

Aus der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Achim Wöckel

**Untersuchung der HER2-Konversion vom primären zum fernmetastasierten
Mammakarzinom**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Eva Marie Linsmeier

Aus Steghäuser

Würzburg, April 2023



Referent: Prof. Dr. med. Achim Wöckel

Koreferentin: Prof. Dr. med. Peter Kranke

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26.09.2023

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie des Mammakarzinoms	1
1.2	Einteilung des Mammakarzinoms	1
1.2.1	Histologische Klassifikation und Grading	1
1.2.2	Prognostische und prädiktive Faktoren	2
1.3	Therapie des Mammakarzinoms	5
1.3.1	Operative Therapie	5
1.3.2	Strahlen-Therapie	5
1.3.3	Systemische Therapie des Mammakarzinoms	6
1.3.3.1	Adjuvante Chemotherapie	6
1.3.3.2	Neoadjuvante Therapie	7
1.3.3.3	Endokrine Therapie	7
1.3.3.4	Antikörper-Therapie	8
1.3.4	Antikörper-Wirkstoff-Konjugate als neue Therapie-Option in der Mamma-Onkologie	9
1.4	Rezidiv und Metastasen des Mammakarzinoms	11
1.4.1	Das lokale/lokoregionale Rezidiv	11
1.4.2	Fernmetastasen	11
1.4.3	Rezeptorkonversion im Hormon- und HER2-Rezeptor	12
1.5	Die HER2-low-Subgruppe	13
1.6	Ziel der Arbeit	14
2	Methoden	16
2.1	Ethikvotum	16
2.2	Datenerhebung und Patientenkollektiv	16
2.2.1	Krebsregister Unterfranken- Regionalregister Würzburg	16
2.3	Vorbereitung zur Datenauswertung	17
2.3.1	Qualitätskontrolle der Daten	17
2.3.2	Variablen	17
2.4	Statistische Analyse	18
2.4.1	Deskriptive Auswertung	18

2.4.2	Univariable und multivariable statistische Analyse	18
2.5	Bestimmung des HER2- und HR-Status	19
3	Ergebnisse	22
3.1	Aufbau und Einführung des Ergebnisteils	22
3.2	Beschreibung des Patientenkollektivs, des Primärtumors und der Metastasen	22
3.2.1	Zeitliches Auftreten des primären Mammakarzinom und der Metastasierung	22
3.2.2	Lokalisation der Metastasen	24
3.2.3	Methode der Biopsie-Gewinnung	24
3.3	Beschreibung der Tumorklassifikation in Primärtumor und Metastasen	26
3.3.1	Grading	27
3.3.2	Ki-67	27
3.3.3	TNM-Stadien bei Erstdiagnose	27
3.3.4	HR-Status	30
3.3.5	HER2-Rezeptor-Status	30
3.3.6	Intrinsische Subtypen	31
3.3.7	Verteilung der HER2-Expression innerhalb intrinsischer Subtypen	32
3.4	Therapie	35
3.4.1	Operative Therapie und Bestrahlung des Primärtumors	36
3.4.2	Endokrine Therapie	36
3.4.3	Neoadjuvante und Adjuvante Chemotherapie	36
3.4.4	Antikörpertherapie / Anti-HER2-gerichtete Therapie	37
3.4.5	Änderung des Therapieregimes im Verlauf des Rezidivs	37
3.4.5.1	Anpassung Tumorspezifische Therapie	37
3.4.5.2	Änderung des Chemotherapie-Regime	38
3.4.5.3	Änderung des Therapieregimes in Bezug auf Veränderungen im Hormon- oder HER2-Rezeptorstatus	38
3.5	Veränderungen im HR-Status im Laufe der Metastasierung	39
3.6	Veränderungen im HER2-Rezeptor-Status im Laufe der Metastasierung	40
3.7	Überlebenszeitanalyse	43
3.7.1	Gesamtüberleben	43
3.7.2	Einfluss des HER2-Status auf das Überleben	44
3.7.3	Einfluss des intrinsischen Subtypens auf das Überleben	45
3.7.4	Einfluss der Veränderung in der HER2-Expression auf das Überleben	46

3.7.5	Einfluss der prognostischen und prädiktiven Faktoren auf das Überleben	51
3.7.6	Einfluss der Veränderung des Therapieregimes in Abhängigkeit von Rezeptorkonversion in Hormon- und/oder HER2-Rezeptor auf das Überleben	52
3.8	Einflussfaktoren auf Rezeptorkonversion im Rezidiv	53
4	Diskussion	56
4.1	Limitation der Methodik	56
4.2	Eigenschaften des Patientenkollektivs, Tumorklassifikationen, Therapien und deren Einfluss auf Rezeptorveränderungen und Überleben	58
4.3	Veränderungen im HER2- und HR-Status im Verlauf des fortgeschrittenen Mammakarzinoms	59
4.4	Verteilung der HER2-Expression in den intrinsischen Subtypen in Primärtumor und Metastasen	61
4.5	Überlebenszeitanalyse und prognostischer Effekt der HER2-Expression und Veränderungen im Rezeptor-Status	64
4.6	Ausblick	67
5	Zusammenfassung	69
6	References	71

Appendix

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom stellt weltweit die häufigste Tumorerkrankung sowie die häufigste tumorassoziierte Todesursache der Frau dar (1). 2018 erkrankten 69 900 Frauen in Deutschland an invasivem Brustkrebs. Bei 18 591 Todesfällen wurde ein Mammakarzinom als Todesursache festgestellt (2). Für Frauen in Deutschland ist Brustkrebs die onkologische Erkrankung mit den meisten verlorenen Lebensjahren (3). Das Mammakarzinom des Mannes ist dagegen eine seltene Erkrankung. Das Inzidenz-Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 1:100 (4). Basierend auf aktuellen Inzidenz-Raten wird eine von acht Frauen innerhalb ihrer Lebenszeit Brustkrebs entwickeln, davon eine von sechs vor dem 50. Lebensjahr. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, wobei das familiäre Mammakarzinom etwa 20 Jahre früher auftritt. Die 5-Jahre-Überlebensrate betrug im Jahr 2018 88 % (2,5). Nach der Einführung eines Mammographie-Screenings in Deutschland 2005 nahm die Anzahl der diagnostizierten Neuerkrankungen zunächst zu. Karzinome in frühen Stadien, welche mit deutlich besseren Prognosen assoziiert sind, werden seitdem häufiger erkannt (6). Seit Anfang der 1990er Jahre zeigen sich europaweit rückgängige krebsassoziierte Mortalitätsraten. Auch Deutschland folgt diesem Trend, welcher in der weiblichen Bevölkerung vor allem durch den Rückgang der Brustkrebs assoziierten Todesfälle begründet ist (7,8). Screening-Maßnahmen reduzieren die brustkrebsassoziierte Mortalität jedoch nur, wenn im Anschluss darauf eine adäquate Therapie in Form von Operation, Strahlen- und Chemotherapie erfolgt (9,10).

1.2 Einteilung des Mammakarzinoms

1.2.1 Histologische Klassifikation und Grading

Brustkrebs wird unter mehreren distinkten Gesichtspunkten als eine sehr heterogene Erkrankung betrachtet. Verschiedene Typen dieser Neoplasie weisen unterschiedliche histopathologische und biologische Eigenschaften, Therapieergebnisse und Ansprechraten auf systemische Therapien auf (11). Die histopathologische Klassifikation der World Health Organisation (WHO) basiert auf der Diversität der morphologischen Eigenschaften der Tumore. Es können 20 Haupttypen und 18 Untertypen unterschieden werden (12). Das invasiv-duktales (NST, not otherwise specified) Mammakarzinom ist mit 40-

75 % der dominierende histologische Typ. Das invasiv-lobuläre Mammakarzinom ist mit 5-15 % deutlich seltener. Medulläre Karzinome machen weniger als 1% der Karzinome aus (5). Das histologische Grading beurteilt Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate. Die Tumore werden zwischen G1-3 klassifiziert, wobei G1 als gut differenziert, G2 als mäßig differenziert und G3 als schlecht differenziert gilt (13).

1.2.2 Prognostische und prädiktive Faktoren

Die TNM-Klassifikation dient seit 1959 der Stadieneinteilung von Tumoren. Sie liegt aktuell in der 8. Auflage vor und dient dazu die Lage und Größe des Tumors (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasen (M) standardisiert zu beschreiben. Dabei wird zwischen einer klinischen (c) und einer pathologischen (p) Einteilung unterschieden (14) (Tabelle 1).

Die Steroidhormonrezeptoren (HR) werden zu den etablierten Prognosefaktoren gerechnet (5). Etwa 75 % der Mammakarzinome gelten als hormonabhängig und benötigen Steroid-Hormone, um ihr Wachstum aufrecht zu erhalten. Endokrine Therapien, die die Signalkaskaden des Östrogen-Rezeptors (ER) bzw. des Progesteron-Rezeptors (PgR) beeinflussen, machen seit etwa 50 Jahren einen Grundstein der Therapie des Mammakarzinoms aus (15).

Der HER2-Rezeptor ist Teil der Familie der humanen epidermalen Wachstumsfaktoren und ein Proto-Onkogen, welches Proliferation, Differenzierung und Lebensdauer maligner und normaler epithelialer Zellen in der Brust beeinflusst (16). Ungefähr 15-25 % aller invasiver Mammakarzinome überexprimieren das HER2-Protein. Diese Ausprägung wird mit einer schlechteren Prognose assoziiert (17). Durch das HER2-Signal werden auch Metastasierung und Adhäsion gesteuert (18).

Die immunhistochemische Färbung des Antigens Ki-67 definiert einen proliferativen Marker. Dieser Marker, der den Prozentsatz der sich vermehrenden Zellen innerhalb eines Zellzyklus ausdrückt, wurde entwickelt, um aggressivere Phänotypen des frühen Brustkrebs zu erkennen (19). Außerdem ist Ki-67 ein etablierter Marker, um die intrinsischen Subtypen Luminal A und Luminal B/HER2-negativ voneinander abzugrenzen (Tabelle 2) (20,21). Bisher ist ein Schwellenwert für Ki-67 mit der größten prognostischen Aussagekraft nicht definiert. Ein Cut-off bei 25 % ist jedoch mit einem geringeren Gesamtüberleben (OS) verbunden als niedrigere Expressionsraten (22).

Lange war der Nodal-Status als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren etabliert. Es stellte sich heraus, dass mithilfe einer Einteilung mittels des HR-Status, der Ki67-

Expression sowie der HER2-Amplifikation (23) eine Prognose des Rezidivrisikos ermöglicht wird und die Ansprechrate auf spezifische Therapieschemata eingeschätzt werden kann (20). Die Einteilung (Tabelle 2) in die vier molekularen Subtypen Luminal A, Luminal B, HER2-positiv und Triple-negativ, basierend auf einer Genexpressionsanalyse, zeigt in frühen Phasen der Erkrankung eine größere prognostische Aussagekraft als der Nodal-Status (24).

Für Therapieempfehlungen oder zur Prognoseeinschätzungen stehen zusätzlich Genexpressionstests zur Verfügung. Diese ermöglichen individuellere Aussagen über Prognose und den wahrscheinlichen therapeutischen Nutzen einer adjuvanten systemischen Therapie (25,26). Mithilfe einer Kombination aus den erläuterten „traditionellen“ klinisch-pathologischen prognostischen Faktoren, Biomarkern wie HER2 und validierten prädiktiven Multigen-Tests, wie uPA/PAI1, Oncotype DX und MammaPrint, kann aktuell die verlässlichste Prädiktion des Chemotherapie-Effekts bestimmt werden (27). Oncotype DX und MammaPrint können im Fall von ER-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen mit bis zu drei betroffenen Lymphknoten genutzt werden (28,29), während uPA/PAI-1 bei ER-positiven, nodalnegativen Patientinnen zum Einsatz kommt (30). Aktuelle Forschung beschäftigt sich mit zirkulierender DNA (ctDNA) bzw. RNA und zirkulierenden Tumor-Zellen, wobei z.B. die ESR1-Mutation des ER, ermittelt durch einen ctDNA-Biomarker, Aussagen über eine sich unter endokriner Therapie entwickelter Resistenz gegenüber Aromatase-Inhibitoren treffen kann (31).

Tabelle 1: Klinische TNM-Klassifikation nach der S3-Leitlinie Mammakarzinom (Juni 2021) (32)

TNM: Klinische Klassifikation		
T	Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	maximal 2 cm im größten Durchmesser
	T2	größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
	T3	größer als 5 cm im größten Durchmesser
	T4	jede Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
N	Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
	N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
	N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
M	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Tabelle 2 Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms nach der S3-Leitlinie Mammakarzinom (Juni 2021) (32)

Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms				
Luminal A	Luminal B		HER2 Überexpression	Triple-negativ
ER+/PgR+ HER2- KI67 niedrig	ER+/PgR+ HER2- KI67 hoch	ER+/PgR+ HER2+ KI67 hoch	ER-/PgR- HER2+	ER-/PgR- HER2-

1.3 Therapie des Mammakarzinoms

Derzeit besteht die Therapie des Mammakarzinoms aus fünf Säulen: einer operativen, einer strahlentherapeutischen, einer endokrinen, einer chemotherapeutischen sowie der Anti-HER2-Antikörpertherapie.

1.3.1 Operative Therapie

Grundlage der Therapie für alle Mammakarzinome in einem nicht fortgeschrittenen Stadium ist die Tumorsektion im Gesunden. Hierbei ist eine brusterhaltende Therapie (BET) mit darauffolgender Radiotherapie der gesamten betroffenen Brust bezüglich des Überlebens der alleinigen Mastektomie äquivalent. Ein axilläres Staging sollte als Teil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms erfolgen (32). Bei palpatorisch und sonographisch unauffälligem Lymphknotenstatus soll das axilläre Staging mittels einer Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNB) erfolgen (33). Hierbei sollten alle klinisch auffälligen Lymphknoten mitentfernt werden (34). Bei Patientinnen, deren Axilla histologisch nachgewiesen von Tumor befallen ist, kann eine operative Exstirpation axillärer Lymphknoten indiziert sein (32). Die Indikation für eine axilläre Lymphnodektomie (LNE) ist aktuell ein stark diskutiertes Thema. Es etablierte sich jedoch zunehmend ein operativ zurückhaltendes Vorgehen (35,36).

1.3.2 Strahlen-Therapie

Der Effekt primärer bzw. adjuvanter medikamentöser Systemtherapie, welche die lokoregionale Tumorkontrolle steigern, ist nicht ausreichend, um nach BET auf eine Strahlentherapie verzichten zu können. In älteren Metaanalysen verringerte eine postoperative Radiatio bei brusterhaltendem Vorgehen die Rate an lokoregionalen und distanten Rezidiven deutlich und reduzierte somit die brustkrebsspezifische Mortalität (37,38). Es konnte in randomisierten Studien bisher keine Subgruppe identifiziert werden, die keinen signifikanten Effekt der Radiotherapie bezogen auf die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle zeigte (39). Dieses Vorgehen ist somit bei BET in der Regel indiziert und soll in Hypofraktionierung mit ca. 40 Gy oder in konventioneller Fraktionierung mit einer Gesamtdosis von ca. 50 Gy erfolgen (32,40,41). Gemäß aktueller Leitlinie kann bei Patientinnen mit deutlich begrenzter Lebenserwartung nach individueller Beratung bei

Vorliegen folgender Kriterien auf eine Strahlentherapie verzichtet werden: Freie Schnittränder, kleiner (pT1), nodal-negativer (pN0), HR-positiver HER2-negativer Tumor mit adäquater endokriner adjuvanter Therapie (32,42–44).

1.3.3 Systemische Therapie des Mammakarzinoms

1.3.3.1 Adjuvante Chemotherapie

HER2-positive, nodal-positive, nodal-negative mit hohem Rezidivrisiko, schlecht differenzierte und HR-negative Patientinnen haben ein erhöhtes Rezidivrisiko, somit ist in diesen Fällen eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Anthrazyklin- und Taxanhaltige Chemotherapie-Schemata zeigten in zahlreichen Studien das günstigste Profil bezüglich des Rezidivrisikos und der Mortalität (45). Große Tumore oder ein Nodalbefall können ein dosis-dichtes (46) bzw. -intensives (47) Chemotherapie-Protokoll erfordern. Es scheint die Gabe einer längeren adjuvanten Chemotherapie von Vorteil zu sein, wie der Vergleich von 4 Zyklen vs. 8 Zyklen zeigen konnte (48). Patientinnen mit einem HER2-positiven Karzinom unter adjuvanter Antikörper-Therapie mit Trastuzumab profitieren von einer anthrazyklinfreien und somit weniger kardiotoxischen Chemotherapie mit Carboplatin (z.B. TCH mit Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab) (49).

Platinbasierte Chemotherapien bei Patientinnen mit Triple-negativen Mammakarzinom mit residualem Tumor nach neoadjuvanter Chemotherapie führen verglichen mit Capecitabinen nicht zu besseren Ergebnissen und sind mit stärkerer Toxizität verbunden, wie eine randomisierte Phase 3 Studie aus dem Jahr 2021 zeigte (50). Auch die Ergebnisse der KEYNOTE-522 Studie aus demselben Jahr führten zu erweiterten Therapie-Optionen für das frühe Triple-negative Mammakarzinom durch den Immun-Checkpoint-Inhibitor PD-1 Antikörper Pembrolizumab. Diese zeigten eine signifikant höhere Rate an pathologischen kompletten Remissionen (pCR) unter Patientinnen, die zusätzlich zu einer neoadjuvanten Chemotherapie Pembrolizumab anstatt eines Placebos erhalten haben (51,52).

Die post-neoadjuvante und adjuvante Gabe von Olaparib, einem Polymerase (PARP) Inhibitor, führte in Patientinnen mit Hochrisikokonstellation, HER2-negativen, BRCA1- oder BRCA2-mutiertem Mammakarzinom zu einem signifikant längeren Überleben ohne lokalem oder fernmetastasiertem Rezidiv als die Gabe von Placebo (53).

1.3.3.2 Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante systemische Therapie wird als Standardtherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, primär inoperablem, oder inflammatorischem Mammakarzinom im Kontext eines multimodalen Therapiekonzeptes betrachtet. Diese ermöglicht eine höhere Anzahl an brusterhaltenden Therapien (54,55) und zusätzlich einen Erkenntnisgewinn über den Effekt der systemischen Therapie, welcher zur Entwicklung von individuellen Therapieansätzen im Rahmen post-neoadjuvanter Studien beiträgt (56). Auch bei Indikation zur gleichen adjuvanten Chemotherapie sollte leitliniengemäß die systemische Therapie in der Neoadjuvanz gewählt werden (32).

Bei HER2-positiven Tumoren und gleichzeitiger Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie wird die Gabe von Trastuzumab empfohlen. Bei zusätzlicher Hochrisiko-Situation (klinisch/sonographisch oder stanzbiologisch nodal-positiver, großer Tumor) sollte diese Therapie durch den Antikörper Pertuzumab erweitert werden (57,58). Als stärkste Prädiktoren für ein Ansprechen eines neoadjuvanten Regimes wurden aggressive Tumor-Subtypen wie insbesondere das Triple-negative Mammakarzinom identifiziert (54). Beim Triple-negativen Mammakarzinom erhöht eine platinbasierte Chemotherapie die pCR-Rate, doch aufgrund der erhöhten Toxizität ist der Vorteil auf das OS und progressionsfreie Überleben (PFS) nicht abschließend geklärt (59,60).

Eine primäre, neoadjuvante endokrine Therapie stellt keine Standardtherapie dar. Es besteht jedoch ein starker Konsens dahingehend, diese bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom in speziellen Situationen wie z.B. Inoperabilität, Multimorbidität oder Patientinnenwunsch zu erwägen (32). Aromatase-Hemmer der dritten Generation werden aufgrund der signifikant geringeren Toxizität in diesen Fällen als Monotherapie empfohlen (61).

1.3.3.3 Endokrine Therapie

Patientinnen mit HR-positiven invasiven Tumoren sollten eine adjuvante endokrine Therapie erhalten (62), da diese das Rezidivrisiko um relativ ca. 40 % und die Wahrscheinlichkeit zu versterben um relativ ca. 30 % signifikant verringern (63–65). Dies gilt unabhängig von der Vortherapie, dem Alter der Patientin und dem Tumorstadium. Diese Ergebnisse werden nur bei hinreichender Therapieadhärenz erreicht. Nur etwa 50 % der behandelten Frauen führen die Therapie über die empfohlene Behandlungsdauer von 5 Jahren durch (32). Erklärt werden könnte diese niedrige Therapieadhärenz durch

Nebenwirkungen der Therapie und die damit einhergehende Verschlechterung der Lebensqualität. So zeigte eine 4262 Patientinnen umfassende klinische Studie aus dem Jahr 2019, dass noch zwei Jahre nach Diagnose die Applikation einer endokrinen Therapie im Gegensatz zur Chemotherapie signifikant zu einer durch einen multidimensionalen Score erfasste Verschlechterung der Lebensqualität beiträgt (66). Außerdem geht die endokrine Therapie mit erhöhter Toxizität im kardiovaskulären und cerebrovaskulären System, sowie mit einer Zunahme des Risikos einer Venenthrombose einher (67). Aus diesem Grund ist die Wahl der endokrinen Therapie stets individuell anzupassen und unter anderem von der Verträglichkeit des Präparates und dem Menopausen-Status abhängig (68). Eine endokrine Therapie sollte erst nach Beendigung der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen (62,69).

Bei prämenopausalen Patientinnen sollte eine antiöstrogene Tamoxifen-Therapie durchgeführt werden. Abhängig vom individuellen Rezidivrisiko wird diese über eine Zeitdauer von 5 – 10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv empfohlen (70,71). Falls nach 5 Jahren Tamoxifen die Postmenopause der Patientin eingetreten sein sollte und weiterhin ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt, wird gemäß der MA.17-Studie (72) und der Metaanalyse der ASCO (American Society of Clinical Pathologists) 2019 (73) eine Therapie mit Letrozol für die anschließenden 5 Jahre empfohlen.

Bei Frauen, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen, kann alternativ eine alleinige Ausschaltung der Ovarialfunktion durch Gabe eines GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) oder alternativ durch eine beidseitige Ovariectomie erwogen werden (65).

Prämenopausalen Patientinnen sollte (in Abhängigkeit von der Vortherapie) eine endokrin-basierte Therapie mittels eines CDK4/6-Inhibitors unter Ovarialsuppression kombiniert mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant angeboten werden. So demonstrierte Abemaciclib kombiniert mit einer endokrinen Therapie als erster CDK4/6-Inhibitor eine signifikante Verbesserung des invasiven DFS bei Patientinnen mit HR-positiven, HER2-negativen, nodal-positiven frühen Mammakarzinom (74).

Postmenopausalen Patientinnen mit einem ER+ Mammakarzinom sollte als adjuvante endokrine Therapie ein Aromatasehemmer empfohlen (32,65).

1.3.3.4 Antikörper-Therapie

Studien konnten unabhängig voneinander zeigen, dass durch die adjuvante Gabe von Trastuzumab kombiniert mit einer Standard-Chemotherapie die Rate an Rezidiven bei HER2-positiven Mammakarzinomen um relativ 45% bis 50% und die Mortalität um ca. 30% reduziert werden kann (75–77). Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren sollen

demnach eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Anthrazyklin und einer anschließenden Gabe von Taxan kombiniert mit Trastuzumab über einen gesamten Zeitraum von einem Jahr erhalten (78,79). Trastuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der über Bindung an die extrazelluläre Rezeptordomäne antiproliferativ, zytostatisch und immunmodulierend wirkt (80). Aufgrund der kardialen Toxizität dieses Wirkstoffs müssen vor und unter der Therapie echokardiographische Kontrollen der kardialen Ejektionsfraktion durchgeführt werden (81). Bei HER2-positivem Mammakarzinom in einer High-risk Situation (klinische/sonographische oder stanziobiotische Nodalpositivität, Tumorgöße > 2cm) sollte die Behandlung durch Pertuzumab im Sinne einer doppelten Blockade ergänzt werden (32). Durch Hinzugabe von Pertuzumab zur Chemo- und Trastuzumab-Therapie in der Neoadjuvanz ist eine erhöhte Rate an pathologischen Komplettremissionen zu beobachten (58,82). 2017 zeigte die Phase-III-Studie APHINITY, dass durch diese Kombination insbesondere bei nodal-positiven, HR-negativen Tumoren das Rezidiv-freie Überleben signifikant verbessert wird. Ein Jahr später wurde Pertuzumab in der Adjuvanz zugelassen(83).

1.3.4 Antikörper-Wirkstoff-Konjugate als neue Therapie-Option in der Mamma-Onkologie

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ATC) stellen eine im letzten Jahrzehnt neu entwickelte Klasse an Wirkstoffen dar, die mittels der Affinität monoklonaler Antikörper (mAB) zu entsprechenden Rezeptoren hoch potente zytotoxische Wirkstoffe in Tumor-Zellen transportieren (84).

Trastuzumab emtansine (T-DM1), ein HER2-gerichtetes ATC bestehend aus Trastuzumab, einem Thioether-Linker und dem potenten zytotoxischem DM1 (85), wird aktuell als Zweitlinientherapie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms empfohlen (6). Die aktuelle Phase III KATHERINE-Studie konnte ein signifikant verlängertes Überleben ohne ein invasives Mammakarzinom durch T-DM1 versus Trastuzumab bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom mit residualem Tumor nach neoadjuvanter Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie feststellen (86).

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (DS-8201; ENHERTU®) ist ein neues HER2-gerichtetes ATC, welches von Daiichi Sankyo Company, Ltd. (Tokyo, Japan) entdeckt und in Kollaboration mit AstraZeneca (Cambridge, UK) entwickelt wurde (87). T-DXd wurde als Therapieoption mehrerer HER2-exprimierender Karzinome evaluiert, darunter HER2-

positive und HER2-low Mammakarzinome, HER2-positve Magen-Karzinome, HER2-exprimierende kolorektale Karzinome, sowie HER2-exprimierende oder -mutierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (87). T-DXd zeigte signifikante Anti-Tumor- Aktivität in Patientinnen mit mehrfach vorbehandeltem HER2-positiven Mammakarzinom (88). Diese Ergebnisse führten zu einer beschleunigten Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA, Silver Spring, MD, USA) im Jahr 2019 in den USA (89).

Die HER2-Amplifikation ist ein starker prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Anti-HER2 Therapien, welche verschiedene Regionen des HER2-Proteins als Ziel haben (90). T-DXd ist ein monoklonales ATC (ATC Code: L01XC41), welches über einen enzym-spaltbaren Antikörper-Wirkstoff Linker, ein hohes Wirkstoff-zu-Antikörper Verhältnis, sowie eine membrangängige Payload verfügt (91,92). Als Payload wird der mit dem mAB verbundene zytotoxische Wirkstoff bezeichnet. Ab der Bindung des ATCs an das HER2-Protein der Tumor-Zelle sorgt es für eine Störung der HER2 Signalkaskade und vermittelt antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität. Mittels Internalisierung und anschließender Spaltung des Linkers durch lysosomale Enzyme wird das membrangängige DXd freigesetzt und durchdringt den Nukleus, wo es DNA-Schäden und schließlich apoptotischen Zelltod verursacht (93).

Payloads in Trastuzumab-Wirkstoff-Konjugaten unterscheiden sich neben ihren Wirkmechanismen auch in der Fähigkeit, Zellmembranen nach ihrer Freisetzung zu durchwandern. Letztere Eigenschaft führt dazu, dass ADCs in benachbarte und angrenzende Zellen eindringen und in ihnen zytotoxisch wirken können, selbst wenn diese den Ziel-Rezeptor nicht oder nur in geringem Maße exprimieren (94). Es wird angenommen, dass T-DXd aufgrund dieses sogenannten Bystander-Effekts klinische Relevanz bei T-DM1-vorbehandelten Patientinnen zeigt, nämlich eine zytotoxische Aktivität auch in nicht HER2-positiven Zellen. Diese Eigenschaft kann dazu beitragen, das Problem der HER2-Heterogenität innerhalb eines Tumors zu bewältigen (95).

SYD985 ist ein ADC mit Duocarmycin als Payload, welcher eine allgemeine Ansprechrate (ORR) von 28 % bzw. 40 % in HR-positiven/ HER2-low bzw. Triple-negativen/ HER2-low Mammakarzinomen zeigte (96). In präklinischen Studien zeigten weitere HER2-gerichtete ADCs (z.B. PF-06804103, MEDI4276 und XMT-1522) vielversprechende Ergebnisse in HER2-low-Tumoren (97,98).

1.4 Rezidiv und Metastasen des Mammakarzinoms

1.4.1 Das lokale/lokoregionale Rezidiv

Ein Rezidiv des Brustkrebs in der ipsilateralen Brust und der ipsilateralen Thoraxwand inklusive der darüberliegenden Haut, der axillären Lymphknoten, der Supra- und Infraklavikularregion und entlang der Gefäße der Mammaria interna wird als lokal bzw. lokoregional bezeichnet (99). Lokalrezidive nach BET und Bestrahlung kommen nach 10 Jahren in 5–10% der Fälle vor. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt median 65 % (100). Bei Verdachtsdiagnose wird eine histologische Sicherung zur erneuten Bestimmung von ER, PR und HER2 sowie ein komplettes Re-Staging empfohlen. So werden Metastasen ausgeschlossen und im Anschluss die Erarbeitung einer interdisziplinären Therapiestrategie ermöglicht (32).

1.4.2 Fernmetastasen

In circa 20 % - 30 % aller Mammakarzinome kommt es im Verlauf der Erkrankung zu Fernmetastasen. Zellen des Mammakarzinoms besitzen die Fähigkeit, sich abseits des Primärtumors an entfernten Stellen des Körpers auszubreiten, speziell in Lunge, Leber, Knochen und Gehirn (101,102). Dort proliferieren sie zu makroskopischen Tumoren, die in der Mehrheit der Patientinnen zum Tod führen (103).

Dabei erhöht die Größe des Primärtumors die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung und stellt somit einen wichtigen prognostischen Faktor dar (104,105). Des Weiteren ist das Risiko einer Metastasierung abhängig vom molekularen Subtypen, wobei z.B. Luminal A Tumore ein geringeres und HER2-positive und Triple-negative Mammakarzinome ein erhöhtes Risiko aufweisen (106). Alle nicht-regionale Lymphknoten sowie regionale kontralaterale Lymphknoten gelten auch als Fernmetastasen (107).

In der Regel wird bei Nachweis einer Fernmetastasierung ein palliativer Therapieansatz verfolgt, welcher durch das Ansetzen an tumorspezifische Targets die Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und des OSs, sowie die Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomkontrolle als Ziel hat (32).

1.4.3 Rezeptorkonversion im Hormon- und HER2-Rezeptor

Eine Rezeptorkonversion, sprich eine Änderung des Hormon- oder HER2-Rezeptors im Rezidiv im Vergleich zum Primarius, kann eine therapeutische Relevanz haben. So kann über die Notwendigkeit einer endokrinen Therapie bzw. einer Anti-HER2-gerichtete Therapie im Verlauf der Krankheit entschieden werden. Gepoolte Daten zweier prospektiver Studien, einer monozentrischen kanadischen und einer multizentrischen britischen Studie, zeigten, dass das Erheben des Rezeptorstatus im Rezidiv in 14,2 % zu einer Veränderung des Therapieregimes führt (108).

Einige Studien haben die Häufigkeit von Rezeptorveränderungen im Rezidiv untersucht. Am häufigsten sind Veränderungen im Progesteronrezeptor zu beobachten (106,109,110). Der HER2-Rezeptor zeigt eine Diskordanz zwischen 2-15 % (111). Am stabilsten zeigten sich Triple-negative Karzinome (112). In Tabelle 3 sind die gepoolten Daten bezüglich einer Rezeptor-Diskordanz in HR und HER2 einer 39 Studien umfassenden Metaanalyse der AGO e.V. zu finden (106).

Eine weitere Diskordanz ergab sich außerdem zwischen den Geweben, aus denen Material zur Untersuchung auf Rezeptorveränderungen gewonnen wurde. So haben Biopsien aus Knochenmetastasen oder auch aus Feinnadelbiopsien gewonnenes Material einen negativen Einfluss auf die Verlässlichkeit des Ergebnisses (110,113). Nach einer Rezeptorkonversion weisen Erkrankte häufiger ein kürzeres OS auf, wobei eine weniger effektiv angepasste tumorspezifische Therapie als Erklärung herangezogen wird (114).

Tabelle 3: Vergleich ER / PR und HER2 in Metastase vs. Primärtumor (n = 5.521); Gepoolte Ergebnisse einer Metaanalyse basierend auf 39 Analysen (106)

	ER	PR	HER2
Relative Diskordanz	19,3 % (95 % CI = 15.8 - 23.4)	30,9 % (95 % CI = 26.6 - 35.6)	10,3 % (95 % CI = 7.8 - 13.6)
Konversion positiv zu negativ	22.5 % (95 % CI = 16.4 - 30.0)	49.4 % (95 % CI = 40.5 - 58.2)	21.3 % (95 % CI = 14.3 - 30.5)
Konversion negativ zu positiv	21.5 % (95 % CI = 18.1 - 25.5)	15.9 % (95 % CI = 11.3 - 22.0)	9.5 % (95 % CI = 7.4 - 12.1)

1.5 Die HER2-low-Subgruppe

Kürzlich wurde HER2-low als eine neue Nomenklatur einer Subgruppe vorgeschlagen für jene Mammakarzinome, die als IHC 1+ oder IHC 2+ gelten und ein negatives ISH-Ergebnis aufweisen. Dementsprechend werden bei der Immunhistochemie (IHC) durch einem HER2-gerichteten Antikörper das untersuchte Gewebe nur kaum wahrnehmbar bis moderat angefärbt bzw. bei der FISH (Fluoreszenz in situ Hybridisierung) die durch die Leitlinie festgelegte Menge an HER2-DNA, um als HER2-positiv zu gelten, nicht detektiert (115,116). Bisher gilt keine offizielle Definition für diese Subgruppe, jedoch findet sich die in dieser Studie verwendete Einteilung weit verbreitet in der Literatur wieder (91,96,117,118). Zwischen 45 % und 55 % aller an Brustkrebs erkrankten Patientinnen zeigen eine HER2-low Expression. Weltweit entspricht dieser Anteil schätzungsweise einer Millionen neuer HER2-low Mammakarzinom-Erkrankungen jährlich, was annähernd der weltweiten jährlichen Inzidenz des Magenkarzinoms gleichkommt (119,120). Sie werden abhängig von der HR-Expression den intrinsischen Subtypen Luminal A, Luminal B oder Triple-negativ zugewiesen (121,122). Gemäß derzeitiger Guidelines zur HER2-Bestimmung werden HER2-low Tumore weiterhin als HER2-negativ gewertet. Für diese Patientinnengruppe konnte lange kein klinischer Benefit durch die konventionelle HER2-gerichtete Therapie nachgewiesen werden und demnach besteht keine Zulassung für eine Behandlung der HER2-low Subgruppe mit aktuell verfügbaren Anti-HER2-Therapien (123,124). Die Erkenntnisse der Phase II DAISY-Studie zeigen jedoch, dass neben HER2-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinomen auch HER2-0 (IHC 0) und HER2-low (IHC 1+, IHC 2+/ISH -) von einer Therapie mit Trastuzumab Deruxtecán, einem Konjugat aus Antikörper und Topoisomerase-I-Inhibitor, profitieren (92). Neuste Ergebnisse der Phase III DESTINY-Breast04 Studie zeigen einen signifikanten Vorteil der Therapie mit Trastuzumab Deruxtecán im Vergleich zur Standardtherapie in PFS und OS, sowie ein überschaubares Sicherheitsprofil in HER2-low Patientinnen, unabhängig vom Hormon-Rezeptor-Status (91). Dies stellt einen großen Fortschritt im Feld der Mamma-Onkologie dar, denn so wird letztlich eine breitere Population von Brustkrebs-Patientinnen und -Patienten von effektiven "targeted therapy"-Strategien profitieren können.

1.6 Ziel der Arbeit

Trotz der Fortschritte im Bereich der Therapie des Mammakarzinoms, weist die Mehrheit der Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinom eine sehr schlechte Lebenserwartung auf (103) und weiterhin sind Metastasen eine der vorherrschenden brustkrebsassoziierten Todesursachen (18). Profunde Kenntnisse über die molekularen und phänotypischen Eigenschaften der metastasierten Tumore sind unerlässlich für die Entwicklung immer effektiverer Therapieregime.

Bis zuletzt bestimmte die dichotome Einteilung in Mammakarzinom Subgruppen HER2-negativ oder HER2-positiv den Therapiealgorithmus der Betroffenen. Ausschließlich Patientinnen, deren Tumor eine eindeutige Überexpression des HER2-Antigens aufwies, wurde eine tumorspezifische Anti-HER2-Therapie zuteil. Patientinnen ohne nachweisbarer HER2-Amplifikation profitierten in klinischen Studien nicht von der Behandlung mit Trastuzumab (125,126). Doch neuste Entwicklungen von HER2-basierten Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten wie Trastuzumab Deruxtecan weisen Eigenschaften auf, welche therapeutische Wirkung bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Mammakarzinom mit einer HER2-low Ausprägung zeigen (91,92).

Ausgehend von den klinischen Vorteilen der Anwendung von Trastuzumab Deruxtecan in der HER2-low Subgruppe im Rahmen der DESTINY-Breast04 Studie wird eine präzise Differenzierung der HER2-Expression zunehmend relevant, besonders für Brustkrebs Erkrankte in fortgeschrittenen Stadien (91,127). In dieser retrospektiven Studie soll die Evolution der HER2-Expression von Primärtumor zum metastasierten Rezidiv evaluiert werden. Zudem wurden neu entwickelte Metastasen unter der laufenden Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinom untersucht. Insgesamt wurde die Amplifikation des HER2-Antigens zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten einer Brustkrebs-Erkrankung, sowie in drei unterschiedlichen Gewebe-Proben analysiert.

Der Fokus der vorliegenden Arbeit soll auf Fernmetastasen liegen, denn sie tragen am meisten zur Brustkrebs-assoziierten Mortalität bei (128). Indes werden Gewebeproben zur histopathologischen Analyse aus Fernmetastasen aufgrund der möglichen Risiken, die mit einer Durchführung der Biopsie einhergehen, seltener gewonnen. Diese Umstände können zu einer Untertherapie der betroffenen Patientinnen führen. Des weiteren werden Fernmetastasen, im Gegensatz zu lokalen und lokoregionalen Metastasen, in der Regel mit einer systemischen Therapie behandelt.

In mehreren Leitlinien herrscht Einigkeit darüber, dass metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen und -Patienten eine Biopsie bzw. Resektion mit anschließender

histopathologischer Re-Analyse angeboten werden sollte (32,129). Eine invasive Prozedur kann jedoch mit Komplikationen, wie z.B. einer klinisch relevanten, therapiebedürftigen Blutung oder einer Infektion, verbunden sein. Es bestehen aktuell nur sehr eingeschränkt Nachweise dafür, dass eine Therapie, die auf dem ermittelten Rezeptorstatus in einer Metastase basiert, verglichen mit einer Behandlung basierend auf dem Rezeptorstatus des Primarius, das OS verbessert (129). In dieser Arbeit wurden die Überlebensergebnisse basierend auf einer erfolgten oder nicht erfolgten Änderung des Therapieregimes nach Konversion im HER2- oder Hormon-Rezeptor untersucht.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, zu untersuchen, ob bzw. welche klinisch-pathologischen oder therapeutischen Faktoren zu einer Konversion im HER2-Rezeptor führen. Weiter wurde die Auswirkung einer Rezeptorkonversion auf das OS der metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen untersucht.

Während viele frühere Studien nur zwischen HER2-positiven und HER2-negativen Mammakarzinomen unterschieden, wurde hier HER2-low als weitere Subgruppe betrachtet, um mehr Erkenntnisse über die Biologie des HER2-low Brustkrebs zu gewinnen. Obwohl jene Definition der Mammakarzinom-Subgruppe recht neu ist und die Forschung diesbezüglich erst aufgenommen wurde, existiert eine starke Rationale, dass auch in HER2-low Tumoren intrinsische Subtypen unterschiedliches Ansprechen auf Therapien und spezifische klinische Ausprägungen zeigen (130–132).

2 Methoden

2.1 Ethikvotum

Bei einer Auswertung von bereits vorhandenen, klinikinternen Routinedaten bzw. Daten von individuellen Heilversuchen gilt nach geltendem Recht, dass grundsätzlich keine Beratung durch die oder eine Antragstellung bei der Ethik-Kommission erforderlich ist. Diesbezüglich liegt eine Bestätigung der Ethik-Kommission der Universität Würzburg unter dem Aktenzeichen 2021041201 vor.

2.2 Datenerhebung und Patientenkollektiv

Die im Rahmen dieser retrospektiv angelegten Analyse genutzten Daten stammen aus dem Krebsregister, Regionalzentrum Würzburg, welches das Inzidenzregister für die Region Unterfranken ist. Die retrospektive Studie umfasst ein Kollektiv von 756 Patientinnen, bei denen im Zeitraum 1998 bis 2021 die Erstdiagnose eines Mammakarzinoms gestellt wurde und die später eine oder mehrere Fernmetastasen entwickelten. Die Analyse bezieht sich auf 321 Fälle, in denen der Primärtumor und mindestens eine Fernmetastase mittels Biopsie oder chirurgischer Resektion histologisch gesichert wurden und in welchen der HER2-Status von zwei oder mehr Proben dokumentiert und einsehbar war.

2.2.1 Krebsregister Unterfranken- Regionalregister Würzburg

Das Krebsfrüherkennungs- und Krebsregistergesetz von 2013 regelt die Einrichtung von deutschlandweiten Krebsregistern und verpflichtet alle Bundesländer zur Verbesserung der Versorgung krebserkrankter Menschen in Deutschland ein Krebsregister einzurichten. In diesen Registern werden die Daten zu allen Tumorerkrankungen in Deutschland gespeichert. Dabei gibt es klinische und epidemiologische Register. Das klinische Register beinhaltet Daten zu Diagnose, Behandlung, Nachsorge, Rezidiv, Überleben und Tod. Das epidemiologische Register befasst sich mit bevölkerungsbezogenen Daten wie Alter, Geschlecht und Wohnort der Patientinnen und Patienten. Seit 2002 erfasst das bayerische Krebsregister für das Bundesland alle neuen malignen Tumorerkrankungen. Das bayerische Krebsregister ist in sechs Regionalzentren gegliedert, eines davon ist das

Regionalzentrum Würzburg. Es existiert eine Meldepflicht für alle Ärzte, Ärztinnen und Einrichtungen, die einen Beitrag in der Diagnose, Therapie oder Nachsorge der Krebserkrankungen leisten. Arztbriefe, Operationsberichte, histopathologischen Befunde, strahlentherapeutische Berichte, Berichte aus Tumorkonferenzen und Daten aus Leichenschauscheinungen fließen in diese Datenbank ein. Jährlich werden Daten zu den registrierten Patientinnen und Patienten bezüglich des Überlebens abgefragt und aktualisiert (103).

2.3 Vorbereitung zur Datenauswertung

2.3.1 Qualitätskontrolle der Daten

Die Daten des Krebsregisters wurden auf klinische Plausibilität und Vollständigkeit überprüft und wenn nötig erfolgte bei unklaren oder fehlenden Befunden eine Überprüfung und/oder Ergänzung der Daten über die elektronisch gespeicherten Informationen der Patientinnen. Dabei wurden histopathologische, radiologische und sonographische Befunde, Arztbriefe aus ambulanten und stationären Behandlungen, Berichte der Tumorkonferenzen und Operationsberichte, soweit vorhanden, genutzt.

2.3.2 Variablen

Die verwendete Datenbank umfasste folgende anonymisierte Patientencharakteristika: Geburtsdatum, Alter bei Erstdiagnose, Alter zum Zeitpunkt der Diagnose der Metastasierung, Daten zum letzten Beobachtungszeitpunkt bzw. Datum des Todes, Geschlecht und Menopausen-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum bzw. zu den Zeitpunkten der Metastasierung.

Bezüglich der Tumorpathologie wurden für jeweils Primärtumor und Metastase(n) folgende Parameter erhoben:

Das TNM-Stadium wurde in T, N und M unterteilt zahlenkodiert dokumentiert. Das histologische Grading erfolgte in 3 Gruppen G1, G2 und G3. Der KI67%-Status wurde in die zwei Gruppen niedrig (≤ 25) und erhöht (> 25) unterteilt. Der HR-Status für den Östrogen- und Progesteronrezeptor wurde zahlenkodiert als positiv oder negativ angegeben. Für die Dokumentation des HER2-Status wurde einmal der IHC (0,1,2,3) und das Ergebnis der FISH (positiv, negativ, nicht erfolgt) genutzt.

Die Applikation von Chemotherapie, endokriner Therapie und Anti-HER2-Therapie wurde jeweils erfasst als erfolgt („1“) oder nicht erfolgt („0“).

Außerdem wurde die Lokalisation der Metastase mittels einer Zahlenkodierung (1-7) dokumentiert: Kochen, Leber, Lunge, zentrales Nervensystem, Haut und Weichteile, Lymphknoten und „andere Lokalisation“. Ebenso wurde die Methode der Materialgewinnung zur histopathologischen Untersuchung mittels einer Zahlenkodierung (1- 4) erfasst: CT-gesteuerte Stenzen oder Punktionen, sonographisch gesteuerten Stenzen oder Punktionen, intraoperative oder endoskopische Materialgewinnung.

2.4 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung wurde von der Promovendin das Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics Version 27.0 verwendet. Die Runge Statistik GmbH aus Hamburg erarbeitete die Cox-Proportional-Hazards-Regression und die logistische Regressionsanalyse. Einverständniserklärung über die Verwendung der Daten liegt vor.

2.4.1 Deskriptive Auswertung

Kategorische Daten wurden in Zahlen und Prozenträngen angegeben. Bei der Berechnung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren wie Mittelwert, Minimum, Maximum und Median angewandt. Quantitative Variablen werden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder als Median mit Interquartilbereich (IQR), also 25. und 75. Perzentile dargestellt. Für normal verteilte Daten wird der Mittelwert mit Standardabweichung und für nicht normal verteilte Daten der Median mit IQR verwendet.

2.4.2 Univariable und multivariable statistische Analyse

Verbunde Stichproben z.B. bezüglich des Rezeptorstatus bei Erstdiagnose und erster bzw. zweiter Fernmetastasierung wurden mit dem McNemar χ^2 -Test untersucht. Statistische Unabhängigkeit wurde mittels χ^2 -Test untersucht. Bei Gruppen mit weniger als fünf Fällen wurde alternativ der Fischer-Exakt-Test gewählt. Die mittlere Überlebenszeit und die Überlebensverteilung wurden mittels der Kaplan-Meier product-limit Methode erfasst. Dabei war das OS definiert als Zeit zwischen Erstdiagnose und Tod. Bei den

Patientinnen, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht gestorben waren oder kein Ereignis dokumentiert war, wurde die Überlebenszeit bis zur letzten Arztkonsultation bzw. die letzte Meldung Patienten-bezogener Daten an das Krebsregister zensiert. Um mögliche signifikante Einflüsse auf die Veränderung der HER2-Amplifikation zu bestimmen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Zuvor wurde eine Multikollinearität ausgeschlossen. Univariable und multivariable Cox proportional hazards Regression wurde durchgeführt, um mögliche Einflüsse auf das Überleben zu überprüfen.

Relative Risiken (RR) wurden berechnet und die Konfidenzintervalle als 95%-Konfidenzintervalle angegeben. Eine Signifikanz wurde bei $p \leq 0,05$ angenommen. Die Nullhypothese wurde nur bei einem signifikanten Ergebnis abgelehnt.

2.5 Bestimmung des HER2- und HR-Status

Der HER2-Status wurde gemäß der publizierten Leitlinien (115,133) mittels IHC und FISH durch das Pathologische Institut des Universitätsklinikum Würzburg bestimmt. Untersuchtes Gewebe wurde mittels chirurgischer Resektion oder sonographie- oder CT-gesteuerter Biopsie gewonnen. Alle Prozeduren erfolgten wie in der SOP („standard operating procedure“) der Universitätsklinik Würzburg festgelegt. Das gewonnene Material wurde fixiert in gepuffertem Formalin und anschließend in Paraffin eingebettet. Für die IHC wurden die jeweiligen Gewebeprobe mittels konventioneller histologischer Techniken geschnitten und auf Objektträgern fixiert. Der Ventana Antikörper Klon 4B5 wurde für die IHC verwendet. Bei fehlender Membranfärbung wurde die Probe als IHC 0/HER2-negativ gewertet. Eine inkomplette, kaum wahrnehmbare Membranfärbung in $>10\%$ der Tumorzellen wurde als IHC 1+/HER2-negativ gewertet. Die überarbeitete Definition von IHC 2+ /HER2 „zweideutig“ lautet schwache bis moderate komplette Membranfärbung in $> 10\%$ der Tumorzellen (115). Als IHC 3+/HER2-positiv wurde Tumore mit kompletter, also zirkumferentieller, intensiver Membranfärbung in $> 10\%$ aller Tumorzellen definiert. Für alle als IHC 2+ gewertete Tumore wurde im Anschluss in einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung die HER2 Gen-Amplifikation bestimmt. Dazu kamen eine HER2-spezifische Sonde (17q11.2.2-12) und eine Zentromer-spezifische Sonde CEP17(Kreatech TM ERBB2 (17q12)/ SE 17 FISH probe, Leica Biosystems) zum Einsatz. Mindestens 20 zufällig ausgewählte Tumorzellen des IHC 2+ angefärbten Arealen wurden so untersucht. Als HER2-positiv wurde ein Tumor gewertet, wenn das HER2-Gen/Chromosom 17 Verhältnis ≥ 2.0 und Zellen die durchschnittliche Anzahl von HER2-Gen Signalen ≥ 4.0

betrogen, oder wenn das HER2-Gen/Chromosom 17 Verhältnis < 2.0 , aber die durchschnittlich Anzahl von HER2-Gen Signalen ≥ 6.0 betrogen (Abbildung 1).

Wenn der ER und/oder der PgR positiv sind, galt der Hormon HR-Status als positiv. Er wurde als negativ gewertet, wenn ER und PgR beide negativ sind. ER und PgR wurden als positiv klassifiziert, wenn mindestens 1% der Tumor Nuclei in IHC immunreaktiv waren (134).

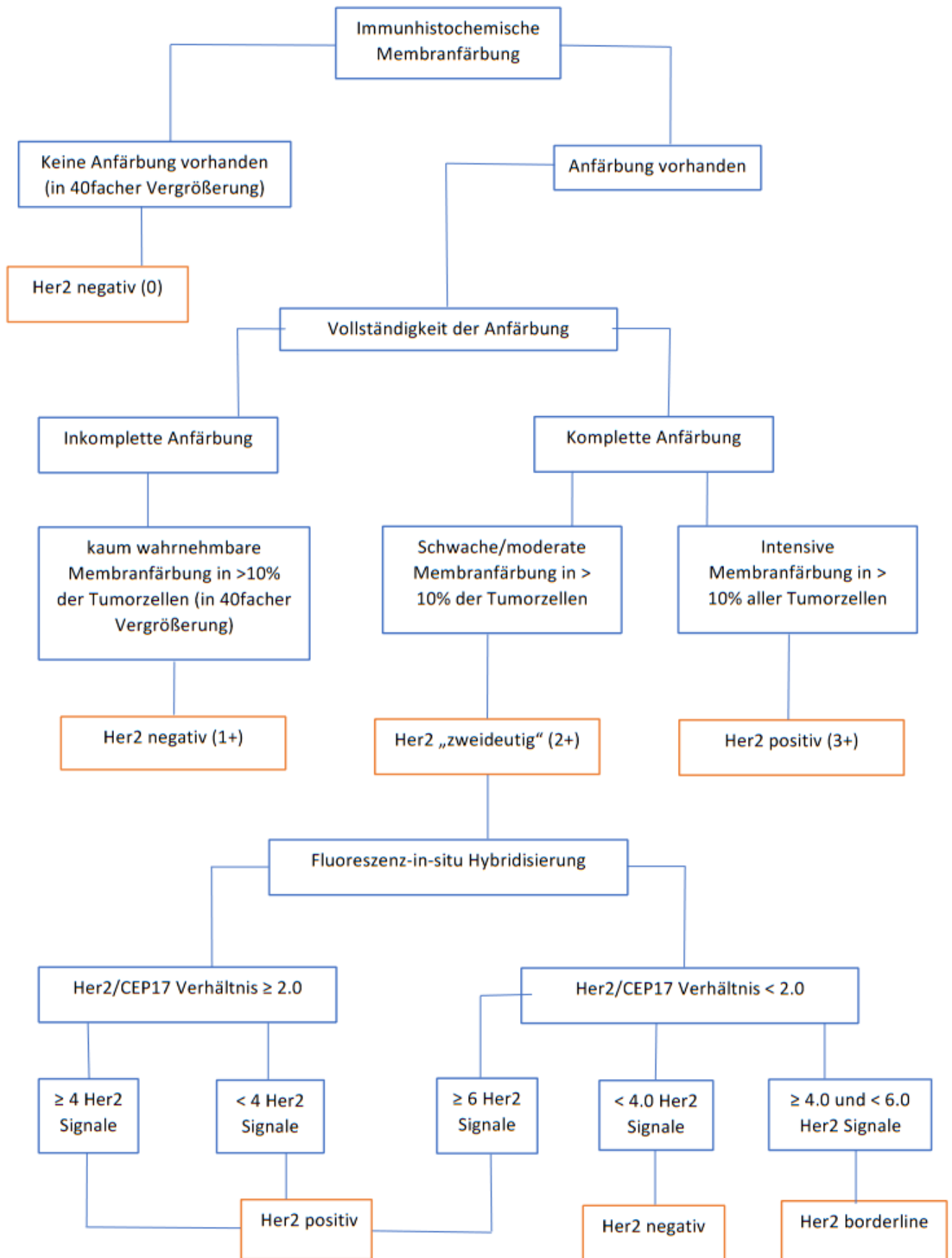


Abbildung 1: Flowchart der IHC und FISH zur HER2-Status-Bestimmung, modifiziert nach (115,135).

3 Ergebnisse

3.1 Aufbau und Einführung des Ergebnisteils

Es erfolgt zunächst eine deskriptive Auswertung der Datenbank mit detaillierter Beschreibung des Patientenkollektivs bei Erstdiagnose, sowie zum 1. und 2. Zeitpunkt der Metastasierung. Anschließend folgt eine Darstellung der Veränderung des HER2-Status im Verlauf der Metastasierung. Es wird untersucht, wie sich das Therapieregime abhängig von einer beobachteten Rezeptor-Konversion im Patientenkollektiv verändert. Es folgt darauf die Darstellung der Überlebensdaten in Abhängigkeit von Veränderungen der HER2 Rezeptorstatus und der Änderung der Therapie im Krankheitsverlauf. Abschließend werden mittels univariabler und multivariabler Analyse sämtliche Faktoren untersucht, die einen möglichen Einfluss auf die Konversion des HER2-Status haben.

Für die vorliegende Dissertation wurden insgesamt 756 Fälle eines metastasierten Mammakarzinoms untersucht. In dieser Arbeit wurden 321 Fälle weiter analysiert, weil eine histologische Sicherung des Primärtumors und mindestens einer Metastase erfolgte und die histopathologische Ergebnisse vollständig dokumentiert sind. Für 67 dieser Fälle wurden des Weiteren Ergebnisse einer histopathologischen Gewebeanalyse einer zweiten Metastase untersucht, welche sich unter der laufenden Erstlinientherapie entwickelte.

Beobachtungsdaten liegen bis einschließlich Juli 1998 vor, so liegt der mediane Beobachtungszeitraum bei 9,1 (0,9 – 23,5) Jahren.

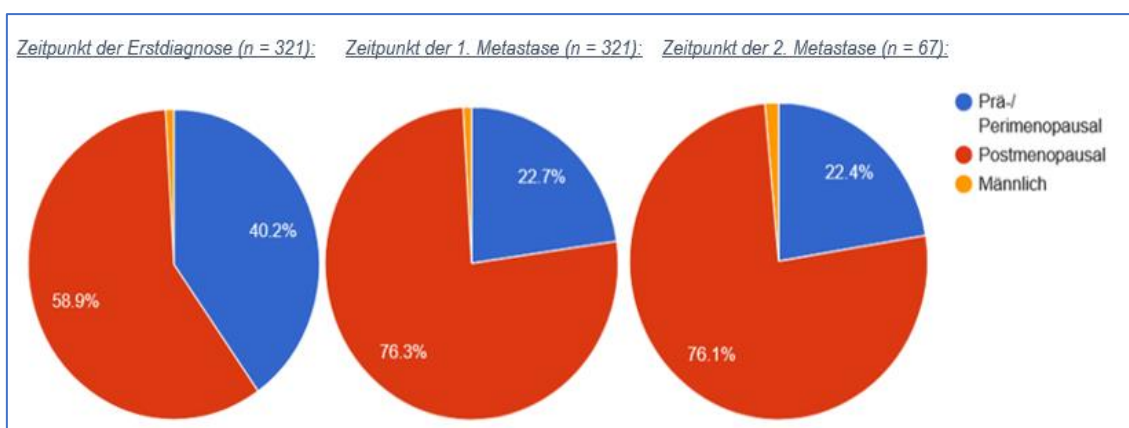
3.2 Beschreibung des Patientenkollektivs, des Primärtumors und der Metastasen

3.2.1 Zeitliches Auftreten des primären Mammakarzinom und der Metastasierung

Das mittlere Erkrankungsalter betrug 54,8 (SD \pm 12,8) Jahren. Die erste Diagnose einer Metastasierung erfolgte im Mittel mit 60,2 (SD \pm 12,9) Jahren. Bei 20,87 % (n = 67) dieser Patientinnen wurde im Verlauf eine weitere Metastase diagnostiziert, histologisch aufgearbeitet und ausreichend dokumentiert. Diese zweite Metastase wurde im Mittel mit 58,4 (SD \pm 10,7) Jahren diagnostiziert.

Bei Erstdiagnose waren 40,2 % (n = 129) prä- oder perimenopausal und 58,9 % (n = 189) in der Postmenopause. 0,9 % (n = 3) der Fälle waren männlich. Zum Zeitpunkt der Diagnose der ersten Metastasierung befanden sich 67,9 % (n = 245) Patientinnen in der Menopause, 20,2 % (n = 73) hatten diese noch nicht erreicht. Bei Diagnose einer zweiten Metastase waren 22,4 % (n = 15) prä- oder perimenopausal, 76,1 % (n = 51) postmenopausal und 1,5 % (n = 1) männlich (Abbildung 2) (136).

Abbildung 2: Menopausen-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Zeitpunkt der Diagnose der 1. Metastase und Zeitpunkt der Diagnose der 2. Metastase in Prozent.



Die mittlere Zeitperiode zwischen der Diagnose des Primärtumors und der ersten Metastase betrug 62,7 Monate (sd = 51,6), der Median lag bei 47,1 Monaten. Am frühesten wurde eine Fernmetastase zeitgleich mit dem Primärtumor diagnostiziert, maximal vergingen dazwischen 253,9 Monate.

Die mittlere Zeitperiode zwischen der Diagnose der ersten Metastase und der zweiten Metastase betrug 80,1 Monate (sd = 55,4), der Median lag bei 63,9 Monaten. Am frühesten wurde eine 2. Fernmetastase 3,5 Monate nach der 1. Metastase diagnostiziert, maximal vergingen dazwischen 279,3 Monate (Tabelle 4).

Tabelle 4: Statistische Momente der Stichprobe (n = 321) (min = Minimum, max = Maximum, mean = arithmetisches Mittel, sd = Standardabweichung) in Monaten zwischen Erstdiagnose und 1. Metastase und 1. Metastase und 2. Metastase.

	min	max	mean	sd
Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)	26	87	54,8	12,6
Zeit Erstdiagnose bis 1. Metastase (in Monaten)	0	253,9	47,1	51,6
Zeit 1. Metastase bis 2. Metastase (in Monaten)	3,5	279,3	63,9	55,4

3.2.2 Lokalisation der Metastasen

Um die Verteilung der histopathologisch untersuchten Fernmetastasen in Lokalisationen zu erfassen, wurden die betroffenen Organe und Systeme folgendermaßen eingeteilt: Kochen, Leber, Lunge, Zentrales Nervensystem, Haut und Weichteile, sowie Lymphknoten. Für alle anderen Lokalisationen, die eine sehr kleine Fallzahl aufwiesen, wurde die Bezeichnung „other“ geführt.

Insgesamt wurden 388 Metastasen histopathologisch untersucht. Am häufigsten mit 30,0 % (n = 116) wurden Biopsien in der Leber entnommen. Weitere Biopsien wurden in 22,4 % (n = 87) in Knochen, in 12,6 % (n = 49) in Haut oder Weichteilen, in 11,3 % (n = 44) in der Lunge, in 10,3 % (n = 40) in Lymphknoten und am seltensten in 7,5 % (n = 29) in Liquor oder Gehirn entnommen. Alle anderen biopsierten Lokalisationen machten zusammen 5,9 % (n = 23) aus (Tabelle 5) (136).

Tabelle 5: Lokalisationen der 1., 2. und aller biopsierten Metastasen in absoluten Zahlen und Prozenten.

	1. Metastase	2. Metastase	Gesamt:
Lokalisation:	N (%)		
Leber	88 (27,4)	28 (41,8)	116 (30,0)
Knochen	79 (24,6)	8 (11,9)	87 (22,4)
Haut/Weichteile	35 (10,9)	14 (20,9)	49 (12,6)
Lunge	43 (13,4)	1 (1,5)	44 (11,3)
Lymphknoten	35 (10,9)	5 (7,5)	40 (10,3)
ZNS	26 (8,1)	3 (4,5)	29 (7,5)
other	15 (4,7)	8 (11,9)	23 (5,9)
Gesamt:	321 (100)	67 (100)	388 (100)

3.2.3 Methode der Biopsie-Gewinnung

Es wurde eine Übersicht über die Methoden der Materialgewinnung zur Gewebsanalyse erstellt. Eingeteilt wurden diese in CT-gesteuerte Stanzen oder Punktionen, sonographisch gesteuerten Stanzen oder Punktionen, intraoperative oder endoskopische Materialgewinnung. In insgesamt 1,3 % (n = 5) der Fälle fehlte eine eindeutige Angabe zur Art der Biopsie Gewinnung.

Insgesamt wurden 388 Proben im Krankheitsverlauf des Studienkollektivs histopathologisch untersucht. Am häufigsten mit 37,6 % (n = 146) erfolgte die Materialgewinnung mittels einer sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie oder Punktion. Darauf folgten mit

27,6 % (n = 107) die Materialgewinnung im Rahmen eines operativen Eingriffs und mit 27,3 (n = 106) die CT-gesteuerte Stanzbiopsie bzw. Punktion. Eine endoskopische Materialgewinnung erfolgte in 6,2 % (n = 24) der Fälle (Tabelle 6).

Tabelle 6: Übersicht über die verwendeten Methoden zur Biopsie Gewinnung der 1. Und 2. Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten.

	1.Metastase	2. Metastase	Gesamt:
Methoden:	N (%)		
CT-gesteuerte Stanze/ Punktion	95 (29,6)	11 (16,4)	106 (27,3)
Sonographisch gesteuerte Stanze/ Punktion	111 (34,6)	35 (52,3)	146 (37,6)
Intraoperative Materialgewinnung	90 (28,0)	17 (25,4)	107 (27,6)
Endoskopische Materialgewinnung	20 (6,2)	4 (5,9)	24 (6,2)
Fehlende Angabe	5 (1,6)	-	5 (1,3)
Gesamt:	321 (100)	67 (100)	388 (100)

3.3 Beschreibung der Tumorklassifikation in Primärtumor und Metastasen

Tabelle 7: Zusammenfassung Tumorklassifikation in Primärtumor und Metastasen in absoluten Zahlen und Prozenten modifiziert nach (136) mit Erlaubnis durch Springer Nature.

		Primärtumor	1. Metastase	2. Metastase
		N (%)		
Grading	G1	15 (4,7)	6 (1,9)	2 (3,0)
	G2	162 (50,5)	49 (15,3)	3 (4,5)
	G3	134 (41,7)	55 (17,1)	11 (16,4)
	Fehlende Angabe	10 (3,1)	221 (65,7)	51 (76,1)
Ki-67	< 25 %	71 (22,1)	74 (23,1)	12 (17,9)
	> 25 %	143 (44,5)	126 (39,3)	28 (41,8)
	Fehlende Angabe	107 (33,3)	121 (37,7)	27 (40,3)
TNM-Stadien	T	T1	87 (27,1)	
		T2	155 (48,3)	
		T3	31 (9,7)	
		T4	38 (11,8)	
		Fehlende Angabe	10 (3,1)	
	N	N0	108 (33,6)	
		N1	106 (33,0)	
		N2	42 (13,1)	
		N3	28 (8,7)	
		Fehlende Angabe	37 (11,5)	
	M	M0	136 (42,4)	
		M1	75 (23,4)	
		Fehlende Angabe	109 (33,9)	
HR-Status	negativ	57 (17,8)	75 (23,4)	19 (28,4)
	positiv	264 (82,2)	246 (76,6)	48 (71,6)
HER2-Status	negativ 0	127 (39,6)	99 (30,8)	14 (20,9)
	low	126 (39,3)	152 (47,4)	32 (47,8)
	positiv	68 (21,2)	70 (21,8)	21 (31,3)
Intrinsische Subtypen	Luminal A	68 (21,2)	59 (18,4)	6 (9,0)
	Luminal B/ HER2-negativ	144 (44,9)	136 (42,4)	28 (41,8)
	Luminal B/ HER2-positiv	52 (16,2)	51 (15,9)	14 (20,9)
	HER2-positiv	16 (5,0)	19 (5,9)	7 (10,4)
	Triple-negativ	41 (12,8)	56 (17,4)	12 (17,9)
Gesamt		321 (100)	321 (100)	67 (100)

3.3.1 Grading

Nach dem histopathologischen Grading ließen sich nach Erstdiagnose 4,7 % (n = 15) in ein gut differenziertes, 50,5 % (n = 162) in ein mäßig differenziertes und 41,7 % (n = 134) in ein wenig differenziertes Mammakarzinom gruppieren. Bei 10 (3,1 %) Patientinnen fehlten Angaben zum Grading bei Erstdiagnose.

Beim histopathologischen Grading im ersten Fall der Metastasierung zeigten sich 1,9 % (n = 6) gut differenzierte, 15,3 % (n = 49) mäßig differenzierte und 17,1 % (n = 55) wenig differenzierte Tumore. Bei 211 (65,7 %) Patientinnen fehlten Angaben zum Grading bei der ersten Metastasierung.

Die Gruppe der Fälle, die erneut Metastasen entwickelten, umfasste 67 Patientinnen, davon hatten 3 % (n = 2) ein gut differenziertes, 4,5 % (n = 3) und 16,4 % (n = 11) ein schlecht differenziertes Rezidiv. Für 51 (76,1 %) Fälle fehlten Daten zum Grading in der zweiten Metastase (Tabelle 7).

3.3.2 Ki-67

Nach dem prognostischen Marker Ki-67 ließen sich nach Erstdiagnose 22,1% (n = 71) in die Gruppen „kleiner als 25 %“ und 44,5 % (n = 143) in „größer gleich 25 %“ einteilen. In 107 (33,3 %) Fällen fehlten Angaben zu Ki-67.

Im ersten Fall der Metastasierung war in 23,1 % (n = 74) die Zahl der durch Ki-67 angefärbten Zellen geringer als 25 %, in 39,3 % (n = 126) größer oder gleich 25 %. In 121 (37,7 %) Fällen fehlten entsprechende Angaben.

Die Gruppe der Fälle, die erneut Metastasen entwickelten, umfasste 67 Patientinnen, davon wurden 17,9 % (n = 12) der Gruppe „kleiner als 25 %“ und 41,8 % (n = 28) der Gruppe „größer gleich 25 %“ zugerechnet. In 27 (40,3 %) Fällen fehlten Daten zu Ki-67 in der zweiten Metastase (Tabelle 7).

3.3.3 TNM-Stadien bei Erstdiagnose

Bei Erstdiagnose wies die Mehrheit der Patientinnen kleine Tumore auf. Es befanden sich 87 (27,1 %) im pT1 Stadium, 155 (48,3 %) im pT2-Stadium, 31 (9,7 %) im pT3 Stadium und 38 (11,8 %) im pT4 Stadium. In 10 Fällen (3,1 %) fehlten Angaben zum pT-Stadium. Ebenso befand sich auch der Nodalbefall der Mehrheit der Patientinnen in

frühen Stadien, 108 (33,6 %) wiesen noch keinen Lymphknotenbefall auf. 106 (33,0 %) befanden sich im pN1-Stadium, 42 (13,1 %) im pN2-Stadium und 28 (8,7 %) im pN3-Stadium. Für 37 (11,5 %) Fälle waren noch keine Angaben zum pN-Stadiums erhoben, oder waren nicht dokumentiert. Bei 75 (23,4 %) Patientinnen lag bei Erstdiagnose bereits eine nachweisbare Fernmetastasierung vor, in 136 (42,4 %) konnten Metastasen ausgeschlossen werden. In 110 (34,2 %) Fällen wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen noch nicht mittels Bildgebung ausgeschlossen oder das Ergebnis war nicht dokumentiert (Tabelle 7 und Abbildungen 3 - 5).

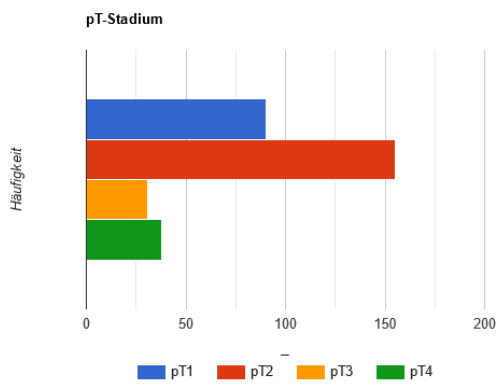


Abbildung 3: Häufigkeiten der Tumorstadien bei Erstdiagnose in absoluten Zahlen

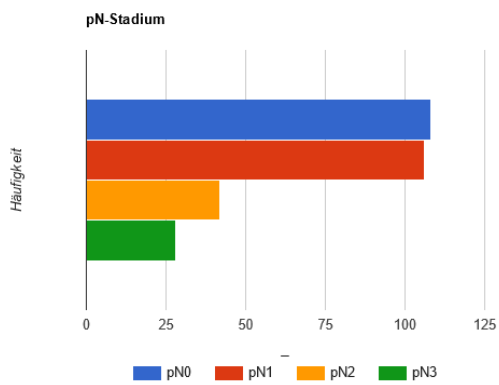


Abbildung 4: : Häufigkeiten der Nodalstadien bei Erstdiagnose in absoluten Zahlen

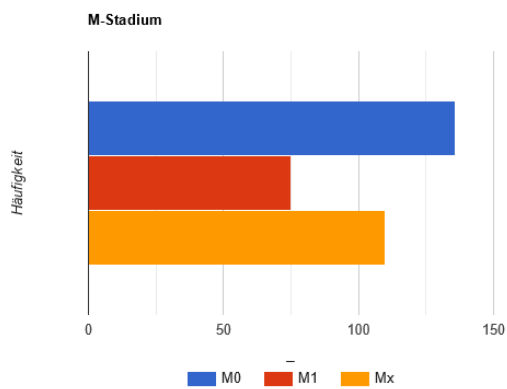


Abbildung 5: Häufigkeiten der Metastasierungs-Stadien bei Erstdiagnose in absoluten Zahlen

3.3.4 HR-Status

Bei Erstdiagnose galten 82,2 % (n = 264) der Patientinnen als HR-positiv und 17,8 % (n = 57) als HR-negativ.

Nach der ersten Diagnose einer Metastasierung galten 76,6 % (n = 246) der Patientinnen als HR-positiv und 23,4 % (n = 75) als negativ .

Unter den zweiten Metastasen befanden sich 71,6 % (n = 48) HR-positive und 28,4 % (n = 19) HR-negative Raumforderungen (Tabelle 7).

3.3.5 HER2-Rezeptor-Status

Bei Erstdiagnose lagen nach der immunhistochemischen Untersuchung 39,6 % (n = 127) IHC 0, 32,1 % (n = 103) IHC 1, 7,2 % (n = 23) IHC 2/FISH negativ, 6,2 % (n = 20) IHC 2/FISH positiv und 15,0 % (n =48) IHC 3 Ergebnisse vor.

Bei Untersuchung der ersten Metastase zeigten sich 30,5 % (n = 98) IHC 0, 30,8 % (n = 99) IHC 1, 16,8 % (n = 54) IHC 2/FISH negativ, 6,9 % (n = 22) IHC 2/FISH positiv und 15,0 % (n =48) IHC 3 Ergebnisse.

Bei Untersuchung der zweiten Metastase zeigten sich 20,8 % (n = 14) IHC 0, 39,9 % (n = 20) IHC 1, 17,9 % (n = 12) IHC 2/FISH negativ, 11,9 % (n = 8) IHC 2/FISH positiv und 19,5 % (n =13) IHC 3 Ergebnisse (Tabelle 8).

Tabelle 8: Immunhistochemie (IHC) im Primärtumor, in der 1. und 2. Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten.

	IHC 0	IHC 1	IHC 2/FISH -	IHC 2/FISH +	IHC 3
	N (%)				
Primärtumor	127 (39,6)	103 (32,1)	23 (7,2)	20 (6,2)	48 (14,9)
1. Metastase	98 (30,5)	99 (30,8)	54 (16,8)	22 (6,9)	48 (15,0)
2. Metastase	14 (20,8)	20 (29,9)	12 (17,9)	8 (11,9)	13 (19,5)

Nach Erstdiagnose musste in 86,6 % (n = 228) der Fälle keine FISH erfolgen. Unter den durchgeführten FISH zeigten sich in 16 (5,0 %) Fällen ein negatives, in 20 (6,2 %) Fällen ein positives und in 7 (2,2 %) Fällen ein „borderline“ Ergebnis.

Die Untersuchung der ersten Metastase zeigte in 35 (10,9 %) Fällen ein negatives, in 22 (6,9 %) ein positives und in 19 (5,9 %) ein „borderline“ Ergebnis. In 245 (76,3 %) Fällen musste keine FISH durchgeführt werden.

Des Weiteren zeigte die Untersuchung der zweiten Metastase in 8 (11,9 %) Fällen ein negatives, in 8 (11,9%) ein positives und in 4 (46,0 %) ein „borderline“ Ergebnis. In 47 (70,2 %) Fällen musste keine FISH durchgeführt werden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse der FISH im Primärtumor, in der 1. und 2. Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten.

	FISH -	FISH +	FISH „borderline“	FISH nicht erfolgt
	N (%)			
Primärtumor	16 (5,0)	20 (6,2)	7 (2,2)	278 (86,6)
1. Metastase	35 (10,9)	22 (6,9)	19 (5,9)	245 (76,3)
2. Metastase	8 (11,9)	8 (11,9)	4 (6,0)	47 (70,2)

Insgesamt wurden also bei Erstdiagnose 39,6 % (n = 127) als HER2-0, 39,3 (n = 126) als HER2-low und 21,1 % (n = 68) als HER2-positiv gewertet. In der Gruppe der ersten Metastasen galten 30,5 % (n = 98) als HER2-0, 47,7 (n = 153) als HER2-low und 21,8 % (n = 70) als HER2-positiv. In der Gruppe der zweiten Metastasen galten 20,9 % (n = 14) als HER2-0, 47,8 (n = 32) als HER2-low und 31,3 % (n = 21) als HER2-positiv (Tabelle 7).

3.3.6 Intrinsische Subtypen

Es erfolgte eine Einteilung in die intrinsischen Subtypen (vergl. Tabelle 2). In der Gruppe der Primärtumore konnten 21,2 % (n = 68) Luminal A, 44,8 % (n = 144) Luminal B HER2-negativ, 16,2 % (n = 52) Luminal B HER2-positiv, 5,0 % (n = 16) HR-negativ HER2-positiv und 12,8 % (n = 41) dem Subtyp Triple-negative zugeordnet werden.

In der Gruppe der ersten Metastasen konnten 18,1 % (n = 58) Luminal A, 42,7 % (n = 137) Luminal B HER2-negativ, 15,9 % (n = 51) Luminal B HER2-positiv, 5,9 % (n = 19) HR-negativ HER2-positiv und 17,9 % (n = 56) dem Subtyp Triple-negative zugeordnet werden.

Unter den zweiten Metastasen befanden sich 9,0 % (n = 6) Luminal A, 42,8 % (n = 28) Luminal B HER2-negativ, 20,9 % (n = 14) Luminal B HER2-positiv, 10,4 % (n = 7) HR-negativ HER2-positiv und 17,9 % (n = 12) Triple-negative Tumore (Tabelle 7).

3.3.7 Verteilung der HER2-Expression innerhalb intrinsischer Subtypen

Luminal A und Luminal B HER2-negativ wurden hier zu HR-positiv/HER2-negativ zusammengefasst. Die Mehrheit (57%, $n = 120$) der HR-positiven HER2-negativen primären Brusttumoren konnten der HER2-low Gruppe zugeordnet werden. In der Triple-negativen Gruppe wurden 85,4 % ($n = 35$) als IHC 0 identifiziert ($\chi^2 (1) = 24,207, p < .001, n = 253, (CC = .296, p < .001; Cramers V = .309, p < .001)$).

In der ersten Metastase machten HER2-low Tumore 64,6 % ($n = 126$) der HR-positiven HER2-negativen Tumore aus. In der Triple-negativen Gruppe wurden 51,8 % ($n = 29$) als IHC 0 identifiziert ($\chi^2 (1) = 4,598, p = .032, n = 251, (CC = .134, p = .032; Cramers V = .135, p = .032)$).

In der zweiten Metastase machten HER2-low Tumore 76,5 % ($n = 26$) der HR-positiven HER2-negativen Tumore aus. In der Triple-negativen Gruppe wurden 50,0 % ($n = 6$) als IHC 0 identifiziert ($\chi^2 (1) = 2,935, p = .087, n = 46, (CC = .245, p = .087; Cramers V = .253, p = .087)$) (Abbildung 6 - 8) (136).

In den Tabellen 10 – 12 wurde die Verteilung der HER2-Expression in den intrinsischen Subtypen in Primärtumor und den Metastasen erfasst.

Tabelle 10: HER2 Expression in den intrinsischen Subtypen im Primärtumor in absoluten Zahlen und Prozenten.

	Luminal A	Luminal B HER2-negativ	Luminal B HER2-positiv	HER2-positiv	Triple-negativ	Gesamt
	N (%)					
HER2-0	35 (10,9)	57 (17,8)	0	0	35 (10,9)	127 (39,6)
HER2-low	33 (10,3)	87 (27,1)	0	0	6 (1,9)	126 (39,3)
HER2-positiv	0	0	52 (16,2)	16 (5,0)	0	68 (21,2)
Gesamt	68 (21,2)	144 (44,9)	52 (16,2)	16 (5,0)	41 (12,8)	321 (100)

Tabelle 11: HER2 Expression in den intrinsischen Subtypen in der ersten Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten.

	Luminal A	Luminal B HER2-negativ	Luminal B HER2-positiv	HER2-positiv	Triple-negativ	Gesamt
	N (%)					
HER2-0	18 (5,6)	52 (16,2)	0	0	29 (9,0)	99 (30,8)
HER2-low	41 (12,8)	84 (26,2)	0	0	27 (8,4)	152 (47,4)
HER2-positiv	0	0	51 (15,9)	19 (5,9)	0	70 (21,8)
Gesamt	59 (18,4)	136 (42,4)	51 (15,9)	19 (5,9)	56 (17,4)	321 (100)

Tabelle 12: HER2 Expression in den intrinsischen Subtypen in der zweiten Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten.

	Luminal A	Luminal B HER2-negativ	Luminal B HER2-positiv	HER2-positiv	Triple-negativ	Gesamt
	N (%)					
HER2-0	1 (1,5)	7 (10,4)	0	0	6 (9,0)	14 (20,9)
HER2-low	5 (7,5)	21 (31,3)	0	0	6 (9,0)	32 (47,8)
HER2-positiv	0	0	14 (20,9)	7 (10,4)	0	21 (31,3)
Gesamt	6 (9,0)	28 (41,8)	14 (20,9)	7 (10,4)	12 (17,9)	67 (100)

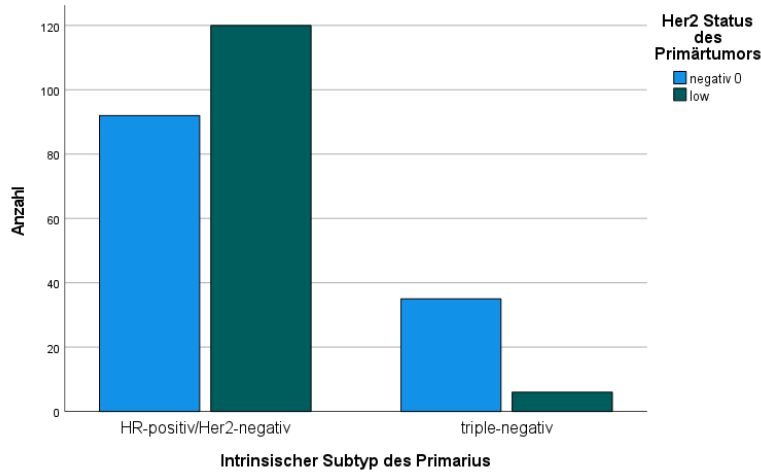


Abbildung 6: Verteilung der HER2 Amplifikation negativ 0 und low in den HR-positiven HER2-negativen Subgruppen des Primärtumors

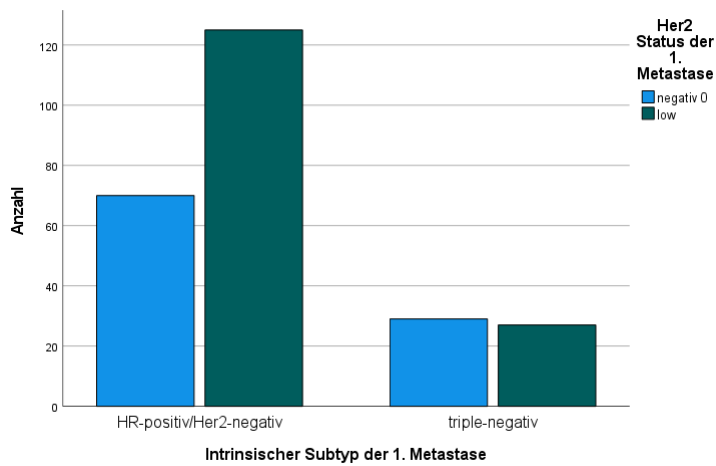


Abbildung 7 Verteilung der HER2 Amplifikation negativ 0 und low in den HR-positiven HER2-negativen Subgruppen der 1. Metastase

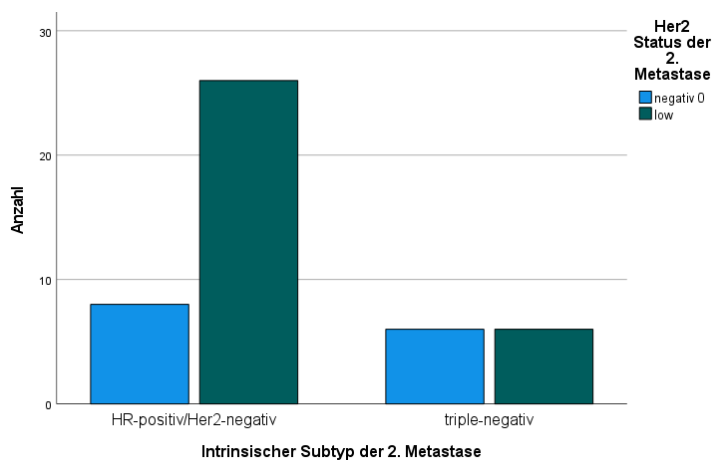


Abbildung 8: Verteilung der HER2 Amplifikation negativ 0 und low in den HR-positiven HER2-negativen Subgruppen der 2. Metastase

3.4 Therapie

Tabelle 13: Zusammenfassende Darstellung der Art der Therapie im Patientenkollektiv modifiziert nach (136) mit Erlaubnis durch Springer Nature.

		Primärtumor	1. Metastase	2. Metastase
Art der Therapie		N (%)		
Operative Therapie	BET	166 (51,7)		
	Mastektomie	122 (38,0)		
	Keine OP	33 (10,3)		
Lymphonodektomie	Sentinel LNE	114 (35,5)		
	Axilla-Dissektion	169 (52,6)		
	Keine LNE	6 (1,9)		
	fehlende Angabe	32 (10,0)		
Radiotherapie	RTX nach BET	142 (44,2)		
	Keine RTX nach BET	24 (7,5)		
	RTX nach Mastektomie	75 (23,4)		
	Keine RTX nach Mastektomie	46 (14,3)		
	Keine OP und RTX	13 (4,1)		
	Weder OP noch RTX	18 (5,6)		
	fehlende Angabe	3 (0,9)		
Chemotherapie	ja (adjuvant)	139 (43,3)	161 (50,1)	46 (68,6)
	Neoadjuvante CTX	77 (24,0)	-	-
	nein	104 (32,4)	160 (49,9)	21 (31,4)
	fehlende Angabe	1 (0,3)	-	-
Endokrine Therapie (bei positivem HR-Status)	ja	232 (87,9)	181 (75,4)	27 (57,4)
	nein	32 (12,1)	59 (24,6)	20 (42,6)
	fehlende Angabe	-	-	-
Anti-HER2-Therapie (bei positivem HER2-Rezeptor Status)	ja	54 (79,4)	61 (87,1)	19 (90,5)
	nein	14 (20,6)	9 (12,9)	2 (9,5)
	fehlende Angabe	-	-	-

3.4.1 Operative Therapie und Bestrahlung des Primärtumors

Nach Erstdiagnose wurden 33 (10,3 %) Patientinnen keiner Operation zugeführt. Bei 51,7 % (n = 166) erfolgte eine brusterhaltende Operation, 38,0 % (n = 122) erhielten eine Mastektomie.

Weiter erhielten 35,5 % (n = 114) eine Sentinel-Node-Biopsie und 52,6 % (n = 169) benötigten eine Axilla-Dissektion. In 6 (1,9 %) Fällen wurde keine Entfernung der Lymphknoten durchgeführt und in 32 (10,0 %) Fällen fehlte entsprechende Dokumentation.

Von den Patientinnen, die eine BET erhielten, wurden 85,5 % (n = 142) bestrahlt, bei 14,5 % (n = 24) erfolgte keine Bestrahlung. Nach Mastektomie nach Erstdiagnose wurden 61,5 % (n = 75) der Patientinnen bestrahlt, in 37,7 % (n = 46) war dies nicht der Fall. Zu einer Patientin (0,8 %) lagen keine Informationen vor. Von den Patientinnen, bei denen keine operative Resektion des Primärtumors erfolgte, wurden 41,9 % (n = 13) bestrahlt, 58,1 % (n = 18) wurden nicht bestrahlt (Tabelle 13).

3.4.2 Endokrine Therapie

Von den Patientinnen mit HR-positiven Primärtumoren erhielten 87,9 % (n = 232) eine endokrine Therapie. Bei 12,1 % (n = 32) erfolgte trotz HR-Positivität keine endokrine Therapie.

Nach Diagnose der ersten Metastase erhielten 75,4 % (n = 181) der Patientinnen mit HR-positivem Rezidiv eine endokrine Therapie. Bei 24,6 % (n = 59) erfolgte trotz HR-Positivität keine oder keine weitere endokrine Therapie.

Bei Bestätigung einer hormonpositiven zweiten Metastase erhielten 57,4 % (n = 27) weiterhin oder zum ersten Mal eine endokrine Therapie, bei 42,6 % (n = 20) wurde auf diese verzichtet (Tabelle 13).

3.4.3 Neoadjuvante und Adjuvante Chemotherapie

Nach Erstdiagnose des primären Mammakarzinoms erhielten 67,3 % (n = 216) der Patientinnen eine Chemotherapie. Bei 24,0 % (n = 77) erfolgte diese neoadjuvant. Demnach erhielten 43,3 (n = 139) eine adjuvante systemische Therapie. In 32,4 % (n = 104) der Fälle wurde keine Chemotherapie verabreicht. Zu einer Patientin (0,3 %) fehlen Daten bezüglich der Gabe von Chemotherapie nach Erstdiagnose.

Nach der Diagnose der Fernmetastasierung erhielten noch 50,1 % (n = 161) eine Chemotherapie und nach dem zweiten Rezidiv 68,6 % (n = 46) der erfassten Patientinnen (Tabelle 13).

3.4.4 Antikörpertherapie / Anti-HER2-gerichtete Therapie

Nach Erstdiagnose eines HER2-positiven primären Mammakarzinoms erhielten 79,4 % (n = 54) der Patientinnen eine Anti-HER2-gerichtete Therapie. Nach der Diagnose einer HER2-positiven Metastasierung erhielten 87,1 % (n = 61) eine Antikörpertherapie und nach bei Auftreten einer zweiten Metastasierung unter palliativer Erstlinientherapie einer HER2-positiven Metastasierung 90,5 % (n = 19) (Tabelle 13).

3.4.5 Änderung des Therapieregimes im Verlauf des Rezidivs

3.4.5.1 Anpassung Tumorspezifische Therapie

Bezüglich der endokrinen Therapie wurde nach Untersuchung einer ersten Fernmetastase in 29,9 % (n = 96) der Fälle einer Änderung vorgenommen. So erhielten 23 (7,2 %) Patientinnen zum ersten Mal eine Hormontherapie, bei 73 (22,7 %) wurde diese nach histologischer Untersuchung einer Fernmetastase abgesetzt ($\chi^2 (1) = 42,533, p < .001, n = 321$ (CC = .342, $p < .001$; Cramers V = .364, $p < .001$)).

Nach histologischer Gewebsanalyse einer zweiten Metastase wurde in 32,8 % (n = 22) der Fälle die endokrine Therapie angepasst. So wurde bei 18 (26,9 %) Patientinnen die Hormontherapie beendet, in 4 (6,0 %) Fälle wurde nach neuen Erkenntnissen nach einer Biopsie eine endokrine Therapie begonnen ($\chi^2 (1) = 10,962, p = .001, n = 67$ (CC = .375, $p = .001$; Cramers V = .404, $p = .001$)).

Bei Betrachtung der Anti-HER2-Therapien wurde nach Untersuchung der ersten Fernmetastase in 15,3 % (n = 49) der Fälle einer Änderung vorgenommen. So erhielten 28 (8,7 %) Patientinnen zum ersten Mal eine Anti-HER2-Therapie, bei 21 (6,5 %) wurde diese nach histologischer Untersuchung einer Fernmetastase abgesetzt ($\chi^2 (1) = 74,787, p < .001, n = 321$ (CC = .435, $p < .001$; Cramers V = .483, $p < .001$)).

Nach histologischer Gewebsanalyse einer zweiten Metastase wurde in 22,3 % (n = 15) der Fälle die Antikörpertherapie gegen HER2 angepasst. Bei 4 (6,0 %) Patientinnen

wurde eine Therapie mit einer Anti-HER2-Therapie beendet, in 11 (16,4 %) Fälle wurde nach neuen Erkenntnissen nach einer Biopsie eine Anti-HER2-Therapie begonnen ($\chi^2 (1) = 10,559, p = .001, n = 67$ (CC = .369, $p = .001$; Cramers V = .397, $p = .001$)).

3.4.5.2 Änderung des Chemotherapie-Regime

Nach Untersuchung der ersten Metastase wurde in 12,1 % (n = 39) der Fälle eine Chemotherapie erstmals begonnen, in 28,7 % (n = 92) wurde diese abgesetzt. So erfolgte in 40,8 % (n = 131) der Patientinnen und Patienten eine Therapieänderung ($\chi^2 (1) = 11,127, p = .001, n = 321$ (CC = .183, $p = .001$; Cramers V = .186, $p = .001$)).

Nach Untersuchung der zweiten Metastase wurde in 31,3 % (n = 21) der Fälle, die zuvor keine Chemotherapie erhalten hatte, eine palliative Chemotherapie begonnen, in 20,9 % (n = 14) wurde diese beendet. So erfolgte in 52,2 % (n = 35) der Patientinnen und Patienten eine Therapieänderung bezüglich der Chemotherapie ($\chi^2 (1) = 0,639, p = .424, n = 67$).

3.4.5.3 Änderung des Therapieregimes in Bezug auf Veränderungen im Hormon- oder HER2-Rezeptorstatus

Im gesamten Krankheitsverlauf konnten in 48,3 % (n = 155) der Fälle Rezeptorkonversionen im Hormon- und/oder HER2-Rezeptor beobachtet werden. In 36,0 % (n = 59) dieser Fälle wurde keine Anpassung der tumorspezifischen Therapie vorgenommen (Tabelle 14).

Tabelle 14: Überblick der Änderung des Therapieregimes in Bezug auf Veränderungen im Hormon- oder HER2-Rezeptorstatus im gesamten Krankheitsverlauf (n = 321)

	Keine Therapieanpassung n (%)	Therapieanpassung n (%)	Gesamt
Keine Veränderung in HER2- und/oder Hormon-Rezeptorstatus n (%)	105 (32,7)	61 (19,0)	166 (51,7)
Veränderung in HER2- und/oder Hormon-Rezeptorstatus n (%)	59 (18,4)	96 (29,9)	155 (48,3)
Gesamt	164 (51,1)	157 (48,9)	321 (100)

3.5 Veränderungen im HR-Status im Laufe der Metastasierung

Der HR-Status veränderte sich im Verlauf vom primären Brustkrebs zu der ersten Diagnose einer Fernmetastase in 12,5 % (n = 40) der Fälle. So entwickelten sich 11 (3,4 %) HR-negative Tumore zu einem HR-positiven Rezidiv. 29 (9,0 %) HR-positive Primärtumore zeigten sich HR-negativ in der ersten Metastase. 73,2 % (n = 235) HR-positive, sowie 14,3 % (n = 46) HR-negative Mammakarzinome veränderten sich nicht in ihrer Hormonsensitivität. Die HR-ausprägung der zweiten Metastase und der HR-Status des Primarius stehen in einem statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2 (1) = 127,252$, $p < .001$, $n = 321$ (CC = .533, $p < .001$; Cramers V = .630, $p < .001$)) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Entwicklung der Ausprägung der HR von Primärtumor zu 1. Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten.

		1. Metastase n (%)		Gesamt n (%)
		HR -	HR +	
Primärtumor n (%)	HR -	46 (14,3)	11 (3,4)	57 (17,8)
	HR +	29 (9,0)	235 (73,2)	264 (82,2)
Gesamt n (%)		75 (23,4)	246 (76,6)	321 (100)

Der HR-status veränderte sich im Verlauf einer palliativen Therapie bei Fernmetastasierung in 16,4 % (n = 11) der Fälle. Es entwickelten sich 4 (6,0 %) HR-negative Tumore zu einem HR-positiven zweiten Rezidiv. 7 (10,4 %) HR-positive ersten Metastasen zeigten sich HR-negativ in der zweiten Metastase. 65,7 % (n = 44) HR-positive, sowie 17,9 (n = 12) HR-negative Mammakarzinome veränderten sich nicht in ihrer Hormonsensitivität.

Der HR-Status der ersten Metastase und der HR-Status der zweiten Metastase stehen in einem Zusammenhang ($\chi^2 (1) = 22,508$, $p < .001$, $n = 321$ (CC = .501, $p < .001$; Cramers V = .580, $p < .001$)) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Entwicklung der Ausprägung der HR von 1. Metastase zu 2. Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten.

		2. Metastase n (%)		Gesamt n (%)
		HR -	HR +	
1. Metastase n (%)	HR -	12 (17,9)	4 (6,0)	16 (23,9)
	HR +	7 (10,4)	44 (65,7)	51 (76,1)
Gesamt n (%)		19 (28,4)	48 (71,6)	67 (100)

3.6 Veränderungen im HER2-Rezeptor-Status im Laufe der Metastasierung

Von Primärtumor zu ersten Metastase zeigte sich in 34,0 % (n = 109) der Mammakarzinome eine veränderte HER2-Expression. 12,1 % (n = 39) entwickelten sich in eine Richtung der schwächeren Ausprägung des HER2-Rezeptors, 21,9 % (n = 70) veränderten sich zu einer stärkeren Ausprägung. 66,0 % (n = 212) veränderten sich nicht in ihrer HER2-Expression (Abbildung 9) (136).

Her2-Konversion von Primärtumor zu 1. Metastase

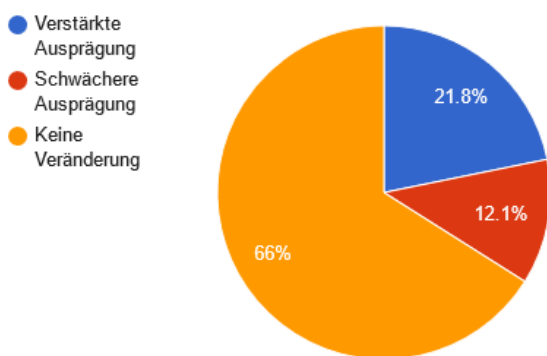


Abbildung 9: Verteilung der HER2-Konversion von Primärtumor zu 1. Metastase (n=321).

Von den untersuchten Primärtumoren entwickelten sich 15,0 % (n = 48) von HER2-0 zu HER2-low und 0,9 % (n = 3) von HER2-0 zu HER2-positiv. 5,9 % (n = 19) entwickelten sich von HER2-low zu HER2-0 und 5,9 % (n = 19) von HER2-low zu HER2-positiv. 0,9 % (n = 3) entwickelten sich von HER2-positiv zu HER2-0 und 5,3 % (n = 17) von HER2-

positiv zu HER2-low ($\chi^2(4) = 184,423, p < .001, n = 321$ (CC = .604, $p < .001$; Cramers $V = .536, p < .001$)) (Abbildung 10 und Tabelle 17) (136).

Abbildung 10: Veränderung der Verteilung der HER2-Expression von Primärtumor zu 1. Metastase modifiziert nach (136) mit Erlaubnis durch Springer Nature.

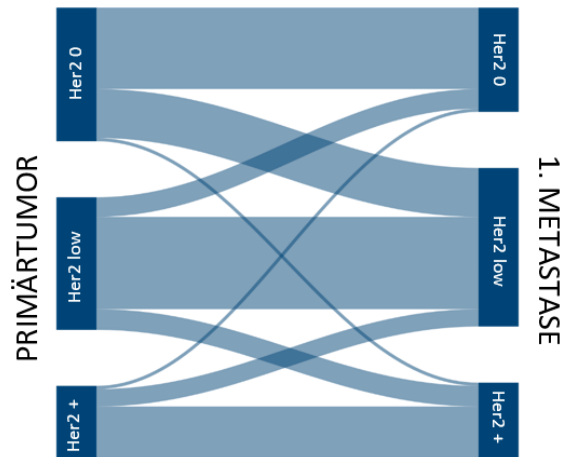


Tabelle 17: Entwicklung der HER2-Expression von Primärtumor zu 1. Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten modifiziert nach (136) mit Erlaubnis durch Springer Nature.

		1. Metastase n (%)			Gesamt n (%)
		HER2-0	HER2-low	HER2 +	
Primärtumor n (%)	HER2-0	76 (23,7)	48 (15,0)	3 (0,9)	127 (39,6)
	HER2-low	19 (5,9)	88 (27,4)	19 (5,9)	126 (39,2)
	HER2 +	3 (0,9)	17 (5,3)	48 (15,0)	68 (21,2)
Gesamt n (%)		98 (30,5)	153 (47,7)	70 (21,8)	321 (100)

Von der ersten Metastase zur zweiten Metastase veränderten 32,9 % (n = 22) der untersuchten Metastasen ihre HER2-Expression. 12,0 % (n = 8) entwickelten sich in eine Richtung der schwächeren Ausprägung des HER2-Rezeptors, 20,9 % (n = 14) veränderten sich zu einer stärkeren Ausprägung. 67,2 % (n = 45) veränderten sich nicht in ihrer HER2 Amplifikation (Abbildung 11) (136).

Her2-Konversion von 1. Metastase zu 2. Metastase

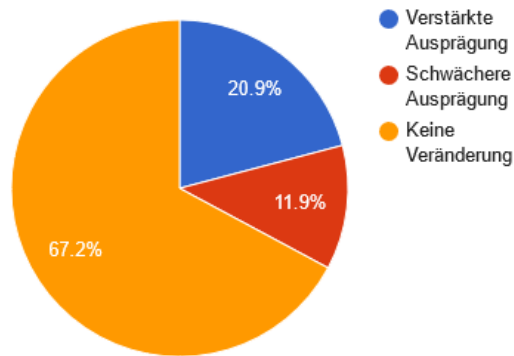


Abbildung 11: Verteilung der HER2-Konversion von 1. Metastase zu 2. Metastase (n=67).

Von den untersuchten Metastasen entwickelten sich 7,5 % (n = 5) von HER2-0 zu HER2-low und 3,0 % (n = 2) von HER2-0 zu HER2-positiv. 9,0 % (n = 6) entwickelten sich von HER2-low zu HER2-0 und 10,4 % (n = 7) von HER2-low zu HER2-positiv. Keine Metastasen entwickelten sich von HER2-positiv zu HER2-low und 3,0 % (n = 2) von HER2-positiv zu HER2-low ($\chi^2(4) = 34,259, p < .001, n = 67$ (CC = .582, $p < .001$; Cramers V = .506, $p < .001$)) (Abbildung 12 und Tabelle 18) (136).

Abbildung 12: Veränderung der Verteilung der HER2-Expression 1. Metastase zu 2. Metastase modifiziert nach (136) mit Erlaubnis durch Springer Nature.

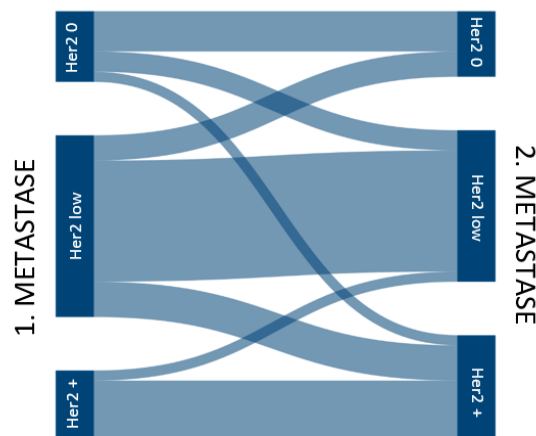


Tabelle 18: Entwicklung der HER2-Expression von 1. Metastase zu 2. Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten modifiziert nach (136) mit Erlaubnis durch Springer Nature.

		2. Metastase n (%)			Gesamt n (%)
		HER2-0	HER2- low	HER2 +	
1. Metastase n (%)	HER2-0	8 (11,9)	5 (7,5)	2 (3,0)	15 (22,4)
	HER2-low	6 (9,0)	25 (37,3)	7 (10,4)	38 (56,7)
	HER2 +	-	2 (3,0)	12 (17,9)	14 (20,9)
Gesamt n (%)		14 (20,9)	32 (47,8)	21 (31,3)	67 (100)

3.7 Überlebenszeitanalyse

3.7.1 Gesamtüberleben

Die mittlere Überlebenszeit aller analysierten Todesfälle (n = 174) betrug 81,7 Monate (SD 4,3). Der Median beträgt 63,7 Monate (SD 5,3) (Abbildung 13).

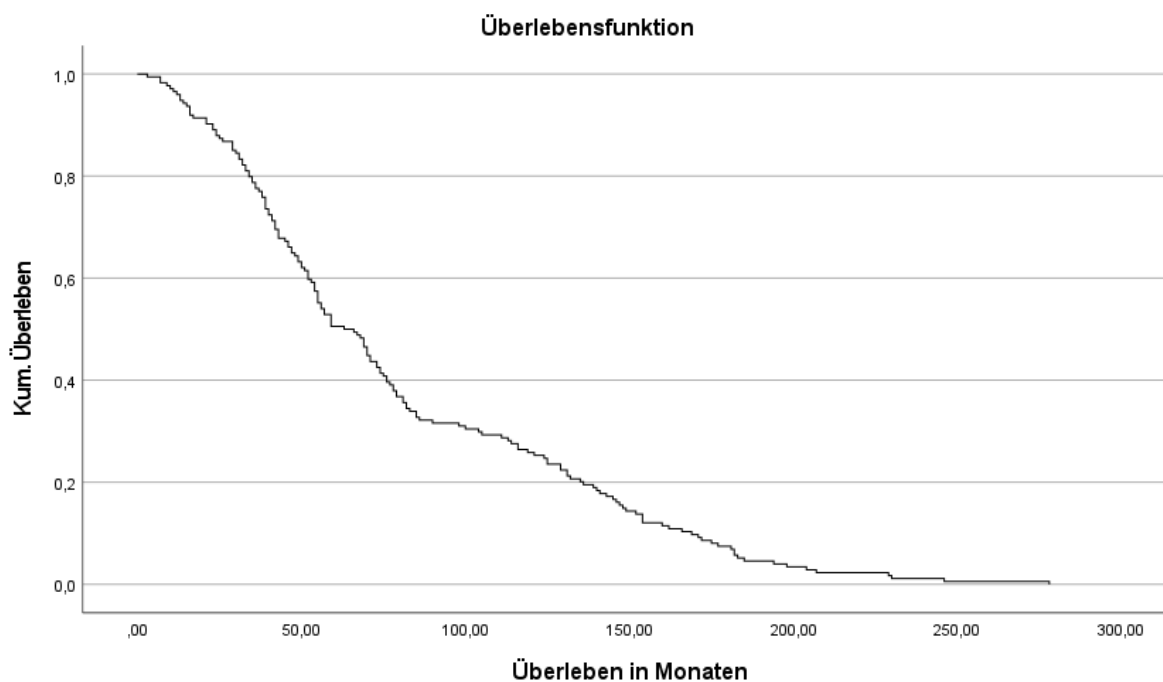


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtpopulation (n = 174) in Monaten.

3.7.2 Einfluss des HER2-Status auf das Überleben

Die mittlere Überlebenszeit der als HER2-0 identifizierten primären Mammakarzinome betrug 86,9 Monate (SD 7,0), für HER2-low Tumore 82,2 Monate (SD 6,7) und für HER2-positive Tumore 69,7 Monate (SD 9,6) ($\chi^2(2) = 1,482$, $p = .477$) (Abbildung 14).

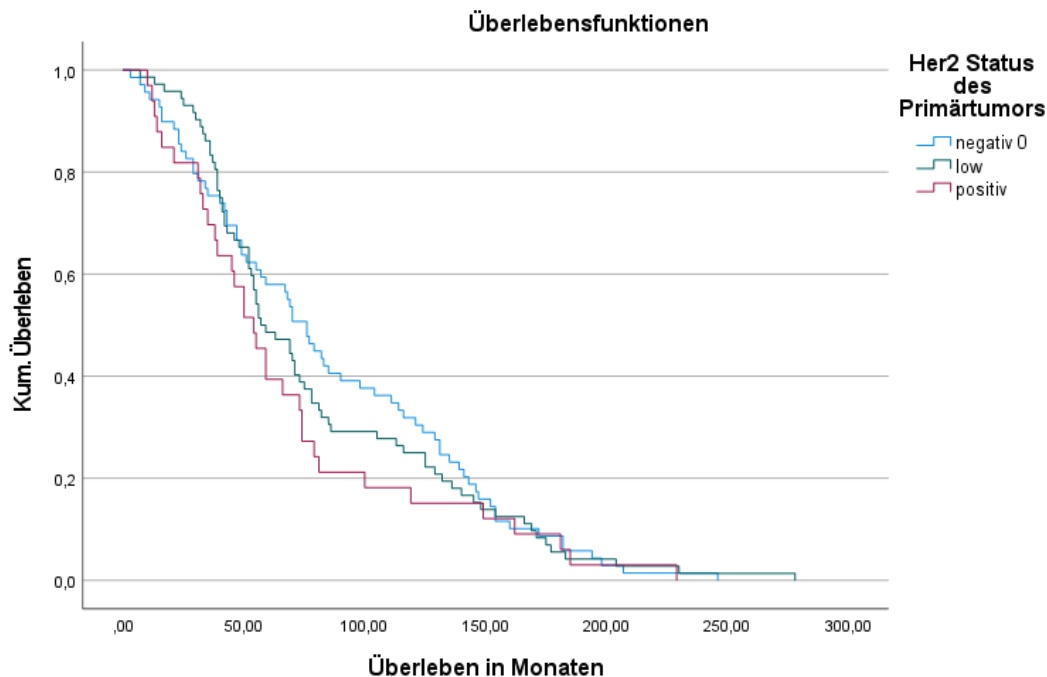


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven der HER2 Amplifikationen (0, low, positiv) im Primärtumor in Monaten ($n = 174$).

In der ersten Metastase zeigen sich signifikante Unterschiede im Überleben in den 3 Gruppen ($\chi^2(2) = 9,567$, $p = .008$), wobei HER2-positive Tumore mit 58,4 Monate (SD 7,2) die kürzeste mittlere Überlebenszeit aufwies. Die mittlere Überlebenszeit der als HER2-0 identifizierten Fernmetastasen betrug 86,9 Monate (SD 8,0), für HER2-low Tumore 88,7 Monate (SD 6,5) (Abbildung 15).

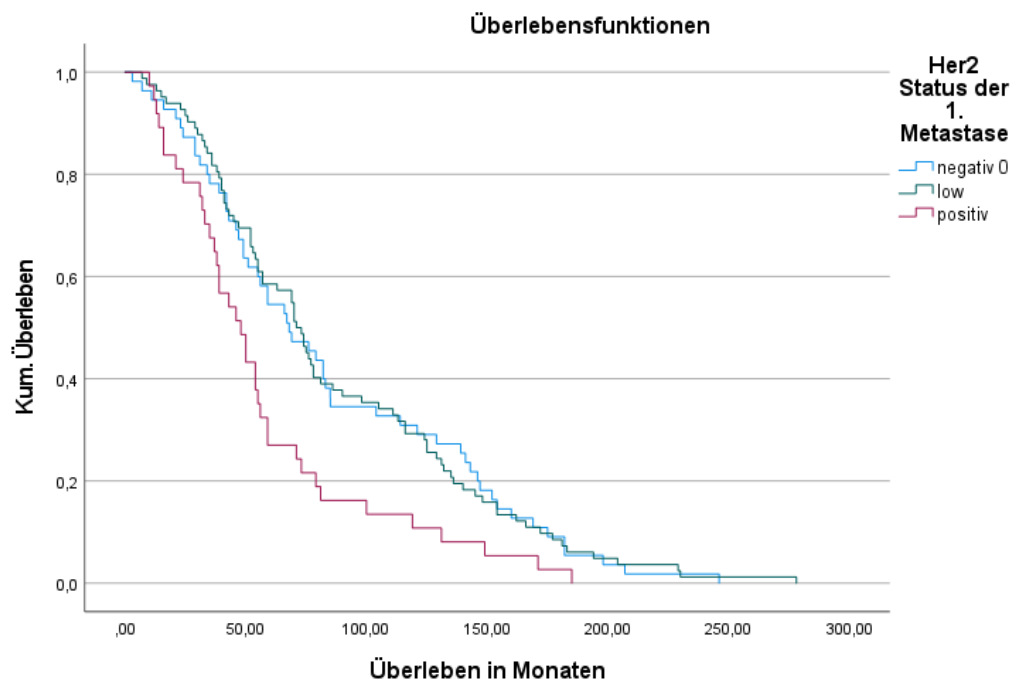


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven der HER2 Expression (0, low, positiv) in der 1. Metastase in Monaten ($n = 174$).

Für die zweite Metastase konnten keine signifikanten Unterschiede im Überleben in den 3 Gruppen ermittelt werden ($\chi^2(2) = 0,516$, $p = .773$). Die mittlere Überlebenszeit der als HER2-0 identifizierten Fernmetastasen betrug 93,8 Monate (SD 17,0), für HER2-low Tumore 102,9 Monate (SD 12,2) und für HER2-positive Tumore 92,4 Monate (SD 15,8).

3.7.3 Einfluss des intrinsischen Subtypens auf das Überleben

Es zeigten sich signifikante Unterschiede im medianen Überleben in den Gruppe der 5 intrinsischen Subtypen im primären Brustkrebs ($\chi^2(4) = 21,586$, $p < .001$). Die mittlere Überlebenszeit des Luminal-A-Subtypen beträgt 95,9 Monate (SD 9,7), die des Luminal-B-HER2-negativen Subtypen 91,4 Monate (SD 6,3) und die des Luminal-B-HER2-positiven Subtypen 68,6 Monate (SD 11,5). Für den HR-negativen, HER2-positiven Subtypen wurde eine mittlere Überlebenszeit von 72,4 Monaten (SD 18,6) bestimmt und für den Triple-negativen Subtypen eine mittlere Überlebenszeit von 42,9 Monaten (SD 8,2) (Abbildung 16).

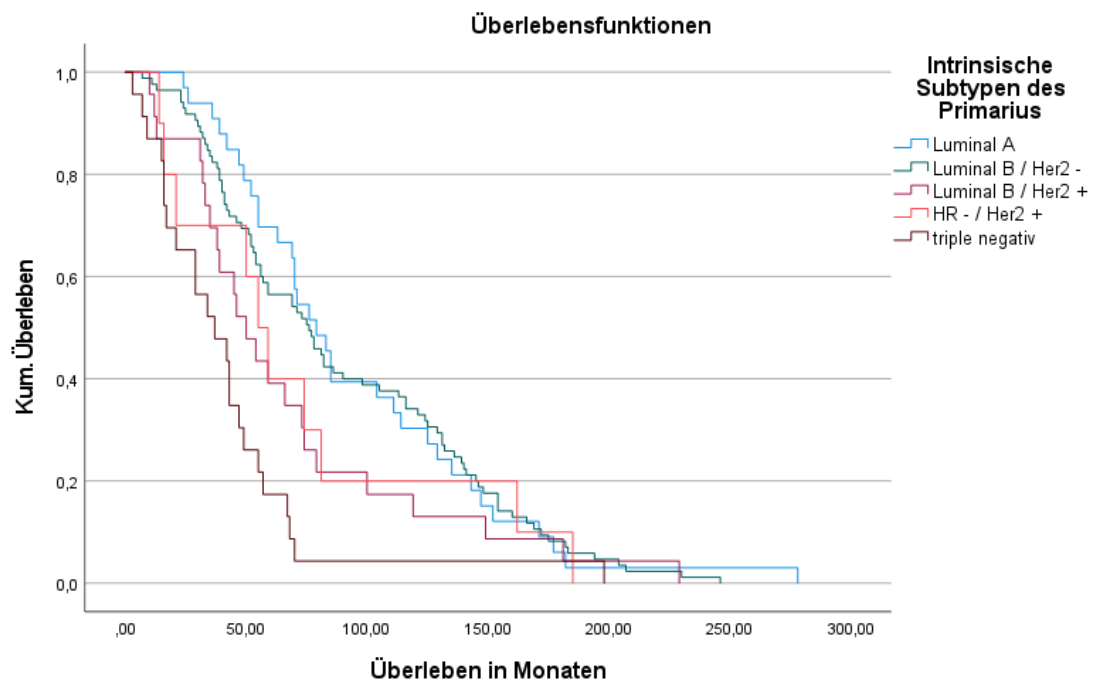


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven der intrinsischen Subtypen im primären Mammakarzinom in Monaten ($n = 174$).

3.7.4 Einfluss der Veränderung in der HER2-Expression auf das Überleben

Mittels univariabler und multivariable Cox Proportional-Hazards-Regression wurde der Einfluss der Veränderung im HER2-Rezeptor auf das Eintreten eines Ereignisses („Tod“) betrachtet.

In der univariablen Cox Proportional-Hazards-Regression stellte die Veränderung von einem HER2-positiven Primärtumor zu einer HER2-low Metastase einen protektiven Faktor dar, mit einer Hazards Ratio von 0,385 (95%-KI[0,17, 0.874], $p = .023$). Eine ausbleibende Veränderung eines HER2-positiven Primärtumor zu einer Fernmetastase stellte dagegen einen Überlebensnachteil dar mit einer Hazards Ratio von 1,599 (95%-KI[1,05, 2,436], $p = .029$). Diese Ergebnisse konnten in der multivariable Cox Proportional-Hazards-Regression nicht reproduziert werden (HER2-positiver Primärtumor/HER2-low Metastase $p = .74$; HER2-positiver Primärtumor/HER2-positive Metastase $p = .15$).

In der multivariablen Cox Proportional-Hazards-Regression zeigte sich die Veränderung von einem HER2-0 Primärtumor zu einer HER2-low Metastase (Hazards Ratio 0,124, 95%-KI[0,023, 0,655], $p = .014$), wie auch die ausbleibende Veränderung eines HER2-

low Primärtumor zu einer Fernmetastase (Hazards Ratio 0,169, 95%-KI[0,035, 0,813], p = .027) als protektive Faktoren. In der univariablen Cox Proportional-Hazards-Regression wurden diese Switches als Einflussfaktoren nicht signifikant (HER2-0 Primärtumor/HER2-low Metastase p = .338; HER2-low Primärtumor/HER2-low Metastase p = .786).

Alle Modellkoeffizienten und Odds können Tabelle 21 und 22 entnommen werden. Für die nicht aufgeführten Variablen bzw. Veränderungen in der HER2 Amplifikation entfielen jeweils über 99 % der im Datenmaterial enthaltenen Datensätze auf eine einzelne Ausprägungskategorie. Es war davon auszugehen, dass damit, zumindest im vorliegenden Datenmaterial, keine ausreichende Diskriminierung zwischen den Gruppenkategorien möglich ist.

Tabelle 19: Ergebnisse univariable Cox Proportional-Hazards-Regression

Variable:	Koeffizient	Hazards Ratio	95% KI	p-Wert
<u>Primärtumor – 1. Metastase:</u>				
HER2-negativ zu HER2-low	-0,224	0,8	0.506 - 1.264	0.338
HER2-negativ zu HER2-negativ	0,048	1,049	0.742 - 1.484	0.786
HER2-low zu HER2-negativ	-0,193	0,825	0.421 - 1.616	0.574
HER2-low zu HER2-positiv	-0,085	0,919	0.469 - 1.801	0.805
HER2-low zu HER2-low	0,099	1,104	0.795 - 1.531	0.556
HER2-positiv zu HER2-low	-0,954	0,385	0.17 - 0.874	0.023
HER2-positiv zu HER2-positiv	0,47	1,599	1.05 - 2.436	0.029
<u>1. Metastase – 2. Metastase:</u>				
HER2-negativ zu HER2-low	0,254	1,289	0.476 - 3.494	0.618
HER2-negativ zu HER2-negativ	-0,583	0,558	0.207 - 1.507	0.25
HER2-low zu HER2-negativ	0,686	1,985	0.732 - 5.378	0.178
HER2-low zu HER2-positiv	-0,329	0,719	0.229 - 2.261	0.573
HER2-low zu HER2-low	-0,007	0,993	0.584 - 1.688	0.98
HER2-positiv zu HER2-positiv	-0,201	0,818	0.362 - 1.848	0.629

Tabelle 20: Ergebnisse multivariable Cox Proportional-Hazards-Regression

Variable:	Koeffizient	Hazards Ratio	95% KI	p-Wert
<u>Primärtumor – 1. Metastase:</u>				
HER2-negativ zu HER2-low	-2.09	0.124	0.023 - 0.655	0.014
HER2-negativ zu HER2-negativ	-1.776	0.169	0.035 - 0.813	0.027
HER2-low zu HER2-negativ	-0.962	0.382	0.072 - 2.016	0.257
HER2-low zu HER2-positiv	-0.694	0.499	0.099 - 2.53	0.402
HER2-low zu HER2-low	-0.519	0.595	0.134 - 2.638	0.494
HER2-positiv zu HER2-low	-0.437	0.646	0.049 - 8.546	0.74
HER2-positiv zu HER2-positiv	1.713	5.547	0.537 - 57.275	0.15
<u>1. Metastase – 2. Metastase:</u>				
HER2-negativ zu HER2-low	0.712	2.039	0.545 - 7.628	0.29
HER2-negativ zu HER2-negativ	1.659	5.252	0.632 - 43.64	0.125
HER2-low zu HER2-negativ	0.959	2.609	0.689 - 9.885	0.158
HER2-low zu HER2-positiv	-0.244	0.784	0.173 - 3.542	0.752
HER2-low zu HER2-low	-0.142	0.867	0.341 - 2.208	0.765
HER2-positiv zu HER2-positiv	-0.409	0.664	0.212 - 2.079	0.483

Nachfolgend werden zur Überlebenszeitanalyse die Entwicklungen der HER2 Expression im Laufe der Metastasierung in allgemeine Richtungen beschrieben. So werden Veränderungen von HER2-0 zu HER2-low oder HER2-positiv, sowie Veränderungen von HER2-low zu HER2-positiv als Switch zu einer verstärkten Ausprägung zusammengefasst. Veränderungen von HER2-low zu HER2-0, sowie Veränderungen von HER2-positiv zu HER2-low oder HER2-0 als Switch zu einer schwächeren Ausprägung zusammengefasst.

Bei Betrachtung der Veränderungen im HER2-Rezeptor von primären Brustkrebs zur ersten Metastase zeigt sich für einen Switch zu einer verstärkten Ausprägung eine mittlere Überlebenszeit von 78,4 Monaten (SD 8,8) und für einen Switch zu einer schwächeren Ausprägung eine mittlere Überlebenszeit von 99,4 (SD 15,5). In Fällen, in denen sich der HER2 Status nicht veränderte zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 80,3 Monaten (SD 5,2). Ein Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um festzustellen, ob signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen bestehen. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Überlebensverteilungen nicht signifikant voneinander unterscheiden, $\chi^2(2) = 1,469$, $p = .486$. Ein Log-Rank-Test zur Überprüfung der Unterschiede zwischen einem Switch zu einer schwächeren Ausprägung und Switch zu einer verstärkten Ausprägung zeigte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ($\chi^2(2) = 1,825$, $p = .177$) (136).

In der univariablen Cox Proportional-Hazards-Regression zeigte sich eine Veränderung des Primärtumors zu einer schwächeren Ausprägung in der 1. Metastase (gegenüber keiner Veränderung in der HER2 Expression) als protektiver Faktor (Hazards Ratio 0,533, 95%-KI[0,316, 0,898], $p = .018$). Dieses signifikante Ergebnis wurde in der multivariablen Cox Proportional-Hazards-Regression nicht reproduziert ($p = .152$) (Abbildung 17).

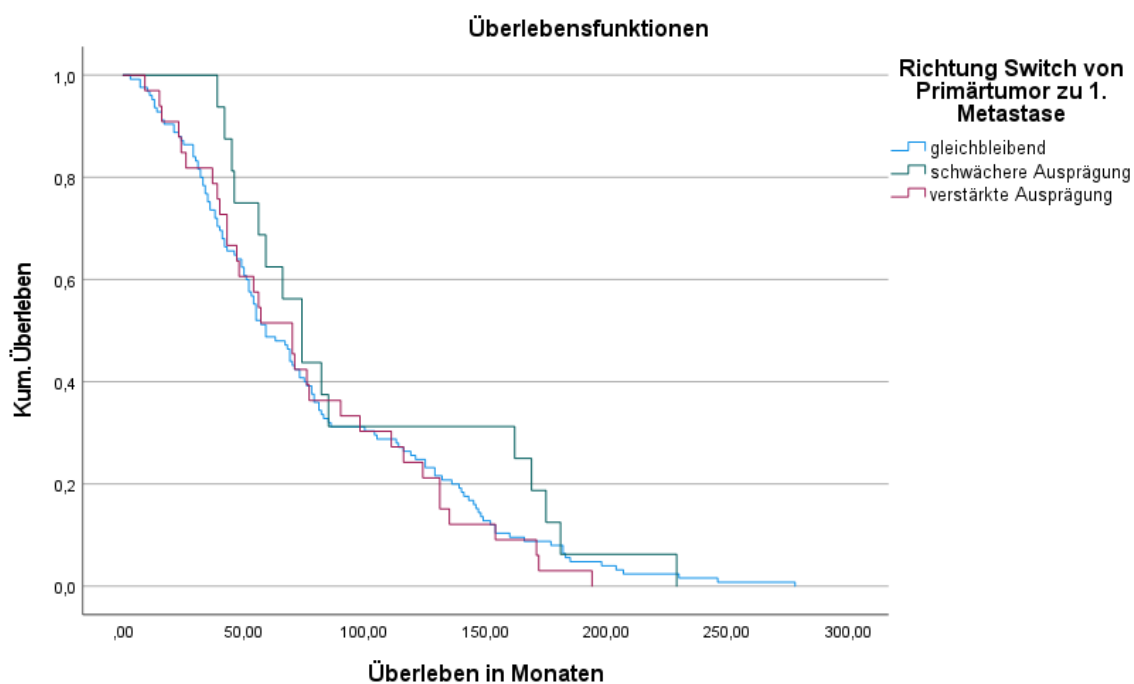


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven der Richtung des Switches (gleichbleibend, schwächere Ausprägung, verstärkte Ausprägung) von Primärtumor zu 1. Metastase in Monaten ($n = 174$) modifiziert nach (136) mit Erlaubnis durch Springer Nature.

Es wurden 38 Patienten-Fälle palliativer Erstlinientherapie eines metastasierten Mammakarzinoms auf Unterschiede im Überleben abhängig von der Richtung ihrer Veränderung der HER2 Expression untersucht. Bei Betrachtung der Veränderungen im HER2-Rezeptor von erster Metastase zur zweiten Metastase zeigt sich für einen Switch zu einer verstärkten Ausprägung eine mittlere Überlebenszeit von 94,4 Monaten (SD 19,5) und für einen Switch zu einer schwächeren Ausprägung eine mittlere Überlebenszeit von 61,4 Monaten (SD 6,7). In Fällen, in denen sich der HER2 Status nicht veränderte zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 108,1 Monaten (SD 10,6). Ein Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um festzustellen, ob signifikante Unterschiede zwischen

den drei Gruppen bestehen. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Überlebensverteilungen signifikant voneinander unterscheiden, $\chi^2(2) = 7,456$, $p = .024$ (Abbildung 18).

Die univariablen Cox Proportional-Hazards-Regression erkannte eine Veränderung der ersten Metastase zu einer schwächeren Ausprägung in der zweiten Metastase (gegenüber keiner Veränderung in der HER2 Expression) als Überlebensnachteil (Hazards Ratio 4,261, 95%-KI[1,522, 11,928], $p = .006$). Dieses signifikante Ergebnis wurde in der multivariable Cox Proportional-Hazards-Regression nicht reproduziert ($p = .069$) (Tabelle 23 und 24).

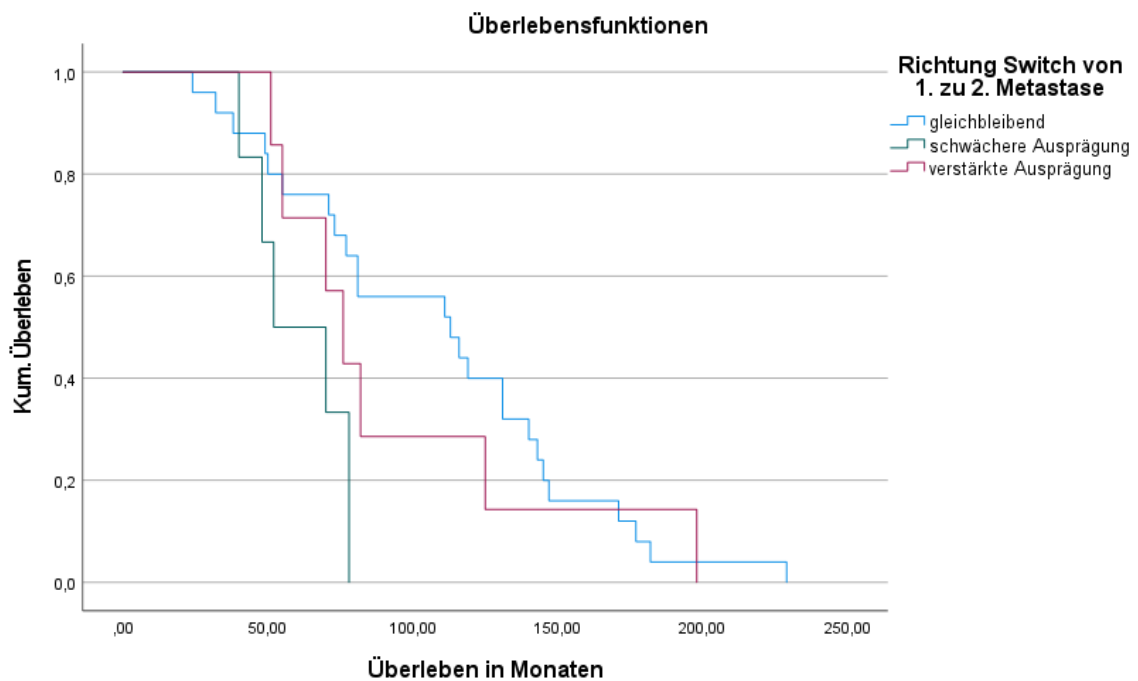


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven der Richtung des Switches (gleichbleibend, schwächere Ausprägung, verstärkte Ausprägung) von 1. Metastase zu 2. Metastase in Monaten ($n = 38$).

Tabelle 21: Ergebnisse univariable Cox Proportional-Hazards-Regression für die Variablen Switch Primärtumor zu 1. Metastase („Schwächere Ausprägung vs. gleichbleibend“ bzw. „Verstärkte Ausprägung vs. gleichbleibend“) und Switch 1. Metastase zu 2. Metastase („Schwächere Ausprägung vs. gleichbleibend“ bzw. „Verstärkte Ausprägung vs. gleichbleibend“)

Variable:	Ausprägung	Koeffizient	Hazards Ratio	95% KI	p-Wert
Switch Primärtumor zu 1. Metastase	Schwächere Ausprägung vs. gleichbleibend	- 0,63	0,533	0,316 – 0,898	0,018
	Verstärkte Ausprägung vs. gleichbleibend	- 0,253	0,777	0,525 – 1,149	0,206
Switch 1. Metastase zu 2. Metastase	Schwächere Ausprägung vs. gleichbleibend	1,449	4,261	1,522 – 11,928	0,006
	Verstärkte Ausprägung vs. gleichbleibend	0,192	1,212	0,512 – 2,865	0,662

Tabelle 22: Ergebnisse multivariable Cox Proportional-Hazards-Regression für die Variablen Switch Primärtumor zu 1. Metastase („Schwächere Ausprägung vs. gleichbleibend“ bzw. „Verstärkte Ausprägung vs. gleichbleibend“) und Switch 1. Metastase zu 2. Metastase („Schwächere Ausprägung vs. gleichbleibend“ bzw. „Verstärkte Ausprägung vs. gleichbleibend“)

Variable:	Ausprägung	Koeffizient	Hazards Ratio	95% KI	p-Wert
Switch Primärtumor zu 1. Metastase	Schwächere Ausprägung vs. gleichbleibend	- 3,105	0,045	0,001 – 3,146	0,152
	Verstärkte Ausprägung vs. gleichbleibend	- 1,155	0,315	0,038 – 2,582	0,282
Switch 1. Metastase zu 2. Metastase	Schwächere Ausprägung vs. gleichbleibend	1,746	5,731	0,876 – 37,489	0,068
	Verstärkte Ausprägung vs. gleichbleibend	0,039	1,04	0,081 – 13,379	0,976

3.7.5 Einfluss der prognostischen und prädiktiven Faktoren auf das Überleben

Mittels univariabler und multivariable Cox Proportional-Hazards-Regression wurde der Einfluss der im Datenmaterial enthaltenen Variablen der prognostischen und prädiktiven Faktoren auf das Eintreten eines Ereignisses („Tod“) betrachtet. Von den acht Variablen, die in das univariable Modell aufgenommen wurden, waren fünf statistisch signifikant. Protektiv auf das Überleben wirkte sich eine Erstdiagnose in der Prämenopause (Hazards Ratio 0,608, 95%-KI[0,441, 0,84], $p = .002$), ein HR-positives Mammakarzinom

(Hazards Ratio 0.448, 95%-KI[0,305, 0,659], $p < .001$), sowie auch eine geringe (< 25 %) KI67-Ausprägung (Hazards Ratio 0,615, 95%-KI[0,409, 0,924], $p = .019$) aus. Ein junges Alter bei Erstdiagnose (Hazards Ratio 1,026, 95%-KI[1,013, 1,04], $p < .001$) und ein Fehlen einer endokrinen Therapie (Hazards Ratio 1,648, 95%-KI[1,166, 2,328], $p < 0,005$) stellten laut dieser Untersuchung einen signifikanten Überlebensnachteil dar. Das Grading des Mammakarzinoms („G2 vs. G1“ $p = .878$; „G3 vs. G1“ $p = .144$) und der Erhalt einer Chemotherapie ($p = .48$) oder Anti-HER2 Therapie ($p = 0.483$) nach Erstdiagnose stellten keine signifikanten Einflussfaktoren auf das Überleben der Patientinnen und Patienten in dieser Studie dar. Keine der untersuchten Variablen zeigte sich in der multivariablen Testung als statistisch signifikant (Tabelle 25).

Tabelle 23: Ergebnisse univariable Cox Proportional-Hazards-Regression für die Variablen Alter (metrisch), Menopausen-Status (prä-/peri- vs. postmenopausal), HR-Status (positiv vs. negativ), Grading (G2 vs. G1, G3 vs. G1), KI67 (<25% vs. >25%), Erhalt einer Chemotherapie (nein vs. ja), Erhalt einer endokrinen Therapie (nein vs. ja) und Erhalt einer Anti-HER2 Therapie (nein vs. ja). Variablen jeweils bezogen auf Primärtumor bzw. bei/nach Erstdiagnose.

Variable:	Ausprägung	Koeffizient	Hazards Ratio	95% KI	p-Wert
Menopausen-Status	Prä- vs. postmenopausal	- 0,497	0,608	0,441 - 0,84	0,002
Alter bei Erstdiagnose	Metrisch	0,026	1,026	1,013 – 1,04	<.001
HR-Status	Positiv vs. negativ	- 0,803	0,448	0,305 – 0,659	<.001
Grading	G2 vs. G1	- 0,054	0,947	0,474 - 1,892	0,878
	G3 vs. G1	0,516	1,675	0,839 - 3,345	0,144
KI67%	< 25 % vs. < 25 %	- 0,487	0,615	0,409 – 0,924	0,019
Chemotherapie	Nicht erhalten vs. erhalten	0,144	1,121	0,816 – 1,54	0,48
Endokrine Therapie	Nicht erhalten vs. erhalten	0,5	1,648	1,166 – 2,328	0,005
Anti-HER2 Therapie	Nicht erhalten vs. erhalten	- 0,15	0,86	0,565 - 1,31	0,483

3.7.6 Einfluss der Veränderung des Therapieregimes in Abhängigkeit von Rezeptorkonversion in Hormon- und/oder HER2-Rezeptor auf das Überleben

Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen Gruppen, in denen im Krankheitsverlauf eine Rezeptorkonversion festgestellt wurde, und Gruppen, deren Hormon- und HER2-Rezeptorstatus im Laufe der Metastasierung stabil blieb, festgestellt

werden, ($\chi^2(1) = 2,034, p = .154$). Erfolgte im Krankheitsverlauf der Gruppe, in der eine Rezeptorkonversion festgestellt wurde, eine Anpassung des tumorspezifischen Therapieregimes (endokrine Therapie und Anti-HER2-Therapie), so konnte in dieser Studie kein signifikanter Einfluss im Überleben festgestellt werden ($\chi^2(1) = 2,137, p = .144$) (Abbildung 20).

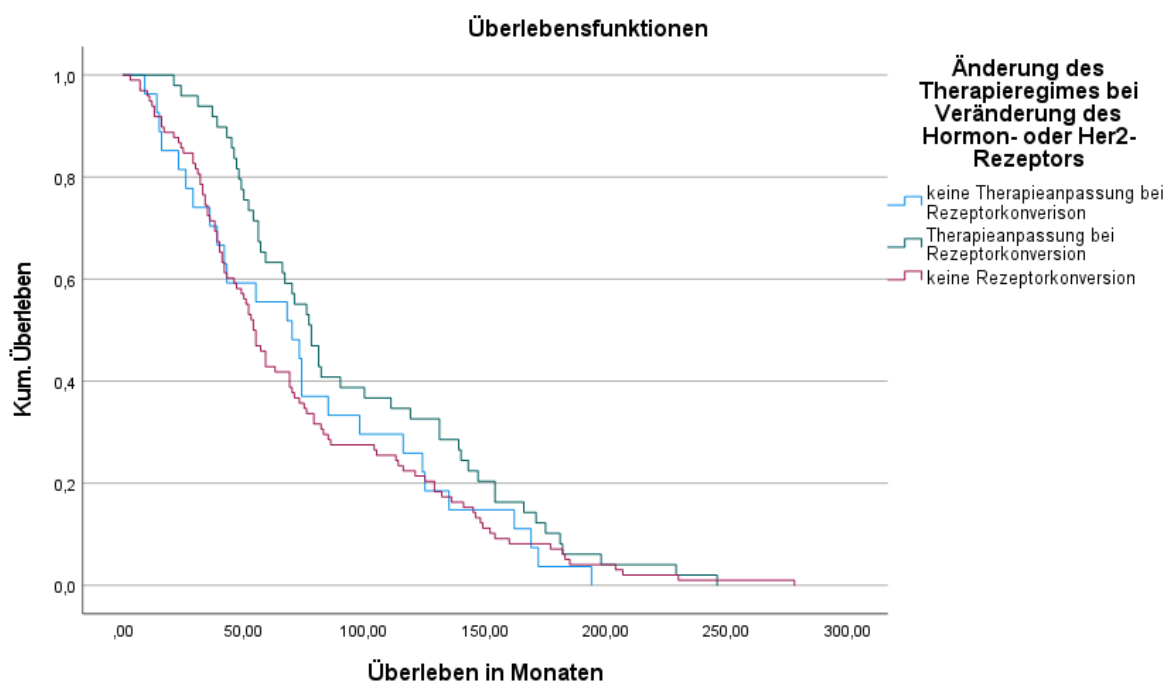


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven der Gruppen ohne Therapieanpassung bei Rezeptorkonversion, mit Therapieanpassung bei Rezeptorkonversion und ohne Rezeptorkonversion in Monaten ($n = 174$) ($\chi^2(1) = 3,527, p = .171$).

3.8 Einflussfaktoren auf Rezeptorkonversion im Rezidiv

Es wurden mehrere klinische, histologische und therapeutische Eigenschaften der Kohorte auf eine potentielle Einflussnahme auf eine HER2-Rezeptor-Konversion in eine generelle Richtung im Verlauf der Brustkrebserkrankung untersucht. Betrachtet wurde die Ausprägung des HER2-Rezeptors im Vergleich zwischen Primärtumor und erstem Rezidiv, als auch zwischen erstem Rezidiv und Progress unter einer palliativen Therapie. Eine univariable und multivariable logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, in der ein möglicher Zusammenhang des Alters und des Menopausen-Status bei Erstdiagnose, Ki67-Anfärbung, HR-Status, sowie Erhalt einer adjuvanten Chemo-, und endokrinen Therapie analysiert wurde. Die anatomische Lokalisationen der Fernmetastasen konnten aufgrund Multikollinearität nicht in diese Modelle eingeschlossen werden. Es

konnte in beiden Analysen kein signifikanter Einfluss beobachtet werden (136). In der folgenden Tabelle 26 sind die entsprechenden Daten der multivariablen Testung zusammengefasst.

Tabelle 24: Logistische Regressionsanalyse/multivariable Testung für den Switch zu einer schwächeren Ausprägung und Switch zu einer verstärkten Ausprägung (jeweils verglichen mit dem Ausbleiben einer Rezeptorkonversion) für die Variablen Alter (hoch vs. niedrig), Menopausen-Status (prä-/peri- vs. postmenopausal), HR-Status (positiv vs. negativ), KI67 (<25% vs. >25%), Erhalt einer Chemotherapie (nein vs. ja) und Erhalt einer endokrinen Therapie (nein vs. ja).

	Koeffizienten	Relatives Risiko	p-Wert
Switch zu schwächerer Ausprägung			
Primärtumor zu 1. Metastase			
Alter (bei Erstdiagnose)	-0.589	0.555	0.397
Menopausen-Status (bei Erstdiagnose)	0.014	1.014	0.984
HR-Status (des Primarius)	0.737	2.09	0.42
KI67 (des Primarius)	-0.007	0.993	0.99
Chemo-Therapie (nach Erstdiagnose)	-0.758	0.469	0.22
Endokrine Therapie (nach Erstdiagnose)	-0.728	0.483	0.342
1. Metastase zu 2. Metastase			
Alter (bei Erstdiagnose)	-0.41	0.664	0.719
Menopausen-Status (bei 1. Metastase)	-1.822	0.162	0.203
HR-Status (der 1. Metastase)	0.421	1.523	0.747
KI67 (der 1. Metastase)	-1.629	0.196	0.213
Chemo-Therapie (nach 1. Metastase)	0.189	1.208	0.869
Switch zu verstärkter Ausprägung			
Primärtumor zu 1. Metastase			
Alter (bei Erstdiagnose)	-0.402	0.669	0.501
Menopausen-Status (bei Erstdiagnose)	0.151	1.162	0.801
HR-Status (des Primarius)	0.013	1.013	0.981
KI67 (des Primarius)	0.512	1.669	0.192
Chemo-Therapie (nach Erstdiagnose)	-0.022	0.978	0.959
Endokrine Therapie (nach Erstdiagnose)	0.212	1.236	0.669
1. Metastase zu 2. Metastase			
Alter (bei Erstdiagnose)	-0.475	0.622	0.668
Menopausen-Status (bei 1. Metastase)	-0.533	0.587	0.642
HR-Status (der 1. Metastase)	-1.476	0.229	0.142
KI67 (der 1. Metastase)	-0.263	0.769	0.777
Chemo-Therapie (nach 1. Metastase)	0.623	1.865	0.551

4 Diskussion

4.1 Limitation der Methodik

Als grundsätzliche Limitation der Arbeit ist der retrospektive Ansatz und die damit verbundene Selektionsbias zu betrachten. Nur Fälle, in denen bereits eine Metastasierung des Mammakarzinoms diagnostiziert und histopathologisch aufgearbeitet wurde, wurden in diese Studie eingeschlossen. 435 (57,5 %) von 756 Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs, deren Fernmetastasen entweder lediglich durch Bildgebung diagnostiziert wurden, oder die sich gegen eine Biopsie entschieden, konnten aufgrund insuffizienter Datenlage in dieser Arbeit nicht untersucht werden. Als weitere Limitation kann die hohe Differenz zwischen der Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen zu den Zeitpunkten der ersten und zweiten untersuchten Metastase betrachtet werden (136). So unterzogen sich nur 67 (20,9 %) von 321 Patientinnen und Patienten einer Biopsie einer weiteren Fernmetastase. Dies kann durch die Ablehnung einer invasiven Prozedur während einer palliativen Therapie, oder auch dem zwischenzeitlichen Versterben der Patientin oder des Patienten begründet werden (136). Des Weiteren haben auch die eingeschlossenen Fälle teilweise weitere Metastasen entwickelt, die im beobachteten Zeitraum nicht histopathologisch untersucht und somit innerhalb dieser Studie nicht als Variable erfasst wurden. Aufgrund dieser Umstände wurde in dieser Studie kein krankheitsfreies Überleben (DFS) ermittelt.

Jene histopathologischen Ergebnisse sind ebenfalls kritisch zu betrachten. Im Mittel lagen 5,3 Jahre und maximal 21,7 Jahre zwischen primärer Diagnose und Feststellung eines fernmetastasierten Rezidivs, wodurch keine Konsistenz in Färbemethoden, Fixationsmethoden und Antigenrückgewinnungsmethoden gegeben sein kann (136). Darüber hinaus haben sich die vom Pathologischen Institut des Universitätsklinikums praktizierten Leitlinien der ASCO/College of American Pathologists zur Bestimmung der HER2-Rezeptor Expression in den letzten Jahren weiterentwickelt (116). Aus diesen Umständen heraus muss als weitere Fehlerquelle in Betracht gezogen werden, dass bei Feststellung einer Rezeptordiskrepanz nach Untersuchung des histologischen Präparats der Fernmetastase der entsprechende Primärtumor keiner erneuten histopathologischen Untersuchung unterzogen wurde.

Eine multizentrische Studie aus 2006 konnte zeigen, dass die Diskordanz der IHC und FISH Analyse zwischen verschiedenen Laboren trotz einheitlicher Protokolle bei 18 % bzw. 12 % lag (137).

Als eine Stärke der durchgeführten Studie kann also ihre Monozentrität genannt werden (136). Doch die innerlaborliche Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der Rezeptorbestimmung mittels IHC und FISH wird in der Literatur häufig diskutiert (138,139). Aufgrund variierender Reliabilität zwischen Beobachtern, Variabilität der Formalin-Fixation und Heterogenität innerhalb des Tumorgewebes kommt es besonders häufig zu Inkonsistenz bei der Differenzierung zwischen IHC 0 und IHC 1+ (140,141).

Des Weiteren ist die HER2-low Subgruppe nicht formal definiert. Dementsprechend ist die Einteilung in jene Subgruppen direkt abhängig davon, welche Protokolle für die Immunhistochemie und in situ Hybridisierung angewendet wurden (136). Gemäß der existierenden Literatur wurden in dieser Studie Tumore mit einem IHC 1+ und 2+ Ergebnis ohne HER2 Gen Amplifikation in situ (FISH) als HER2-low definiert (91,96,117,118).

Als weitere Limitation dieser Studie muss die große Bandbreite der untersuchten Gewebe aufgeführt werden. Für die histopathologische Analyse des primären Mammakarzinoms wurde entweder Brustgewebe durch eine Biopsie oder aus einem OP-Präparat gewonnen. Die Proben für die Untersuchung der Fernmetastasen stammten überwiegend aus Gewebe, welches am geeignetsten und sichersten zu biopsieren war. Es kann demnach nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die HER2-Expression zwischen verschiedenen gleichzeitig vorliegenden Metastasen variierte. Um Erkenntnisse bezüglich der Konsistenz der Antigen Expression innerhalb unterschiedlicher Metastasen-Gewebe zu einem Zeitpunkt bzw. innerhalb einer Therapielinie zu gewinnen, sind prospektive Studien notwendig (136). In Zukunft könnten weniger invasive Techniken zu HER2-Bestimmung, wie eine „liquid biopsy“ der im peripheren Blut zirkulierenden Tumor-DNA (142) oder molekulare Bildgebung (143), an Relevanz gewinnen und zu einer mit weniger Risiken verbundenen und materialunabhängigen (Re-)Analyse des HER2-Status verhelfen.

Grundsätzlich kann angenommen werden, dass aufgrund der kleinen Fallzahlen einige Ergebnisse keine Signifikanz erreichten, sodass in manchen Fällen nur von einem Trend gesprochen werden konnte. Um den prognostischen Einfluss der neu beschriebenen HER2-low-Expression des Mammakarzinoms genau identifizieren zu können, sind mehr prospektive Studien notwendig. Solche könnten zu weiteren, wichtigen Einblicken in die molekularen und genetischen Eigenschaften der HER2-low-Subgruppe führen. Diese Erkenntnisse werden im Kontext neuer wirksamer HER2-gerichteter Therapiemöglichkeiten wie der Antibody-Wirkstoff-Konjugate zunehmend an Relevanz gewinnen.

4.2 Eigenschaften des Patientenkollektivs, Tumorklassifikationen, Therapien und deren Einfluss auf Rezeptorveränderungen und Überleben

Im Rahmen dieser Studie wurden klinische und therapeutische Parameter wie Alter, Menopausen-Status, Grading, Proliferationsmarker, Hormon- und HER2-Rezeptorstatus, sowie Art der Therapie (operative Therapie, Chemotherapie, tumorspezifische Therapie) auf mögliche Auswirkung auf eine Veränderung im HER2-Rezeptorstatus von Primärtumor zu Fernmetastase und in 67 Fällen zusätzlich von Rezidiv zu zweiter Fernmetastase unter Erstlinientherapie untersucht. Eine logistische Regressionsanalyse konnte keinen signifikanten Einfluss oder eindeutigen Trend einer spezifischen Variable oder einer Kombination verschiedener Faktoren im Primärtumor oder ersten Rezidiv nachweisen. Somit konnte kein klinischer oder therapeutischer Parameter ermittelt werden, der eine HER2-Konversion begünstigt. Es muss also davon ausgegangen werden, dass alle Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom ungeachtet ihrer klinischen und therapeutischen Parameter von einer Re-Biopsie nach Diagnose einer Fernmetastasierung therapeutisch profitieren könnten (136).

Protektiv auf das Überleben der untersuchten Kohorte wirkte sich eine Erstdiagnose in der Prämenopause (Hazards Ratio 0,608, 95%-KI[0,441, 0,84], $p = .002$), ein HR-positives Mammakarzinom (Hazards Ratio 0,448, 95%-KI[0,305, 0,659], $p < .001$), sowie auch eine geringe ($< 25\%$) Ki67-Ausprägung (Hazards Ratio 0,615, 95%-KI[0,409, 0,924], $p = .019$) aus. Ein junges Alter bei Erstdiagnose (Hazards Ratio 1,026, 95%-KI[1,013, 1,04], $p < .001$) und ein Fehlen einer endokrinen Therapie (Hazards Ratio 1,648, 95%-KI[1,166, 2,328], $p < 0,005$) stellten laut dieser Untersuchung einen signifikanten Überlebensnachteil dar. Der Überlebensvorteil der Patientinnen mit einer niedrigen Ki67-Ausprägung ist gut untersucht (19,22,144). Auch ist bekannt, dass eine HR-Negativität und ein Ausbleiben einer endokrinen Therapie sich negativ auf das OS auswirken (65,145,146). Einige klinische Studien zeigen, dass das Mammakarzinom der jungen Frau verglichen mit der älteren Population mit einem höheren histologischen Grading, HR-Negativität und einem insgesamt schlechteren OS einhergeht (147–149).

Vom Statistischen Bundesamt wird ein mittleres Erkrankungsalter von 64,3 Jahren für das Mammakarzinom angegeben, sodass in diesem Kollektiv das mittlere Erkrankungsalter mit 54,8 Jahren darunter liegt (3). Dieser Umstand könnte dadurch erklärt werden, dass die Universitäts-Frauenklinik Würzburg eines der deutschen Zentren für familiären

Brust- und Eierstockkrebs ist und somit im Schnitt ein jüngeres Kollektiv an Risiko-Patientinnen und -Patienten diagnostiziert und therapiert wird (150).

4.3 Veränderungen im HER2- und HR-Status im Verlauf des fortgeschrittenen Mammakarzinoms

Eine 39 Publikationen umfassende Metaanalyse von 2018 erfasste eine gepoolte Rate einer HER2-Rezeptorkonversion zwischen Primärtumor zu Fernmetastase von 10.3% (95% -KI[7,8%, 13,6%]) . In 21.3 % (95% - KI[14,3%, 30,5%]) wurde eine Konversion von einem negative HER2-Status zu einem positiven beobachtet, in 9,5 % (95% - KI[7,4 %, 12,1%]) von negativ zu positiv (151).

In diesen metaanalytischen Studien wurde HER2-low nicht als eigenständige Gruppe gewertet. Wird die trichotome Einteilung des HER2-Status in der vorliegenden Studie ignoriert, also HER2-low zu HER2-negativ gezählt, zeigen sich vergleichbare Ergebnisse. So ergibt sich hier eine Konversionsrate von insgesamt 13,0 %. Für die Richtung der Konversion ergibt sich für positiv zu negativ eine Rate von 5,2 % und für negativ zu positiv 6,8 %.

Wird jedoch HER2-low als weitere Subgruppe untersucht, ergibt sich eine deutliche höhere Konversionsrate im HER2-Rezeptor von 34,0 % zwischen Primärtumor und 1. Metastase bzw. 32,9 % zwischen 1. Fernmetastase und einer 2. Fernmetastase. Somit könnte mit der Etablierung neuer systemischer Therapien für die HER2-low Gruppe zukünftig auch die HER2-Klassifikation weiter differenziert werden, was zu höheren Raten an detektierten Rezeptorkonversionen führen könnte.

Die Rate von 34,0 % an Konversionen im HER2-Rezeptor von einem Primärtumor zum Rezidiv ist vergleichbar mit der von Miglietta et. al. beobachteten Diskordanz von 38,0 %. Wie in dieser Arbeit setzte sich diese zu einem großen Teil zusammen aus HER2-0 Tumoren, die eine Konversion zu HER2-low zeigten (15,0 % in der vorliegenden Arbeit vs. 15,2 % in der Arbeit von Miglietta et. al.), und der entgegengesetzten Konversion von HER2-low zu HER2-0 (5,9 % in der vorliegenden Arbeit vs. 14,2 % in der Arbeit von Miglietta et. al.) (152). Weiter macht die HER2-positive Ausprägung in beiden Studien mit der niedrigsten Konversions-Rate zu einer schwächeren oder verstärkten Ausprägung von Primärtumor zu einer ersten Fernmetastase die stabilste Subgruppe aus. In der vorliegenden Arbeit veränderten sich 6,2 % der gesamten Kohorte in ihrer HER2-positiven Ausprägung, verglichen mit 4,8 % in der von Miglietta et. al. untersuchten

Kohorte. Es muss also von einer relativ inkonstanten HER2-negativen (HER2-0 und HER2-low) Ausprägung im Verlauf einer Mammakarzinom-Erkrankung ausgegangen werden (152).

Bezüglich der Entwicklung der HER2-Expression im Krankheitsverlauf konnte eine konstante Zunahme der HER2-low Subgruppe beobachtet werden. So vergrößerte sich jene Population der HER2-low Patientinnen und Patienten im Krankheitsverlauf von 39,3 % auf 47,7 % im ersten Rezidiv auf schließlich 47,8 % in einer zweiten Metastase (136). In der vorliegenden Arbeit entwickelten 40,1 % der IHC 0 Primärtumoren im Verlauf der Metastasierung einen höheren HER2-Status. 15,1 % der HER2-low Tumore verloren die HER2 Expression und wurden somit IHC 0 in der (ersten) Metastase. Diese Zahlen sind vergleichbar mit einer Studie mit ähnlichem Aufbau aus dem Jahr 2022. Tarantino et. al. ermittelten einen Anteil von 44 % der IHC 0 primären Mammakarzinome, der in einem fortgeschrittenen Stadium eine höhere HER2-Expression zeigte. In der italienische Studie veränderten sich 22 % der HER2-low Tumore zu IHC 0 im fortgeschrittenen Mammakarzinom (153). Auch in weiteren Veröffentlichungen wird ein höherer Anteil von HER2-low Tumoren in Fernmetastasen und Lokalrezidiven beobachtet (152,154). Diese Ergebnisse zeigen die Dynamik der HER2-low-Expression, die im fortgeschrittenen Mammakarzinom vermehrt zu beobachten ist.

Zusätzlich zur aktuellen Literatur wurde in dieser Studie eine weitere Tumor-Biopsie nach Metastasierung unter Erstlinientherapie eines fortgeschrittenen Mammakarzinoms auf ihre HER2 Expression analysiert. Trotz der geringen Rate an Fällen, in denen eine Biopsie einer zweiten Metastase vorgenommen wurde, konnte dargestellt werden, wie sich die Gruppe der HER2-low und HER2-postiven Tumore konstant vergrößerte. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Gruppe der 2. Metastase sind jedoch weitere Studien mit einer größeren Studienkohorte notwendig, um diese beobachtete Entwicklung zu bestätigen (136).

Es wurden am häufigsten Metastasen in der Leber (30,0 %) und Knochen (22,4 %) festgestellt bzw. untersucht, meist geschah dies mittels einer sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie oder Punktion (37,6 %), in 27,6 % im Rahmen eines operativen Eingriffs und in 27,3 % mittels CT-gesteuerte Stanzbiopsie bzw. Punktion.

Es konnte keine Assoziation zwischen einer HER2-Expression oder einer HER2-Evolution und der Lokalisation der Rezidive in der hier durchgeführten Analyse festgestellt werden ($p > 1$). Gestützt wird diese Beobachtung von ähnlichen Resultaten in einer

retrospektiven Studie aus 2021 (152), welche HER2-low als Subgruppe berücksichtigt, sowie einer Metaanalyse, welche jedoch dichotom die HER2-Rezeptorkonversion untersuchte ($p = .33$) (151). Diese Ergebnisse bestätigen die zunehmende Relevanz einer Re-Biopsie unabhängig von anatomischer Lage des Rezidivs (136).

Zusätzlich zur systemischen Chemotherapie existieren insbesondere für fortgeschrittene HR-positive Mammakarzinome zahlreiche weitere Therapieoptionen, wie CDK4/6- oder mTOR-Inhibitoren, welche mit einer endokrinen Systemtherapie kombiniert werden können. Dementsprechend ist eine genaue Kenntnis über den Rezeptorstatus im Rezidiv von großer Bedeutung, da sich damit einhergehend die Qualität der Behandlung verbessert. Somit können durch eine zielgerichtete und auf aktuellen histopathologischen Ergebnissen gestützte Therapie Über- bzw. Untertherapien vermieden werden.

In einer 2018 publizierten Metaanalyse zeigen die gepoolten Daten von 39 Publikationen ein Vorherrschen einer Rezeptorkonversion in den HR von einem positiven zu einem negativen Status. Zahlen zu Rezeptorveränderungen im Rezidiv sind in verschiedenen Veröffentlichungen sehr uneinheitlich. So variierten die ermittelten die metaanalytisierten Studien Diskordanz-Raten zwischen 7,3 % und 51,2 % im Östrogenrezeptor (151).

In der vorliegenden Arbeit veränderte sich der HR-Status im Verlauf vom primären Mammakarzinom zu der ersten Diagnose einer Fernmetastase in 12,5 % und im weiteren Progress unter Erstlinientherapie eines metastasierten Mammakarzinoms in 16,4 % der untersuchten Fälle. Mehrheitlich blieben HR-positive Primärtumore wie auch Rezidive in ihrer HR-Ausprägung konstant (73,2 % der Primärtumore, 65,7 % der 1. Metastasen). Wenn sich der Rezeptorstatus veränderte, dann zumeist (72,5 % Primärtumor zu 1. Metastase bzw. 63,6 % 1. Metastase zu 2. Metastase) von einem HR-positiven Status zu einem negativen, vergleichbar mit der Literatur.

4.4 Verteilung der HER2-Expression in den intrinsischen Subtypen in Primärtumor und Metastasen

In dieser Studienpopulation machte der intrinsische Subtyp Luminal B/ HER2-negativ zu jedem der bis zu 3 Beobachtungszeitpunkten die Mehrheit (44,8 % im primären Mammakarzinom, 42,7 % in der 1. Metastase, 42,8 % in der 2. Metastase) aus. Der Anteil der Luminal A Subgruppe nahm mit dem Fortschreiten des Mammakarzinoms konstant ab (21,2 % - 18,1 % - 9,0 %).

Die Gruppe der HER2-positiven Tumore vergrößerte sich von 21,1 % im Primärtumor auf 21,8 % im Rezidiv und weiter auf 31,3 % in einer zweiten Metastase während einer palliativen Therapie. Der Anteil der Triple-negativen Mammakarzinome nahm im Laufe der Metastasierung eher zu (12,8 % - 17,9 % - 17,9 %).

In einer vergleichbaren retrospektiven Studie aus dem Jahr 2017 wurde in einer spanischen Kohorte von 123 Patientinnen die Verteilung der intrinsischen Subtypen im Primärtumor und in einer Fernmetastase untersucht. In dieser Kohorte verringert sich die Luminal A Subgruppe (39 % vs. 26 %) und die Luminal B/ HER2-negative Subgruppe vergrößert sich (26 % vs. 35,8 %). Der Anteil der HER2-positiven Subtypen (Luminal B/ HER2-positiv und HER2-positiv) verdoppelt sich (11,4 % vs. 22 %). Die Triple-negativen Mammakarzinome machten primär 9,8 % aus und unter den Metastasen 12,2 %. Zu erwähnen ist jedoch die Bestimmung der intrinsischen Subtypen mittels PAM50-Gen-Signatur. In der vorliegenden Arbeit wurde die Ki67-Anfärbung zur Differenzierung zwischen Tumoren mit niedriger und hoher Proliferationsrate genutzt. Trotz der unterschiedlichen Methoden sind Verteilung und Entwicklung der intrinsischen Subtypen in dieser Arbeit und den Ergebnissen von Cejalvo et. al. vergleichbar (155).

Bezüglich der Verteilung der HER2-Rezeptor-Subgruppen in den intrinsischen Subgruppen zeigte die Analyse eine Zunahme der HER2-low Gruppe in HR-positiven/ HER2-negativen (Luminal A und Luminal B/HER2 negativ) Tumoren (136). So stieg der Anteil der HER2-low-Population in besagter Gruppe von 57 % im Primärtumor auf 64,6 % im ersten Rezidiv und schließlich auf 76,5 % zum dritten Beobachtungszeitpunkt. Es kam zu einer entsprechenden Verringerung der HER2-0 Tumore (43 % - 35,4 % - 23,5 %). In Triple-negativen Tumoren konnte ein Vorherrschen (85,4 %) der tatsächlich HER2-negativen (IHC 0) Gruppe im Primärtumor beobachtet werden. Aber auch in dieser Subgruppe nahm der Anteil der HER2-low Gruppe im Verlauf der Krankheit zu, von 14,6 % auf 48,2 % in der ersten Metastase und auf 49,2 % in der zweiten Metastase. Im Primärtumor ($p < .001$) und in der ersten Metastase ($p = .032$) zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einem HR-positiven Subtyp und HER2-low (136).

In einer 3689 Patientinnen und Patienten umfassenden retrospektiven Studie verdeutlichten Schettini et. al. im Jahr 2021 ebenfalls eine hohe Korrelation zwischen den HR-positiven Mammakarzinomen und einem HER2-low Status. Deren Ergebnisse zeigten, dass 88,2 % der HER2-low Tumore gleichzeitig HR-positiv waren und der Anteil der HER2-low Mammakarzinome unter den HR-positiven Tumoren deutlich höher war als in den Triple-negativen Tumoren (65,4 % vs. 36,6 %). Ein weiterer Aspekt, in dem diese

Studie der vorliegenden Arbeit entspricht, ist die Beobachtung, dass die große Mehrheit (81,7 %) der HER2-low Mammakarzinome ein IHC 1+ Ergebnis aufweisen (156).

Auch Denkert et. al. wies im Jahr 2021 einen Zusammenhang zwischen HER2-low Tumoren und HR-Positivität auf. 64,0 % der HER2-low Tumore waren gleichzeitig HR positiv, verglichen mit nur 36,7 % in der Gruppe der HER2-0 Tumore (117).

In dieser Arbeit zeigte sich unter den primären Mammakarzinomen ein Vorherrschen der HER2-low Subgruppe im Luminal B/HER2-negativen Subtypen (48,5 % HER2-low in Luminal A vs. 60,4 % HER2-low in Luminal B/HER2-negativ). Im fernmetastasierten Mammakarzinom veränderte sich dieses Verhältnis und der HER2-low-Anteil überwog in beiden untersuchten Metastasen in der Luminal A Subgruppe (69,5 % bzw. 83,3 % HER2-low in Luminal A vs. 61,7 % bzw. 75,0 % HER2-low in Luminal B/HER2-negativ). Widersprüchliche Erkenntnisse lassen sich auch in anderen retrospektiven Studien wiederfinden. So beschrieb Miglietta et al. im Jahr 2021 eine mögliche Korrelation zwischen dem Luminal B Subtypen und der HER2-low Expression, wohingegen Schettini et al. auf eine mögliche Assoziation der HER2-low Expression mit dem Luminal A Subtypen hinwies (152,156). Es ist jedoch zu beachten, dass Miglietta et al., wie das Pathologische Institut der Universitätsklinik Würzburg, die Einteilung in intrinsische Subtypen auf Grundlage der Ki67-Proliferation vornimmt, während Schettini et al. die PAM50-Gen-Signatur zur Differenzierung nutzte (136,152,156).

Eine Klassifikation mittels PAM50 (Prosigna™) erfolgt durch einen Vergleich der relativen Ausprägung von 50 Genen in einer Mammakarzinom-Probe mit einer Referenz-Probe und der anschließenden Zuordnung zu einem intrinsischen Subtypen basierend auf der höchsten Korrelation mit den jeweiligen genetischen Profilen (157). Jedoch zeigte bisher keine randomisierte Studie eine Überlegenheit einer Genom-basierten Einteilung bezüglich des klinischen Outcomes (158). Andererseits können aufgrund des Fehlens eines klinischen Cut-Off-Wertes des Ki-67 Markers (159) und einer hohen Variabilität der Anfärbung zwischen Laboren (160) Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko bzw. einem Luminal A Mammakarzinom anhand der Ki67-Proliferation nur unsicher identifiziert werden können (161). Möglicherweise besteht also aufgrund unterschiedlicher Zuteilung zu den intrinsischen Subtypen in den erwähnten Studien nur bedingt eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse (136).

4.5 Überlebenszeitanalyse und prognostischer Effekt der HER2-Expression und Veränderungen im Rezeptor-Status

Mehrere kürzlich veröffentlichte retrospektive Studien zeigen in Hinblick auf den klinischen und prognostischen Effekt der HER2-low Expression widersprüchliche Daten (136). Einerseits weisen mehrere Studienergebnisse auf keinen prognostischen Wert dieser Subgruppe bezüglich Überlebensdaten hin (162–165), doch einige Veröffentlichungen zeigten eine Assoziation mit einem besserem Outcome der HER2-low Gruppe. Mutai et. al. können ein signifikant besseres Outcome bezüglich des OS (Hazards Ratio = 0.31, 95% CI 0.11–0.78, $p = 0.01$) und des Fernmetastasen-freien Überlebens (DDFS) (Hazards Ratio = 0.26, 95% CI 0.11–0.63, $P = 0.002$) in der HER2-low Subgruppe verglichen mit HER2-0 Mammakarzinomen in high-risk Situationen nachweisen (166). Almstedt et. al. präsentierte ebenfalls ein signifikant längeres DFS (Anteil nach 15-Jahren: 67.5% [95% CI 61.0–74.7] vs. 47.3% [95% CI 39.9–56.1], $P < 0.001$) und OS (Anteil nach 15-Jahren: 75.4% [95% CI 69.4–81.9] vs. 66.8% [95% CI 59.5–74.9], $P = 0.009$) der HER2-low Patientinnen verglichen mit Fällen mit HER2-0 Ausprägung (167). Ein verlängertes OS der HER2-low Subgruppe innerhalb der HER2-negativen Population mit metastasiertem Brustkrebs wurde auch von Li et. al. nachgewiesen (Hazards Ratio = 0.85, 95% CI: 0.73–0.98, $p = 0.026$) (168).

Die Analyse der mittleren Überlebenszeiten in Abhängigkeit der HER2-Subgruppen im Primärtumor ($p = .477$) und auch in der zweiten Metastase ($p = .773$) zeigte in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede. Die HER2-positive Gruppe, welcher eine schlechte klinische Prognose zugeschrieben wird (169), zeigte in der ersten Fernmetastase eine signifikant ($p = .008$) kürzere mittlere Überlebenszeit in der hier untersuchten Kohorte.

Weiter stellte eine ausbleibende Veränderung eines HER2-positiven Primärtumor zu einer HER2-positiven Fernmetastase einen Überlebensnachteil dar (Hazards Ratio = 1,599, 95%-KI[1,05, 2,436], $p = .029$). Die immunosuppressiven und proliferationsstimulierenden Eigenschaften des HER2-Onkogens könnten erklären, wieso eine Verstärkung der HER2-Expression hin zu einer HER2-positiven Ausprägung mit einem negativen Effekt auf die klinische Prognose verbunden ist (136,170,171).

Ein Fokus wurde auf die Evolution der Tumorbilogie von Erstbefund zu fortgeschrittener Erkrankung und jene Auswirkung auf die klinische Prognose gelegt. Ein Verlust der HER2-Ausprägung im Krankheitsverlauf, also eine Entwicklung von HER2-positiv zu

HER2-low oder HER2-0, oder von HER2-low zu HER2-0, korrelierte statistisch signifikant mit einem besseren OS (Hazards Ratio 0,533, 95%-KI[0,316, 0,898], $p = .018$). Im direkten Vergleich wies die Gruppe mit einem HER2-Verlust zur Gruppe mit einem HER2-Zugewinn ein 21,0 Monate längeres Überleben auf. Vermutlich aufgrund der großen numerischen Differenz der gegenübergestellten Gruppen wurde dieser Unterschied in der Kaplan-Meier-Analyse nicht statistisch signifikant ($p = 0.177$). Zur Validierung dieser Ergebnisse sind Studien mit einer größeren Studienkohorte nötig (136).

Nicht nur die generelle Richtung des Rezeptor-Switchs, sondern auch die einzelnen Untergruppen der Switchs wurden auf ihren prognostischen Einfluss untersucht. So wurde die Entwicklung eines HER2-positiven Primärtumor zu einer HER2-low Metastase als protektiver Faktor nachgewiesen (Hazards Ratio 0,385, 95%-KI[0,17, 0,874], $p = .023$). Die Veränderung von einem HER2-0 Primärtumor zu einer HER2-low Metastase (Hazards Ratio 0,124, 95%-KI[0,023, 0,655], $p = .014$) wie auch die ausbleibende Veränderung eines HER2-low Primärtumor zu einer Fernmetastase (Hazards Ratio 0,169, 95%-KI[0,035, 0,813], $p = .027$) wurden in dieser Analyse als protektive Faktoren nachgewiesen. Diese Ergebnisse lassen sich im Kontext von aktuellen Publikationen erklären, in der HER2-low mit einer besseren Prognose assoziiert ist (166–168).

Scheinbar widersprüchlich dazu waren die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse der Veränderung im HER2-Rezeptorstatus von erstem Rezidiv zu zweiter Fernmetastase. So wiesen Rezeptorveränderungen zu einer schwächeren Ausprägung hier ein signifikant ($p = .024$) kürzeres Überleben auf und präsentieren sich auch in der Cox-Regression als Risiko-Faktoren (Hazards Ratio = 4,261, 95% KI[1,522 – 11,928], $p = 0.006$). Jedoch konnten aufgrund der geringen Rate an Fällen, bei der eine 2. Metastase dokumentiert wurde, nur 38 Fälle in diese Analyse eingeschlossen werden. Diese Fallzahl ist zu gering, um ein signifikantes Ergebnis darzustellen.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede im medianen Überleben in der Gruppe der fünf intrinsischen Subtypen im primären Brustkrebs ($p < .001$). So wiesen HER2-negative intrinsische Subtypen (Luminal-A-Subtypen 95,9 Monate, Luminal B/HER2-negativ 91,4 Monate) die längsten mittleren Überlebenszeiten auf, darauf folgten die HR-negative, HER2-positive (72,4 Monate) und Luminal-B-HER2-positive Subtypen (68,6 Monate). Die kürzeste mittlere Überlebenszeit wies der Triple-negative Subtyp mit einer mittleren Überlebenszeit von 42,9 Monaten auf. Es ist bekannt, dass Triple-negative Mammakarzinome tendenziell erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, wobei

dieser Umstand zu einer hohen Rate an Rezidiven und einer niedrigeren Überlebenschancen führt (145,146). Zusätzlich zu einer schlechten Prognose tragen disproportional häufig auftretende Fernmetastasen bei, die in den meisten Fällen des Triple-negativen Mammakarzinom in Hirn, Knochen, Lunge und Leber lokalisiert sind (172). Außerdem steht eine effektive tumorspezifische Therapie für diesen Subtypen erst seit kurzem zur Verfügung (51).

Im gesamten Krankheitsverlauf konnten in 48,3 % der Fälle Rezeptorkonversionen im Hormon- und/oder HER2-Rezeptor beobachtet werden. In der hier untersuchten Kohorte ergab sich durch eine Konversion keine signifikante Auswirkung auf das OS ($p = .154$). Die Ergebnisse einer Studie von Liedtke et. al. aus dem Jahr 2009 deuten auf eine schlechtere Prognose im Falle einer Rezeptorkonversion hin (114). In dieser wiesen Patientinnen, die in einer Fernmetastase eine Rezeptor-Diskordanz im HR oder HER2-Rezeptor zeigten, ein signifikant kürzeres PFS auf (Hazards Ratio = 1.92, 95% KI[1.19–3.10], $p = 0.0014$). Des Weiteren war die Rezeptor-Diskordanz mit einem schlechteren Überleben nach dem Rezidiv, verglichen mit einem konstanten Triple-negativen Mammakarzinom, assoziiert (114). In der verglichenen Arbeit wird die Hypothese aufgestellt, dass die diskordanten Fälle aufgrund einer inadäquaten tumorspezifischen Therapie eine schlechtere Prognose haben. In der Mehrheit der Fälle (64,0 %) in der Kohorte dieser Arbeit wurde jedoch nach Rezeptorkonversion in einer Fernmetastase die Therapie angepasst, was möglicherweise dazu führt, dass eine Veränderung im HR oder HER2-Rezeptor das Überleben nicht beeinflusst.

In 36,0 % der Fälle, die eine Rezeptorkonversion aufwiesen, wurde keine Anpassung der tumorspezifischen Therapie vorgenommen, in 64,0 % wurde entsprechend entweder die Anti-HER2- oder die endokrine Therapie beendet bzw. begonnen. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit diversen Publikationen in denen in Folge der Ergebnisse einer Metastasen-Biopsie in 14 % bis 67 % der Fälle die Therapie angepasst wurde (112,151,173,174). In einer weiteren Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die „number needed to biopsy“ bis zur Änderung des Therapieregimes bei 7,1 Patientinnen liegt (113).

Erfolgte im Krankheitsverlauf der Gruppe, in der nach Biopsie einer Fernmetastase eine Rezeptorkonversion festgestellt wurde, eine Anpassung des tumorspezifischen Therapieregimes, so konnte in dieser retrospektiven Studie kein signifikanter Einfluss im Gesamt-Überleben festgestellt werden ($p = .144$).

Um mehr Erkenntnisse über den tatsächlichen klinischen Stellenwert des Rezeptor-Status in Fernmetastasen des Mammakarzinoms zu gewinnen, sind umfangreiche prospektive Studien mit einer suffizienten Nachsorge bezüglich Therapieansprechen und Überleben notwendig.

4.6 Ausblick

Möglicherweise wird zukünftig ein HER2 „ultra-low“ Subtyp, welcher in der IHC eine kaum wahrnehmbare und inkomplette Anfärbung in $\leq 10\%$ der Tumor-Zellen zeigt und somit aktuell als IHC 0 gilt, an klinischer Relevanz gewinnen (175). Voraussichtlich im Jahr 2026 werden Ergebnisse der Phase 3 DESTINY-Breast06 Studie, welche T-DXd versus Chemotherapie nach Wahl des Prüfers im metastasierten, HR-positiven Mammakarzinom evaluiert, vorliegen. In dieser randomisierten, multizentrischen Open-label Studie werden neben den HER2-positiven und HER2-low Subgruppen auch die HER2 „ultra-low“ (IHC $>0 <1+$) untersucht (176).

MacNeil et. al. präsentierte, dass ein signifikanter Anteil von 23,7 % der HER2-negativen (HER2-0 und HER2-low) Mammakarzinome im CELx HSF Test abnormale HER2-Signale zeigte. Die Ergebnisse dieser Biomarker-Analyse lassen auf ein Ansprechen einer Anti-HER2-Therapie schließen (177). Die aktuelle Bestimmung des HER2-Status mittels IHC und FISH erkennt demnach eine Dysfunktion des HER2-Signalwegs nicht ausreichend. Aus diesem Grund untersuchen im Moment mehrere Studien prädiktive Marker, welche ein mögliches Therapieansprechen von Anti-HER2-Therapie in HER2-0 Mammakarzinomen vorhersagen (117,175,178). Dabei werden neben Gewebe-Heterogenität innerhalb eines Tumors (179) auch die geringe Reproduzierbarkeit der geläufigen HER2-Testung zwischen Laboren (152) für die Ergebnisse verantwortlich gemacht. Ein auf die zunehmende Komplexität des Themas zugeschnittener Ansatz für die Bestimmung der HER2-Expression wird also nötig sein, um eine präzise Therapie für Patientinnen und Patienten realisieren zu können.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten von 321 Fällen eines fortgeschrittenen Mammakarzinoms ausgewertet. Beobachtungsdaten lagen bis einschließlich Juli 1998 vor. Ein Fokus dieser Arbeit lag auf der Trichotomie der HER2-Ausprägung und deren prognostischen Wert im Verlauf einer metastasierten Brustkrebserkrankung. In einer neueren Entwicklung wurde HER2-low als Nomenklatur einer Subgruppe etabliert für jene Mammakarzinome, die als IHC 1+ oder IHC 2+ gelten und ein negatives ISH-Ergebnis aufweisen. Neue Studien-Ergebnisse zeigten einen signifikanten klinischen Vorteil der Therapie mit HER2-basierten Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten für HER2-low Patientinnen (91).

Der Anteil der HER2-low Mammakarzinome nahm im Laufe einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung kontinuierlich zu und lag bei 39,3 % im Primärtumor, bei 47,7 % im ersten Rezidiv und bei 47,8 % in einer zweiten Fernmetastase. Parallel vergrößerte sich die HER2-positive Subgruppe, wobei sich die HER2-negative Kohorte folglich verkleinerte. Es konnte entsprechend der aktuellen Literatur (117,156) eine Assoziation ($p < 0.001$) des HER2-low Subtypen und HR-positiven Mammakarzinomen gezeigt werden. HER2-low nahm in HR-positiven/Her2-negativen Mammakarzinomen im Laufe der Metastasierung zu (56,7 % - 64,1 % - 75,6 %). Der Anteil der HER2-low-Expression im Triple-negativen Subtypen initial bei 14,6 % und vergrößerte sich konstant (48,2 % - 50 %). Ein Verlust der HER2-Ausprägung im Krankheitsverlauf korrelierte statistisch signifikant mit einem besseren OS (Hazards Ratio 0,533, 95%-KI[0,316, 0,898], $p = .018$). Die Gruppe mit einer HER2-Konversion zu einer schwächeren Ausprägung wies im direkten Vergleich zur Gruppe mit einer Her2-Konversion zu einer stärkeren Ausprägung ein 21,0 Monate längeres Überleben auf ($p = 0.177$). Die Entwicklung eines HER2-positiven Primärtumor zu einer HER2-low Metastase (Hazards Ratio 0,385, 95%-KI[0,17, 0.874], $p = .023$), eine Veränderung von einem HER2-0 Primärtumor zu einer HER2-low Metastase (Hazards Ratio 0,124, 95%-KI[0,023, 0,655], $p = .014$) sowie die ausbleibende Veränderung eines HER2-low Primärtumor zu einer Fernmetastase (Hazards Ratio 0,169, 95%-KI[0,035, 0,813], $p = .027$) wurden in dieser Analyse als weitere protektive Faktoren nachgewiesen. Kein klinisch-pathologischer oder therapeutischer Faktor konnte als signifikanter Einflussfaktor auf eine Konversion im HER2-Rezeptor identifiziert werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen keine klare Aussage darüber treffen, ob die Anpassung der tumorspezifischen Therapie nach einer Rezeptorkonversion das OS verbessert.

6 References

1. Hübner J, Katalinic A, Waldmann A, Kraywinkel K. Long-term Incidence and Mortality Trends for Breast Cancer in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(6):611–8. doi:10.1055/a-1160-5569 Cited in: PubMed; PMID 32565551.
2. Krebs - Cancer in Germany [Internet]. 2022 [updated 2022 Jul 21; cited 2022 Jul 21]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Publications/Cancer_in_Germany/cancer_in_germany_node.html
3. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, Berlin. 2016.
4. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Brustkrebs beim Mann [Internet]. 2002 [updated 2022 Jul 21; cited 2022 Jul 21]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/31359/Brustkrebs-beim-Mann>
5. Felderer B. Mammakarzinom: Interdisziplinär. [Place of publication not identified]: Springer; 2010.
6. Bruns J, editor. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.1, September 2018: AWMF-Register-Nummer: 032-045OL. 4th ed. Germering/München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2018. 504 p. ger.
7. Haberland J, Wolf U, Barnes B, Bertz J, Dahm S, Laudi A, Kraywinkel K. Kurzfristige Prognosen der Krebsmortalität in Deutschland bis 2015; 2012. de.
8. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2018;29(4):1016–22. doi:10.1093/annonc/mdy033 Cited in: PubMed; PMID 29562308.
9. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JDF, Feuer EJ. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1784–92. doi:10.1056/NEJMoa050518 Cited in: PubMed; PMID 16251534.
10. Tabr L, Duffy SW, Vitak B, Chen H-H, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma. *Cancer.* 1999;86(3):449–62. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19990801)86:3<449:AID-CNCR13>3.0.CO;2-Q

11. Viale G. The current state of breast cancer classification. *Annals of Oncology*. 2012;23 Suppl 10x207-10. doi:10.1093/annonc/mds326 Cited in: PubMed; PMID 22987963.
12. ELLIS IO. Invasive breast carcinoma. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs [Internet]. 2003;23–7. Available from: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10030393698/>
13. Brierley JD. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Chichester: John Wiley & Sons, Incorporated; 2017. 274 p. (Uicc). eng.
14. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, Lazar AJ, Morris EA, Sahin A, Salgado R, Sapino A, Sasano H, Schnitt S, Sotiriou C, van Diest P, White VA, Lokuhetty D, Cree IA. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2):181–5. doi:10.1111/his.14091 Cited in: PubMed; PMID 32056259.
15. Jordan VC. Tamoxifen as the first targeted long-term adjuvant therapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(3):R235-46. doi:10.1530/ERC-14-0092 Cited in: PubMed; PMID 24659478.
16. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(5):361–70. doi:10.1038/nrc1360 Cited in: PubMed; PMID 15122207.
17. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon DJ. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *JCO*. 1999;17(9):2639–48. doi:10.1200/JCO.1999.17.9.2639 Cited in: PubMed; PMID 10561337.
18. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):66. doi:10.1038/s41572-019-0111-2 Cited in: PubMed; PMID 31548545.
19. Liu Y, Yin W, Yan T, Du Y, Shao Z, Lu J. The clinical significance of Ki-67 as a marker of prognostic value and chemosensitivity prediction in hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of the published literature. *Current medical research and opinion*. 2013;29(11):1453–61. doi:10.1185/03007995.2013.833088 Cited in: PubMed; PMID 23927551.
20. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J. Personalizing the treatment of women with early breast cancer:

highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*. 2013;24(9):2206–23. doi:10.1093/annonc/mdt303 Cited in: PubMed; PMID 23917950.

21. Horimoto Y, Arakawa A, Tanabe M, Sonoue H, Igari F, Senuma K, Tokuda E, Shimizu H, Kosaka T, Saito M. Ki67 expression and the effect of neo-adjuvant chemotherapy on luminal HER2-negative breast cancer. *BMC cancer*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2407-14-550
22. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast cancer research and treatment*. 2015;153(3):477–91. doi:10.1007/s10549-015-3559-0 Cited in: PubMed; PMID 26341751.
23. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, Shi B. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*. 2015;5(10):2929–43. doi:Review Cited in: PubMed; PMID 26693050.
24. Kim H, Cho J, Kwon SY, Kang SH. Biologic subtype is a more important prognostic factor than nodal involvement in patients with stages I and II breast carcinoma. *Ann Surg Treat Res*. 2016;90(1):1–9. doi:10.4174/astr.2016.90.1.1 Cited in: PubMed; PMID 26793686.
25. Azim HA, Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, Neven P, Symmans WF, Thompson A, André F, Loi S, Swanton C. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Annals of Oncology*. 2013;24(3):647–54. doi:10.1093/annonc/mds645 Cited in: PubMed; PMID 23337633.
26. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, Lin NU, Perez EA, Goldstein LJ, Chia SKL, Dhesy-Thind S, Rastogi P, Alba E, Delaloge S, Martin M, Kelly CM, Ruiz-Borrego M, Gil-Gil M, Arce-Salinas CH, Brain EGC, Lee E-S, Pierga J-Y, Bermejo B, Ramos-Vazquez M, Jung K-H, Ferrero J-M, Schott AF, Shak S, Sharma P, Lew DL, Miao J, Tripathy D, Pusztai L, Hortobagyi GN. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2336–47. doi:10.1056/NEJMoa2108873 Cited in: PubMed; PMID 34914339.
27. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Seminars in cancer biology*. 2018;52(Pt 1):56–73. doi:10.1016/j.semcan.2017.08.010 Cited in: PubMed; PMID 28882552.

28. Syed YY. Oncotype DX Breast Recurrence Score®: A Review of its Use in Early-Stage Breast Cancer. *Mol Diagn Ther.* 2020;24(5):621–32. doi:10.1007/s40291-020-00482-7 Cited in: PubMed; PMID 32613290.
29. Brandão M, Pondé N, Piccart-Gebhart M. Mammaprint™: a comprehensive review. *Future Oncol.* 2019;15(2):207–24. doi:10.2217/fo-2018-0221 Cited in: PubMed; PMID 30156427.
30. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, Safari E, Farahmand L. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International immunopharmacology.* 2020;84:106535. doi:10.1016/j.in-timp.2020.106535 Cited in: PubMed; PMID 32361569.
31. Dustin D, Gu G, Fuqua SAW. ESR1 mutations in breast cancer. *Cancer.* 2019;125(21):3714–28. doi:10.1002/cncr.32345 Cited in: PubMed; PMID 31318440.
32. DKG, AWMF, Deutsche Krebshilfe, editor. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.4 AWMF-Registernummer: 032-045OL; Juni 2021.
33. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, Benson AB, Bosserman LD, Burstein HJ, Cody H, Hayman J, Perkins CL, Podoloff DA, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1365–83. doi:10.1200/JCO.2013.54.1177 Cited in: PubMed; PMID 24663048.
34. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg.* 2011;254(2):243–51. doi:10.1097/SLA.0b013e31821f1564 Cited in: PubMed; PMID 21597359.
35. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(10):918–26. doi:10.1001/jama.2017.11470 Cited in: PubMed; PMID 28898379.

36. Takada K, Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Kouhashi R, Yabumoto A, Morisaki T, Shibutani M, Takashima T, Fujita H, Hirakawa K, Ohira M. Prediction of lymph node metastasis by tumor-infiltrating lymphocytes in T1 breast cancer. *BMC Cancer*. 2020;20(1):598. doi:10.1186/s12885-020-07101-y Cited in: PubMed; PMID 32590956.
37. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9503):2087–106. doi:10.1016/S0140-6736(05)67887-7 Cited in: PubMed; PMID 16360786.
38. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9804):1707–16. doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2 Cited in: PubMed; PMID 22019144.
39. Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H, Lax S, Herz W, Dubsy P, Bartsch R, Kronenwett R, Gnant M. The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. *British journal of cancer*. 2015;112(8):1405–10. doi:10.1038/bjc.2015.98 Cited in: PubMed; PMID 25867274.
40. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. 2013;14(11):1086–94. doi:10.1016/S1470-2045(13)70386-3
41. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S, Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(6):513–20. doi:10.1056/NEJMoa0906260 Cited in: PubMed; PMID 20147717.

42. Bantema-Joppe EJ, Vredeveld EJ, Bock GH de, Busz DM, Woltman-van Iersel M, Dolsma WV, van der Laan HP, Langendijk JA, Maduro JH. Five year outcomes of hypofractionated simultaneous integrated boost irradiation in breast conserving therapy; patterns of recurrence. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):269–72. doi:10.1016/j.radonc.2013.08.037 Cited in: PubMed; PMID 24055289.
43. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16(3):266–73. doi:10.1016/S1470-2045(14)71221-5 Cited in: PubMed; PMID 25637340.
44. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16(3):266–73. doi:10.1016/S1470-2045(14)71221-5 Cited in: PubMed; PMID 25637340.
45. Miller E, Lee HJ, Lulla A, Hernandez L, Gokare P, Lim B. Current treatment of early breast cancer: adjuvant and neoadjuvant therapy. *F1000Res.* 2014;3:198. doi:10.12688/f1000research.4340.1 Cited in: PubMed; PMID 25400908.
46. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L. 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. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1431–9. doi:10.1200/JCO.2003.09.081 Cited in: PubMed; PMID 12668651.
47. Moebus V, Jackisch C, Lueck H-J, Du Bois A, Thomssen C, Kurbacher C, Kuhn W, Nitz U, Schneeweiss A, Huober J, Harbeck N, Minckwitz G v., Runnebaum IB, Hinke A, Kreienberg R, Konecny GE, Untch M. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol.* 2010;28(17):2874–80. doi:10.1200/JCO.2009.24.7643 Cited in: PubMed; PMID 20458045.

48. Swain SM, Jeong J-H, Geyer CE, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, Atkins JN, Polikoff J, Vogel VG, Erban JK, Rastogi P, Livingston RB, Perez EA, Mamounas EP, Land SR, Ganz PA, Wolmark N. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(22):2053–65. doi:10.1056/NEJMoa0909638 Cited in: PubMed; PMID 20519679.
49. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu M-C, Sauter G, Minckwitz G v., Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay M-A, Riva A, Crown J. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273–83. doi:10.1056/NEJMoa0910383 Cited in: PubMed; PMID 21991949.
50. Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL, Symmans WF, Park BH, Burnette BL, Tevaarwerk AJ, Garcia SF, Smith KL, Della Makower F, Block M, Morley KA, Jani CR, Mescher C, Dewani SJ, Tawfik B, Flaum LE, Mayer EL, Sikov WM, Rodler ET, Wagner LI, DeMichele AM, Sparano JA, Wolff AC, Miller KD. Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. *JCO.* 2021;39(23):2539–51. doi:10.1200/JCO.21.00976 Cited in: PubMed; PMID 34092112.
51. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810–21. doi:10.1056/NEJMoa1910549 Cited in: PubMed; PMID 32101663.
52. Latif F, Bint Abdul Jabbar H, Malik H, Sadaf H, Sarfraz A, Sarfraz Z, Cherrez-Ojeda I. Atezolizumab and pembrolizumab in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Expert review of anticancer therapy.* 2022;22(2):229–35. doi:10.1080/14737140.2022.2023011 Cited in: PubMed; PMID 34949142.
53. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, Azambuja E de, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Gelmon KA, Hollingsworth SJ, Korde LA, Linderholm B, Bandos H, Senkus E, Suga JM, Shao Z, Pippas AW, Nowecki Z, Huzarski T, Ganz PA, Lucas PC, Baker N, Loibl S, McConnell R, Piccart M, Schmutzler R, Steger GG, Costantino JP, Arahmani A, Wolmark N, McFadden E, Karantza V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N*

Engl J Med. 2021;384(25):2394–405. doi:10.1056/NEJMoa2105215 Cited in: PubMed; PMID 34081848.

54. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, Minckwitz G v. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014;384(9938):164–72. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8 Cited in: PubMed; PMID 24529560.
55. Minckwitz G v., Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, Fasching PA, Eiermann W, Blohmer J-U, Costa SD, Mehta K, Hilfrich J, Jackisch C, Gerber B, Du Bois A, Huober J, Hanusch C, Konecny G, Fett W, Stickeler E, Harbeck N, Müller V, Jüni P. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast cancer research and treatment*. 2011;125(1):145–56. doi:10.1007/s10549-010-1228-x Cited in: PubMed; PMID 21042932.
56. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer J-U, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, Minckwitz G v. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *JCO*. 2006;24(12):1940–9. doi:10.1200/JCO.2005.02.6187 Cited in: PubMed; PMID 16622270.
57. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. 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. *JCO*. 2005;23(16):3676–85. doi:10.1200/JCO.2005.07.032 Cited in: PubMed; PMID 15738535.
58. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, Starosławska E, La Haba-Rodriguez J de, Im S-A, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V,

- Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):791–800. doi:10.1016/S1470-2045(16)00163-7 Cited in: PubMed; PMID 27179402.
59. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, Azambuja E de, Lambertini M. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2018;29(7):1497–508. doi:10.1093/annonc/mdy127 Cited in: PubMed; PMID 29873695.
 60. Pandy JGP, Balolong-Garcia JC, Cruz-Ordinario MVB, Que FVF. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC cancer*. 2019;19(1):1065. doi:10.1186/s12885-019-6253-5 Cited in: PubMed; PMID 31703646.
 61. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, Moy B, Bardia A. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2016;2(11):1477–86. doi:10.1001/jamaoncol.2016.1897 Cited in: PubMed; PMID 27367583.
 62. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). *Advanced breast cancer: Diagnosis and treatment*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017.
 63. Tsoutsou PG, Belkacemi Y, Gligorov J, Kuten A, Boussen H, Bese N, Koukourakis MI. Optimal sequence of implied modalities in the adjuvant setting of breast cancer treatment: an update on issues to consider. *Oncologist*. 2010;15(11):1169–78. doi:10.1634/theoncologist.2010-0187 Cited in: PubMed; PMID 21041378.
 64. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;365(9472):1687–717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0 Cited in: PubMed; PMID 15894097.
 65. Eisen A, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Freedman OC, Dent SF, Trudeau ME. Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice

- guideline. *Current oncology* (Toronto, Ont.). 2015;22(Suppl 1):S67-81. doi:10.3747/co.22.2320 Cited in: PubMed; PMID 25848340.
66. Ferreira AR, Di Meglio A, Pistilli B, Gbenou AS, El-Mouhebb M, Dauchy S, Charles C, Joly F, Everhard S, Lambertini M, Coutant C, Cottu P, Lerebours F, Petit T, Dalenc F, Rouanet P, Arnaud A, Martin A, Berille J, Ganz PA, Partridge AH, Delaloge S, Michiels S, Andre F, Vaz-Luis I. Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis. *Annals of Oncology*. 2019;30(11):1784–95. doi:10.1093/annonc/mdz298 Cited in: PubMed; PMID 31591636.
67. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(17):1299–309. doi:10.1093/jnci/djr242 Cited in: PubMed; PMID 21743022.
68. AGO e.V. in der DGGG e.V. D e. V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen Guidelines Breast Version 2022.1D [Internet]. 2022. Available from: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_AI_le_aktuellen_Empfehlungen.pdf
69. Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, Mallon E, Mitchell MJ, Monypenny I, Morgan DAL, Macmillan RD, Patnick J, Pinder SE. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer*. 2013;49(10):2294–302. doi:10.1016/j.ejca.2013.02.031 Cited in: PubMed; PMID 23523089.
70. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9793):771–84. doi:10.1016/S0140-6736(11)60993-8
71. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Alencar VHM, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou M-F, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan W-H, Mathew BS, Mitra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzelka L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast

- cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. 2013;381(9869):805–16. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1
72. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Cameron DA, Palmer MJ, Pater JL. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(17):1262–71. doi:10.1093/jnci/dji250 Cited in: PubMed; PMID 16145047.
 73. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, Giordano SH, Hudis CA, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2019;37(5):423–38. doi:10.1200/JCO.18.01160 Cited in: PubMed; PMID 30452337.
 74. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, Zhang QY, Martinez Rodriguez JL, Campone M, Hamilton E, Sohn J, Guarneri V, Okada M, Boyle F, Neven P, Cortés J, Huober J, Wardley A, Tolaney SM, Cicin I, Smith IC, Frenzel M, Headley D, Wei R, San Antonio B, Hulstijn M, Cox J, O'Shaughnessy J, Rastogi P. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *JCO*. 2020;38(34):3987–98. doi:10.1200/JCO.20.02514 Cited in: PubMed; PMID 32954927.
 75. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist*. 2008;13(6):620–30. doi:10.1634/theoncologist.2008-0001 Cited in: PubMed; PMID 18586917.
 76. F. Petrelli, S. Barni. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. undefined [Internet]. 2011. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Meta-analysis-of-concomitant-compared-to-sequential-Petrelli-Barni/ba2f184b3e60d8c8b6b90c386a7a36c5e1ec6689>
 77. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published

- randomized controlled trials. *PloS one*. 2011;6(6):e21030. doi:10.1371/journal.pone.0021030 Cited in: PubMed; PMID 21695277.
78. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4):CD006243. doi:10.1002/14651858.CD006243.pub2 Cited in: PubMed; PMID 22513938.
 79. New Zealand Guidelines Group. Management of early breast cancer. Wellington, N.Z.: New Zealand Guidelines Group; 2009. 218 p. (Evidence-based best practice guideline).
 80. Collins DM, O'Donovan N, McGowan PM, O'Sullivan F, Duffy MJ, Crown J. Trastuzumab induces antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) in HER-2-non-amplified breast cancer cell lines. *Annals of Oncology*. 2012;23(7):1788–95. doi:10.1093/annonc/mdr484 Cited in: PubMed; PMID 22056974.
 81. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D, Shannon RP, Swain SM, Brown A, Fehrenbacher L, Vogel VG, Seay TE, Rastogi P, Mamounas EP, Wolmark N, Bryant J. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *JCO*. 2005;23(31):7811–9. doi:10.1200/JCO.2005.02.4091 Cited in: PubMed; PMID 16258083.
 82. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai Y-F, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortés J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of Oncology*. 2013;24(9):2278–84. doi:10.1093/annonc/mdt182 Cited in: PubMed; PMID 23704196.
 83. Minckwitz G v., Procter M, Azambuja E de, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122–31. doi:10.1056/NEJMoa1703643 Cited in: PubMed; PMID 28581356.

84. Chari RVJ. Targeted cancer therapy: conferring specificity to cytotoxic drugs. *Accounts of chemical research*. 2008;41(1):98–107. doi:10.1021/ar700108g Cited in: PubMed; PMID 17705444.
85. Boyraz B, Sendur MAN, Aksoy S, Babacan T, Roach EC, Kizilarlanoglu MC, Pektokaya I, Altundag K. Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer. *Current medical research and opinion*. 2013;29(4):405–14. doi:10.1185/03007995.2013.775113 Cited in: PubMed; PMID 23402224.
86. Minckwitz G v., Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617–28. doi:10.1056/NEJMoa1814017 Cited in: PubMed; PMID 30516102.
87. Daiichi Sankyo Inc. Enhertu. US Prescribing Information (Fam-Trastuzumab Deruxtecan-Nxki);2019 [cited 2023 Jan 16]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761139s000lbl.pdf
88. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, Andre F, Iwata H, Ito Y, Tsurutani J, Sohn J, Denduluri N, Perrin C, Aogi K, Tokunaga E, Im S-A, Lee KS, Hurvitz SA, Cortes J, Lee C, Chen S, Zhang L, Shahidi J, Yver A, Krop I. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610–21. doi:10.1056/NEJMoa1914510 Cited in: PubMed; PMID 31825192.
89. Keam SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs*. 2020;80(5):501–8. doi:10.1007/s40265-020-01281-4 Cited in: PubMed; PMID 32144719.
90. Tesch ME, Gelmon KA. Targeting HER2 in Breast Cancer: Latest Developments on Treatment Sequencing and the Introduction of Biosimilars. *Drugs*. 2020;80(17):1811–30. doi:10.1007/s40265-020-01411-y Cited in: PubMed; PMID 33021725.
91. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Chae YS, Lee KS, Niikura N, Park YH, Wang X, Xu B, Gambhire D, Yung L, Meinhardt G, Wang Y, Harbeck N, Cameron DA. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician’s choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Results of DESTINY-

- Breast04, a randomized, phase 3 study. *JCO*. 2022;40(17_suppl):LBA3-LBA3. doi:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA3
92. Diéras V, Deluche E, Lusque A, Pistilli B, Bachelot T, Pierga J-Y, Viret F, Levy C, Salabert L, Le Du F, Dalenc F, Jouannaud C, Venat-Bouvet L, Jacquin J-P, Durando X, Petit T, Mahier-Aït Oukhatar C, Filleron T, Mosele MF, Lacroix-Triki M, Ducoulombier A, André F. Abstract PD8-02: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: A phase II study with biomarkers analysis (DAISY). *Cancer Research*. 2022;82(4_Supplement):PD8-02-PD8-02. doi:10.1158/1538-7445.SABCS21-PD8-02
 93. Indini A, Rijavec E, Grossi F. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4774. doi:10.3390/ijms22094774 Cited in: PubMed; PMID 33946310.
 94. Mosele MF, Lusque A, Dieras V, Deluche E, Ducoulombier A, Pistilli B, Bachelot T, Viret F, Levy C, Signolle N, Tran D, Garberis IJ, Le-Bescond L, Dien AT, Droin N, Kobayashi M, Kakegawa T, Jimenez M, Lacroix-Triki M, André F. LBA1 Unraveling the mechanism of action and resistance to trastuzumab deruxtecan (T-DXd): Biomarker analyses from patients from DAISY trial. *Annals of Oncology*. 2022;33S123. doi:10.1016/j.annonc.2022.03.277
 95. Xu Z, Guo D, Jiang Z, Tong R, Jiang P, Bai L, Chen L, Zhu Y, Guo C, Shi J, Yu D. Novel HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugates of Trastuzumab Beyond T-DM1 in Breast Cancer: Trastuzumab Deruxtecan(DS-8201a) and (Vic-)Trastuzumab Duocarmazine (SYD985). *European journal of medicinal chemistry*. 2019;183111682. doi:10.1016/j.ejmech.2019.111682 Cited in: PubMed; PMID 31563805.
 96. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, Thistlethwaite F, Lord S, Moreno V, Macpherson IR, Boni V, Rolfo C, Vries EGE de, Rottey S, Geenen J, Eskens F, Gil-Martin M, Mommers EC, Koper NP, Aftimos P. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *The Lancet. Oncology*. 2019;20(8):1124–35. doi:10.1016/S1470-2045(19)30328-6 Cited in: PubMed; PMID 31257177.
 97. Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R. HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates beyond T-DM1 in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(5). doi:10.3390/ijms20051115 Cited in: PubMed; PMID 30841523.

98. Graziani EI, Sung M, Ma D, Narayanan B, Marquette K, Puthenveetil S, Tumej LN, Bikker J, Casavant J, Bennett EM, Charati MB, Golas J, Hosselet C, Rohde CM, Hu G, Guffroy M, Falahatpisheh H, Finkelstein M, Clark T, Barletta F, Tchistiakova L, Lucas J, Rosfjord E, Loganzo F, O'Donnell CJ, Gerber H-P, Sapro P. PF-06804103, A Site-specific Anti-HER2 Antibody-Drug Conjugate for the Treatment of HER2-expressing Breast, Gastric, and Lung Cancers. *Mol Cancer Ther.* 2020;19(10):2068–78. doi:10.1158/1535-7163.MCT-20-0237 Cited in: PubMed; PMID 32747418.
99. Bruce J, Carter DC, Fraser J. PATTERNS OF RECURRENT DISEASE IN BREAST CANCER. *The Lancet.* 1970;295(7644):433–5. doi:10.1016/s0140-6736(70)90829-9 Cited in: PubMed; PMID 4189747.
100. Haffty BG, Fischer D, Beinfield M, McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 1991;21(2):293–8. doi:10.1016/0360-3016(91)90774-X
101. Eckhardt BL, Francis PA, Parker BS, Anderson RL. Strategies for the discovery and development of therapies for metastatic breast cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(6):479–97. doi:10.1038/nrd2372 Cited in: PubMed; PMID 22653217.
102. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2005;10 Suppl 320–9. doi:10.1634/theoncologist.10-90003-20 Cited in: PubMed; PMID 16368868.
103. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer.* 2005;104(8):1742–50. doi:10.1002/cncr.21359 Cited in: PubMed; PMID 16149088.
104. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19(5):403–10. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x Cited in: PubMed; PMID 1757079.
105. Laohavinij S, Paul V, Maneenil K. Survival and Prognostic Factors of Metastatic Breast Cancer. *J Med Assoc Thai.* 2017;100 Suppl 1S16-26. Cited in: PubMed; PMID 29927171.
106. AGO - Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Kommission Mamma: Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma [Internet]. DGGG e.V De. 2022 [updated 2023 Feb 28; cited 2023 Feb 28]. Available

from: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>

107. Fischer U, Baum F. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Stuttgart: Thieme; 2014. 1 Online-Ressource.
108. Amir E, Clemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W, Coleman RE, Freedman OC, Jordan LB, Thompson AM. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(6):708–14. doi:10.1016/j.ctrv.2011.11.006 Cited in: PubMed; PMID 22178456.
109. Vignot S, Besse B, André F, Spano J-P, Soria J-C. Discrepancies between primary tumor and metastasis: a literature review on clinically established biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;84(3):301–13. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.05.002 Cited in: PubMed; PMID 22710198.
110. Amir E, Miller N, Geddie W, Freedman O, Kassam F, Simmons C, Oldfield M, Dranitsaris G, Tomlinson G, Laupacis A, Tannock IF, Clemons M. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *JCO.* 2012;30(6):587–92. doi:10.1200/JCO.2010.33.5232 Cited in: PubMed; PMID 22124102.
111. Xiao C, Gong Y, Han EY, Gonzalez-Angulo AM, Sneige N. Stability of HER2-positive status in breast carcinoma: a comparison between primary and paired metastatic tumors with regard to the possible impact of intervening trastuzumab treatment. *Annals of Oncology.* 2011;22(7):1547–53. doi:10.1093/annonc/mdq623 Cited in: PubMed; PMID 21239403.
112. Simmons C, Miller N, Geddie W, Gianfelice D, Oldfield M, Dranitsaris G, Clemons MJ. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Annals of Oncology.* 2009;20(9):1499–504. doi:10.1093/annonc/mdp028 Cited in: PubMed; PMID 19299408.
113. Amir E, Clemons M. Should a biopsy be recommended to confirm metastatic disease in women with breast cancer? *The Lancet Oncology.* 2009;10(10):933–5. doi:10.1016/S1470-2045(09)70295-5
114. Liedtke C, Broglio K, Moulder S, Hsu L, Kau S-W, Symmans WF, Albarracin C, Meric-Bernstam F, Woodward W, Theriault RL, Kiesel L, Hortobagyi GN, Pusztai L, Gonzalez-Angulo AM. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Annals of Oncology.*

2009;20(12):1953–8. doi:10.1093/annonc/mdp263 Cited in: PubMed; PMID 19596702.

115. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, Bilous M, Ellis IO, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, McShane LM, Dowsett M. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105–22. doi:10.1200/JCO.2018.77.8738 Cited in: PubMed; PMID 29846122.
116. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, McShane LM, Dowsett M. HER2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update Summary. *J Oncol Pract*. 2018;14(7):437–41. doi:10.1200/JOP.18.00206 Cited in: PubMed; PMID 29920138.
117. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer J-U, Just M, Wimberger P, Forberger A, Tesch H, Jackisch C, Schmatloch S, Reinisch M, Solomayer EF, Schmitt WD, Hanusch C, Fasching PA, Lübke K, Solbach C, Huober J, Rhiem K, Marmé F, Reimer T, Schmidt M, Sinn BV, Janni W, Stickeler E, Michel L, Stötzer O, Hahnen E, Furlanetto J, Seiler S, Nekljudova V, Untch M, Loibl S. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *The Lancet. Oncology*. 2021;22(8):1151–61. doi:10.1016/S1470-2045(21)00301-6 Cited in: PubMed; PMID 34252375.
118. Tarantino P, Carmagnani Pestana R, Corti C, Modi S, Bardia A, Tolaney SM, Cortes J, Soria J-C, Curigliano G. Antibody-drug conjugates: Smart chemotherapy delivery across tumor histologies. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(2):165–82. doi:10.3322/caac.21705 Cited in: PubMed; PMID 34767258.
119. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, Marra A, Viale G, Trapani D, Cardoso F, Penault-Llorca F, Viale G, André F, Curigliano G. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *JCO*. 2020;38(17):1951–62. doi:10.1200/JCO.19.02488 Cited in: PubMed; PMID 32330069.
120. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality

- Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660 Cited in: PubMed; PMID 33538338.
121. Schalper KA, Kumar S, Hui P, Rimm DL, Gershkovich P. A retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in breast carcinomas: impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists criteria. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2):213–9. doi:10.5858/arpa.2012-0617-OA Cited in: PubMed; PMID 24164555.
122. Giuliani S, Ciniselli CM, Leonardi E, Polla E, Decarli N, Luchini C, Cantaloni C, Gasperetti F, Cazzolli D, Berlanda G, Bernardi D, Pellegrini M, Triolo R, Ferro A, Verderio P, Barbareschi M. In a cohort of breast cancer screened patients the proportion of HER2 positive cases is lower than that earlier reported and pathological characteristics differ between HER2 3+ and HER2 2+/Her2 amplified cases. *Virchows Arch*. 2016;469(1):45–50. doi:10.1007/s00428-016-1940-y Cited in: PubMed; PMID 27097809.
123. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, Harbeck N, Aguilar Lopez B, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Boers-Doets CB, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, Curigliano G, Diéras V, El Saghir NS, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Johnston SRD, Kaufman B, Koppikar S, Krop IE, Mayer M, Nakigudde G, Offersen BV, Ohno S, Paganì O, Paluch-Shimon S, Penault-Llorca F, Prat A, Rugo HS, Sledge GW, Spence D, Thomssen C, Vorobiof DA, Xu B, Norton L, Winer EP. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Annals of Oncology*. 2018;29(8):1634–57. doi:10.1093/annonc/mdy192 Cited in: PubMed; PMID 30032243.
124. Press MF, Seoane JA, Curtis C, Quinaux E, Guzman R, Sauter G, Eiermann W, Mackey JR, Robert N, Pienkowski T, Crown J, Martin M, Valero V, Bee V, Ma Y, Villalobos I, Slamon DJ. Assessment of ERBB2/HER2 Status in HER2-Equivocal Breast Cancers by FISH and 2013/2014 ASCO-CAP Guidelines. *JAMA oncology*. 2019;5(3):366–75. doi:10.1001/jamaoncol.2018.6012 Cited in: PubMed; PMID 30520947.
125. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon DJ. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after

- chemotherapy for metastatic disease. *JCO*. 1999;17(9):2639–48.
doi:10.1200/JCO.1999.17.9.2639 Cited in: PubMed; PMID 10561337.
126. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE, Rastogi P, Costantino JP, Atkins JN, Crown JP, Polikoff J, Boileau J-F, Provencher L, Stokoe C, Moore TD, Robidoux A, Flynn PJ, Borges VF, Albain KS, Swain SM, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2. *JCO*. 2020;38(5):444–53.
doi:10.1200/JCO.19.01455 Cited in: PubMed; PMID 31821109.
127. Jiyun Lee, Yeon-Hee Park. Trastuzumab deruxtecan for HER2+ advanced breast cancer. *Future oncology [Internet]*. 2021. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Trastuzumab-deruxtecan-for-HER2%2B-advanced-breast-Lee-Park/c36f7e0a187dcb09499fd3079a7ffdb59443122>
128. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *Journal of internal medicine*. 2013;274(2):113–26. doi:10.1111/joim.12084
Cited in: PubMed; PMID 23844915.
129. van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, Hicks DG, Hill EG, Liu MC, Lucas W, Mayer IA, Mennel RG, Symmans WF, Hayes DF, Harris LN. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO*. 2015;33(24):2695–704.
doi:10.1200/JCO.2015.61.1459 Cited in: PubMed; PMID 26195705.
130. Prat A, Carey LA, Adamo B, Vidal M, Tabernero J, Cortés J, Parker JS, Perou CM, Baselga J. Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8).
doi:10.1093/jnci/dju152 Cited in: PubMed; PMID 25139534.
131. Prat A, Chaudhury A, Solovieff N, Paré L, Martinez D, Chic N, Martínez-Sáez O, Brasó-Maristany F, Lteif A, Taran T, Babbar N, Su F. Correlative Biomarker Analysis of Intrinsic Subtypes and Efficacy Across the MONALEESA Phase III Studies. *JCO*. 2021;39(13):1458–67. doi:10.1200/JCO.20.02977 Cited in: PubMed; PMID 33769862.
132. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, Díez M, Viladot M, Arance A, Muñoz M. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2015;24 Suppl 2S26-35.
doi:10.1016/j.breast.2015.07.008 Cited in: PubMed; PMID 26253814.

133. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JMS, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2):241–56. doi:10.5858/arpa.2013-0953-SA Cited in: PubMed; PMID 24099077.
134. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Lakhani SR, Chavez-MacGregor M, Perlmutter J, Perou CM, Regan MM, Rimm DL, Symmans WF, Torlakovic EE, Varella L, Viale G, Weisberg TF, McShane LM, Wolff AC. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346–66. doi:10.1200/JCO.19.02309 Cited in: PubMed; PMID 31928404.
135. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ASCO 2022: Practice-Changing Findings Identify HER2-Low as a Targetable Subset of Breast Cancer, Redefining Treatment for More Than 60 Percent of HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Patients [Internet]. 2022 [updated 2022 Jul 20; cited 2022 Jul 20]. Available from: <https://www.mskcc.org/news-releases/asco-2022-practice-changing-findings-identify-her2-low-targetable-subset-breast-cancer-redefining-treatment-more-60-percent-her2-negative-metastatic-breast-cancer-patients>
136. Löb S, Linsmeier E, Herbert S-L, Schläiß T, Kiesel M, Wischhusen J, Salmen J, Kranke P, Quenzer A, Kurz F, Weiss C, Gerhard-Hartmann E, Wöckel A, Diessner J. Prognostic effect of HER2 evolution from primary breast cancer to breast cancer metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;1–12. doi:10.1007/s00432-022-04486-0 Cited in: PubMed; PMID 36451043.
137. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Martino S, Kaufman PA, Lingle WL, Flynn PJ, Ingle JN, Visscher D, Jenkins RB. HER2 testing by local, central, and reference laboratories in specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 intergroup adjuvant trial. *JCO*. 2006;24(19):3032–8. doi:10.1200/JCO.2005.03.4744 Cited in: PubMed; PMID 16809727.
138. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Mod Pathol*. 2008;21 Suppl 2S8-S15. doi:10.1038/modpathol.2008.34 Cited in: PubMed; PMID 18437174.
139. Sauter G, Lee J, Bartlett JMS, Slamon DJ, Press MF. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic

- considerations. *JCO*. 2009;27(8):1323–33. doi:10.1200/JCO.2007.14.8197 Cited in: PubMed; PMID 19204209.
140. Lambein K, van Bockstal M, Vandemaele L, Geenen S, Rottiers I, Nuyts A, Matthys B, Praet M, Denys H, Libbrecht L. Distinguishing score 0 from score 1+ in HER2 immunohistochemistry-negative breast cancer: clinical and pathobiological relevance. *American journal of clinical pathology*. 2013;140(4):561–6. doi:10.1309/AJCP4A7KTAYHZSOE Cited in: PubMed; PMID 24045554.
 141. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berrino E, Sapino A. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Seminars in cancer biology*. 2021;72123–35. doi:10.1016/j.semcan.2020.02.016 Cited in: PubMed; PMID 32112814.
 142. Krawczyk N, Fehm T, Banys-Paluchowski M, Janni W, Schramm A. Liquid Biopsy in Metastasized Breast Cancer as Basis for Treatment Decisions. *Oncology research and treatment*. 2016;39(3):112–6. doi:10.1159/000444605 Cited in: PubMed; PMID 27031542.
 143. Sörensen J, Sandberg D, Sandström M, Wennborg A, Feldwisch J, Tolmachev V, Åström G, Lubberink M, Garske-Román U, Carlsson J, Lindman H. First-in-human molecular imaging of HER2 expression in breast cancer metastases using the ¹¹¹In-ABY-025 affibody molecule. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014;55(5):730–5. doi:10.2967/jnumed.113.131243 Cited in: PubMed; PMID 24665085.
 144. Brasó-Maristany F, Paré L, Chic N, Martínez-Sáez O, Pascual T, Mallafré-Larrosa M, Schettini F, González-Farré B, Sanfeliu E, Martínez D, Galván P, Barnadas E, Salinas B, Tolosa P, Ciruelos E, Carcelero E, Guillén C, Adamo B, Moreno R, Vidal M, Muñoz M, Prat A. Gene expression profiles of breast cancer metastasis according to organ site. *Molecular Oncology*. 2022;16(1):69–87. doi:10.1002/1878-0261.13021 Cited in: PubMed; PMID 34051058.
 145. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discov*. 2019;9(2):176–98. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-1177 Cited in: PubMed; PMID 30679171.
 146. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429–34. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045 Cited in: PubMed; PMID 17671126.

147. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer*. 1996;77(1):97–103. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960101)77:1<97:AID-CNCR16>3.0.CO;2-3
148. Erić I, Petek Erić A, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. BREAST CANCER IN YOUNG WOMEN: PATHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES. *Acta Clin Croat*. 2018;57(3):497–502. doi:10.20471/acc.2018.57.03.13 Cited in: PubMed; PMID 31168183.
149. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *British journal of cancer*. 1996;74(11):1796–800. doi:10.1038/bjc.1996.632 Cited in: PubMed; PMID 8956795.
150. Stueber TN, Weiss CR, Woeckel A, Haeusler S. Influences of adjuvant treatments in hormone receptor positive breast cancer on receptor conversion in recurrent breast cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019;299(2):533–41. doi:10.1007/s00404-018-4954-7 Cited in: PubMed; PMID 30411159.
151. Schrijver WAME, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, van der Wall E, Moelans CB, van Diest PJ. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(6):568–80. doi:10.1093/jnci/djx273 Cited in: PubMed; PMID 29315431.
152. Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, Giarratano T, Lo Mele M, Fassan M, Cacciatore M, Genovesi E, Bartolo D de, Vernaci G, Amato O, Conte P, Guarneri V, Dieci MV. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *npj Breast Cancer*. 2021;7(1):137. doi:10.1038/s41523-021-00343-4 Cited in: PubMed; PMID 34642348.
153. Tarantino P, Gandini S, Nicolò E, Trillo P, Giugliano F, Zagami P, Vivinet G, Bell'erba F, Trapani D, Marra A, Esposito A, Criscitiello C, Viale G, Curigliano G. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2022;16335–43. doi:10.1016/j.ejca.2021.12.022 Cited in: PubMed; PMID 35032815.
154. van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, Hicks DG, Hill EG, Liu MC, Lucas W, Mayer IA, Mennel RG, Symmans WF, Hayes DF, Harris LN. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO*. 2015;33(24):2695–704. doi:10.1200/JCO.2015.61.1459 Cited in: PubMed; PMID 26195705.

155. Cejalvo JM, Martínez de Dueñas E, Galván P, García-Recio S, Burgués Gasió O, Paré L, Antolín S, Martinello R, Blancas I, Adamo B, Guerrero-Zotano Á, Muñoz M, Nucíforo P, Vidal M, Pérez RM, Chacón López-Muniz JI, Caballero R, Peg V, Carrasco E, Rojo F, Perou CM, Cortés J, Adamo V, Albanell J, Gomis RR, Lluch A, Prat A. Intrinsic Subtypes and Gene Expression Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research*. 2017;77(9):2213–21. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-2717 Cited in: PubMed; PMID 28249905.
156. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, Martínez-Sáez O, Adamo B, Vidal M, Barnadas E, Fernández-Martinez A, González-Farre B, Sanfeliu E, Cejalvo JM, Perrone G, Sabarese G, Zalfa F, Peg V, Fasani R, Villagrasa P, Gavilá J, Barrios CH, Lluch A, Martín M, Locci M, Placido S de, Prat A. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *npj Breast Cancer*. 2021;7(1):1. doi:10.1038/s41523-020-00208-2 Cited in: PubMed; PMID 33397968.
157. Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, Dowidar N, Schaper C, Ferree S, Liu S, Leung S, Geiss G, Snider J, Vickery T, Davies SR, Mardis ER, Gnant M, Sestak I, Ellis MJ, Perou CM, Bernard PS, Parker JS. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC medical genomics*. 2015;854. doi:10.1186/s12920-015-0129-6 Cited in: PubMed; PMID 26297356.
158. Hajjaji N, Robin YM, Bonnetterre J. Should a Multigene Signature be Used in all Luminal Early Breast Cancers. *Front. Oncol*. 2019;9:454. doi:10.3389/fonc.2019.00454 Cited in: PubMed; PMID 31214499.
159. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology*. 2015;26(8):1533–46. doi:10.1093/annonc/mdv221 Cited in: PubMed; PMID 25939896.
160. Polley M-YC, Leung SCY, Gao D, Mastropasqua MG, Zabaglo LA, Bartlett JMS, McShane LM, Enos RA, Badve SS, Bane AL, Borgquist S, Fineberg S, Lin M-G, Gown AM, Grabau D, Gutierrez C, Hugh JC, Moriya T, Ohi Y, Osborne CK, Penault-Llorca FM, Piper T, Porter PL, Sakatani T, Salgado R, Starczynski J, Lænkholm A-V, Viale G, Dowsett M, Hayes DF, Nielsen TO. An international study to increase concordance in Ki67 scoring. *Mod Pathol*. 2015;28(6):778–86. doi:10.1038/modpathol.2015.38 Cited in: PubMed; PMID 25698062.

161. Fernandez-Martinez A, Pascual T, Perrone G, Morales S, La Haba Jd, González-Rivera M, Galván P, Zalfa F, Amato M, Gonzalez L, Prats M, Rojo F, Manso L, Paré L, Alonso I, Albanell J, Vivancos A, González A, Matito J, González S, Fernandez P, Adamo B, Muñoz M, Viladot M, Font C, Aya F, Vidal M, Caballero R, Carrasco E, Altomare V, Tonini G, Prat A, Martin M. Limitations in predicting PAM50 intrinsic subtype and risk of relapse score with Ki67 in estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(13):21930–7. doi:10.18632/oncotarget.15748 Cited in: PubMed; PMID 28423537.
162. Horisawa N, Adachi Y, Takatsuka D, Nozawa K, Endo Y, Ozaki Y, Sugino K, Kataoka A, Kotani H, Yoshimura A, Hattori M, Sawaki M, Iwata H. The frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2022;29(2):234–41. doi:10.1007/s12282-021-01303-3 Cited in: PubMed; PMID 34622383.
163. Alves FR, Gil L, Vasconcelos de Matos L, Baleiras A, Vasques C, Neves MT, Ferreira A, Fontes-Sousa M, Miranda H, Martins A. Impact of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Low Status in Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer. *Cureus*. 2022;14(2):e22330. doi:10.7759/cureus.22330 Cited in: PubMed; PMID 35371692.
164. Jacot W, Maran-Gonzalez A, Massol O, Sorbs C, Mollevi C, Guiu S, Boissière-Michot F, Ramos J. Prognostic Value of HER2-Low Expression in Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Correlation with Other Biomarkers. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23). doi:10.3390/cancers13236059 Cited in: PubMed; PMID 34885167.
165. Moura Leite L de, Cesca MG, Tavares MC, Santana DM, Saldanha EF, Guimarães PT, Sá DDS, Simões MFE, Viana RL, Rocha FG, Loose SK, Silva SF, Pirolli R, Fogassa CAZ, Mattos BRS, Campos FAB, Sanches SM, Lima VCC de, Pondé NF. HER2-low status and response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;190(1):155–63. doi:10.1007/s10549-021-06365-7 Cited in: PubMed; PMID 34409551.
166. Mutai R, Barkan T, Moore A, Sarfaty M, Shochat T, Yerushalmi R, Stemmer SM, Goldvaser H. Prognostic impact of HER2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer. *The Breast*. 2021;6062–9. doi:10.1016/j.breast.2021.08.016 Cited in: PubMed; PMID 34481367.

167. Almstedt K, Heimes A-S, Kappenberg F, Battista MJ, Lehr H-A, Krajnak S, Lebrecht A, Gehrman M, Stewen K, Brenner W, Weikel W, Rahnenführer J, Hengstler JG, Hasenburg A, Schmidt M. Long-term prognostic significance of HER2-low and HER2-zero in node-negative breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2022;17310–9. doi:10.1016/j.ejca.2022.06.012 Cited in: PubMed; PMID 35839597.
168. Li Y, Abudureheyimu N, Mo H, Guan X, Lin S, Wang Z, Chen Y, Chen S, Li Q, Cai R, Wang J, Luo Y, Fan Y, Yuan P, Zhang P, Li Q, Ma F, Xu B. In Real Life, Low-Level HER2 Expression May Be Associated With Better Outcome in HER2-Negative Breast Cancer: A Study of the National Cancer Center, China. *Front. Oncol*. 2021;11774577. doi:10.3389/fonc.2021.774577 Cited in: PubMed; PMID 35111669.
169. Cosar R, Sut N, Ozen A, Tastekin E, Topaloglu S, Cicin I, Nurlu D, Ozler T, Demir S, Yıldız G, Şenödeyici E, Uzal MC. Breast Cancer Subtypes and Prognosis: Answers to Subgroup Classification Questions, Identifying the Worst Subgroup in Our Single-Center Series. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2022;14259–80. doi:10.2147/BCTT.S380754 Cited in: PubMed; PMID 36105268.
170. Kirchner M, Kluck K, Brandt R, Volckmar A-L, Penzel R, Kazdal D, Endris V, Neumann O, Seker-Cin H, Goldschmid H, Glade J, Allgäuer M, Kriegsmann M, Winter H, Muley T, Perner S, Frost N, Reck M, Fröhling S, Schirmacher P, Thomas M, Budczies J, Christopoulos P, Stenzinger A. The immune microenvironment in EGFR- and ERBB2-mutated lung adenocarcinoma. *ESMO Open*. 2021;6(5):100253. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100253 Cited in: PubMed; PMID 34487971.
171. Press MF, Cordon-Cardo C, Slamon DJ. Expression of the HER-2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissues. *Oncogene [Internet]*. 1990;5(7):953–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1973830/> Cited in: PubMed; PMID 1973830.
172. André F, Zielinski CC. Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents. *Annals of Oncology*. 2012;23 Suppl 6vi46-51. doi:10.1093/annonc/mds195 Cited in: PubMed; PMID 23012302.
173. Aurilio G, Monfardini L, Rizzo S, Sciandivasci A, Preda L, Bagnardi V, Disalvatore D, Pruneri G, Munzone E, Della Vigna P, Renne G, Bellomi M, Curigliano G, Goldhirsch A, Nolè F. Discordant hormone receptor and human epidermal growth

factor receptor 2 status in bone metastases compared to primary breast cancer. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2013;52(8):1649–56. doi:10.3109/0284186X.2012.754990 Cited in: PubMed; PMID 23327413.

174. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA, Purdie CA. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res*. 2010;12(6):R92. doi:10.1186/bcr2771 Cited in: PubMed; PMID 21059212.
175. Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, Corti C, Guerini-Rocco E, Viale G, Curigliano G, Criscitiello C, Fusco N. HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Front. Mol. Biosci*. 2022;9834651. doi:10.3389/fmolb.2022.834651 Cited in: PubMed; PMID 35372498.
176. Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2023 [updated 2023 Feb 20; cited 2023 Feb 20]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04494425>
177. MacNeil IA, Burns DJ, Rich BE, Soltani SM, Kharbush S, Osterhaus NG, Sullivan BF, Hawkins DM, Pietruska JR, Laing LG. New HER2-negative breast cancer subtype responsive to anti-HER2 therapy identified. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(3):605–19. doi:10.1007/s00432-020-03144-7 Cited in: PubMed; PMID 32036454.
178. Punturi NB, Seker S, Devarakonda V, Mazumder A, Kalra R, Chen CH, Li S, Primeau T, Ellis MJ, Kavuri SM, Haricharan S. Mismatch repair deficiency predicts response to HER2 blockade in HER2-negative breast cancer. *Nat Commun*. 2021;12(1):2940. doi:10.1038/s41467-021-23271-0 Cited in: PubMed; PMID 34011995.
179. Ercoli G, Lopez G, Ciapponi C, Corti C, Despini L, Gambini D, Runza L, Blundo C, Sciarra A, Fusco N. Building Up a High-throughput Screening Platform to Assess the Heterogeneity of HER2 Gene Amplification in Breast Cancers. *J Vis Exp*. 2017;(130). doi:10.3791/56686 Cited in: PubMed; PMID 29286417.
180. Biswal P, Behera S, Kar A, Pradhan D, Kumar Behera P, Burma S, Mishra C. Correlation of Hormonal Receptors Estrogen Receptor, Progesterone Receptor

- and Her-2/Neu with Tumor Characteristics in Breast Carcinoma: Study of 100 Consecutive Cases. *IJCM*. 2015;06(12):961–6. doi:10.4236/ijcm.2015.612126
181. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177–82. doi:10.1126/science.3798106 Cited in: PubMed; PMID 3798106.
182. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh D-Y, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–91. doi:10.1056/NEJMoa1209124 Cited in: PubMed; PMID 23020162.

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Pathologists
ATC	Antikörper-Drug Konjugat
BET	Brusterhaltende Therapie
bzw.	beziehungsweise
CT	Computer Tomographie
ctDNA	circulating DNA
DFS	disease free survival
ER	Östrogen Rezeptor
FISH	Floureszenz-in-situ-Hybridisierung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
Gy	Gray
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
IHC	Immunhistochemie
IQR	interquartile range
ISH	in-situ-Hybridisierung, in-situ-Hybridisierung
LNE	5, Lymphonodektomie
mAB	monoclonal anti body
NST	no special type
OS	overall survival/OS
pCR	pathologic complete response
PFS	progression free survival
PgR	Progesteron Rezeptor
RR	Relatives Risiko
SD	standard deviation
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy
SOP	standard operating procedure
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
vs.	versus
WHO	World Health Organisation

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart der IHC und FISH zur HER2-Status-Bestimmung, modifiziert nach (115,135).....	21
Abbildung 2: Menopausen-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Zeitpunkt der Diagnose der 1. Metastase und Zeitpunkt der Diagnose der 2. Metastase in Prozent.	23
Abbildung 3: Häufigkeiten der Tumorstadien bei Erstdiagnose in absoluten Zahlen ...	29

Abbildung 4: : Häufigkeiten der Nodalstadien bei Erstdiagnose in absoluten Zahlen ..	29
Abbildung 5: Häufigkeiten der Metastasierungs-Stadien bei Erstdiagnose in absoluten Zahlen	29
Abbildung 6: Verteilung der HER2 Amplifikation negativ 0 und low in den HR-positiven HER2-negativen Subgruppen des Primärtumors	34
Abbildung 7 Verteilung der HER2 Amplifikation negativ 0 und low in den HR-positiven HER2-negativen Subgruppen der 1. Metastase	34
Abbildung 8: Verteilung der HER2 Amplifikation negativ 0 und low in den HR-positiven HER2-negativen Subgruppen der 2. Metastase	34
Abbildung 9: Verteilung der HER2-Konversion von Primärtumor zu 1. Metastase (n=321).....	40
Abbildung 10: Veränderung der Verteilung der HER2-Expression von Primärtumor zu 1. Metastase modifiziert nach (136) mit Erlaubnis durch Springer Nature.	41
Abbildung 11: Verteilung der HER2-Konversion von 1. Metastase zu 2. Metastase (n=67).....	42
Abbildung 12: Veränderung der Verteilung der HER2-Expression 1. Metastase zu 2. Metastase modifiziert nach (136) mit Erlaubnis durch Springer Nature.	42
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtpopulation (n = 174) in Monaten.	43
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven der HER2 Amplifikationen (0, low, positiv) im Primärtumor in Monaten (n = 174).	44
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven der HER2 Expression (0, low, positiv) in der 1. Metastase in Monaten (n = 174).	45
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven der intrinsischen Subtypen im primären Mammakarzinom in Monaten (n = 174).....	46
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven der Richtung des Switches (gleichbleibend, schwächere Ausprägung, verstärkte Ausprägung) von Primärtumor zu 1. Metastase in Monaten (n = 174) modifiziert nach (136) mit Erlaubnis durch Springer Nature.	49
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven der Richtung des Switches (gleichbleibend, schwächere Ausprägung, verstärkte Ausprägung) von 1. Metastase zu 2. Metastase in Monaten (n = 38).	50
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven der Gruppen ohne Therapieanpassung bei Rezeptorkonversion, mit Therapieanpassung bei Rezeptorkonversion und ohne Rezeptorkonversion in Monaten (n = 174) ($\chi^2(1) = 3,527, p = .171$).....	53

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische TNM-Klassifikation nach der S3-Leitlinie Mammakarzinom (Juni 2021) (32).....	4
Tabelle 2 Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms nach der S3-Leitlinie Mammakarzinom (Juni 2021) (32)	4
Tabelle 3: Vergleich ER / PR und HER2 in Metastase vs. Primärtumor (n = 5.521); Gepoolte Ergebnisse einer Metaanalyse basierend auf 39 Analysen (106).....	12
Tabelle 4: Statistische Momente der Stichprobe (n = 321) (min = Minimum, max = Maximum, mean = arithmetisches Mittel, sd = Standardabweichung) in Monaten zwischen Erstdiagnose und 1. Metastase und 1. Metastase und 2. Metastase.	23
Tabelle 5: Lokalisationen der 1., 2. und aller biopsierten Metastasen in absoluten Zahlen und Prozenten.....	24
Tabelle 6: Übersicht über die verwendeten Methoden zur Biopsie Gewinnung der 1. Und 2. Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten.	25
Tabelle 7: Zusammenfassung Tumorklassifikation in Primärtumor und Metastasen in absoluten Zahlen und Prozenten modifiziert nach (136) mit Erlaubnis durch Springer Nature.....	26
Tabelle 8: Immunhistochemie (IHC) im Primärtumor, in der 1. und 2. Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten.	30
Tabelle 9: Ergebnisse der FISH im Primärtumor, in der 1. und 2. Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten.	31
Tabelle 10: HER2 Expression in den intrinsischen Subtypen im Primärtumor in absoluten Zahlen und Prozenten.	33
Tabelle 11: HER2 Expression in den intrinsischen Subtypen in der ersten Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten.	33
Tabelle 12: HER2 Expression in den intrinsischen Subtypen in der zweiten Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten.....	33
Tabelle 13: Zusammenfassende Darstellung der Art der Therapie im Patientenkollektiv modifiziert nach (136) mit Erlaubnis durch Springer Nature.	35
Tabelle 14: Überblick der Änderung des Therapieregimes in Bezug auf Veränderungen im Hormon- oder HER2-Rezeptorstatus im gesamten Krankheitsverlauf (n = 321)	38
Tabelle 15: Entwicklung der Ausprägung der HR von Primärtumor zu 1. Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten.	39
Tabelle 16: Entwicklung der Ausprägung der HR von 1. Metastase zu 2. Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten.	40

Tabelle 17: Entwicklung der HER2-Expression von Primärtumor zu 1. Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten modifiziert nach (136) mit Erlaubnis durch Springer Nature.....	41
Tabelle 18: Entwicklung der HER2-Expression von 1. Metastase zu 2. Metastase in absoluten Zahlen und Prozenten modifiziert nach (136) mit Erlaubnis durch Springer Nature.....	43
Tabelle 19: Ergebnisse univariable Cox Proportional-Hazards-Regression.....	47
Tabelle 20: Ergebnisse multivariable Cox Proportional-Hazards-Regression.....	48
Tabelle 21: Ergebnisse univariable Cox Proportional-Hazards-Regression für die Variablen Switch Primärtumor zu 1. Metastase („Schwächere Ausprägung vs. gleichbleibend“ bzw. „Verstärkte Ausprägung vs. gleichbleibend“) und Switch 1. Metastase zu 2. Metastase („Schwächere Ausprägung vs. gleichbleibend“ bzw. „Verstärkte Ausprägung vs. gleichbleibend“).....	51
Tabelle 22: Ergebnisse multivariable Cox Proportional-Hazards-Regression für die Variablen Switch Primärtumor zu 1. Metastase („Schwächere Ausprägung vs. gleichbleibend“ bzw. „Verstärkte Ausprägung vs. gleichbleibend“) und Switch 1. Metastase zu 2. Metastase („Schwächere Ausprägung vs. gleichbleibend“ bzw. „Verstärkte Ausprägung vs. gleichbleibend“).....	51
Tabelle 23: Ergebnisse univariable Cox Proportional-Hazards-Regression für die Variablen Alter (metrisch), Menopausen-Status (prä-/peri- vs. postmenopausal), HR-Status (positiv vs. negativ), Grading (G2 vs. G1, G3 vs. G1), KI67 (<25% vs. >25%), Erhalt einer Chemotherapie (nein vs. ja), Erhalt einer endokrinen Therapie (nein vs. ja) und Erhalt einer Anti-HER2 Therapie (nein vs. ja). Variablen jeweils bezogen auf Primärtumor bzw. bei/nach Erstdiagnose.....	52
Tabelle 24: Logistische Regressionsanalyse/multivariable Testung für den Switch zu einer schwächeren Ausprägung und Switch zu einer verstärkten Ausprägung (jeweils verglichen mit dem Ausbleiben einer Rezeptorkonversion) für die Variablen Alter (hoch vs. niedrig), Menopausen-Status (prä-/peri- vs. postmenopausal), HR-Status (positiv vs. negativ), KI67 (<25% vs. >25%), Erhalt einer Chemotherapie (nein vs. ja) und Erhalt einer endokrinen Therapie (nein vs. ja).....	55

IV. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meiner Doktormutter Frau Dr. Sanja Löb für ihre unermüdliche wissenschaftliche, methodische und persönliche Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Priv.-Doz. Joachim Diessner, der diese Arbeit möglich machte und mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet und unterstützt hat.

Herrn Prof. Dr. Wöckel danke ich für die Möglichkeit meine Doktorarbeit an seiner Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe durchführen zu dürfen.

Ganz besonders möchte ich zuletzt auch meinen Eltern, Birgit und Peter Linsmeier, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben, und meinem Partner Maximilian Petzke, der mich stets bestärkt und motiviert hat, diese Arbeit fertigzustellen, von Herzen danken.

V. Lebenslauf

VI. Veröffentlichung

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht im Journal Of Cancer Research And Clinical Oncology (2022) und mit Genehmigung von Springer Nature in dieser Arbeit reproduziert:

“Prognostic effect of HER2 evolution from primary breast cancer to breast cancer metastases. J Cancer Res Clin Oncol. 2022;1–12. doi:10.1007/s00432-022-04486-0 Cited in: PubMed; PMID 36451043.”

Löb S, Linsmeier E, Herbert S-L, Schlaß T, Kiesel M, Wischhusen J, Salmen J, Kranke P, Quenzer A, Kurz F, Weiss C, Gerhard-Hartmann E, Wöckel A, Diessner J.