

**Aus der Medizinischen Klinik III und Poliklinik Großhadern
der Ludwig- Maximilians- Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann**

**Charakteristika von Patientinnen mit Hirnmetastasen beim
HER2/neu- überexprimierenden, metastasierten
Mammakarzinom**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig- Maximilians- Universität zu München**

**vorgelegt von
Wolfgang Siekiera**

**aus München
2006**

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München:

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Volker Heinemann

**Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. E. M. Grasbon- Frodl
Prof. Dr. H. L. Sommer**

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Joachim Stemmler**

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.2006

Meinen Eltern Gisela und Josef Siekiera

und meiner Freundin Julia Drost

gewidmet in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

<u>1. Einleitung</u>	6
1.1. Epidemiologie.....	6
1.2. HER2/neu- Überexpression beim metastasierten Mammakarzinom.....	7
1.3. HER2/neu- Überexpression und Trastuzumab im metastasierten Stadium..	8
1.4. Inzidenz von Hirnmetastasen beim metastasierten Mammakarzinom.....	11
1.5. Rolle der Blut- Liquor und Blut- Hirn- Schranke.....	12
<u>2. Zielsetzung der Arbeit</u>	13
<u>3. Patienten und Methoden</u>	14
3.1. Patientinnenauswahl.....	14
3.2. HER2/neu- Testmethoden.....	14
3.3. Trastuzumab- basierte Therapie.....	16
3.4. Statistische Methoden.....	17
<u>4. Ergebnisse</u>	18
4.1. Charakterisierung der einzelnen Subgruppen.....	18
4.1.1. Übersicht der erhobenen Daten.....	18
4.1.2. Patientinnencharakteristika.....	19
4.1.3. Markante Unterschiede der Subgruppen.....	24
4.2. Inzidenz und Art der Hirnmetastasierung.....	26
4.3. Effektivität der Trastuzumab basierten Therapie.....	27
4.3.1. Trastuzumab- Therapie und Kombinationspartner.....	27
4.3.2. Vergleich der Ansprechraten auf eine Erst- und Zweitlinienlinien- therapie mit Trastuzumab.....	31
4.3.3. Therapiebedingte Remissionen.....	33

4.4. Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Subgruppen.....	34
4.4.1. Altersdaten und Zeitintervalle der einzelnen Subgruppen.....	34
4.4.2. Überlebenswahrscheinlichkeiten des Patientinnenkollektivs.....	36
4.5. Follow- Up.....	41
<u>5. Diskussion.....</u>	43
<u>6. Zusammenfassung.....</u>	49
<u>7. Literaturverzeichnis.....</u>	51
<u>8. Anhang: Verzeichnis der Abbildungen, Grafiken und Tabellen... </u>	56
<u>9. Lebenslauf.....</u>	58
<u>10. Danksagung.....</u>	59

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Bösartige Neubildungen stellen nach Erkrankungen des Herz- Kreislaufsystems die zweithäufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern dar. Dies gilt insbesondere für das Mammakarzinom, welches mit jährlich etwa 60000 Neuerkrankungen (Stand 2004) in Deutschland als die häufigste maligne Neuerkrankung der Frau anzusehen ist [Sauer et al (2005)]. Somit erkrankt statistisch gesehen weltweit nahezu jede zehnte Frau an Brustkrebs. Es gibt jedoch regionale Unterschiede innerhalb Europas, wonach vor allem West- und Nordeuropa betroffen sind. Die Inzidenz in Ost- und Südeuropa bewegt sich dagegen deutlich unter dem gesamteuropäischen Durchschnitt. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr [Sauer et al (2005); Wilmanns et al (1999)]. Im Gegensatz dazu ist eine bösartige Neubildung der Brust beim männlichen Geschlecht äußerst selten, auch das mittlere Erkrankungsalter ist bei Männern deutlich höher (60. bis 70. Lebensjahr). Die Anzahl an Neuerkrankungen weist eine zunehmende Tendenz auf, wobei die Mortalität, vor allem in Nordamerika, signifikant abgenommen hat. Dies ist vor allem auf den medizinischen Fortschritt, aber auch auf durch die Gesellschaft wahrgenommene Screening- und Vorsorgeprogramme zurückzuführen [Wilmanns et al (1999)]. Die Gesamtmortalität dieser Tumorerkrankung in Deutschland beträgt etwa 18 % beim weiblichen Geschlecht, wobei die Patientinnen eine mittlere Überlebenszeit von etwa 7,0 Jahren aufwiesen (tumorabhängiger Tod) [Sauer et al (2005)].

Als wichtige Kenngrößen für Vorsorge und Therapie sind noch allgemeine und determinierende Risikofaktoren zu nennen. Als allgemein prognostisch ungünstig wird ein erhöhtes Gewicht, das Alter, fettreiche Ernährung, frühe Menarche, späte Menopause und Nullipara angesehen. Ebenso ethnische Faktoren wie weiße Hautfarbe spielen eine Rolle [Wilmanns et al (1999)]. Inwieweit eine Östrogensubstitution einen Einfluss auf die Entstehung des Mammakarzinoms hat, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einerseits erhöht eine längerfristige Substitution mit Östrogenen das Risiko pro Jahr um ca. 4 %, andererseits steht demgegenüber eine Reduktion der Osteoporose [Wilmanns et al (1999)]. Fixe Prädispositionen sind eine Strahlenexposition und nicht

zuletzt eine genetische Disposition. Diese ist bei 5-10 % aller Patientinnen zu finden. Hier sind vor allem die Onkoproteine HER2/neu (Synonym: c-erbB-2, p185) und der Epidermal- growth- factor (Synonym: erbB-1), wie auch die Mutationen von Tumorsuppressorgen wie p53 oder BRCA1 und BRCA2 zu nennen [Sauer et al (2005); Wilmanns et al (1999)].

1.2. HER2/neu- Überexpression beim metastasierten Mammakarzinom

Ein besonderes Augenmerk für eine adäquate Therapie gilt dem HER2/neu-Rezeptorstatus der Patientinnen. Der HER2/neu- Rezeptor (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor- Rezeptor 2) gehört zu einer Familie von vier unterschiedlichen transmembranen HER- Rezeptoren mit jeweils ähnlicher Aufgabe im Zellzyklus [Rubin et al (2001)]. Das HER2/neu- Protoonkogen ist auf dem längeren Arm des Chromosoms 17 lokalisiert (17q21) [Rubin et al (2001), Ross et al (1998)]. Der HER2/neu- Rezeptor mit einem Molekulargewicht von 185kDa als Genprodukt kann als ein transmembraner Wachstumsfaktor charakterisiert werden. Er gehört zur epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptorfamilie und besitzt eine intrinsische Tyrosinkinaseaktivität [Rubin et al (2001)]. Ein Wachstumsfaktor ist ein Polypeptid mit der biologischen Aufgabe, sich als Ligand an spezifische zelluläre Strukturen wie die der HER- Rezeptoren zu binden und die Zellproliferation oder auch Zelldifferenzierung zu fördern. Ein spezifischer Ligand für den HER2/neu- Rezeptor wurde bis heute nicht identifiziert. Man geht davon aus, dass der HER2/neu- Rezeptor mit einem anderen, schon bereits durch einen Liganden aktivierten Rezeptor aus der HER- Familie ein Heterodimer bildet und durch diese Bindung aktiviert wird [Rubin et al (2001); Kaptain et al (2001)].

Durch Genamplifikation bzw. durch Vervielfachung der Genkopien eines diploiden Chromosomensatzes kommt es in der weiteren Folge zu einer Aktivierung von Protoonkogenen und somit zur Entstehung des eigentlichen Onkogens. In ungefähr 25-30% aller menschlichen Mammakarzinome ist eine starke Überexpression dieses Rezeptors zu beobachten [Slamon (2000); Slamon et al (2001)]. Eine Gegenüberstellung einer normalen und einer HER2/neu- überexprimierten Zelle zeigt Abbildung 1 auf dieser Seite. Diese Mammakarzinome sind durch ihre hohe Aggressivität, verstärkte und frühzeitige Metastasenbildung und folglich verringerte

Gesamtüberlebenszeit gekennzeichnet [Ross et al (1998); Slamon et al (2001)]. Ebenso zeichnen sie sich durch eine hohe Resistenz gegenüber einer herkömmlichen Chemotherapie oder Hormontherapie aus. Im Hinblick auf eine Therapie mit einem spezifisch gegen den HER2/neu- Rezeptor gerichteten Antikörper sind die Tumoren jedoch sensibel und in vielen aktuellen Studien zeichnen sich gute Ergebnisse in der weiteren Therapie ab [Ross et al (1998)].

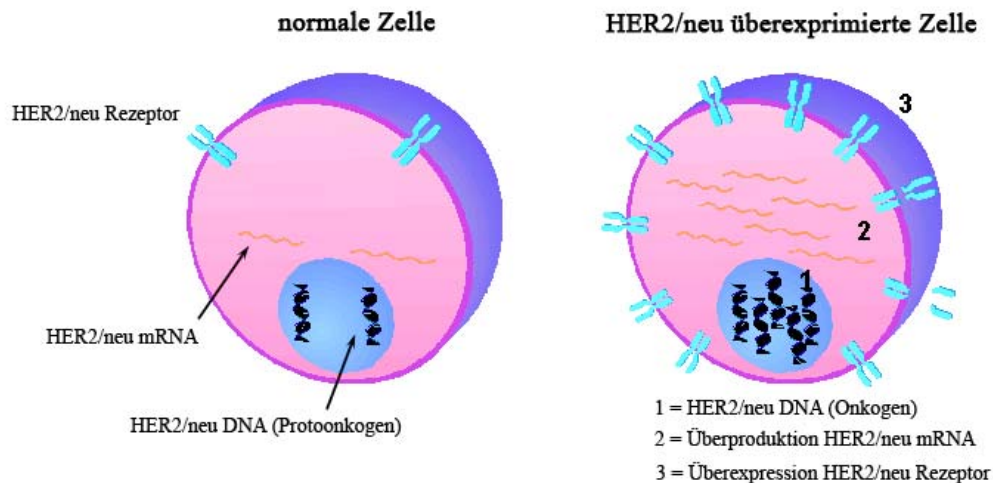


Abbildung 1: Gegenüberstellung einer normalen Zelle (links) und einer HER2/neu- überexprimierten Zelle (rechts): Dargestellt sind links HER2/neu- DNA (Protoonkogen) und die resultierende mRNA sowie der HER2/neu- Rezeptor als Genprodukt. Demgegenüber rechts eine HER2/neu überexprimierte Zelle mit vielen Genkopien (1), einer mRNA-Überproduktion (2), sowie multiplen Rezeptoren (3).

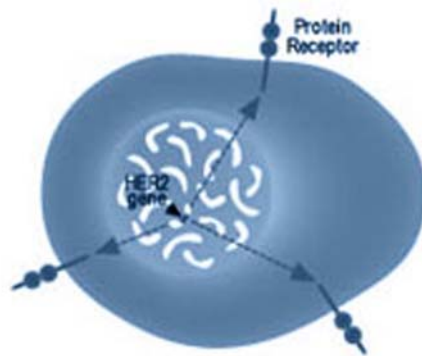
1.3. HER2/neu- Überexpression und Trastuzumab im metastasierten Stadium

Um dem Umstand des schlechten Ansprechens der HER2/neu überexprimierten Tumoren auf herkömmliche Chemotherapien und Hormontherapien Rechnung zu tragen, wurde in den letzten Jahren ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper namens Trastuzumab (Herceptin®) gegen das HER2/neu- (c-erbB-2) Onkoprotein entwickelt (siehe Abbildung 2 auf Seite 9). Dieser Wirkstoff ist seit August 2000 als Monotherapie oder als Kombinationspartner mit anderen Chemotherapien in Deutschland zugelassen und besitzt eine ausgeprägte Spezifität und Affinität gegen die extrazelluläre Domäne des HER2/neu- Rezeptors [Baselga et al (1996); Schaller et al (2002)]. Wie präklinische und klinische Studien gezeigt haben, kann Trastuzumab das Wachstum des Tumors bei Brustkrebspatientinnen mit stark

überexprimierenden HER2/neu- Rezeptorstatus bremsen und eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens zu erreichen [Baselga et al (1996)]. Durch eine Bindung des monoklonalen Antikörpers an den HER2/neu- Rezeptor können die normalerweise durch den Liganden ausgelösten Wachstumssignale nicht weitergeleitet werden. Somit kommt es zu einem Block im Signaltransduktionsweg, und der Zellzyklus kommt in der G1-Phase zum Stillstand [Sliwkowski et al (1999)].

Durch eine Monotherapie mit Trastuzumab wurde eine Ansprechrate von 24% bei der Erstlinienbehandlung des metastasierten Mammakarzinoms erreicht [Vogel et al (2001); Vogel et al (2002)], während mit einer Zweitlinienbehandlung noch eine Ansprechrate von 15% erreicht werden konnte [Cobleigh et al (1999); Baselga (2001)]. Wenn Trastuzumab zu einer bestehenden Erstlinien- Chemotherapie, wie beispielsweise einer Paclitaxel, hinzugefügt wurde, stieg die Ansprechrate von 25% auf 57,3% an [Kaptain et al (2001); Baselga (2001)]. Außerdem wurde in diesen klinischen Studien gezeigt, dass das Verabreichen von Trastuzumab bei der Erstlinientherapie zusammen mit einer Chemotherapie die mittlere Überlebenszeit - während einer mittleren Beobachtungszeit von 25 Monaten - von 20,0 auf 25,4 Monate ($p=0,045$) gesteigert werden konnte [Baselga (2001)]. Es wurde daraus geschlossen, dass Trastuzumab synergistische Effekte besitzt, wenn es parallel zu einer Chemotherapie verabreicht wird.

Trotz dieses Fortschritts in der Therapie von metastasiertem und HER2/neu-überexprimierendem Mammakarzinom wird in der Literatur weiterhin kontrovers über das Vorgehen bei Patientinnen diskutiert, die unter Trastuzumab eine Progression erleiden. Obwohl hohe Anspruchsdaten durch eine Trastuzumab- basierte Zweit- und Drittlinientherapie erzielt wurden, ist immer noch unklar, ob Trastuzumab über den Zeitpunkt der Progression weiter angewendet werden sollte [Burstein et al (2001)]. Zwei Studien hierzu zeigten einen positiven Effekt einer Fortführung der Trastuzumab- Therapie [Gelmon et al (2002); Tripathy et al (2004)]. Die konnte auch in einer eigenen Studie belegt werden [Stemmler et al (2005)]. Allgemeine Voraussetzung für die Therapie mit Trastuzumab ist eine HER2/neu- Genamplifikation oder eine HER2/neu-Überexpression bei den Patientinnen (siehe hierzu auch Kapitel 3.3 „Trastuzumab-basierte Therapie“). Eine schematische Darstellung der HER2/neu- Überexpression und des Wirkmechanismus' von Trastuzumab an der HER2/neu- überexprimierten Zelle zeigt die Abbildung 3 auf der folgenden Seite.

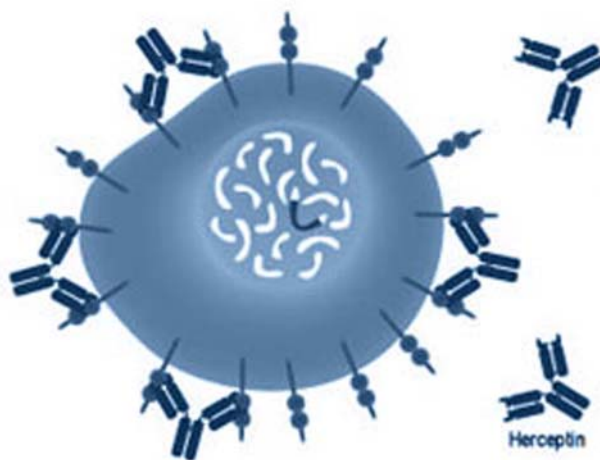


Normale Zelle

In den normalen Zellen des Brustgewebes produziert das HER2/neu- Gen ein Proteinrezeptor auf der Zelloberfläche. Dieser dem Wachstumsfaktor ähnlicher Rezeptor spielt eine wichtige Rolle in der Signalübermittlung im normalen Zellzyklus, wie z.B. der Zellteilung.

HER2/neu überexprimierende Zelle

Neoplastische Zellen des Brustgewebes mit einer HER2/neu- Überexpression zeichnen sich durch zusätzliche Rezeptoren an der Zelloberfläche aus. Diese höhere Rezeptordichte bedingt eine erhöhte Teilungsrate der Zelle und trägt zum beschleunigten Tumorwachstum bei.



Trastuzumab

Trastuzumab, ein HER2/neu- Antikörper, bindet an viele der zusätzlichen Rezeptoren an der Zelloberfläche und unterbricht die Signaltransduktion für ein weiteres beschleunigtes Zellwachstum.

Abbildung 2: Wirkmechanismus von Trastuzumab an einer HER2/neu- überexprimierten Zelle: die obere und die mittlere Zelle zeigen nochmals den Vergleich normale Zelle und HER2/neu- überexprimierte Zelle, die untere Zelle zeigt schematisch den Wirkmechanismus von Trastuzumab an der überexprimierten Zelle: Trastuzumab bindet und blockiert den HER2/neu- Rezeptor und unterbricht so das Wachstumssignal (Schema modifiziert von www.genentech.com).

1.4. Inzidenz von Hirnmetastasen beim metastasierten Mammakarzinom

Eine besondere Aufmerksamkeit wird neben der viszeralen Metastasierung der Hirnmetastasierung zuteil. Das Mammakarzinom ist nach dem Bronchialkarzinom an zweiter Stelle verantwortlich für eine Metastasierung in das zentrale Nervensystem. Bei aggressiveren Tumoren wie bei jüngeren Frauen, Hormon- negativen, oder bei Patientinnen mit Leber- oder Lungenfiliae im Krankheitsverlauf, wird eine Hirnmetastasierung häufiger beobachtet. [Boogerd et al (1997)]. Diese werden zu Lebzeiten bei 6-16% der Patienten mit einem Mammakarzinom diagnostiziert. Im Rahmen von Autopsiestudien wurde sogar bei 18-30% aller untersuchten Fälle eine Mitbeteiligung des zentralen Nervensystems festgestellt. Dieser Unterschied ist dahingehend zu erklären, dass nur bei einem Teil der Patientinnen klinische ZNS-Symptome aufgetreten sind und eine in diese Richtung zielende Diagnostik betrieben wurde [DiStefano et al (1979); Tsukada et al (1983)]. Auf der anderen Seite ist aber festzustellen, dass fast alle dieser Patientinnen an ihrer Tumorerkrankung oder an deren Folge- und Begleiterkrankungen verstarben, aber lediglich nur 14% an direkten Folgen der ZNS- Metastasierung [Tsukada et al (1983)].

Von den Patientinnen, die während ihrer Erkrankung mit Trastuzumab behandelt wurden, wird in der Literatur von einem Auftreten einer Hirnmetastasierung zwischen 25% bis 48,1% berichtet [Bendell et al (2003); Chock et al (2002); Clayton et al (2004); Lai et al (2004); Lindrud et al (2003); Shmueli et al (2004); Weitzen et al (2002)]. Der biologische Grund für dieses hohe Vorkommen von Hirnmetastasen ist nicht gänzlich geklärt. Man kann argumentieren, dass eine auf Trastuzumab basierende Therapie das Überleben der Patienten derart verlängert, dass Hirnmetastasen, die bekanntermaßen ein spätes Stadium im Verlauf von metastasierenden Erkrankungen darstellen, erst dann klinisch apparent werden [Bendell et al (2003); Chock et al (2002); Clayton et al (2004)]. In diesem Fall würde das sich verändernde Muster von Metastasen als Konsequenz der längeren Dauer der Krankheit und als ein längeres Gesamtüberleben der Patientinnen interpretiert werden.

1.5. Rolle der Blut- Liquor und Blut- Hirn- Schranke

Unter der Blut- Hirn- Schranke versteht man eine selektiv durchlässige Schranke zwischen Blut und Hirnsubstanz mit der Aufgabe, den Stoffaustausch zwischen Blut und Gehirn zu kontrollieren. Zusätzlich dient sie als Schutzbarriere des ZNS, die Noxen von den Nervenzellen abhält. Die in dem Plexus choroidei und den cerebralen Blutgefäßen lokalisierte Blut- Liquor- Schranke dient als funktionelle Barriere zwischen Blut und Liquor (siehe Abbildung 4). Diese ist jedoch für Moleküle mit einem Molekulargewicht von größer 200 Da nicht durchlässig. Durch entzündliche Erkrankungen, Fieber, Hirninfarkte, Bestrahlung und nicht zuletzt durch Tumoren kann sich aber die Durchlässigkeit dieser Barriere erhöhen, wodurch es zu anderen Konzentrationen von Zellen, Eiweiß und Medikamentenspiegeln im Liquor kommt.

Bisher weiß man wenig über die Pharmakologie und Aktivität von Trastuzumab im zentralen Nervensystem. In einer Studie wurden bei einer Patientin die Serumspiegel und die Liquorspiegel nach einer Trastuzumab- Infusion gemessen. Der Trastuzumab- Spiegel im Liquor war im Vergleich zum Serum um den Faktor 300 erniedrigt [Pestalozzi et al (2000)]. Somit geht man davon aus, dass Trastuzumab mit einem Molekulargewicht von 185 kDa bei normaler Funktion der Blut- Liquor- Schranke nicht in der Lage ist, in den Liquor zu perfundieren und auch nahezu keine antitumorale Wirkung im zentralen Nervensystem zeigen kann.

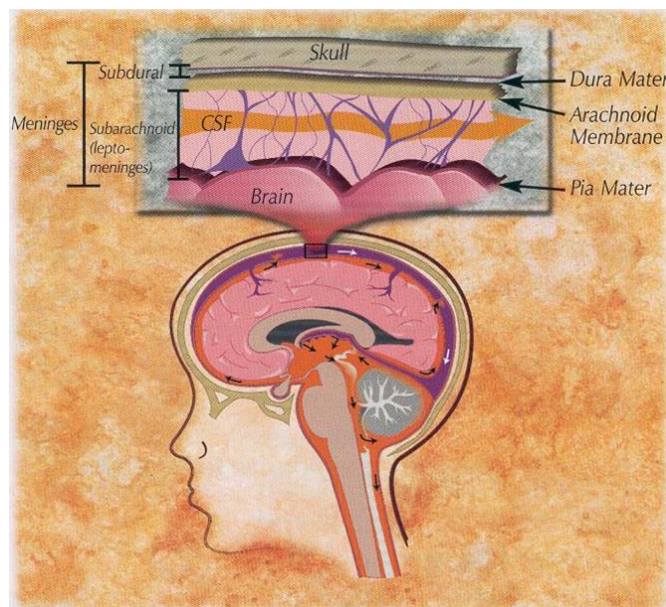


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Blut- Hirn- Schranke des Menschen: Schädelknochen, Meninges (unterteilt in Dura Mater, Arachnoidea und Pia Mater), Gehirn

2. Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht das Muster der ZNS- Beteiligung und die Effektivität einer Trastuzumab- Therapie bei Patientinnen mit einer HER2/neu- Überexpression und metastasiertem Mammakarzinom.

Als wichtigste Untersuchungsaspekte dieser Arbeit sind zu nennen:

- *Inzidenz der Hirnmetastasierung beim metastasierten Mammakarzinom in Abhängigkeit des HER2/neu- Status, des Hormonrezeptorstatus, Grading und des Alters*
- *Unterschiede im Therapieverlauf bei Patientinnen mit Hirnmetastasen und der Kontrollgruppe ohne Hirnmetastasen*
- *Vergleich der Remissionen beider Gruppen, insbesondere Vergleich der Remissionen unter einer Erst- und Zweitlinientherapie*
- *Behandlungseffizienz von Trastuzumab über den Zeitpunkt einer Progression hinaus*
- *Überlebensunterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Hirnmetastasierung*
- *Untersuchung der Todesursachen der verstorbenen Patientinnen*

3. Patienten und Methoden

3.1. Patientinnenauswahl

Die 136 Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinom, auf die sich diese retrospektive Erhebung vom März 2000 bis Mai 2004 bezieht, stammten aus drei onkologischen Behandlungszentren: 80 Patientinnen aus der gynäkologischen und 23 aus der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums Großhadern und 33 Patientinnen aus der ambulanten onkologischen Praxis Dr. Bernhard Heinrich in Augsburg.

Als wichtigste Voraussetzung für die Auswahl war ein histologisch gesichertes, metastasiertes Mammakarzinom. Eine chemotherapeutische Vorbehandlung, eine Hormontherapie, eine Bestrahlung oder eine Operation stellten kein Ausschlusskriterium dar, wobei mindestens ein Zyklus einer Trastuzumab- Therapie durchgeführt worden sein sollte. Ausgeschlossen wurden adjuvante, auf Trastuzumab-basierende Therapieregime, unvollständige und somit nicht auswertbare Dokumentationen, sowie alle männlichen Patienten.

Der Krankheitsverlauf sowie das beste Ansprechen der Therapie wurden auf der Basis „intend-to-treat“ ausgewertet. Symptomatische ZNS- Verläufe wurden radiologisch durch CT oder MRT Untersuchungen verifiziert.

3.2. HER2/neu- Testmethoden

Eine wichtige Voraussetzung für die Indikation einer Trastuzumab- Therapie ist die Bestimmung des HER2/neu- Status. Hier erfolgt zunächst eine immunhistochemische Bestimmung (IHC) zum Nachweis des HER2/neu- Rezeptors auf dem Zielgewebe. Dazu stehen aktuell zwei gängige Methoden zur Auswahl, die Fluoreszenz- in- situ- Hybridisierung (FISH) und der HercepTest® mittels Immunhistochemie (IHC).

Die von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassene und gängige immunhistochemische Methode ist der Nachweis mittels HercepTest® der Firma DakoCytomation, deshalb auch DAKO- Score genannt. Prinzipiell werden bei diesem

immunhistochemischen Nachweisverfahren einem mit Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Tumorgewebe, dem sog. FFPE- Gewebe, farbmarkierte Antikörper zugesetzt, die gegen die auf der Oberfläche des Tumorgewebes lokalisierten HER2/neu- Rezeptoren gerichtet sind. Anschließend wird die Intensität der Färbung des Gewebes beurteilt und mikroskopisch die Anzahl der gefärbten Zellen bestimmt. Der hierzu gängige HercepTest® ist ein semiquantitatives, immunhistochemischen Testsystem. Er dient zu einem indirekten Nachweis einer HER2/neu- Überexpression, indem enzymkonjugierte, sekundäre Antikörper die Position der unkonjugierten Primärantikörper im Gewebe markieren [Hanna (2001)]. Ein Vorteil dieser Testmethode ist die leichte Durchführung an den Probematerialien, die üblicherweise in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet sind und somit nicht mehr aufwändig aufbereitet werden müssen [Hanna (2001); Schaller et al (2001)].

Die Ergebnisse dieser Testmethode werden mit einem Vergleichswert von 0 bis +3, dem so genannten DAKO- Score, eingeteilt. Bei einer Score- Wertung von +3 ist die Voraussetzung für eine Therapie mit Trastuzumab gegeben. Bei all den Proben mit einer Wertung von +2 wird zusätzlich die Fluoreszenz- in- situ- Hybridisierung (FISH) durchgeführt (siehe Abbildung 5 auf der folgenden Seite). Bei einer nachgewiesenen HER2/neu- Genamplifikation in der FISH ist ebenfalls eine Trastuzumab- Therapie angezeigt [Schaller et al (2001)].

Ziel der Fluoreszenz- in- situ- Hybridisierung ist der Nachweis multipler HER2- Genkopien im Zellkern. Die doppelsträngige DNA wird zunächst durch Hitze denaturiert, um eine Einzelstrang- DNA zu erhalten. Es folgt eine Zufuhr einer mit Markermolekülen verbundene Einzelstrang- Sonden- DNA, und die HER2/neu- Genkopien werden zu einem Doppelstrang komplettiert. Die so markierten HER2/neu- Genkopien und die verbundenen Markermoleküle werden im letzten Schritt mit spezifischen Antikörpern sichtbar und damit auswertbar gemacht [Field et al (2001)]. Aktuell gibt es für die FISH zwei kommerzielle Testsysteme, welche von der Federal Drug Administration (FDA) zugelassen sind. Zum einen der Inform®- HER2/neu- Kit von der Firma Ventana Medical Systems (USA) und der PathVision®- HER2/neu- DNA- Sonden Kit der Firma Abbott (USA). Beide Testsysteme sind im Vergleich zum immunhistochemischen HercepTest® teurer und wesentlich aufwändiger, weswegen sie nur in unklaren Fällen eingesetzt werden (siehe Abbildung 5 auf der folgenden Seite).

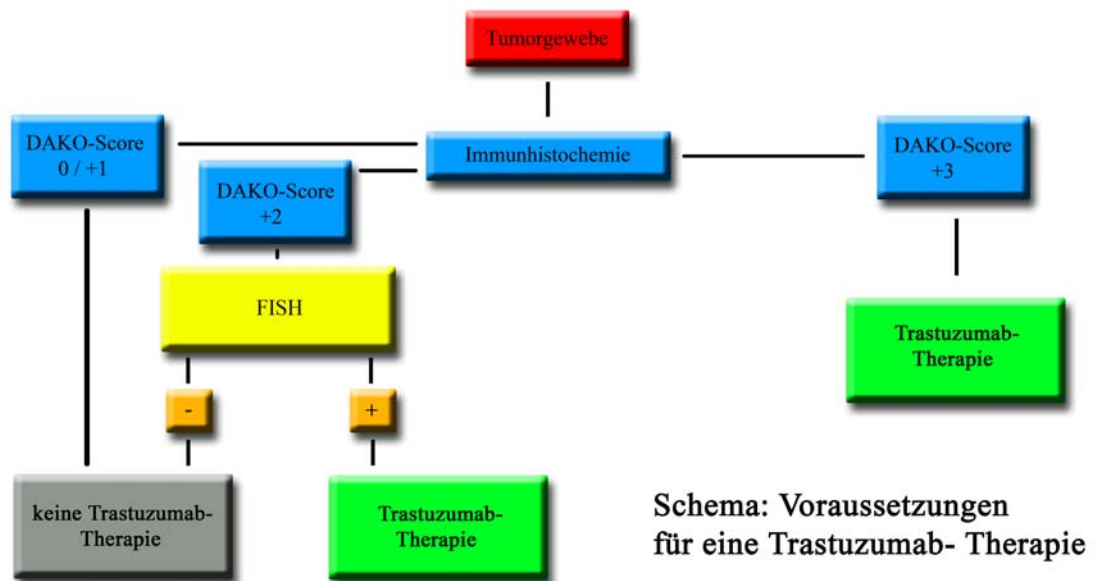


Abbildung 4: Voraussetzungen einer Trastuzumab- Therapie: Zuerst HER2/neu- Statusbestimmung mittels Immunhistochemie, bei DAKO- Score +3 ist eine Trastuzumab- Therapie möglich, bei +2 muss noch das Ergebnis durch die FISH bestätigt werden, bei negativem Ergebnis ist eine Trastuzumab- Therapie nicht sinnvoll.

3.3. Trastuzumab- basierte Therapie

Bei allen Patientinnen wurde Trastuzumab entsprechend der Standardverordnung mit einer Anfangsdosis von 4mg/kg Körpergewicht verabreicht, gefolgt von wöchentlichen Dosen von 2mg/kg entweder als Monotherapie oder in Kombination mit einer anderen Chemotherapie. Bei einigen wenigen Patientinnen erfolgte nach einigen Zyklen eine Umstellung auf einen drei wöchentlichen Rhythmus mit dann 6mg/kg. Als Kombinationspartner kamen entweder Taxane wie Docetaxel (Taxotere®) und Paclitaxel (Taxol®) oder auch Vinorelbin (Navelbine®) in Betracht. Vereinzelt kombinierte man auch Gemcitabin (Gemzar®), Capecitabin (Xeloda®) oder Cisplatin mit Trastuzumab. Die Dosen der Kombinationspartner sowie die genaue Aufgliederung zeigt Tabelle 4 auf Seite 30.

3.4. Statistische Methoden

Ziel der vorliegenden Studie war das Überleben der Patientinnen mit Hirnmetastasierung gegenüber der Patientinnengruppe ohne Hirnmetastasierung bei metastasiertem, HER2/neu- überexprimiertem Mammakarzinom zu vergleichen. Es wurde weiterhin untersucht, ob die Patientinnen mit Hirnmetastasierung von der Trastuzumab- Therapie profitiert haben oder nicht.

Dazu ermittelten wir die Überlebenswahrscheinlichkeiten mit Hilfe der Kaplan-Meier Analyse. Die Auswertung der 95%- Konfidenzintervalle für das Ansprechen der Therapie erfolgte mit Methoden für die Berechnung exakter binominaler Konfidenzintervalle. Die statistische Auswertung wurde mit der auf Windows basierenden Datenanalysesoftware STATISTICA (Hersteller Statsoft (Europa) GmbH) durchgeführt. Eine Einbeziehung des log rank und der McNemar- Test erlaubten eine Beschreibung und einen Vergleich verschiedener Patientengruppen [Cox (1970); Kaplan et Meier (1959)].

Die restlichen Parameter berechneten sich anhand deskriptiver statistischer Methoden.

4. Ergebnisse

4.1. Charakterisierung der einzelnen Subgruppen

4.1.1. Übersicht der erhobenen Daten

136 Patientinnen aus drei medizinischen Zentren wurden im Zeitraum vom März 2000 bis Mai 2004 mit dem im Kapitel 3.1 beschriebenen Kriterien ausgewählt und anschließend analysiert. Die Patientinnen sind zunächst in Gruppen mit beziehungsweise ohne Hirnmetastasierung unterteilt worden, wonach sich bei 42 der 136 Patientinnen eine Beteiligung des zentralen Nervensystems in dem Berichtszeitraum ergab.

Es wurden bei allen Patientinnen folgende Daten erfasst:

- TNM- Status und Grading
- Hormonrezeptorstatus
- Vortherapie (adjuvante Chemotherapie und Hormontherapie)
- Bestrahlungen und Operationen
- Alter der Patientin (bei Primärtumor und Metastasierung)
- Zeitintervalle (wie z.B. Primärdiagnose- Filiae, Zeit bis zur Progression, etc.)
- Lokalisation der Filiae
- Trastuzumab- Therapien (und Kombinationspartner)
- Startpunkt der Trastuzumab- Therapie (Erst- oder Zweitlinientherapie)
- Dosierungen und Anzahl der Infusionen
- Remissionen der Trastuzumab- Therapie
- gegebenenfalls Todeszeitpunkt und Ursache

Bei Patientinnen mit Hirnmetastasierung wurden noch zusätzlich ermittelt:

- Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Art und Lokalisation der Filiae im ZNS
- Operation und/oder Bestrahlung dieser Filiae
- zusätzliche Zeitintervalle (wie z.B. Zeit Filiae- ZNS Filiae, etc.)

4.1.2. Patientinnencharakteristika

Gesamtzahl der Patientinnen

94 der 136 Patientinnen hatten keine Hirnmetastasen (69,1%), wohl aber einen ausgeprägte systemische bzw. viszerale Metastasierung. Die restlichen 42 Patientinnen zeigten eine Hirnmetastasierung, größtenteils mit einer ausgedehnten systemischen Metastasierung. Dies entspricht 30,9% in diesem untersuchten Patientinnenkollektiv.

Alter (Jahre) der Patientinnen bei Primärdiagnose und Metastasierung

Das mediane Alter der Patientinnen ohne Hirnmetastasierung zum Zeitpunkt der Primärdiagnose betrug 53 Jahre (28 bis 80 Jahre) und zum Zeitpunkt der Diagnose des metastasierten Stadiums 54,5 Jahre (30 – 84 Jahre).

Im Vergleich hierzu lag das Alter bei Patientinnen mit Hirnmetastasen bei 47,5 Jahren (30 bis 84 Jahre) und zum Zeitpunkt der Diagnose des metastasierten Stadiums bei 50 Jahren (31 bis 84 Jahre).

Tabelle 1: Alter (Jahre) der Patientinnen bei Primärdiagnose und Metastasierung

	Alle Patientinnen	Patientinnen ohne Hirnmetastasen	Patientinnen mit Hirnmetastasen
<u>Alter</u> (Jahre) bei:			
<i>Primärtumordiagnose</i>		53 (28-80)	47,5 (30-84)
<i>Diagnose Metastasierung</i>		54,5 (30-84)	50 (31-84)

Hormonrezeptorstatus

In der Gruppe der Patientinnen ohne Hirnmetastasierung wiesen 72 (76,6%) einen positiven Hormonrezeptorstatus auf, nur lediglich 22 Patientinnen (23,4%) hatten einen negativen Rezeptorstatus. Ein positiver Hormonrezeptorstatus lag dann vor, wenn entweder der Östrogenrezeptor (ER) oder der Progesteronrezeptor (PR) oder beide Rezeptoren exprimiert waren.

24 der Patientinnen mit Hirnmetastasen (57,2%) waren Hormonrezeptor- positiv, 18 Patientinnen (42,8%) hatten einen negativen Rezeptorstatus.

Tabelle 2: Hormonrezeptorstatus

	Alle Patientinnen	Patientinnen ohne Hirnmastasen	Patientinnen mit Hirnmastasen
<u>Hormonrezeptorstatus</u>			
<i>ER oder PR positiv</i>	96 (70,6%)	72 (76,6%)	24 (57,2%)
<i>ER und PR negativ</i>	40 (29,4%)	22 (23,4%)	18 (42,8%)

Grading Primärtumor

Bezüglich des Gradings des Primärtumors wurde bei einer Patientin (1,1%) ein G1 Tumor, bei 38 Patientinnen (40,4%) ein G2 und bei 55 Patientinnen (58,5%) ein G3 Tumor in der Gruppe ohne Hirnmetastasierung diagnostiziert. Im Vergleich wurde bei den Patientinnen mit Hirnmetastasierung bei einer Patientin (2,4%) ein G1 Tumor, bei 14 Patientinnen (33,3%) ein G2 Tumor und bei 27 Patientinnen (64,3%) ein G3 Tumor als Diagnose gestellt.

Tabelle 3: Grading

	Alle Patientinnen	Patientinnen ohne Hirnmastasen	Patientinnen mit Hirnmastasen
<u>Grading Primärtumor</u>			
- G1	2 (1,5%)	1 (1,1%)	1 (2,4%)
- G2	52 (38,2%)	38 (40,4%)	14 (33,3%)
- G3	82 (60,3%)	55 (58,5%)	27 (64,3%)

TNM- Status Primärtumor

Der TNM- Status in der Gruppe ohne Hirnmetastasierung verteilte sich wie folgt: T1 23,4%, T2 48,9%, T3 12,8% und T4 14,9% der Fälle. Bei den Patientinnen mit Hirnmetastasen ergab die prozentuale Verteilung: T1 33,3%, T2 42,9%, T3 11,9% und T4 11,9% der Fälle.

Der Lymphknotenstatus war ebenfalls sehr komplex, deswegen soll hier zur Vereinfachung nur N0 in 30,9% und N+ in 69,1% der Fälle bei Patientinnen ohne Hirnmetastasen angegeben werden, wobei bei 19 Patientinnen bei Diagnosestellung des Primärtumors schon eine Metastasierung vorhanden war, was 21,3% der Fälle entspricht. Der Lymphknotenstatus in der Gruppe mit Hirnmetastasen war auch sehr unterschiedlich, wobei wir N0 in 28,6% und N+ in 71,4% der Fälle ermittelten.

Elf Patientinnen waren primär metastasiert (M1), entsprechend 23,8% der Fälle. Bei zwei Patientinnen traten die Hirnmetastasen zeitgleich mit peripheren Metastasen auf (4,8%) und eine Patientin entwickelte nur Hirnmetastasen (2,4%).

Eine Übersicht gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 4: TNM- Status

	Alle Patientinnen	Patientinnen ohne Hirnmetastasen	Patientinnen mit Hirnmetastasen
<u>TNM- Status</u>			
- T1	36 (26,5%)	22 (23,4%)	14 (33,3%)
- T2	64 (47,1%)	46 (48,9%)	18 (42,9%)
- T3	17 (12,5%)	12 (12,8%)	5 (11,9%)
- T4	19 (13,9%)	14 (14,9%)	5 (11,9%)
<u>Lymphknotenstatus</u>			
- N0	41 (30,1%)	29 (30,9%)	12 (28,6%)
- N+	95 (69,9%)	65 (69,1%)	30 (71,4%)
<u>Metastasenstatus</u>			
- M0	106 (77,9%)	74 (78,7%)	32 (76,2%)
- M+	30 (22,1%)	19 (21,3%)	11 (23,8%)

Vortherapien

Bei 42 Patientinnen (44,7%) wurde eine Hormontherapie und bei 59 Patientinnen (62,8%) eine Chemotherapie in der Gruppe ohne Hirnmetastasierung durchgeführt, bevor die Trastuzumab- basierende Therapie begonnen wurde. In der Gruppe der Patientinnen mit Hirnmetastasierung war die Aufteilung etwas anders: Acht Patientinnen (19%) wurden mit einer Hormontherapie und 26 Patientinnen (61,9%) mit einer Chemotherapie vorbehandelt.

Bei 59 Patientinnen (43,4%) wurde im Vorfeld der Trastuzumab- Therapie eine Bestrahlung des Primärtumors oder/und dessen Metastasen durchgeführt und in 107 Fällen (78,7%) eine Operation. Die Aufteilung innerhalb der einzelnen Gruppen ist aus Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Vortherapien, Bestrahlungen und Operationen

	Alle Patientinnen	Patientinnen ohne Hirnmetastasen	Patientinnen mit Hirnmetastasen
<u>Vortherapien*</u>			
<i>Hormontherapie</i>	50 (36,8%)	42 (44,7%)	8 (19,0%)
<i>Chemotherapie</i>	85 (62,5%)	59 (62,8%)	26 (61,9%)
<i>Bestrahlung</i>	59 (43,4%)	43 (45,7%)	16 (38,1%)
<i>Operationen</i>	107 (78,7%)	76 (80,9%)	31 (73,8%)

* Mehrfachnennungen möglich (Summe >100%)

Lokalisationen der peripheren Metastasen

Als Metastasierungslokalisationen in der Gruppe ohne Hirnmetastasen fanden sich bei 49 Patientinnen (52,1%) Lebermetastasen, bei 37 Patientinnen (39,4%) Lungenmetastasen, bei 49 Patientinnen (52,1%) Metastasen im Skelettsystem und bei 42 Patientinnen (44,7%) Metastasen in den Weichteilen inklusive Lymphknoten.

Im Vergleich verteilten sich die Lokalisationen in der Gruppe mit Hirnmetastasen wie folgt: 25 Patientinnen (59,5%) Lebermetastasen, 15 Patientinnen (35,7%) Lungenmetastasen, 24 Patientinnen (57,1%) Metastasen im Skelettsystem und 13 Patientinnen (31%) Metastasen in Weichteilen inklusive Lymphknoten.

Tabelle 6: Vergleich der peripheren Metastasierung

	Alle Patientinnen	Patientinnen ohne Hirnmetastasen	Patientinnen mit Hirnmetastasen
<u>Metastasierungslokalisation*</u>			
<i>Leber</i>	74 (54,4%)	49 (52,1%)	25 (59,5%)
<i>Lunge</i>	52 (38,2%)	37 (39,4%)	15 (35,7%)
<i>Knochen</i>	73 (53,7%)	49 (52,1%)	24 (57,1%)
<i>Weichteile (Lymphknoten)</i>	55 (40,4%)	42 (44,7%)	13 (31,0%)

* Mehrfachnennungen möglich (Summe >100%)

IHC- Score

Alle 136 Patientinnen wiesen zum Zeitpunkt des metastasierten Stadiums einen DAKO-Score von +3 (oder eine Bestätigung in der FISH bei einem DAKO- Score von +2) als Voraussetzung für eine Trastuzumab- Therapie auf.

Übersicht über weitere Daten

Die Art und Lokalisationen der Hirnmetastasierung werden in Kapitel 4.2 beschrieben, Details der Trastuzumab- basierten Therapie und therapiebedingte Remissionen sind in Kapitel 4.3 zu finden. Altersdaten und Zeitintervalle wie auch die Überlebenswahrscheinlichkeiten sind im Kapitel 4.4, Todesursachen und Überlebensraten im Kapitel 4.5 aufgeführt.

4.1.3. Markante Unterschiede der Subgruppen

Das mediane Alter der Patientinnengruppen zum Zeitpunkt der Diagnose des metastasierten Stadiums unterschied sich mit 4,5 Jahren nur unwesentlich voneinander (54,5 Jahre bei Patientinnen ohne Hirnmetastasierung und 50,0 Jahre für Patientinnen mit Hirnmetastasen). 24 von 96 Patientinnen (25%) mit Östrogen- oder Progesteronrezeptor- positivem Mammakarzinom entwickelten Hirnmetastasen im Vergleich zu 18 von 40 (45%) der Patientinnen mit Östrogen- oder Progesteronrezeptor- negativem Tumor ($p=0,06$). Folglich wurden Östrogen- oder Progesteronrezeptor- negative Patienten häufiger in der Gruppe der hirnmetastasierten Patientinnen beobachtet (42,8% vs 23,4%; $p=0,01$). Weder das mediane Alter noch das Grading (Tumorstadium) hatten einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer Hirnmetastasierung.

Die zuvor beschriebenen Charakteristika aller untersuchten Patientinnen im primären und metastasierten Stadium sind in der folgenden Tabelle 7 auf der nächsten Seite zum besseren Vergleich gesammelt aufgeführt.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Patientinnencharakteristika

	Alle Patientinnen	Patientinnen ohne Hirnmetastasen	Patientinnen mit Hirnmetastasen
<u>Gesamtzahl Patientinnen</u>	136 (100%)	94 (69,1%)	42 (30,9%)
<u>Alter (Jahre) bei:</u>			
<i>Primärtumordiagnose</i>		53 (28-80)	47,5 (30-84)
<i>Diagnose Metastasierung</i>		54,5 (30-84)	50 (31-84)
<u>Hormonrezeptorstatus</u>			
<i>ER oder PR positiv</i>	96 (70,6%)	72 (76,6%)	24 (57,2%)
<i>ER und PR negativ</i>	40 (29,4%)	22 (23,4%)	18 (42,8%)
<u>Grading Primärtumor</u>			
- G1	2 (1,5%)	1 (1,1%)	1 (2,4%)
- G2	52 (38,2%)	38 (40,4%)	14 (33,3%)
- G3	82 (60,3%)	55 (58,5%)	27 (64,3%)
<u>TNM- Status</u>			
- T1	36 (26,5%)	22 (23,4%)	14 (33,3%)
- T2	64 (47,1%)	46 (48,9%)	18 (42,9%)
- T3	17 (12,5%)	12 (12,8%)	5 (11,9%)
- T4	19 (13,9%)	14 (14,9%)	5 (11,9%)
<u>Lymphknotenstatus</u>			
- N0	41 (30,1%)	29 (30,9%)	12 (28,6%)
- N+	95 (69,9%)	65 (69,1%)	30 (71,4%)
<u>Metastasenstatus</u>			
- M0	106 (77,9%)	74 (78,7%)	32 (76,2%)
- M+	30 (22,1%)	19 (21,3%)	11 (23,8%)
<u>Vortherapien*</u>			
<i>Hormontherapie</i>	50 (36,8%)	42 (44,7%)	8 (19,0%)
<i>Chemotherapie</i>	85 (62,5%)	59 (62,8%)	26 (61,9%)
<i>Bestrahlung</i>	59 (43,4%)	43 (45,7%)	16 (38,1%)
<i>Operationen</i>	107 (78,7%)	76 (80,9%)	31 (73,8%)
<u>Metastasierungslokalisation*</u>			
<i>Leber</i>	74 (54,4%)	49 (52,1%)	25 (59,5%)
<i>Lunge</i>	52 (38,2%)	37 (39,4%)	15 (35,7%)
<i>Knochen</i>	73 (53,7%)	49 (52,1%)	24 (57,1%)
<i>Weichteile (Lymphknoten)</i>	55 (40,4%)	42 (44,7%)	13 (31,0%)
<u>IHC Score</u> (+3 oder +2 mit FISH-Bestätigung)	136 (100%)	94 (100%)	42 (100%)

* Mehrfachnennungen möglich (Summe >100%)

4.2. Inzidenz und Art der Hirnmetastasierung

42 Patientinnen dieser Analyse entwickelten Metastasen im zentralen Nervensystem. Somit beläuft sich die Inzidenz einer Hirnmetastasierung in dieser Studie auf 30,9% (95% CI: 23,0-38,7%). Solitäre Metastasen wurden bei 12 Patientinnen (28,6%) diagnostiziert, während multiple Hirnmetastasen bei 30 Patientinnen dokumentiert wurden (71,4%). In 78,6% der Fälle waren die Hirnmetastasen in den Hemisphären lokalisiert, in 19,0% der Fälle im Zerebellum und in 2,4% im Hirnstamm. Bei drei Patienten waren die Hirnmetastasen Zeichen einer Erstmanifestation des Tumorleidens. Weitere Informationen finden sich in Tabelle 8.

41 Patientinnen (97,6%) erhielten eine Strahlentherapie, davon 21 Patientinnen (50%) mit einer Ganzhirnbestrahlung, bei 14 Patientinnen (33,3%) wurde eine stereotaktische Bestrahlung angewandt und bei sechs Patientinnen (14,3%) kamen beide Methoden zum Einsatz.

Tabelle 8: Charakteristika der hirnmetastasierten Patientinnen (42 von 136)

Charakteristika	Anzahl (%)
<u>Gesamtinzidenz</u>	42 (30,9%; 95% CI: 23,0-38,7%)
<u>Art der Hirnmetastasierung</u>	
<i>solitär</i>	12 (28,6%)
<i>multipel</i>	30 (71,4%)
<u>Lokalisation der Hirnmetastasierung</u>	
<i>Hemisphären</i>	33 (78,6%)
<i>Zerebellum</i>	8 (19,0%)
<i>Hirnstamm</i>	1 (2,4%)
<u>Radiologische Therapien</u>	
<i>Ganzhirnbestrahlung</i>	21 (50,0%)
<i>Stereotaktische Behandlung</i>	14 (33,3%)
<i>beide Methoden</i>	6 (14,3%)
<i>keine</i>	1 (2,4%)

4.3. Effektivität der Trastuzumab basierten Therapie

4.3.1. Trastuzumab- Therapie und Kombinationspartner

Insgesamt wurden alle 136 Patientinnen mit Trastuzumab behandelt, wobei das Medikament entweder als Monotherapie oder in Verbindung mit einer Chemotherapie verabreicht wurde. Eine HER2/neu- Überexpression war mit einem DAKO- Score von +3 oder einem positiven Bestätigungstest (FISH) bei allen Patientinnen gemäß den in Kapitel 3.2 besprochenen Testmethoden gegeben.

Vortherapien

Nahezu alle Patientinnen unterzogen sich vor Auftreten einer viszeralen, osteogenen oder zerebralen Metastasierung einer Vortherapie. Bei 42 Patientinnen (44,7%) ohne Hirnmetastasierung wurde eine Hormontherapie und bei 59 Patientinnen (62,8%) dieser Gruppe eine Chemotherapie durchgeführt, bevor die Trastuzumab- basierte Therapie begann. Im Gegensatz dazu wurde bei 8 Patientinnen (19%) mit Hirnmetastasierung eine Hormontherapie und bei 26 Patientinnen (61,9%) eine Chemotherapie durchgeführt. Somit unterzogen sich insgesamt 50 Patientinnen der 136 Untersuchten (36,8%) einer Hormontherapie und 85 Patientinnen (62,5%) einer konventionellen Chemotherapie. Innerhalb der konventionellen Chemotherapie wurden Anthracycline in 42,6%, Taxane in 19,9% und eine Hochdosis- Chemotherapie mit Stammzelltransplantation in 3,7% durchgeführt. Die genaue Verteilung innerhalb der Patientinnengruppen und die entsprechende Prozentangaben sind aus der Tabelle 4 auf Seite 30 zu entnehmen.

Trastuzumab- Monotherapie

60 Patientinnen (63,6%) der Gruppe ohne Hirnmetastasierung wurden mit einer Trastuzumab- Monotherapie behandelt, in der zweiten Gruppe mit Hirnmetastasierung waren es im Gegensatz dazu nur 3 Patientinnen (7,1%). Zusammengefasst behandelte man insgesamt 63 Patientinnen (46,3%) mit einer Trastuzumab- Monotherapie und die restlichen Patientinnen mit einer Kombination aus Trastuzumab und einem Partner- Chemotherapeutikum.

Trastuzumab- Kombinationspartner

Als Kombinationspartner zu einer Trastuzumab- Therapie kamen Taxane wie Docetaxel (Taxotere®) und Paclitaxel (Taxol®) zum Einsatz. Des Weiteren kamen Vinorelbin (Navelbine®), Gemcitabin (Gemzar®) und Capecitabin (Xeloda®) kombiniert mit einer Trastuzumab- Therapie zum Einsatz. Hierbei ist zu erwähnen, dass beide, Taxane und Vinorelbin, mit jeweils über 40% aller Kombinationspartner den größten Anteil hatten, wobei diese prozentuale Aufteilung sich auch in den entsprechenden Subgruppen wieder findet. Tabelle 4 gibt hierzu einen genauen Überblick, wobei Patientinnenanzahl und Prozentangaben einen Vergleich erleichtern. Bei einigen Patientinnen wurde mehr als ein Kombinationspartner verabreicht, dementsprechend kommt es zu Mehrfachnennungen in der Tabelle und zu Prozentzahlsummen größer 100%.

Anzahl der Trastuzumab- Infusionen

Ein weiterer Punkt in dieser Analyse der Patientinnendaten war die Anzahl der Trastuzumab- Infusionen und deren Kombinationspartner. Hierbei gab es große Unterschiede, vor allem bei den Trastuzumab- Kombinationspartnern. Die mediane Anzahl an Trastuzumab- Infusionen beträgt in der Summe 31 bei einer Bandbreite von einer bis 358 Infusionen. Bei Patientinnen ohne Hirnmetastasierung beträgt der Median 28,5 Infusionen (1 bis 358) und bei der zweiten Gruppe derer mit Hirnmetastasierung 35,5 Infusionen (1 bis 153). Die Kombinationspartner wurden alle der Übersicht halber zusammengefasst und so beläuft sich der Median auf 18 Infusionen bei einer Bandbreite von einer bis 87 Infusionen bei den 103 Patientinnen, die mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden. In dieser Gruppe befinden sich auch Patientinnen, die zuvor eine Monotherapie erhalten haben und dann auf eine Kombination aus Trastuzumab und Partner umgestellt wurden.

Dosierungen Trastuzumab

Die Dosen der in den Infusionen verabreichten Therapeutika errechneten sich laut Standardverordnung. Bei der Medikation mit Trastuzumab wurde bei 129 Patientinnen ein wöchentlicher und bei 18 Patientinnen ein dreiwöchentlicher Rhythmus gewählt. Den dreiwöchentlichen Rhythmus wählte man nur bei sieben der 18 Patientinnen von Beginn an, meist resultierte dieser aus einer Umstellung aus dem wöchentlichen Zyklus. Trastuzumab wurde mit einer initialen Dosis von 4mg/kg, gefolgt von wöchentlichen

Dosen von 2mg/kg, verabreicht, bei einem dreiwöchentlichen Rhythmus wurde dann auf 6mg/kg erhöht.

Dosierungen Kombinationspartner

Der Kombinationspartner Docetaxel kam mit einer Dosis von 35 mg bis zu 65 mg pro m² Körperoberfläche bei 20 Patientinnen zur Anwendung, des Weiteren wurde Paclitaxel bei 41 Patientinnen mit einer Dosis von 60 mg bis zu 175 mg pro m² Körperoberfläche verordnet. Die Bandbreite der Dosis des Partners Vinorelbin erstreckte sich von 25 mg bis zu 40 mg pro m² Körperoberfläche bei den 64 behandelten Patientinnen. Gemcitabin wurde mit 750 mg oder mit 800 mg pro m² Körperoberfläche bei sechs Patientinnen kombiniert und letztlich erhielten vier Patientinnen Capecitabin mit 1,75g oder mit 2g pro m² Körperoberfläche.

Einen Überblick über die genaue Aufteilung auf die einzelnen Untergruppen gibt Tabelle 9 auf der folgenden Seite.

Tabelle 9: Vortherapien und Trastuzumab- basierte Therapien

	Alle Patientinnen	Patientinnen ohne Hirnmetastasen	Patientinnen mit Hirnmetastasen
<u>Vortherapien*</u>			
<i>Hormontherapie</i>	50 (36,8%)	42 (44,7%)	8 (19,0%)
<i>Chemotherapie</i>	85 (62,5%)	59 (62,8%)	26 (61,9%)
- <i>Anthracycline</i>	58 (42,6%)	42 (44,7%)	16 (38,1%)
- <i>Taxane</i>	27 (19,9%)	20 (31,3%)	7 (16,7%)
<i>Hochdosischemotherapie + PBSCT</i>	5 (3,7%)	2 (2,1%)	3 (7,1%)
<u>Trastuzumab- Therapien*</u>			
<i>Monotherapie</i>	63 (46,3%)	60 (63,8%)	3 (7,1%)
<i>Kombinationstherapien:</i>			
- <i>mit Taxanen</i>	61 (44,9%)	43 (45,7%)	18 (42,9%)
- <i>mit Vinorelbin</i>	64 (47,1%)	47 (49,9%)	17 (40,5%)
- <i>mit Gemcitabin</i>	6 (4,4%)	3 (3,2%)	3 (7,1%)
- <i>mit Capecitabin</i>	4 (2,9%)	3 (5,3%)	1 (2,4%)
<u>Anzahl der Infusionen</u>			
<i>Trastuzumab</i>	31 (1-358, n=136)	28,5 (1-358, n=94)	35,5 (1-153, n=42)
<i>Kombinationspartner (alle)</i>	18 (1-87, n=103)	18 (1-87, n=71)	16,5 (1-82, n=32)
<u>Dosierungen*</u>			
<i>Trastuzumab</i>	<i>Patientinnenzahl</i>	<i>Patientinnenzahl</i>	<i>Patientinnenzahl</i>
- <i>wöchentlich (2mg/kg)</i>	129 (94,9%)	91 (96,8%)	38 (90,5%)
- <i>3-wöchentlich (6mg/kg)</i>	18 (13,2%)	10 (10,6%)	8 (19,0%)
<i>Kombinationspartner:</i>			
	<i>Dosis (in mg/m²)</i>	<i>Dosis (in mg/m²)</i>	<i>Dosis (in mg/m²)</i>
- <i>Docetaxel</i>	35 (35-65, n=20)	35 (25-60, n=12)	40 (35-65, n=8)
- <i>Paclitaxel</i>	90 (60-175, n=41)	90 (60-175, n=31)	80 (65-175, n=10)
- <i>Vinorelbin</i>	30 (25-40, n=64)	30 (25-35, n=47)	30 (25-40, n=17)
- <i>Gemcitabin</i>	800 (750-800, n=6)	800 (750-800, n=3)	800 (750-800, n=3)
- <i>Capecitabin</i>	2000 (1750-2000, n=4)	2000 (1750-2000, n=3)	2000 (n=1)

* Mehrfachnennungen möglich (Summe >100%)

4.3.2. Vergleich der Ansprechraten auf eine Erst- und Zweitlinienlinientherapie mit Trastuzumab

Bei 66 der 136 Patientinnen kam Trastuzumab oder Trastuzumab und ein Kombinationspartner als Erstlinientherapie zum Einsatz, dies entspricht 48,5%. Von dieser Gruppe erhielten 25 (37,9%) Trastuzumab und ein Taxan, 28 (42,4%) Trastuzumab und Vinorelbin und 13 Patientinnen (19,7%) Trastuzumab als Monotherapie. Die Ansprechraten lag bei einer auf Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie bei 37,9% (95% CI: 22,1%- 43,7%). Die mediane Behandlungsdauer belief sich bei dieser Gruppe auf 29,5 Wochen (1 bis 358 Wochen).

47 Patientinnen erhielten eine auf Trastuzumab-basierende Zweitlinientherapie, dies entspricht 34,6% der Fälle. In dieser Gruppe wurden 3 Patientinnen eine Trastuzumab-Monotherapie verabreicht (6,4%), 26 erhielten Trastuzumab und ein Taxan (entspricht 55,3%), 15 Trastuzumab und Vinorelbin (31,9%) und drei Patientinnen Trastuzumab und einen anderen Kombinationspartner wie Gemcitabin oder Cisplatin (6,4%). Die Ansprechraten einer auf Trastuzumab-basierende Zweitlinientherapie lag in unserer Analyse bei 35,7% (95% CI: 20,9%- 41,6%). Die mediane Behandlungsdauer belief sich hier auf 25 Wochen (Bandbreite 1 bis 186 Wochen).

23 der 136 Patientinnen bekamen Trastuzumab oder Trastuzumab und einen Kombinationspartner über den Zeitpunkt einer Progression der Erkrankung hinaus. Alle wurden entweder mit Trastuzumab als Monotherapie und mit einer Kombination aus Trastuzumab mit Taxanen oder Vinorelbin behandelt (100%), andere Kombinationen wie in 3 Fällen Gemcitabin (13%), Cisplatin in 2 Fällen (8,7%) und Capecitabin ebenfalls in 2 Fällen (8,7%) wurden seltener kombiniert.

Die Ansprechraten einer Erstlinientherapie über den Zeitpunkt einer Progression hinaus lag bei 56,6% (95% CI: 30,1%- 74,2%) und bei einer auf Trastuzumab-basierenden Zweitlinientherapie noch bei 39,1% (95% CI: 17,6%- 60,7%). Die mediane Behandlungsdauer belief sich hier auf 55 Wochen (Bandbreite 5 bis 156 Wochen). Ein Überblick und zusätzliche Informationen sind in Tabelle 10 auf der folgenden Seite ersichtlich.

Tabelle 10: Vergleich der Ansprechraten und Behandlungsdauer
(Erstlinien- vs Zweitlinientherapie)

	Anzahl (%) oder Wochen
<u>Erstlinientherapie</u> (allgemein bei n=136)	
<i>Hormontherapie</i>	29 (21,3%)
<i>Chemotherapie (inklusive 66 auf Trastuzumab- basierend)</i>	107 (78,7%)
- Anthracycline	36 (26,5%)
- Taxane	18 (1,2%)
- Anthracycline + Taxane	13 (9,6%)
<u>auf Trastuzumab- basierende Erstlinientherapie</u> (n=66)	
<i>Trastuzumab plus Taxane</i>	25 (37,8%)*
<i>Trastuzumab plus Vinorelbin</i>	28 (42,4%)*
<i>Monotherapie Trastuzumab</i>	13 (19,7%)*
<u>auf Trastuzumab- basierende Zweitlinientherapie</u> (n=47)	
<i>Trastuzumab plus Taxane</i>	26 (55,3%)*
<i>Trastuzumab plus Vinorelbin</i>	15 (31,9%)*
<i>Trastuzumab plus andere (Gemcitabin, Cisplatin, Capecitabin)</i>	3 (6,4%)*
<i>Monotherapie Trastuzumab</i>	3 (6,4%)*
<u>Trastuzumab- Therapie über Progressionszeitpunkt hinaus</u> (n=23)	
<i>Trastuzumab plus Taxane</i>	23 (100%)*
<i>Trastuzumab plus Vinorelbin</i>	23 (100%)*
<i>Trastuzumab plus andere (Gemcitabin, Cisplatin, Capecitabin)</i>	7 (30,4%)*
<i>Monotherapie Trastuzumab</i>	23 (100%)*
<u>mediane Trastuzumab- Therapiedauer (Wochen)</u>	
<i>der Erstlinientherapie</i>	29,5 (1-358)
<i>der Zweitlinientherapie</i>	25 (1-186)
<i>über Progression hinaus</i>	55 (5-156)
<u>Ansprechraten (CR+PR)</u>	
<i>der Erstlinientherapie</i>	37,9% (95% CI:22,1%-43,7%)
<i>der Zweitlinientherapie</i>	35,7% (95% CI:20,9%-41,6%)
<i>der Erstlinientherapie über Progression hinaus</i>	56,6% (95% CI: 30,1%-74,2%)
<i>der Zweitlinientherapie über Progression hinaus</i>	39,1% (95% CI:17,6%-60,7%)

*Prozentangaben für die Subgruppen berechnet

4.3.3. Therapiebedingte Remissionen

Die Patientinnengruppe ohne Hirnmetastasen erreichte in 53,9% (95% CI: 43,4- 64,5%) der Fälle eine Besserung (=clinical benefit rate) ihrer Erkrankung infolge der Trastuzumab- Behandlung. Von einer Besserung (=clinical benefit rate) wird dann gesprochen, wenn eine Komplettremission (CR), eine partielle Remission (PR) oder eine Stabilisierung der Erkrankung (SD) vorliegt. Ähnlich hoch lag der Prozentsatz bei Patientinnen mit Hirnmetastasen (47,6%). Die Patientinnen, welche mit Trastuzumab eine komplette oder partielle Remission erreichten, hatten kein signifikant erhöhtes Risiko, an Hirnmetastasen zu erkranken ($p=0,16$; McNemar).

Insgesamt wurden in der Gruppe der Patientinnen ohne Hirnmetastasen nur 89 der 94 betrachtet, da in fünf Fällen lediglich eine Metastasierung ins skelettale System vorhanden war und keine viszerale Metastasen vorlagen. Von diesen 89 Patientinnen zeigte sich in fünf Fällen eine komplette Remission (5,6%), in 23 Fällen eine partielle Remission (25,8%), bei 20 Patientinnen eine Stabilisierung (22,5%) und in 41 Fällen eine Progression (46,1%). Somit erreichten 28 Patientinnen eine Remission (CR+PR), dies entspricht 31,4% (95% CI: 21,6- 41,3%). In der Gruppe mit Hirnmetastasierung zeigte sich in zwei Fällen eine komplette Remission (4,8%), in 12 Fällen eine partielle Remission (28,6%), bei sechs Patientinnen eine Stabilisierung (14,3%) und in 22 Fällen eine Progression (52,4%). In dieser Gruppe erfuhren 14 Patientinnen eine Remission (CR+PR), dies entspricht 33,3% (95% CI: 18,5- 48,2%).

Bei der getrennten Betrachtung der Remissionen der Leber- und Lungenmetastasierung zeigt sich das gute Ansprechen der Trastuzumab- Therapie auf viszerale Metastasen. Hier traten in der ersten Gruppe ohne Hirnmetastasierung bei 33 von 49 Patientinnen mit Lebermetastasierung eine Besserung (=clinical benefit rate) ihrer Erkrankung auf (67,4%) und in der zweiten Gruppe mit Hirnmetastasen erreichten 20 Patientinnen eine Besserung (=clinical benefit rate), dies entspricht 80% von 25 Patientinnen mit Lebermetastasen. Bei der Betrachtung der Lungenmetastasen ergibt sich ein ähnliches Bild. Auch hier zeigte sich bei 24 von 37 beziehungsweise 12 von 15 Patientinnen mit Lungenmetastasen eine Besserung (=clinical benefit rate) des Befundes (64,8% bzw. 79,9%). Zusätzliche Informationen zu Remissionen der viszeralen Metastasen inklusive Prozentangaben unter Trastuzumab- Therapie zeigt Tabelle 11 auf der folgenden Seite.

Tabelle 11: Ansprechen der viszeralen Metastasen auf die Trastuzumab- Therapie

Viszerale Metastasen	Patientinnen ohne Hirnmetastasen n (%)	Patientinnen mit Hirnmetastasen n (%)
insgesamt	n=89 (nur Skelettsystem n=5)	n=42
<i>Komplettremission (CR)</i>	5 (5,6%)	2 (4,8%)
<i>Partielle Remission (PR)</i>	23 (25,8%)	12 (28,6%)
<i>Stabilisierung (SD)</i>	20 (22,5%)	6 (14,3%)
<i>Progression (PD)</i>	41 (46,1%)	22 (52,4%)
Ansprechrate insgesamt (CR+PR)	28 (31,4%; 95% CI: 21,6-41,3%)	14 (33,3%; 95% CI: 18,5-48,2%)
<u>Besserung (CR+PR+SD)</u>	48 (53,9%; 95% CI: 43,4-64,5%)	20 (47,6%; 95% CI: 31,9-63,4%)
<u>Leber</u>	n=49	n=25
<i>Besserung (CR+PR+SD)</i>	33 (67,4%)	20 (80%)
<u>Lunge</u>	n=37	n=15
<i>Besserung (CR+PR+SD)</i>	24 (64,8%)	12 (79,9%)

4.4. Zeitintervalle und Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Subgruppen

4.4.1. Altersdaten und Zeitintervalle der einzelnen Subgruppen

Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose lag das mediane Alter aller Patientinnen bei 51 Jahren (28 bis 84 Jahre), wobei in der Gruppe ohne Hirnmetastasierung das mediane Alter bei 53 Jahren (28 bis 80 Jahre) und in der Gruppe mit Hirnmetastasierung bei 47,5 Jahren lag (30 bis 84 Jahre). Zum Zeitpunkt der Diagnose der Fernmetastasierung befand sich das mediane Alter aller bei 54 Jahren (30 bis 84 Jahre), in den Subgruppe ohne Hirnmetastasierung lag das mediane Alter bei 54,5 Jahren (30 bis 84 Jahre), beziehungsweise bei 50 Jahren bei der Gruppe mit Hirnmetastasen (31 bis 84 Jahre). Zum Zeitpunkt der Hirnmetastasierung befand sich das mediane Alter bei 52 Jahren (32 bis 86 Jahre).

Das mediane Zeitintervall zwischen dem Zeitpunkt der Primärdiagnose und der Diagnose des metastasierten Stadiums betrug 20 Monate (0 bis 227 Monate). Unterteilt in die einzelnen Subgruppen stellen sich die Intervalle wie folgt dar: 22,5 Monate bei der Gruppe ohne Hirnmetastasierung (0 bis 180 Monate) und 17,5 Monate bei der Gruppe mit Hirnmetastasen (0 bis 227 Monate). In dieser Gruppe betrug die mediane Zeit zwischen der initialen Metastasierung und dem Auftreten von Hirnmetastasen 14 Monate (0 bis 69 Monate). Der mediane Zeitabstand zwischen Primärtumor und Diagnose der ZNS- Metastasierung betrug 38,5 Monate (0 bis 238 Monate).

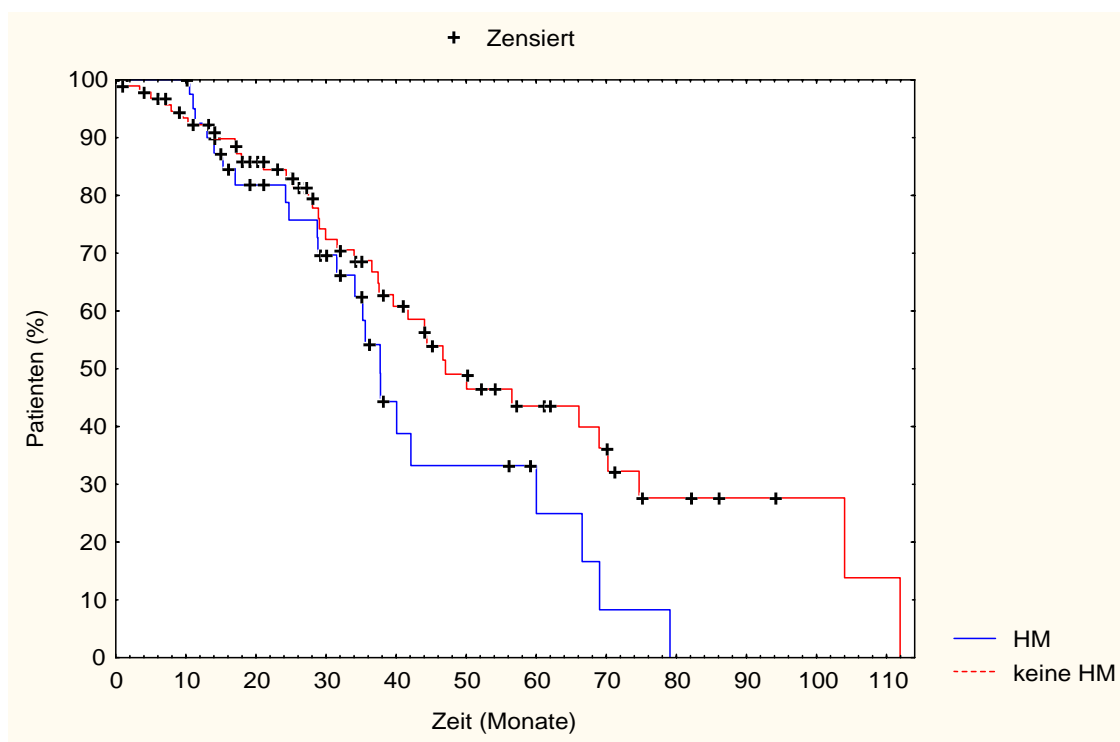
Die mediane Dauer der Trastuzumab- Behandlung vor Diagnose einer Hirnbeteiligung betrug 9 Monate (0 bis 32 Monate). Die mediane Gesamtbehandlungszeit der nicht Hirnmetastasierten lag bei 25 Monaten (1 bis 104 Monate) gegenüber 27 Monaten (1 bis 78 Monaten) bei der Gruppe mit Hirnmetastasierung. Eine Übersicht hierzu zeigt die Tabelle 12.

Tabelle 12: Altersdaten und Zeitintervalle

	Alle Patientinnen	Patientinnen ohne Hirnmetastasen	Patientinnen mit Hirnmetastasen
<u>Medianes Alter bei Diagnose</u>			
(in Jahren)			
<i>des Primärtumors</i>	51 (28-84)	53 (28-80)	47,5 (30-84)
<i>der Fernmetastasen</i>	54 (30-84)	54 (30-84)	50 (31-84)
<i>der Hirnmetastasierung</i>			52 (32-86)
<u>Zeitintervalle</u> (in Monaten)			
<i>Primärtumor – periphere Filiae</i>	20 (0-227)	22,5 (0-180)	17,5 (0-227)
<i>periphere Filiae –ZNS- Filiae</i>			14 (0-69)
<i>Primärtumor – ZNS Filiae</i>			38,5 (0-238)
<u>Therapieintervalle</u>			
(Trastuzumab, in Monaten)			
Therapiestart – ZNS- Filiae			9 (0-32)
Therapiestart – Tod	25 (1-104)	25 (1-104)	27 (1-78)

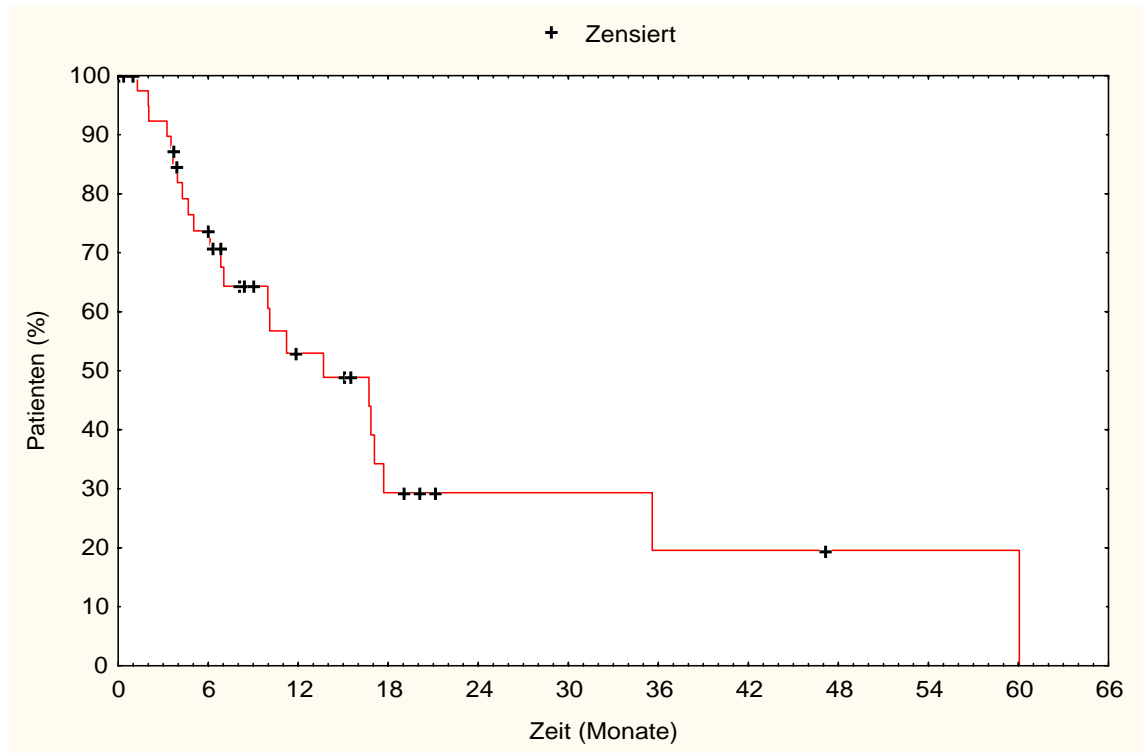
4.4.2. Überlebenswahrscheinlichkeiten des Patientinnenkollektivs

Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patientinnengruppe vom Zeitpunkt der Diagnose des metastasierten Stadiums betrug 43 Monate (Bereich von 1 bis 112 Monate). Das mediane Überleben der Patientinnen mit Hirnmetastasen war im Vergleich zu der Gruppe ohne Hirnmetastasen kürzer, aber dieser Unterschied erreichte keine Signifikanz (37 Monate vs 47 Monate, $p=0,07$ log rank). Eine graphische Darstellung der Überlebenskurve zeigt Grafik 1.



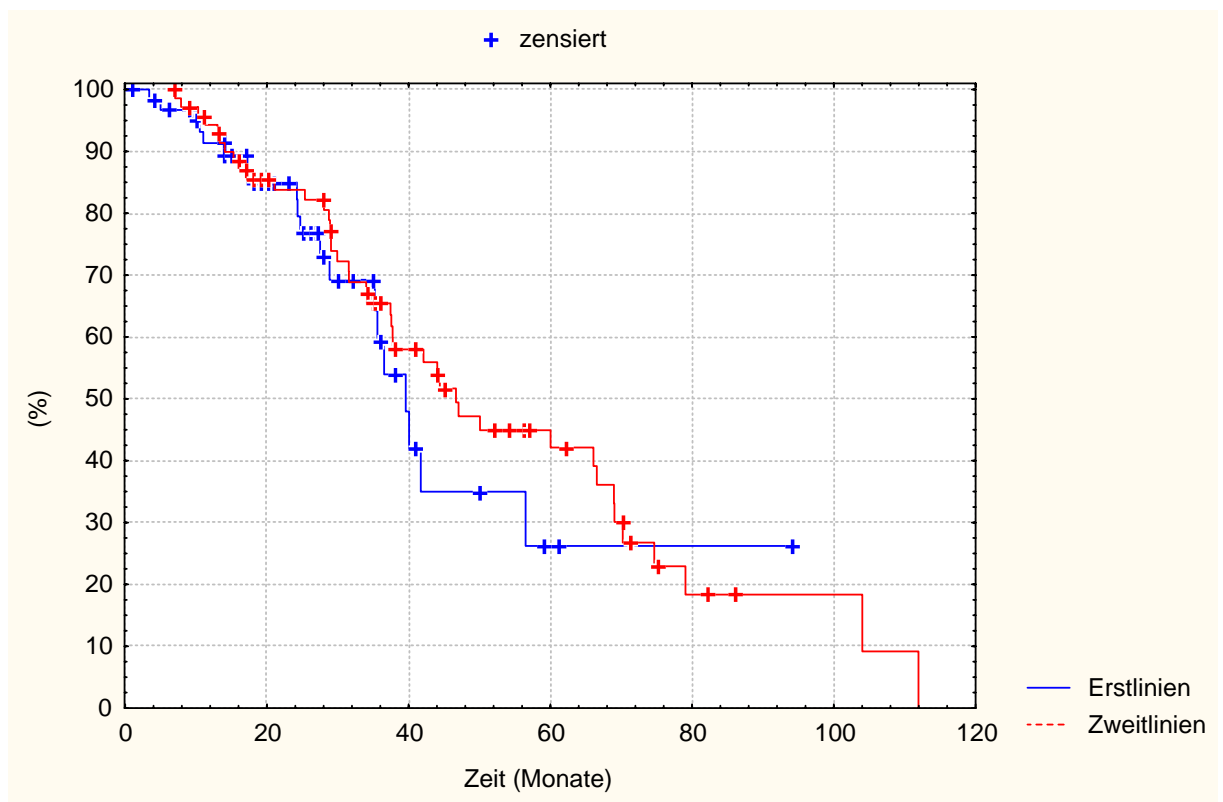
Grafik 1: Medianes Überleben von Patientinnen ab dem Zeitpunkt der Diagnose einer Metastasierung
(rot- gepunktet: Gruppe keine Hirnmetastasen (keine HM), Median 47 Monate (1-112); blau: Gruppe mit Hirnmetastasen (HM), Median 37 Monate (1 – 79), $p=0,07$ log rank).

Bei den Patientinnen mit Hirnmetastasierung lag das mediane Überleben vom Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasierung bei 13 Monaten (0-60 Monate). Dies wird in der Grafik 2 dargestellt.



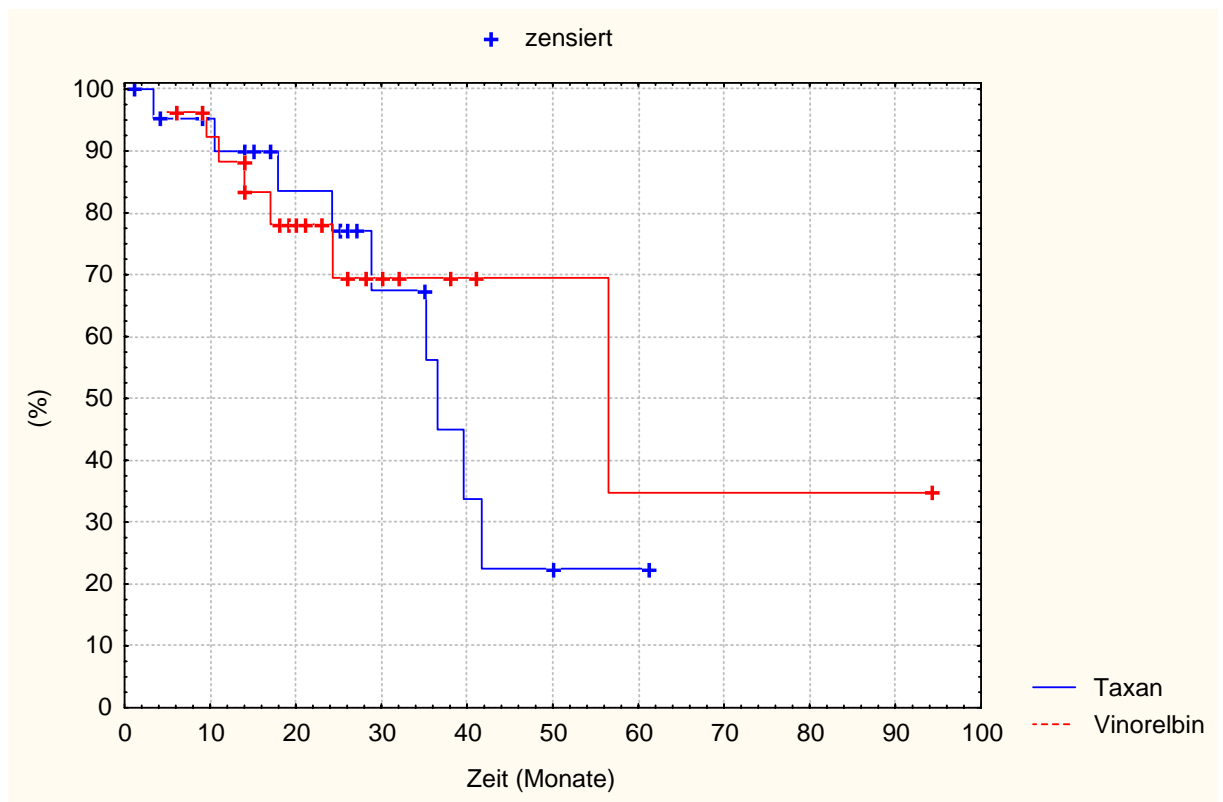
Grafik 2: Medianes Überleben der Patientinnengruppe mit Hirnmetastasen ab dem Zeitpunkt der Diagnose der ZNS- Metastasierung (rot: Median 13 Monate; 0 – 60 Monate).

Es gab keinen Unterschied im Überleben der Patientinnen, betrachtet man den Zeitpunkt des Starts einer auf Trastuzumab- basierten Therapie. Vergleicht man das Überleben unter einer Trastuzumab- Erstlinientherapie (blaue Kurve) mit dem unter einer Zweitlinientherapie (rot- gepunktete Kurve) zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Überlebenskurven ($p=0,47$ log rank). Dies wird in der folgenden Grafik 3 verdeutlicht.



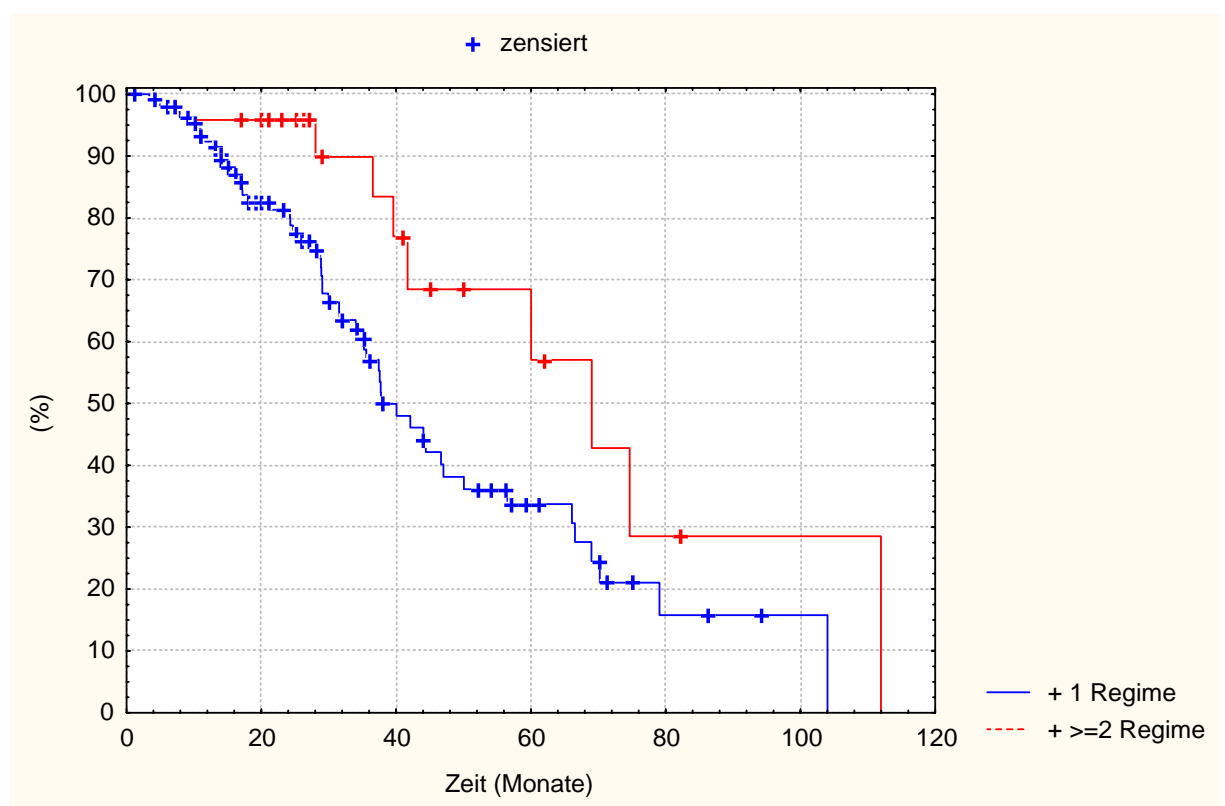
Grafik 3: Überleben der Patientinnengruppe, behandelt mit Trastuzumab- Erstlinientherapie gegenüber der Gruppe, behandelt mit einer Trastuzumab- Zweitlinientherapie, dargestellt jeweils in Monaten (blau: 1st- line; rot- gepunktet: 2nd- line, $p=0,47$ log rank).

Betrachtet man diese retrospektive Analyse, so scheint der Einfluss der Wahl des Kombinationspartners einer Trastuzumab- Erstlinientherapie auf das Überleben der Patientinnen limitiert zu sein. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben, unabhängig ob man ein Taxan (blaue Kurve) oder Vinorelbin (rot-gepunktete Kurve) mit einer Trastuzumab- Erstlinientherapie kombiniert (siehe Grafik 4).



Grafik 4: Überleben von Patientinnen, behandelt mit einer Trastuzumab- Erstlinientherapie in Kombination mit einem Taxan oder Vinorelbin (blau: Kombination mit Taxan; rot-gepunktet: Kombination mit Vinorelbin, $p=0,58$ log rank).

Vergleicht man die Überlebenszeit der Patientinnen - behandelt über den Zeitpunkt der Progression hinaus - mit nur einer auf Trastuzumab- basierenden Therapie mit der jener Patientinnen, denen zwei oder mehrere Trastuzumab- Therapieregime verabreicht wurden, so stellt man bei diesen eine signifikante Verlängerung des Überlebens fest. In der Gruppe mit nur einem Trastuzumab- Therapieregime lag das mediane Überleben bei 38,5 Monaten. Bei der zweiten Gruppe mit zwei oder mehreren Regimen überlebten die Patientinnen im Median 62,4 Monate ($p=0,01$ log rank). Eine grafische Gegenüberstellung gibt zur Verdeutlichung Grafik 5.



Grafik 5: Gegenüberstellung des medianen Überlebens von Patientinnen, behandelt mit einer auf Trastuzumab- basierenden Therapie gegenüber zwei oder mehreren auf Trastuzumab- basierenden Therapieregimen (blau: ein Trastuzumab- Therapieregime, Median 38,5 Monate; rot-gepunktet: zwei oder mehr Trastuzumab- Therapieregime, Median 62,4 Monate, $p=0,01$ log rank).

4.5. Follow- Up

In der Gruppe ohne Hirnmetastasierung verstarben 38 von 94 Patientinnen. Zwei Patientinnen starben an einem nicht tumorabhängigen Tod (2,1%) und 36 Patientinnen an der systemischen Progression der Erkrankung (38,3%). Die Einjahresüberlebensrate lag bei 84,0%, die Zweijahresüberlebensrate bei 61,7% und die Fünfjahresüberlebensrate lediglich bei 14,9%. Eine Übersicht hierzu ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Todesursachen und Überlebensraten der Patientinnen ohne Hirnmetastasen

Charakteristika	Anzahl (%)
Todesursache (n=38 von 94)	
<i>kein tumorabhängiger Tod</i>	2 (2,1%)
<i>Systemische Progression</i>	36 (38,3%)
<u>Überlebensraten</u>	
<i>1- Jahresüberlebensrate</i>	79 (84,0%)
<i>2- Jahresüberlebensrate</i>	58 (61,7%)
<i>5- Jahresüberlebensrate</i>	14 (14,9%)

In der Gruppe mit Hirnmetastasierung verstarben 23 von 42 Patientinnen. Acht Patienten starben an der Progression der ZNS- Metastasierung (34,8%; 95% CI: 13,7- 55,8%), sieben Patientinnen an dem systemischen Progression der Erkrankung (30,4%; 95% CI: 10,0- 50,8%). Bei acht Patientinnen war die Todesursache unbekannt (34,8%; 95% CI: 13,7- 55,8%). Die Einjahresüberlebensrate lag bei 30,9%, die Zweijahresüberlebensrate nur noch bei 7,1% und die Fünfjahresüberlebensrate lediglich bei 2,4%. Eine Zusammenstellung der Todesursachen der hirnmetastasierten Patientinnen demonstriert auf der folgenden Seite die Tabelle 14.

Tabelle 14: Todesursachen und Überlebensraten der hirnmetastasierten Patientinnen

Charakteristika	Anzahl (%)
<u>Todesursache (n=23 von 42)</u>	
<i>ZNS- Progression</i>	8 (34,8%; 95% CI: 13,7-55,8%)
<i>Systemische Progression</i>	7 (30,4%; 95% CI: 10,0-50,8%)
<i>unbekannt</i>	8 (34,8%; 95% CI: 13,7-55,8%)
<u>Überlebensraten</u>	
<i>1- Jahresüberlebensrate</i>	13 (30,9%)
<i>2- Jahresüberlebensrate</i>	3 (7,1%)
<i>5- Jahresüberlebensrate</i>	1 (2,4%)

5. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurde das Auftreten von Hirnmetastasen bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und HER2/neu- Überexpression untersucht. Zusätzlich wurde die Effektivität einer Trastuzumab- basierten Therapie beleuchtet.

Im Vergleich zu historischen Kontrollen war das Auftreten einer ZNS- Metastasierung höher als erwartet [Tsukada et al (1983), Trillet et al (1989)]. Die Inzidenz der Hirnmetastasierung in dieser Studie lag bei 30,9%. Bei 20 Patientinnen wurde eine Hirnmetastasierung diagnostiziert, während die systemischen Metastasen klinisch auf die Trastuzumab- basierende Therapie angesprochen haben oder sich weiter in unverändertem Zustand befanden (= clinical benefit- rate: 47,6%; 95% CI: 31,9- 63,4%). Unsere Analyse bestätigt bezüglich des Auftretens einer Hirnmetastasierung die Ergebnisse anderer publizierter Studien. Hier lag das Auftreten einer Hirnmetastasierung zwischen 25- 48 %. Trotz guter Ansprechensraten der peripheren Metastasen auf die systemische Therapie, entwickelt ein Teil dieser Patientinnen im Verlauf eine ZNS- Metastasierung [Bendell et al (2003); Chock et al (2002); Clayton et al (2004); Shmueli et al (2004); Weitzen et al (2002)].

Über eine hohe Inzidenz von Hirnmetastasen wurde auch bei Patientinnen berichtet, die mit Taxan- basierten Therapieregimen behandelt wurden. . In der Studie von Crivellari et alii lag die Inzidenz bei 30%, obwohl die Patientinnengruppe sehr effektiv mit Epirubicin und Docetaxel behandelt wurde (clinical benefit rate von 68%) [Crivellari et al (2001)]. Vergleicht man dieses Ergebnis mit der mit Taxanen behandelten Subgruppe von Patientinnen (n=61) in unserer Analyse, so ergeben sich ähnliche Ergebnisse. Auch hier entwickelten 18 mit Taxanen behandelte Patientinnen (29,5%) eine Hirnmetastasierung [Stemmler et al (2005)]. Betrachtet man die HER2/neu- Überexpression, so entwickelten in der Studie von Crivellari 14 von 16 auf HER2/neu- Überexpression getesteten Patientinnen eine Hirnmetastasierung (entspricht 87%). Dies legt einen großen Einfluss der HER2/neu- Überexpression auf die Entwicklung einer Metastasierung in das zentrale Nervensystem nahe [Crivellari et al (2001)].

Des Weiteren hatten andere Autoren berichtet, dass ZNS- Beteiligungen häufiger bei jüngeren und Hormonrezeptor-negativen und/oder bei Patientinnen auftraten, welche

einen gering differenzierten Tumor hatten [DiStefano et al (1979); Tsukada et al (1983); Trillet et al (1989)]. Dies konnte unsere retrospektive Studie nur im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Patientinnen mit einem negativen Hormonrezeptorstatus bestätigen. Ein jüngeres Alter der Patientinnen oder ein gering differenzierter Tumor stellten laut unserer Studie kein signifikant erhöhtes Risiko dar [Stemmler et al (2005)]. Eine ZNS- Progression während der Trastuzumab- Behandlung resultiert nicht aus einem Verlust der HER2/neu- Überexpression der Hirnmetastase(n). Wie bereits beschrieben, gibt es eine 97% -ige Korrelation zwischen der HER2/neu- Überexpression des Primärtumors und den Hirnmetastasen [Fuchs et al (2002)]. Die Entwicklung der Hirnmetastasierung bei einem Trastuzumab- sensitiven, metastasierten Mammakarzinoms geht am ehesten darauf zurück, dass die Blut- Hirn- Schranke keine adäquate Konzentration des Antikörpers Trastuzumab im Liquor erlaubt. Die Pharmakologie von Trastuzumab im Blut- Kompartiment ist heute relativ gut untersucht. Anders verhält es sich bei der Trastuzumab- Wirkung im Liquor. Bis heute gibt es nur einen einzigen Bericht über die Konzentrationsunterschiede von Blut und Liquor- Kompartiment. Hier wurde bei einer Patientin eine 300-fach niedrigere Konzentration von Trastuzumab im Liquor gemessen als im Serum [Pestalozzi et al (2000); Pestalozzi (2001)]. Wie effektive Konzentrationen im Liquor bei Patientinnen mit einer nicht intakten Blut- Hirn- Schranke erreicht werden könnten, wurde bis jetzt noch nicht untersucht. Lediglich Baculi et alii berichteten von einer Patientin mit menigealer Karzinomatose eines Mammakarzinoms, die gut auf Trastuzumab angesprochen hat [Baculi et al (2001)].

Eine weitere Möglichkeit, effektive Trastuzumab- Konzentrationen im Liquor zu erreichen, könnte die direkte intrazerebrale Applikation sein. Diese Methode befindet sich derzeit aber erst im tierexperimentellen Stadium. Basierend auf einem Tierversuch beschrieben Grossi et alii über eine intrazerebrale Mikroinfusion von Trastuzumab bei einem intrazerebral HER2/neu- überexprimiertem Mammakarzinom. Es zeigte sich, dass Tiere, die mit einer intrazerebralen Mikroinfusion behandelt wurden, signifikant längere Überlebenszeiten hatten als die Tiere in der Kontrollgruppe [Grossi et al (2003)]. Obwohl die intrazerebrale Mikroinfusion ein effektiver Weg zur Behandlung von Hirnmetastasen darstellen könnte, würde diese Vorgehensweise einigen technischen Aufwand erfordern. Darüber hinaus könnte diese Methode schon bald durch andere, systemisch applizierte Medikamente mit geringem Molekulargewicht

ersetzt werden. Diese könnten wegen ihrer geringen Größe die Blut- Hirn- Schranke gut passieren und so die HER2/neu- positiven Tumorzellen im Hirn erreichen. Ein viel versprechender Versuch ist die Verwendung von Thyrosinkinaseinhibitoren. Laut Studien von Hernan et alii erhöht erbB-2 die Migration von Tumorzellen durch Basalmembranen in vitro und auch die Expression prometastatischer Gene wie S100A4. Diese sind, wie schon beschrieben, verantwortlich für die Beschleunigung einer Metastasenbildung bei Mammakarzinompatientinnen. S100A4 ist ein direktes Produkt von erbB-2 und kann in vitro und in vivo durch einen Thyrosinkinaseinhibitor geblockt werden [Hernan et al (2003)].

Betrachtet man die mediane Überlebenszeit, ist man sich in der Literatur uneins, ob Patientinnen mit Hirnmetastasen und HER2/neu- Überexpression unter Trastuzumab- Therapie eine andere mediane Überlebenszeit haben als Patientinnen ohne HER2/neu- Überexpression. Im Vergleich zu älteren Studien hatten Patientinnen mit HER2- Überexpression eine verlängerte Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung (3,3 bis 7,1 Monate vs 13,0 Monaten) [DiStefano et al (1979)]. Historisch gesehen liegt die Einjahresüberlebensrate bei 20%, im Vergleich dazu lag in der vorliegenden Studie die Ein- bzw. Zweijahresüberlebensrate bei 30,9% beziehungsweise 7,1% [DiStefano et al (1979); Stemmler et al (2005)].

Autoren neuerer Publikationen kamen diesbezüglich zu anderen Ergebnissen. So beschrieben Lower et alii eine mediane Überlebenszeit für Patientinnen mit HER2/neu- Überexpression von 46,7 Monaten und ohne HER2/neu- Überexpression von 21,3 Monaten. Lai et alii sprachen hingegen von 26,3 bzw. 24,9 Monaten ($p=0,7$ log rank) und stellten keinen signifikanten Unterschied unter den Patientinnengruppen fest [Lai et al (2004); Lower et al (2003)]. Im Hinblick auf die Überlebenszeit unter einer Trastuzumab- Therapie der HER2/neu- überexprimierten Patientinnen beschrieb Lower keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit, egal ob die Patientinnen Hirnmetastasen entwickelten oder nicht (mediane Überlebenszeit 46,7 Monate vs $>66,7$ Monaten; $p> 0,05$ log rank). Die Überlebenszeit war bei Patientinnen ohne Hirnmetastasen tendenziell höher [Lower et al (2003)]. Der Unterschied bei der Betrachtung der medianen Überlebenszeit in der vorliegenden Studie war jedoch statistisch nicht signifikant (Patientinnen ohne Hirnmetastasierung 47 Monate vs Patientinnen mit Hirnmetastasierung 37 Monate, $p=0,07$ log rank) [Stemmler et al (2005)].

Weiterhin wurde in der vorliegenden Studie die Frage untersucht, ob es Überlebensunterschiede im Einsatz von Trastuzumab als Erstlinientherapie im Vergleich zur Zweit- oder Drittlinientherapie gab. Eine Therapie mit Trastuzumab und einem Kombinationspartner vom Beginn des Behandlungszeitraumes an erhöht signifikant das mediane Überleben von 20,0 Monaten auf 25,4 Monate ($p=0,045$ log rank) bei einem medianen Follow-up von 25 Monaten [Slamon et al (2001)]. Zwar verlängert die Behandlung mit Trastuzumab die Überlebenszeit von HER2/neu-überexprimierten Patientinnen, jedoch herrscht Uneinigkeit über das Vorgehen bei Patientinnen, die unter einer Trastuzumab-Therapie eine Progression entwickeln. Dies war ein weiterer Gegenstand unserer Analyse. Zu diesem Thema wurden zwei Studien veröffentlicht, die diese neue Behandlungsstrategie untermauern [Gelmon et al (2002); Tripathy et al (2004)]. Gelmon et alii berichteten von 105 Patientinnen, die mit Trastuzumab als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika über den Zeitpunkt der Progression hinaus behandelt wurden. Hier lag die Gesamtüberlebenszeit bei 29 Monaten. Interessanterweise wurde in diesem Zusammenhang das Ansprechen auf Trastuzumab alleine oder in Kombination mit Taxanen oder Vinorelbin unabhängig voneinander als Erst- oder als Zweitlinientherapie untersucht [Gelmon et al (2002)]. Das Ansprechen auf eine Trastuzumab-basierter Erstlinientherapie lag bei 39%. Demgegenüber lag die Ansprechrates bei 36% beziehungsweise bei 38% bei einer Zweitlinientherapie mit Trastuzumab als Monotherapie oder in Kombination mit Paclitaxel oder Vinorelbin. Die Patientinnen, die auf die Erstlinienbehandlung nicht angesprochen hatten, reagierten jedoch auf eine zweite Behandlungsreihe mit Trastuzumab [Gelmon et al (2002)]. Dieses Ergebnis wird auch durch eine zweite Studie von Tripathy et alii untermauert [Tripathy et al (2004)]. Die Patientinnen erhielten im Rahmen der „Extension Study“ Trastuzumab als Monotherapie oder Trastuzumab mit unterschiedlichen Kombinationspartnern, nachdem sie zuvor an einer Studie teilgenommen hatten, in der sie zufällig zu der Gruppe mit Chemotherapie (Gruppe 1) oder zur Gruppe mit Chemotherapie plus Trastuzumab (Gruppe 2) zugeteilt wurden. Tripathy et alii berichteten von einer klinischen Erfolgsrate (clinical benefit rate) von 22% in Gruppe eins und 32% in Gruppe zwei bei einer Trastuzumab Monotherapie und einer Kombinationstherapie. Die mediane Dauer der Response überstieg in beiden Gruppen sechs Monate. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Dauer der Behandlungszeit in beiden Gruppen (Gruppe eins 30

Wochen vs Gruppe zwei 26 Wochen). Interessanterweise zeigten Patientinnen, die in der vorherigen Studie Trastuzumab als Erstlinientherapie erhalten hatten, nun eine verbesserte mediane Überlebenszeit als jene, die von einer Chemotherapie in der vorherigen Studie zu Trastuzumab in der „Extension Study“ wechselten (25,1 Monate vs 20,3 Monate; $p=0,046$ log rank) [Slamon et al (2001); Tripathy et al (2004)].

Die Daten der vorliegenden retrospektiven Analyse stützen diese Ergebnisse nicht, da der Einfluss von Erstlinien- oder Zweitlinientherapie mit Trastuzumab auf das Überleben limitiert zu sein scheint. Es gab mehr oder weniger keinen Unterschied der Ansprechraten auf eine Trastuzumab- basierte Therapie bei einer Erstlinien- gegenüber einer Zweitliniengabe (37,9% vs 35,7%). Wie aber auch in den zwei zuvor angesprochenen Studien überlebten Patientinnen, die Trastuzumab- basierte Therapien über einen Progressionszeitpunkt hinaus erhalten hatten, signifikant länger als jene, die lediglich ein Trastuzumab- Regime erhalten hatten (62,4 Monate vs 38,5 Monaten; $p=0,01$ log rank) [Stemmler et al (2005)].

Zwar muss man retrospektiv erhobene Daten stets mit Vorsicht behandeln, jedoch legen die Daten unserer Analyse und die der beiden oben genannten Veröffentlichungen von Gelmon und Tripathy den Schluss nahe, dass eine kombinierte Trastuzumab- Therapie über den Progressionszeitpunkt hinaus einen signifikant positiven Effekt auf das Gesamtüberleben der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom haben.

Da das Risiko von HER2/neu- überexprimierten Patientinnen im metastasierten Stadium an einer Hirnmetastasierung zu erkranken zwischen 30% und 40% liegt, stellt sich die Frage, ob ein generelles Screening dieser Patientinnengruppe empfohlen werden sollte. Dem gegenüber steht eine Studie von Miller et alii. Hier wird von ähnlichen Überlebenszeiten bei Patientinnen mit Hirnmetastasierung gesprochen, unabhängig davon, ob die Diagnose klinisch auf Grund von Symptomen oder basierend auf Screening- Befunden mit Symptomfreiheit gestellt wurde [Miller et al (2003)]. Bei zuvor nicht erkannten Hirnmetastasen war die Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt des ZNS- Screenings kürzer als im Vergleich zu den Patientinnen mit bereits bekannter Hirnmetastasierung (4,7 Monaten vs 10,4 Monaten, $p=0,0013$ log rank). 21 Patientinnen mit nicht erkannten Hirnmetastasen wurden mit einer Ganzhirnbestrahlung behandelt. Keiner dieser Patientinnen verstarb an der ZNS- Metastasierung, sondern an der systemischen Progression der Erkrankung [Miller et al (2003)]. Im Gegensatz dazu berichteten Bendell et alii, dass die Progression der Hirnmetastasierung in 52% der

Fälle die Todesursache bei den Patientinnen seiner Studie darstellte (95% CI: 30- 74%) [Bendell et al (2003)]. Dies bestätigt unsere Analyse, in der 34,8% der Patientinnen an der ZNS- Progression verstarben (95% CI: 13,7- 55,8%) [Stemmler et al (2005)].

Mit der zunehmenden Verbreitung des Einsatzes von Trastuzumab in der Therapie von HER2/neu- überexprimiertem Mammakarzinom werden mehr Patientinnen mit einer fortschreitenden ZNS- Metastasierung konfrontiert werden. So entsteht die Notwendigkeit, neue Strategien, wie zum Beispiel erweiterte Screening- Untersuchungen oder prophylaktische Ganzhirnbestrahlungen, zu entwickeln. Die Entwicklung neuer Medikamente, die die Blut- Hirn- Schranke durchdringen können, wird schwierig sein.

Alternativ könnte man aber den Effekt einer Radiotherapie zur Beeinflussung der Blut- Hirn- Schranke nutzen, um Trastuzumab das Eindringen in den Liquor zu erleichtern und damit eine therapeutisch wirksame Konzentration zu erreichen.

6. Zusammenfassung

Die Intention dieser retrospektiven Analyse war die Beschreibung und Charakterisierung von Patientinnen mit einer HER2/neu- Überexpression bei metastasiertem Brustkrebs unter einer auf Trastuzumab- (Herceptin®) basierenden Therapie. Ein spezielles Augenmerk galt dem Auftreten von Hirnmetastasen in Relation zur Remission der viszeralen Metastasierung unter der Trastuzumab- Therapie.

Es wurden von März 2000 bis zum Mai 2004 insgesamt 136 Patientinnen in drei onkologischen Zentren, wie der Medizinischen Klinik III und der Gynäkologischen Klinik der Universitätsklinik Großhadern und der Praxis Dr. Heinrich in Augsburg in die Analyse einbezogen. Die HER2/neu- Überexpression wurde durch die Immunhistochemie (IHC) bestimmt. Dazu wurden zwei gängige Methoden angewandt, die Fluoreszenz- in- situ- Hybridisierung (FISH) und der HercepTest® mittels Immunhistochemie (IHC).

Unter den 136 in dieser Analyse untersuchten Patientinnen mit HER2/neu- Überexpression und einem DAKO- Score von +3 wurden bei 42 Patientinnen in Nachuntersuchungen eine Metastasierung im zentralen Nervensystem festgestellt, dies entspricht 30,9% aller untersuchten Fälle. In Bezug auf den Hormonrezeptorstatus, wie dem Östrogenrezeptor und dem Progesteronrezeptor fiel eine starke Korrelation zum Auftreten einer Hirnmetastasierung auf. Unter den Hirnmetastasierten hatten 42,8% und in der Gruppe ohne Hirnmetastasierung nur lediglich 23,4% einen negativen Hormonrezeptorstatus ($p=0,01$). Bei der Gruppe der hirnmetastasierten Patientinnen lag das mediane Intervall zwischen der Diagnose von peripheren Metastasen und dem Auftreten von Hirnmetastasen bei 14 Monaten bei einer Bandbreite von 0 bis 69 Monaten. Zum Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasierung schlug bei 14 der 42 Patientinnen die auf Trastuzumab- basierende Therapie an (CR+PR: 33,3%; 95% CI: 18,5- 48,2%). Die Patientinnen hatten ab der Diagnose der Hirnmetastasierung eine mediane Überlebenszeit von 13 Monaten bei einer Bandbreite von 0 bis 60 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit, berechnet ab der Diagnose einer peripheren Metastasierung, unterschied sich jedoch in beiden Patientinnengruppen nicht signifikant voneinander (37 Monate gegenüber 47 Monaten; $p=0,07$ log rank).

Als zweiter wichtiger Punkt unserer Analyse war die Effektivität der Trastuzumab- Therapie über den Zeitpunkt der Progression und im Zusammenhang zwischen Erst-

und Zweilinientherapie festzustellen. Unter den 136 untersuchten Patientinnen hatten 66 Patientinnen Trastuzumab als Erstlinientherapie erhalten und 47 als Zweitlinientherapie. 23 Patientinnen erhielten Trastuzumab über den Zeitpunkt der Progression hinaus. Es gab keinen Unterschied bezüglich der Dauer der auf Trastuzumab- basierenden Therapie. Bei der Erstlinientherapie 29,5 Wochen gegenüber 25 Wochen bei der Zweit- oder Mehrlinientherapie. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Ansprechrate zwischen Erst- und Zweitlinientherapie (37,9% gegenüber 35,7%) und dem jeweiligen medianen Überleben der Patientinnen ($p=0,47$ log rank). Die Patientinnen, die zwei oder mehr auf Trastuzumab- basierende Therapieregime erhielten, überlebten signifikant länger als jene, die lediglich ein Trastuzumab- Therapieregime verabreicht bekamen (62,4 Monate gegenüber 38,5 Monaten; $p=0,01$ log rank).

Trastuzumab ist sehr effektiv bei der Behandlung einer Leber- und Lungenmetastasierung HER2/neu- überexprimierter Patientinnen, aber es scheint eine Hirnmetastasierung nicht verhindern zu können. Auch eine Progression der ZNS- Filiae kann durch Trastuzumab nicht aufgehalten werden. Das Gesamtüberleben aber wird durch eine Kombination aus mehreren Therapieregimen mit Trastuzumab und Kombinationspartnern entscheidend verlängert, speziell bei Patientinnen, welche Trastuzumab über den Zeitpunkt der Progression hinaus erhalten hatten. Da etwa ein Drittel der HER2/neu- überexprimierten Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs trotz effektiver Behandlung der peripheren Metastasen mit Trastuzumab eine Hirnmetastasierung entwickelten, sollten neue Screeningmethoden und engere Überwachungszeiträume eingeführt, sowie andere Behandlungsstrategien entwickelt werden, um diesem Teil der Brustkrebs- Patientinnen besser helfen zu können.

7. Literaturverzeichnis

- Baculi** RH, Suki S, Nisbett J, Leeds N, Groves M.
Meningeal carcinomatosis from breast carcinoma responsive to trastuzumab.
J Clin Oncol. 2001 Jul 1;19(13):3297-8.
- Baselga** J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, Sklarin NT, Seidman AD, Hudis CA, Moore J, Rosen PP, Twaddell T, Henderson IC, Norton L. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14(3):737-744.
- Baselga** J.
Clinical trials of Herceptin(trastuzumab). Eur J Cancer 2001; 37 Suppl 1:S18-S24.
- Bendell** JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, Bunnell C, Rue M, Gelmann R, Winer E.
Central Nervous System Metastases in Women who Receive Trastuzumab-Based Therapy for Metastatic Breast Carcinoma. Cancer 2003; 97:2972-2977.
- Boogerd** W, Hart AA, Tjahja IS.
Treatment and outcome of brain metastasis as first site of distant metastasis. J Neuro-Oncol 35: 161-167, 1997.
- Burstein** HJ, Kuter I, Campos SM, Gelman RS, Tribou L, Parker LM, Manola J, Younger J, Matulonis U, Bunnell CA, Partridge AH, Richardson PG, Clarke K, Shulman LN, Winer EP.
Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19(10):2722-2730.
- Chock** JY, Domchek S, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, Rue M, Gelman RS, Winer EP
Central nervous system (CNS) metastases in women who receive trastuzumab for metastatic breast cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:abstract #218.
- Clayton** AJ, Danson S, Jolly S, Ryder WD, Burt PA, Stewart AL, Wilkinson PM, Welch RS, Magee B, Wilson G, Howell A, Wardley AM.
Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2004; 91(4):639-643.

- Cobleigh MA**, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon DJ.
Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2639-2648.
- Cox DR**.
The analyses of binary data. London UK: Methuen, 1970.
- Crivellari D**, Pagani O, Veronesi A, Lombardi D, Nole F, Thurlimann B, Hess D, Corner M, Bauer J, Martinelli G, Graffeo R, Sessa C, Goldhirsch A.
High Incidence of central nervous system involvement in patients with metastatic or locally advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel. *Ann Oncol*. 2001 Mar; 12 (3):353-356.
- DiStefano A**, Yap HY, Hortobagyi GN.
The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 1979; 44:1913-1918.
- Field AS**, Chamberlain NL, Tran D, Morey AL.
Suggestions for HER2/neu testing in breast carcinoma, based on a comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridisation. *Pathology* 2001, 33: 278-282.
- Fuchs IB**, Loebbecke M, Buhler H, Stoltenburg-Didinger G, Heine B, Lichtenegger W, Schaller G.
HER2 in brain metastases: issues of concordance, survival, and treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20(19):4130-4133.
- Gelmon KA**, Mackey J, Verma S, Gertler S, Bangemann N, Klimo P, Schneeweis A, Bremer K, Soulieres D, Tonkin K, Bell R, Heinrich B, Grenier D, Dias R.
Use of trastuzumab beyond disease progression: Observations from a retrospective review of case histories. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76 S 113(Suppl 1).
- Grossi PM**, Ochiai H, Archer GE, McLendon RE, Zalutsky MR, Friedman AH, Friedman HS, Bigner DD, Sampson JH.
Efficacy of intracerebral microinfusion of trastuzumab in an athymic rat model of intracerebral metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9(15):5514-5520.
- Hanna W**.
Testing for HER2 Status. *Oncology* 2001, 61(Suppl 2): 22-30.
- Hernan R**, Fasheh R, Calabrese C, Frank AJ, Maclean KH, Allard D, Barraclough R, Gilbertson RJ.
ERBB2 up-regulates S100A4 and several other prometastatic genes in medulloblastoma. *Cancer Res* 2003; 63(1):140-148.

- Kaplan EL, Meier P.**
Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1959; 53:457-481.
- Kaptain S, Tan LK, Chen B.**
Her-2/neu and Breast Cancer. *Diagn Mol Pathol* 2001 Sept; 10(3): 139-152.
- Lai R, Dang CT, Malkin MG, Abrey LE.**
The Risk of Central Nervous System Metastases after Trastuzumab Therapy in Patients with Breast Carcinoma. *Cancer* 2004; 101:810-816.
- Lindrud S, Orlick M, Barnard N, Hait WN, Toppmeyer DL.**
Central nervous system progression during systemic response to trastuzumab, humanized anti-HER-2/neu antibody, plus paclitaxel in a woman with refractory metastatic breast cancer. *Breast J* 2003; 9(2):116-119.
- Lower EE, Drosick DR, Blau R, Brennan L, Danneman W, Hawley DK.**
Increased rate of brain metastasis with trastuzumab therapy not associated with impaired survival. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(2):114-119.
- Miller KD, Weathers T, Haney LG, Timmerman R, Dickler M, Shen J, Sledge GW.**
Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival. *Ann Oncol* 2003; 14(7):1072-1077.
- Pestalozzi BC, Brignoli S.**
Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol* 2000; 18(11):2349-2351.
- Pestalozzi BC.**
Correction: Meningeal carcinomatosis from breast carcinoma responsive to trastuzumab. *J Clin Oncol* 2001; 19(20):4091.
- Ross JS, Fletcher JA.**
The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. *The Oncologist* 1998; 3:237-252.
- Rubin I, Yarden Y.**
The basic biology of HER2. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl. 1, 3-8.
- Sauer H, J. Engel J, Schubert-Fritschle G, Hölzel D.**
Tumorzentrum München, *Manual Mammakarzinome – Epidemiologie*, 10. Auflage 2005: 1-11.
- Schaller G, Evers K, Papadopoulos S, Ebert A, Bühler H.**
Current use of HER2 tests. *Ann Oncol* 2001, 12 (Suppl 1): 97-100.

Schaller G, Untch M.

Humanisierte Antikörper in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms.

Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome 2002: 190-194.

Shmueli E, Wigler N, Inbar M.

Central nervous system progression among patients with metastatic breast cancer responding to trastuzumab treatment. *Eur J Cancer* 2004; 40(3):379-382.

Slamon D.

Herceptin: increasing survival in metastatic breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2000; 4(Sa):24-29.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L.

Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11):783-792.

Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, Hotaling TE, Fendly BM, Fox JA.

Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin).

Semin Oncol. 1999 Aug; 26 (4 Suppl 12): 60-70.

Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, Untch M, Heinrich B, Heinemann V.

Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast* 2005 Jul 15; [Epub ahead of print]

Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, Untch M, Heinrich B, Heinemann V.

Prolonged survival of patients receiving trastuzumab beyond disease progression for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Onkologie* 2005 Nov;28(11): 582-6

Trillet V, Biron P.

Brain metastases: diagnostic and therapeutic strategy. *Presse Med* 1989; 18(30):1471-1475.

Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, Arnold A, Saleh M, Mortimer JE, Murphy M, Stewart SJ.

Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2004; 22(6):1063-1070.

Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW.

Central nervous system metastases from breast carcinoma: autopsy study. *Cancer* 1983; 52:2349-2354.

Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ.
First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 61 Suppl 2:37-42.

Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M.
Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(3):719-726.

Weitzen R, Zach L, Kaufman B, Tichler T, Rath P, Pfeffer R, Baram J, David MB, Rizel S, Catane R.
High incidence of brain metastasis (BM) in patients on trastuzumab (H)for advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:abstract #1936.

Wilmanns W, Huhn D, Wilms K.
Internistische Onkologie. 2. Auflage Thieme Verlag Stuttgart, 1999: 452-456.

8. Anhang: Verzeichnis der Abbildungen, Grafiken und Tabellen

Abbildungen:

Abbildung 1: Gegenüberstellung einer normalen Zelle und einer HER2/neu- überexprimierten Zelle.....	8
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Trastuzumab an einer HER2/neu- überexprimierten Zelle.....	10
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Blut- Hirn- Schranke des Menschen.....	12
Abbildung 4: Schema: Voraussetzungen einer Trastuzumab- Therapie.....	16

Grafiken:

Grafik 1: Medianes Überleben ab dem Zeitpunkt der Diagnose einer Metastasierung.....	36
Grafik 2: Medianes Überleben ab dem Zeitpunkt der Diagnose der ZNS- Metastasierung.....	37
Grafik 3: Vergleich: Überleben Behandelter mit Erstlinientherapie gegenüber einer Zweitlinientherapie.....	38
Grafik 4: Überleben Behandelter mit Erstlinientherapie in Kombination mit einem Taxan oder Vinorelbin.....	39
Grafik 5: Medianes Überleben Behandelter mit einer Trastuzumab- Therapie gegenüber zwei oder mehreren....	40

Tabellen:

Tabelle 1: Alter (Jahre) der Patientinnen bei Primärdiagnose und Metastasierung.....	19
Tabelle 2: Hormonrezeptorstatus.....	20
Tabelle 3: Grading	20
Tabelle 4: TNM- Status	21
Tabelle 5: Zusammenfassung der Vortherapien, Bestrahlungen und Operationen	22
Tabelle 6: Vergleich der peripheren Metastasierung	23
Tabelle 7: Zusammenfassung der Patientinnencharakteristika	25
Tabelle 8: Charakteristika der hirnmetastasierten Patientinnen (42 von 136)	26
Tabelle 9: Vortherapien und Trastuzumab- basierte Therapien.....	30
Tabelle 10: Vergleich der Ansprechraten und Behandlungsdauer(Erstlinien- vs Zweitlinientherapie).....	32
Tabelle 11: Ansprechen der viszeralen Metastasen auf die Trastuzumab- Therapie	34
Tabelle 12: Altersdaten und Zeitintervalle	35
Tabelle 13: Todesursachen und Überlebensraten der Patientinnen ohne Hirnmetastasen.....	41
Tabelle 14: Todesursachen und Überlebensraten der hirnmetastasierten Patientinnen	42

9. Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Wolfgang Peter **Siekiera**

Geburtsdatum: 24. September 1975 in München

Eltern: Diplom- Kaufmann Josef Peter Siekiera
Oberstudienrätin Gisela Siekiera- Sohrweide

Wohnsitz: Fichtenstraße 5 in 82065 Baierbrunn

Familienstand: ledig

Ausbildung:

Herbst 1982 bis Sommer 1986 Besuch der **Grundschule** in Baierbrunn

Herbst 1986 bis Sommer 1995 Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges des **Gymnasiums Pullach**

Abiturprüfung am 30. Juni 1995

Wehrdienst:

1. Oktober 1995 bis 31. Juli 1996 als **Sanitätssoldat** an der Sanitätsakademie der Bundeswehr in München

Studium:

Vorklinisches Medizinstudium:

WS 1996/97 bis SS 1998 an der Uni Leipzig

Ärztliche Vorprüfung am 2. September 1998

Klinisches Medizinstudium:

WS 1998/99 bis WS 1999/00 an der Uni **Leipzig**

SS 2000 bis SS 2004 an der **LMU- München**

Erstes Staatsexamen am 28. August 2001

Zweites Staatsexamen am 2. April 2003

Drittes Staatsexamen am 19. Oktober 2004

Erhalt der **Approbation** am 19. November 2004

10. Danksagung

Die vorliegende Dissertation ist durch die engagierte Mithilfe zahlreicher Personen entstanden, denen ich für die angenehme Zusammenarbeit und Hilfe an dieser Stelle danken möchte.

Zunächst gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater, **Herrn Prof. Dr. med. Volker Heinemann**, für die Themenstellung dieser Dissertation und exzellenter fachlicher Betreuung während meiner Arbeit.

Weiterhin danke ich **Herrn Dr. med. Joachim Stemmler** für die großartige Betreuung, wertvolle Hilfestellung, stete Gesprächsbereitschaft und engagierte Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Dissertation.

Ganz herzlich danken für die großzügige Hilfe bei der Datensammlung und Auswertung möchte ich **Herrn Dr. med. Steffen Kahlert** aus der gynäkologischen Klinik des Klinikums Großhadern und **Herrn Dr. med. Bernhard Heinrich** aus der onkologischen Praxis Augsburg sowie **Frau Kaiser** aus der onkologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern.

Herrn Matthias Wolff danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und bei so mancher EDV- Fragestellung.

Ein letzter Dank gilt auch meinen Eltern und meiner Freundin für die seelische und moralische Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit.