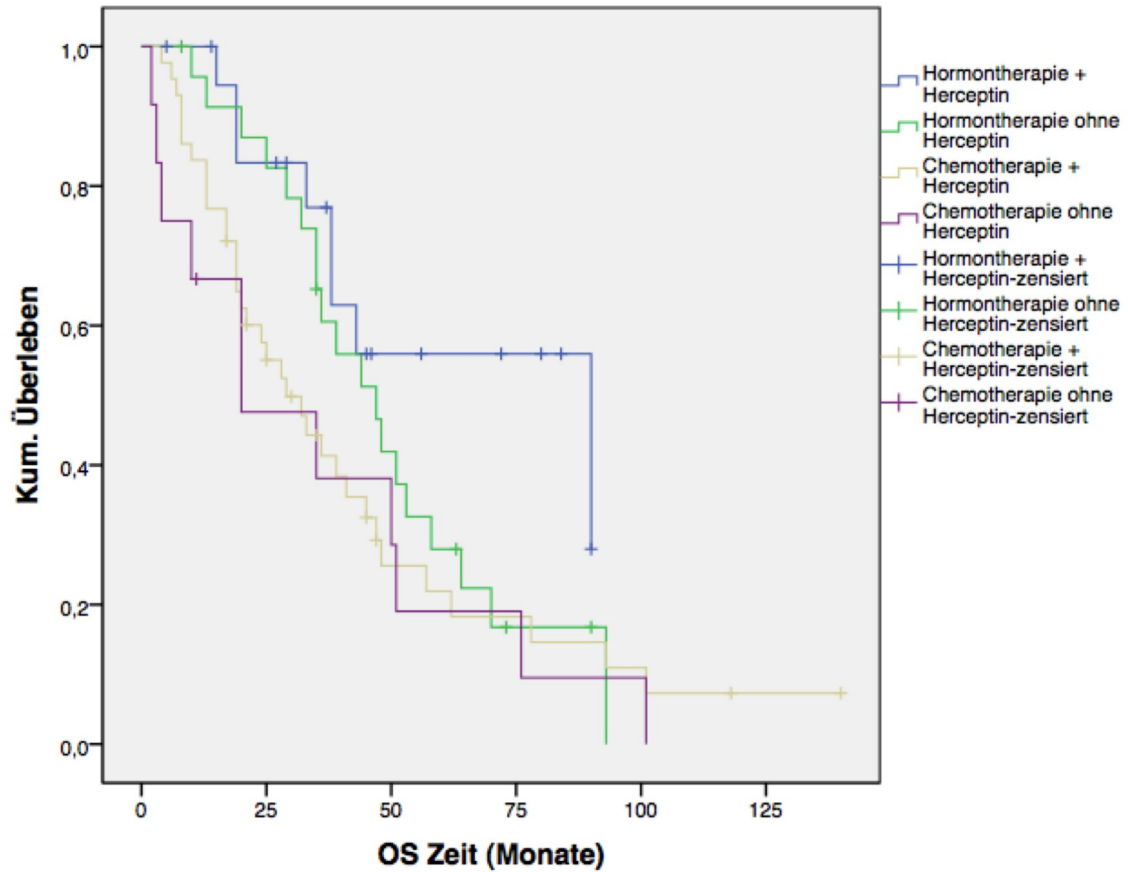


Abbildung 13: OS nach Art der Therapie

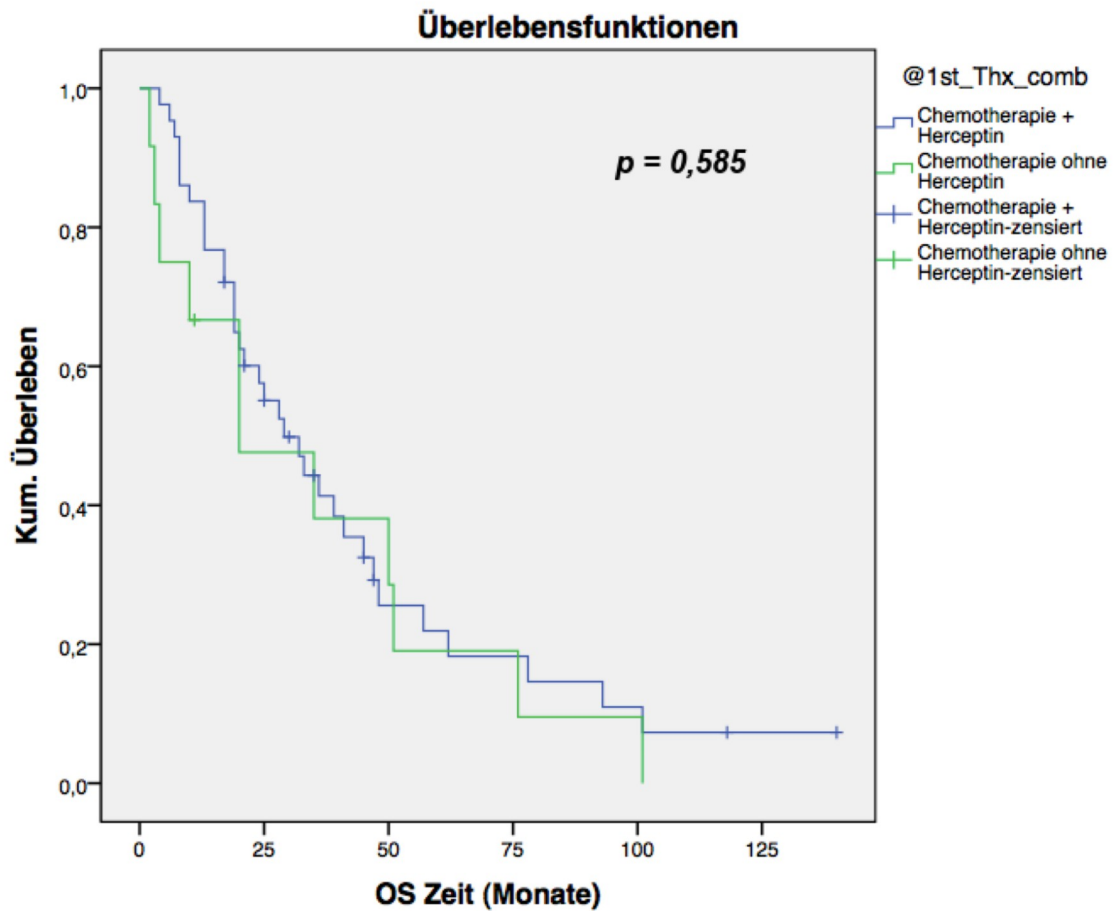


Abbildung 14: OS Chemotherapie mit und ohne First-Line Trastuzumab

Hinsichtlich des OS konnte durch die Hinzugabe von Trastuzumab zu einer Chemotherapie kein signifikanter Überlebensvorteil erreicht werden, wobei auch hier wieder die zum Teil sehr kleinen Gruppengrößen zu beachten sind. (Chemotherapie + Trastuzumab: $n = 43$, Chemotherapie ohne Trastuzumab: $n = 12$)

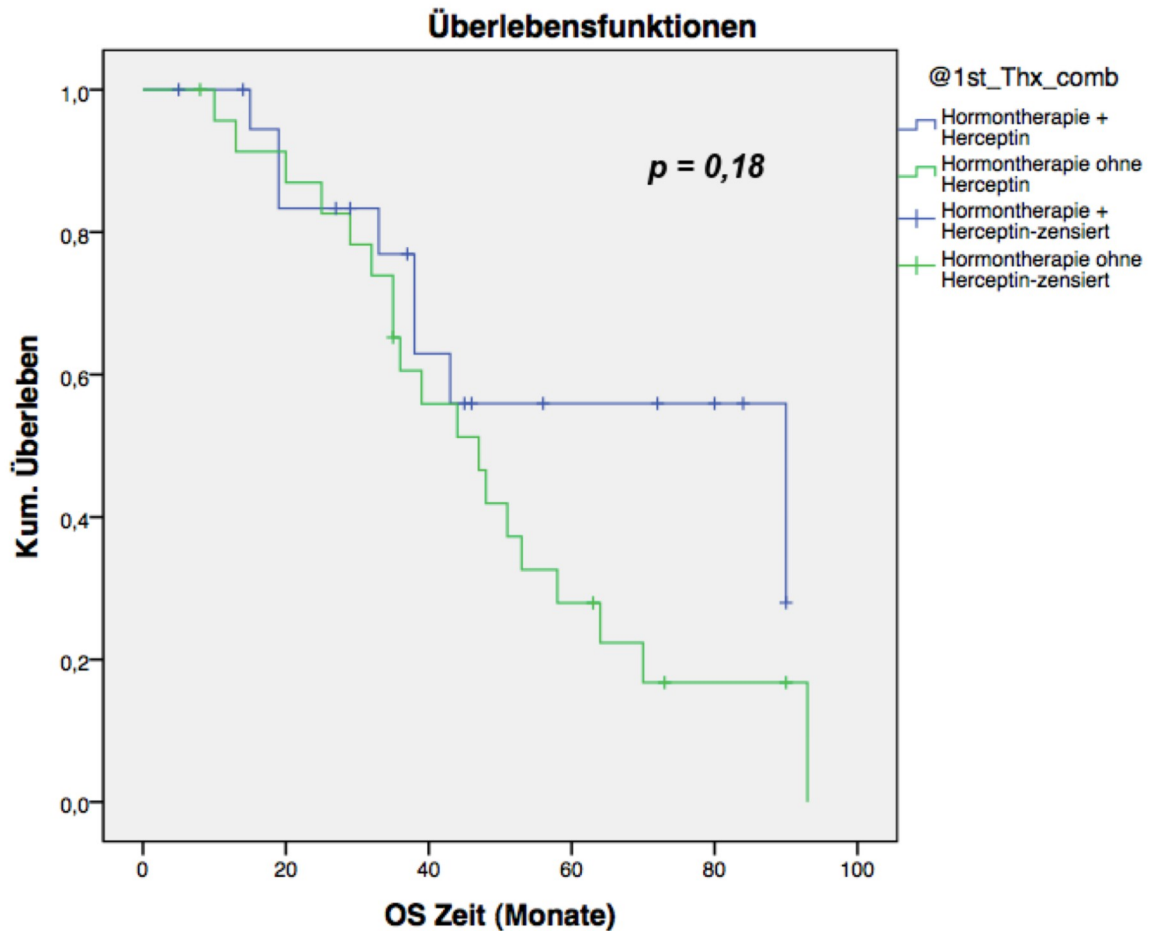


Abbildung 15: OS Hormontherapie mit und ohne First-Line Trastuzumab

In der Gruppe der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren zeigte die zusätzliche Gabe von Trastuzumab zu einer endokrinen Therapie zwar auch keinen signifikanten Unterschied, betrachtet man allerdings die absoluten Werte zeichnet sich doch eine deutliche Tendenz ab. Das mediane OS konnte durch eine Hinzugabe von Trastuzumab von 47 auf 90 Monate verlängert werden. Ausschlaggebend dürfte abermals die geringe Fallzahl gewesen sein.

4. Diskussion

Trastuzumab ist seit der Zulassung vor zirka 15 Jahren zur zentralen Säule in der Therapie des metastasierten Her2-positiven Mammakarzinoms geworden und besonders in Kombination mit einer Chemotherapie (bevorzugt Anthrazykline und Taxane) wirksam. (73,74)

In dieser retrospektiven Studie wurde das klinische Outcome von Patientinnen mit Her2/neu-positivem Mammakarzinom, gemessen an PFS und OS, untersucht. Weiters war es Ziel der Studie festzustellen, inwieweit sich eine First-Line-Therapie mit Trastuzumab auf den klinischen Verlauf auswirkt.

Das mediane PFS aller Patientinnen betrug 11 Monate (95% CI, 8.4 – 13.6 Monate), wobei das mediane PFS von Patientinnen, die eine palliative Trastuzumabtherapie erhielten, bei 13 Monaten (95% CI, 9.5 – 16.5 Monate) lag und sich damit signifikant von dem der Vergleichsgruppe ohne Trastuzumab unterschied (medianes PFS 8.0 Monate; 95% CI, 4.5 – 11.5 Monate; $p = 0.01$).

Das OS des Gesamtkollektivs betrug 38 Monate (95% CI, 30.9 – 45.2 Monate). Unsere Studie konnte hier keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen der Gruppe, die eine Trastuzumabtherapie erhielt (medianes OS 38 Monate [95% CI, 29.3 – 46.7 Monate]) und der Vergleichsgruppe ohne Trastuzumab (44 Monate [95% CI, 27.8 – 60.2 Monate; $p = 0.652$]) feststellen.

Die Tatsache, dass bei der Auswertung unserer Ergebnisse in der Gruppe der Patientinnen, die Trastuzumab erhielten, keine Unterscheidung zwischen Hormonrezeptorstatus und Kombinationstherapie (Chemo- oder Hormontherapie) getroffen wurde, ist sicherlich ein limitierender Faktor. Somit ist festzustellen, dass diese Patientinnen sich sowohl hinsichtlich der Tumorbiologie als auch der Tumorbehandlung unterschieden, was weiterführend auch das scheinbar kürzere Überleben der Patientinnen mit Trastuzumab erklären könnte.

Relevante Aussagekraft hat daher nur der differenzierte Vergleich der jeweiligen Subgruppen untereinander, wobei wir auch hier keinen signifikanten Überlebensvorteil durch eine zusätzliche First-Line Trastuzumabtherapie finden konnten.

Betrachtet man das PFS differenzierter nach Therapieregimen, ist festzustellen, dass Patientinnen, die einer endokrinen Therapie kombiniert mit Trastuzumab zugeführt wurden, das längste progressionsfreie Intervall aufweisen (19 Monate). Eine alleinige Hormontherapie zeigte ein PFS von 11 Monaten, der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,019$). Während sich unsere Ergebnisse bzgl. einer kombinierten Therapie mit denen aus bisherigen Studien (PFS 4,8 – 14,1 Monate) decken, zeigte eine reine Hormontherapie in unserem Kollektiv ein besseres PFS als das in der Literatur beschriebene (2,4 – 4,8 Monate). (48–50,75–80)

Die Auswertung der Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, ergab ein medianes PFS von 5 Monaten, eine zusätzliche Trastuzumabtherapie verlängerte das PFS signifikant auf 11 Monate ($p = 0,03$). Beide Werte sind gut vereinbar mit Daten aus anderen Studien, die ein PFS von sechs bis neun Monaten für eine reine Chemotherapie zeigten und vier bis zwanzig Monate bei Kombinationstherapie mit Trastuzumab. (46,50–67,70,81)

Das mediane OS der Patientinnen, die eine endokrine Therapie erhielten, lag bei 47 Monaten und damit über den Werten aus der Literatur (23 – 35 Monate). (48–50,75,78) Eine zusätzliche Therapie mit Trastuzumab verlängerte in unserer Studie das mediane OS auf 90 Monate ($p = 0,18$), in der TAnDEM-Studie wurde mit einer Kombination von Anastrozol und Trastuzumab ein medianes OS von 29 Monaten erreicht. (48) In anderen vergleichbaren Studien, die eine endokrine Therapie plus Trastuzumab testeten, wurde das mediane OS aufgrund der limitierten follow-up Zeiten nicht erreicht. Die eLEcTRA-Studie stellte kein signifikant unterschiedliches OS fest, führte die konkreten Werte aber nicht an. (49,50,82)

In der Subgruppe der chemotherapierten Patientinnen finden sich in Bezug auf das OS teilweise Diskrepanzen zu publizierten Daten. Eine alleinige Chemotherapie zeigte ein OS von 20 Monaten, während eine Kombination mit Trastuzumab das Gesamtüberleben auf 29 Monate verlängerte, auch hier erreichte der Unterschied in unserer Studie jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,585$). Die vergleichsweise kleine Fallzahl sowie große Streuung spielen hier jedoch sicher eine Rolle. Vergleichsstudien fanden ein OS von 22 – 41 Monaten

mit Chemotherapieregimen und 11,5 – 48 Monaten für Chemotherapie plus Trastuzumab. (43,46,50,51,53–57,59,61,63,65–67,70,82)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das von uns festgestellte klinische Outcome der Patientinnen, die eine Chemotherapie mit oder ohne anti-Her2-Therapie erhielten, mit bisherigen Ergebnissen übereinstimmt.

ER-positive Patientinnen, die einer endokrinen Therapie mit oder ohne Trastuzumab zugeführt wurden, zeigten im Vergleich zur Literatur einen wesentlich besseren klinischen Verlauf. Betrachtet man die Daten aus Studien, die eine alleinige endokrine Therapie mit einer antihormonellen Therapie plus anti-Her2-Präparaten untersuchten, findet sich dort kein signifikanter Überlebensvorteil für eines der beiden Regime. (48–50,79) Zahlreiche Studien, wenngleich nicht alle, die eine kombinierte Chemo- und anti-Her2-Therapie gegen Chemotherapie testeten, fanden einen solchen hingegen. Giordano et. al geben daher in ihrer systematischen Übersichtsstudie eine stärkere Empfehlung für eine kombinierte Chemo/anti-Her2-Therapie. (80) Im Lichte unserer Ergebnisse betrachtet, wären weitere randomisiert-kontrollierte Studien nötig, um für die Gruppe der ER- und Her2-neu-positiven Brustkrebspatientinnen eine bessere Evidenz zu schaffen.

Limitationen unserer Studie sind in erster Linie die für eine retrospektive Analyse vergleichsweise niedrige Fallzahl und starke Ergebnisstreuung. Insbesondere bei der Auswertung der Subgruppen fällt dies ins Gewicht und schränkt die Vergleichbarkeit mit anderen Studien, die wesentlich größere Kollektive untersuchten, ein. Die Anzahl der Patientinnen, die eine Trastuzumabtherapie erhielten, war wesentlich größer (n = 65) als die Vergleichspopulation ohne entsprechende Therapie (n = 36). Hier könnten mögliche Ursachen dafür liegen, dass wir trotz deutlicher Tendenzen keinen signifikanten Vorteil für Trastuzumab im Gesamtüberleben fanden.

5. Konklusion

Auf Basis der von uns gewonnenen Daten kann zusammenfassend gesagt werden, dass der klinische Verlauf von Patientinnen mit Her2/neu-positivem metastasierten Mammakarzinom, die an der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden, grundsätzlich gut mit den Ergebnissen aus bisherigen Studien vereinbar ist.

Wir konnten den progressionsverzögernden Effekt von Trastuzumab bestätigen, jedoch keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Hinzugabe nachweisen.

Patientinnen, die eine endokrine Therapie erhielten, zeigten im Vergleich zur Literatur ein deutlich längeres PFS.

6. Literaturverzeichnis

1. STATISTIK AUSTRIA - Brust [Internet]. [cited 2014 Sep 2]. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.
3. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition. Auflage: 18. McGraw-Hill Professional; 2011. 4012 p.
4. Chen C-L, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA*. 2002 Feb 13;287(6):734–41.
5. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet*. 1997;350(9084):1047–59.
6. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002 Nov 18;87(11):1234–45.
7. Scoccianti C, Lauby-Secretan B, Bello P-Y, Chajes V, Romieu I. Female Breast Cancer and Alcohol Consumption. *Am J Prev Med*. 2014 Mar;46(3):S16–25.
8. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler. Lehrbuch Pathologie. Auflage: 5. Urban & Fischer; 2012. 1092 p.
9. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*. 1984 Dec 6;312(5994):513–6.
10. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):174–83.
11. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;mdv221.
12. Chikarmane SA, Tirumani SH, Howard SA, Jagannathan JP, DiPiro PJ. Metastatic patterns of breast cancer subtypes: What radiologists should know in the era of personalized cancer medicine. *Clin Radiol*. 2015 Jan;70(1):1–10.
13. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3271–7.
14. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, Ryder WDJ, Burt PA, Stewart AL, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2004 Jul 20 [cited 2015 Sep 6]; Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.bjc.6601970>
15. Hess KR, Pusztai L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;78(1):105–18.
16. The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic

Reviews: Protocols. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996.

17. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 [cited 2014 Sep 3];4(1). Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001877.pub3/pdf/standard>

18. Kaufmann M. Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 27;24(12):1940–9.

19. Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47(14):2084–90.

20. Von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Jan;125(1):145–56.

21. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):640–7.

22. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227–32.

23. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):927–33.

24. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR, The Biedenkopf Expert Panel Members. Locoregional treatment of primary breast cancer: Consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1184–91.

25. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2087–106.

26. CTSU RI. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687–717.

27. Group EBCTC, others. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*. 2012;379(9814):432–44.

28. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4).

29. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):509–18.

30. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. 2013;381(9869):805–16.
31. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273–83.
32. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Oncologist*. 2008 Jun 1;13(6):620–30.
33. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(3):236–44.
34. Petrelli F, Barni S. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Med Oncol*. 2012 Jun;29(2):503–10.
35. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, et al. Sequential Versus Concurrent Trastuzumab in Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 1;29(34):4491–7.
36. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Gherzi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2).
37. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [cited 2014 Jul 29];12. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008792.pub2/pdf/standard>
38. Gherzi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2).
39. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Luck H-J, et al. Taxanes Alone or in Combination With Anthracyclines As First-Line Therapy of Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):1980–6.
40. Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2).
41. Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):343–53.
42. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 [cited 2014 Jul 29];4. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003370.pub3/pdf/standard>
43. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic

- breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783–92.
44. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Libr* [Internet]. 2014 [cited 2014 Jul 29]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006242.pub2/full>
45. Amar S, Roy V, Perez EA. Treatment of metastatic breast cancer: looking towards the future. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Apr;114(3):413–22.
46. Papaldo P. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann Oncol*. 2006 Apr 1;17(4):630–6.
47. Zelnak AB, Wisinski KB. Management of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Is there an optimal sequence of HER2-directed approaches?: Sequencing of HER2-Directed Therapy. *Cancer*. 2014 Jul;n/a – n/a.
48. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5529–37.
49. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzella L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – Results of the eLEcTRA trial. *The Breast*. 2012 Feb;21(1):27–33.
50. Tripathy D, Kaufman PA, Brufsky AM, Mayer M, Yood MU, Yoo B, et al. First-Line Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With HER2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer From registHER. *The Oncologist*. 2013 May 1;18(5):501–10.
51. Marty M. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4265–74.
52. Gasparini G, Gion M, Mariani L, Papaldo P, Crivellari D, Filippelli G, et al. Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Mar;101(3):355–65.
53. Heinemann V, Di Gioia D, Vehling-Kaiser U, Harich H-D, Heinrich B, Welt A, et al. A prospective multicenter phase II study of oral and i.v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2011 Mar 1;22(3):603–8.
54. Valero V, Forbes J, Pegram MD, Pienkowski T, Eiermann W, von Minckwitz G, et al. Multicenter Phase III Randomized Trial Comparing Docetaxel and Trastuzumab With Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab As First-Line Chemotherapy for Patients With HER2-Gene-Amplified Metastatic Breast Cancer (BCIRG 007 Study): Two Highly Active Therapeutic Regimens. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 10;29(2):149–56.
55. Gennari A, De Tursi M, Carella C, Ricevuto E, Orlandini C, Frassoldati A, et al.

- Epirubicin plus low-dose trastuzumab in HER2 positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 May;115(1):131–6.
56. Servitja S, Ramos M, Gil M, Sánchez-Rovira P, Vázquez-Estevez S, Virizuela JA, et al. Multicenter, phase II, nonrandomized study of docetaxel plus trastuzumab every 21 days as the primary therapy in metastatic breast cancer overexpressing HER2: *Anticancer Drugs.* 2012 Feb;23(2):239–46.
57. Martin M, Sanchez-Rovira P, Munoz M, Baena-Canada JM, Mel JR, Margeli M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: efficacy and cardiac safety from the GEICAM/2004-05 study. *Ann Oncol.* 2011 Dec 1;22(12):2591–6.
58. Wilks S, Puhalla S, O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Berrak E, Song J, et al. Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study of Eribulin Mesylate With Trastuzumab as First-Line Therapy for Locally Recurrent or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2014 Dec;14(6):405–12.
59. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Trastuzumab With Vinorelbine Plus Trastuzumab As First-Line Therapy of Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The HERNATA Study. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 20;29(3):264–71.
60. Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina LM, de Fatima Dias Gai M, Reyes DO, et al. Randomized Phase II Trial of First-Line Trastuzumab Plus Docetaxel and Capecitabine Compared With Trastuzumab Plus Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):976–83.
61. Robert N. Randomized Phase III Study of Trastuzumab, Paclitaxel, and Carboplatin Compared With Trastuzumab and Paclitaxel in Women With HER-2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2786–92.
62. Inoue K, Nakagami K, Mizutani M, Hozumi Y, Fujiwara Y, Masuda N, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jan;119(1):127–36.
63. Michalaki V, Fotiou S, Gennatas S, Gennatas C. Trastuzumab plus capecitabine and docetaxel as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer: phase II results. *Anticancer Res.* 2010;30(7):3051–4.
64. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: The trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer.* 2007 Sep 1;110(5):965–72.
65. Redana S, Donadio M, Nolè F, Jacomuzzi ME, Beano A, Martinello R, et al. Trastuzumab with either docetaxel or vinorelbine as first-line treatment for patients with HER2-positive advanced breast cancer: a retrospective comparison. *BMC Cancer.* 2010;10(1):28.
66. Stravodimou A, Zaman K, Voutsadakis IA. Vinorelbine with or without Trastuzumab in Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Single Institution Series. *ISRN Oncol.* 2014;2014:1–7.
67. Livingston RB, Barlow WE, Kash JJ, Albain KS, Gralow JR, Lew DL, et al.

- SWOG S0215: a phase II study of docetaxel and vinorelbine plus filgrastim with weekly trastuzumab for HER2-positive, stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Nov;130(1):123–31.
68. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2733–43.
69. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer: Final results from the EGF104900 study. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2585–92.
70. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):461–71.
71. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109–19.
72. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783–91.
73. De Mattos-Arruda L, Cortes J. Advances in First-Line Treatment for Patients with HER-2+ Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist.* 2012 May 1;17(5):631–44.
74. Nielsen DL, Kümler I, Palshof JAE, Andersson M. Efficacy of HER2-targeted therapy in metastatic breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *The Breast.* 2013 Feb;22(1):1–12.
75. Johnston S, Pippen J, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib Combined With Letrozole Versus Letrozole and Placebo As First-Line Therapy for Postmenopausal Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 20;27(33):5538–46.
76. Cristofanilli M, Valero V, Mangalik A, Royce M, Rabinowitz I, Arena FP, et al. Phase II, Randomized Trial to Compare Anastrozole Combined with Gefitinib or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2010 Mar 15;16(6):1904–14.
77. Marcom PK, Isaacs C, Harris L, Wong ZW, Kommarreddy A, Novielli N, et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Feb 14;102(1):43–9.
78. Arpino G, Green SJ, Allred DC, Lew D, Martino S, Osborne CK, et al. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer a southwest oncology group study. *Clin Cancer Res.* 2004;10(17):5670–6.
79. Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A, O'Rourke L, Maltzman J, Johnston S. Lapatinib plus Letrozole as First-Line Therapy for HER-2+ Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist.* 2010 Feb 1;15(2):122–9.
80. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology

clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;JCO – 2013.

81. Untch M, Muscholl M, Tjulandin S, Jonat W, Meerpohl H-G, Lichinitser M, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Mar 20;28(9):1473–80.

82. Du F, Yuan P, Wang J-Y, Ma F, Fan Y, Luo Y, et al. Effect of Hormone Therapy on Long-term Outcomes of Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-and Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Real World Experience in China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015 Mar 4;16(3):903–7.