

**Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts - Frauenklinik**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Wallwiener

***Retrospektive Analyse der Langzeitbehandlung
(>1Jahr) mit Trastuzumab bei Patientinnen mit
metastasiertem Brustkrebs im Hinblick auf
Effektivität und Nebenwirkungen in der
klinischen Praxis an der Universitäts-
Frauenklinik Tübingen***

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Marek Henryk Brendel

aus

Danzig (Polen)

2014

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. E.-M. Grischke

2. Berichterstatter: Herr Privatdozent Dr. M. Müller

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	5
1.1 Das Mammakarzinom.....	5
1.1.1 Epidemiologie.....	5
1.1.2 Risikofaktoren.....	6
1.1.3 Prognostische und prädiktive Faktoren.....	7
1.1.4 Histologische Typen und Grading.....	9
1.1.5 Einteilung/TNM-Klassifikation.....	11
1.1.6 Grundlagen zum Hormonrezeptorstatus.....	11
1.1.7 Grundlagen zu HER2-Protoonkogen und HER2-Rezeptor.....	12
1.2 Grundlagen der Mammakarzinomtherapie.....	14
1.2.1 Antiendokrine Therapie.....	15
1.2.2 Chemotherapie.....	16
1.2.2.1 Alkylantien	17
1.2.2.2 Antimetabolite.....	17
1.2.2.3 Interkalantien.....	18
1.2.2.3.1 Anthrazykline.....	18
1.2.2.4 Spindelgifte.....	19
1.2.2.5 Platinderivate.....	19
1.2.2.6 Antibiotika.....	19
1.2.3 Zielgerichtete Therapie.....	20
1.2.3.1 Bevacizumab.....	21
1.2.3.1.1 Nebenwirkungen von Bevacizumab.....	22
1.2.3.2 Trastuzumab.....	22

1.2.3.2.1 Pathogenese der kardialen Nebenwirkungen von Trastuzumab	23
1.2.3.2.2 Interaktion von Anthrazyklinen mit Trastuzumab hinsichtlich Kardiotoxizität	26
1.2.3.3 Pertuzumab	27
1.2.3.4 Lapatinib	28
1.3 Therapie des primären Mammakarzinoms	28
1.3.1 Allgemeines	28
1.3.2 Operative Therapie	29
1.3.3 Bestrahlung	29
1.3.4 Systemische Therapie	30
1.3.4.1 Antiendokrine Therapie	30
1.3.4.2 Chemotherapie	31
1.3.4.3 Zielgerichtete Therapie	33
1.4 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms	34
1.4.1 Chemotherapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom	34
1.4.2 Antiendokrine Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom	37
1.4.3 Trastuzumab beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom	38
1.4.4 Kontrolle des Behandlungserfolgs	39
1.5 Thema und Fragestellung der Arbeit	39
2 Materialien und Methoden	40
2.1 Patientenkollektiv	40
2.2 Tumor- und patientenspezifische Daten	40
2.3 Ermittlung des Progress der Grunderkrankung	44
2.4 Monitoring der LVEF und Erhebung der Werte	44

2.5 Ermittlung des Fortschreitens der Erkrankung.....	45
2.6 Statistische Auswertung und Erstellen der Tabellen.....	46
3 Ergebnisse.....	47
3.1 Altersverteilung der Patientinnen.....	47
3.2 Klinisch pathologische Daten des Patientinnenkollektivs bei Erstdiagnose	48
3.3 Dauer der Trastuzumabbehandlung	50
3.4 Einstiegsposition von Trastuzumab in der Therapie.....	51
3.5 Status der Trastuzumabtherapie.....	51
3.6 Ursache der Beendigung der Trastuzumabtherapie.....	52
3.7 Zwischenzeitliche Pausierung der Trastuzumabtherapie und Begründung	52
3.8 Progress und Lokalisation des Progresses unter Trastuzumabtherapie. .	53
3.8.1 Treatment beyond progression (TBP).....	54
3.9 Kardiale Risikofaktoren vor Trastuzumabtherapie.....	54
3.10 LVEF-Verlauf unter Trastuzumabtherapie.....	55
3.11 Diastolische Relaxationsstörung bei echokardiographischer Kontrolle im Verlauf.....	56
3.12 Allergische Reaktion/Schüttelfrost bei/nach Infusion.....	56
4 Diskussion	57
5 Zusammenfassung.....	67
6 Verzeichnisse.....	68
6.1 Abkürzungsverzeichnis	68
6.2 Tabellenverzeichnis.....	70

6.3	Abbildungsverzeichnis.....	72
6.4	Literaturverzeichnis.....	73
7	Anhang.....	94
7.1	Evidenzgrad nach Oxford.....	94
8	Danksagung.....	95

1 Einleitung

1.1 Das Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Brustkrebs ist in Deutschland und anderen Industrienationen die häufigste bösartige Neubildung der Frau. In Deutschland erkrankten im Jahr 2008 etwa 72.000 Frauen neu an Brustkrebs. Das entspricht etwa 27% aller Krebsfälle von Frauen in Deutschland. Somit erkrankt etwa jede achte Frau in Deutschland im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Im Jahr 2008 starben 17.209 Frauen an Brustkrebs (Krebs in Deutschland, Robert-Koch-Institut (RKI) Berlin, 2012).

Aufgrund verbesserter Möglichkeiten zur frühzeitigen Erkennung des Mammakarzinoms ist die Inzidenz der Erkrankung in den vergangenen Jahren gestiegen. Gleichzeitig zeigt allerdings die Mortalität an Brustkrebs erkrankter Frauen in der letzten Dekade eine fallende Tendenz um ca. 25 % (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), 2012 und Beckmann et al., 2003). Diesen Fortschritt führt man auf die verbesserten therapeutischen Optionen, diagnostischen Möglichkeiten sowie auf die konsequente Durchführung von Früherkennungsuntersuchungen zurück.

Zu diesen gehören in Deutschland eine jährliche, manuelle Untersuchung der Brust durch einen Arzt ab Beginn des 30. Lebensjahres und die zweijährliche Mammographie zwischen 50 und 69 Jahren (Krebs in Deutschland, Zentrum für Krebsregisterdaten, RKI, 2012).

1.1.2 Risikofaktoren

Die Ätiologie des Brustkrebses ist bis heute nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass ca. 90-95 % der Erkrankungsfälle sporadisch entstehen und 5-10 % hereditären Ursprungs sind (Honrado et al., 2005). In vielen Studien wurden Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs untersucht. Man geht von einer multifaktoriellen Krankheitsätiologie aus. Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko an Brustkrebs zu erkranken korrelieren, werden in Tabelle 1 aufgezählt (Armstrong K et al., 2000). Neben diesen etablierten Risikofaktoren werden in der Literatur auch weitere Faktoren wie z.B. der sozioökonomische Status, hohes Gewicht, fettreiche Ernährung, Bewegungsmangel, regelmäßiger Alkoholkonsum, Rauchen und andere Umwelteinflüsse diskutiert (Hunter et al, 1996 und Chen et al, 1994).

Risikofaktor	Relative Risikoerhöhung
Alter (≥ 50 Jahre vs. < 50 Jahre)	6,5
Familiäre Belastung (Verwandtschaft ersten Grades)	1,4 -13,6
Gutartige Brusterkrankung, atypische Hyperplasie	4,0 – 4,4
Alter bei Menopause (>55 Jahre vs. < 55 Jahre)	1,5 – 2,0
Gutartige Brusterkrankung: Biopsie (mit jedem histolog. Befund)	1,5 – 1,8
Familiäre Belastung (Verwandtschaft zweiten Grades)	1,5 – 1,8
Alter bei erster Lebendgeburt (> 30 Jahre vs. > 20 Jahre)	1,3 – 2,2
Alter bei Menarche (< 12 Jahre vs. ≥ 14 Jahre)	1,2 – 1,5
Hormonersatztherapie	1,0 – 1,5

Tabelle 1: Risikofaktoren für Brustkrebs

Die Risikoerhöhung für den Einzelfall genau anzugeben, ist aufgrund einer häufig vorliegenden Kombination von verschiedenen Faktoren und einer wahrscheinlichen Interaktion von Effekten schwierig.

1.1.3 Prognostische und prädiktive Faktoren

Ein prognostischer Faktor ist ein Parameter, der zu einem bestimmten Zeitpunkt vorliegt und, sofern keine Therapie erfolgt, mit dem natürlichen Krankheitsverlauf korreliert (Friedrichs und Mundhenke, 2011). Die wichtigsten aktuell anerkannten prognostischen Faktoren der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) aus dem Jahr 2011 sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Faktor	Evidenzgrad nach Oxford¹
Tumorgröße	A
Lymphknotenstatus	A
Vorliegen von Metastasen	B
Histologischer Typ	B
Grading (nach Elston-Ellis)	B
Alter	B
Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße	B
Östrogen-Rezeptor (ER), Progesteron-Rezeptor (PR)	B
Urokinase-Plasminogenaktivator (uPA)/ Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) (ELISA)	A
Triple-negativer Tumortyp	B
Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) (Immunhistochemie (ICH), Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung(FISH))	B
Tumorzellnachweis im Knochenmark	B
Lebensstil (z.B. regelmäßiger Alkoholkonsum > 6 g/d)	B
BMI > 25 kg/m ²	B
Marker der Zellteilungsaktivität (z.B. S-Phase Fraktion)	B
Zirkulierende Tumorzellen	B

Tabelle 2: Prognostische Faktoren bei Brustkrebs nach AGO, 2011

Prädiktive Faktoren sind Größen, anhand derer man die Wirksamkeit einer Therapie vorhersagen kann. Anhand beider Faktoren lässt sich die Wahrschein-

¹ siehe Anhang

lichkeit für einen bestimmten Verlauf der Erkrankung abschätzen. Während prädiktive Faktoren eine Aussage hinsichtlich des Ansprechens und der Resistenz gegenüber einer Therapie machen, sind die prognostischen Marker unabhängig von einer potentiellen Therapie. Duffy weist darauf hin, dass manche Faktoren sowohl prädiktiver, als auch prognostischer Natur sind. Ein Beispiel hierfür ist der Östrogenrezeptor (ER)-Status. Zum einen ist der positive ER-Status mit einer verbesserten Prognose assoziiert, zum anderen profitieren Frauen mit einem ER-positiven Tumorleiden mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer antiendokrinen Behandlung (Duffy et al., 2005). Die prädiktiven Faktoren sollen eine auf den Patienten zugeschnittene Therapie (individualisierte Therapie) ermöglichen, welche die Effektivität der Behandlung erhöht, bei gleichzeitiger Minimierung von Nebenwirkungen. Zudem können Kosten eingespart werden, da nicht jeder Patient von oftmals teuren Therapieverfahren gleichermaßen profitiert (Dendukuri et al., 2007).

Behandlungsschritt	Faktor	Evidenzgrad nach Oxford
Endokrine Therapie	ER-/PR-Status HER2-Status	A D
Unterdrückung der Eierstöcke	Menopausenstatus	A
Aromatasehemmung	Menopausenstatus	A
Gonadotropin Releasing-Hormon (GnRH) -Analoga	Menopausenstatus	A
Anti-HER2-Therapie	HER2	D
Chemotherapie	Grading HER2 ER-/PR-Status uPA/PAI-1	B D B C
Anthrazykline	Topoisomerase IIa HER2	B C
2 nd line endokrine Tx	Ansprechen 1 st line	B

Tabelle 3: Prädiktive Faktoren bei Brustkrebs nach AGO, 2011

In der klinischen Praxis werden heute vor allem zwei prädiktive Faktoren zur Festlegung der weiteren Therapie herangezogen. Diese sind der Hormonrezeptorstatus und der HER2-Status (Duffy et al, 2005 und Harris et al, 2007). Der Hormonrezeptorstatus ist für die Vorhersage des Ansprechens eines Tumors auf eine antiendokrine Therapie bedeutsam. Ebenso der Menopausenstatus. Der HER2-Status ist prädiktiv für die Wirksamkeit einer Therapie mit einem anti-HER2-Antikörper, wie zum Beispiel Trastuzumab (Choritz et al., 2011).

In Ermangelung weiterer prädiktiver Faktoren werden in der klinischen Praxis häufig prognostische Marker zur Indikationsstellung bestimmter Therapieformen herangezogen. Ob eine Mammakarzinompatientin beispielsweise eine Chemotherapie benötigt, wird anhand des Risikos des Fortschreitens der Erkrankung ermittelt. Daher ist die medizinische Forschung sehr bemüht weitere prädiktive Faktoren zu identifizieren um künftig im Sinne einer individualisierten Tumorthherapie effektivere Vorhersagen über den potentiellen Nutzen einer bestimmten Therapie machen zu können. Dies sind zum Beispiel biochemische Marker, wie das Kathepsin D, tumorassoziierte Proteolysefaktoren (Harris et al, 2007), uPA, PAI-1 (Look et al., 2002 und Rosenberg et al., 2000) wie auch der Nachweis von Mikrometastasen im Knochenmark (Becker et al., 2006 und Braun et al, 2005 und Janni et al., 2005) und Genexpressionsmustern z.B. bei Onkotype DX und MammaPrint Tests (Hornberger et al., 2005 und Tsoi et al., 2010).

1.1.4 Histologische Typen und Grading

Histologische Typen des Mammakarzinoms

Der häufigste Tumortyp des Mammakarzinoms ist mit ca. 80% das invasiv duktales Mammakarzinom (IDC). Es handelt sich um ein Adenokarzinom, das seinen Ursprung im Epithel der terminalen Abschnitte der Milchdrüsengänge nimmt. Hierunter wird eine heterogene Gruppe von szirrhösen soliden und

adenomatösen Karzinomtypen subsummiert, welche sich im Duktus gebildet haben und in das umliegende Brustdrüsengewebe infiltrieren.

Das invasiv lobuläre Karzinom (ILC) ist mit etwa 10 bis 20 % der zweithäufigste histologische Subtyp. Es entstammt dem Gebiet der Brustdrüsenläppchen und ist bereits in das umliegende Brustdrüsengewebe eingedrungen. Es entwickelt sich aus der basalen Zellreihe der Azini und den terminalen Gangsegmenten.

Neben den invasiven Karzinomen existieren nicht-invasive Karzinome der Brust. Sie sind entweder in den Brustdrüsengängen (duktales Carcinoma in situ (DCIS)) oder in den Brustdrüsenläppchen (lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)) lokalisiert und noch nicht in das umliegende Gewebe eingedrungen.

Eine Sonderstellung nimmt der Morbus Paget der Mamille ein. Hierbei handelt es sich um die metastatische Manifestation eines distalen Milchgangskarzinoms, welches makroskopisch ekzematös mit Krusten und Ulzerationen im Bereich der Mamille und Areola imponiert.

Grading-Beurteilung

Der histologische Differenzierungsgrad wird nach einer durch Elston und Ellis eingeführten Methode beurteilt. Hierbei werden je nach Ausprägung morphologischer Merkmale (Tubulusbildung, nukleäre Pleomorphie, Mitoserate) Punktwerte von 1 bis 3 zugewiesen. Anhand der Summe (3-9) dieser Punktwerte wird das Grading (G1-G3) nach folgender Tabelle 4 festgelegt.

Summe	Grading	Differenzierung
3 bis 5	G1	gut differenziert
6 oder 7	G2	mäßig differenziert
8 oder 9	G3	schlecht differenziert

Tabelle 4: Grading (Elston und Ellis, 1991)

G1-Karzinome gelten als niedrig maligne, G3-Karzinome werden mit einem hohen Malignitätsgrad assoziiert. Die G2-Karzinome stellen einen intermediären Malignitätsgrad dar.

1.1.5 Einteilung/TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung des Mammakarzinoms wird nach der TNM-Klassifikation durchgeführt, welche durch die Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) eingeführt wurde. Die Zuteilung zu einem Tumorstadium erfolgt zunächst prätherapeutisch. Die Klassifikation richtet sich nach Tumordurchmesser (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M).

1.1.6 Grundlagen zum Hormonrezeptorstatus

Sowohl der ER, als auch der PR sind Steroidrezeptoren, welche zur Familie der intranukleären Rezeptoren gezählt werden (Schiff et al., 2003). Die zugehörigen Liganden (Östrogen, Progesteron) sind lipophiler Natur und diffundieren entsprechend durch die Zellmembran. Im Zytosol binden sie an Rezeptorproteine, welche daraufhin zu Rezeptorkomplexen aggregieren und in den Zellkern wandern (Translokation). Sie haben Einfluss auf die Transkription und regulieren mittels Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Bindung unmittelbar die Expression bestimmter Zielgene (Silbernagl, 2012).

Etwa 70% der diagnostizierten Mammakarzinome weisen eine ER-Überexpression auf. Die ER-überexprimierenden Mammakarzinome können durch Östrogene im Wachstum stimuliert werden, da der ER ein entscheidender Regulator für das Wachstum, sowie die Differenzierung der weiblichen Brustdrüse ist (Tong et al., 2002). Etwa 50 % der ER-positiven Tumore sind ebenfalls PR-positiv. PR-positive Tumoren können durch Progesteron im Wachstum stimuliert werden, bedingen jedoch auch eine stärkere Wirkung von ER-positiven Karzinomen auf Östrogen (Keen und Davidson, 2003). Dies kann dadurch erklärt werden, dass Östrogen ein essentieller Transkriptionsfaktor für den PR

ist. Zudem zeigen ER-positive/PR-negative Tumoren ein schlechteres Ansprechen auf eine antiendokrine Therapie (Graham et al., 1995).

Sowohl der positive ER-Status als auch der positive PR-Status korrelieren positiv mit dem Langzeitüberleben und sind somit prognostische Marker (Chrabusta et al., 2004).

Der Hormonrezeptorstatus wird an Gewebe des Primärtumors mittels Immunhistochemie bestimmt. Zum einen wird der Anteil Hormonrezeptorexprimierender Tumorzellen bestimmt. Zum anderen wird die Intensität der immunhistochemischen Anfärbung der Tumorzellen beurteilt. Eine Kombination dieser beiden Faktoren ergibt den Immunreaktiven Score (IRS).

Hormonrezeptor-Status des Tumors	IRS
negativ	Keine oder insgesamt unter 10 % der Zellen mit angefärbten Zellkernen unabhängig von der Farbintensität
schwach positiv	Gesamtscore von 2
mäßig positiv	Gesamtscore von 3,4 oder 6
stark positiv	Gesamtscore von 8,9 oder 12

Tabelle 5: IRS und HR Status des Tumors

1.1.7 Grundlagen zu HER2-Protoonkogen und HER2-Rezeptor

Das HER2-Protoonkogen kodiert für einen transmembranären Tyrosinkinase-Rezeptor und ist auf dem langen Arm von Chromosom 17 (17q12-21.32) lokalisiert (Schlechter et al., 1984). Der HER2-Rezeptor wird in ca. 15-25 % der Mammakarzinome überexprimiert (Slamon et al., 1987 und Press et al., 1997). Der HER2-Rezeptor gehört zur HER-Rezeptorenfamilie, welche aus vier Rezeptoren besteht. Diese sind im Einzelnen:

- HER1, auch bekannt als EGFR (epidermal growth factor receptor)
- HER2 = HER2/neu
- HER3
- HER4

Jeder dieser Rezeptoren besteht aus einer hydrophilen extrazellulären Bindungsdomäne, einer lipophilen transmembranären Domäne, sowie aus einer intrazellulären Proteinkinasedomäne (Abbildung 1).

Die extrazelluläre Domäne ist in vier Epitope unterteilt (Abbildung 2), welche mit I-IV bezeichnet werden. Die HER-Rezeptoren bilden bei Bindung ihres Liganden untereinander Heterodimere. Dies führt zu einer Autophosphorylierung von Tyrosin, wodurch zahlreiche Signalkaskaden in Gang gesetzt werden. Diese sind maßgeblich an Wachstum, Differenzierung und Überleben der Zellen beteiligt (Yarden et al., 2001 und Gschwind et al., 2004). Im Gegensatz zu den anderen Rezeptoren der HER-Familie bindet HER2 keinen Liganden. HER2-Monomere können allerdings durch Bildung von Heterodimeren mit den übrigen HER-Rezeptoren Signale modulieren und in die Zelle weiterleiten. HER2-Rezeptoren können auch durch entsprechende Mutation zu einer dauerhaften Stimulierung der Zelle führen (Lohrisch und Piccart, 2001). Die Liganden der HER-Rezeptoren werden als EGF-like Wachstumsfaktoren bezeichnet. Diese binden mit unterschiedlicher Affinität an die unterschiedlichen HER-Rezeptoren. So binden z.B. transforming-growth-factor- α (TGF- α) und Amphiregulin (AR) spezifisch an HER1, während Heparinbindendes EGF (HB-EGF), Betacellulin (β -cell), Epiregulin (EPI) sowohl an HER1 als auch an HER4 binden. Neureguline (NRGs) binden an HER3 und HER4. Bisher ist kein spezifischer Ligand für HER2 identifiziert worden (Klapper et al., 2000 und Tzahar et al., 1996).

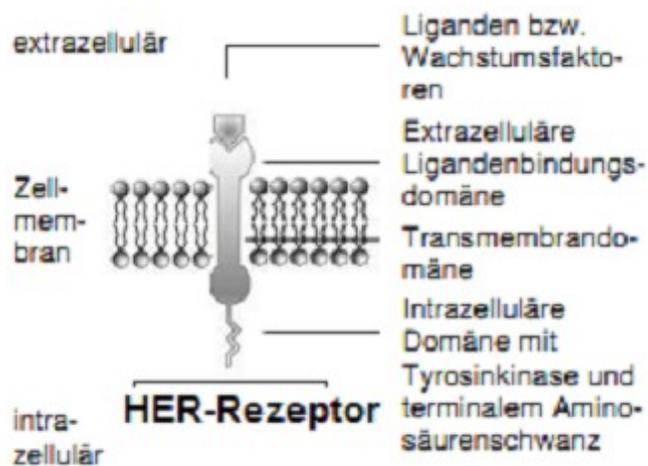


Abbildung 1: Schematische Darstellung des HER-Rezeptors (modifiziert nach Schaller (2002))

Die Überexpression von HER2 ist mit einem aggressiveren Tumorwachstum assoziiert. Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom sind vergleichsweise jünger, haben ein höheres Risiko für ein frühes Fortschreiten der Erkrankung, ein verringertes Gesamtüberleben, sind häufiger nodal-positiv und häufiger resistent gegenüber einer zytotoxischen oder endokrinen Therapie (Slamon et al., 1989 und Schechter et al., 1984).

1.2 Grundlagen der Mammakarzinomtherapie

Die Behandlung des Mammakarzinoms stützt sich im Wesentlichen auf drei Säulen. Hierzu zählen die:

1. Chirurgie
2. Strahlentherapie
3. systemische Therapie

Die Bedeutung der Systemtherapie hinsichtlich einer Verringerung der Rezidivrate und von Todesfällen wurde in großen Metaanalysen von der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) bestätigt (R. Peto et al., 2011 und R. Peto et al., 2005). Da trotz einer vollständigen Entfernung des Primär-

tumors die Mammakarzinomerkrankung nach vielen Jahren wieder auftreten kann, wird Brustkrebs nicht als eine lokale Erkrankung der Mamma sondern als eine systemische Erkrankung angesehen. Etwa 30% der Patientinnen ohne Fern- oder Lymphknotenmetastasen müssen trotz vollständiger Entfernung des Primarius mit einem Rezidiv oder einer Fernmetastasierung rechnen (Kruger et al., 2001 und Braun et al., 2001 und Koch et al., 2006). Folglich müssen okkulte Tumorzellen oder Mikrometastasen im Sinne einer sogenannten minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) verbleiben. Ziel der erfolgreichen adjuvanten Therapie ist daher die vollständige Eliminierung der MRD.

Die systemische Therapie des Mammakarzinoms kann wiederum in drei Gruppen untergliedert werden:

- endokrine Therapie
- Chemotherapie
- zielgerichtete Immuntherapie

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und der großen Spannweite des Patientenkollektivs existieren keine strikten Therapievorgaben. Die Therapie hängt im Einzelfall von folgenden Faktoren ab:

- Tumorstadium
- prognostische und prädiktive Faktoren
- Therapiewunsch/Sicherheitsbedürfnis, Nebendiagnosen und Allgemeinzustand der Patientin

1.2.1 Antiendokrine Therapie

Grundlage einer endokrinen Therapie ist ein hormonsensitiver Primärtumor, der sich durch eine positive immunhistochemische Anfärbung des ER und oder des PR definiert. Man unterscheidet bei der endokrinen Therapie drei Möglichkeiten:

- GnRH-Analoga bzw. andere Formen der Ovarsuppression

- ER-Antagonisten wie zum Beispiel Tamoxifen
- Aromataseinhibitoren

Die Wahl der endokrinen Therapie hängt maßgeblich vom Menopausenstatus der Patientin ab. Prämenopausal werden GnRH-Analoga zusammen mit ER-Inhibitoren eingesetzt. Die Ovarsuppression kann außer mit GnRH-Analoga auch durch eine Ovarektomie oder eine Bestrahlung der Ovarien erreicht werden. Der Vorteil der GnRH-Analoga-Anwendung liegt in der Reversibilität, wohingegen die anderen beiden Methoden endgültig sind. Der Effekt ist ebenbürtig (Boccardo et al., 1994). In der Regel werden in der adjuvanten Situation GnRH-Analoga über zwei oder drei Jahre verabreicht und Tamoxifen über fünf Jahre. ER-Inhibitoren zu denen auch das Tamoxifen gehört, sind die am besten evidenzbasierte systemische endokrine Therapieoption (EBCTCG, 2005). Postmenopausal kommen die Aromataseinhibitoren zum Einsatz, welche Enzyme der Östrogenbildung im Muskel- und Fettgewebe hemmen.

Alternativ kann postmenopausal auch Tamoxifen verwendet werden oder es kommt eine sequentielle Therapie (Aromatasehemmer gefolgt von Tamoxifen) zum Einsatz. Üblicherweise wird auch in der Postmenopause in der adjuvanten Situation die antiendokrine Therapie über einen Zeitraum von 5 Jahren verabreicht.

Es gibt Hinweise darauf, dass Patientinnen von einer erweiterten antiendokrinen Therapie über einen noch längeren Zeitraum profitieren (von Minckwitz und Untch, 2013 und Goss et al., 2005 und Jakesz et al., 2007 und Mamounas et al., 2008).

1.2.2 Chemotherapie

In der Brustkrebsbehandlung werden verschiedene Substanzklassen als Zytostatika eingesetzt. Sie stören Stoffwechselfvorgänge, welche für Wachstum und die Zellteilung von Zellen essentiell sind. Die klassischen Zytostatika sind

unspezifisch antiproliferativ wirksam. Dies führt zu vielerlei Nebenwirkungen, wie Myelosuppression, Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, Reizung der Mukosa des gastrointestinalen Systems, Schädigung bzw. Reizung des Nervensystems. Zudem sind bestimmte dieser Stoffe keimbahnschädigend und auch selbst karzinogen. Die Wirksamkeit gegenüber dem Krebsleiden ist damit zu erklären, dass Krebszellen erhöhte Teilungsraten und gegenüber gesunden Zellen eine geringere Regenerationsfähigkeit aufweisen.

Man unterteilt die Zytostatika in verschiedene Substanzklassen, die anhand des Wirkprinzips unterschieden werden. (Quellen für die allgemeinen Wirkmechanismen sind das National Cancer Dictionary des National Institute of Health (NIH))

1.2.2.1 Alkylantien

Alkylantien binden DNA und können zu einem Auseinanderbrechen der Doppelhelixstruktur führen. Sie hemmen sowohl die DNA-Replikation als auch die Transkription. Der am häufigsten eingesetzte Vertreter dieser Gruppe bei der Behandlung des Mammakarzinoms ist das Cyclophosphamid.

1.2.2.2 Antimetabolite

Antimetabolite sind eine heterogene Stoffgruppe, welche die DNA-Replikation und Transkription hemmen, indem sie als falsche Metabolite in die DNA oder auch Ribonukleinsäure (RNA) eingebaut werden. Man unterscheidet im Wesentlichen drei Gruppen: Folsäureantagonisten, Pyrimidinanaloga und Purinanaloga. Die gebräuchlichsten Substanzen in der Mammakarzinomtherapie sind Methotrexat, Gemcitabin, 5-Fluoruracil, Cytarabin, Azathioprin, 6-Mercaptopurin.

1.2.2.3 Interkalantien

Interkalantien binden an den DNA Strang und verhindern so die Anlagerung von Proteinen, die für die Replikation und Transkription essentiell sind. Zudem hemmen sie Enzyme, wie die Topoisomerase-II direkt und fördern die Bildung freier Sauerstoffradikale. Vorwiegend kommen in der Brustkrebsbehandlung die Anthrazykline Epirubicin, und Doxorubicin zum Einsatz.

1.2.2.3.1 Anthrazykline

Anthrazykline sind aus Streptomyces-Bakterien stammende Antibiotika, welche in der Onkologie als Zytostatika eingesetzt werden und hier mitunter als eine der effektivsten Substanzen gelten (Weiss, 1992). Es gibt allerdings viele Bemühungen anthrazyklinfreie Chemotherapieschemata zu etablieren, da Anthrazykline aufgrund von kardiotoxischen Nebenwirkungen für die Langzeitbehandlung eher ungünstig sind (Peng et al., 2005).

Die Kardiotoxizität der Anthrazykline korreliert positiv mit der kumulativen Gesamtdosis korreliert. Metaanalysen von Studien konnten zeigen, dass die Lebenszeit-Maximaldosis bei ca. 550 bis 600 mg Doxorubicin/m² Körperoberfläche liegt (Minotti et al., 2004). Unter bzw. als Folge einer Anthrazyklintherapie kann es zu einer dilatativen Kardiomyopathie, Arrhythmien und Herzinsuffizienz kommen. Diese Effekte treten meist innerhalb eines Jahres nach Therapieende auf, können jedoch auch erst Jahre später in Erscheinung treten. Es wird empfohlen, während einer anthrazyklinhaltigen Therapie regelmäßig die Herzfunktion zu überwachen (Minotti et al., 2004).

Als unabhängige Risikofaktoren für eine ausgeprägte kardiotoxische Wirkung der Anthrazykline gelten bereits bestehende Erkrankungen der Herzklappen, der Koronarien, lang bestehende Hypertonie, stattgehabte mediastinale Bestrahlung und vorbestehende myokardiale Schädigung von Hoff et al., 1979).

1.2.2.4 Spindelgifte

Spindelgifte sind natürlich vorkommende Zytostatika. Sie haben den aus Mikrotubuli bestehenden Spindelapparat der Zelle als Zielstruktur. Man unterteilt die Gruppe der Spindelgifte in die Taxane und die Vinkaalkaloide. Taxane setzen am Mikrotubulussystem des Spindelapparates der Zelle an, welcher für die Mitose unerlässlich ist. So kann das in der Interphase der Mitose verdoppelte Erbgut nicht auf die beiden entstehenden Tochterzellen verteilt werden. Die Taxane wirken durch eine Stabilisierung des Mikrotubulusapparates und verhindern so eine Zellteilung. Somit kann das Erbgut in der Anaphase nicht zu den Polen gezogen werden (Bharadwaj et al., 2004 und Jordan et al., 2004). Im Gegensatz dazu zerstören die Vinkaalkaloide den Mikrotubulusapparat. Die gebräuchlichsten Spindelgifte sind die Taxane Paclitaxel und Docetaxel, sowie die Vinkaalkaloide Vinorelbin und Vincristin.

1.2.2.5 Platinderivate

Chemische Verbindungen von Cisplatin und dessen Verwandten hemmen die DNA-Replikation durch Inter- wie auch Intrastrang-Verbindungen. Dies führt zu einer Hemmung des Zellstoffwechsels mit Wachstums- und Zellteilungshemmung und konsekutiver Einleitung der Apoptose.

1.2.2.6 Antibiotika

Antibiotika sind Stoffe, welche primär aus Pilzen isoliert werden, bzw. Derivate dieser Stoffe. Sie wirken vielfältig, vor allem durch Hemmung der DNA-Replikation indem sie als Alkylantien oder auch Interkalantien wirken. Gebräuchlich in der Chemotherapie sind Mitomycin, Bleomycin und Actinomycin D.

1.2.3 Zielgerichtete Therapie

Eine Entwicklung der Bemühungen Tumorzellen gezielt zu zerstören, ist es, diese anhand von bestimmten Wirkstoffen isoliert anzugreifen.

Die charakteristischen Eigenschaften der Tumorzellen dienen hierbei als Angriffspunkte für solche, oftmals antikörperbasierten Therapieformen. Dieser Ansatz ist gegensätzlich zur klassischen Chemotherapie, welche durch eine unspezifische antiproliferative Wirkung mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden ist. In der klinischen Praxis kommen derzeit folgende Angriffspunkte für eine zielgerichtete Therapie des Mammakarzinoms in Frage:

- Hemmung der Gefäßneubildung (Angiogeneseinhibitor) zum Beispiel durch Bevacizumab
- die Blockade von HER2-Rezeptor abhängigen Signalkaskaden z. B. anhand von Trastuzumab, Pertuzumab und Lapatinib (Abbildung 3)

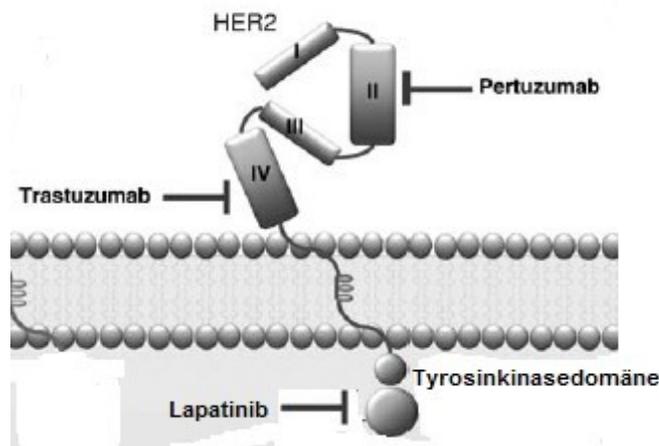


Abbildung 2: Ansatzpunkte der anti-HER2-gerichteten Therapie (modifiziert nach Capelan et al., 2012)

- der mTor-Inhibitor, Everolimus ist seit Mitte des Jahres zur Behandlung des hormonrezeptorpositiven HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom zugelassen

1.2.3.1 Bevacizumab

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen den vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) gerichtet ist und eine Hemmung der Angiogenese bewirkt.

Bereits im Jahre 1971 stellte Folkman die Hypothese auf, dass das Wachstum von Tumoren wesentlich von deren Fähigkeit abhängt, die Bildung neuer Blutgefäße zu induzieren (Folkman, 1971). Folkman beschreibt ein relativ stetiges Wachstum des Tumors bis zu einer Größe von ca. $1-2 \text{ mm}^3$. Ist diese kritische Größe erreicht, befinden sich Proliferations- und Absterberate der Tumorzellen im Gleichgewicht. Das weitere Wachstum ist von einer vermehrten Vaskularisierung abhängig. Findet diese statt, kann das Tumorwachstum mitunter rasant fortschreiten (Folkman, 1990). Bei der Angiogenese wird dem pro-angiogenen Protein VEGF eine zentrale Rolle zugeschrieben (Marme, 2001). VEGF bindet an die VEGF-Rezeptoren (VEGFR) auf der Oberfläche von Endothelzellen und induziert hierdurch das Auswachsen von Gefäßen. Angiogenese ist jedoch ein komplexer Vorgang, der noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Bevacizumab führt beim HER2-negativen Mammakarzinom im metastasierten Stadium in Kombination mit Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des Therapieansprechens und zu einer Verlängerung des progressfreien Überlebens (Miller et al., 2007 und Miles et al., 2010). Bei Mammakarzinomen mit fehlender Expression von ER, PR und HER2 (sogenanntes triple-negatives Mammakarzinom) scheinen Patienten von einem Zusatz von Bevacizumab bereits in der neoadjuvanten Situation zu profitieren. Das Tumoransprechen auf die Kombination von Bevacizumab und neoadjuvanter Chemotherapie war hierbei ein prognostischer Faktor hinsichtlich des Langzeitverlaufs (von Minkwitz et al., 2012).

1.2.3.1.1 Nebenwirkungen von Bevacizumab

Die in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen von Bevacizumab sind Hypertonie, erhöhtes Blutungsrisiko, Darmperforation, Wundheilungsstörungen, nephrotoxische Effekte durch eine thrombotische Mikroangiopathie und eine symptomatische Proteinurie (Eremina et al., 2008 und Brufsky et al., 2011 und Smith et al. 2011 und Zhu et al., 2007). Am häufigsten werden Hypertonie und Proteinurie beschrieben. Ursächlich wird eine gehemmte Ausschüttung des VEGF durch die renalen Podozyten angesehen, welche essentiell für die glomeruläre Filtrationsbarriere sind. Es kommt zu einem endothelialen Ödem und zu einer thrombotischen Mikroangiopathie. Diese Effekte scheinen jedoch bei einer zeitlich begrenzten Anwendung von Bevacizumab reversibel zu sein. In der Anwendung von Bevacizumab ist es daher erforderlich die Nierenfunktion engmaschig zu überwachen. Bislang erscheint hierfür die Proteinurie als bester Parameter. Dies könnte zudem ein prädiktiver Faktor für die Effektivität der Bevacizumabtherapie sein (Eremina et al., 2008).

1.2.3.2 Trastuzumab

Trastuzumab ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper, der in Deutschland seit August 2000 zur Behandlung des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom zugelassen ist (Schaller et al, 2002). Zudem konnten Metaanalysen großer klinischer Studien zeigen, dass auch bei Frauen ohne Metastasen das rezidivfreie, wie auch das Gesamt-Überleben durch die kombinierte Gabe von Chemotherapie und Trastuzumab verlängert wird (Joensuu et al., 2006 und Piccart-Gebhart et al., 2005 und Romond et al, 2005 und Slamon et al, 2006 und Smith et al., 2007). Somit wurde die Indikation im Mai 2006 auf die adjuvante Therapiesituation ausgeweitet. Es wird von der AGO empfohlen, dass die Therapie mit Trastuzumab bei einer Überexpression des HER2 (ICH Score 2+/3+ und oder positiver FISH) stattfindet (AGO, 2011).

Trastuzumab zeigt nicht die oben genannten typischen Nebenwirkungen von

Chemotherapien (Bell, 2002). Außer einer Hypersensitivitätsreaktion, welche bei manchen Patienten im Rahmen der ersten Applikation beobachtet wurde, ist die potentiell kardiotoxische Wirkung die wichtigste unerwünschte Nebenwirkung (Vogel et al., 2002 und Baselga et al., 2005).

Trastuzumab bindet an die extrazelluläre Domäne des HER2-Rezeptors und blockiert diese somit für andere Liganden. Folglich werden Signalkaskaden, welche für Wachstum und Differenzierung der Zelle essentiell sind, gehemmt. Zudem fördert die Antikörper-Markierung HER2-exprimierender Zellen die Rekrutierung zytotoxischer Immunzellen. Weiterhin wird die Gefäßneubildung durch eine Hemmung der Ausschüttung von VEGF beeinträchtigt (Izumi et al., 2002 und Treish et al., 2000).

Trastuzumab wird in der klinischen Praxis in Form von intravenösen Infusionen verabreicht. Es wird zunächst eine Loadingdosis von 8 mg/kg KG appliziert und dann eine 3-wöchentliche Infusion von 6mg/kg KG durchgeführt. Alternativ kann man auch Trastuzumab in wöchentlichen Intervallen applizieren, hierbei wird die Dosis auf 2 mg/kg KG angepasst. Im Vorfeld einer Trastuzumabtherapie sollte eine gründliche Anamnese, körperliche Untersuchung und eine Echokardiographie (alternativ ist auch eine Herzbinnenraum-Szintigraphie (Multi-gated Akquisition Scan (MUGA)) möglich) durchgeführt werden. Während der Trastuzumabtherapie sollten Herzfrequenz und Körpergewicht regelmäßig dokumentiert werden. Falls das Körpergewicht stärker als 2kg/Woche und die Herzfrequenz um mehr als 15% über das individuelle Ausgangsniveau steigt, so sollte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bestimmt werden. Ansonsten wird die LVEF in 3-monatigen Intervallen kontrolliert.

1.2.3.2.1 Pathogenese der kardialen Nebenwirkungen von Trastuzumab

Klinische Beobachtungen wiesen auf eine potentiell kardiotoxische Wirkung von Trastuzumab hin. So zeigten Russel et al., dass eine symptomatische Herzinsuffizienz bei 2 % der Patienten auftrat, welche eine adjuvante Trastuzumabtherapie erhielten (Russel et al., 2010). Eine Studie von Cardinale

et al. zeigte, dass 16,7% der Frauen während einer Trastuzumabtherapie einen Anstieg von Troponin I zeigten, was ein Marker für Herzmuskelschädigung ist (Cardinale et al., 2010). Neuere Forschungen konnten zeigen, dass Rezeptoren der HER-Familie nicht nur eine wesentliche Rolle im Zusammenhang mit Zellwachstum und Überleben haben, sondern auch bei der Homöostase von Kardiomyozyten eine essentielle Rolle spielen (De Keulenaer et al., 2010). Das Inhibieren zellulärer Signalkaskaden anhand von zielgerichteter Therapien ist stets ein Kompromiss. Einerseits sind diese Signalkaskaden für das pathologische, unkontrollierte Wachstum der Tumorzellen und die Umgehung der Apoptose verantwortlich, andererseits sind sie für die Überlebensfunktion, Homöostase und Reparaturvorgänge von Zellen unerlässlich (Hiroshima und Chien, 2002 und Chen et al., 2008). So wurde gezeigt, dass die HER-2 Expression zwingend notwendig ist um bei Mäusembryonen die ventrikulären Muskeln und Herzklappen anzulegen (Camenisch et al. 2002). Zudem scheinen HER2-HER-4 Heterodimere die Synthese von myokardialen Strukturproteinen und deren Stabilisation zu vermitteln und damit dem Zelltod von Myozyten vorzubeugen (Zao et al. 1998). Allerdings überleben Mäuse mit einer auf das Herz beschränkten Deletion des HER2-Protoonkogens bis in das Erwachsenenalter, wobei sie zunächst keine phänotypischen Abnormalitäten des Herzens aufweisen. Sie entwickeln jedoch eine zunehmende Kardiomyopathie mit linksventrikulärer Dysfunktion und sind für kardialen Stress empfänglicher. Dies könnte auf eine wichtige Rolle der HER-Rezeptor-Familie bei der sympatho-vagalen Kontrolle des Herzens zurückzuführen sein (Lemmens et al., 2004 und Okoshi et al., 2004). Bei der kardioprotektiven Wirkung ist vor allem das Neuregulin-1- β (auch bekannt unter dem Namen Heregulin) von Bedeutung. Es bindet an die HER-Rezeptoren und insbesondere an den HER4-Rezeptor wodurch kardioprotektive Prozesse in Gang gesetzt werden (Falls und Douglas, 2003).

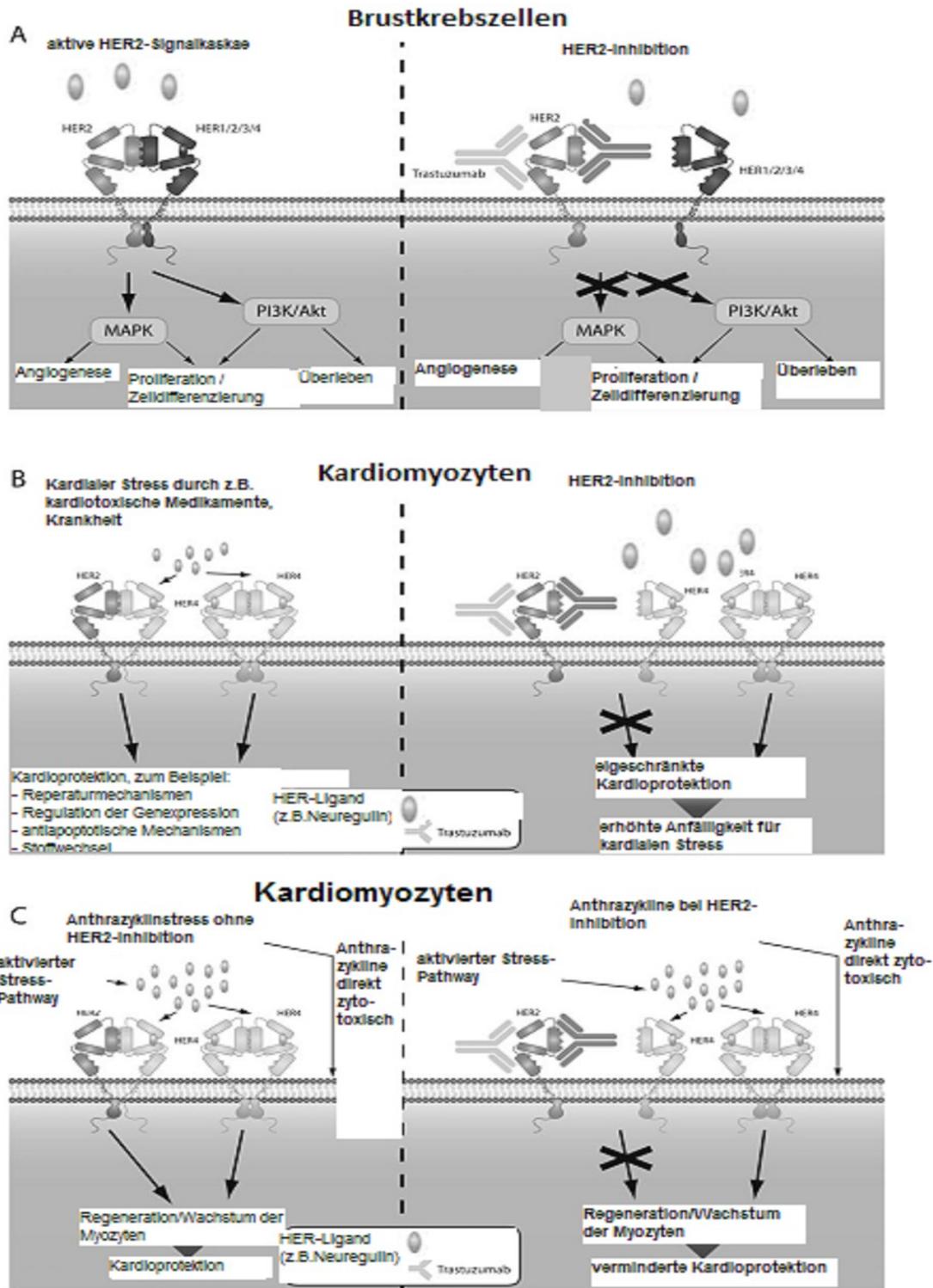


Abbildung 3: HER-Rezeptor abhängige Signalkaskaden bei Tumorgenese und Protection der Kardiomyozyten (modifiziert nach Lenihan et al., 2011)

Als eine viel diskutierte Möglichkeit für die myokardiale Fehlfunktion wird ein primärer Verlust der Tertiärstruktur kontraktiler Proteine angenommen (Sawyer et al., 2002). Dies würde auch die Reversibilität linksventrikulärer Funktionseinschränkung erklären (Procter et al., 2010).

Da ein Abfall der LVEF meist asymptomatisch ist, sollte die LVEF während einer anti-HER2-Therapie engmaschig kardiologisch überwacht werden. Üblicherweise wird eine Kontrolle der LVEF anhand einer echokardiographischen Untersuchung vor und regelmäßig im Abstand von drei Monaten während der anti-HER2-Therapie empfohlen. Nur in seltenen Fällen kommt es zu einem symptomatischen Herzversagen (Okoshi et al., 2004).

Metaanalysen von Patienten mit HER-2 positivem Brustkrebs zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit für eine myokardiale Schädigung unter Therapie mit Trastuzumab 2,45 mal höher ist, als bei Patientinnen die keine Trastuzumab-Therapie erhalten haben (Vianie et al., 2007). Die allermeisten Fälle von linksventrikulärer Herzfunktionsstörung sind hierbei allerdings nicht nur asymptomatisch, sondern auch nach Beendigung der Therapie komplett reversibel (Guarneri et al., 2008).

1.2.3.2.2 Interaktion von Anthrazyklinen mit Trastuzumab hinsichtlich Kardiotoxizität

Im Vergleich zu Mammakarzinomzellen exprimieren Kardiomyozyten weniger HER2 auf deren Oberfläche. Jedoch scheinen diese eine ausgesprochen hohe Suszeptibilität für Trastuzumab zu besitzen. Die Pathogenese der kardiotoxischen Effekte von Anthrazyklinen unterscheidet sich im Wesentlichen von der einer anti-HER2-Therapie (Sawyer et al., 2002). Jedoch sind diese nicht unabhängig voneinander und die anti-HER2-Therapie kann eine bestehende Schädigung durch Anthrazykline verstärken (Sawyer et al., 2002 und Pentassuglia et al., 2009).

So konnte beobachtet werden, dass es während einer Trastuzumabmonotherapie bei 7% der Patientinnen zu einem kardialen Ereignis kam. Diese Rate stieg bei Patientinnen, welche zeitgleich zusätzlich mit einem Anthrazyklin behandelt worden sind auf 28% (Feldman et al., 2000 und Seidman et al., 2002). Aufgrund der synergistischen kardiotoxischen Effekte von Trastuzumab und Anthrazyklinen sollte die kumulative Anthrazyklin-Dosis maximal 300 mg/m² Körperoberfläche bei zeitgleicher Anwendung beschränkt werden (Seidman et al., 2002). Anthrazykline schädigen den myofilamentösen Apparat der Kardiomyozyten direkt während Trastuzumab durch die Verhinderung einer HER2-HER4 Dimerisierung entscheidende Signalkaskaden unterbindet. Diese Signalkaskaden spielen eine wichtige Rolle bei Reparaturvorgängen und der Abschirmung von Kardiomyozyten vor kardiotoxischen Reizen. Somit führt Trastuzumab zu einer verminderten Regenerations- und Reparaturfähigkeit der Zelle, Störung der Organisation der Myofilamente, vermindertem Wachstum und gestörter Zelldifferenzierung (Perez, 2008 und Chien, 2006 und De Azambuja et al., 2009 und Lim et al., 2009 und Ozcelik et al., 2002). Im Gegensatz zu der Schädigung des Myokards durch eine anti-HER2-Therapie, sind die Herzmuskelschäden bei Anthrazyklinbehandlung oft persistierend, insbesondere wenn diese nicht frühzeitig erkannt und entsprechend therapiert werden (Gianni et al., 2008 und Cardinale et al., 2010). So ist auch die Inzidenz einer myokardialen Dysfunktion bei Patienten mit Anthrazyklin-Vorbehandlung signifikant höher als bei Taxan-Vorbehandlung (Slamon et al., 2001).

1.2.3.3 Pertuzumab

Pertuzumab ist ebenso wie Trastuzumab ein monoklonaler Antikörper. Es bindet ebenfalls an die extrazelluläre Bindungsdomäne und unterbindet dadurch die Dimerisierung des HER2 mit dem HER3 (Capelan et al., 2012). Pertuzumab hat sich sowohl in der metastasierten, als auch in der neoadjuvanten Situation bei der Behandlung von HER2-überexprimierendem Brustkrebs als wirksam erwiesen. Bei metastasiertem Brustkrebs ist Pertuzumab in Kombination mit

Trastuzumab und Docetaxel zugelassen (Portera et al., 2008 und Baselga et al., 2010 und Gianni et al., 2012).

1.2.3.4 Lapatinib

Lapatinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der zu einer Unterbrechung der HER2-abhängigen Signalkaskaden führt, indem er die intrazelluläre Domäne des Rezeptors hemmt. Zudem führt Lapatinib zu einer verminderten VEGF-abhängigen Angiogenese, da VEGF seine Wirkung ebenfalls über transmembranäre Tyrosinkinaserzeptoren vermittelt. Lapatinib ist wirksam bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-überexprimierendem Brustkrebs, die bereits mit Trastuzumab und einer Chemotherapie behandelt worden waren. Im Gegensatz zu Trastuzumab ist Lapatinib liquorgängig und kommt daher auch bei Patientinnen mit Hirnmetastasen zum Einsatz (Johnston et al., 2009 und Kaufman et al., 2009 und Geyer et al., 2007).

1.3 Therapie des primären Mammakarzinoms

1.3.1 Allgemeines

Empfehlungen zur Behandlung des primären Brustkrebs basieren auf einer zweijährlich stattfindenden Konsensus-Konferenz in St. Gallen sowie auf den Leitlinien der AGO. Grundsätzlich verfolgt man bei der Therapie des primären Mammakarzinoms einen kurativen Ansatz. Bei bis zu 35% der Mammakarzinompatientinnen muss zum Zeitpunkt der Operation mit klinisch noch nicht nachweisbaren Mikrometastasen gerechnet werden. Klinische Studien zeigten, dass Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko einen Überlebensvorteil haben, wenn sie vor oder im Anschluss an die Primäroperation eine systemische Therapie erhalten (Diedrich, 2012).

1.3.2 Operative Therapie

Oberstes Ziel der operativen Therapie ist es, den Tumor im Gesunden, das heißt mit tumorfreien Resektionsrändern von mehr als 1 mm Sicherheitsabstand, zu entfernen. Hierbei ist die Standardbehandlung des primären Mammakarzinoms die brusterhaltende Operation (Fisher et al., 2002). Diese besteht aus der Tumorexzision, einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie oder evtl. Axilladissektion und einer Bestrahlung des Restparenchyms der befallenen Brust (Fersis und Janni et al, 2012). Als Sentinel-Lymphknoten werden diejenigen Lymphknoten bezeichnet, welche im primären Abflussgebiet eines bösartigen Tumors an vorderer Stelle liegen. Falls sich Tumoranteile in den Sentinel-Lymphknoten finden, ist der Befall weiterer Lymphknoten wahrscheinlich. Im Gegensatz hierzu ist die Wahrscheinlichkeit bei tumorfreien Sentinel Lymphknoten auf weitere befallene Lymphknoten zu stoßen äußerst gering und daher die Entfernung weiterer Lymphknoten nicht angezeigt (Hsueh et al., 1999). Der Lymphknotenstatus ist für Staging, Prognose, Behandlung als auch für den Einschluss in klinische Studien essentiell (Lyman et al., 2005).

In bestimmten Fällen, zu denen Multizentrität des Tumors, ungünstiges Brust-Tumor-Volumen-Verhältnis, positive Resektionsränder trotz Nachresektion, kontraindizierte Bestrahlung des Restparenchyms, Vorliegen eines ausge dehnten inflammatorischen Karzinoms mit gegebenenfalls erfolgloser Vorbehandlung, Ablehnung einer Nachbestrahlung durch die Patientin, sowie der Wunsch der Patientin, gehören, ist eine Mastektomie indiziert (Voogd et al., 2001). Bei richtiger Indikationsstellung ist die brusterhaltende Therapie (BET) der radikalen Mastektomie hinsichtlich Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben ebenbürtig (EBCTCG, 2000).

1.3.3 Bestrahlung

Die adjuvante postoperative Bestrahlung der Restbrust kann die Rate an Lokalrezidiven senken. Man geht davon aus, dass nach brusterhaltender

Operation klinisch relevante Raten lokoregionaler Tumorresiduen verbleiben. Die Bestrahlung dient der Eradikation dieser lokoregionalen Residuen. Daher ist eine Nachbestrahlung bei BET immer indiziert (AGO, 2012). Nach Mastektomie wird die Brustwand bei Multizentrität des Tumors bestrahlt (EBCTCG, 2011, Clarke et al., 2005). Bei frühem Stadium und fehlenden Risikofaktoren kann sogar eine operative Therapie mit anschließender Radiotherapie alleine heilend sein (Van de Steene et al., 2000). Sofern Lymphknoten befallen sind, ist eine Bestrahlung des Lymphabflussgebietes indiziert (NCCN 2011 und NICE 2009). Die Kombination einer Bestrahlung mit einer zeitgleich stattfindenden Chemotherapie erhöht das Risiko hinsichtlich von toxischen Effekten. Daher erfolgen Bestrahlung und Chemotherapie sequentiell. Beide sollten so früh als möglich nach der Operation begonnen werden (AGO, 2012).

1.3.4 Systemische Therapie

1.3.4.1 Antiendokrine Therapie

Die antiendokrine Therapie sollte schnellstmöglich nach der OP begonnen werden und kann auch zeitgleich mit der Radiotherapie stattfinden.

Sofern eine Chemotherapie geplant ist, sollte die endokrine Therapie erst nach Abschluss der Chemotherapie als Erhaltungstherapie fortgesetzt werden (Davies et al., 2011). In Abhängigkeit des individuellen Risikos der Patientin und des Menopausenstatus gibt es verschiedene Empfehlungen einer endokrinen Therapie:

Risiko für Rezidiv	Evidenzgrad nach Oxford ²
Hohes oder mittleres Risiko	
Chemo → Tamoxifen	A
Chemo → Tamoxifen + GnRH-Analoga	B
Niedriges oder mittleres Risiko	
Tamoxifen allein	A

² siehe Anhang

Tamoxifen + GnRH-Analoga	B
GnRH-Analoga allein (nur bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen)	B

Tabelle 6: (Chemo-)endokrine Therapie prämenopausaler Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom nach AGO, 2012

Die Dauer der antiendokrinen Therapie ist von dem Präparat abhängig.

Folgende Tabelle zeigt die Empfehlung der AGO:

Antiendokrine Therapie	Dauer der Behandlung in Jahren	Evidenzgrad nach Oxford
Tamoxifen	5	A
Tamoxifen	5 bis 10	C
GnRH-Analoga	2 bis 5	A
Amenorrhoeinduktion nach Chemotherapie durch GnRH-Analoga		D

Tabelle 7: Dauer einer antiendokrinen Therapie bei prämenopausalen Frauen in der Adjuvanz bei Mammakarzinom nach AGO, 2012

Antiendokrine Therapie	Dauer in Jahren	Evidenzgrad nach Oxford
Aromataseinhibitor	5	A
Sequentielle Therapie		
Tamoxifen → Aromataseinhibitor	5	A
Aromataseinhibitor → Tamoxifen	5	C
Tamoxifen 20 mg/d	5	A

Tabelle 8: Antiendokrine Therapie und Dauer bei postmenopausalen Frauen nach AGO, 2012

1.3.4.2 Chemotherapie

In der adjuvanten Situation senkt die Kombinationschemotherapie die Rezidivrate und die Mortalität. Eine adjuvante Chemotherapie ist bei allen hormonrezeptornegativen, HER2-positiven, nodal-positiven, nodal-negativen Tumoren mit hohem Rezidivrisiko, starker Entdifferenzierung des Tumors und einem

jungen Erkrankungsalter (<35 Jahre) indiziert (NZGG, 2009 und Ferguson et al., 2007). Metaanalysen geben Anlass für eine Überlegenheit anthrazyklinhaltiger Chemotherapien bei HER2-positiven Tumoren (Gennari et al., 2010). Neuere Metaanalysen konnten zudem für taxanhaltige Chemotherapien einen Überlebensvorteil bei fast allen Patientinnen zeigen, unabhängig vom Nodalstatus. Eine Chemotherapie sollte daher idealerweise Taxane und Anthrazykline enthalten (AGO, S3 Leitlinie 2012). Insbesondere bei triple-negativem Brustkrebs zeigen Kombinationen mit Taxanen einen Vorteil zu Therapieschemata ohne Taxane (Johensuu et al., 2012).

Die Indikationen für eine primär systemische Therapie, welche schon vor der Durchführung von operativen Maßnahmen durchgeführt wird, sind ein inflammatorisches, ein primär weit fortgeschrittenes und ein primär inoperables Mammakarzinom (Brito et al., 2001 und von Minckwitz et al., 2011). Bei einer präoperativen, neoadjuvanten Chemotherapie stehen zwei Ziele im Vordergrund. Zum einen kann das Tumolvolumen reduziert und somit die Patienten unter Umständen einer BET zugänglich gemacht werden. Zum anderen kann durch bildgebende Verfahren das Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Therapie verfolgt werden. Im Idealfall zeigt sich bei der im Anschluss an die Therapie in jedem Fall durchzuführenden Operation eine histopathologische Komplettremission (pCR).

Die pCR kann insbesondere bei hormonrezeptornegativen Tumoren als Surrogatparameter für ein verbessertes Gesamt- und rezidivfreies Überleben herangezogen werden (Bafaloukos, 2005). Weiterhin können aus den Daten der klinischen und histologischen Merkmale in der neoadjuvanten Situation neue prognostische, wie auch prädiktive Marker hinsichtlich ihrer Validität evaluiert werden (Bear et al., 2005 und von Minckwitz et al., 2005).

Die neoadjuvante Chemotherapie sollte entsprechend den Empfehlungen der AGO ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten. Bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Tumor, kann die neoadjuvante Gabe von Trastuzumab die pCR signifikant erhöhen (Buzdar et al., 2005 und Untch et al., 2011).

Bei postmenopausalen Patientinnen kann, wenn eine Operation und eine Chemotherapie nicht möglich sind, eine neoadjuvante endokrine Therapie durchgeführt werden. Hierfür empfiehlt die AGO einen Aromatasehemmer (AGO Leitlinien, 2012).

1.3.4.3 Zielgerichtete Therapie

Bei HER2-positiven Tumoren wird folgende Therapie empfohlen:

anti-HER2-Therapie	Evidenzgrad nach Oxford
Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie	A
Lapatinib in Kombination mit Chemotherapie	B
Lapatinib + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie	B
Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie	B
Zwei gegen HER2 gerichtete Substanzen ohne Chemotherapie	B
Trastuzumab simultan mit Strahlentherapie	B
Lapatinib	D
Pertuzumab	D

Tabelle 9: Zielgerichtete Therapie bei HER2-positivem Mammakarzinom nach AGO, 2013

Bei HER2-negativen Tumoren werden zudem Substanzen mit Zulassung in anderen Indikationen erprobt. Zu diesen Substanzen gehören unter anderem Bevacizumab, Sorafenib und Sunitinib.

1.4 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Das metastasierte Mammakarzinom gilt als unheilbare Erkrankung. Therapeutische Maßnahmen haben daher palliativen Charakter und dienen einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Therapie richtet sich nach individuellen Gesichtspunkten, welche die Lebensqualität, Wertvorstellungen, Wünsche und Ziele der Patientin beinhalten.

Mögliche systemische Therapieformen sind antiendokrine Therapie, Chemotherapie und die zielgerichtete Therapie. Lediglich bei Patientinnen mit einem langen therapiefreien Intervall, sehr gutem Allgemeinzustand und isolierten Lungen- bzw. Lebermetastasen kann man bei Möglichkeit einer R0-Resektion die interventionelle (chirurgisch oder radiologisch (z.B. durch Radiofrequenzablation)) Sanierung der Metastasen als Therapieoption in Erwägung ziehen. Die Strahlentherapie kommt in der metastasierten Situation vor allem bei frakturgefährdeten Knochenmetastasen sowie bei tumorbedingten Schmerzen in Frage.

1.4.1 Chemotherapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

Monochemotherapie versus Polychemotherapie

In der metastasierten Situation gibt es verschiedene Möglichkeiten eine Chemotherapie durchzuführen. Grundsätzlich wird zwischen einer Monotherapie und einer Polychemotherapie unterschieden.

Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch mit einer erhöhten Rate an Toxizitäten assoziiert (Carrick et al., 2005). Bei einem langsamen Tumorwachstum, günstigem therapeutischen Index der Substanz und/oder einer Ineffektivität der endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll. Demgegenüber wird bei schneller Progression der Erkrankung,

lebensbedrohlichen Symptomen und ungünstigem therapeutischen Index der Substanz eine Polychemotherapie empfohlen.

Bei der palliativen Chemotherapie muss im Vorfeld die zu erwartende Compliance unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands (AZ), relevanter Komorbiditäten und des Alters der Patientin abgewogen werden.

Während einer palliativen Chemotherapie müssen stets die subjektive, wie auch objektive Toxizität, der Allgemeinzustand der Patientin, der zu erwartende Benefit sowie tumorbedingte Symptome reevaluiert und die Dosierung, ebenso wie die Zeitintervalle einer systemischen Therapie unter Berücksichtigung aktueller Therapiestudien angepasst werden. Die Chemotherapie wird in der Regel nach entsprechend publizierten Protokollen durchgeführt. Diese sehen in der Regel 6 Behandlungszyklen vor. Falls eine nicht zu beherrschende Toxizität bzw. ein Progress der Erkrankung während der geplanten Therapiedauer auftritt, muss die Therapie abgebrochen werden. Die Wahl des Chemotherapeutikums richtet sich nach der Aggressivität der Erkrankung, der Lokalisation der Metastasen, den vorangegangenen Therapien, der Kombination mit eventuellen zielgerichteten Therapien, der Tumorbiologie, dem Gesundheitszustand, Alter und den Erwartungen der Patientin.

In den folgenden Tabellen sind die entsprechenden Chemotherapeutika aufgelistet, welche von der AGO empfohlen werden.

Monochemotherapie	Evidenzgrad nach Oxford³
Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, liposomales Doxorubicin	A
Docetaxel, Paclitaxel	A
Vinorelbin	B
Capecitabin	B
Eribulin	B
Polychemotherapie	
Anthrazyklin	A

³ siehe Anhang

(Doxorubicin / Epirubicin / Mitoxantron) + Taxan (Doxetaxel / Paclitaxel)	
Paclitaxel + Capecitabin	B
Docetaxel + Capecitabin nach adj. Anthrazyklinen	A
Taxan + Gemcitabine nach adj Anthrazyklinen	B
Fluoruracil + Anthrazyklin + Capecitabin	B
Cyclophosphamid + Methotrexat + Fluoruracil	B
Bendamustin + Methotrexat + Fluoruracil	B

Tabelle 10: Palliative Chemotherapeutika in der Erstlinienbehandlung nach AGO, 2013

Chemotherapeutikum	Evidenzgrad nach Oxford
Docetaxel	A
Paclitaxel	A
Capecitabin	B
pegyliertes-liposomales Doxorubicin	B
Vinorelbin	B
Docetaxel + pegyliertes-liposomales Doxorubicin	B
Etoposid/Cisplatin	B

Tabelle 11: Palliative Chemotherapeutika nach Anthrazyklinvorbehandlung nach AGO, 2012

Chemotherapeutikum	Evidenzgrad nach Oxford
Capecitabin	B
Eribulin	B
Vinorelbin	B
pegyliertes-liposomales Doxorubicin	B
Gemcitabin + Cisplatin/Carboplatin	B
Gemcitabin + Vinorelbin	B

Tabelle 12: Palliative Chemotherapeutika nach Taxan- und Anthrazyklinvorbehandlung nach AGO, 2012

1.4.2 Antiendokrine Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

Die endokrine Therapie ist beim metastasierten hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom und/oder bei unbekanntem Hormonrezeptorstatus die erste Therapieoption. Eine endokrine Therapie ist jedoch bei hohem Remissionsdruck, bei negativem Hormonrezeptorstatus, wie auch bei Hirnmetastasierung nicht indiziert (Fossati et al., 1998 und Stockler et al., 2000). Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen, da sie zwar die Remissionsraten erhöht, jedoch bei erhöhten toxischen Effekten keine Verlängerung des progressionsfreien und/oder des Gesamtüberlebens hat (Sledge et al., 2000). Demgegenüber verlängert eine sequentielle Behandlung in Form einer endokrinen Erhaltungstherapie nach vorangegangener Chemotherapie mit gutem Ansprechen das progressionsfreie Überleben. Der Hormonrezeptorstatus kann sich im Laufe der Erkrankung verändern. Somit sollte nach Möglichkeit eine Histologie der neuen Metastase gewonnen werden (Thompson et al., 2010).

Auch in der metastasierten Situation ist es wichtig, vor einer endokrinen Therapie den Menopausenstatus der Patientin zu berücksichtigen.

Folgende Tabelle zeigt die möglichen Behandlungsstrategien in der prämenopausalen Situation auf:

Endokrine Therapie	Evidenzgrad nach Oxford
GnRH-Analoga + Tamoxifen	A
Unterdrückung der Ovarialfunktion	B
Tamoxifen	B
GnRH-Analoga + Aromataseinhibitoren (als Erst- und Zweitlinientherapie)	B

Tabelle 13: Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom, AGO 2012

Demgegenüber werden in der postmenopausalen Situation Aromataseinhibitoren oder Östrogenrezeptorinhibitoren verabreicht.

Endokrine Therapie	Evidenzgrad nach Oxford
Aromataseinhibitoren	A
Tamoxifen	A
Medroxyprogesteronazetat	A
Fulvestrant + Anastrozol	B
Fulvestrant	B

Tabelle 14: Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom, AGO 2012

Bei einem HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom sollte die endokrine Therapie mit der anti-HER2-Therapie kombiniert werden. Generell wird die endokrine Therapie bis zu einem Progress der Erkrankung verabreicht.

1.4.3 Trastuzumab beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

Die Therapie mit Trastuzumab sollte in der metastasierten Situation so früh wie möglich erfolgen und auch bei einem Progress der Erkrankung fortgeführt werden. Trastuzumab kann hierbei als Monotherapie nach zytostatischer Vorbehandlung oder auch in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht werden. Sofern es unter Kombination mit einem Chemotherapeutikum zu einem Progress der Erkrankung kommt, wird das Chemotherapeutikum gewechselt, Trastuzumab jedoch beibehalten (Prinzip des „treatment beyond progression“). In folgender Tabelle sind die empfohlenen Kombinationschemotherapien mit Trastuzumab aufgelistet:

Kombinationstherapie Trastuzumab plus	Evidenzgrad nach Oxford
Taxan (Erstlinientherapie)	A
Paclitaxel/Carboplatin	A
Vinorelbin (Erstlinientherapie)	B
Capecitabin/Docetaxel	B
Aromataseinhibitoren (wenn ER positiv)	B
Lapatinib für schwer vorbehandelte	B

Patientinnen	
Emtansine (T-DM1) (noch nicht zugelassen)	A

Tabelle 15: Kombinationstherapien mit Trastuzumab beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom nach AGO, 2013

1.4.4 Kontrolle des Behandlungserfolgs

Während der palliativen Chemotherapie eines metastasierten Mammakarzinoms ist eine regelmäßige Kontrolle der Therapieeffektivität essentiell. In der Regel findet das sogenannte Re-Staging ca. alle drei Monate statt. Im Falle einer Chemotherapie ist dies meist nach der Hälfte der geplanten Zyklen (meist nach 3 Zyklen).

Das Re-Staging beinhaltet bildgebende Verfahren z.B. Röntgen-Thorax-Untersuchung, Leberzonographie, Skelettszintigraphie, Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) oder FDG-PET/CT, Magnetresonanztomographie (MRT) und/oder eine körperliche Untersuchung (z.B. bei Hirnmetastasen oder cutanen Filiae) (NZGG, 2009).

1.5 Thema und Fragestellung der Arbeit

In der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms kommen vermehrt humanisierte Antikörper im Sinne einer zielgerichteten Therapie zum Einsatz. Dies ist vor allem das Trastuzumab (Herceptin) beim HER2 positiven Mammakarzinom.

Obwohl die Zulassung auf großen prospektiven Studien basiert, gibt es nur wenige Daten zur Langzeitanwendung bei Patientinnen in der klinischen Routine. Ziel der Arbeit ist es anhand einer retrospektiven Analyse die Nebenwirkungen, die Effektivität und die typischen Kombinationstherapien einer Trastuzumab-Langzeit-Behandlung (> 1 Jahr) von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs in der klinischen Praxis eines großen universitären Brustzentrum zu evaluieren.

2 Materialien und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden klinische Daten aller Patientinnen mit fortgeschrittener Brustkrebserkrankung ausgewertet, die an der Universitäts-Frauenklinik-Tübingen (UFK-TÜ) im Zeitraum von August 1999 bis Februar 2012 über mindestens ein Jahr mit Trastuzumab in der metastasierten Situation behandelt wurden. Die Patientinnen wurden anhand einer Liste der Klinikapotheke identifiziert. Diese Liste enthielt in Form einer Excel-Datei alle Trastuzumab-Ausgaben seit 1999 mit Name und Nachname, Geburtsdatum, Datum der jeweiligen Bestellung von Trastuzumab und der entsprechenden Dosis. Zunächst wurden diejenigen Patientinnen herausgefiltert, bei welchen über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr (Differenz zwischen erster und letzter Bestellung mehr als ein Jahr) 18 oder mehr Trastuzumab-Anforderungen in der Klinikapotheke bestanden. Danach wurde anhand der Patientenakten überprüft in welchem Stadium der Erkrankung die Patientinnen die Trastuzumabbehandlung erhielten. Patientinnen, welche lediglich eine adjuvante Trastuzumabtherapie erhalten hatten, wurden nicht eingeschlossen.

2.2 Tumor- und patientenspezifische Daten

Tumorspezifische Daten wurden anhand des Primärtumors durch das Pathologische Institut der Universitätsklinik Tübingen ermittelt.

Die Daten wurden aus den Patientenakten, sowie aus den Daten des Tumorregisters der Universitäts-Frauenklinik extrahiert. Die Stadieneinteilung der Tumoren wurde nach der TNM-Klassifikation der UICC durchgeführt. Neben der TNM-Klassifikation wurden Grading, Hormonrezeptorstatus und der HER2-Status erfasst.

Patientenbezogene Daten wurden ebenfalls aus den Krankenakten der UFK-TÜ und dem Tumorregister erfasst. Die Krankenakten lagen sowohl in elektronischer als auch in Papierform vor. Eine Übersicht über Art und Quelle der erfassten Items findet sich in Tabelle 17.

Kriterium	Erläuterung	Quelle der Daten	Art der Variable
Name und Vorname		Apothekenliste UFK-TÜ	nominal
Geburtsdatum		Apothekenliste UFK-TÜ	Datum
Datum der ersten Trastuzumabapplikation an der Universitätsfrauenklinik Tübingen		Apothekenliste UFK-TÜ	Datum
Datum der letzten Trastuzumabapplikation an der Universitätsfrauenklinik		Apothekenliste UFK-TÜ	Datum
Kumulative Dosis in mg		Apothekenliste UFK-TÜ	Verhältnis
Anzahl der Applikationen		Apothekenliste UFK-TÜ	Verhältnis
Histologie des Mammakarzinoms		Tumorregister	nominal
Diagnosedatum		Tumorregister	Datum
Östrogenrezeptorstatus	positiv/negativ	Tumorregister	nominal
Progesteronrezeptorstatus	positiv/negativ	Tumorregister	nominal
Grading		Tumorregister	ordinal
Tumorklassifikation des Primärtumors	T, N, M	Tumorregister	ordinal
HER2-Status	positiv/negativ	Tumorregister	nominal

Operation	BET, Ablatio, Datum	Tumorregister	nominal
Lokoregionäres Rezidiv	Datum, Art	Tumorregister	nominal
Metastase	Datum, Ort	Tumorregister	nominal
Letzter Vitalstatus	Datum	Tumorregister	intervall
Tod	ja / nein, falls ja, dann Todesdatum	Tumorregister	nominal
Therapieende	ja /nein	Patientenakte	nominal
Begründung einer evtl. Beendigung der Therapie		Patientenakte	Freitext
Progress unter Substanz	ja / nein	Patientenakte	nominal
Art und Lokalisation des Progresses	Gehirn, Lunge, Knochen, Leber, Peritoneum, Kolon, Ovar, Lymphknoten, Haut, Brust, sonstige	Patientenakte	Freitext
Kardiale Funktion	Vorliegende Befunde der mitbetreuenden Kardiologen samt Herzechokardiographie und Angabe der Herzfunktion in LVEF	Patientenakte	Freitext
Menopausenstatus bei Beginn der Trastuzumabtherapie		Patientenakte	nominal
Menopausenstatus bei Ende der Trastuzumabtherapie		Patientenakte	nominal
Trastuzumab-Vortherapie extern		Patientenakte	nominal
Kardiale Vorerkrankungen	Myokardinfarkt, HRST, etc.	Patientenakte	nominal
Bekannte Allergien		Patientenakte	nominal
Bekannte kardiale Risikofaktoren	Art. Hypertonie, Nikotinabusus, Adipositas, Vortherapie mit Anthrazyklinen, Diabetes mellitus	Patientenakte	nominal

Vortherapie mit Anthrazyklinen	ja/nein, Zeitepisode	Patientenakte	nominal
Alter bei Erstdiagnose		Errechnet aus vorhandenen Daten	Verhältnis
Alter bei Beginn der Trastuzumabtherapie		Errechnet aus vorhandenen Daten	Verhältnis
Therapiepause mit Trastuzumab		Patientenakte	nominal
Dauer der Trastuzumabtherapie pause		Errechnet aus vorhandenen Daten	Intervall
Ursache der Trastuzumabtherapie pause		Patientenakte	Freitext
Verifizierung der Anzahl der entsprechenden Applikationen	eine Bestellung muss nicht zwingend appliziert worden sein z.B. bei Nichterscheinen der Patientin	Patientenakte	nominal
Allergische Reaktion /Schüttelfrost bei Trastuzumab-applikation		Patientenakte	Freitext
Anthrazyklinhaltige Therapie vor Trastuzumabtherapie		Patientenakte	nominal
Diastolische Relaxationsstörung bei Herzechokardiographie im Verlauf		Patientenakte	nominal
Status der Trastuzumabtherapie		Patientenakte	nominal
Einstiegsposition von Trastuzumab in der Therapie		Patientenakte	Freitext
Kombinationspartner-Chemotherapeutika der		Patientenakte	Freitext

Trastuzumabtherapie			
Parallele Chemotherapie	ja/nein,	Patientenakte	nominal
Parallele endokrine Therapie	ja /nein, Zeitraum	Patientenakte	nominal
Endokrines Therapeutikum		Patientenakte	Freitext
Zeitraum endokrine Therapie		Patientenakte	Verhältnis

Tabelle 16: Erfasste Parameter mit Quelle der Daten und Art der Variable

Die Daten wurden in elektronischer Form anhand einer Excel-Datenbank verschlüsselt auf einem USB-Datenträger gespeichert.

Die Patientennamen wurden umkodiert, so dass die Identität der Patientinnen gewahrt bleibt. Zugang zu dieser Datenbank hat lediglich Frau Professor Dr.med. E.M. Grischke, Herr Dr.med. A. Hartkopf sowie der Doktorand Herr cand. med. Marek Brendel.

2.3 Ermittlung des Progress der Grunderkrankung

Daten über das Befinden der Patientinnen und potentielle Nebenwirkungen sowie die Verträglichkeit der Therapie wurden anhand von standardisierten Fragebögen, welche die Patientinnen bei jedem Termin in der onkologischen Tagesklinik ausfüllten sowie anhand der Beobachtungen und Akteneinträgen seitens des Pflegepersonals und der Ärzte ermittelt.

2.4 Monitoring der LVEF und Erhebung der Werte

Die Entwicklung der LVEF wurde durch niedergelassene Kardiologen in der Umgebung und durch die kardiologische Abteilung der Inneren Medizin am Universitätsklinikum Tübingen überwacht. Die Befunde lagen in der Mehrzahl der Fälle in kopierter Papierform vor, bzw. wurden telefonisch bei den

entsprechenden Kardiologen eingeholt.

Die Patientinnen wurden bei den Kardiologen mit der Fragestellung vorstellig, ob ein Fortsetzen der Therapie aus kardiologischer Sicht unbedenklich sei oder ob eine Verminderung der Herzfunktion eingetreten ist, welche eine Therapiepause oder einen Therapieabbruch bedingt. Die regelmäßigen Kontrollen erfolgten vor Beginn einer Therapie mit Trastuzumab sowie in dreimonatigen regelmäßigen Abständen während einer Trastuzumabtherapie. Zur Bewertung der Herzfunktion unter Trastuzumab wurde unten stehendes Vorgehen gewählt. Hierbei war hinsichtlich des LVEF-Abfalls schon ein vorhandenes Kriterium für eine entsprechende Klassifizierung der Patientinnen ausreichend. Hingegen mussten die Herzinsuffizienzsymptome mit einem entsprechenden LVEF-Abfall vergesellschaftet sein.

	asymptomatischer LVEF-Abfall	symptomatische Herzinsuffizienz
Kriterium		
LVEF-Abfall	< 10 %	>10 %
Absolute LVEF unter Therapie	>50 %	< 50 %
Symptome einer Herzinsuffizienz ⁴ (Dyspnoe, Ödeme, stark eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit)	keine	vorhanden

Tabelle 17: Kriterien zur Bewertung von Herzinsuffizienz unter Trastuzumabtherapie (in Anlehnung an Cardinale et al. 2010 und Mackey et al., 2008 und Piotrowski et al., 2011)

2.5 Ermittlung des Fortschreitens der Erkrankung

Daten über eine progressive Krankheitsentwicklung wurden aus den Daten des Tumorregisters und anhand der Patientenakten extrahiert.

⁴ Symptome einer Herzinsuffizienz mussten zusätzlich zu einem entsprechenden LVEF-Abfall auftreten.

Die Patientenakten enthielten entsprechende Re-Staging-Berichte bzw. Berichte von klinischen Verlaufsuntersuchungen der Patientinnen.

Als Progress wurde sowohl ein Neuauftreten einer Metastase des Mammakarzinoms, als auch ein Größenprogress einer bestehenden Metastase oder des bestehenden Tumors gewertet.

2.6 Statistische Auswertung und Erstellen der Tabellen

Die anschließende statistische Auswertung erfolgte softwarebasiert mit dem Programm IBM SPSS Statistics 20. Sämtliche patientenspezifischen Daten wurden von der Excel-Tabelle in einen SPSS-Datensatz übernommen und anhand von Häufigkeits- und deskriptiven Datenanalysen ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Altersverteilung der Patientinnen

Die Anzahl der untersuchten Fälle betrug 72. Das durchschnittliche Alter bei Beginn der Trastuzumabtherapie war 56 Jahre. Die jüngste Patientin war bei Erstapplikation 29 Jahre, die älteste 83 Jahre alt (Mittelwert 56,2; Standardabweichung 11,48 Jahre).

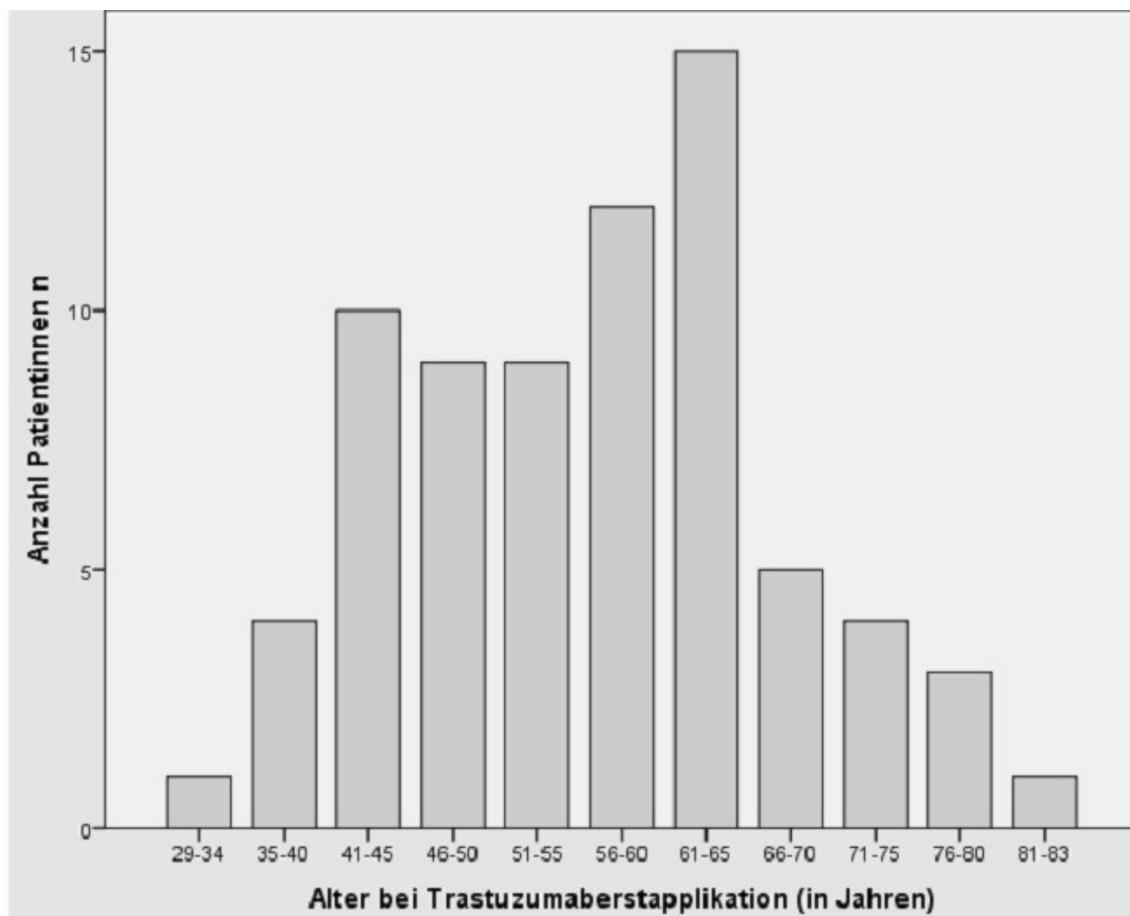


Abbildung 4: Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektivs

3.2 Klinisch pathologische Daten des Patientinnenkollektivs bei Erstdiagnose

In folgender Tabelle sind die klinisch-histologischen Daten der Patientinnen bei Erstdiagnose des Brustkrebses aufgeführt.

Merkmal	Anzahl n der Patientinnen (in Prozent)
Grading	
G1	2 (2,8)
G2	43 (59,7)
G3	25 (34,7)
unbekannt	2 (2,8)
Tumorgröße	
T0	1 (1,4)
T1	21 (29,2)
T2	24 (33,3)
T3	2 (2,8)
T4	22 (30,6)
unbekannt	2 (2,8)
Lymphknotenstatus	
positiv	49 (68,1)
negativ	18 (25)
unbekannt	5 (6,9)
Metastasierung	
M0	45 (62,5)
M1	22 (30,6)
unbekannt	5 (6,9)
Histologie	
IDC	57 (79,1)
ILC und andere	15 (20,8)
ER Status	
positiv	40 (55,6)
negativ	32 (44,4)
PR Status	
positiv	32 (44,4)
negativ	40 (55,6)
HER2 Status	
positiv	72 (100)
2+	16 (22,2)
3+	56 (77,8)

Menopausenstatus unter Trastuzumabtherapie	Anzahl (in Prozent)
prämenopausal	5 (6,9)
perimenopausal	4 (5,6)
postmenopausal	54 (75)
keine Angabe	9 (12,5)

Tabelle 18: Klinisch pathologische Daten des Patientinnenkollektivs bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms

Der Menopausenstatus unter Trastuzumabtherapie war bei 54 (75 %) Patientinnen postmenopausal, 5 (6,9 %) Patientinnen waren prämenopausal und 4 (5,6 %) Patientinnen wechselten den Menopausenstatus unter Therapie von prä- zu postmenopausal (perimenopausal). Bei 9 (12,5 %) Patientinnen war der Menopausenstatus nicht eruierbar.

3.3 Dauer der Trastuzumabbehandlung

Die Dauer der Trastuzumabbehandlung wird im Folgenden in sechs Gruppen unterteilt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 1086 Tage, die kürzeste untersuchte Behandlungsdauer betrug 365 Tage und die längste 3228 Tage (Standardabweichung 620,4 d).

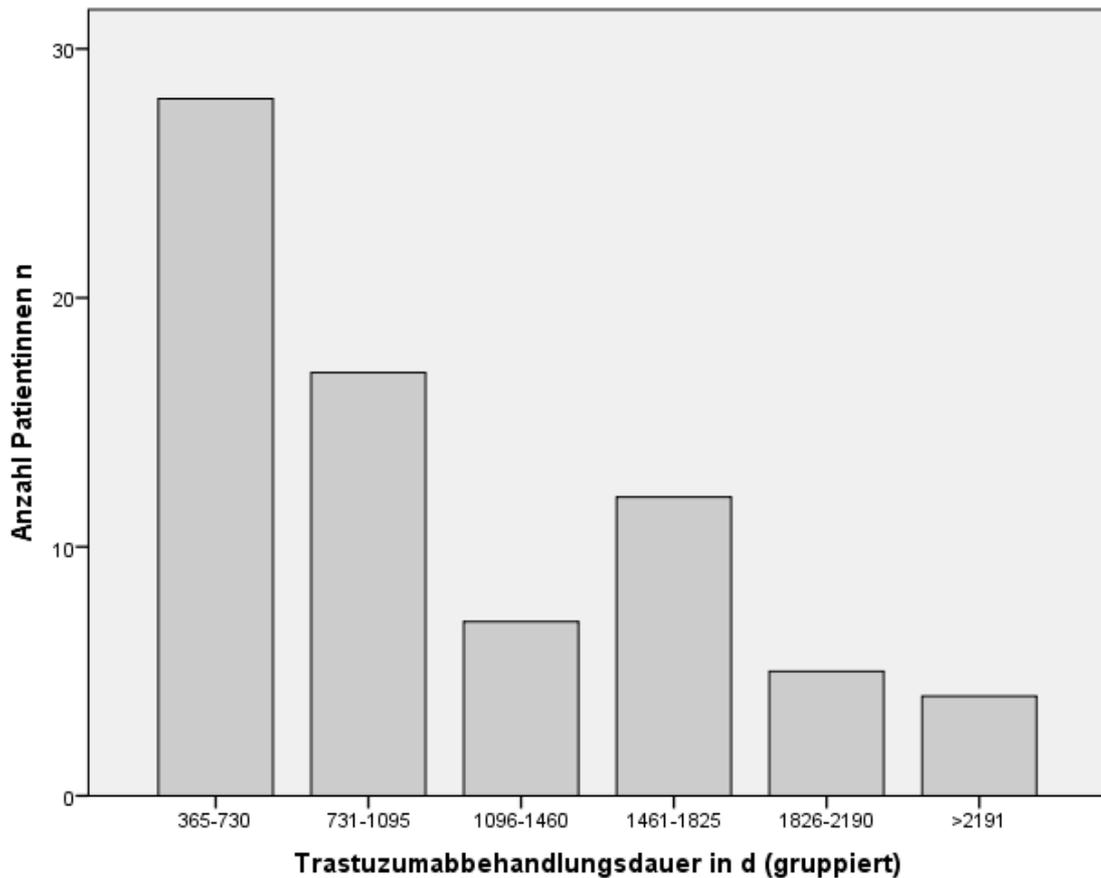


Abbildung 5: Dauer der Trastuzumabtherapie nach Gruppen

Die angegebenen Zeiträume beziehen sich lediglich auf die Behandlungsdauer an der Universitätsfrauenklinik in Tübingen. Vier Patientinnen wurden vor der Behandlung an der UFK-Tübingen bereits extern mit Trastuzumab behandelt. Diese Behandlungsdauern sind in obiger Abbildung nicht berücksichtigt, da hierzu keine Informationen vorlagen.

3.4 Einstiegsposition von Trastuzumab in der Therapie

6 von 72 (8,3 %) Patientinnen hatten Trastuzumab bereits in der (neo)adjuvanten Therapiesituation erhalten. Diese Patientinnen erhielten Trastuzumab noch für mindestens 12 Monate in metastasierter Situation.

In der Mehrzahl der Fälle wurde Trastuzumab als Erstlinientherapie erstmals verabreicht (50 von 72 (69,4 %)). Die Einstiegsposition als Zweitlinientherapie war bei 8 von 72 (11,1 %), als Drittlinientherapie bei 5 von 72 (6,9 %) und als Viertlinientherapie bei 3 von 72 (4,2 %) Patientinnen gegeben.

Einstiegsposition	Anzahl (in Prozent)
(neo)-adjuvant Erstlinientherapie	6 (8,3)
Erstlinientherapie	50 (69,4)
Zweitlinie und weiterführende	8 (11,1)
Drittlinie und weiterführende	5 (6,9)
Viertlinie und weiterführende	3 (4,2)

Tabelle 19: Einstiegsposition von Trastuzumab in der Therapie

3.5 Status der Trastuzumabtherapie

Derzeit (Stichtag 22.02.12) werden noch 22 von 72 (30,6 %) Patientinnen an der UFK-Tübingen mit Trastuzumab behandelt.

Bei 42 von 72 (58,3 %) untersuchten Fällen wurde die Trastuzumabgabe aus unterschiedlichen Gründen beendet und 8 Patientinnen (11,1 %) haben während der Trastuzumabtherapie die Klinik gewechselt. Zu diesen Patientinnen liegt kein Status bezüglich Beendigung der Trastuzumabtherapie vor.

Status der Therapie	Anzahl (in Prozent)
Noch in Behandlung	22 (30,6)
Substanzgabe beendet	42 (58,3)
Fortsetzen der Behandlung in anderer Klinik	8 (11,1)

Tabelle 20: Status der Trastuzumabtherapie

3.6 Ursache der Beendigung der Trastuzumabtherapie

Die Trastuzumabtherapie wurde bei 23 von 72 (32 %) Patientinnen aufgrund einer fortschreitenden Erkrankung und einem damit verbundenem Umstellen der Therapie beendet. In 9 von 72 (12,5 %) Fällen haben die Patientinnen aufgrund eines Progresses und einer psychischen Ermüdung ein Ende jeglicher Therapie gewünscht, 7 (9,7 %) Patientinnen verstarben während der Trastuzumabtherapie. Eine von 72 (1,4 %) Patientinnen musste die Trastuzumabtherapie aufgrund einer starken Verschlechterung der Herzfunktion abbrechen, in einem Fall (1,4 %) führte eine starke Unverträglichkeit zum Therapieende und in einem weiteren Fall (1,4 %) konnte anhand der vorliegenden Informationen keine Angabe für die Ursache des Therapieendes gefunden werden.

Ursache	Anzahl (in Prozent)
Umstellung der Therapie bei PD	23 (32)
Wunsch der Patientin	9 (12,5)
Tod	7 (9,7)
Verschlechterung der Herzfunktion	1 (1,4)
Unverträglichkeit	1 (1,4)
Keine Angabe	1 (1,4)

Tabelle 21: Ursache für das Ende der Trastuzumabtherapie

3.7 Zwischenzeitliche Pausierung der Trastuzumabtherapie und Begründung

Die Trastuzumabtherapie wurde bei 17 (23,6 %) Patientinnen zwischenzeitlich pausiert. Die Ursachen waren vorwiegend eine zwischenzeitliche Änderung der Therapie bei Progress der Erkrankung (12 (16,7 %) Patientinnen) sowie bei 2 (2,8 %) Patientinnen eine vorübergehende Beendigung der adjuvanten Therapie bis zum Auftritt eines Progresses. Eine Patientin (1,4 %) hat eine

ausgeprägte Unverträglichkeitsreaktion gezeigt und in einem Fall (1,4 %) bestand klinischer Verdacht auf eine kardiale Dekompensation, welcher sich jedoch bei einer Kontrolle durch den Kardiologen als fälschlich herausstellte.

Pausierung der Trastuzumabtherapie	Anzahl (in Prozent)
ja	17 (23,6)
nein	55 (76,4)
Ursache der Trastuzumabpause	
Zwischenzeitliche Änderung der Therapie	12 (16,7)
Beendigung adjuvanter Therapie bis Auftritt Rezidiv	2 (2,8)
Unverträglichkeit	1 (1,4)
andere Erkrankung	1 (1,4)
Verdacht auf Herzdekompensation	1 (1,4)

Tabelle 22: Anzahl und Ursache der Pausierung der Trastuzumabtherapie

3.8 Progress und Lokalisation des Progresses unter Trastuzumabtherapie

Bei 60 von 72 (83,3%) Patientinnen war die Brustkrebserkrankung unter der Trastuzumabtherapie progredient. Im Durchschnitt trat ein Progress nach 483 d (frühestens 23 d, spätestens 1496 d) auf. In 27 (37,5 %) Fällen kam es zu einem Neuauftreten bzw. Fortschreiten von Knochenmetastasen, in 23 (32,9 %) Fällen zu einem cerebralen und hepatischen Progress, in 18 (25 %) Fällen zu einem pulmonalen Progress und in 9 (12,5 %) Fällen kam es zu einem Progress im Bereich der Lymphknoten.

Progress unter Trastuzumabtherapie	Anzahl (in Prozent)
ja	60 (83,3)
nein	12 (16,7)
Lokalisation Progress	
Knochen	27 (37,5)
Leber	23 (32)
Hirn	23 (32)
Lunge	18 (25)
Lymphknoten	9 (12,5)

Peritoneum	4 (5,6)
Brust	4 (5,6)
Ovar	1 (1,4)
Kolon	1 (1,4)
Sonstige	5 (6,9)

Tabelle 23: Lokalisation des Mammakarzinomprogresses unter Trastuzumabth.

3.8.1 Treatment beyond progression (TBP)

Bei 53 (73,6 %) von 60 (83,3 %) Patientinnen, welche einen Progress unter Trastuzumabtherapie hatten, wurde das „treatment beyond progression“-Prinzip angewandt.

3.9 Kardiale Risikofaktoren vor Trastuzumabtherapie

3 von 72 (4,2 %) Patientinnen hatten eine bereits bestehende kardiale Vorerkrankung. In 2 (2,8 %) Fällen waren dies Herzrhythmusstörungen und in einem (1,4 %) Fall eine koronare Herzerkrankung. Vor der Trastuzumabtherapie hatten 42 von 72 (58,3 %) Patientinnen bereits eine anthrazyklinhaltige Vortherapie erhalten. Weiterhin litten 24 Patientinnen (33,3 %) an einer arteriellen Hypertonie, 6 Patientinnen (8,3 %) an einem Diabetes mellitus Typ II, 7 Patientinnen (9,7 %) an einer Hypercholesterinämie, 4 Patientinnen (5,6 %) hatten einen regelmäßigen Nikotinkonsum.

Kardiale Vorerkrankungen	Anzahl (in Prozent)
ja	3 (4,2)
nein	69 (95,8)
Herzrhythmusstörungen	2 (2,8)
Koronare Herzerkrankung	1 (1,3)
Anthrazyklinhaltige Vortherapie vor Trastuzumab	
ja	42 (58,3)
nein	30 (41,7)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	

ja	31 (43,1)
nein	41 (56,9)
Arterielle Hypertonie	24 (33,3)
Diabetes mellitus II	6 (8,3)
Hypercholesterinämie	7 (9,7)
Nikotinabusus	4 (5,6)

Tabelle 24: Prädisponierende Risikofaktoren für Herzinsuffizienz

3.10 LVEF-Verlauf unter Trastuzumabtherapie

Bei 9 (12,5 %) Patientinnen kam es unter der Trastuzumabtherapie zu einem Abfall der LVEF. Vergleicht man die LVEF bei Therapiebeginn mit der LVEF bei Therapieende fällt bei 6 (8,3%) Patientinnen eine verminderte LVEF auf. Bis auf einen (1,4 %) Fall erholte sich die LVEF im Verlauf unter Trastuzumabtherapie wieder. Lediglich bei einer Patientin musste die Trastuzumabtherapie aufgrund eines starken Abfalls der LVEF nach vorerst anberaumter Therapiepause nach weiterer Verschlechterung endgültig beendet werden.

LVEF-Abfall unter Trastuzumabtherapie⁵	Anzahl (in Prozent)
ja	9 (12,5)
nein	63 (87,5)
LVEF-Abfall Anfang vs. Ende Trastuzumabtherapie*	
ja	6 (8,3)
nein	66 (91,7)
Therapiepause aufgrund LVEF-Abfall	
ja	0 (0)
nein	72 (100)
Therapieende aufgrund Herzfunktion	
ja	1 (1,4)
nein	71 (98,6)

Tabelle 25: LVEF-Abfall unter Therapie, Vergleich Beginn vs. Trastuzumabtherapieende

⁵ Mehr als 10 % LVEF-Abfall bzw. unter 50 % bzw. Symptome der Herzinsuffizienz.

3.11 Diastolische Relaxationsstörung bei echokardiographischer Kontrolle im Verlauf

Im Rahmen der kardiologischen Kontrollen fiel bei 11 von 72 (15,3%) Patientinnen eine neu aufgetretene diastolische Relaxationsstörung bei der echokardiographischen Untersuchung auf. In 5 (6,9 %) Fällen war die diastolische Relaxationsstörung mit einem LVEF-Abfall assoziiert und in einem Fall (1,4 %), der eine diastolische Relaxationsstörung aufwies, musste im Verlauf die Therapie aufgrund eines zunehmend starken LVEF-Abfalls beendet werden.

Diastolische Relaxationsstörung	Anzahl (in Prozent)
ja	11 (15,3)
nein	61 (84,7)

Tabelle 26: Diastolische Relaxationsstörung unter Trastuzumabtherapie

3.12 Allergische Reaktion/Schüttelfrost bei/nach Infusion

Bei 9 (12,5%) Patientinnen wurde eine allergische Reaktion bzw. Schüttelfrost während bzw. kurz nach Trastuzumabinfusion angegeben. Eine (1,4 %) der 9 (12,5 %) Patientinnen musste die Trastuzumabtherapie aufgrund starker Unverträglichkeit abbrechen.

Allerg. Reaktion/Schüttelfrost bei Infusion	Anzahl (in Prozent)
ja	9 (12,5)
nein	63 (87,5)

Tabelle 27: Allergische Reaktion/Schüttelfrost bei/nach Trastuzumabinfusion

4 Diskussion

Das untersuchte Patientenkollektiv zeigt, dass Trastuzumab auch in der Langzeitanwendung in einer metastasierten Therapiesituation gute Verträglichkeit und Lebensqualität, bei niedrigem Risikoprofil bietet.

Die von den Patientinnen beschriebenen Nebenwirkungen wie Haarausfall, Knochenmarksuppression, Übelkeit, Erbrechen, Parästhesien und Mukositis (Maty et al., 2005 und Vogel et al., 2002) konnten allermeist auf die Nebenwirkungen des jeweiligen Kombinationspartners zurückgeführt werden.

Der häufigste limitierende Faktor bezüglich einer Trastuzumabtherapie ist eine unter Therapie auftretende symptomatische Herzinsuffizienz. Die Häufigkeit der kardiotoxischen Effekte wird in der Literatur, je nach Therapiesituation variabel beschrieben und liegt zwischen 1-27 %. Bei einer Trastuzumabmonotherapie wird bei 2-11 %, im Falle einer Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen hingegen, bei bis zu 27 % der Patientinnen eine LVEF-Einschränkung beobachtet (Seidman et al., 2002 und Russel et al., 2010 und Cardinale et al., 2010, Feldman et al., 2000).

In der adjuvanten Therapiesituation ist die Rate an LVEF-Abfällen geringer als in der metastasierten Therapiesituation (Cardinale et al., 2010). Die niedrigere Rate in der adjuvanten Therapiesituation könnte damit zu erklären sein, dass diese Patientinnen seltener mit kardiotoxischen Substanzen sowie für einen kürzeren Zeitraum behandelt worden sind. Vor allem Anthrazykline sind vielfach als Ursache der kardialen Nebenwirkungen unter Chemotherapie anzusehen, jedoch sind auch andere Substanzen wie z.B. Cyclophosphamid oder auch Taxane mit einem signifikanten Anstieg kardiovaskulärer Komplikationen assoziiert (Castel et al., 2012 und Cardinale et al., 2010).

Den Häufigkeitsangaben in der Literatur entsprechend, beobachteten wir bei 7 Patientinnen (8,3%) einen Abfall der LVEF und 6 dieser 7 Patientinnen waren bereits mit Anthrazyklinen vorbehandelt.

Die Rate der Trastuzumab-induzierten Herzinsuffizienz bzw. eines Abfalls der LVEF um mehr als 10 %, welche konsekutiv zu einem Therapieabbruch bzw. einer Therapiepause mit Trastuzumab führt, wird in der Literatur mit 1-17 % angegeben (Hysing et al., 2011 und Clemens et al., 2010 und Procter et al., 2010 und Cardinale et al., 2010 Telli et al., 2007). In unserem Kollektiv führte eine Herzinsuffizienz bei einer Patientin zum Abbruch der Therapie. Diese Rate deckt sich mit den Ergebnissen aus anderen Studien. Die Patientin war mit Anthrazyklinen vorbehandelt.

Als Konsequenz dieser klinischen Beobachtungen wird die Trastuzumabtherapie in der Regel nicht zeitgleich zu einer Anthrazyklintherapie, empfohlen, um hierdurch kardiotoxische Nebenwirkungen zu minimieren. Ob Anthrazykline zeitgleich mit Trastuzumab appliziert werden können, wird derzeit kontrovers diskutiert. So untersuchte z.B. die GeparQuinto Studie eine parallele Anwendung von Trastuzumab/Lapatinib und Anthrazyklinen in der neoadjuvanten Situation und konnte keine erhöhte Kardiotoxizität aufzeigen. Anthrazyklinen. Andere Studien zeigten ebenso keine erhöhte Rate an Kardiotoxizität bei zeitgleicher Anwendung von Trastuzumab und Anthrazyklinen. Es konnten ferner gute Ergebnisse bezüglich der pCR beobachtet werden (Untch et al., 2012 und von Minckwitz et al., 2011 und Bozovic-Spasojevic et al., 2011 und Buzdar et al., 2005).

Während der Trastuzumabtherapie wurde eine Kontrolle durch den Kardiologen vor und unter Therapie in drei- bis viermonatigen Abständen durchgeführt. Falls eine Verringerung der LVEF auftrat, wurde das kardiologische Monitoring engmaschiger. Hier wird derzeit ein 6-wöchiges Intervall empfohlen (Jones et al., 2009). Ebenso sollte eine ACE-Hemmer Therapie initiiert werden, sobald die LVEF um mehr als 10 % während der Therapie absinkt. Cardinale et al. konnten zeigen, dass eine präventive ACE-Hemmer Therapie bei Hochrisikopatienten, welche durch eine Erhöhung des kardialen Troponins I (cTnI) im Blut, nach einer kardiotoxischen Chemotherapie selektiert worden waren, wirksam ist. Die

ACE-Hemmer Therapie bewirkt ein besseres kardiologisches Outcome nach der kardiotoxischen Therapie in Form von signifikant weniger Herzinsuffizienz und einer Reduktion der kardialen Nebenwirkungen (Cardinale et al., 2006 und Cardinale et al., 2010). Falls es zum Auftreten von kardialen Symptomen kommt, so sind diese durch die Standardmedikation einer Herzinsuffizienz gut kontrollierbar (Slamon et al., 2001 und Cobleigh et al., 1999). In unserem Kollektiv war in den allermeisten Fällen eine Herzfunktionsstörung nach bzw. unter andauernder Trastuzumabtherapie reversibel. Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Untersuchungen (Romond et al., 2012 und Russel et al., 2010 und Guarneri et al., 2006). Obwohl das Risiko einer symptomatischen, persistierenden Herzinsuffizienz im Rahmen einer Trastuzumab-Therapie sehr gering ist, gilt es dieses weiter zu minimieren.

Für den behandelnden Onkologen ist es essentiell die gesamte medizinische Vorgeschichte der Patientin zu erfragen, bevor mit einer anti-HER2 Therapie begonnen werden kann. Es sollte vor Therapiebeginn der kardiale Status optimiert werden. Dies beinhaltet vor allem die suffiziente Behandlung einer Herzinsuffizienz, der arteriellen Hypertonie sowie eine Minimierung kardialer Risikofaktoren (BJC, 2009). Zudem sollte vor Therapiebeginn eine Echokardiographie durchgeführt und die LVEF bestimmt werden. Dies ist die derzeit beste Methode um eine bestehende, eingeschränkte myokardiale Funktion zu identifizieren (Mackey et al., 2008 und Jones et al. 2009). Der potentielle Nutzen der Therapie für den einzelnen Patienten muss mit dem Risiko einer kardialen Schädigung durch die anti-HER2-Therapie individuell abgewogen werden (Cardinale et al., 2006).

Die LVEF-Messung im Verlauf wird derzeit als häufigster Parameter für die Bewertung der Herzfunktion benutzt. Jedoch sind die Messungen der LVEF nicht sensitiv genug, um eine frühe asymptotische Herzschrägung nachzuweisen. Zudem ist dieser Parameter durch schwankende Herzfrequenz, wechselnde after- und preload-Verhältnisse stark variabel (Gharid und Burnett,

2002 und Yeh und Bickford, 2009). Die kontrollierende Instanz sollte daher ein möglichst einheitliches Monitoring durchführen. Dieses sollte nach Möglichkeit jedes Mal mit der gleichen Methode (Echokardiographie oder auch MUGA), dem gleichen Untersucher und gleichen Berechnungsalgorithmen durchgeführt werden.

Leider werden anhand der echokardiographischen oder auch Radionukleotid-basierten LVEF-Messung oftmals nur irreversible bzw. schon fortgeschrittene Herzmuskelschädigungen erkannt. Die Ursache für das späte Erkennen ist, dass die gängigen Parameter zu denen Blutdruck, Herzfrequenz, Elektrokardiogramm, Echokardiographie gehören, aufgrund der funktionellen Reserve des Herzens nicht zwingend frühzeitige Veränderungen trotz herzscheidender Wirkung zeigen (Romano et al., 2011). Somit besteht dringender Bedarf in der Entwicklung und Implementierung neuer diagnostischer Parameter. Diese sollten möglichst hochsensitiv, kostengünstig, nicht invasiv und einfach in der Erhebung sein. In der Literatur werden vorwiegend zwei Parameter beschrieben, welche aus peripherem Venenblut bestimmt werden können. Dies ist zum einen das kardiale Troponin I (cTnI) als Zeichen einer Schädigung von Myozyten sowie das Brain Natriuretic Peptide (BNP) als Zeichen einer erhöhten Vorlast. Es konnte gezeigt werden, dass cTnI ein guter prädiktiver Parameter für eine zukünftige Verschlechterung der LVEF bei Patienten mit Chemotherapie ist (Cardinale et al., 2000 und 2004 und Sawaya et al., 2011). Die Wertigkeit des BNP ist im Vergleich zu der des cTnI umstritten. Bei BNP konnten lediglich persistierend erhöhte Werte nach Applikation einer Chemotherapie mit einer kardialen Dysfunktion assoziiert werden (Sandir et al., 2005 und Romano et al., 2011).

Erkenntnisse, welche aus der jahrelangen klinischen Anwendung von Anthrazyklinen und auch Trastuzumab gewonnen wurden, sollten für die Implementierung neuer Verfahren in der präklinischen Testung für kommende neuartige Medikamente angewendet werden. Anhand dieser neuen Vorgehens-

weisen kann man evtl. die Lücke zwischen präklinischen Daten und späteren klinischen Ereignissen noch weiter „schließen“.

In der Behandlung des Mammakarzinoms kommen neben anti-HER2 gerichteten Medikamenten, welche Signalkaskaden mit Beteiligung von Tyrosinkinaseinhibitoren, auch zunehmend Tyrosinkinaseinhibitoren, wie z.B. Lapatinib zur Anwendung. Die Tyrosinkinaseinhibitoren werden zunehmend auch für andere Indikationen erprobt. So zeigt z.B. Imatinib bei pulmonaler Hypertension therapeutische Effekte (Ghofrany et al., 2005). Folglich ist mit einer Ausweitung der Indikationen für die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) zu rechnen. TKIs zeigten in der Vergangenheit unerwartete kardiotoxische Effekte. Mögliche Ursachen hierfür könnten unbeabsichtigte Zielstrukturen (Mellor et al., 2011), toxische Metabolite und Akkumulierung dieser, speziell im Herzmuskel sein (Yang et al., 2011). Es sollte daher schon im Rahmen von präklinischen Studien verstärkt auf eine Langzeitanwendung und hieraus resultierende funktionelle Veränderungen geachtet werden und nicht nur relativ isoliert auf die Toxizität innerhalb der ersten 24 h nach Applikation (Nissen und Wolski, 2007). In Zellkulturversuchen mit Kardiomyozyten aus Ratten und Mäusen wurde gezeigt, dass die myozytenschädigende Wirkung einer Substanz mit dem LDH-Anstieg nach Applikation korreliert. Ebenso zeigte sich, dass die Selektivität der Tyrosinkinaseinhibitoren für die spezifische Tyrosinkinase negativ mit dem LDH-Anstieg nach Applikation korreliert ist (Hasinoff, 2010).

Chu zeigte, dass eine erhöhte Cytochrom-c-Ausschüttung nach Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Destabilisieren der Mitochondrienmembran und konsekutiver Apoptose vergesellschaftet ist (Chu et al., 2007). Diese Studien geben Hoffnung, dass man künftig anhand von humanen Kardiomyozyten potentiell kardiotoxische Wirkungen in vitro testen können wird. Geeignete Parameter hierfür sind beispielsweise Troponin I und T, LDH und Cytochrom-c (Braam et al., 2010 und Cohen et al., 2011).

Transfusions-assoziierte Symptome wie Schüttelfrost, Fieber und Übelkeit sind

selten ein Grund für einen Therapieabbruch und bessern sich meist im Verlauf. Nur in seltenen Fällen muss eine Therapie aufgrund permanenter und starker Unverträglichkeitsreaktionen abgebrochen werden. Diese äußern sich bei der Erstapplikation meist in Form von Schüttelfrost oder Fieber. In dem untersuchten Patientenkollektiv fiel eine Unverträglichkeitsreaktion gegenüber Trastuzumab in 12,5 % der Fälle auf. Die Rate derartiger Unverträglichkeitsreaktionen wird in anderen Studien mit ca. 15-27 % beschrieben (Baselga et al., 2005 und Marty et al., 2005 und Vogel et al., 2002). Es gibt keine Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Trastuzumabdosis und dem Auftreten von Nebenwirkungen (Vogel et. al, 2002).

Es muss stets bedacht werden, dass man sich in der Kombination von chemotherapeutischen Substanzen synergistische Effekte in der Tumorzellbekämpfung zu Nutze macht. In vitro Studien konnten zeigen, dass Trastuzumab die Wirksamkeit der Chemotherapie steigert. So ist der Effekt bei Cisplatin (Pietras et al., 1994), Carboplatin (Pegram et al., 1999), und Docetaxel (Konecny et al., 1999) synergistisch, wohingegen Doxorubicin, Paclitaxel, Methotrexat und Cyclophosphamid (Pietras et al., 1999 und Pietras et al., 1998 und Baselga et al., 1998) sich additiv zu Trastuzumab verhalten.

Jedoch muss man sich dessen gewahr sein, dass eine Kombinationstherapie ebenso zu additiven oder synergistischen toxischen Effekten führen kann. So weisen verschiedene Studien darauf hin, dass man bei einer parallelen Cyclophosphamid- oder auch Trastuzumabgabe die kumulative Maximaldosis der Anthrazykline reduzieren sollte (Sessa et al., 2004 und Seidman et al., 2002 und Gianni et al., 2001). Es werden auch Anthrazykline in pegylierter und liposomaler Ummantelung angewendet (z.B. Caelyx), welche sich als weniger kardiotoxisch erwiesen haben (O'Brien et al., 2004 und Berry et al., 1999 und Safra et al., 2000 und Wolff et al., 2010). Die pegylierten, mit einem liposomalen Mantel versehenen Anthrazykline werden spezifischer vom Tumorgewebe aufgenommen und verursachen dadurch geringere systemische Nebenwirkungen (Symon et al., 1999 und Vaage et al., 1992).

Es gibt viele Ansätze die sehr potenten antiproliferativen klassischen Chemotherapeutika zu modifizieren bzw. mit den zielgerichteten Therapien zu koppeln, um dadurch eine spezifischere synergistische Wirkung auf die Tumorzellen zu erreichen. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1 ist eine vielversprechende Substanz mit einem dualen Wirkmechanismus auf die Tumorzellen. Man kombiniert die effektive antitumoröse Aktivität von Trastuzumab mit dem hochwirksamen Zytostatikum DM1. Das Trastuzumab dient dem selektiven Angriff auf HER2-überexprimierende Tumorzellen und markiert diese zudem für die körpereigene Abwehr, während DM1 erst im Inneren der Tumorzelle aktiv wird. In der Studie EMILIA zeigt die Kombination gegenüber der Kombinationstherapie von Lapatinib und Capecitabine Vorteile im progressfreien Überleben und der objektiven Ansprechrates. In Folge der tumorspezifischen Wirkung kam es auch seltener zu unerwünschten Ereignissen unter Therapie (Verma et al., 2012).

Eine Metastasierung in das zentrale Nervensystem (ZNS) findet sich bei ca. 10-16 % aller Patientinnen mit fortgeschrittenem Stadium (Lin et al., 2004 und Miller et al., 2003). ZNS-Metastasen treten gehäuft bei langem Krankheitsverlauf und fortgeschrittener Erkrankung auf. In unserem Kollektiv traten ZNS-Metastasen bzw. ein Progress dieser bei etwa einem Drittel der Patientinnen auf und führten in 14 Fällen zu einem Abbruch bzw. Wechsel der Therapie. Dies deckt sich mit Beobachtungen anderer Autoren, welche bei zunehmender Überlebensdauer durch moderne Therapien vermehrt einen Anstieg der Inzidenz von ZNS-Metastasen verzeichnen (Leyland-Jones, 2009). Die Überexpression von HER2 gilt zudem als Risikofaktor für ZNS-Metastasen (Arslan et al., 2003 und Gabos et al., 2006 und Hicks et al., 2006).

Trastuzumab zeigt aufgrund seiner relativ großen Molekülgröße eine schlechte Durchgängigkeit durch die Blut-Hirn-Schranke. Obwohl eine Trastuzumabtherapie auch bei Patientinnen mit ZNS-Metastasen das Überleben verlängert, schreibt man diesen Effekt vorwiegend den extrakraniellen Wirkungen zu. In Experimenten konnte gezeigt werden, dass die

Trastuzumabkonzentration im Liquor ca. 420-fach gegenüber der im Serum verringert ist (Stemmler et al., 2007). Es gibt daher Bestrebungen anhand von Medikamenten z.B. Phosphodiesterasehemmern (Hu et al., 2010) oder durch interventionelle Maßnahmen, z.B. mit Ultraschall (Park et al., 2012 und Kinoshita et al., 2006) die Blut-Hirn-Schranke durchlässiger für therapeutische Substanzen zu machen. Zudem konnte gezeigt werden, dass nach einer Hirnradiation die Konzentration von Trastuzumab im Liquor erhöht ist (Stemmler et al., 2007 und Pestalozzi, 2000). Die intrathekale Applikation von Trastuzumab zeigte gute Ergebnisse, ist jedoch mit vielen Risiken verbunden und sehr aufwendig (Braen et al., 2010). Auch eine Modifikation von Trastuzumab bzw. Ankopplung an andere Stoffe wird erprobt, um eine erhöhte Penetration der Substanz in das ZNS zu erreichen. Zudem ist die Forschung weiterhin bemüht neue ZNS-gängige anti-HER2-Medikamente zu entwickeln, um auch den in das ZNS metastasierten HER2-positiven Brustkrebs effektiv behandeln zu können.

Lapatinib ist ein TKI der Gruppe der „small molecules“. Diese Gruppe niedermolekularer Verbindungen ist aufgrund ihrer geringen Molekülmasse (bis zu 800 Dalton) in der Lage, in Zellen einzudringen und dort auf Signalmoleküle modifizierend Einfluss zu nehmen. Lapatinib zeigt eine gute Penetration durch die Blut-Hirn-Schranke und ist ein potentieller Kandidat für Patientinnen mit Hirnmetastasen bei HER2-positivem Brustkrebs (Smith et al., 2008).

Während es in der Monotherapie relativ schwach wirksam ist, konnte für die Kombination mit dem Zytostatikum Capecitabine eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von Patientinnen mit ZNS-Metastasen gezeigt werden (Cameron et al., 2009 und Metro et al., 2011).

Trastuzumab wird bei progredienter Erkrankung im Gegensatz zur endokrinen oder Chemotherapie nicht abgesetzt. Dieses Therapieprinzip wird als „treatment beyond progression“ (TBP) bezeichnet und beruht auf präklinischen Studien, welche zeigen konnten, dass durch Trastuzumab klassische Chemotherapeutika eine erhöhte Wirksamkeit zeigten. Dies wird mitunter auf eine Inhibierung der DNA-Reparaturmechanismen der Tumorzellen zurückgeführt,

sodass die durch Chemotherapeutika bedingten DNA-Schäden die Tumorzellen effektiver schwächen und zerstören können. Außerdem geht man davon aus, dass die Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) bei Progress der Erkrankung weiterhin eine antiproliferative Wirkung einer anti-HER2 gerichteten Therapie bewirkt (Albrecht, 2010 und Fountzilias et al., 2003 und Pietras et al., 1998). Auch klinische Beobachtungen zeigen, dass der metastasierte Brustkrebs auch nach stattgehabtem Progress unter Trastuzumab nicht refraktär auf eine Trastuzumab bzw. eine Trastuzumab-enthaltende Kombinationstherapie ist. Unter kontinuierlicher Trastuzumabtherapie erhöht sich die Ansprechrate für die entsprechend neu eingesetzten Chemotherapeutika und das Gesamtüberleben. Zudem schreitet die Erkrankung langsamer voran (Extra et al., 2010 und Minckwitz et al., 2009 und Bartsch et al., 2006 und Stemmler et al., 2005 und Tripathy et al., 2004 und von Gelmon et al., 2004). In unserem Patientenkollektiv waren ausgewählte Patientinnen, welche Trastuzumab über mehrere Jahre bis hin zu fast 9 Jahren erhielten. Diese Patientinnen wiesen unter Trastuzumab oftmals eine jahrelange stabile Erkrankung auf. Hier kann von einer Art „Chronifizierung“ der Brustkrebs-erkrankung unter Trastuzumab gesprochen werden.

Ab 2013 wird die neue subcutane (s.c.) Darreichungsform von Trastuzumab für die Behandlung des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs zugelassen. Bislang erfolgte standardmäßig die Trastuzumab-Therapie in 3-wöchentlichen Intervallen. Dies stellt für die Patientinnen eine hohe zeitliche Belastung dar und somit eine Verringerung der Lebensqualität. Zudem benötigt man für die regelmäßige intravenöse (i.v.) Applikation jedes Mal einen peripheren Venenkatheter (PVK) oder man verwendet ein bereits vorhandenes Portsystem. Sowohl ein PVK als auch ein Portsystem stellen einen Fremdkörper dar, der das umliegende Gewebe reizen kann und zudem mit einem erhöhten Infektions- und Entzündungsrisiko verbunden ist. Die regelmäßigen Infusionen sind zeitaufwendig. Im Gegensatz zu der i.v. Applikation, benötigt die s.c. Gabe lediglich 5 min. Zudem kann man eine Fixdosis applizieren und die Dosis muss

nicht mehr gewichtsadaptiert angepasst werden. Die Phase-III-Studie HannaH zeigte, dass die s.c. gegenüber der i.v. Applikation keine erhöhten Risiken hinsichtlich Sicherheit und eine äquivalente klinische Wirksamkeit hat (Ismael et al., 2012). Aufgrund der erleichterten Therapie ist mit einer erhöhten Compliance der Patientinnen zu rechnen.

Die Lebensqualität der Patientinnen ist durch die Trastuzumabtherapie in der Regel nicht eingeschränkt. Studien konnten zeigen, dass im Falle eines Ansprechens auf eine Kombinationstherapie die Lebensqualität erhöht wird (Vogel et al., 2002). Das ist äußerst vorteilhaft, da im Falle einer Trastuzumabtherapie die erhöhte Ansprechrate nicht mit einer Einschränkung der Lebensqualität „erkauft“ werden muss. Besonders unter Berücksichtigung der multipel vortherapierten palliativen Patientinnen ist es wichtig, dass mit Trastuzumab eine gute objektive Wirksamkeit bei geringen Nebenwirkungen zur Verfügung steht (Osoba et al., 2002 und Cobleigh et al., 1999).

Die Nutzen-Risiko-Relation von Trastuzumab ist als deutlich positiv einzustufen. Jedoch sind bislang wenige Studien in der Literatur beschrieben, die die Relevanz asymptomatischer LVEF-Abfälle untersucht haben. Unsere Untersuchung zeigt, dass sich auch nach längerem follow-up die Fälle von asymptomatischem LVEF-Abfall nicht verschlechtern.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit ist das Studiendesign limitiert. Die Primärdaten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits erhoben. Zudem ist die Patientenzahl mit 72 Fällen relativ gering und es war auch nicht bei allen Patientinnen ein Langzeit-follow-up möglich, da 8 von 72 Patientinnen an einem externen Zentrum weiterbehandelt werden/wurden.

5 Zusammenfassung

Trastuzumab ist seit August 2000 in Deutschland zur Behandlung des HER-2-positiven Mammakarzinoms zugelassen und stellt im Hinblick auf diese Subgruppe der Mammakarzinome einen Meilenstein in der Behandlung dar.

Die Untersuchung des 72 Patientinnen umfassenden Kollektivs zeigte, dass Trastuzumab nicht nur in den klinischen Zulassungsstudien, sondern auch in der Langzeitanwendung (durchschnittliche Therapiedauer 1086 d) eine gute Verträglichkeit mit positiv zu bewertender Nutzen-Risiko-Abwägung hat. Die selten beobachteten Nebenwirkungen waren vordergründig ein asymptomatischer Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (n = 6 Patientinnen) und eine zumeist passagere Unverträglichkeitsreaktion bei Applikation des Medikaments (n = 9 Patientinnen). Sofern LVEF-Abfälle auftraten, waren diese unter Therapie meistens asymptomatisch und im Langzeitverlauf reversibel.

Insbesondere im Hinblick auf die multipel vortherafierten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und palliativer Therapiesituation zeigt Trastuzumab eine gute Wirksamkeit ohne wesentliche Einschränkung der Lebensqualität. Trastuzumab kann mit vielen Kombinationspartnern gemeinsam verabreicht werden, ohne hierbei die Rate der Nebenwirkungen signifikant zu steigern.

In vielen Fällen konnte eine Art „Chronifizierung“ der Brustkrebserkrankung unter einer Trastuzumablangzeittherapie beobachtet werden.

Limitierender Faktor einer HER2-zielgerichteten Therapie mit Trastuzumab war oftmals eine ZNS-Metastasierung oder der Progress einer solchen (n = 14 Patientinnen). Ein Schwerpunkt zukünftiger Forschungsbemühungen sollte daher die Entwicklung ZNS-gängiger HER2-zielgerichteter Therapien sein.

6 Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AR	Amphiregulin
β-cell	Betacellulin
BET	brusterhaltende Therapie
BMI	body mass index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CT	Computertomographie
cTnI	kardiales Troponin I
d	Tage
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
ELISA	Enzym-linked Immunosorbent Assay
ER	Östrogen-Rezeptor
FDG	Fluordesoxyglukose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GnRH	Gonadotropin Releasing-Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (human epidermal growth factor receptor 2)
HB-EGF	Heparin bindender epidermaler Wachstumsfaktor
HIF	Hypoxie induzierte Faktoren
ICH	Immunhistochemie
IDC	invasiv duktales Karzinom

ILC	invasiv lobuläres Karzinom
i.v.	intravenös
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Metastasierung
MAP	Mitogen aktiviertes Protein
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MRT	Magnetresonanztomographie
MUGA	multi gated Akquisition scan
N	Lymphknotenbefall bzw. -status
n	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network.
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NIH	National Institute of Health
NRGs	Neureguline
PAI 1	Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ1
pCR	histopathologische Komplettremission
PET	Positronen Emissions Tomographie
PI3K/Akt.	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PR	Progesteron-Rezeptor
PVK	peripherer Venenkatheter
RNA	Ribonukleinsäure
RKI	Robert Koch Institut
s.c.	subcutan
T	Tumordurchmesser
Tab.	Tabelle
TBP	treatment beyond progression
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TGF-α	transforming-growth-factor - α (TGF- α)
UFK	Universitätsfrauenklinik
UICC	Union internationale contre le cancer

uPA Urokinase-Plasminogenaktivator
VEGF vaskular endothelial growth factor
VEGFR vascular endothelial growth factor - Rezeptor
z.B. zum Beispiel

6.2 Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1: Risikofaktoren für Brustkrebs.....</u>	6
<u>Tabelle 2: Prognostische Faktoren bei Brustkrebs nach AGO, 2011.....</u>	7
<u>Tabelle 3: Prädiktive Faktoren bei Brustkrebs nach AGO, 2011.....</u>	8
<u>Tabelle 4: Grading (Elston und Ellis, 1991).....</u>	10
<u>Tabelle 5: IRS und HR Status des Tumors.....</u>	12
<u>Tabelle 6: (Chemo-)endokrine Therapie prämenopausaler Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom nach AGO, 2012.....</u>	31
<u>Tabelle 7: Dauer einer antiendokrinen Therapie bei prämenopausalen Frauen in der Adjuvanz bei Mammakarzinom nach AGO, 2012.....</u>	31
<u>Tabelle 8: Antiendokrine Therapie und Dauer bei postmenopausalen Frauen nach AGO,2012.....</u>	31
<u>Tabelle 9: Zielgerichtete Therapie bei HER2-positivem Mammakarzinom nach AGO, 2013.....</u>	33
<u>Tabelle 10: Palliative Chemotherapeutika in der Erstlinienbehandlung nach AGO, 2013.....</u>	36
<u>Tabelle 11: Palliative Chemotherapeutika nach Anthrazyklinvorbehandlung nach AGO, 2012.....</u>	36

<u>Tabelle 12: Palliative Chemotherapeutika nach Taxan- und Anthrazyklinvorbehandlung nach AGO, 2012.....</u>	36
<u>Tabelle 13: Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom, AGO 2012.....</u>	37
<u>Tabelle 14: Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom, AGO 2012.....</u>	38
<u>Lapatinib für schwer vorbehandelte Patientinnen.....</u>	38
<u>Tabelle 15: Kombinationstherapien mit Trastuzumab beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom nach AGO, 2012.....</u>	39
<u>Tabelle 16: Erfasste Parameter mit Quelle der Daten und Art der Variable</u>	44
<u>Tabelle 17: Kriterien zur Bewertung von Herzinsuffizienz unter Trastuzumabtherapie (in Anlehnung an Cardinale et al. 2010 und Mackey et al., 2008 und Piotrowski et al., 2011).....</u>	45
<u>Tabelle 18: Klinisch pathologische Daten des Patientinnenkollektivs bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms.....</u>	49
<u>Tabelle 19: Einstiegsposition von Trastuzumab in der Therapie.....</u>	51
<u>Tabelle 20: Status der Trastuzumabtherapie.....</u>	51
<u>Tabelle 21: Ursache für das Ende der Trastuzumabtherapie.....</u>	52
<u>Tabelle 22: Anzahl und Ursache der Pausierung der Trastuzumabtherapie.....</u>	53
<u>Tabelle 23: Lokalisation des Mammakarzinomprogresses unter Trastuzumabth.....</u>	54
<u>Tabelle 24: Prädisponierende Risikofaktoren für Herzinsuffizienz.....</u>	55

<u>Tabelle 25: LVEF-Abfall unter Therapie, Vergleich Beginn vs. Trastuzumabtherapieende.....</u>	55
---	-----------

<u>Tabelle 26: Diastolische Relaxationsstörung unter Trastuzumabtherapie.</u>	56
--	-----------

<u>Tabelle 27: Allergische Reaktion/Schüttelfrost bei/nach Trastuzumabinfusion.....</u>	56
--	-----------

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des HER-Rezeptors (modifiziert nach Schaller (2002)).....	14
--	-----------

Abbildung 2: Ansatzpunkte der anti-HER2-gerichteten Therapie (modifiziert nach Capelan et al., 2012).....	20
--	-----------

Abbildung 3: HER-Rezeptor abhängige Signalkaskaden bei Tumorgenese und Protektion der Kardiomyozyten (modifiziert nach Lenihan et al., 2011)	25
---	-----------

Abbildung 4: Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektivs.....	47
--	-----------

Abbildung 5: Dauer der Trastuzumabtherapie nach Gruppen.....	50
---	-----------

6.4 Literaturverzeichnis

A. Goldhirsch et al. (2007): Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007.

Albrecht, Huguette (2010): Trastuzumab (Herceptin®): overcoming resistance in HER2-overexpressing breast cancer models. In: *Immunotherapy* 2 (6), S. 795–798.

Alonso Gordo, Teresa; García-Sáenz, José Ángel; Rodríguez Moreno, Juan Francisco; Hernández Pérez, Francisco José; Díaz-Rubio, Eduardo (2011): Is trastuzumab-induced cardiotoxicity involved in onco-cardiology outcome? In: *Clin Transl Oncol* 13 (7), S. 451–459.

Alroy, I.; Yarden, Y. (1997): The ErbB signaling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. In: *FEBS Lett.* 410 (1), S. 83–86.

Amar, Surabhi; Roy, Vivek; Perez, Edith A. (2009): Treatment of metastatic breast cancer: looking towards the future. In: *Breast Cancer Res. Treat* 114 (3), S. 413–422.

Armstrong, K.; Eisen, A.; Weber, B. (2000): Assessing the risk of breast cancer. In: *N. Engl. J. Med.* 342 (8), S. 564–571.

Arslan, Cagatay; Dizdar, Omer; Altundag, Kadri (2010): Systemic treatment in breast-cancer patients with brain metastasis. In: *Expert Opin Pharmacother* 11 (7), S. 1089–1100.

Azim, Hamdy A.; Azim, Hatem A. (2012): Systemic treatment of brain metastases in HER2-positive breast cancer: current status and future directions. In: *Future Oncol* 8 (2), S. 135–144.

Bafaloukos, D. (2005): Neo-adjuvant therapy in breast cancer. In: *Ann. Oncol.* 16 Suppl 2, S. ii174-81.

Bartsch, Rupert; Wenzel, Catharina; Hussian, Dagmar; Pluschnig, Ursula; Sevelde, Ursula; Koestler, Wolfgang et al. (2006): Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: an observational study. In: *BMC Cancer* 6, S. 63.

Baselga, José; Carbonell, Xavier; Castañeda-Soto, Noel-Jaime; Clemens, Michael; Green, Michael; Harvey, Vernon et al. (2005): Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. In: *J. Clin. Oncol.* 23 (10), S. 2162–2171.

Baselga, José; Gelmon, Karen A.; Verma, Shailendra; Wardley, Andrew; Conte, Pierfranco; Miles, David et al. (2010): Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. In: *J. Clin. Oncol.* 28 (7), S. 1138–1144.

Baselga, José; Swain, Sandra M. (2009): Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. In: *Nat. Rev. Cancer* 9 (7), S. 463–475.

Bear, Harry D.; Anderson, Stewart; Smith, Roy E.; Geyer, Charles E.; Mamounas, Eleftherios P.; Fisher, Bernard et al. (2006): Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. In: *J. Clin. Oncol.* 24 (13), S. 2019–2027.

Becker, Sven; Becker-Pergola, Graziella; Wallwiener, Diethelm; Solomayer, Erich-Franz; Fehm, Tanja (2006): Detection of cytokeratin-positive cells in the bone marrow of breast cancer patients undergoing adjuvant therapy. In: *Breast Cancer Res. Treat.* 97 (1), S. 91–96.

Bell, Richard (2002): What can we learn from Herceptin trials in metastatic breast cancer? In: *Oncology* 63 Suppl 1, S. 39–46.

Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial (2001). In: *J. Clin. Oncol.* 19 (3), S. 602–611.

Berry, G.; Billingham, M.; Alderman, E.; Richardson, P.; Torti, F.; Lum, B. et al. (1998): The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardiotoxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin. In: *Ann. Oncol.* 9 (7), S. 711–716.

Bharadwaj, Rajnish; Yu, Hongtao (2004): The spindle checkpoint, aneuploidy, and cancer. In: *Oncogene* 23 (11), S. 2016–2027.

Binaschi, M.; Farinosi, R.; Borgnetto, M. E.; Capranico, G. (2000): In vivo site specificity and human isoenzyme selectivity of two topoisomerase II-poisoning anthracyclines. In: *Cancer Res.* 60 (14), S. 3770–3776.

Boccardo, F.; Rubagotti, A.; Perrotta, A.; Amoroso, D.; Balestrero, M.; Matteis, A. de et al. (1994): Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. In: *Ann. Oncol.* 5 (4), S. 337–342.

Bozovic-Spasojevic, Ivana; Azim, Hatem A.; Paesmans, Marianne; Suter, Thomas; Piccart, Martine J.; Azambuja, Evandro de (2011): Neoadjuvant anthracycline and trastuzumab for breast cancer: is concurrent treatment safe? In: *Lancet Oncol.* 12 (3), S. 209–211.

Braun, S.; Cevatli, B. S.; Assemi, C.; Janni, W.; Kentenich, C. R.; Schindlbeck, C. et al. (2001): Comparative analysis of micrometastasis to the bone marrow and lymph nodes of node-negative breast cancer patients receiving no adjuvant therapy. In: *J. Clin. Oncol.* 19 (5), S. 1468–1475.

Braun, Stephan; Vogl, Florian D.; Naume, Bjørn; Janni, Wolfgang; Osborne, Michael P.; Coombes, R. Charles et al. (2005): A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. In: *N. Engl. J. Med.* 353 (8), S. 793–802.

Brito, R. A.; Valero, V.; Buzdar, A. U.; Booser, D. J.; Ames, F.; Strom, E. et al. (2001): Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. In: *J. Clin. Oncol.* 19 (3), S. 628–633.

Brufsky, Adam M.; Hurvitz, Sara; Perez, Edith; Swamy, Raji; Valero, Vicente; O'Neill, Vincent; Rugo, Hope S. (2011): RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy for Second-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 29 (32), S. 4286–4293.

Buzdar, Aman U.; Ibrahim, Nuha K.; Francis, Deborah; Booser, Daniel J.; Thomas, Eva S.; Theriault, Richard L. et al. (2005): Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 23 (16), S. 3676–3685.

Camenisch, Todd D.; Schroeder, Joyce A.; Bradley, Judy; Klewer, Scott E.; McDonald, John A. (2002): Heart-valve mesenchyme formation is dependent on hyaluronan-augmented activation of ErbB2-ErbB3 receptors. In: *Nat. Med.* 8 (8), S. 850–855.

Cameron, David; Casey, Michelle; Press, Michael; Lindquist, Deborah; Pienkowski, Tadeusz; Romieu, C. Gilles et al. (2008): A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. In: *Breast Cancer Res. Treat.* 112 (3), S. 533–543.

Capelan, M.; Pugliano, L.; Azambuja, E. de; Bozovic, I.; Saini, K. S.; Sotiriou, C. et al. (2012): Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. In: *Ann. Oncol.*

Cardinale, Daniela; Colombo, Alessandro; Sandri, Maria T.; Lamantia, Giuseppina; Colombo, Nicola; Civelli, Maurizio et al. (2006): Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. In: *Circulation* 114 (23), S. 2474–2481.

Cardinale, Daniela; Colombo, Alessandro; Lamantia, Giuseppina; Colombo, Nicola; Civelli, Maurizio; Giacomi, Gaia de et al. (2010): Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 55 (3), S. 213–220.

- Cardinale, Daniela; Colombo, Alessandro; Torrasi, Rosalba; Sandri, Maria T.; Civelli, Maurizio; Salvatici, Michela et al. (2010): Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. In: *J. Clin. Oncol.* 28 (25), S. 3910–3916.
- Cardinale, D.; Sandri, M. T.; Martinoni, A.; Tricca, A.; Civelli, M.; Lamantia, G. et al. (2000): Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 36 (2), S. 517–522.
- Carter, P.; Presta, L.; Gorman, C. M.; Ridgway, J. B.; Henner, D.; Wong, W. L. et al. (1992): Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89 (10), S. 4285–4289.
- Castel, Marion; Despas, Fabien; Modesto, Anouchka; Gales, Céline; Honton, Benjamin; Galinier, Michel et al. (2013): Effets indésirables cardiaques des chimiothérapies. In: *Presse Med* 42 (1), S. 26–39.
- Chan, A.; Martin, M.; Untch, M.; Gil, M. G.; Guillem-Porta, V.; Wojtukiewicz, M. et al. (2006): Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. In: *Br. J. Cancer* 95 (7), S. 788–793.
- Chen, Ming Hui; Kerkelä, Risto; Force, Thomas (2008): Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. In: *Circulation* 118 (1), S. 84–95.
- Chen, P. L.; Sellers, T. A.; Rich, S. S.; Potter, J. D.; Folsom, A. R. (1994): Examination of the effect of nongenetic risk factors on the familial risk of breast cancer among relatives of postmenopausal breast cancer patients. In: *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 3 (7), S. 549–555.
- Chien, Kenneth R. (2006): Herceptin and the heart--a molecular modifier of cardiac failure. In: *N. Engl. J. Med.* 354 (8), S. 789–790.
- Choritz, Harald; Büsche, Guntram; Kreipe, Hans (2011): Quality assessment of HER2 testing by monitoring of positivity rates. In: *Virchows Arch.* 459 (3), S. 283–289.
- Chrapusta, Stanisław J.; Giermek, Jerzy; Pieńkowski, Tadeusz (2004): Long-term survival in primary breast cancer: correlation with estrogen and progesterone receptor assay results and adjuvant tamoxifen therapy. In: *Med. Sci. Monit.* 10 (10), S. CR577-86.
- Chu, Tammy F.; Rupnick, Maria A.; Kerkela, Risto; Dallabrida, Susan M.; Zurakowski, David; Nguyen, Lisa et al. (2007): Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. In: *Lancet* 370 (9604), S. 2011–2019.
- Citron, Marc L.; Berry, Donald A.; Cirrincione, Constance; Hudis, Clifford; Winer, Eric P.; Gradishar, William J. et al. (2003): Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia

Group B Trial 9741. In: *J. Clin. Oncol.* 21 (8), S. 1431–1439.

Clarke, M.; Collins, R.; Darby, S.; Davies, C.; Elphinstone, P.; Evans, E. et al. (2005): 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. In: *Lancet* 366 (9503), S. 2087–2106.

Clemens, Michael; Eidtmann, Holger; Nitz, Ulrike; Niederle, Norbert; Du Bois, Andreas; Grischke, Eva-Maria et al. (2010): Trastuzumab single-drug therapy after failure of cytotoxic treatment for metastatic breast cancer. In: *Onkologie* 33 (8-9), S. 425–430.

Clementi, Maria Elisabetta; Giardina, Bruno; Di Stasio, Enrico; Mordente, Alvaro; Misiti, Francesco (2003): Doxorubicin-derived metabolites induce release of cytochrome C and inhibition of respiration on cardiac isolated mitochondria. In: *Anticancer Res.* 23 (3B), S. 2445–2450.

Cobleigh, M. A.; Vogel, C. L.; Tripathy, D.; Robert, N. J.; Scholl, S.; Fehrenbacher, L. et al. (1999): 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. In: *J. Clin. Oncol.* 17 (9), S. 2639–2648.

Criscitello, Carmen; Metzger-Filho, Otto; Saini, Kamal S.; Castro, Gilberto de; Diaz, Marie; La Gerche, André et al. (2012): Targeted therapies in breast cancer: are heart and vessels also being targeted? In: *Breast Cancer Res.* 14 (3), S. 209.

Criteria of adverse drug events.

Dang, C. V.; Semenza, G. L. (1999): Oncogenic alterations of metabolism. In: *Trends Biochem. Sci.* 24 (2), S. 68–72.

Davies, C.; Godwin, J.; Gray, R.; Clarke, M.; Cutter, D.; Darby, S. et al. (2011): Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. In: *Lancet* 378 (9793), S. 771–784.

Dendukuri, Nandini; Khetani, Karim; Mclsaac, Michelle; Brophy, James (2007): Testing for HER2-positive breast cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis. In: *CMAJ* 176 (10), S. 1429–1434.

Die Primärbehandlung des frühen, operablen Mammakarzinoms.

Doroshov, J. H.; Locker, G. Y.; Myers, C. E. (1980): Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: alterations produced by doxorubicin. In: *J. Clin. Invest.* 65 (1), S. 128–135.

Duffy, Michael J. (2005): Predictive markers in breast and other cancers: a review. In: *Clin. Chem.* 51 (3), S. 494–503.

Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials (2005). In: *Lancet* 365 (9472), S. 1687–1717.

Elledge RM, Fuqua S. A.: Estrogen and progesterone receptors. In: Harris JR, editor. In: *Disease of the breast, volume2* 2000, S. 471–488.

Eremina, Vera; Jefferson, J. Ashley; Kowalewska, Jolanta; Hochster, Howard; Haas, Mark; Weisstuch, Joseph et al. (2008): VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. In: *N. Engl. J. Med.* 358 (11), S. 1129–1136.

Extra, Jean-Marc; Antoine, Eric C.; Vincent-Salomon, Anne; Delozier, Thierry; Kerbrat, Pierre; Bethune-Volters, Anne et al. (2010): Efficacy of trastuzumab in routine clinical practice and after progression for metastatic breast cancer patients: the observational Hermine study. In: *Oncologist* 15 (8), S. 799–809.

Falls, Douglas L. (2003): Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies. In: *Exp. Cell Res.* 284 (1), S. 14–30.

Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2000). In: *Lancet* 355 (9217), S. 1757–1770.

Feldman, A. M.; Lorell, B. H.; Reis, S. E. (2000): Trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer. Anticancer therapy versus cardiotoxicity. In: *Circulation* 102 (3), S. 272–274.

Ferguson, T.; Wilcken, N.; Vagg, R.; Ghersi, D.; Nowak, A. K. (2007): Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. In: *Cochrane Database Syst Rev* (4), S. CD004421.

Fiedrichs, Mundhenke (2011): Prognostische und prädiktive Faktoren bei Brustkrebs. Hg. v. 2006 in der Zur 6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission MAMMA. Aktuelle Empfehlungen Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome der Kommission MAMMA AGO e.V.

Fisher, Bernard; Anderson, Stewart; Bryant, John; Margolese, Richard G.; Deutsch, Melvin; Fisher, Edwin R. et al. (2002): Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. In: *N. Engl. J. Med.* 347 (16), S. 1233–1241.

Folkman, J. (1971): Tumor angiogenesis: therapeutic implications. In: *N. Engl. J. Med.* 285 (21), S. 1182–1186.

Fossati, R.; Confalonieri, C.; Torri, V.; Ghislandi, E.; Penna, A.; Pistotti, V. et al. (1998): Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. In: *J. Clin. Oncol.* 16 (10), S. 3439–3460.

Fountzilas, George; Razis, Evangelia; Tsavdaridis, Dimitrios; Karina, Maria; Labropoulos, Stefanos; Christodoulou, Christos et al. (2003): Continuation of

trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the hellenic cooperative oncology group. In: *Clin. Breast Cancer* 4 (2), S. 120–125.

French, Kevin J.; Coatney, Robert W.; Renninger, Jon P.; Hu, Catherine X.; Gales, Tracy L.; Zhao, Shufang et al. (2010): Differences in effects on myocardium and mitochondria by angiogenic inhibitors suggest separate mechanisms of cardiotoxicity. In: *Toxicol Pathol* 38 (5), S. 691–702.

Gabos, Zsolt; Sinha, Richie; Hanson, John; Chauhan, Nitin; Hugh, Judith; Mackey, John R.; Abdulkarim, Bassam (2006): Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 24 (36), S. 5658–5663.

Gelmon, Karen A.; Mackey, John; Verma, Shailendra; Gertler, Stan Z.; Bangemann, Nicholas; Klimo, Paul et al. (2004): Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. In: *Clin. Breast Cancer* 5 (1), S. 52-8; discussion 59-62.

Gennari, Alessandra; Sormani, Maria Pia; Pronzato, Paolo; Puntoni, Matteo; Colozza, Mariantonietta; Pfeffer, Ulrich; Bruzzi, Paolo (2008): HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 100 (1), S. 14–20.

Geyer, Charles E.; Forster, John; Lindquist, Deborah; Chan, Stephen; Romieu, C. Gilles; Pienkowski, Tadeusz et al. (2006): Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. In: *N. Engl. J. Med.* 355 (26), S. 2733–2743.

Ghofrani, Hossein A.; Seeger, Werner; Grimminger, Friedrich (2005): Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. In: *N. Engl. J. Med.* 353 (13), S. 1412–1413.

Gianni, L.; Dombernowsky, P.; Sledge, G.; Martin, M.; Amadori, D.; Arbuuck, S. G. et al. (2001): Cardiac function following combination therapy with paclitaxel and doxorubicin: an analysis of 657 women with advanced breast cancer. In: *Ann. Oncol.* 12 (8), S. 1067–1073.

Gianni, Luca; Herman, Eugene H.; Lipshultz, Steven E.; Minotti, Giorgio; Sarvazyan, Narine; Sawyer, Douglas B. (2008): Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. In: *J. Clin. Oncol.* 26 (22), S. 3777–3784.

Gianni, Luca; Pienkowski, Tadeusz; Im, Young-Hyuck; Roman, Laslo; Tseng, Ling-Ming; Liu, Mei-Ching et al. (2012): Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. In: *Lancet Oncol.* 13 (1), S. 25–32.

- Graham, J. D.; Roman, S. D.; McGowan, E.; Sutherland, R. L.; Clarke, C. L. (1995): Preferential stimulation of human progesterone receptor B expression by estrogen in T-47D human breast cancer cells. In: *J. Biol. Chem.* 270 (51), S. 30693–30700.
- Gray, Robert; Bhattacharya, Suman; Bowden, Christopher; Miller, Kathy; Comis, Robert L. (2009): Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. In: *J. Clin. Oncol* 27 (30), S. 4966–4972.
- Gschwind, Andreas; Fischer, Oliver M.; Ullrich, Axel (2004): The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. In: *Nat. Rev. Cancer* 4 (5), S. 361–370.
- Guarneri, Valentina; Lenihan, Daniel J.; Valero, Vicente; Durand, Jean-Bernard; Broglio, Kristine; Hess, Kenneth R. et al. (2006): Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. In: *J. Clin. Oncol.* 24 (25), S. 4107–4115.
- Guillemin, K.; Krasnow, M. A. (1997): The hypoxic response: huffing and HIFing. In: *Cell* 89 (1), S. 9–12.
- Harris, Lyndsay; Fritsche, Herbert; Mennel, Robert; Norton, Larry; Ravdin, Peter; Taube, Sheila et al. (2007): American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 25 (33), S. 5287–5312.
- Hasinoff, Brian B.; Patel, Daywin (2010): The lack of target specificity of small molecule anticancer kinase inhibitors is correlated with their ability to damage myocytes in vitro. In: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 249 (2), S. 132–139.
- Henderson, I. Craig; Berry, Donald A.; Demetri, George D.; Cirincione, Constance T.; Goldstein, Lori J.; Martino, Silvana et al. (2003): Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 21 (6), S. 976–983.
- HER2-positives Mammakarzinom Neue Wege in der 1st- und 2nd-Line-Therapie im metastasierten Stadium (2012).
- Hicks, David G.; Short, Sarah M.; Prescott, Nichole L.; Tarr, Shannon M.; Coleman, Kara A.; Yoder, Brian J. et al. (2006): Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. In: *Am. J. Surg. Pathol.* 30 (9), S. 1097–1104.
- Hoff, D. D. von; Layard, M. W.; Basa, P.; Davis, H. L.; Hoff, A. L. von; Rozenzweig, M.; Muggia, F. M. (1979): Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. In: *Ann. Intern. Med.* 91 (5), S. 710–717.
- Holmes, Katherine; Roberts, Owain LI; Thomas, Angharad M.; Cross, Michael J. (2007): Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function,

intracellular signalling and therapeutic inhibition. In: *Cell. Signal.* 19 (10), S. 2003–2012.

Honrado et al.: The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications.

Hornberger, John; Cosler, Leon E.; Lyman, Gary H. (2005): Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. In: *Am J Manag Care* 11 (5), S. 313–324.

Hoshijima, Masahiko; Chien, Kenneth R. (2002): Mixed signals in heart failure: cancer rules. In: *J. Clin. Invest.* 109 (7), S. 849–855.

Hu, Jinwei; Ljubimova, Julia Y.; Inoue, Satoshi; Konda, Bindu; Patil, Rameshwar; Ding, Hui et al. (2010): Phosphodiesterase type 5 inhibitors increase Herceptin transport and treatment efficacy in mouse metastatic brain tumor models. In: *PLoS ONE* 5 (4), S. e10108.

Hunter, D. J.; Spiegelman, D.; Adami, H. O.; Beeson, L.; van den Brandt, P. A.; Folsom, A. R. et al. (1996): Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer--a pooled analysis. In: *N. Engl. J. Med.* 334 (6), S. 356–361.

Hysing, Jan; Wist, Erik (2011): Cardiotoxic effects of trastuzumab. In: *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 131 (22), S. 2239–2241.

Ismael, Gustavo; Hegg, Roberto; Muehlbauer, Susanne; Heinzmann, Dominik; Lum, Bert; Kim, Sung-Bae et al. (2012): Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. In: *Lancet Oncol.* 13 (9), S. 869–878.

Izumi, Yotaro; Xu, Lei; Di Tomaso, Emmanuelle; Fukumura, Dai; Jain, Rakesh K. (2002): Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. In: *Nature* 416 (6878), S. 279–280.

Jakesz, Raimund; Greil, Richard; Gnant, Michael; Schmid, Marianne; Kwasny, Werner; Kubista, Ernst et al. (2007): Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 99 (24), S. 1845–1853.

Janni und Fersis (Hg.) (2012): AGO 2012 Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten.

Janni, Wolfgang; Rack, Brigitte; Schindlbeck, Christian; Strobl, Barbara; Rjosk, Dorothea; Braun, Stephan et al. (2005): The persistence of isolated tumor cells in bone marrow from patients with breast carcinoma predicts an increased risk for recurrence. In: *Cancer* 103 (5), S. 884–891.

Joensuu, H.; Gligorov, J. (2012): Adjuvant treatments for triple-negative breast cancers. In: *Ann. Oncol.* 23 Suppl 6, S. vi40-vi45.

Joensuu, Heikki; Kellokumpu-Lehtinen, Pirkko-Liisa; Bono, Petri; Alanko, Tuomo; Kataja, Vesa; Asola, Raija et al. (2006): Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. In: *N. Engl. J. Med.* 354 (8), S. 809–820.

Johnston, Stephen; Pippen, John; Pivot, Xavier; Lichinitser, Mikhail; Sadeghi, Saeed; Dieras, Veronique et al. (2009): Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 27 (33), S. 5538–5546.

Jones, A. L.; Barlow, M.; Barrett-Lee, P. J.; Canney, P. A.; Gilmour, I. M.; Robb, S. D. et al. (2009): Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. In: *Br. J. Cancer* 100 (5), S. 684–692.

Jordan, Mary Ann; Wilson, Leslie (2004): Microtubules as a target for anticancer drugs. In: *Nat. Rev. Cancer* 4 (4), S. 253–265.

Kang, Y. J.; Zhou, Z. X.; Wang, G. W.; Buridi, A.; Klein, J. B. (2000): Suppression by metallothionein of doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis through inhibition of p38 mitogen-activated protein kinases. In: *J. Biol. Chem.* 275 (18), S. 13690–13698.

Kaufman, Bella; Mackey, John R.; Clemens, Michael R.; Bapsy, Poonamalle P.; Vaid, Ashok; Wardley, Andrew et al. (2009): 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. In: *J. Clin. Oncol.* 27 (33), S. 5529–5537.

Keen, Judith Clancy; Davidson, Nancy E. (2003): The biology of breast carcinoma. In: *Cancer* 97 (3 Suppl), S. 825–833.

Keulenaer, Gilles W. de; Doggen, Kris; Lemmens, Katrien (2010): The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. In: *Circ. Res.* 106 (1), S. 35–46.

Kinoshita, Manabu; McDannold, Nathan; Jolesz, Ferenc A.; Hynynen, Kullervo (2006): Noninvasive localized delivery of Herceptin to the mouse brain by MRI-guided focused ultrasound-induced blood-brain barrier disruption. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103 (31), S. 11719–11723.

Kirsch, David G.; Ledezma, Carlos J.; Mathews, Christina S.; Bhan, Atul K.; Ancukiewicz, Marek; Hochberg, Fred H.; Loeffler, Jay S. (2005): Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. In: *J. Clin. Oncol.* 23 (9), S. 2114-6; author reply 2116-7.

Klapper, L. N.; Kirschbaum, M. H.; Sela, M.; Yarden, Y. (2000): Biochemical and clinical implications of the ErbB/HER signaling network of growth factor receptors. In: *Adv. Cancer Res.* 77, S. 25–79.

Koch, Moritz; Kienle, Peter; Kastrati, Dorejd; Antolovic, Dalibor; Schmidt, Jan; Herfarth, Christian et al. (2006): Prognostic impact of hematogenous tumor cell dissemination in patients with stage II colorectal cancer. In: *Int. J. Cancer* 118 (12), S. 3072–3077.

Konecny, Gottfried E.; Meng, Y. Gloria; Untch, Michael; Wang, He-Jing; Bauerfeind, Ingo; Epstein, Melinda et al. (2004): Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. In: *Clin. Cancer Res.* 10 (5), S. 1706–1716.

Krüger, W. H.; Jung, R.; Detlefsen, B.; Mumme, S.; Badbaran, A.; Brandner, J. et al. (2001): Interference of cytokeratin-20 and mammaglobin-reverse-transcriptase polymerase chain assays designed for the detection of disseminated cancer cells. In: *Med. Oncol.* 18 (1), S. 33–38.

Lampson, Lois A. (2011): Monoclonal antibodies in neuro-oncology: Getting past the blood-brain barrier. In: *MAbs* 3 (2), S. 153–160.

Lemmens, Katrien; Fransen, Paul; Sys, Stanislas U.; Brutsaert, Dirk L.; Keulenaer, Gilles W. de (2004): Neuregulin-1 induces a negative inotropic effect in cardiac muscle: role of nitric oxide synthase. In: *Circulation* 109 (3), S. 324–326.

Lenihan, D.; Suter, T.; Brammer, M.; Neate, C.; Ross, G.; Baselga, J. (2012): Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab. In: *Ann. Oncol.* 23 (3), S. 791–800.

Leyland-Jones, B. (2001): Maximizing the response to Herceptin therapy through optimal use and patient selection. In: *Anticancer Drugs* 12 Suppl 4, S. S11-7.

Leyland-Jones, Brian (2009): Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases. In: *J. Clin. Oncol.* 27 (31), S. 5278–5286.

Licata, S.; Saponiero, A.; Mordente, A.; Minotti, G. (2000): Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction. In: *Chem. Res. Toxicol.* 13 (5), S. 414–420.

Lim, Chee Chew; Zuppinger, Christian; Guo, Xinxin; Kuster, Gabriela M.; Helmes, Michiel; Eppenberger, Hans M. et al. (2004): Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. In: *J. Biol. Chem.* 279 (9), S. 8290–8299.

Lin, Nancy U.; Bellon, Jennifer R.; Winer, Eric P. (2004): CNS metastases in breast cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 22 (17), S. 3608–3617.

- Lipshultz, S. E.; Lipsitz, S. R.; Mone, S. M.; Goorin, A. M.; Sallan, S. E.; Sanders, S. P. et al. (1995): Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. In: *N. Engl. J. Med.* 332 (26), S. 1738–1743.
- Look, Maxime P.; van Putten, Wim L. J.; Duffy, Michael J.; Harbeck, Nadia; Christensen, Ib Jarle; Thomssen, Christoph et al. (2002): Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 94 (2), S. 116–128.
- Lyman, Gary H.; Giuliano, Armando E.; Somerfield, Mark R.; Benson, Al B.; Bodurka, Diane C.; Burstein, Harold J. et al. (2005): American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 23 (30), S. 7703–7720.
- Mackey, J. R.; Clemons, M.; Côté, M. A.; Delgado, D.; Dent, S.; Paterson, A. et al. (2008): Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. In: *Curr Oncol* 15 (1), S. 24–35.
- Mamounas, Eleftherios P.; Jeong, Jong-Hyeon; Wickerham, D. Lawrence; Smith, Roy E.; Ganz, Patricia A.; Land, Stephanie R. et al. (2008): Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. In: *J. Clin. Oncol.* 26 (12), S. 1965–1971.
- Marmé, D. (2001): Tumorangiogenese: Neue Ansätze zur Krebstherapie. In: *Onkologie* 24 Suppl 1, S. 1–5.
- Marson, L. P.; Kurian, K. M.; Miller, W. R.; Dixon, J. M. (2001): The effect of tamoxifen on breast tumour vascularity. In: *Breast Cancer Res. Treat.* 66 (1), S. 9–15.
- Marty, Michel; Cognetti, Francesco; Maraninchi, Dominique; Snyder, Ray; Mauriac, Louis; Tubiana-Hulin, Michèle et al. (2005): 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. In: *J. Clin. Oncol.* 23 (19), S. 4265–4274.
- Mehta, Ankit I.; Brufsky, Adam M.; Sampson, John H. (2012): Therapeutic approaches for HER2-positive brain metastases: Circumventing the blood-brain barrier. In: *Cancer treatment reviews*.
- Mellor, Howard R.; Bell, Alex R.; Valentin, Jean-Pierre; Roberts, Ruth R. A. (2011): Cardiotoxicity associated with targeting kinase pathways in cancer. In: *Toxicol. Sci.* 120 (1), S. 14–32.
- Metro, G.; Foglietta, J.; Russillo, M.; Stocchi, L.; Vidiri, A.; Giannarelli, D. et al. (2011): Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. In: *Ann. Oncol.* 22 (3), S. 625–630.

Miles, David W.; Chan, Arlene; Dirix, Luc Y.; Cortés, Javier; Pivot, Xavier; Tomczak, Piotr et al. (2010): Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 28 (20), S. 3239–3247.

Miller, Kathy; Wang, Molin; Gralow, Julie; Dickler, Maura; Cobleigh, Melody; Perez, Edith A. et al. (2007): Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. In: *N. Engl. J. Med.* 357 (26), S. 2666–2676.

Miller, K. D.; Weathers, T.; Haney, L. G.; Timmerman, R.; Dickler, M.; Shen, J.; Sledge, G. W. (2003): Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival. In: *Ann. Oncol.* 14 (7), S. 1072–1077.

Minckwitz, G. von; Blohmer, J-U; Raab, G.; Löhr, A.; Gerber, B.; Heinrich, G. et al. (2005): In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. In: *Ann. Oncol.* 16 (1), S. 56–63.

Minckwitz, Gunter von; Du Bois, Andreas; Schmidt, Marcus; Maass, Nicolai; Cufer, Tanja; Jongh, Felix E. de et al. (2009): Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. In: *J. Clin. Oncol.* 27 (12), S. 1999–2006.

Minckwitz, G. von; Eidtmann, H.; Loibl, S.; Blohmer, J-U; Costa, S-D; Fasching, P. A. et al. (2011): Integrating bevacizumab, everolimus, and lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimen for primary breast cancer. Safety results of the GeparQuinto trial. In: *Ann. Oncol.* 22 (2), S. 301–306.

Minckwitz, Gunter von; Eidtmann, Holger; Rezai, Mahdi; Fasching, Peter A.; Tesch, Hans; Eggemann, Holm et al. (2012): Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. In: *N. Engl. J. Med.* 366 (4), S. 299–309.

Minckwitz, Gunter von; Untch, Michael; Nüesch, Eveline; Loibl, Sibylle; Kaufmann, Manfred; Kümmel, Sherko et al. (2011): Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. In: *Breast Cancer Res. Treat.* 125 (1), S. 145–156.

Minotti, G.; Cairo, G.; Monti, E. (1999): Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? In: *FASEB J.* 13 (2), S. 199–212.

Minotti, Giorgio; Menna, Pierantonio; Salvatorelli, Emanuela; Cairo, Gaetano; Gianni, Luca (2004): Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. In: *Pharmacol. Rev.* 56 (2), S. 185–229.

Morales, D. E.; McGowan, K. A.; Grant, D. S.; Maheshwari, S.; Bhartiya, D.; Cid, M. C. et al. (1995): Estrogen promotes angiogenic activity in human

umbilical vein endothelial cells in vitro and in a murine model. In: *Circulation* 91 (3), S. 755–763.

Nissen, Steven E.; Wolski, Kathy (2007): Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. In: *N. Engl. J. Med.* 356 (24), S. 2457–2471.

O'Brien, M. E. R.; Wigler, N.; Inbar, M.; Rosso, R.; Grischke, E.; Santoro, A. et al. (2004): Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. In: *Ann. Oncol.* 15 (3), S. 440–449.

Okoshi, Katashi; Nakayama, Masaharu; Yan, Xinhua; Okoshi, Marina P.; Schuldt, Adam J. T.; Marchionni, Mark A.; Lorell, Beverly H. (2004): Neuregulins regulate cardiac parasympathetic activity: muscarinic modulation of beta-adrenergic activity in myocytes from mice with neuregulin-1 gene deletion. In: *Circulation* 110 (6), S. 713–717.

Olayioye, M. A. (2001): Update on HER-2 as a target for cancer therapy: intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members. In: *Breast Cancer Res.* 3 (6), S. 385–389.

Osoba, David; Slamon, Dennis J.; Burchmore, Michael; Murphy, Maureen (2002): Effects on quality of life of combined trastuzumab and chemotherapy in women with metastatic breast cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 20 (14), S. 3106–3113.

Ozcelik, Cemil; Erdmann, Bettina; Pilz, Bernhard; Wettschureck, Nina; Britsch, Stefan; Hübner, Norbert et al. (2002): Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 (13), S. 8880–8885.

Palmieri, Carlo; Jones, Alison (2012): The 2011 EBCTCG polychemotherapy overview. In: *Lancet* 379 (9814), S. 390–392.

Park, Eun-Joo; Zhang, Yong-Zhi; Vykhodtseva, Natalia; McDannold, Nathan (2012): Ultrasound-mediated blood-brain/blood-tumor barrier disruption improves outcomes with trastuzumab in a breast cancer brain metastasis model. In: *J Control Release* 163 (3), S. 277–284.

Pegram, M.; Hsu, S.; Lewis, G.; Pietras, R.; Beryt, M.; Sliwkowski, M. et al. (1999): Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. In: *Oncogene* 18 (13), S. 2241–2251.

Peng, Xuyang; Chen, Billy; Lim, Chee Chew; Sawyer, Douglas B. (2005): The cardiotoxicology of anthracycline chemotherapeutics: translating molecular mechanism into preventative medicine. In: *Mol. Interv.* 5 (3), S. 163–171.

Pentassuglia, Laura; Graf, Michael; Lane, Heidi; Kuramochi, Yukio; Cote, Gregory; Timolati, Francesco et al. (2009): Inhibition of ErbB2 by receptor tyrosine kinase inhibitors causes myofibrillar structural damage without cell

- death in adult rat cardiomyocytes. In: *Exp. Cell Res.* 315 (7), S. 1302–1312.
- Perego, P.; Corna, E.; Cesare, M. de; Gatti, L.; Polizzi, D.; Pratesi, G. et al. (2001): Role of apoptosis and apoptosis-related genes in cellular response and antitumor efficacy of anthracyclines. In: *Curr. Med. Chem.* 8 (1), S. 31–37.
- Perez, Edith A. (2008): Cardiac toxicity of ErbB2-targeted therapies: what do we know? In: *Clin. Breast Cancer* 8 Suppl 3, S. S114-20.
- Perez, Edith A.; Rodeheffer, Richard (2004): Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. In: *J. Clin. Oncol.* 22 (2), S. 322–329.
- Pestalozzi, B. C.; Brignoli, S. (2000): Trastuzumab in CSF. In: *J. Clin. Oncol.* 18 (11), S. 2349–2351.
- Pestalozzi, B. C.; Zahrieh, D.; Price, K. N.; Holmberg, S. B.; Lindtner, J.; Collins, J. et al. (2006): Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). In: *Ann. Oncol.* 17 (6), S. 935–944.
- Peto, R.; Davies, C.; Godwin, J.; Gray, R.; Pan, H. C.; Clarke, M. et al. (2012): Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. In: *Lancet* 379 (9814), S. 432–444.
- Piccart-Gebhart, Martine J. (2006): Anthracyclines and the tailoring of treatment for early breast cancer. In: *N. Engl. J. Med.* 354 (20), S. 2177–2179.
- Piccart-Gebhart, Martine J.; Procter, Marion; Leyland-Jones, Brian; Goldhirsch, Aron; Untch, Michael; Smith, Ian et al. (2005): Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. In: *N. Engl. J. Med.* 353 (16), S. 1659–1672.
- Pietras, R. J.; Fendly, B. M.; Chazin, V. R.; Pegram, M. D.; Howell, S. B.; Slamon, D. J. (1994): Antibody to HER-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. In: *Oncogene* 9 (7), S. 1829–1838.
- Pietras, R. J.; Pegram, M. D.; Finn, R. S.; Maneval, D. A.; Slamon, D. J. (1998): Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs. In: *Oncogene* 17 (17), S. 2235–2249.
- Pikó, Béla (2009): Lapatinib-kezelési lehetőség trastuzumab-rezisztens emlőrákban. In: *Magy Onkol* 53 (4), S. 369–375.
- Piotrowski, Grzegorz; Gawor, Rafał; Stasiak, Arkadiusz; Gawor, Zenon; Potemski, Piotr; Banach, Maciej (2012): Cardiac complications associated with trastuzumab in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer overexpressing human epidermal growth factor receptor type 2 - a prospective study. In: *Arch Med Sci* 8 (2), S. 227–235.

Polite, Blase N.; Cirrincione, Constance; Fleming, Gini F.; Berry, Donald A.; Seidman, Andrew; Muss, Hyman et al. (2008): Racial differences in clinical outcomes from metastatic breast cancer: a pooled analysis of CALGB 9342 and 9840--Cancer and Leukemia Group B. In: *J. Clin. Oncol.* 26 (16), S. 2659–2665.

Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998). In: *Lancet* 352 (9132), S. 930–942.

Portera, Chia C.; Walshe, Janice M.; Rosing, Douglas R.; Denduluri, Neelima; Berman, Arlene W.; Vatas, Ujala et al. (2008): Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with [corrected] human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. In: *Clin. Cancer Res.* 14 (9), S. 2710–2716.

Press, M. F.; Bernstein, L.; Thomas, P. A.; Meisner, L. F.; Zhou, J. Y.; Ma, Y. et al. (1997): HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. In: *J. Clin. Oncol.* 15 (8), S. 2894–2904.

Procter, Marion; Suter, Thomas M.; Azambuja, Evandro de; Dafni, Urania; van Dooren, Veerle; Muehlbauer, Susanne et al. (2010): Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. In: *J. Clin. Oncol.* 28 (21), S. 3422–3428.

Rayson, D.; Richel, D.; Chia, S.; Jackisch, C.; van der Vegt, S.; Suter, T. (2008): Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience and future strategies. In: *Ann. Oncol.* 19 (9), S. 1530–1539.

Rayson, D.; Suter, T. M.; Jackisch, C.; van der Vegt, S.; Bermejo, B.; van den Bosch, J. et al. (2012): Cardiac safety of adjuvant pegylated liposomal doxorubicin with concurrent trastuzumab: a randomized phase II trial. In: *Ann. Oncol.* 23 (7), S. 1780–1788.

Romano, S.; Fratini, S.; Ricevuto, E.; Procaccini, V.; Stifano, G.; Mancini, M. et al. (2011): Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. In: *Br. J. Cancer* 105 (11), S. 1663–1668.

Romond, Edward H.; Perez, Edith A.; Bryant, John; Suman, Vera J.; Geyer, Charles E.; Davidson, Nancy E. et al. (2005): Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. In: *N. Engl. J. Med.* 353 (16), S. 1673–1684.

Roy, Vivek; Perez, Edith A. (2009): Beyond trastuzumab: small molecule tyrosine kinase inhibitors in HER-2-positive breast cancer. In: *Oncologist* 14 (11), S. 1061–1069.

Russell, Stuart D.; Blackwell, Kimberly L.; Lawrence, Julia; Pippen, John E.; Roe, Matthew T.; Wood, Freda et al. (2010): Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide

followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. In: *J. Clin. Oncol.* 28 (21), S. 3416–3421.

Safra, T.; Muggia, F.; Jeffers, S.; Tsao-Wei, D. D.; Groshen, S.; Lyass, O. et al. (2000): Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². In: *Ann. Oncol.* 11 (8), S. 1029–1033.

Sandri, Maria T.; Salvatici, Michela; Cardinale, Daniela; Zorzino, Laura; Passerini, Rita; Lentati, Paola et al. (2005): N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? In: *Clin. Chem.* 51 (8), S. 1405–1410.

Sawaya, Heloisa; Sebag, Igal A.; Plana, Juan Carlos; Januzzi, James L.; Ky, Bonnie; Cohen, Victor et al. (2011): Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. In: *Am. J. Cardiol.* 107 (9), S. 1375–1380.

Sawyer, Douglas B.; Zuppinger, Christian; Miller, Thomas A.; Eppenberger, Hans M.; Suter, Thomas M. (2002): Modulation of anthracycline-induced myofibrillar disarray in rat ventricular myocytes by neuregulin-1beta and anti-erbB2: potential mechanism for trastuzumab-induced cardiotoxicity. In: *Circulation* 105 (13), S. 1551–1554.

Schaller und Untuch (2002): Humanisierte Antikörper in der Behandlung des metastasierten Mamma- karzinoms, 190-194 In: State of the Art Meeting Gravenbruch 2002: Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome Zuckschwerdt, München. In: *state of the art* 2002.

Schechter, A. L.; Stern, D. F.; Vaidyanathan, L.; Decker, S. J.; Drebin, J. A.; Greene, M. I.; Weinberg, R. A. (1984): The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. In: *Nature* 312 (5994), S. 513–516.

Schiff, Rachel; Massarweh, Suleiman; Shou, Jiang; Osborne, C. Kent (2003): Breast cancer endocrine resistance: how growth factor signaling and estrogen receptor coregulators modulate response. In: *Clin. Cancer Res.* 9 (1 Pt 2), S. 447S-54S.

Seidman, Andrew; Hudis, Clifford; Pierri, Mary Kathryn; Shak, Steven; Paton, Virginia; Ashby, Mark et al. (2002): Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. In: *J. Clin. Oncol.* 20 (5), S. 1215–1221.

Semenza, Gregg L. (2002): Involvement of hypoxia-inducible factor 1 in human cancer. In: *Intern. Med.* 41 (2), S. 79–83.

Sessa, C.; Perotti, A.; Salvatorelli, E.; Minotti, G.; Viganò, L.; Lladò, A. et al. (2004): Phase IB and pharmacological study of the novel taxane BMS-184476 in combination with doxorubicin. In: *Eur. J. Cancer* 40 (4), S. 563–570.

Silbernagl, Taschenatlas Physiologie, Thieme 2012

Singal, P. K.; Li, T.; Kumar, D.; Danelisen, I.; Iliskovic, N. (2000): Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation. In: *Mol. Cell. Biochem.* 207 (1-2), S. 77–86.

Siveski-Iliskovic, N.; Hill, M.; Chow, D. A.; Singal, P. K. (1995): Probucol protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect. In: *Circulation* 91 (1), S. 10–15.

Slamon, D. J.; Clark, G. M.; Wong, S. G.; Levin, W. J.; Ullrich, A.; McGuire, W. L. (1987): Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. In: *Science* 235 (4785), S. 177–182.

Slamon, D. J.; Godolphin, W.; Jones, L. A.; Holt, J. A.; Wong, S. G.; Keith, D. E. et al. (1989): Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. In: *Science* 244 (4905), S. 707–712.

Slamon, D. J.; Leyland-Jones, B.; Shak, S.; Fuchs, H.; Paton, V.; Bajamonde, A. et al. (2001): Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. In: *N. Engl. J. Med* 344 (11), S. 783–792.

Slamon, Dennis J.; Romond, Edward H.; Perez, Edith A. (2006): Advances in adjuvant therapy for breast cancer. In: *Clin Adv Hematol Oncol* 4 (3 Suppl 7), S. suppl 1, 4-9; discussion suppl 10; quiz 2 p following suppl 10.

Sledge, G. W.; Hu, P.; Falkson, G.; Tormey, D.; Abeloff, M. (2000): Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. In: *J. Clin. Oncol.* 18 (2), S. 262–266.

Smith, I. E.; Pierga, J-Y; Biganzoli, L.; Cortés-Funes, H.; Thomssen, C.; Pivot, X. et al. (2011): First-line bevacizumab plus taxane-based chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: safety and efficacy in an open-label study in 2,251 patients. In: *Ann. Oncol* 22 (3), S. 595–602.

Smith, Ian; Procter, Marion; Gelber, Richard D.; Guillaume, Sébastien; Feyereislova, Andrea; Dowsett, Mitch et al. (2007): 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. In: *Lancet* 369 (9555), S. 29–36.

Sokolove, P. M. (1994): Interactions of adriamycin aglycones with mitochondria may mediate adriamycin cardiotoxicity. In: *Int. J. Biochem.* 26 (12), S. 1341–1350.

Sparano, Joseph A.; Brown, David L.; Wolff, Antonio C. (2002): Predicting cancer therapy-induced cardiotoxicity: the role of troponins and other markers. In: *Drug Saf* 25 (5), S. 301–311.

Stemmler, Hans-Joachim; Kahlert, Steffen; Siekiera, Wolfgang; Untch, Michael; Heinrich, Bernhard; Heinemann, Volker (2005): Prolonged survival of patients receiving trastuzumab beyond disease progression for HER2 overexpressing

metastatic breast cancer (MBC). In: *Onkologie* 28 (11), S. 582–586.

Stemmler, Hans-Joachim; Schmitt, Manfred; Willems, Amina; Bernhard, Helga; Harbeck, Nadia; Heinemann, Volker (2007): Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier. In: *Anticancer Drugs* 18 (1), S. 23–28.

Stockler, M.; Wilcken, N. R.; Ghersi, D.; Simes, R. J. (2000): Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. In: *Cancer Treat. Rev.* 26 (3), S. 151–168.

Subar, Milayna; Lin, WenLong; Chen, William; Pittman, Donald G. (2011): Lack of uniformity in cardiac assessment during trastuzumab therapy. In: *Breast J* 17 (4), S. 383–390.

Svoboda, Marek; Sana, Jiri; Redova, Martina; Navratil, Jiri; Palacova, Marketa; Fabian, Pavel et al. (2012): MiR-34b is associated with clinical outcome in triple-negative breast cancer patients. In: *Diagn Pathol* 7, S. 31.

Symon, Z.; Peyser, A.; Tzemach, D.; Lyass, O.; Sucher, E.; Shezen, E.; Gabizon, A. (1999): Selective delivery of doxorubicin to patients with breast carcinoma metastases by stealth liposomes. In: *Cancer* 86 (1), S. 72–78.

Syrios, John; Dokou, Anna; Tsavaris, Nicolas (2010): Sustained complete remission of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer in the liver during long-term trastuzumab (Herceptin) maintenance therapy in a woman: a case report. In: *J Med Case Reports* 4, S. 401.

Tedesco, K. L.; Thor, A. D.; Johnson, D. H.; Shyr, Y.; Blum, K. A.; Goldstein, L. J. et al. (2004): Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2 3+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization-positive metastatic breast cancer: a multi-institutional phase II trial. In: *J. Clin. Oncol.* 22 (6), S. 1071–1077.

Telli, Melinda L.; Hunt, Sharon A.; Carlson, Robert W.; Guardino, Alice E. (2007): Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. In: *J. Clin. Oncol.* 25 (23), S. 3525–3533.

Thompson, Alastair M.; Jordan, Lee B.; Quinlan, Philip; Anderson, Elizabeth; Skene, Anthony; Dewar, John A.; Purdie, Colin A. (2010): Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). In: *Breast Cancer Res.* 12 (6), S. R92.

Timolati, Francesco; Ott, Daniel; Pentassuglia, Laura; Giraud, Marie-Noëlle; Perriard, Jean-Claude; Suter, Thomas M.; Zuppinger, Christian (2006): Neuregulin-1 beta attenuates doxorubicin-induced alterations of excitation-contraction coupling and reduces oxidative stress in adult rat cardiomyocytes. In: *J. Mol. Cell. Cardiol.* 41 (5), S. 845–854.

Tong, Dan; Schuster, Eva; Seifert, Michael; Czerwenka, Klaus; Leodolte, Sepp; Zeillinger, Robert (2002): Expression of estrogen receptor beta isoforms in human breast cancer tissues and cell lines. In: *Breast Cancer Res. Treat.* 71 (3), S. 249–255.

Treish, I.; Schwartz, R.; Lindley, C. (2000): Pharmacology and therapeutic use of trastuzumab in breast cancer. In: *Am J Health Syst Pharm* 57 (22), S. 2063–76; quiz 2077–9.

Tripathy, Debu; Slamon, Dennis J.; Cobleigh, Melody; Arnold, Andrew; Saleh, Mansoor; Mortimer, Joanne E. et al. (2004): Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. In: *J. Clin. Oncol.* 22 (6), S. 1063–1070.

Tzahar, E.; Pinkas-Kramarski, R.; Moyer, J. D.; Klapper, L. N.; Alroy, I.; Levkowitz, G. et al. (1997): Bivalence of EGF-like ligands drives the ErbB signaling network. In: *EMBO J.* 16 (16), S. 4938–4950.

University of Oxford (2012): Levels of Evidence - Evidence based Medicine.

Untch, Michael; Fasching, Peter A.; Konecny, Gottfried E.; Hasmüller, Stephan; Lebeau, Annette; Kreienberg, Rolf et al. (2011): Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. In: *J. Clin. Oncol.* 29 (25), S. 3351–3357.

Untch, Michael; Loibl, Sibylle; Bischoff, Joachim; Eidtmann, Holger; Kaufmann, Manfred; Blohmer, Jens-Uwe et al. (2012): Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. In: *Lancet Oncol.* 13 (2), S. 135–144.

Vaage, J.; Mayhew, E.; Lasic, D.; Martin, F. (1992): Therapy of primary and metastatic mouse mammary carcinomas with doxorubicin encapsulated in long circulating liposomes. In: *Int. J. Cancer* 51 (6), S. 942–948.

Valabrega, G.; Montemurro, F.; Aglietta, M. (2007): Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. In: *Ann. Oncol.* 18 (6), S. 977–984.

van de Steene, J.; Soete, G.; Storme, G. (2000): Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. In: *Radiother Oncol* 55 (3), S. 263–272.

Verma, Sunil; Miles, David; Gianni, Luca; Krop, Ian E.; Welslau, Manfred; Baselga, José et al. (2012): Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. In: *N. Engl. J. Med.*

- Viani, Gustavo A.; Afonso, Sergio L.; Stefano, Eduardo J.; Fendi, Ligia I. de; Soares, Francisco V. (2007): Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. In: *BMC Cancer* 7, S. 153.
- Vogel, Charles L.; Cobleigh, Melody A.; Tripathy, Debu; Gutheil, John C.; Harris, Lyndsay N.; Fehrenbacher, Louis et al. (2002): Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 20 (3), S. 719–726.
- Voogd, A. C.; Nielsen, M.; Peterse, J. L.; Blichert-Toft, M.; Bartelink, H.; Overgaard, M. et al. (2001): Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. In: *J. Clin. Oncol.* 19 (6), S. 1688–1697.
- Weiss, R. B. (1992): The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? In: *Semin. Oncol.* 19 (6), S. 670–686.
- Wolff, Antonio C.; Wang, Molin; Li, Hailun; Pins, Michael R.; Pretorius, Florence J.; Rowland, Kendrith M. et al. (2010): Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel with and without trastuzumab in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group trial E3198. In: *Breast Cancer Res. Treat.* 121 (1), S. 111–120.
- Xu, Bing-he; Jiang, Ze-fei; Shen, Zhen-zhou; Guan, Zhong-zhen; Chen, Zheng-dong; Cheng, Ying et al. (2012): Safety and efficacy of first-line bevacizumab combined with taxane therapy in Chinese patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer: findings from the ATHENA study. In: *Chin. Med. J.* 125 (5), S. 764–769.
- Yang, Baichun; Papoian, Thomas (2012): Tyrosine kinase inhibitor (TKI)-induced cardiotoxicity: approaches to narrow the gaps between preclinical safety evaluation and clinical outcome. In: *J Appl Toxicol.*
- Yarden, Y.; Sliwkowski, M. X. (2001): Untangling the ErbB signalling network. In: *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2 (2), S. 127–137.
- Zhao, Y. Y.; Sawyer, D. R.; Baliga, R. R.; Opel, D. J.; Han, X.; Marchionni, M. A.; Kelly, R. A. (1998): Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. Persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes. In: *J. Biol. Chem.* 273 (17), S. 10261–10269.
- Zhu, Xiaolei; Wu, Shenhong; Dahut, William L.; Parikh, Chirag R. (2007): Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. In: *Am. J. Kidney Dis.* 49 (2), S. 186–193.

7 Anhang

Erläuterungen

7.1 Evidenzgrad nach Oxford

Die Evidenzgrade sind eine Klassifikation, welche aus der evidenzbasierten Medizin entstanden sind.

Hierbei werden für eine Erkrankung eines Patienten auf Grundlage der besten zur Verfügung stehenden Informationsquellen, Therapieempfehlungen nach ihrer wissenschaftlichen Aussagefähigkeit eingeteilt.

Die Empfehlungsgrade sind von A bis D mit fallender Wertigkeit abgestuft.

Die Grad A Empfehlung gilt als Soll-Empfehlung. Sie basiert auf mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie von guter Qualität und Konsistenz.

Die Grad B Empfehlung entspricht einer Sollte-Empfehlung. Diese wird bei Sachverhalten, welche auf Basis von gut durchgeführten klinischen und kontrollierten, jedoch nicht randomisierten Studien erforscht worden sind, ausgesprochen.

Eine Grad C-Empfehlung ist als Kann-Empfehlung anzusehen. Sie gründet auf den Ergebnissen von nicht randomisierten Studien bzw. Anwendungsbeobachtungen. Den niedrigsten Empfehlungsgrad misst man der klinischen Erfahrung von Autoritäten eines bestimmten Fachgebietes, bzw. einzelnen Fallberichten bei. In diesem Fall wird ein Empfehlungsgrad D ausgesprochen.

(Oxford Centre für Evidence-based Medicine – Levels of Evidence, 2012)

8 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde von November 2011 bis August 2013 unter der Leitung von Frau Prof. Dr. E.-M. Grischke und Dr. med. A. Hartkopf an der Universitätsfrauenklinik Tübingen durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. A. Hartkopf, der mich ausgezeichnet betreut hat. Seine stetige Unterstützungs- und Diskussionsbereitschaft in allen Bereichen hat mir viel Rückhalt und Vertrauen gegeben. Seine fachlichen Ratschläge und Denkanstöße während der Datenerhebung und der Auswertung, als auch die stets zeitnahen Gesprächstermine und Korrekturen, sowie die konstruktive Kritik beim Anfertigen der Dissertationsschrift waren optimal und immer wieder sehr motivierend.

Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. Grischke für Ihre Hilfe, ihre zeitigen Antworten und konstruktiven Korrekturen.

Ein herzlicher Dank gebührt auch den Mitarbeitern der Universitätsfrauenklinik Tübingen, die stets ein offenes Ohr hatten und mich nach Kräften voller Hilfsbereitschaft unterstützt haben. Hierzu zählen vor allem die Ärzte und Pflegenden der onkologischen Tagesklinik, der onkologischen Ambulanz, die Arbeiter an der Pforte, die Mitarbeiter des Zentralarchivs für das Heraussuchen der Patientenakten und die EDV-Abteilung der Frauenklinik bei Problemen mit der Software.

Ebenso danke ich meiner Familie, meinen Freunden und Bekannten, die mich ständig neu angetrieben und zur kritischen Reflektion angeregt haben. Ohne Ihre Geduld und ihren Beistand wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.