Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität zu Lübeck
Direktor Prof. Dr. med. Achim Rody

Evaluation klinisch apparenter Differenzen simultaner versus sequentieller Docetaxel enthaltender Chemotherapieregime beim primären Mammakarzinom

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Dorothea Adamiak
aus Hamburg
Lübeck 2019

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dominique Finas

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Iwen

Tag der mündlichen Prüfung: 14.09.2020

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 14.09.2020

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 6

1.1 Das Mammakarzinom 6

1.1.1 Epidemiologie 6

1.1.2 Risikofaktoren 8

1.1.3 Prognose und Früherkennung 11

1.1.4 Einteilung 14

1.1.4.1 Histologie 14

1.1.4.1.1 In-situ-Karzinome der Mamma 14

1.1.4.1.2 Das invasiv duktale Mammakarzinom 14

1.1.4.1.3 Das invasiv lobuläre Mammakarzinom 15

1.1.4.1.4 Seltene Formen des Mammakarzinoms 15

1.1.4.2 Grading 15

1.1.4.3 Hormonrezeptoren 16

1.1.4.4 Her2/neu 16

1.1.4.5 Das Triple-negative Mammakarzinom 17

1.1.4.6 uPA und PAI-1 18

1.1.4.7 Moderne Einteilung 19

1.1.4.8 TNM Klassifikation 19

1.1.5 Klinik und Diagnostik 22

1.2 Therapie 24

1.2.1 Operative Therapie 25

1.2.2 Strahlentherapie 27

1.2.3 Chemotherapie 28

1.2.3.1 Taxane 31

1.2.3.1.1 Paclitaxel 33

1.2.3.1.2 Docetaxel 34
1.2.4 Endokrine Therapie 35
1.2.5 Trastuzumab 37
1.2.6 Bisphosphonate 39
1.2.7 Nachsorge 40
1.3 Fragestellung 42
1.4 Hypothese 42
2 Material und Methoden 44
2.1 Ethik 44
2.2 Datenerhebung und Patientinnenkollektiv 44
2.2.1 Erfassung von Nebenwirkungen 45
2.2.2 Patientinnenkollektiv 46
2.3 Statistische Auswertung 47
3 Ergebnisse 49
3.1 Zytostatische Therapie 51
3.2 Diagnosealter 52
3.3 Komorbidität 53
3.4 Body Mass Index 56
3.5 Menopausenstatus 57
3.6 Tumorklassifikation 58
3.7 Her2/neu 59
3.8 Nebenwirkungen der Therapie 61
3.8.1 Antiemese 61
3.8.2 Fieber 62
3.8.3 Leukopenie 65
3.8.4 Infektion 68
3.8.5 Mukositis und oropharyngeale Pilzinfektion 71

3.8.6 Allgemeinzustand 73
3.8.7 Kardiotoxizität 76
3.8.8 Neurotoxizität 80
3.8.9 Arthralgie 82
3.9 Rezidiv und Tod 84
4 Diskussion 85
4.1 Anwendung von Taxanen 85
4.2 Nebenwirkungen unter der zytostatischen Therapie 91
4.3 Auswirkungen der Therapie mit Trastuzumab auf das Auftreten von Nebenwirkungen 111
4.4 Kritische Betrachtung der Therapieschemata und Ausblick 114
4.5 Schlussfolgerungen 121
5 Zusammenfassung 126
6 Literaturverzeichnis 128
7 Abkürzungen 147
8 Abbildungsverzeichnis 151
9 Tabellenverzeichnis 153
10 Anhang 155
11 Danksagung 162
12 Lebenslauf 163
13 Selbständigkeitserklärung 164

1 Einleitung

1.1 Das Mammakarzinom

Der Begriff "Mammakarzinom" bezeichnet maligne epitheliale Tumoren des Brustdrüsenparenchyms, einer heterogenen Gruppe unterschiedlicher histopathologischer Typen. Es kann bei Frauen und Männern auftreten. Die Prognose und der Verlauf einer Mammakarzinomerkrankung sind abhängig vom histologischen Subtyp, von verschiedenen Biomarkern und vom Therapieansprechen. [1-3] Auf die Einteilung der Stadien, die histologischen Subtypen und die aktuell relevanten molekularen Biomarker wird im Verlauf dieser Arbeit noch detailliert eingegangen.

1.1.1 Epidemiologie

Weltweit ist das Mammakarzinom in industrialisierten Ländern mit über einer Million Neuerkrankungen pro Jahr der bei Frauen am häufigsten vorkommende maligne epitheliale Tumor. Etwa bei jeder 8. Frau in Deutschland wird nach aktuellen Daten des Robert-Koch-Instituts im Laufe ihres Lebens ein Mammakarzinom diagnostiziert, was einer Neuerkrankungsrate von 70.000 Frauen pro Jahr entspricht. [4, 5]

Bei Frauen zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr ist das Mammakarzinom in den Industriestaaten die häufigste Todesursache überhaupt. [5] Insgesamt lag 2012 der Anteil aller Krebssterbefälle aufgrund eines Mammakarzinoms in Deutschland bei 17,5%. Damit liegt das Mammakarzinom bei Frauen sowohl in der Mortalitätsrate als auch bei den Neuerkrankungen in Deutschland auf Platz 1 unter den malignen Erkrankungen (Abbildung 1). [4, 6]

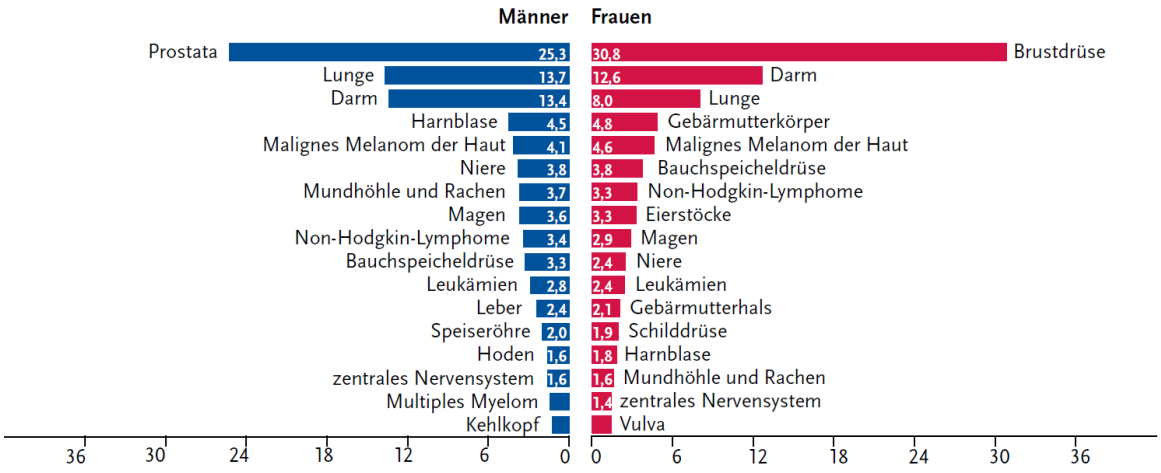

Abbildung 1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen aller Krebsneuerkrankungen bei Männern und Frauen in Deutschland 2012. Das männliche Mammakarzinom ist selten, weshalb es hier nicht aufgeführt wurde. [4]

Seit Anfang der 80er Jahre zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Inzidenz des Mammakarzinoms der Frau in Deutschland, seit 2005 insbesondere für das frühe Mammakarzinom. Im Jahr 2009 beginnt ein relatives Plateau, bei dem eine abnehmende Tendenz der Neuerkrankungen zu verzeichnen ist. (Abbildung 2) Trotz Inzidenzzunahme sank die Mortalitätsrate. [4]

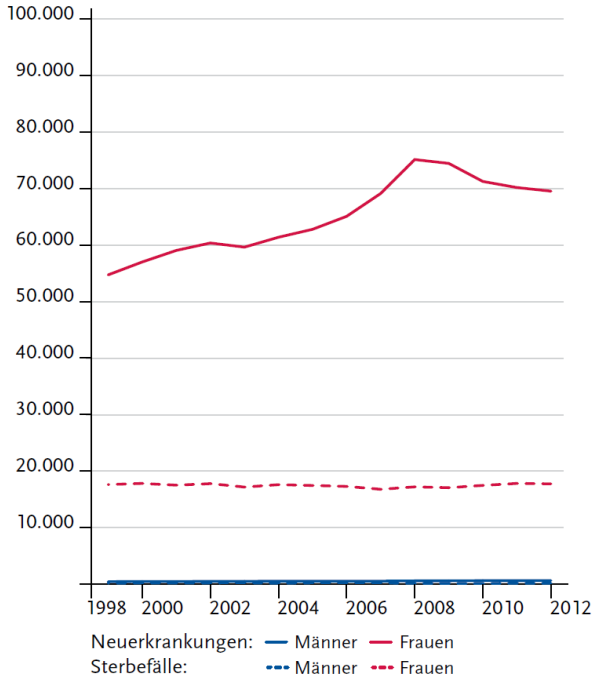

Abbildung 2 Entwicklung der Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms 1998-2012. [4]

Diese Entwicklung kann zum Teil durch die verbesserte und intensivierte Frühdiagnostik und das 2005 für Frauen eingeführte Mammografiescreening Programm (s.u.) erklärt werden. Es ist auch anzunehmen, dass Fortschritte in der Therapie des Mammakarzinoms mit Einführung neuer Substanzen und Therapieschemata in der Chemo- und Antikörpertherapie sowie der Behandlung mit sog. Biologicals diesen Trend günstig beeinflusst haben könnten. Eindeutige Rückschlüsse auf einen positiven Einfluss können jedoch nicht gezogen werden, da sich diese Faktoren gegenseitig beeinflussen. [4, 7]

Auch bei Männern kann ein Karzinom der Brustdrüse entstehen. Dieses Ereignis ist sehr selten und es erkranken in Deutschland nur ca. 500 Männer jährlich. Das sind ca. 1% aller Brustkrebsfälle. [6] Im Folgenden beziehen sich die Daten daher im Allgemeinen auf weibliche Betroffene.

1.1.2 Risikofaktoren

Das Auftreten eines Mammakarzinoms wird beeinflusst von hormonellen, genetischen und Lebensstil-Faktoren, die üblicherweise als Risikofaktoren bezeichnet werden.

Insbesondere das Alter gilt als wichtiger Risikofaktor für die Erkrankung. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Nach dem 50. Lebensjahr treten 75% der Neuerkrankungen auf. [4, 5]

Der dauerhafte Einfluss körpereigener Östrogene, insbesondere des Östradiols gilt als weiterer wichtiger Risikofaktor für die Promotion eines Mammakarzinoms. Die Menstruation ist klinischer Ausdruck des endokrinen ovariellen Östrogeneinflusses auf das Endometrium. Daher geht man im Fall einer frühen Menarche und einer späten Menopause von einem verlängerten endogenen Hormoneinfluss, auch auf das Brustdrüsengewebe, aus.

Die Women's Health Initiative-Studie (WHI) zeigte 2002, dass eine sog. Hormonersatztherapie (HRT) in den Wechseljahren das relative Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms erhöht. Das Risiko realisierte sich ab einer Therapiedauer von mindestens fünf Jahren. Diese randomisierte klinische Studie mit mehr als 16.000 Teilnehmerinnen wurde 2002 abgebrochen, da in der Östrogen- und Progesteron-Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe eine

signifikant erhöhte Rate an Mammakarzinomen, venösen Thromboembolien sowie Herzinfarkten und Schlaganfällen auftraten. Vor allem die Kombination von Östrogen und Progesteron führte zu einer Risikoerhöhung. Auch die alleinige Therapie mit einem Östrogen zeigte ebenfalls eine Risikoerhöhung, die jedoch geringer ist. Nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) sollte daher vor Einsatz einer Hormonersatztherapie eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. [8-10]

Neuere Studien zeigen einen Benefit des Einsatzes von Hormonpräparaten in der frühen Menopause sowie des Einsatzes von konjugierten Östrogenen in Kombination mit einem selektiven Östrogenrezeptormodulator (SERM) bei nicht hysterektomierten Frauen in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse, Knochenmasseverlust, Schlafqualität und Menopause-assoziierte Lebensqualität. [11] Hierbei zeigte sich der Einsatz eines SERM (Bazedoxifen) als protektiv in Bezug auf die östrogene Wirkung auf Endometrium und Brustdrüsengewebe. [11]

Auch aufgrund der Ergebnisse der WHI-Studie ging der Einsatz von Hormonpräparaten in der Peri- und Postmenopause in den folgenden Jahren stark zurück. Seitdem (2002/2003) zeigte sich auch ein kurzfristiger Rückgang der Inzidenz des Mammakarzinoms. Ein ähnlicher Trend zeigte sich in den USA, wo dem Rückgang der Verschreibung von Hormonpräparaten ebenfalls ein Rückgang des Auftretens des Mammakarzinoms folgte. [4, 12-14]

Das individuelle Risiko einer Frau für ein Mammakarzinom ist auch erhöht, wenn keine oder wenige Schwangerschaften im Leben auftreten. Eine geringe Schwangerschaftsdauer erhöht das Risiko ebenfalls. Günstig wirken sich dagegen eine hohe Anzahl an Schwangerschaften und lange Stillphasen auf das Erkrankungsrisiko aus. [3, 5, 15, 16] Das Brustkrebsrisiko sinkt mit Zunahme der Länge der Stillphasen. [17, 18] Diese Beobachtungen sind wiederum auf den verlängerten oder reduzierten Einfluss von Östrogenen auf das Brustdrüsengewebe in der Lebensspanne einer Frau zurück zu führen.

Bei der Entstehung von Brustkrebs wird der Einfluss verschiedener Faktoren des Lebensstils als Risikofaktoren kontrovers diskutiert. [19] Besonders eine fettreiche Ernährung sowie ein westlicher Lebensstil scheinen einen Einfluss zu haben und wirken sich scheinbar negativ im Hinblick auf das Auftreten eines Mammakarzinoms aus. [5, 20-22] Eine konsequent mediterrane Ernährungsweise

scheint besonders bei postmenopausalen Frauen das Brustkrebsrisiko zu senken. Darunter wird eine Kombination aus frischem Obst, Gemüse, Fisch und kaltgepresste Öle mit geringem Fleischkonsum verstanden. Die Lebensmittel sollen bevorzugt gedünstet und nicht gebraten oder gegrillt werden. [23-26]

Die postmenopausale Adipositas ist ein weiterer etablierter Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms. Die italienische Arbeitsgruppe um La Vecchia et al. belegten den Zusammenhang zwischen BMI (Body Mass Index) und Brustkrebsrisiko. In einer Studie konnte in 19,6% der postmenopausal aufgetretenen Mammakarzinome eine Assoziation mit Übergewicht aufgezeigt werden. [27] Durch die Aktivität des Enzyms Aromatase im Fettgewebe werden Androgene in Östradiol umgewandelt. Dies führt bei vermehrtem Körperfettanteil und damit vermehrter Aromatase zu erhöhtem Östradiol-Level im Blut. [28] Des Weiteren haben adipöse Patientinnen häufig erhöhte Insulinspiegel. Bei metabolischer Störung ist eine Insulinresistenz Ursache für eine reaktiv erhöhte Insulinausschüttung. Insulin agiert als Wachstumsfaktor und stimuliert Zellen zur Proliferation. Die Bedeutung von Insulin bei der Entstehung von Tumoren ist auch bei anderen Malignomen beschrieben. [29]

Als weiteres Risiko kann das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) angesehen werden. Das PCOS kann mit Übergewicht assoziiert sein, ist assoziiert mit fehlerhafter Insulinaktivität, hohem Östradiolspiegel und Störung der Fertilität. Alle genannten Parameter zählen wie bereits erwähnt zu den Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs und anderen Malignomen. Es konnte aber bisher keine eindeutige Assoziation zwischen PCOS und dem Auftreten eines Mammakarzinoms festgestellt werden. [30-32]

Genetik

Etwa 5-10% der weiblichen Mammakarzinome sind genetisch bedingt. [33] Das Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs stellt eine Checkliste zur Risikoerfassung zur Verfügung. [34] Die Kriterien dieser Risikoeinschätzung werden in ganz Deutschland zur Beurteilung des familiären Risikos verwendet. Im Anhang der hier vorgelegten Arbeit findet sich die aktuell gültige Fassung von 2016 (Anhang 1). Diese basiert auf neuen Daten zum TNBC (triple negative breast cancer) und Ovarialkarzinom in bestimmten Altersklassen. Da diese Arbeit jedoch hier nicht ihren Schwerpunkt hat, wird hierauf nicht weiter eingegangen.

Besteht nach diesen Kriterien ein familiäres Risiko, kann eine humangenetische Beratung mit Erstellung eines Familienstammbaumes angeboten werden und dann ggf. eine genetische Testung erfolgen, um früh geeignete Maßnahmen der Vorsorge (z.B. strukturierte intensivierte Diagnostik) oder der Prävention bzw. Risikoreduktion bei einer Indexpatientin (z.B. prophylaktische Entfernung der Brustdrüsen und/oder Eierstöcke) oder Familienangehörigen (intensivierte Vorsorge) ergreifen zu können. Das ermittelte Risiko bezieht sich auch auf andere Malignome und Angehörige, auch männlichen Geschlechts, weshalb das Prozedere und die Entscheidung sehr differenziert erfolgt.

Das Erkrankungsalter bei familiärem Brustkrebs ist niedriger als beim allgemeinen Risiko angenommen. Viele Frauen erkranken schon vor dem 50. Lebensjahr. Defekte in den Tumorsuppressorgenen BRCA1 (Breast cancer gene 1, Chromosom 17q21) und BRCA2 (Chromosom 13q12) wurden als erste mit familiärem Brustkrebs assoziiert. Sie spielen eine entscheidende Rolle bei der homologen Rekombination der DNA-Reparatur. Mutationen in diesen Genen können in etwa der Hälfte der Fälle von familiärem Brustkrebs nachgewiesen werden. [5, 35, 36] Frauen, bei denen BRCA1 bzw. BRCA2 nachgewiesen werden kann, haben ein 80-85%iges Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken. [37] Stetig wird nach weiteren Risikogenen gesucht. 2010 wurde von Meindl et al. das bereits als Risikogen für die Fanconi-Anämie identifizierte RAD51C Gen [38] als Risikogen auch für das familiäre Mammakarzinom identifiziert. [39] Es zählt, wie BRCA1 und 2, zu den Hochrisikogenen, den sog. breast cancer susceptibility genes (>10fach erhöhtes Erkrankungsrisiko) und ist ebenso an der homologen Rekombination beteiligt. Eine Mutation kann in frühem Lebensalter zu Brust- und auch Eierstockskrebs führen. [40 , 41]

In den letzten Jahren wurden weitere Risikogene identifiziert, die möglicherweise ein ähnlich hohes Risiko darstellen könnten, auf die aber aufgrund fehlender Relevanz für diese Arbeit hier nicht weiter eingegangen wird. [42]

1.1.3 Prognose und Früherkennung

Erkrankt eine Frau am Mammakarzinom, ist die Prognose im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen im Allgemeinen eher als günstig einzuschätzen. Die

5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) liegt beim primären Mammakarzinom unter Anwendung moderner Therapiekonzepte bei 83%-87%. [6, 35]

Der Lymphknotenstatus (Zahl der tumorbefallenen lokalen axillären Lymphknoten) ist abhängig von der Tumorgröße und damit maßgeblich vom Diagnosezeitpunkt. Je größer der Tumor desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für einen axillären Lymphknotenbefall (N1). Bei einer Tumorgröße von mindestens 5 cm besteht eine Wahrscheinlichkeit von 71,1% für einen positiven Nodalstatus (Tumorbefall). [43] Das primäre Mammakarzinom mit axillärem nodalem Tumorbefall (N1 M0) unterscheidet sich prognostisch vom nodal negativen (N0 M0) und gilt als prognostisch ungünstiger (5-JÜR N1 85% vs. N0 99%). [14, 44-46]

Auch die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Rezidivs ist abhängig von der Tumorgröße. Mammakarzinome mit einer Größe <1 cm haben eine sehr günstige Prognose mit einem 20-Jahres-Rezidivrisiko von 12%. Die 5-JÜR sinkt von 91,3% auf 62,7% bei einer Zunahme der Tumorgröße von 2 auf 5 cm. Diese Aussage wird eingeschränkt durch die Bedeutung der Tumorbiologie für die Prognose. So kann auch ein kleines Karzinom bei Vorliegen einer bestimmten Biologie eine schlechte Prognose aufweisen (z.B. Her2/neu positiver Rezeptorstatus). [45, 46]

Weitere wichtige Prognosefaktoren sind das Alter bei Diagnose, der Lebensstil und der Body-Mass-Index (BMI) der Patientin sowie das Tumorgrading, der Hormonrezeptostatus, der Her2/neu Status und der Proteasenstatus (uPA und PAI-1) des Tumorgewebes. [16, 47] Eine vom Individuum und dem Tumorgewebe unabhängige prognostische Bedeutung kommt der familiären Disposition und dem Vorhandensein z.B. einer BRCA-Mutation zu (s.o.).

Screeningprogramme

Die weibliche Bevölkerung Deutschlands kann an einem onkologischen Screening für das Zervixkarzinom (ab 20. Lebensjahr (Lj)), das Mammakarzinom (klinische Brustuntersuchung ab 30. Lj, Mammografiescreening 50.-69. Lj), den Hautkrebs (ab 35. Lj) und den Kolorektalkrebs (Stuhltest 50.-54 Lj, Koloskopie ab 55 Lj) teilnehmen. [48] Diese erfolgen als klinische und Pathologie-unterstützte Früherkennungsuntersuchungen. Die Maßnahmen zur Früherkennung von Brustkrebs bestehen zunächst aus einer Anamnese, der Inspektion und Palpation von Brust und Achselhöhle durch den Frauenarzt und die Frau selbst.

Die Erkenntnis, dass die frühe Entdeckung eines Mammakarzinoms mit einer besseren Prognose und einem verlängerten Überleben einhergehen kann, führte zur Einführung von Screening-Programmen in mehreren Ländern mit Schwerpunkt im Bereich der Bildgebung. Die positiven Erfahrungen in anderen Ländern mit einem bereits etablierten Mammografie-Screening bestärkten die Entscheidung zur Einführung eines Mammografie-Screening-Programms auch in Deutschland. Es besteht derzeit in der strukturierten Einladung von Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren in einem 24-monatigen Turnus. Im Rahmen des Screenings wird die Brust durch moderne bildgebende Verfahren der Mamma untersucht (derzeit Mammografie). Die Bilder müssen durch mindestens zwei Befunder beurteilt werden (sog. Doppelbefundung). Es können außerdem weitere bildgebende Verfahren hinzugezogen werden: je nach Indikation ist dies der hoch auflösende Ultraschall (Mammasonografie) oder in besonderen Fällen auch das Mamma-MRT. Dies ermöglicht das Erkennen und Differenzieren von sehr kleinen Tumoren schon ab 10 mm Durchmesser und zum Teil auch darunter. Tumore können daher bereits lange bevor sie klinisch apparent werden detektiert und einer histologischen Abklärung durch Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie oder durch Vakuumstanze zugeführt werden. Bis 2006 betrug die Teilnahme eingeladener Frauen am Mammografiescreening in Deutschland ca. 54%. [35] Durch verschiedene Maßnahmen soll die Beteiligung verbessert werden, denn erste Auswertungen des Deutschen Mammografie-Screening-Programms zeigen eine positive Auswirkung mit Senkung der Inzidenz großer Mammakarzinome und Steigerung der Inzidenz kleiner Mammakarzinome und DCIS (duktales Carcinoma in situ) als Zeichen der Vorverlagerung des Diagnosezeitpunktes. [7, 35, 49, 50]
Der Anteil der DCIS machte 1997 mehr als 20% der neu diagnostizierten Mammakarzinome aus, während es 30 Jahre zuvor nur 1% waren. [51] Dies wird als positiver Screeningeffekt gedeutet. Es ist zu erwarten, dass durch das Screening nicht nur die Prognose verbessert, sondern auch die Radikalität der Behandlung gesenkt werden kann. Ein Einfluss auf die Mortalität lässt sich derzeit noch nicht belegen. Zur Abschätzung eines solchen Effektes kann erst in einigen Jahren Stellung genommen werden.

1.1.4 Einteilung

Es gibt mehrere Möglichkeiten das Mammakarzinom zu klassifizieren. Dabei spielen u.a. prädiktive und prognostische Marker eine Rolle, die auch für die Therapieplanung bestimmend sind. [52, 53] Prognostische Marker geben Hinweis auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung zu einem definierten Zeitpunkt. Prädiktive Marker nehmen dagegen Bezug auf das Ansprechen des Tumors auf bestimmte therapeutische Maßnahmen. [47]

1.1.4.1 Histologie

1.1.4.1.1 In-situ-Karzinome der Mamma

Ein In-situ-Karzinom besteht definitionsgemäß aus malignen Zellen. Diese Zellen haben die Basalmembran noch nicht durchbrochen und es besteht daher auch noch kein invasives Wachstum. Durch den fehlenden systematischen Anschluss an das Blut- und Lymphgefäßsystem ist eine Metastasierung nicht wahrscheinlich, jedoch scheinbar nicht ausgeschlossen. [54]

Das duktale Carcinoma in situ (DCIS) ist das mit Abstand häufigste In-situ-Karzinom der Brust (95%). Es macht in den USA etwa 25% aller neu diagnostizierten Mammakarzinome aus. Das DCIS kann in etwa 50% Prozent in ein invasives Karzinom übergehen und wird daher als Präkanzerose eingestuft. In 95% weist es in der Mammografie Mikrokalk auf und kann so im Screening potentiell erfasst werden. [55, 56]

Die lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) tritt häufig multizentrisch (60%) und beidseitig (40%) auf. Da sie im Gegensatz zum DCIS aber nur selten (14-23%) in ein Malignom übergeht und dann eine sehr lange Latenzzeit von 25 Jahren hat, wird sie lediglich als Risikoläsion bezeichnet. [3, 15, 57]

Eine Sonderform ist das Paget-Karzinom. Es ist ein In-situ-Karzinom der mammillennahen Milchgänge. [58]

1.1.4.1.2 Das invasiv duktale Mammakarzinom

Das duktale Karzinom entwickelt sich aus den Epithelzellen der Milchgänge. Es ist mit ca. 70% aller Malignome der Brust die häufigste Form des invasiven Mammakarzinoms. Es weist in mehr als 50% des Gewebes ein nicht spezialisiertes Muster auf und bildet so eine sehr heterogene Gruppe. Karzinome

mit diesem undifferenzierten Muster werden als duktales Karzinom non special type (NST) bezeichnet. Das invasiv duktale Mammakarzinom ist in 70-80% Steroidhormonrezeptor positiv (Östrogen-/Progesteronrezeptor) und in 15-25% Her2/neu positiv. Es kann auf dem Boden eines vorbestehenden duktalen Carcinoma in situ entstehen (s.a. 1.1.4.1.1, S. 14). [49, 56]

1.1.4.1.3 Das invasiv lobuläre Mammakarzinom

Das lobuläre Karzinom beruht auf einer Entartung der Drüsenläppchenzellen. Es macht etwa 5-15% der Mammakarzinome aus. Typischerweise weist es ein dissoziiertes infiltratives Wachstum mit einer begleitenden Desmoplasie auf. In 9-31% tritt das lobuläre Mammakarzinom multifokal und in 6-47% bilateral auf. Üblicherweise ist es Hormonrezeptor (HR) positiv und Her2/neu negativ. [49, 56]

1.1.4.1.4 Seltene Formen des Mammakarzinoms

Sehr viel seltener (ca. 5% der Mammakarzinome) kommen das tubuläre, das medulläre, das muzinöse und das kribriforme Karzinom vor. Insgesamt weisen diese selteneren Formen eine bessere Prognose auf. [56, 59]
Eine Sonderstellung nimmt das inflammatorische Mammakarzinom ein. Es ist die aggressivste Form des Mammakarzinoms. Die undifferenzierten Tumorzellen breiten sich subepidermal über die Lymphbahnen aus. Daraus resultiert ein schnelles und infiltratives Wachstum des Tumors, welches mit einer schlechten Prognose und damit einem deutlich schlechteren Gesamtüberleben einhergeht. Es macht etwa 1-2% aller Brustkrebsfälle weltweit aus. Die Diagnose wird klinisch gestellt (s. 1.1.5, S. 22). [60-62]

1.1.4.2 Grading

Beim Grading wird der Grad der Differenzierung der Tumorzellen pathologisch morphologisch beurteilt. Dieses Verfahren wird bei vielen Tumoren zur Bewertung des Malignitätsgrades angewendet. Das Zellbild wird gemäß den Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) anhand der modifizierten Scarff-Bloom-Richardson-Klassifikation bei Brusttumoren in die Stadien G1-G3 (G = Grading) eingeteilt. In der Beurteilung spielen Kernpleomorphie, Tubulusausbildung und die Mitoserate eine Rolle. Der höchste Grad der Differenzierung wird mit G1 bezeichnet, d.h. die Zellen des Tumors sind den Ursprungszellen noch sehr

ähnlich. Entsprechend bezeichnet G3 ein Zellbild, dessen Zellen gering differenziert sind und ein aggressiveres Wachstumsverhalten aufweisen. G3 Tumoren neigen eher zu einer Metastasierung. Ein Differenzierungsgrad G2 beschreibt intermediär differenzierte Tumorzellen. [63-66]

1.1.4.3 Hormonrezeptoren

Seit Mitte der 1970er Jahre werden der Östrogen- und Progesteronrezeptor (ER bzw. PR) in der Diagnostik des Mammakarzinoms bestimmt und dienen als prognostische und prädiktive Marker. Etwa 66% der Mammakarzinome gelten als Hormonrezeptor (HR) positiv, wobei die in der Postmenopause auftretenden Mammakarzinome häufiger HR positiv sind. [67] Die Hormonrezeptoren gehören zu den nukleären Steroidrezeptoren. Diese liegen in inaktiver Form zytosolisch vor. Wenn der Ligand im Rezeptor bindet und die Rezeptor-Ligand-Komplexe dimerisieren, werden sie in den Zellkern geshuttlet und binden dort an eine spezifische DNA-Sequenz (Response Element, RE). Diese Interaktion führt zu einer Hemmung oder Aktivierung der Transkription und Genexpression. Wachstum, Differenzierung und Funktion der Zelle werden so reguliert. [68]

Eine Tumorzelle gilt als hormonresponsiv (syn. endokrin- bzw. hormonsensitiv bzw. –positiv), wenn nach immunhistologischer Untersuchung (z.B. mittels ELISA) zum Nachweis der intrazellulären Steroidrezeptoren mind. 1% der Tumorzellen als positiv interpretiert werden. [69, 70] Hierbei kommen der Allred Score oder der immunoreactive Score (IRS) nach Remmele zur Beurteilung der HR Positivität zur Anwendung. Sie werden nach Prozentsatz der positiven Zellen und der Färbeintensität bestimmt. [71, 72]

Je höher die Färbeintensität bzw. der Scorewert für die Rezeptoren, desto höher ist der wahrscheinlich zu erwartende Benefit einer (adjuvanten) endokrinen Therapie. Frauen, bei deren Tumoren eine HR Positivität nachgewiesen werden kann, können eine günstigere Prognose haben. [73]

1.1.4.4 Her2/neu

Her2/neu ist ein Onkogen auf Chromosom 17, welches für eine Transmembran-Rezeptortyrosinkinase kodiert und das an der Regulation des Zellwachstums beteiligt ist. Nach Koppelung des Liganden an den Her2/neu Rezeptor kann dieser Homo- oder Heterodimere bilden, woraufhin der Ligand-Rezeptorkomplex durch

intrazelluläre enzymatische Tyrosin-Phosphorylierung Proliferationssignale an die Zelle übermittelt, durch Aktivierung einer intrazellulären Signalkaskade zum Nukleus. Daraufhin wird die Zelle zur Zellteilung und invasivem Verhalten angeregt. Die Angiogenese wird induziert und die Apoptose ausgesetzt. Der Her2/neu Rezeptor wird in 10-34% der Mammakarzinome durch Amplifikation des Her2/neu Gens überexprimiert und ist ein unabhängiger prognostischer und prädiktiver Faktor. [74-77] Daher wird die Expression des Her2/neu Rezeptors im entnommenen Tumorgewebe routinemäßig untersucht. Dies erfolgt mittels Immunhistochemie (IHC) oder einer in situ Hybridisierung (ISH). Mit der ISH wird eine Genamplifikation nachgewiesen. Der Test wird als positiv gewertet, wenn mehr als sechs Kopien pro Tumorzelle vorliegen bzw. wenn der Quotient im Vergleich zu Chromosom 17 größer ist als 2,2. [77, 78]

Die IHC ergibt ein membranäres Färbemuster. Die Intensität und das Ausmaß der Färbung wird beurteilt und nach Herstellerangaben des Testkits (Dako, HercepTest™) von 0 bis 3+ (nicht positiv bis 3-fach positiv) eingeordnet. Ein Ergebnis 3+ nach IHC gilt als eindeutig Her2/neu positiv bzw. als Vorliegen einer Überexpression. In diesem Fall sind mehr als 30% der Tumorzellen angefärbt. Als fraglich positiv gilt bei der IHC ein 2+ Testergebnis. In diesem Fall muss zur Sicherung einer Überexpression eine ISH durchgeführt werden. Der Tumor ist Her2/neu negativ, wenn das IHC-Ergebnis 0 oder +1 ausfällt. [78] Alternativ kann der Her2/neu Status auch direkt mittels ISH ermittelt werden.

Eine Her2/neu Überexpression ist mit einem aggressiven Tumorverhalten und einer schlechten Prognose assoziiert. Die 5-JÜR liegt bei Her2/neu Überexpression unter 50%. [47, 79-82] Gleichzeitig ist der Her2/neu Rezeptor Zielprotein für die Therapie z. B. mit dem humanisierten Antikörper Trastuzumab (s.u.)

1.1.4.5 Das Triple-negative Mammakarzinom

Beim Triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) liegen eine HR Expression <1% (ER und PR, entsprechend HR negativ) und keine Überexpression von Her2/neu vor. Etwa 15%-20% aller Mammakarzinome sind triple negativ. Diese Tumore weisen oft eine schlechte Differenzierung und eine hohe Metastasierungsrate auf und gelten daher als besonders aggressiv. [83] Der Krankheitsverlauf ist außerdem meist ungünstig, da sie keine spezifischen Angriffspunkte für die

adjuvante Therapie bieten: antihormonelle Therapie, Therapie mit Antikörpern oder andere zielgerichtete Therapien (s. 1.2.5, S. 37). Sie können derzeit in der Adjuvanz nur mit den klassischen Chemotherapien systemisch behandelt werden. [84] Es sind vor allem jüngere, prämenopausale Frauen vom TNBC betroffen. Keimbahnmutationen in den Genen BARD1, BRCA1, BRCA2, PALB2 und RAD51D weisen ein hohes Risiko für die Entstehung eines TNBC auf und codieren insgesamt für ein Lebenszeitrisiko für einen Brustkrebs von >20%. [85] Es besteht eine besonders enge Assoziation mit einer Keimbahnmutation im BRCA1-Gen: 80% der Mammakarzinome mit solch einer Mutation sind triple negativ. [86-89] Frauen mit TNBC haben seit neuestem zwei Therapieoptionen in der First-line Behandlung des Metastasierten TNBC. Bei Mutation in der Keimbahn des BRCA1 oder BRCA 2 Gens ist die Behandlung mit dem PARP Inhibitor Olaparib als Monosubstanz zugelassen. Grundlage dieser Zulassung ist die OlympiAD Studie von Robson et al. [90] Triple-negative Tumoren mit einer Lymphozyteninfiltration im Tumorgewebe können auf PD-L1 Expression untersucht werden. Weisen die Tumor-infiltrierenden Immunzellen im Flächenscore eine Häufigkeit der PD-L1 Expression in ≥1% auf, können diese Patientinnen mit dem PD-L1 Inhibitor Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel behandelt werden. Diese Zulassung erfolgte nach der Publikation der Daten aus der Impassion 130 Studie durch Schmid et al. [91]

1.1.4.6 uPA und PAI-1

Die Bestimmung der tumorassoziierten Proteolysefaktoren uPA (Urokinasetyp Plasminogen-Aktivator) und PAI-1 (Plasminogen-Aktivator Inhibitor 1) aus dem Tumor-Frischgewebe wird von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Organgruppe Mamma mit „+“ und damit mit einem begrenzten Nutzen empfohlen. [92] Eine erhöhte Konzentration der beiden Eiweiße korreliert mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko. [80] Die Patientinnen profitieren dann eher von einer adjuvanten Chemotherapie. Tumore mit niedrigen Werten haben eine bessere Prognose. [93]

Auf der St. Gallen-Konferenz im Jahre 2009, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung der hier vorgelegten Arbeit Relevanz hatte, wurden uPA und PAI-1 als nicht ausreichend aussagekräftige prognostische Faktoren angesehen und daher nicht routinemäßig bestimmt. [94]

Auch bei dem Patientinnenkollektiv dieser Arbeit wurden uPA und PAI-1 dementsprechend nicht routinemäßig bestimmt und hatten in keinem Fall einen Einfluss auf die Therapieplanung. Sie wurden hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt und werden daher auch nicht weiter ausgeführt.

1.1.4.7 Moderne Einteilung

Nach Microarray basierten Genexpressionsstudien wurden mehrere, letztlich aber fünf derzeit relevante unterschiedliche Subtypen des Mammakarzinoms identifiziert: Luminal A und B, Her2 like, basal like und normal like. [95] Luminal A und B sind HR positive Tumortypen. Luminal B Tumoren gelten als aggressiver und weisen eine höhere Proliferationsrate auf, sie haben eine schlechtere Prognose. Luminal A und B können im klinischen Alltag anhand des Ki67 Index eingeordnet werden, wobei Luminal B Tumoren ein höheres Ki67 haben. [96, 97] Diese Unterscheidung entspricht einer Übertragung des Genexpressionsprofils in klinische Kategorien und ist keine genaue Entsprechung. [98] Ki67 ist ein nukleärer Proliferationsmarker. Er wird immunhistochemisch bestimmt. Der Cut-off Wert zwischen Luminal A und B liegt nach Cheang et al. bei 13,25%. [98] Ein international akzeptierter Cut-off Wert wurde allerdings nicht festgelegt. [96, 97]
Die Her2 like Tumoren sind in ihrer klinischen Entsprechung Her2/neu positiv und HR negativ. Basal like Tumoren entsprechen weitgehend dem triple negativen Karzinom. Anhand dieser Einteilung könnte eine Therapieentscheidung getroffen werden.
Im Falle eines Luminal A Tumors ist meist eine adjuvante hormonablative Therapie ausreichend. Bei Luminal B Tumoren wäre ggf. eine zusätzliche adjuvante zytostatische Therapie notwendig. Her2 like Tumoren würden mit Trastuzumab und einer Chemotherapie behandelt. Bei den basal like Tumoren wäre die adjuvante Chemotherapie derzeit die einzige Option. Auf die Therapieoptionen wird im Weiteren noch detailliert eingegangen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung hatte diese Einteilung noch keine Relevanz. Sie wird deshalb hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

1.1.4.8 TNM Klassifikation

Die TNM-Klassifikation ist ein international einheitliches Klassifikationssystem für Tumoren verschiedener histologischer Herkunft. Die Kriterien wurden in den

1950er Jahren von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) festgelegt und seither ständig ergänzt und aktualisiert. Die Klassifikation nach TNM erfolgt in den drei Dimensionen Tumorgröße (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasierung (M). Durch das Hinzufügen von Ziffern zu jeder einzelnen Komponente wird die anatomische Ausbreitung des Tumors beschrieben. Je nachdem, ob die Erfassung klinisch oder histopathologisch erfolgt, wird der Kleinbuchstabe ‚c' bzw. ‚p' vorangestellt. [99] Im Anhang findet sich eine detaillierte Tabelle über die Einteilung für das Mammakarzinom von 2003 (Anhang 2). Diese Nomenklatur wird hier dargestellt, da sie im Zeitrahmen unserer Untersuchung gültig war. Inzwischen gibt es eine aktualisierte Einteilung. Auf diese wird nicht weiter eingegangen, da sie für diese Arbeit nicht relevant ist.
Die UICC teilt das Mammakarzinom anhand der TNM-Klassifikation in vier Stadien ein. Die im Zeitrahmen der Datenerhebung gültige Stadieneinteilung nach UICC im Vergleich zur TNM-Klassifikation von 2003 wird in Tabelle 1 dargestellt.

UICC-Stadieneinteilung	TNM
Stage 0	Tis N0
Stage I	T1 N0
Stage IIA	T0 N1 T1 N1 T2 N0
Stage IIB	T2 N1 T3 N0
Stage IIIA	T0 N2 T1 N2 T2 N2 T3 N1, N2
Stage IIIB	T4 jedes N
Stage IIIC	jedes T N3
Stage IV	jedes T jedes N M1

Tabelle 1 Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach UICC **[99]**

Auf der St. Gallen-Konferenz 2007 wurde das Mammakarzinom in ein niedriges, mittleres und hohes Risiko eingeteilt (Tabelle 2). [78] Inzwischen können die Tumoren in Luminal A und B, Her2 like und basal like eingeteilt werden (s. 1.1.4.7, S. 19) Die hier aufgeführte Klassifikation war zum Zeitpunkt unserer Untersuchung gültig und wird daher für die hier vorgelegte Arbeit zugrunde gelegt.

Niedriges Risiko	N0 und alle folgenden Kriterien • pT<2 • G 1 • Kein Befall von peritumoralen Blutgefäßen • ER und/oder PR positiv • Her2/neu negativ • Alter >35
Mittleres Risiko	N0 und mindestens eines der folgenden Kriterien • pT>2 • G 2-3 • Befall von peritumoralen Blutgefäßen • ER und PR negativ • Her2/neu positiv • Alter <35 N1 (1-3 Lymphknoten befallen) und alle folgenden Kriterien • ER und/oder PR positiv • Her2/neu negativ
Hohes Risiko	N1 (1-3 Lymphknoten befallen) und mindestens eines der folgenden Kriterien • ER und PR negativ • Her2/neu positiv N2 (4 oder mehr Lymphknoten befallen)

Tabelle 2 Einteilung des Mammakarzinoms nach St. Gallen 2007 [78]

Die häufigsten Orte der Fernmetastasierung beim Mammakarzinom sind: [3, 100, 101]

- Knochen: 23%; >50% der Frauen sind im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung von einer Knochenmetastasierung betroffen

- Leber: 8%
- Lunge: 7-12%
- Zentrales Nervensystem: 5%
- Ovar: 3%

Der TNBC nimmt eine Sonderstellung ein. Er zeichnet sich durch eine erhöhte Metastasierungsrate in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung aus. Viszerale und ZNS Metastasen sind häufiger. [87]

1.1.5 Klinik und Diagnostik

Ein maligner Tumor der Brustdrüse befindet sich in etwa 55% und damit am häufigsten im oberen äußeren Quadranten der Brust. [15, 16] Dort befindet sich der größte Anteil an Drüsengewebe. [3] Bei der systematischen oder unsystematischen Tastuntersuchung der Brust durch den Arzt oder die Frau selbst, kann ein maligner Mammatumor als harter, unscharf begrenzter, unverschieblicher Knoten auffallen. Klinische Zeichen können eine eingezogene oder vorgewölbte Haut oder eine eingezogene Mamille, das Plateau-Phänomen (umschriebene Abflachung der Haut durch Infiltration des darunterliegenden Tumors), Orangenhaut (Peau d'orange Zeichen), eine Sekretion aus der Mamille und vergrößerte Lymphknoten in der Achselhöhle sein und zum Verdacht auf das Vorliegen eines Tumors führen. Die genannten Zeichen sind sogenannte Spätsymptome, denn der Tumor muss bereits den Lymphabfluss beeinflusst (z.B. Peau d'orange), die Haut infiltriert (z.B. Plateau-Phänomen, eingezogene Mamille) oder axilläre Lymphknoten befallen haben. In seltenen Fällen können Schmerzen, Parästhesien oder Kribbeln als Frühsymptome von der Frau wahrgenommen werden. [3, 15] Die beiden Sonderformen, der M. Paget der Mamille und das inflammatorische Mammakarzinom können primär als ekzematöse Hautveränderungen der Mamille oder als eine Rötung und Überwärmung, auch grobe Hautporung als Zeichen eines lokalen Ödems der Haut auffallen. [3, 15]
Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Tumors in der Brust erfolgt die weitere diagnostische Abklärung beider Brüste durch Mammografie und ggf. Sonografie mit einem speziellen, hochauflösenden linearen Schallkopf. Soweit möglich erfolgt sowohl bei der klinischen Untersuchung als auch bei Durchführung

einer bildgebenden Diagnostik die Beurteilung der Lymphknotenstationen der Axilla und der Supra- und Infraklavikularregion.
In der Mammografie können Malignome anhand besonders angeordneten Mikrokalks, unscharfer Begrenzung und Architekturstörungen auffallen. [3, 15]
Die Sonografie eignet sich als zusätzliches bildgebendes Diagnoseverfahren, insbesondere zur Differenzierung von zystischen und soliden Tumoren. Bei jungen und schwangeren Frauen ist die mammografische Diagnostik oft durch eine hohe mammografische Dichte des Drüsenkörpers eingeschränkt. Die Sonografie ist in diesem Fall vorteilhaft, da sie auch bei dichtem Drüsenkörper eine Beurteilung der Brust erlaubt. [3, 15, 49]
Ein Mamma-MRT beider Brüste wird nur bei besonderen Fragestellungen, aber auch bei mammografisch dichtem Drüsenkörper durchgeführt. Es hat eine niedrige Spezifität, aber eine sehr hohe Sensitivität. Besonders die Ausdehnung des Tumors und mögliche weitere Herde können mit dieser Untersuchung gut diagnostiziert werden. Lobuläre Karzinome können einer ergänzenden Untersuchung durch Mamma-MRT beider Brüste zugeführt werden, da Mammografie und Sonografie in diesem Fall wahrscheinlich eine geringere diagnostische Sicherheit aufweisen.
Bei Verdacht auf eine weiter abklärungsbedürftige Läsion in der Bildgebung erfolgt die Gewinnung einer Histologie aus dem Herdbefund bzw. dem Mikrokalkareal. Dies kann durch Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, durch Vakuumbiopsie oder Punchbiopsie bei Verdacht auf Hautbefall unter lokaler Anästhesie erfolgen.
Das entnommene Gewebe wird histologisch untersucht, um eine Dignitätsbeurteilung vorzunehmen und das Gewebe histologisch einzuordnen. Bei Vorliegen eines DCIS erfolgt zusätzlich die Bestimmung des Gradings und des Hormonrezeptorstatus und bei einem invasiven Mammakarzinom außerdem noch die Bestimmung des Her2/neu Status. Gegebenenfalls können bei Karzinomnachweis auch die Proteasen (uPA und PAI-1) bestimmt werden. [3, 15, 49, 93, 97, 102]
In vielen Zentren wird heute zusätzlich noch das Ki67 bestimmt, obgleich eine Therapieentscheidung von diesem Ergebnis wegen des Fehlens eines einheitlichen Cut-off Wertes nicht sicher abzuleiten ist. [96, 97]

Die Bestimmung der beim Mammakarzinom sensitiven Tumormarker CEA und CA15-3 sollte nicht routinemäßig erfolgen und hat im klinischen Alltag in der Primärsituation keinen Stellenwert. Eine zusätzliche Bestimmung des basalen Hormonstatus (LH, FSH und Östradiol) kann in der Perimenopause im Hinblick auf die endokrine Therapie für die Therapieentscheidung wichtig sein. [49, 103]
Die operative Intervention bei Mammakarzinom ist gleichzeitig ein diagnostischer Schritt. Sie dient neben der Entfernung des Primärherdes der Bestimmung der tatsächlichen Tumorausdehnung und Tumorgrenzen sowie dem axillären Staging. Zur Komplettierung des Stagings erfolgten im Untersuchungszeitraum dieser Studie die Untersuchung der Lunge durch einen Röntgen-Thorax in zwei Ebenen oder ein CT des Thorax, der Knochen durch eine Skelettszintigrafie und der Leber durch eine Lebersonografie oder ein CT des Abdomens bzw. ein Leber-MRT. Zur Abklärung suspekter Herdbefunde ist ggf. eine weitere Bildgebung bzw. Biopsie erforderlich. [49]

1.2 Therapie

Die Therapie des Mammakarzinoms ist multimodal und erfolgt unter Einsatz von Chirurgie, Strahlen- und/oder systemischer Therapie unter Berücksichtigung des histopathologischen Befundes aus Stanz-, Vakuum- bzw. Punchbiopsie und der bildgebenden Befunde. Bei nicht ossär bzw. viszeral metastasiertem Mammakarzinom (sog. Adjuvanz) können Operation der Brust und Bestrahlung als lokale Verfahren sowie Chemo-, endokrine und Immun-Therapie als Systemtherapie erfolgen. Die Therapieentscheidung richtet sich nach dem Tumorstadium mit Tumorgröße und Lymphknotenstatus, Tumorgrading, Hormonrezeptorstatus, Her-2/neu Rezeptorstatus, Menopausenstatus, Alter, Morbidität, Co-Morbidität und Wunsch der Patientin und folgt den im Untersuchungszeitraum gültigen Empfehlungen der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom und den Empfehlungen der AGO sowie der aktuellen Evidenzlage ggf. unter Berücksichtigung weiterer internationaler Leitlinien. [49, 52, 92, 104, 105]
Falls eine Chemotherapie ggf. in Kombination mit Immuntherapie vor Operation geplant ist (sog. neoadjuvante oder primär systemische Therapie; PST), ist das komplette Staging vor Beginn der Chemotherapie durchzuführen. Das gilt

insbesondere bei Verdacht auf das Vorliegen ossärer oder viszeraler Metastasen. Im Falle einer primären Metastasierung (sog. chronische Phase der Erkrankung; Palliation) ist das Vorgehen anders: Hier wird üblicherweise keine Operation geplant, sondern der Einsatz systemischer tumorspezifischer Therapieoptionen und die Symptomkontrolle stehen im Sinne einer Palliation im Vordergrund.
Durch Definition neuer biologischer Marker auf der Basis molekularer Erkenntnisse entwickelt sich die Therapie immer weiter hin zu einer individualisierten Therapie. [93, 96, 97, 106-111] Diese stetige Weiterentwicklung der adjuvanten Therapie trägt zu einer Verbesserung der Prognose beim Mammakarzinom bei. [112]

1.2.1 Operative Therapie

Die komplette Entfernung des Tumors erfolgt beim Mammakarzinom in kurativer Intention. In der Adjuvanz sollte sie mit der geringsten zu vertretenden Radikalität mit dem Ziel des Brusterhalts unter Beachtung onkoplastischer Prinzipien erfolgen. [113] In einer Studie der NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) konnte gezeigt werden, dass die radikale Mastektomie bezüglich des rezidivfreien Gesamtüberlebens gegenüber der brusterhaltenden Therapie (BET) mit anschließender Radiotherapie unter definierten Bedingungen keinen Vorteil für die Patientin bringt. [114] Die Überlebensraten sind in beiden Gruppen vergleichbar. Die psychische und körperliche Belastung wird durch bessere kosmetische Ergebnisse und eine geringere Einflussnahme auf das individuelle Körperschema bei BET verringert. Mindestens 75% aller Mammakarzinome werden derzeit in Deutschland brusterhaltend operiert. [3] Nach der BET ist eine Radiatio der betroffenen Brust empfohlen, da das Lokalrezidivrisiko ohne lokale Radiotherapie um das 3-4fache erhöht ist. [49, 97]
Bei multizentrischem Tumorbefall einer Brust, beim inflammatorischen Mammakarzinom und bei weiterhin befallenen Resektionsrändern, trotz mehrfacher Nachresektion, ist eine BET nicht empfohlen, die Brust sollte dann entfernt werden. [16, 92, 115]
Bei ausgewählten Patientinnen mit kleinem Tumor, der ≥2 cm Abstand zum Mamillen-Areola-Komplex (MAK) hat, ist die Nipple-Sparing Mastektomie (NSM)

unter Erhalt von Brustwarze und Warzenhof eine operative Option, die bessere kosmetische Ergebnisse ergibt. [115-118]

Der Effekt der Entfernung des Brusttumors bei Patientinnen im metastasierten Stadium auf die individuelle Prognose ist unklar. [119, 120] Dies kann aus pflegerischen Erwägungen heraus bei ausgedehntem Lokalbefund jedoch sinnvoll sein, dann ggf. auch die Ablatio mammae. Auch eine gravierende Co-Morbidität kann dieses Vorgehen mit Ablatio mammae als sinnvoll erscheinen lassen, da eine Nachbestrahlung unter Umständen entfallen und die Patientin dadurch möglicherweise entlastet werden kann.

Seit der Einführung der Sentinellymphonodektomie (SLNB) erfolgt das axilläre Staging mit einer deutlich reduzierten Morbidität. Bis zu deren Einführung erfolgte dieses Staging durch Entnahme von mindestens zehn Lymphknoten aus den anatomisch definierten Leveln 1 und 2 der Axilla. Diese ausgedehnte Präparation führte oft zu Lymphödemen von Arm und Brust bzw. Brustwand sowie Bewegungseinschränkungen der oberen Extremität, Schmerzen, Dys- bzw. Hypästhesie und der Entstehung von Seromen. Die SLNB kommt nur in der cN0 Situation, also wenn es klinisch keinen Anhalt für axilläre Lymphknotenmetastasen gibt und nur bis zu einer gewissen Tumorgröße zum Einsatz. Der Sentinel-Lymphknoten (SLN, sog. Wächter-Lymphknoten) ist der erste Lymphknoten im Lymphabflussgebiet des Tumors der Brust. Falls Lymphknotenmetastasen vorhanden sein sollten, hat dieser Lymphknoten die höchste Wahrscheinlichkeit eines Tumorbefalls. Bei der SLNB wird peritumoral, subkutan über dem Tumor oder intratumoral ein Tracer injiziert. Dieser kann ein Radiokolloid (^{99m}Tc) und/oder ein Farbstoff (Patentblau V) sein. Nach einer gewissen Laufzeit des Tracers markiert dieser den SLN. Der SLN wird während der Operation mit einem Hand-Detektor (Gamma-Kamera) bzw. visuell lokalisiert und entfernt. Es können auch mehrere SLNs vorliegen, die dann alle entfernt werden. Eine intraoperative pathologische Schnellschnittuntersuchung dient der Feststellung bzw. dem Ausschluss eines Tumorbefalls des SLN. Im Falle eines Tumornachweises kann in gleicher Sitzung die Axilladissektion wie oben beschrieben erfolgen. Ist der SLN tumorfrei, ist das axilläre Staging bis zum Vorliegen der endgültigen Histologie abgeschlossen. Bei Tumorfreiheit nach systematischer histopathologischer Aufarbeitung ist das axilläre Staging endgültig abgeschlossen, bei Tumorbefall

erfolgt ggf. die komplettierende Axilladissektion. Seit Vorliegen der Ergebnisse der ACOSOG Z0011 Studie (American College of Surgeons Oncology Group Z0011 trial) [121], hat sich die Indikationslage zur Axilladissektion verändert. Eine Axilladissektion ist bei positivem SLN in bestimmten Situationen nicht mehr unbedingt durchzuführen. Nach den Empfehlungen der AGO von 2006, die für die hier vorgelegte Arbeit Gültigkeit hat, ist eine Sentinel-Lymphknoten-Exzision bei klinisch negativer Axilla (N0), T1/2 Tumoren, großem DCIS, multifokalem Tumorwachstum und vor oder nach primärer Chemotherapie empfohlen. Eine Kontraindikation bestand bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasen, inflammatorischem Mammakarzinom, multizentrischen Mammaläsionen und nach Voroperation in der Axilla. [115] Der Vollständigkeit halber sei noch darauf hingewiesen, dass sich die Empfehlungen der AGO seit 2016 nochmals deutlich verändert, jedoch für die hier vorgelegte Arbeit naturgemäß keine Bedeutung haben. [92, 96, 97, 102, 122]

1.2.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird in allen Stadien des Mammakarzinoms potentiell eingesetzt: frühes, lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Stadium. [123] Nach brusterhaltender Operation ist die Bestrahlung des Restdrüsenkörpers Teil der Standardtherapie. Dabei ist es das Ziel, möglicherweise im Tumorbett zurückgebliebene Tumorzellen zu zerstören und so die Lokalrezidivrate zu senken (von 30% auf 5%). [3, 15, 124] Die Bestrahlung der Restbrust und ggf. die Applikation eines Boosts auf das Tumorlager erfolgt fraktioniert über mehrere Wochen. Eine Boost-Dosis von 16 Gray (Gy) ist besonders bei den Risikofaktoren für ein lokales Rezidiv wie junges Alter und hohes Grading bei invasivem Karzinom von Bedeutung. [125, 126] Meist wird eine Gesamtdosis von 50 Gy appliziert. [127, 128] Auch nach einer Mastektomie kann eine adjuvante Strahlentherapie die Prognose verbessern. Die Organgruppe Mamma der AGO empfiehlt in ihrer Leitlinie die Radiotherapie der Thoraxwand nach Mastektomie, wenn mehr als drei axilläre Lymphknoten befallen sind, ein T3/T4 Tumor vorliegt oder eine R0-Resektion nicht möglich ist sowie nach primär systemischer Therapie, wenn das initiale Stadium cT3/4 bzw. cN1 war. Eine Indikation zur zusätzlichen Bestrahlung der Lymphabflusswege ergab sich im

Untersuchungszeitraum dieser Arbeit, wenn mehr als drei axilläre Lymphknoten befallen waren. [92, 105, 129] Eine adjuvante Strahlentherapie sollte aufgrund der Kumulation der Toxizität beider Modalitäten nicht zeitgleich mit einer Chemotherapie durchgeführt werden. [105, 129, 130] Sowohl die Gabe von Trastuzumab als auch einer antihormonellen Therapie können prinzipiell synchron zur Bestrahlung erfolgen. [92, 131]

In der Palliation wird die Strahlentherapie bei inoperablem Tumor in pflegerischer Intention (exulzerierter, blutender Tumor) eingesetzt. Auch symptomatische oder frakturgefährdete Knochenmetastasen können mit dem Ziel Schmerzen zu lindern und die Rate der Spontanfrakturen zu senken regional bestrahlt werden. Frakturierte Knochenfiliae können durch eine Radiotherapie stabilisiert werden. [3]

1.2.3 Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie wird in kurativer Absicht eingesetzt, um das Metastasierungs- und Rezidivrisiko bei Frauen mit operablem Brustkrebs zu senken. [132] Bei der chemotherapeutischen Behandlung des Mammakarzinoms werden in Studien evaluierte Substanzen oder neue Substanzen kombiniert (sogenannte Polychemotherapie). Diese können simultan, also gleichzeitig innerhalb eines Zyklus oder sequentiell, also nacheinander in unterschiedlichen Zyklen appliziert werden. Mit simultan ist hier also nicht die gleichzeitige bzw. synchrone Gabe gemeint. Die Substanzen können an einem Tag sukzessive appliziert werden und gelten, wenn das Regime über mehrere Zyklen gleichbleibt, dennoch als simultan gegeben. Erst wenn sich die Zusammensetzung über die Zyklen ändert, gilt dies als sequentielle Gabe.

Durch die Kombination von mehreren Chemotherapeutika kann die Dosis der Einzelsubstanzen und damit die jeweils Substanz-spezifische Toxizität reduziert werden. Gleichzeitig soll die Kombination von mehreren unterschiedlichen Chemotherapeutika die Entwicklung von Resistenzen im Tumor bzw. in der Tumorzelle minimieren. Im Zeitraum der Datenerhebung der hier vorgelegten Studie wurde im klinischen Alltag und auch für Studiendesigns meist ein drei wöchentlicher Rhythmus (q3w) der Substanzapplikation (Zyklus) mit einer Gesamtzahl von sechs bis acht Zyklen gewählt. [133]

Moderne Regime der Adjuvanz enthalten auch aktuell noch ein Anthrazyklin und ein Taxan. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von Anthrazyklinen und Taxanen in der Adjuvanz insbesondere in Kombinationen der beiden Substanzgruppen mit einem längeren rezidivfreien Überleben sowie einem längeren Gesamtüberleben gegenüber älteren Regimen unter Verwendung anderer Substanzen verbunden ist. [80, 132, 134, 135] Auch in der Palliation kommen diese beiden Substanzgruppen häufig zum Einsatz, dann allerdings oft in Monoregimen (Verwendung nur eines einzigen Chemotherapeutikums). Im weiteren Verlauf dieses Abschnittes wird ausschließlich auf die adjuvante bzw. die primär systemische Therapie (PST) (syn. neoadjuvante Chemotherapie (NACT)) Bezug genommen.

Die primär systemische Therapie dient der Reduktion der Tumormasse im Sinne einer Tumorschrumpfung zur Erreichung einer besseren Operabilität des Primärtumors vor Operation. Dies zielt auf eine geringere Morbidität durch eingeschränkte operative Radikalität, die Erhaltung der Brust (Brust erhaltende Therapie; BET) und die Einschätzung der Therapieeffizienz ab. Auch ein besseres ästhetisches Ergebnis kann durch die Operation in engeren Resektionsgrenzen nach Tumorverkleinerung und damit kleinerem Gewebedefekt erreicht werden. Ein weiterer Effekt ist die Option der Beurteilung des Tumoransprechens unter Chemotherapie (Chemosensitivitätstestung). Die neoadjuvante Chemotherapie wird demnach vor der lokalen operativen Intervention appliziert. Im Gegensatz hierzu wird die adjuvante Therapie nach der Operation der Brust gegeben.

Eine neoadjuvante Therapie sollte über mindestens 18 Wochen bzw. mindestens sechs Zyklen im drei wöchentlichen Abstand (q3w, d1: Tag 1 = Applikationstag, dann 3 Wochen Substanzpause) durchgeführt werden, wobei verschiedene Medikamente simultan oder sequentiell eingesetzt werden können. Aktuell werden Chemotherapien auch dosisdicht appliziert (z.B. zweiwöchentlicher Zyklus = q2w, bzw. wöchentlich = q1w). [102, 136] Im Erhebungszeitraum dieser Arbeit hat die AGO insbesondere ein sequentielles Therapieregime mit Doxorubicin 60 mg/m^2/Cyclophosphamid 600 mg/m^2 [alle Angaben in mg/m^2 werden im Folgenden der Arbeit als Subskript angegeben und verstehen sich auf die Körperoberfläche berechnet (KOF); Beispiel: $A_{60}C_{600}$] gefolgt von einem Taxan (Paclitaxel$_{175}$ oder Docetaxel$_{100}$) oder das simultane Therapieregime mit

Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamid ($T_{75}A_{50}C_{500}$) empfohlen. [137] Das Ansprechen eines Tumors soll unter der Chemotherapie nach jedem zweiten Zyklus durch klinische Beurteilung der Tumorgröße (visuell und palpatorisch) sowie biometrische Mammasonografie möglichst durch den immer gleichen Untersucher erfolgen und dokumentiert werden.

Prädiktoren für ein positives Therapieansprechen des Mammatumors sind: Alter <35 Jahre, cT1/T2, N0, G3, TNBC, erhöhtes uPA und PAI-1, Her2/neu pos. und HR neg.

Eine adjuvante Chemotherapie ist mindestens ab dem mittleren Risiko nach der St. Gallen-Klassifikation 2007 indiziert (s. Tabelle 2, S. 21). [78]

In den Leitlinien bzw. Empfehlungen von 2006 wird eine simultane 3er-Kombination mit 5-FU_{500}/Epirubicin_{100}/$\text{Cyclophosphamid}_{500}$ oder 5-FU_{500}/Doxorubicin_{60}/$\text{Cyclophosphamid}_{500}$ für sechs Zyklen empfohlen (6x FEC q3w oder 6xFAC q3w). Als alternative simultane Therapieregime standen 6x CMF q3w d1+8 ($\text{Cyclophosphamid}_{600}$/$\text{Methotrexat}_{40}$/$\text{5-Fluoruracil}_{600}$), 4x DC q3w ($\text{Docetaxel}_{75}$/$\text{Cyclophosphamid}_{600}$) oder 6x TCH q3w (auch: TCbH, Docetaxel_{75}/$\text{Carboplatin}_{AUC6}$/$\text{Trastuzumab}_{4\text{ mg loading dose}\rightarrow 2\text{ mg/Kg}}$ (Trastuzumab für 1 Jahr)) zur Verfügung. Bei nodal positivem Tumor oder in Hochrisikosituationen sollen Taxan-basierte Regime zum Einsatz kommen. Es werden das simultane Regime 6-8x TAC q3w (Docetaxel_{75}/Doxorubicin_{50}/$\text{Cyclophosphamid}_{500}$) oder die sequentiellen Regime 3x FEC-3xDOC q3w ($\text{5-Fluoruracil}_{500}$/$\text{Epirupicin}_{100}$/$\text{Cyclophosphamid}_{600}$-$\text{Docetaxel}_{100}$), 4x AC-4x DOC q3w ($\text{Doxorubicin}_{60}$/$\text{Cyclophosphamid}_{600}$-$\text{Docetaxel}_{100}$) und 4x AP q3w d1-4xCMF q3w d1+8 (Doxorubicin_{60}/Paclitaxel_{200}-$\text{Cyclophosphamid}_{600}$/$\text{Methotrexat}_{40}$/$\text{5-FU}_{600}$) empfohlen. [131]

Lange war die Therapie mit einem Anthrazyklin Mittel der Wahl beim Her2/neu positiven Mammakarzinom, da die Her2/neu Amplifikation als Indikator für relative Resistenz gegen CMF [138] sowie eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Anthrazyklinen galt. [80, 139] Anthrazykline binden an die Topoisomerase IIa und blockieren so die Zellteilung. Die Topoisomerase IIa ist häufig mit Her2/neu koamplifiziert. [140]

Das in der Primärtherapie zum Erhebungszeitraum der hier vorgelegten Studie standardmäßig verwendete 5-FU hat in dieser Situation heute keine Bedeutung

mehr und wird in aktuellen Schemata nicht mehr verwendet. In der metastasierten Situation hat es immer noch einen Stellenwert, z.B. bei der Verwendung seines Prodrug Capecitabine. [102, 141, 142] Capecitabine wird seit neuestem bei non-pCR eines TNBC nach neoadjuvanter Chemotherapie über bis zu acht Zyklen nach Operation adjuvant empfohlen. [102] Diese Empfehlung basiert auf der Publikation von Masuda et al., die eine Dosis von 1.250 mg/m^2 bid d1-14 q3w in ihrer Studie evaluiert und eine signifikante Verbesserung von PFS und OS nachgewiesen haben. [142]
Auch das früher, vor Aufkommen der Anthrazykline und Taxane, häufig verwendete CMF-Schema wird heute nicht mehr routinemäßig, sondern nur noch sehr selten in spezifischen Therapiesituationen eingesetzt. [102, 143, 144]

1.2.3.1 Taxane

Taxane sind natürlich vorkommende Zytostatika. 1971 konnten Monroe E. Wall und M. C. Wani Paclitaxel als erstes Taxan aus der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolius)* isolieren und dessen wachstumshemmende Wirkung nachweisen. [145, 146] Diese wachstumshemmende Wirkung beruht auf einer Stabilisierung der Microtubuli gegen Depolimerisation unter Veränderung der Oberflächenstruktur in der M-Phase der Zellteilung. Dadurch wird die weitere Zellteilung verhindert, da diese Depolimerisation einen essentiellen Bestandteil der Zellteilung darstellt. [147-150]
Taxane werden hauptsächlich in der Therapie des Mamma-, Bronchial- und Ovarialkarzinoms eingesetzt [151-154] und erreichen deutliche Überlebensvorteile für die Patienten. [155] Sie zählen zu den aktivsten zytotoxischen Substanzen in der Therapie des Mammakarzinoms. Zunächst wurden sie in der first und second line Therapie des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt und zeigten hier gute Ansprechraten am Tumor. [156] Dies führte sukzessive zur Einführung der Taxane auch beim frühen primären Mammakarzinom. In vier Metaanalysen konnte die Überlegenheit von Taxanen in Kombination mit Anthrazyklinen gegenüber Taxan-freien Regimen in der Adjuvanz gezeigt werden. Es zeigten sich Vorteile im Gesamt- und rezidivfreien Überleben, unabhängig von Alter, Nodalstatus und Hormonrezeptorstatus. De Laurentis et al. fanden einen möglichen Vorteil der sequentiellen gegenüber der simultanen Taxan-haltigen Regime, während Bria et al. hier keinen Unterschied feststellen konnten. Da aber keine der Metaanalysen

das primäre Ziel hatte, diese beiden Formen der Substanzapplikation – simultan vs. sequentiell – zu vergleichen, bleiben die Schlussfolgerungen aus den Studiendaten spekulativ. [157-160] Weiterhin zeigte eine Metaanalyse von Cuppone et al., dass auch in der Neoadjuvanz der Einsatz von Taxanen einen Vorteil bringt. Dieser therapeutische Nutzen führte zu besseren Ansprechraten sowie einer höheren Rate an brusterhaltenden Operationen. [161]

In der BCIRG 001 Studie wurde in einem Phase III Setting die adjuvante Therapie mit sechs Zyklen (6x) $T_{75}A_{50}C_{500}$ simultan alle drei Wochen (q3w) versus 6x $F_{500}A_{50}C_{500}$ q3w simultan bei nodal positivem Brustkrebs verglichen. Es zeigte sich eine Überlegenheit von TAC gegenüber FAC in Bezug auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben. In dieser Studie trat bei erhöhter Therapieeffizienz unter TAC allerdings auch eine erhöhte Toxizität mit mehr Nebenwirkungen auf. [162, 163]

Auch in der GEICAM 9805 Studie – ebenfalls eine Phase III Studie – wurden 6x $T_{75}A_{50}C_{500}$ q3w simultan und 6x $F_{500}A_{50}C_{500}$ q3w simultan bei nodal negativem Brustkrebs gegenübergestellt. Es zeigten sich deutliche Vorteile des TAC-Regimes gegenüber FAC bezüglich des Gesamt- und krankheitsfreien Überlebens, unabhängig von Hormonrezeptorstatus, Menopausenstatus und der Anzahl an Hochrisikofaktoren. Den dosislimitierenden Faktor der Kombinationstherapie mit einem Taxan und Anthrazyklin stellt die hämatologische Toxizität dar. [164] Diese auf das blutbildende System bezogene Toxizität kann alle drei relevanten Linien betreffen: Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten. Die höchste Relevanz, da am häufigsten unter den beim Mammakarzinom eingesetzten Chemotherapieregimen auftretend, kommt der Leuko- bzw. Neutropenie zu. Bei einer kritischen Neutropenie ist es heute üblich diese durch die Gabe von Stimulanzien des blutbildenden Knochenmarks zu antagonisieren. Diese sog. G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) werden unter hämatologischem Stress vom geschädigten Organismus selbst ausgeschüttet. Dieser Prozess kommt unter Chemotherapie oft nicht schnell genug in Gang. G-CSF können aber auch synthetisch rekombinant hergestellt extern zugeführt werden, was eine schnellere Bioverfügbarkeit ermöglicht. Wird ein G-CSF nach Absinken der neutrophilen Granulozyten unter einen kritischen Wert gegeben, so wird dies eine ‚Sekundärprophylaxe' genannt. Bei bestimmten

Chemotherapieregimen soll es hierzu aber möglichst nicht kommen, weshalb hier eine ‚Primärprophylaxe' mit G-CSF vor Gabe der Zytostatika erfolgt.
Unter dem TAC-Regime trat eine deutlich erhöhte Rate an neutropenischem Fieber (sog. febrile Neutropenie) auf, sodass eine Primärprophylaxe mit G-CSF zur medullären Leukozytenstimulation eingeführt wurde, was zu einer deutlich reduzierten Toxizität führte. Es wird daher eine Primärprophylaxe mit G-CSF bei der Therapie mit TAC empfohlen. [164-166]
Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Taxane bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen den Anthrazyklinen überlegen sein könnten. [134, 160, 167] In der randomisierten Phase III US Oncology Studie 9735 zeigten sich verbesserte Ergebnisse des Taxan-haltigen Regimes Docetaxel und Cyclophosphamid (4x $T_{75}C_{600}$ q3w simultan) gegenüber dem Taxan-freien, dafür Anthrazyklin enthaltendem Regime mit Doxorubicin und Cyclophosphamid (4x $A_{60}C_{600}$ q3w simultan). [168, 169]
Eine typische und dosislimitierende Nebenwirkung der beiden Taxane Paclitaxel und Docetaxel ist, wie bereits oben erwähnt, die Neutropenie. Weitere typische Nebenwirkungen der Taxane sind Neurotoxizität, Arthralgie, Myalgie, Mukositis sowie reversibler Haarausfall. [151, 170-172] Hypersensitivitätsreaktionen können durch eine verlängerte Infusionszeit und eine Prämedikation mit Kortikosteroiden vermieden werden. [151] Selten kann ein Glaukom auftreten. [173, 174]

1.2.3.1.1 Paclitaxel

In den frühen 90er Jahren wurde Paclitaxel als erstes Taxan in der Krebstherapie zugelassen. [175] Es hatte in der Therapie des Mammakarzinoms zunächst nur in der palliativen Situation und als second line Therapie eine Indikation und zeigte hier gute Ansprechraten von 21-62%. [176, 177] Die zusätzliche sequentielle Gabe von vier Zyklen Paclitaxel nach einer damals üblichen Standardtherapie von vier Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid (4x $A_{60}C_{600}$ q3w-4x $P_{225\ vs.\ nil}$ q3w [178] bzw. 4x $A_{60\ vs.\ 75\ vs.\ 90}C_{600}$ q3w-4x $P_{225\ vs.\ nil}$ q3w [179]) zeigte ein verbessertes krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS) und ein verbessertes Gesamtüberleben (overall survival, OS). [178, 179]
In Deutschland wurde in der adjuvanten Therapie zunächst Docetaxel alle drei Wochen eingeführt (s. 1.2.3.1.2, S. 34). Neuere Studien konnten zeigen, dass Paclitaxel wöchentlich in der adjuvanten Therapie möglicherweise einen

tumorbezogenen Vorteil gegenüber Docetaxel q1w bzw. q3w zeigt. [180] In dieser Studie wurde auch Paclitaxel q1w mit Paclitaxel q3w verglichen. Hierbei zeigte sich eine höhere Grad 2-4 Neuropathierate im weekly Arm (q1w). Inzwischen wird Paclitaxel q1w in der Adjuvanz dem 3-wöchentlichen Schedule und der Gabe von Docetaxel vorgezogen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war im Rahmen eines Taxan-haltigen Regimes Docetaxel q3w das Standard-Taxan in der adjuvanten Therapie in Deutschland.

Beim Einsatz von Paclitaxel ist die häufigste Nebenwirkung eine Neutropenie (15%). Eine weitere relevante Nebenwirkung ist die periphere Neurotoxizität (9%). Die Neuropathie tritt dosisabhängig auf und ist häufig der Dosis-limitierende Faktor der Therapie. [176, 181, 182] Bei Kombination von Paclitaxel mit Doxorubicin zeigt sich eine erhöhte Kardiotoxizitätsrate mit Herzversagen, die bei der Kombination mit Docetaxel nicht beobachtet wurde. [183]

1.2.3.1.2 Docetaxel

Docetaxel galt in der Behandlung des Mammakarzinoms lange als das potentere der beiden Taxane, jedoch mit der höheren Toxizitätsrate. [184-187] In den 1980er Jahren konnte es als weiteres Taxan halbsynthetisch aus der Rinde der europäischen Eibe (Taxus baccata) gewonnen werden. [153, 154, 171, 186] In der Brustkrebstherapie ist Docetaxel seit 1996 zugelassen. [188] Die Zulassung erfolgte zunächst nur für die Therapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms. Hier zeigte es bessere Ergebnisse bezüglich Gesamtüberleben (overall survival (OS)), Gesamtansprechrate (overall response rate (ORR)) und Zeit bis zur Progression (time to progression (TTP)) als Paclitaxel. [184, 189] In einer Vergleichsstudie zwischen Docetaxel wöchentlich und dreiwöchentlich zeigte sich Docetaxel q3w als überlegen. [190] 2004 wurde Docetaxel auch für die Therapie des nodal positiven Mammakarzinoms zugelassen und in den Standard der adjuvanten Therapie aufgenommen. Zu dieser Zeit konnte Docetaxel im Rahmen von simultanen oder sequentiellen Regimen eingesetzt werden (z.B. $E_{100}C_{600}$-T_{100}, $A_{60}C_{600}$-T_{100}, $F_{500}E_{100}C_{600}$-DOC_{100}, $T_{75}A_{50}C_{500}$). [186, 191, 192] In der BCIRG 005 Studie (Phase III) wurde das sequentielle Chemotherapieregime Doxorubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel (4x $A_{60}C_{600}$ q3w-4x T_{100} q3w) mit dem simultanen Regime Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamid (6x $T_{75}A_{50}C_{500}$ q3w) bei nodal positivem

Brustkrebs verglichen. [193] Es zeigte sich bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (disease free survival; DFS) kein signifikanter Unterschied (HR 1,002, p=0,98). TAC simultan war mit einer höheren Rate an febriler Neutropenie (FNP) und einer häufigeren Gabe von G-CSF assoziiert als sequentielles AC-DOC (17,4% vs. 7,7%, p<0,0001 bzw. 33% vs. 15% der Zyklen). Die neutropenische Infektionsrate – als möglicher Co-Faktor der FNP – war jedoch nicht erhöht (TAC 9,7% vs. AC-DOC 8,5%, p=0,25). Insgesamt traten unter Therapie mit TAC seltener auf: sensorische Neuropathie (0,3% vs. 1,5%, p=0,0004), Hand-Fuß Hautreaktionen (0% vs. 1,8%, p<0,0001), Myalgie (0,9% vs. 4,9%, p<0,0001). [193]

Die häufigste Nebenwirkung von Docetaxel ist die Hämatotoxizität und die mögliche daraus resultierende febrile Neutropenie und Infektion, die auch am häufigsten zum Abbruch der Therapie führen. [189, 194, 195] Weitere Nebenwirkungen, die laut Fachinformation zu Docetaxel sehr häufig (>1/10) auftreten, sind: Stomatitis, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Alopezie, periphere sensorische Neuropathie, Nagelveränderungen, Amenorrhoe, Asthenie, periphere Ödeme. [196] Weiterhin treten häufig (<1/100) auf: Überempfindlichkeitsreaktion, Phlebitis, Hypotonie, Arrhythmie. Gelegentlich (<1/1.000) können auftreten: Synkopen, Neurotoxizität, Somnolenz, Lymphödem. [196]

1.2.4 Endokrine Therapie

Hormonrezeptor positive Tumore werden in Adjuvanz und ggf. auch Palliation mit einer antihormonellen Therapie behandelt. Aktuell wird eine antihormonelle Therapie bei Mammakarzinomen eingeleitet, bei denen ≥1% der Zellen immunhistochemisch HR positiv sind. [92, 96, 97] Die sichere Bestimmung des HR Status wird vor Einleitung einer antihormonellen Therapie gefordert. [69, 70, 92] Die Definition der HR Positivität hat sich über die Zeit verändert. Da dies für die hier vorgelegte Arbeit nicht relevant ist, wird im Folgenden auch nicht weiter darauf eingegangen.

Bei der antihormonellen Therapie HR positiver Mammakarzinome wird eine Hormon-ablative oder –modulierende Therapie eingesetzt. Dabei wird in den Tumorzellen der ER bzw. PR blockiert. Diese intrazelluläre HR Blockade erfolgt

durch die orale Gabe eines selektiven ER-Modulators (SERM, z.B. Tamoxifen). Es ist auch möglich, den Tumorzellen das Substrat der Rezeptor-Stimulation durch die Blockade der Aromatisierung androgener Vorstufenhormone in Östrogen zu entziehen. Die Östrogendeprivation gelingt durch die orale Gabe eines Aromatasehemmers (syn. Aromataseinhibitor; AI: Letrozol, Anastrozol, Exemestan). Eine Östrogendeprivation kann auch durch die Blockade der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse mittels Gabe von GnRH-Analoga (z.B. s.c., nasal) erreicht werden. Dabei werden die Synthese bzw. Liberation von Gonadotropinen inhibiert, und eine Stimulation der ovariellen Östrogensynthese unterbleibt.

Eine adjuvante antihormonelle Therapie erfolgt über einen Zeitraum von 5-10 Jahren. Sie erfolgt üblicherweise im Anschluss an eine Chemotherapie, falls eine solche indiziert ist. Eine gleichzeitige endokrine und zytostatische Therapie ist mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen assoziiert und bringt keinen therapeutischen Vorteil. [197] Ansonsten beginnt die antihormonelle Therapie perioperativ. In Situationen mit niedrigem bis mittlerem Risiko (heute z.B. Luminal A like) kann die alleinige adjuvante endokrine Therapie ausreichend sein. [78]

Bei der Wahl der antihormonell aktiven Substanz wird nach Menopausenstatus der Patientin unterschieden (prä- vs. postmenopausal). Prämenopausale Frauen erhalten üblicherweise Tamoxifen per os (p.o.), ggf. in Kombination mit einem GnRH-Analogon. Auch eine Behandlung mit Aromataseinhibitor (AI) in Kombination mit einem GnRH-Analogon ist inzwischen eine durch Studien abgesicherte Therapieoption und zeigt bessere Ergebnisse in Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben. [198] Auch bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen (z.B. erhöhtes Thromboserisiko) kann eine Kombinationstherapie mit einem AI und einem GnRH-Analogon eingesetzt werden. [92] Perimenopausale Patientinnen erhalten zunächst Tamoxifen und ggf. später bei Eintreten einer postmenopausalen Situation einen AI (sog. Switch).

Postmenopausale Frauen, deren Ovarien keine Östrogene mehr produzieren, erhalten Tamoxifen oder einen AI. Es kann sowohl eine Upfronttherapie mit einem AI erfolgen als auch eine Sequenztherapie mit zunächst Tamoxifen für zwei bis drei Jahre, gefolgt von einem AI oder umgekehrt (sog. umgekehrte oder inverse Sequenz) oder auch eine reine Tamoxifentherapie über 5-10 Jahre. [92, 199]

Häufige Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie sind die typischen „Wechseljahresbeschwerden“, die ebenfalls durch eine allerdings physiologische Östrogendeprivation beim natürlichen Fehlen der ovariellen Östrogensynthese bedingt sind: Hitzewallungen, Schlafstörungen, depressive Verstimmung, Libido Störungen, Schleimhaut-/vaginale Trockenheit, abnehmende Knochendichte, kognitive Einschränkungen. Besonders bei langer Therapiedauer werden die Betroffenen durch die Nebenwirkungen relevant beeinflusst.
Unter der Tamoxifentherapie können Veränderungen der Blutgerinnung auftreten, wodurch ein erhöhtes Thrombo-Embolie-Risiko bedingt wird. Besonders bei älteren Menschen besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Katarakt (sog. grauer Star): zwei von 100 Patienten bei Therapie über fünf Jahre. [174] Eine regelmäßige transvaginale sonographische Beurteilung des Endometriums ist unter Tamoxifen sinnvoll, da die Therapie mit einem SERM wegen einer teils auch Östrogen-agonistischen und damit die proliferativen agonisierende Wirkung am Endometrium das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms verdoppelt. [49]
Bei der Therapie mit AI müssen als relevante Nebenwirkungen besonders Muskel- und Gelenkschmerzen sowie eine Beeinträchtigung des Fettstoffwechsels erwähnt werden. Eine weitere wichtige Nebenwirkung ist die mögliche Abnahme der Knochendichte bis zur Osteoporose. Die Therapie mit GnRH-Analoga und AI scheint beim Her2/neu positiven Mammakarzinom effektiver zu sein als die Therapie mit Tamoxifen. [80]

1.2.5 Trastuzumab

Trastuzumab ist ein humanisierter muriner Antikörper, der an den Her2/neu Rezeptor (s. 1.1.4.4, S. 16) koppelt. Er blockiert diesen selektiv und verhindert damit die Initiierung der intrazellulären Signalkaskade mit zytostatischer und zytotoxischer Wirkung. [76, 200] Seit 1998 ist Trastuzumab für die Therapie des metastasierten, Her2/neu Rezeptor überexprimierenden Mammakarzinoms zugelassen. Eine Phase III Studie von Slamon et al. konnte eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei Her2/neu Rezeptor positiven metastasierten Mammakarzinomen durch die Hinzunahme von Trastuzumab zur Standardtherapie zeigen. [76] Die lange vorherrschende Annahme, dass der

Effekt der Therapie steigt, je höher die Anzahl der Genkopien ist, konnte von Paik et al. widerlegt werden. Es scheint, dass auch Her2/neu negative Patientinnen von der Therapie mit Trastuzumab profitieren. [201]

In neueren Studien wurde gezeigt, dass auch kleine Her2/neu positive, nodal negative und nicht metastasierte Mammakarzinome (pT1a/b pN0 cM0) ein signifikant höheres Rezidivrisiko aufweisen als Her2/neu negative Mammakarzinome (nach fünf Jahren 93,7% vs. 77,1%). Zur Senkung des Rezidivrisikos sollte Trastuzumab daher schon in frühen Krankheitsstadien adjuvant bzw. neoadjuvant eingesetzt werden. [202] Nach den Empfehlungen der AGO wird eine Therapie mit Trastuzumab bei Her2/neu positivem Status für zwölf Monate in Kombination mit einer initialen Chemotherapie empfohlen. Wird bei Her2/neu positiven Tumoren eine neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab gegeben, so ist die Therapie mit Trastuzumab postoperativ auf ein Jahr zu vervollständigen. [49, 92, 105]

Besonders während der ersten Infusion kann eine Sofortreaktion mit grippeähnlichen Symptomen, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen auftreten. Eine weitere häufige Nebenwirkung ist die Kardiotoxizität, die besonders in Kombination mit einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie verstärkt auftreten kann. Insbesondere bei kardial vorgeschädigten Patientinnen ist ein umsichtiges Vorgehen geboten und nach Risikoabwägung ggf. auf eine Trastuzumab-Therapie zu verzichten. Eine entsprechende prätherapeutische Diagnostik wird empfohlen: Anamnese, EKG, Echokardiografie, ggf. Blutdruckmessung. Auch ein Therapieabbruch bei Verschlechterung der kardialen Parameter (Klinik, EKG, Ejektionsfraktion in der Echokardiografie) kann geboten sein. Eine regelmäßige echokardiographische und klinische intermittierende therapiebegleitende Überwachung, ggf. auch mit EKG, wird daher ebenfalls empfohlen. [49, 203] Im Rahmen der BCIRG 006 Studie erhielten bei Her2/neu positivem Mammakarzinom die Patientinnen in zwei Regimen Trastuzumab über ein Jahr, in einem dritten kein Trastuzumab (4x $A_{60}C_{600}$ q3w-4x T_{100} q3w). Trastuzumab wurde in einem simultanen Regime mit Docetaxel/Carboplatin/Trastuzumab (6x $T_{75}C_{AUC6}H$ q3w) und einem sequentiellen Regime mit Doxorubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel und Trastuzumab (4x $A_{60}C_{600}$ q3w-4x $T_{100}H$ q3w) eingesetzt. Die beiden Regime mit Trastuzumab zeigten im Vergleich die gleiche tumorbezogene

Wirksamkeit, das Trastuzumab-freie Regime war weniger effizient. Es sollte die bekannte Kardiotoxizität von Trastuzumab in einem Anthrazyklin-haltigen Regime verglichen mit einem Anthrazyklin-freien Regime evaluiert werden. Da Anthrazykline ebenfalls kardiotoxisch sind, sollte überprüft werden, ob es zu einer kumulativen Kardiotoxizität kommen würde. Es zeigte sich erwartungsgemäß im Anthrazyklin-freien TCH Arm eine geringere Kardiotoxizität. Diese Ergebnisse hatten auf die hier vorgelegte Studie noch keine Auswirkungen. Das TCH Regime ist inzwischen aber in die Standardtherapie des primären Her2/neu positiven Mammakarzinoms eingegangen. [191, 204]

Seit 2013 ist Trastuzumab auch als weniger invasive subkutane Injektion verfügbar. Die antitumorale Wirkung und das Nebenwirkungsspektrum sind vergleichbar zur intravenösen (i.v.) Zubereitung. [205] Die Kombination von Docetaxel und Trastuzumab scheint das kardiovaskuläre Nebenwirkungspotential nicht zu erhöhen. [206, 207]

Der orale Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib hemmt intrazellulär die Signaltransduktion am Her2/neu Rezeptor. Unter der Hypothese einer möglichen Wirkungssteigerung durch Kombination mit Trastuzumab wurde Lapatinib im Rahmen der ALLTO-Studie adjuvant eingesetzt, die auch in unserer Population Anwendung fand. Die Kombination verbesserte die Wirkung von Trastuzumab nicht und fügte der Therapie weitere Nebenwirkungen hinzu. [208] Lapatinib hat nach Publikation dieser Ergebnisse keinen Einfluss auf die adjuvante Therapie des Her2/neu positiven Mammakarzinoms genommen und wird heute in dieser Situation nicht eingesetzt.

1.2.6 Bisphosphonate

Bisphosphonate sind strukturelle Analoga endogener Pyrophosphate [209] und werden in der gynäkologischen Onkologie beim ossär metastasierten Mammakarzinom eingesetzt. Bisphosphonate wurden bei der hier untersuchten Population im Rahmen einer Studie auch adjuvant eingesetzt. Das Bisphosphonat Zoledronat wurde im Protokoll der SUCCESS A Studie entsprechend untersucht, weshalb die Bisphosphonate hier kurz angesprochen werden.

Durch Hemmung der Osteoklasten-Aktivität können Bisphosphonate die Rate tumorbedingter Frakturen senken, tragen zur ossären Stabilität und

Schmerzreduktion bei (Senkung bzw. Verzögerung Skelett-bezogener Ereignisse, sog. SRE). [49, 100, 101] Im Hinblick auf Toxizität sind als häufigste Nebenwirkungen Nephrotoxizität, Akute-Phase-Reaktion und Osteonekrose des Kiefers zu nennen. [209-211]

Der aktuell in der Therapie der ossären Metastasierung und der Prävention der SRE neben den Bisphosphonaten häufig eingesetzte monoklonale Antikörper Denosumab bindet an RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) und hemmt ebenfalls die Osteoklastenaktivität, wodurch die Rate an SRE deutlich gesenkt werden kann. [212] Für die hier vorgelegte Arbeit hat er keine Bedeutung, da er im Erhebungszeitraum noch keine Zulassung hatte und im untersuchten Kollektiv nicht verwendet wurde. Daher wird im Weiteren nicht auf Denosumab eingegangen, es sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

1.2.7 Nachsorge

Nach Abschluss der Primärtherapie beginnt die Nachsorge. Das derzeitige Nachsorgeintervall beträgt beim Mammakarzinom in der Adjuvanz fünf Jahre. Während dieses Zeitraumes ist eine regelmäßige ärztliche Vorstellung in definierten Intervallen vorgesehen. Im Rahmen dieser strukturierten Nachsorgevisiten erfolgt eine stetige Unterstützung und Beratung der Patientin (z.B. zu Ernährung, Schwangerschaft, Sexualität, Antikonzeption, Reisen, Brustrekonstruktion, Osteoporose, menopausale Beschwerden, therapiebedingte Beschwerden etc.). Es findet ein Monitoring laufender Therapien (z.B. Trastuzumab, antihormonelle Therapie) statt, es werden klinische und psychosoziale Besonderheiten des Krankheitsverlaufs besprochen und ggf. Konsequenzen z.B. durch gezielte Bildgebung bei Beschwerden, Behandlung von krankheits- und therapiebezogenen Nebenwirkungen, Verordnung von Kuren und Hilfsmitteln etc. gezogen. Außerdem erfolgt in deren Rahmen auch das Überprüfen der Medikation, das Rezeptieren von Medikation und Folgemedikation. Ein weiterer wichtiger Aspekt der Nachsorge ist die frühzeitige Detektion von Rezidiven und Metastasen. Hierzu erfolgen eine regelmäßige körperliche Untersuchung und die definierte und zeitlich strukturierte Durchführung von Mammografien, ergänzt durch die Mammasonografie der betroffenen Brust bzw. Brustwand, aber auch der gegenseitigen Brust. [16, 49, 92, 104]

1.3 Fragestellung

Im Untersuchungszeitraum der hier vorgelegten Studie waren im Rahmen der Therapie des primären Mammakarzinoms Taxane (Docetaxel, Paclitaxel) Teil vieler zytostatischer Standardregime. Diese Substanzen wurden sowohl in simultanen als auch sequentiellen Settings eingesetzt. Gegenstand der Untersuchung ist eine Patientinnenpopulation ausschließlich in der adjuvanten bzw. neoadjuvanten Therapiesituation des primären Mammakarzinoms.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen folgende Fragen untersucht werden:

1. Erzeugt die simultane im Vergleich zur sequentiellen Gabe von Taxanen relevante Unterschiede hinsichtlich der tumorbezogenen Wirkungen?
2. Treten durch die unterschiedlichen Applikationssettings von Taxanen unterscheidbare Nebenwirkungsspektren auf?
3. Kommt es durch die zusätzliche Gabe weiterer tumoraktiver Substanzen neben Taxanen (z.B. Trastuzumab) zu einem wahrnehmbaren Einfluss auf die Untersuchungsparameter während des Erhebungsintervalls?

1.4 Hypothese

In nationalen und internationalen Leitlinien gelten Taxane in der Behandlung des primären Mammakarzinoms als fester Bestandteil der Therapie des primären Mammakarzinoms und werden im Rahmen simultaner und sequentieller Therapieregime kombiniert mit anderen Zytostatika eingesetzt.
Im professionell-kollegialen Austausch werden subjektiv wahrgenommene Unterschiede bezüglich therapiebezogener Effekte zwischen simultan bzw. sequentiell applizierter Chemotherapieregime unter Verwendung von Taxanen artikuliert. Diese Wahrnehmung könnte durch das Therapieregime begründet sein, jedoch auch z.B. durch das Nebenwirkungsmanagement beeinflusst werden. Die hier vorgelegte Studie soll die subjektiv empfundenen Unterschiede objektivieren. Hieraus ergeben sich folgende Hypothesen zu Effekten bzw. Nebenwirkungen im Vergleich simultaner bzw. sequentieller Taxan-freier und Taxan-haltiger Therapieregime:

- Übelkeit ist unterschiedlich intensiv und häufig.
- Fieber und febrile Neutropenie treten unterschiedlich häufig auf.

- Leukopenie ist unterschiedlich häufig.
- Mukositis und oropharyngeale Pilzinfektion sind unterschiedlich häufig.
- Es besteht ein Unterschied im Auftreten einer Verschlechterung des Allgemeinzustands.
- Kardiotoxizität ist unterschiedlich häufig und stark ausgeprägt.
- Neurotoxizität ist häufiger und intensiver bei Verwendung von Taxanen.
- Arthralgie ist häufiger und intensiver bei Verwendung von Taxanen.

2 Material und Methoden

2.1 Ethik

Bei der hier vorgelegten Studie handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Studie. Es wurden keine zusätzlichen Daten von den Patientinnen selbst erhoben. Die Datenerhebung erfolgte demnach in einem Arbeitsgang. Die Daten wurden daher anonymisiert erfasst. Nach Rücksprache mit der Ethikkommission der Universität zu Lübeck war bei diesem Vorgehen kein Ethikvotum erforderlich, und ein Ethikantrag wurde daher nicht gestellt.

2.2 Datenerhebung und Patientinnenkollektiv

In der hier vorgestellten Arbeit wurden alle Frauen retrospektiv erfasst, die in den Jahren 2007 und 2008 in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck, wegen eines Mammakarzinoms behandelt wurden. Dazu wurden vordefinierte Items aus den Patientinnenakten des Archivs der Klinik entnommen und anonymisiert erfasst. Die Ermittlung der Patientinnen erfolgte über die Auswertung der OP-Bücher, der computerbasierten Leistungserfassung der Chemotherapieambulanz der Frauenklinik und des Krankenhausinformationssystems (KIS). Anschließend wurden die Akten im Klinikarchiv, in der Chemotherapieambulanz und an allen in Frage kommenden Orten innerhalb der Klinik aufgesucht und ausgewertet.

Folgende Items wurden erhoben:
Patientinnenbezogene Daten

- Alter
- Biometrie: Größe, Gewicht, BMI
- Menopausenstatus
- Vorerkrankungen

Tumorbezogene Daten

- TNM-Stadium
- Her2/neu Rezeptorstatus: IHC, ISH [FISH, CISH]
- Hormonrezeptorstatus [IRS]: ER, PR

Therapiebezogene Daten

- Operationsart: Brust, Axilla
- Chemotherapie: Regime, Dauer
- Studienteilnahme: ja/nein, Name und Therapieschema der Studie
- Trastuzumab: ja, nein
- Endokrine Therapie: ja, nein, welche
- Bisphosphonate: ja, nein
- Strahlentherapie: ja, nein, Dosis
- Therapiebedingte Nebenwirkungen: welche, wann, Ausprägung, Therapie
- Supportivtherapie: Antiemese, G-CSF, Mucositistherapie

Postadjuvanter Verlauf

- Rezidiv: ja, nein, wann, Therapie
- Tod: ja, nein, Dauer nach Erstdiagnose (ED)

2.2.1 Erfassung von Nebenwirkungen

Die systematische Erfassung und Klassifikation therapiebedingter Nebenwirkungen erfolgte nach den Kriterien des Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) des National Cancer Institute (NCI) der National Institutes of Health (NIH, U.S. Department of Health and Human Services): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. [213]

Nach den Vorgaben der CTCAE wurden die erfassten Nebenwirkungen in fünf Schweregrade eingeteilt [213]:

- Grad 1: Mild; keine oder leichte Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtung; Interventionen nicht indiziert.
- Grad 2: Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; altersangepasste IADL (instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens: Essen zubereiten, Lebensmittel und Kleidung einkaufen, Benutzung des Telefons, Erledigung von Geldgeschäften etc. eingeschränkt). [214]
- Grad 3: Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohend; Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung indiziert; unselbständig; Limitation der ADL (Aktivitäten des täglichen Lebens: Baden, An- und Auskleiden, selbständig essen, Benutzung der Toilette, Einnahme von Medikamenten, aber nicht bettlägerig). [214]

- Grad 4: Lebensbedrohliche Konsequenzen; sofortige Intervention indiziert.
- Grad 5: Tod aufgrund des unerwünschten Ereignisses (AE).

In der hier vorgelegten Studie waren typische erfasste Nebenwirkungen: Infektionen, Fieber, Leukopenie, Mukositis, Verschlechterung des Allgemeinzustands, Kardiotoxizität, Neurotoxizität und Arthralgie.
Da Haarausfall bei allen hier erwähnten Chemotherapieregimen als Nebenwirkung zu erwarten ist, wurde dieses Item nicht gesondert erfasst.

2.2.2 Patientinnenkollektiv

Das primäre Patientinnenkollektiv umfasste 704 Patientinnen. Diese wurden initial gescreent. Drei dieser Patientinnen hatten bei Erstdiagnose ein beidseitiges Mammakarzinom, 701 Patientinnen hatten ein einseitiges Mammakarzinom. Abschließend konnten 82 Patientinnenakten trotz intensiver und mehrfacher Recherche nicht gefunden werden. Entsprechend konnten diese Patientinnen nicht in die Auswertung einbezogen werden. Weitere zehn Patientinnen wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt, da sie nicht aufgrund eines Primärtumors in diesem Zeitraum therapiert wurden. Nach Abschluss des Screenings verblieben 612 Patientinnen, die aufgrund eines Primärtumors der Mamma in der Frauenklinik der Universität zu Lübeck therapiert wurden. Diese bildeten das Patientinnenkollektiv zur Auswertung und sind Gegenstand der folgenden Betrachtungen.
132 dieser 612 Patientinnen erhielten keine Chemotherapie. Bei einer Patientin war zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine Chemotherapie geplant, aber noch nicht durchgeführt.
Somit erhielten insgesamt 479 Patientinnen eine zytostatische Therapie. 35 Patientinnen davon erhielten eine palliative Therapie, bei Vorliegen von Metastasen zum Diagnosezeitpunkt. 444 Patientinnen erhielten eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie.
Bei 207 Patientinnen war die adjuvante zytostatische Therapie vor dem 01.01.2007 abgeschlossen, sodass diese nicht in die weitere Auswertung eingeschlossen werden. Von den verbleibenden 237 Patientinnen erhielten drei Patientinnen eine neoadjuvant begonnene und adjuvant fortgeführte Chemotherapie. Diese diskontinuierlich behandelten Patientinnen wurden aus

dem endgültigen Kollektiv ausgeschlossen, da zwischen Neoadjuvanz und Adjuvanz die Operation durchgeführt wurde und daher die Therapienebenwirkungen der Chemotherapie nicht kontinuierlich bewertet werden konnten. Es wurden somit 234 Patientinnen für dieses Kollektiv berücksichtigt, welches im weiteren Verlauf als Zielkollektiv bezeichnet wird.
Es erfolgte eine Unterteilung in drei Gruppen, je nachdem, welches Chemotherapieregime verwendet wurde:

1. Taxan-freie Chemotherapie
2. Taxan-haltige simultane Chemotherapie
3. Taxan-haltige sequentielle Chemotherapie

2.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden unter Verwendung von Microsoft Excel (Microsoft Excel 2010, 2010) erfasst und strukturiert. Die Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung des Statistikprograms SPSS für Windows (SPSS Version 9.0, SPSS inc., Chicago, Illinois).
Da die zu untersuchenden Variablen auf unterschiedlichen Skalenniveaus liegen, war für die Überprüfung der Hypothesen zunächst zu berücksichtigen, welcher Test auf dem jeweiligen Skalenniveau zulässig ist. Abbildung 3 zeigt einen Überblick, welcher Test für welche Skala durchgeführt wurde. Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% angenommen. Bei einem Signifikanzniveau von 5-10% wird ein „Trend“ in den Daten unterstellt.
Zur Überprüfung, ob die Häufigkeitsverteilung der erwarteten Häufigkeit in den jeweiligen Gruppen entspricht, wurde für die Nominalskalen der Chi-Quadrat-Test (χ^2) angewendet. Für die Ordinalskalen kam der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung, Es wurde geprüft, ob mehrere unverbundene Stichproben aus unterschiedlichen Grundgesamtheiten stammen. Ein signifikanter p-Wert zeigt zunächst nur an, dass ein Unterschied in den Gruppen vorliegt. Um herauszufinden, wo dieser Unterschied liegt, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Ein ähnliches Vorgehen erfolgte für die Intervallskalen. Zunächst wurde mittels Q-Q-Diagramm geprüft, ob die Daten einer Normalverteilung folgen. Im Weiteren wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA – ANalysis Of VAriance) durchgeführt, um auf Unterschiede zwischen den Gruppen zu prüfen.

Wo der Unterschied lag, wurde dann mit dem t-Test geprüft. Um eine Kumulierung des alpha Fehlers zu vermeiden, wurde für alle Skalen das Signifikanzniveau nach Sidak-Bonferroni angepasst.

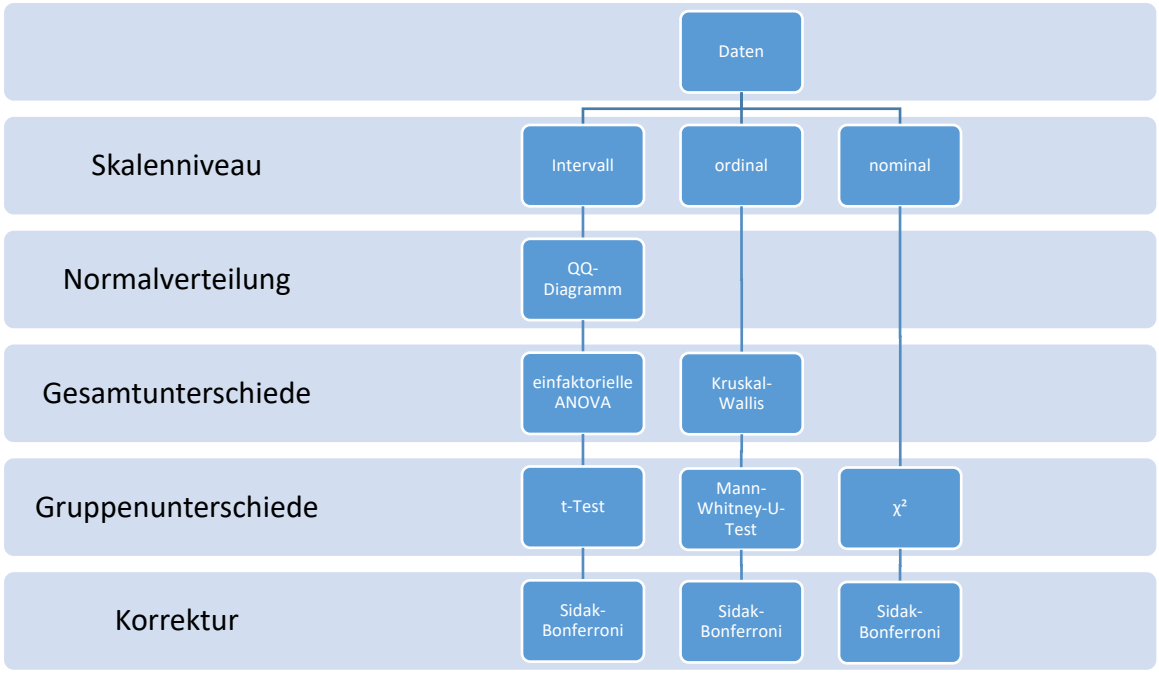

Abbildung 3 Übersicht, welcher Test für welche Skala angewandt wurde

3 Ergebnisse

Die Patientinnen der hier untersuchten Population wurden nach den im Erhebungszeitraum der Daten gültigen Leitlinien und Empfehlungen behandelt. Die Patientinnen erhielten demnach eine Operation der Brust und Axilla. Je nach Operationsergebnis und Tumorbiologie erhielten die Patientinnen auch eine lokale Strahlentherapie (Brust, Thoraxwand, Lymphabflusswege), ggf. eine Chemotherapie, ggf. kombiniert mit einer anti Her2/neu gerichteten Therapie oder/und ggf. eine antihormonelle Therapie. Diese Parameter hatten – bis auf die Gabe einer konkomitanten anti Her2/neu gerichteten Therapie – keine unmittelbare Auswirkung auf das Ergebnis der hier vorgelegten Studie, da die Chemotherapie zeitlich entweder vor der Operation (neoadjuvant) oder nach der Operation (adjuvant), in jedem Fall aber vor einer Radiotherapie und antihormonellen Therapie appliziert wurde. Eine zur Chemotherapie konkomitante Applikation einer anti Her2/neu gerichteten Therapie wurde miterfasst und ist in die Auswertung einbezogen worden.
Die therapiebedingten Nebenwirkungen wurden anhand des NCI CTCAE Score erfasst und klassifiziert. [213] In der folgenden Darstellung der Ergebnisse bzw. deren Auswertung kann nur teilweise auf diese Klassifikation Bezug genommen werden, da häufig eine zu geringe Fallzahl vorlag, um valide statistische Aussagen zu treffen.

Die Gruppen des Zielkollektivs wurden wie folgt definiert (s.a. 2.2.2, S. 46):

1. Taxan-freie Chemotherapie
2. Taxan-haltige simultane Chemotherapie
3. Taxan-haltige sequentielle Chemotherapie

Einen Überblick über die Verteilung tumorassoziierter Charakteristika, des Menopausenstatus, der Komorbiditäten und des BMI in den drei Gruppen des Zielkollektivs gibt Tabelle 3.

Merkmal	Gruppe 1	%	Gruppe 2	%	Gruppe 3	%	Gesamt	%
Zielkollektiv	n (84)	35,90	n (70)	29,91	n (80)	34,19	n (234)	100,00
UICC-Stadium								
0	0	0,00	1	1,43	1	1,25	2	0,85
I	38	45,24	8	11,43	9	11,25	55	23,50
IIA	40	47,62	16	22,86	21	26,25	77	32,91
IIB	3	3,57	16	22,86	29	36,25	48	20,51
IIIA	3	3,57	14	20,00	8	10,00	25	10,68
IIIB	0	0,00	5	7,14	1	1,25	6	2,56
IIIC	0	0,00	10	14,29	11	13,75	21	8,97
Östrogenrezeptorstatus (ER)								
negativ	23	27,38	22	31,43	22	27,50	67	28,63
positiv	61	72,62	48	68,57	58	72,50	167	71,37
Progesteronrezeporstatus (PR)								
negativ	23	27,38	28	40,00	21	26,25	72	30,77
positiv	61	72,62	42	60,00	59	73,75	162	69,23
Her2/neu Status								
negativ	63	75,00	54	77,14	65	81,25	182	77,78
positiv	21	25,00	16	22,86	15	18,75	52	22,22
Menopausenstatus								
prämenopausal	31	36,90	36	51,43	23	28,75	90	38,46
postmenopausal	53	63,10	34	48,57	57	71,25	144	61,54
Komorbiditäten								
nein	40	47,62	38	54,29	32	40,00	110	47,01
ja	44	52,38	32	45,71	48	60,00	124	52,99
BMI								
Untergewicht	0	0,00	2	2,86	1	1,25	3	1,28
Normalgewicht	39	46,43	34	48,57	33	41,25	106	45,30
Übergewicht	31	36,90	19	27,14	28	35,00	78	33,33
Adipositas	14	16,67	13	18,57	16	20,00	43	18,38

Tabelle 3 Verteilung tumorassoziierter und weiterer Charakteristika der Gruppen des Zielkollektivs

Die in der Tabelle enthaltenen Daten werden im Folgenden in Unterpunkten im Einzelnen besprochen und die Ergebnisse bezogen auf die Gruppen diskutiert.

3.1 Zytostatische Therapie

Alle Patientinnen im Zielkollektiv erhielten definitionsgemäß eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie: 81% (n=189) der Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie und 19% (n=45) eine neoadjuvante Chemotherapie. Im Folgenden wird zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Therapie nicht weiter unterschieden, da die Therapieregime in beiden Situationen gleich sind und jeweils vor- oder nach der Operation appliziert wird.

Die Patientinnen der Gruppe 1 erhielten eine zytostatische Therapie mit 6x $F_{500}E_{100}C_{600}$ q3w. In Gruppe 2 erfolgte eine Therapie mit 6x $T_{75}A_{50}C_{500}$ q3w, oder 6x $T_{75}C_{600}$ q3w. In Gruppe 3 erfolgte die Therapie mit 3x $F_{500}E_{100}C_{600}$ gefolgt von 3x $Docetaxel_{100}$ q3w oder 4x $E_{90}C_{600}$ gefolgt von 4x $Docetaxel_{100}$ q3w. In Tabelle 4 wird eine Übersicht der eingesetzten Therapien gezeigt. Es wurde ausschließlich Docetaxel in die Schemata integriert, Paclitaxel kam nicht zur Anwendung.

Gruppe		**Anzahl**
1 Taxan-freie-Regime		84
	6x FEC q3w (5-FU 500 mg/m^2 KOF; Epirubicin 100 mg/m^2 KOF; Cyclophosphamid 600 mg/m^2 KOF)	84 (100%)
2 Taxan-haltige simultane Regime		70
	6x TAC q3w (Docetaxel 75 mg/m^2 KOF; Doxorubicin 50 mg/m^2 KOF; Cyclophosphamid 500 mg/m^2 KOF)	60 (86%)
	6x TC q3w (Docetaxel 75 mg/m^2 KOF; Cyclophosphamid 600 mg/m^2 KOF)	10 (14%)
3 Taxan-haltige sequentielle Regime		80
	3x FEC q3w - 3x DOC q3w (5-FU 500mg/m^2 KOF; Epirubicin 100 mg/m^2 KOF; Cyclophosphamid 600 mg/m^2 KOF; Docetaxel 100 mg/m^2 KOF)	69 (86%)
	4x EC q3w - 4x DOC q3w (Epirubicin 90 mg/m^2 KOF; Cyclophosphamid 600 mg/m^2 KOF; Docetaxel 100 mg/m^2 KOF)	11 (14%)
Gesamt		**234**

Tabelle 4 Verteilung der Chemotherapieregime im Zielkollektiv

3.2 Diagnosealter

Das mittlere Erkrankungsalter des Zielkollektivs ist 54,8 Jahre (Streuungsbreite 29-83 Jahre). Abbildung 4 zeigt eine grafische Übersicht über die Altersverteilung nach Gruppen. Der überwiegende Anteil der Patientinnen war bei Diagnosestellung 40-69 Jahre alt. Die größte Streuungsbreite zeigt sich in Gruppe 1 (29-83 Jahre). Im Mittel beträgt das Alter in dieser Gruppe 54,1 Jahre. In der Gruppe der Taxan-haltigen simultanen Regime (Gruppe 2) beträgt das Alter im Mittel 52,7 Jahre (32-78 Jahre) und in der Gruppe der Taxan-haltigen sequentiellen Regime (Gruppe 3) 57,4 Jahre. In dieser Gruppe zeigt sich die geringste Streuungsbreite (35-73 Jahre). Tabelle 5 zeigt die absolute und prozentuale Altersverteilung innerhalb der Gruppen.

Insgesamt ist das Kollektiv der Gruppe 2 in der Altersgruppe bis 54 Jahre im Vergleich zu Gruppe 3 deutlich häufiger vertreten (Abbildung 4). Das Alter bei Diagnosestellung war in Gruppe 3 signifikant höher als in Gruppe 2 (p=0,012). Vergleicht man die Taxan-freie Gruppe mit den beiden Taxan-haltigen Gruppen, ergibt sich kein signifikanter Unterschied. (p=0,537). Ein Trend zum höheren Alter zeigt sich im Vergleich der Taxan-freien Gruppe gegenüber der Gruppe der Taxan-haltigen sequentiellen Regime (p=0,073). Im Vergleich der Taxan-freien Gruppe gegenüber der Gruppe der Taxan-haltigen simultanen Regime zeigt sich kein signifikanter Unterschied (p=0,388)

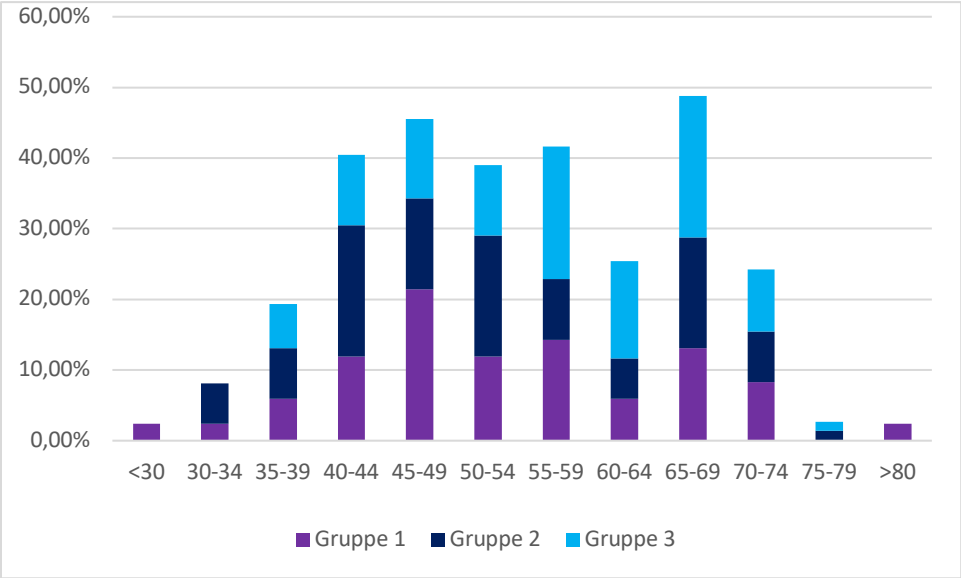

Abbildung 4 Altersverteilung im Zielkollektiv

Jahre	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
>80	2	2,38	0	0,00	0	0,00	2	0,85
75-79	0	0,00	1	1,43	1	1,25	2	0,85
70-74	7	8,33	5	7,14	7	8,75	19	8,12
65-69	11	13,10	11	15,71	16	20,00	38	16,24
60-64	5	5,95	4	5,71	11	13,75	20	8,55
55-59	12	14,29	6	8,57	15	18,75	33	14,10
50-54	10	11,90	12	17,14	8	10,00	30	12,82
45-49	18	21,43	9	12,86	9	11,25	36	15,38
40-44	10	11,90	13	18,57	8	10,00	31	13,25
35-39	5	5,95	5	7,14	5	6,25	15	6,41
30-34	2	2,38	4	5,71	0	0,00	6	2,56
<30	2	2,38	0	0,00	0	0,00	2	0,85
Gesamt	**84**	**100,00**	**70**	**100,00**	**80**	**100,00**	**234**	**100,00**

Tabelle 5 Verteilung des Diagnosealters im Zielkollektiv nach Gruppen

3.3 Komorbidität

Die Komorbidität von allen 234 Patientinnen konnte vor Therapiebeginn erfolgreich ermittelt werden (Tabelle 6). In 124 Fällen (53%) lag eine Komorbidität vor, 110 Patientinnen hatten nach Aktenlage keine Komorbidität.

Gruppe	Komorbiditäten				Gesamt
	nicht vorhanden		vorhanden		
	n	%	n	%	n
1	40	47,62	44	52,38	84
2	38	54,29	32	45,71	70
3	32	40,00	48	60,00	80
Gesamt	**110**	**47,01**	**124**	**52,99**	**234**

Tabelle 6 Vorhandensein von Komorbiditäten

Nach statistischer Auswertung mit dem Chi-Quadrat-Test ist davon auszugehen, dass es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des nicht-Vorhandenseins von Komorbiditäten gibt (p=0,215).

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die ermittelten Komorbiditäten, aufgeteilt nach Organsystemen.

Komorbidität vor Therapiebeginn	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Zielkollektiv	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kardiovaskulär								
Hypertonus	23	27,38	21	30,00	26	32,50	70	29,91
Hypotonus	1	1,19	0	0,00	0	0,00	1	0,43
Arrhythmie	5	5,95	2	2,86	4	5,00	11	4,70
Herzinfarkt	0	0,00	5	7,14	3	3,75	8	3,42
Thrombose	1	1,19	2	2,86	5	6,25	8	3,42
Varikosis	1	1,19	1	1,43	3	3,75	5	2,14
Endokrin/Lipid								
Hyperlipidämie	4	4,76	2	2,86	2	2,50	8	3,42
Diabetes mellitus	5	5,95	4	5,71	8	10,00	17	7,26
Hypothyreose	7	8,33	3	4,29	11	13,75	21	8,97
Hyperthyreose	1	1,19	1	1,43	1	1,25	3	1,28
Psychiatrisch								
Depression	6	7,14	3	4,29	3	3,75	12	5,13
Angststörung	0	0,00	0	0,00	1	1,25	1	0,43
Schizophrenie	0	0,00	1	1,43	0	0,00	1	0,43
Pulmonal								
Asthma	1	1,19	1	1,43	1	1,25	3	1,28
COPD	1	1,19	0	0,00	0	0,00	1	0,43
Rheumatisch								
Rheuma	1	1,19	2	2,86	0	0,00	3	1,28
Kollagenose	0	0,00	1	1,43	1	1,25	2	0,85
Hämatologisch								
Thrombozytopenie	1	1,19	1	1,43	0	0,00	2	0,85
AML	0	0,00	1	1,43	1	1,25	2	0,85
M. Hodgkin	0	0,00	1	1,43	0	0,00	1	0,43
Infektiös								
HIV	1	1,19	0	0,00	0	0,00	1	0,43
Tbc	0	0,00	1	1,43	0	0,00	1	0,43
ZNS								
Neurofibromatose	0	0,00	1	1,43	0	0,00	1	0,43

Komorbidität vor Therapiebeginn		Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Zielkollektiv	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Sonstige									
	Adipositas	14	16,67	13	18,57	16	20,00	43	18,38
	Psoriasis	1	1,19	0	0,00	0	0,00	1	0,43
	Arthrose	0	0,00	0	0,00	1	1,25	1	0,43
	Osteoporose	1	1,19	1	1,43	3	3,75	5	2,14
	Niereninsuffizienz	2	2,38	0	0,00	1	1,25	3	1,28

Tabelle 7 Verteilung der Komorbiditäten nach Organsystemen

Alle Komorbiditäten traten insgesamt etwa so häufig auf wie in der Allgemeinbevölkerung.

Es zeigte sich ein Trend, dass es einen Unterschied im Auftreten eines Herzinfarktes vor Diagnosestellung des Mammakarzinoms gab (p=0,053). In den Gruppen der Taxan-haltigen Chemotherapie war ein Herzinfarkt signifikant häufiger aufgetreten als in der Gruppe der Taxan-freien Regime (p=0,032). Im direkten Vergleich der Taxan-haltigen Regime (Gruppe 2 und 3) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0,356). Nur eine Patientin, die bereits einen Herzinfarkt erlitten hatte erhielt eine Therapie mit Trastuzumab (in Kombination mit einer Taxan-haltigen simultanen Chemotherapie (Gruppe 2)).
Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vorhandensein einer Hypothyreose zwischen den beiden Taxan-haltigen Gruppen 2 und 3 (p=0,047). Signifikante Unterschiede bezüglich des Auftretens eines Hypertonus (p=0,774) und eines Diabetes mellitus (p=0,508) zeigten sich zwischen den Gruppen nicht. Auch im Vorliegen einer Thrombose, Arrhythmie, Hyperlipidämie, Depression oder Adipositas ergaben sich bei der Überprüfung keine signifikanten Unterschiede. Für die übrigen Diagnosen war die Fallzahl zu gering, um eine valide Aussage über Signifikanzniveaus hinsichtlich des Auftretens in den Untergruppen treffen zu können.

3.4 Body Mass Index

Der Body Mass Index (BMI) war über alle Gruppen im Median 26 kg/m^2 (Streuungsbreite 16-43 kg/m^2). Im Zielkollektiv waren drei Patientinnen (1,28%) untergewichtig (BMI 16-18,5 kg/m^2), 106 Patientinnen (45,30%) normalgewichtig (BMI 19-25 kg/m^2), 78 Patientinnen (33,33%) übergewichtig (BMI 25,5-30 kg/m^2), und 43 Patientinnen (18,38%) waren adipös (BMI 30,5-43 kg/m^2). Damit hatte die Hälfte der Patientinnen des Zielkollektivs (51,71%) einen erhöhten oder zu hohen Körperfettanteil. Bei vier Patientinnen konnte wegen unvollständiger Datenbasis (Gewicht und/oder Größe fehlend) kein BMI errechnet werden. Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die Verteilung des BMI in den Gruppen 1-3.

Gruppe	**BMI**								**Gesamt**
	Untergewicht		Normalgewicht		Übergewicht		Adipös		
	n	%	n	%	n	%	n	%	**n**
1	0	0,00	39	46,43	31	36,90	14	16,67	84
2	2	2,86	34	48,57	19	27,14	13	18,57	68
3	1	1,25	33	41,25	28	35,00	16	20,00	78
Gesamt	**3**	**1,28**	**106**	**45,30**	**78**	**33,33**	**43**	**18,38**	**230**

Tabelle 8 Verteilung des BMI in Gruppen, bezogen auf die Chemotherapieregime

Zwischen den drei Therapiegruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, der BMI war über alle Gruppen gleichmäßig verteilt (p=0,824, Abbildung 5). Die Gruppe der Normalgewichtigen war am größten, gefolgt von den Übergewichtigen. Übergewichtige und Adipöse waren insgesamt am häufigsten vertreten, wohingegen die Untergewichtigen selten waren.

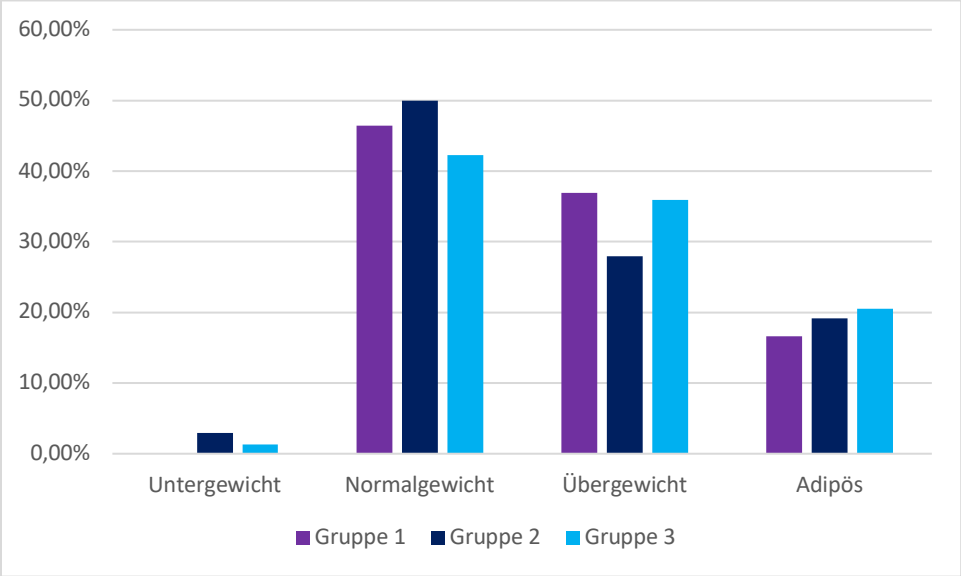

Abbildung 5 Verteilung des BMI in Gruppen über alle Therapiegruppen

3.5 Menopausenstatus

Zum Diagnosezeitpunkt waren 90 Patientinnen (38,5%) prä- und 144 Patientinnen (61,5%) des Zielkollektivs postmenopausal. In Tabelle 9 ist eine Übersicht über den Menopausenstatus in den Gruppen gegeben. Der Vergleich der beiden Gruppen mit Taxan-haltiger Therapie zeigt in der Gruppe der sequentiellen Therapie (Gruppe 3) signifikant mehr Patientinnen im postmenopausalen Status (p=0,005). Gruppe 3 weist im Vergleich des Menopausenstatus einen Trend mit mehr postmenopausalen Patientinnen auf (p=0,70) als Gruppe 1. Der Vergleich zwischen Gruppe 1 und 2 ergibt keinen signifikanten Unterschied (p=0,267). Die Streuung zwischen dem Anteil prä- vs. postmenopausaler Patientinnen ist in Gruppe 3 am größten. Die Gruppe weist den geringsten Anteil prämenopausaler (28,75%) und den größten Anteil postmenopausaler (71,25%) Patientinnen auf.

Gruppe	Menopausenstatus				Gesamt
	prämenopausal		postmenopausal		
	n	%	n	%	n
1	31	36,90	53	63,10	84
2	36	51,43	34	48,57	70
3	23	28,75	57	71,25	80
Gesamt	**90**	**38,46**	**144**	**61,54**	**234**

Tabelle 9 Verteilung des Menopausenstatus über die drei Therapiegruppen des Zielkollektivs

3.6 Tumorklassifikation

Die Einteilung der TNM-Klassifikation erfolgte gemäß den von der UICC erarbeiteten Richtlinien. Die Daten der TNM-Klassifikation wurden anhand der Stadieneinteilung nach UICC zusammengefasst. Jedes Stadium wird anhand der TNM-Klassifikation genau beschrieben (s. 1.1.4.8, S. 19). Da alle Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im metastasierten Stadium befanden aus dem Zielkollektiv ausgeschlossen wurden, lag bei allen Patientinnen des Zielkollektivs dieser Untersuchung ein cM0-Status vor, sodass definitionsgemäß keine Patientin im Stadium IV vertreten ist. Tabelle 10 bietet einen Überblick über die Verteilung des UICC-Stadiums im Zielkollektiv. In Abbildung 6 ist die Verteilung des UICC Stadiums in den Gruppen graphisch aufgearbeitet und zusammengefasst.

Gruppe	UICC-Stadium														Gesamt
	0		I		IIA		IIB		IIIA		IIIB		IIIC		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
1	0	0,00	38	45,24	40	47,62	3	3,57	3	3,57	0	0,00	0	0,00	84
2	1	1,43	8	11,43	16	22,86	16	22,86	14	20,00	5	7,14	10	14,29	70
3	1	1,25	9	11,25	21	26,25	29	36,25	8	10,00	1	1,25	11	13,75	80
Gesamt	**2**	**0,85**	**55**	**23,50**	**77**	**32,91**	**48**	**20,51**	**25**	**10,68**	**6**	**2,56**	**21**	**8,97**	**234**

Tabelle 10 Verteilung der Stadien nach UICC in Bezug auf die Chemotherapiegruppen des Zielkollektivs

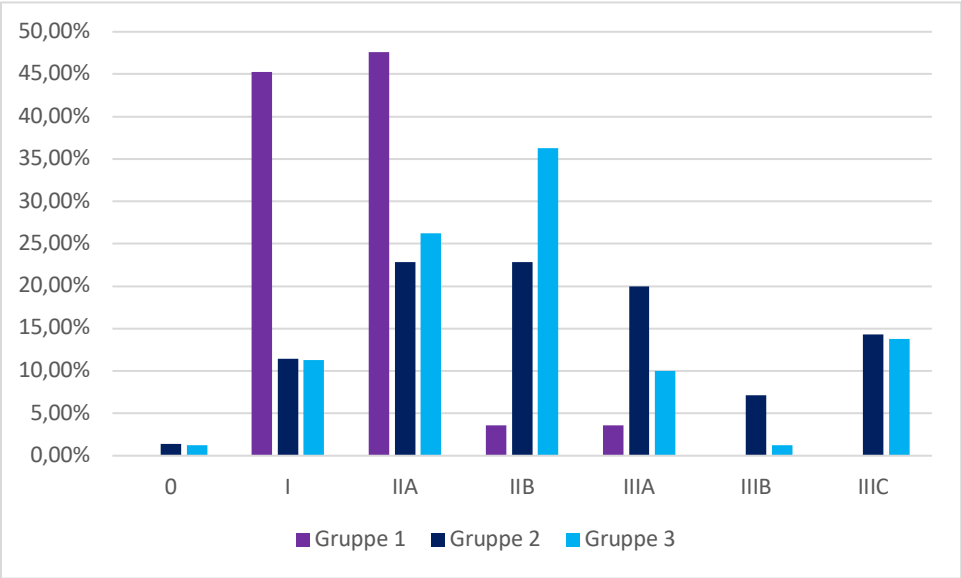

Abbildung 6 Verteilung der UICC Stadien in den Therapiegruppen des Zielkollektivs. In den frühen Stadien werden Taxan-freie Regime (Gruppe 1) signifikant häufiger verwendet, in höheren Tumorstadien werden die Taxan-haltigen Regime (Gruppe 2 und 3) häufiger eingesetzt

Nach Testung mit dem Mann-Whitney-U-Test zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung der Tumorstadien zwischen den Taxan-freien und den Taxan-haltigen Regimen ($p<0,001$). In den höheren Tumorstadien wurden Taxan-haltige häufiger als Taxan-freie Regime eingesetzt. Auch wenn man die Gruppe der simultanen gegenüber der Gruppe der sequentiellen Taxan-haltigen Regime betrachtet, ergibt sich ein Unterschied bezüglich der Verteilung der Tumorstadien. Die sequentiellen Regime wurden im direkten Vergleich signifikant häufiger in den früheren und seltener in den höheren Tumorstadien eingesetzt ($p<0,001$).

3.7 Her2/neu

Der Her2/neu Status wurde mittels IHC und/oder ISH bestimmt. Von den 234 Patientinnen des Zielkollektivs waren 52 Patientinnen (22,22%) Her2/neu positiv (Tabelle 11). Die Verteilung des Her2/neu Status war zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich ($p=0,622$). Es zeigt sich jedoch, dass in Gruppe 1 die meisten Her2/neu positiven Tumoren behandelt wurden. Das ist auffällig, da das Kollektiv der Gruppe 1 eher frühere Tumorstadien enthält.

Gruppe	Her2/neu				Gesamt
	negativ		positiv		n
	n	%	n	%	
1	63	75,00	21	25,00	84
2	54	77,14	16	22,86	70
3	65	81,25	15	18,75	80
Gesamt	**182**	**77,78**	**52**	**22,22**	**234**

Tabelle 11 Verteilung des Her2/neu Status im Zielkollektiv nach Therapiegruppen

Bei 47 Patientinnen wurde eine adjuvante Trastuzumabtherapie durchgeführt (zwei davon mit Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab im Rahmen der ALTTO Studie (Tabelle 12). Bei einer Patientin war eine Therapie geplant, aber noch nicht begonnen. Vier Patientinnen erhielten z.B. aufgrund von kardialen Risikofaktoren keine Trastuzumabtherapie. Diese Patientinnen erhielten eine Taxan-freie Chemotherapie.

Gruppe	Therapie mit Trastuzumab				Gesamt
	nein		ja		n
	n	%	n	%	
1	66	78,57	18	21,43	84
2	56	80,00	14	20,00	70
3	65	81,25	15	18,75	80
Gesamt	**187**	**79,91**	**47**	**20,09**	**234**

Tabelle 12 Verteilung Trastuzumabtherapie über alle Gruppen

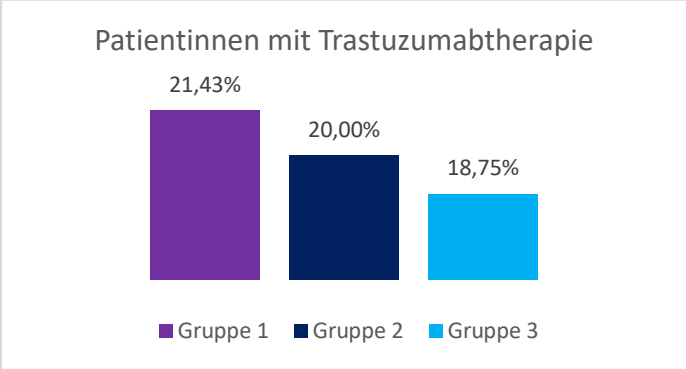

Abbildung 7 Verteilung der Trastuzumabtherapie über die Therapiegruppen des Zielkollektivs

In den Therapiegruppen wurde Trastuzumab ohne Unterschied eingesetzt (p=0,968). Der höhere Einsatz von Trastuzumab in Gruppe 1 entspricht auch dem höheren Auftreten Her2/neu positiver Tumoren in dieser Gruppe.

3.8 Nebenwirkungen der Therapie

3.8.1 Antiemese

Die antiemetische Therapie erfolgte nach dem Standard der Frauenklinik des UKSH, Campus Lübeck zur prätherapeutischen und prophylaktischen Supportivmedikation für Antiemese und Allergieprävention bei hohem emetogenem Potential der eingesetzten Chemotherapeutika, insbesondere der Anthrazykline. Eine prophylaktische antiemetische Therapie ist nach den S3-Leitlinien der AWMF ein essentieller Bestandteil der onkologischen Supportivmedizin. [49]

Alle Patientinnen erhielten eine Prämedikation mit 50 ml 0,9%igem NaCl in Kombination mit 8-20 mg Dexamethason und 1 mg Granisetron (Kevatril®) i.v. Patientinnen deren Chemotherapieregime Docetaxel enthielt, bekamen schon am Tag vor der Therapie 4 mg Dexamethason p.o. zur Gefäßwandstabilisierung und als Ödemprophylaxe. Enthielt das Regime ein Anthrazyklin wurde zusätzlich Aprepitant (Emend®) p.o. gegeben (s.a. Anhang 3).
Bei 98 Patientinnen (41,8%) trat unter der Supportivtherapie dennoch Übelkeit auf und es musste eine zusätzliche antiemetische Therapie eingeleitet werden (Tabelle 13).

Gruppe	**zusätzliche antiemetische Therapie**				**Gesamt**
	nein		ja		**n**
	n	%	n	%	
1	53	63,10%	31	36,90%	84
2	44	62,86%	26	37,14%	70
3	39	48,75%	41	51,25%	80
Gesamt	**136**	**58,12%**	**98**	**41,88%**	**234**

Tabelle 13 Zusätzliche antiemetische Therapie zur Standardprophylaxe

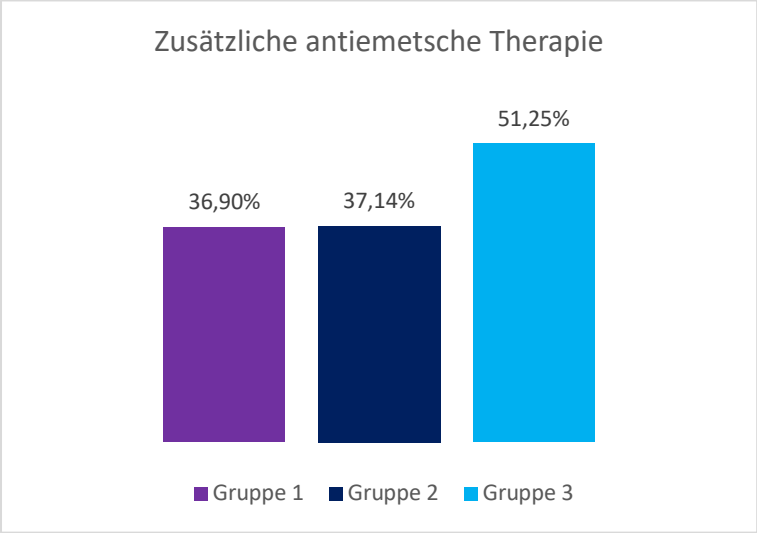

Abbildung 8 Anteil zusätzlicher antiemetischer Therapie

Unter dem Antiemese-Standard war in Gruppe 3 häufiger eine zusätzliche antiemetische Intervention erforderlich. Es ergaben sich jeweils dennoch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der drei Gruppen untereinander. Vergleicht man insbesondere die Gruppe der sequentiellen mit der Gruppe der simultanen Gabe von Taxanen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Übelkeit und Erbrechen während der zytostatischen Therapie (p=0,083).

3.8.2 Fieber

Die normale Körperkerntemperatur liegt bei 37±1°C. Temperaturen zwischen 37,1°C und 37,9°C werden als subfebrile Temperaturen bezeichnet. Fieber wird bezeichnet als ein Anstieg der Körperkerntemperatur über 38°C.

Der Schweregrad von Fieber wird nach NCI wie folgt definiert: [213]

Grad 1	38-39°C
Grad 2	>39-40°C
Grad 3	>40°C ≤24h
Grad 4	>40°C >24h
Grad 5	Tod

Insgesamt trat bei 56 Patientinnen (23,93%) Fieber auf (Mittelwert 38,56°C; Streuungsbreite 38-40°C, Tabelle 14). Fieber bei einer febrilen Neutropenie wurde

bei 13 Patientinnen erfasst (Tabelle 15). Eine febrile Neutropenie (FNP) ist hier definiert als ein Abfall der neutrophilen Granulozyten auf <500/µl und ein Anstieg der Körperkerntemperatur auf >38,5°C für mehr als eine Stunde. [215] Dies ist eine häufig verwendete Definition neben der allerdings auch andere gebräuchlich sind, sodass nicht von einer einheitlichen Verwendung des Begriffes gesprochen werden kann. [96, 213]

Gruppe	**Fieber**				**Gesamt**
	nein		ja		**n**
	n	%	n	%	
1	67	79,76%	17	20,24%	84
2	56	80,00%	14	20,00%	70
3	55	68,75%	25	31,25%	80
Gesamt	**178**	**76,07%**	**56**	**23,93%**	**234**

Tabelle 14 Verteilung des Auftretens von Fieber in den drei Therapiegruppen

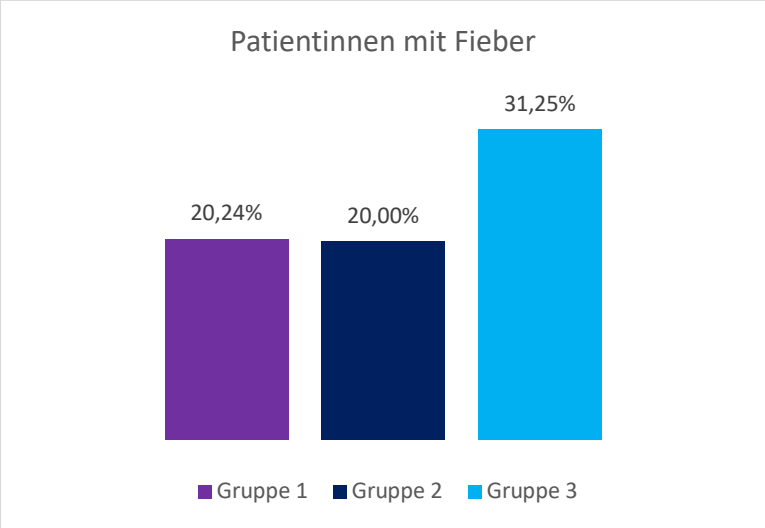

Abbildung 9 Fieberhäufigkeit in den drei Therapiegruppe

Gruppe	FNP				Gesamt
	nein		ja		n
	n	%	n	%	
1	82	97,62	2	2,38	84
2	67	95,71	3	4,29	70
3	72	90,00	8	10,00	80
Gesamt	**221**	**94,44**	**13**	**5,56**	**234**

Tabelle 15 Auftreten einer febrilen Neutropenie in den drei Therapiegruppen

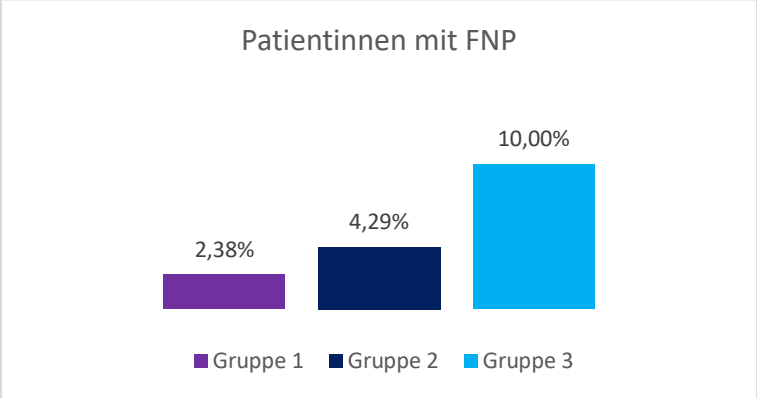

Abbildung 10 Häufigkeitsverteilung der febrilen Neutropenie in den drei Therapiegruppen

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Fieber zwischen den drei Gruppen (p=0,167).

Eine febrile Neutropenie trat signifikant häufiger in Gruppe 3 im Vergleich zu Gruppe 1 auf (p=0,041). Zwischen der simultanen und sequentiellen Gabe der Taxane zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer febrilen Neutropenie (p=0,180).

Nach NCI wird die FNP definiert als Fieber über >38°C in Koinzidenz mit einer Neutropenie. Ein Schweregrad 1-2 wird hier nicht definiert, sondern nur die Schweregrade 3-5: Grad 3 vorhanden, Grad 4 lebensgefährliche Konsequenzen, Grad 5 Tod. [213] Insgesamt hatten 13 Patientinnen einen NCI Score von 3 und 4 in Bezug auf eine febrile Neutropenie. Grad 5 trat in keiner Gruppe auf. In der Verteilung des Schweregrades ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der drei Gruppen. Insbesondere der Vergleich zwischen Gruppe 2 und 3 zeigte keine Signifikanz (p=0,482).

In Tabelle 16 ist eine Übersicht über die Notwendigkeit einer Therapie bei Fieber dargestellt. Bei allen Patientinnen führte die angewandte Therapie zum Erfolg und die Chemotherapie konnte fortgesetzt werden. Nur bei einer Patientin musste im Rahmen einer FNP als Teil der therapeutischen Maßnahmen die Dosis der Chemotherapie reduziert werden. Diese Patientin erhielt ein Taxan-haltiges sequentielles Regime.

Gruppe	**Fieber**	**Therapie**			
		ja		nein	
	n	n	%	n	%
1	17	13	76,47	4	23,53
2	14	12	85,71	2	14,29
3	25	20	80,00	5	20,00

Tabelle 16 Auftreten von Fieber und Notwendigkeit einer Therapie

3.8.3 Leukopenie

Der Abfall der Leukozyten als Zeichen der Hämatotoxizität unter dem Einsatz klassischer Chemotherapeutika ist ein erwartetes Ereignis. Das in der hier vorgelegten Studie evaluierte Kollektiv der Gruppen 1-3 erhielt bei Bedarf sekundär oder primär eine Medikation aus der Substanzklasse der G-CSF.

Eine Leukopenie wird nach NCI wie folgt definiert: [213]

Grad 1 3.000 Zellen/µl
Grad 2 2.000-3.000/µl
Grad 3 1.000-2.000/µl
Grad 4 <1.000 Zellen/µl
Grad 5 Tod

In 163 Fällen (69,66%) trat eine Leukopenie auf (Tabelle 17). Unter Taxan-haltiger Chemotherapie (Gruppe 2 und 3) trat insgesamt in 109 Fällen (46,6%) eine Leukopenie auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten in der Taxan-freien Gruppe (Gruppe 1) im Vergleich zu den Taxan-haltigen Regimen ergab sich nicht (p=0,181). Vergleicht man die Population der simultanen (Gruppe 2) mit der Population der sequentiellen Taxan-haltigen (Gruppe 3)

Regimes, ergibt sich ein Trend bezüglich des häufigeren Auftretens einer Leukopenie bei den Patientinnen die ein sequentielles Regime erhielten (p=0,074).

Gruppe	Leukopenie				Gesamt
	nein		ja		n
	n	%	n	%	
1	30	35,71%	54	64,29%	84
2	24	34,29%	46	65,71%	70
3	17	21,25%	63	78,75%	80
Gesamt	**71**	**30,34%**	**163**	**69,66%**	**234**

Tabelle 17 Verteilung der Leukopenie in den drei Therapiegruppen

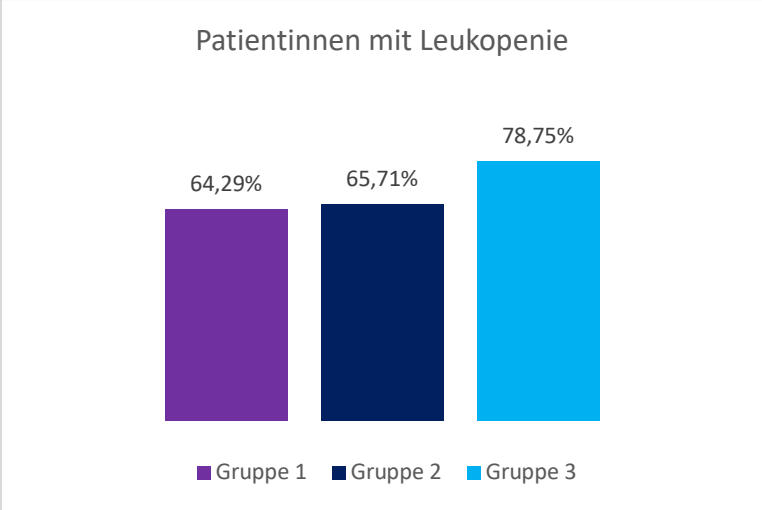

Abbildung 11 Leukopenieverteilung über die drei Therapiegruppen

In 144 der insgesamt 163 Fälle (88,34%) trat eine schwere Leukopenie (NCI Grad 3 und 4) [213] auf. Davon betroffen waren 43 Patientinnen in Gruppe 1, 39 in Gruppe 2 und 62 in Gruppe 3. Bezüglich des Schweregrades zeigte sich eine Signifikanz zu höheren NCI Scorewerten in Gruppe 2 und Gruppe 3 im Vergleich zu Gruppe 1 (p=0,015). Des Weiteren war ein signifikanter Unterschied zu höheren NCI Scorewerten in Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 3 zu verzeichnen (p=0,007).

Routinemäßig wurde bei simultaner Gabe von Chemotherapie unter Einsatz von Taxanen (Gruppe 2) eine Primärprophylaxe mit G-CSF durchgeführt. Eine

Primärprophylaxe ist eine vorbeugende medizinische Maßnahme, die das Auftreten einer Erkrankung bzw. Komplikation – hier die Leukopenie – verhindern oder zumindest deren Verlauf abmildern soll. Insgesamt erhielten 64 Patientinnen bei neu aufgetretener Leukopenie während der Chemotherapie eine Sekundärprophylaxe mit G-CSF (Tabelle 18). Als Sekundärprophylaxe wird eine Maßnahme bezeichnet, die eine Aggravation einer bereits eingetretenen Erkrankung bzw. Komplikation verhindern oder zumindest deren Verlauf abmildern soll.

Gruppe	**Sekundärprophylaxe mit G-CSF (Anzahl Patientinnen)**			
	ja		nein	
	n	%	n	5
1	29	34,52	55	65,48
2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
3	35	43,75	45	56,25

Tabelle 18 Sekundärprophylaxe bei Leukopenie. In Gruppe 2 erhielten alle Patientinnen eine Primärprophylaxe. In diesem Fall ist eine Sekundärprophylaxe nicht durchzuführen, weshalb eine solche hier nicht aufgeführt wird [n.a. = not applicable]

Es wurde weiterhin geprüft inwiefern das Auftreten einer Leukopenie mit der gleichzeitigen Gabe von Trastuzumab in Zusammenhang steht. Von den insgesamt 29 Patientinnen, die eine Therapie mit einer Taxan-haltigen Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab erhielten hatten 19 (65,5%) eine Leukopenie. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten einer Leukopenie zwischen den Patientinnen die Trastuzumab oder kein Trastuzumab erhielten (p=0,336). Der Vergleich zwischen der Gruppe mit simultaner und sequentieller Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab ergab ebenfalls keinen deutlichen Unterschied, wobei aufgrund der geringen Fallzahl kein Signifikanzniveau zu erheben ist (Tabelle 19).

Gruppe	Auftreten Leukopenie unter Therapie mit Trastuzumab				Gesamt
	nein		ja		
	n	%	n	%	n
2	5	35,71	9	64,29	14
3	5	33,33	10	66,67	15

Tabelle 19 Vergleich des Auftretens einer Leukopenie unter Therapie mit Trastuzumab bei Taxan-haltiger Chemotherapie (simultan vs. Sequentiell)

3.8.4 Infektion

Die Gabe von klassischen Chemotherapeutika und die Tumorerkrankung per se sind wegen der dadurch reduzierten Infektabwehr bei Schwächung des Immunsystems Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen.

Infektionen werden nach NCI in folgende Schweregrade klassifiziert: [213]

Grad 1 leicht

Grad 2 moderat

Grad 3 schwer

Grad 4 lebensbedrohlich

Grad 5 Tod

Eine Infektion trat bei 66 der Patientinnen (28,2%) unter zytostatischer Therapie auf (Tabelle 20). Vergleicht man die drei Gruppen, ergibt sich im Auftreten einer Infektion kein signifikanter Unterschied (p=0,136).

Gruppe	Infektion aufgetreten				Gesamt
	nein		ja		
	n	%	n	%	n
1	55	65,48	29	34,52	84
2	56	80,00	14	20,00	70
3	57	71,25	23	28,75	80
Gesamt	**168**	**71,79**	**66**	**28,21**	**234**

Tabelle 20 Auftreten einer Infektion über die drei Therapiegruppen

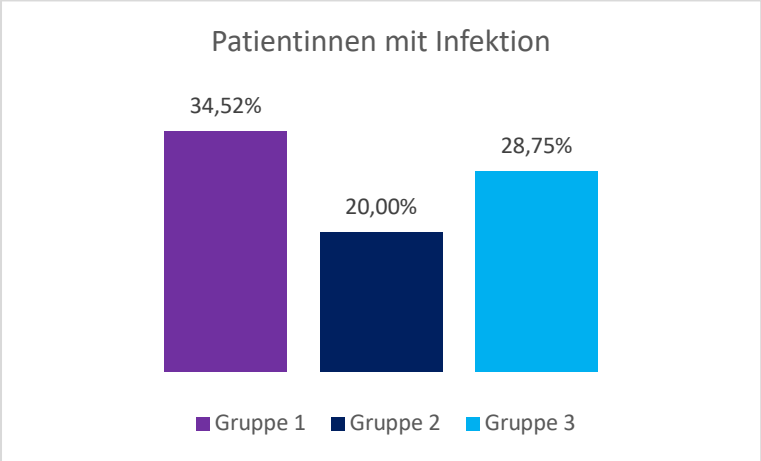

Abbildung 12 Verteilung der Patientinnen mit Infektionen über die drei Therapiegruppen

Im Mittel trat eine Infektion 55±33 Tage (Streuungsbreite 8-132 Tage) nach dem ersten Zyklus der Chemotherapie auf. Der Großteil der Infektionen trat innerhalb der ersten 100 Tage nach Beginn der Chemotherapie auf. In Abbildung 13 ist die Verteilung detailliert dargestellt.

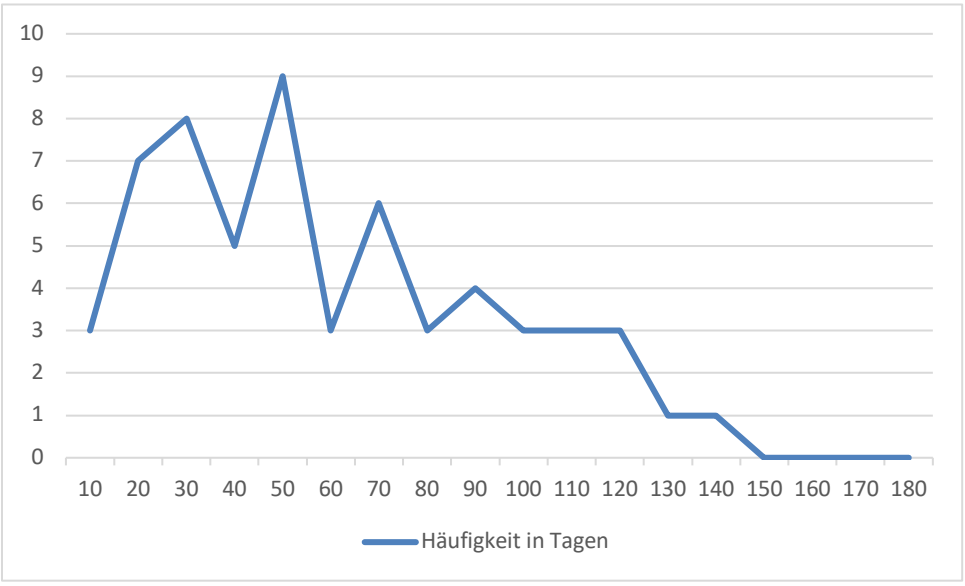

Abbildung 13 Zeitpunkt des Auftretens einer Infektion insgesamt

In insgesamt 53 Fällen war aufgrund der Infektion eine Intervention erforderlich. Von diesen musste in sechs Fällen die nächste Gabe der Chemotherapie verschoben werden (Zyklusverschiebung). Eine dieser Patientinnen erhielt ein Taxan-freies Regime (1,51%). In der Gruppe der simultan Taxan-haltigen Regime

musste der Zyklus in drei Fällen (4,54%) verschoben werden. In der Gruppe der sequentiellen Regime erfolgte eine Verzögerung des Therapiezyklus durch eine Infektion in zwei Fällen (3,03%).

In der hier untersuchten Population war der Schweregrad der Infektion in 18 Fällen Grad 3, 48 Patientinnen hatten eine leichte oder moderate Infektion (NCI Grad 1 und 2). [213] Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung des Schweregrades zwischen den Gruppen (p=0,651) und der Therapienotwendigkeit (p=0,705) einer Infektion. Allerdings ist eine Zyklusverschiebung am häufigsten in der Gruppe der Taxan-haltigen simultanen Regime erforderlich gewesen. Insgesamt sind die Untergruppen hier aber zu klein, um ein valides Signifikanzniveau zu berechnen. Einen Überblick über die Notwendigkeit einer Therapie und Zyklusverschiebung einer Infektion gibt Tabelle 21.

Gruppe	**Infektionen**	**Therapie (Patientinnen)**				**Zyklusverschiebung**	
	n	ja		nein			
		n	%	n	%	n	%
1	29	22	75,86	7	24,14	1	3,45
2	14	12	85,71	2	14,29	3	21,43
3	23	19	82,61	4	17,39	2	8,70

Tabelle 21 Infektion in Bezug auf Therapienotwendigkeit und Zyklusverschiebung

Von den 66 Patientinnen, die unter der Chemotherapie eine Infektion hatten, erhielten 15 (22,73%) zusätzlich Trastuzumab. Die zusätzliche Therapie mit Trastuzumab stellt weder in Taxan-freien noch in Taxan-haltigen Chemotherapieregimen einen Risikofaktor für das Auftreten einer Infektion dar (p=0,838). Die Verteilung ist in Tabelle 22 dargestellt.

Gruppe	Auftreten Infektion unter Therapie mit Trastuzumab				Gesamt
	nein		ja		
	n	%	n	%	n
1	12	66,67	6	33,33	18
2	11	73,33	4	26,67	15
3	10	66,67	5	33,33	15
Gesamt	**33**	**68,75**	**15**	**31,25**	**48**

Tabelle 22 Infektionen unter Therapie mit Trastuzumab und Chemotherapie

In der hier vorgelegten Studie wurde detailliert geprüft ob Infektionen unter Taxan-haltiger Chemotherapie häufiger auftraten, wenn die Patientinnen eine gleichzeitige Therapie mit Trastuzumab erhielten. Insgesamt traten 37 Infektionen unter Taxan-haltiger Chemotherapie auf, neun davon unter gleichzeitiger Trastuzumabtherapie. Die Durchführung einer Therapie mit Trastuzumab unter einer Taxan-haltigen Chemotherapie erhöhte in dieser Population das Risiko des Auftretens einer Infektion nicht (p=0,367).

3.8.5 Mukositis und oropharyngeale Pilzinfektion

Eine weitere Folge der Schwächung des Immunsystems unter Chemotherapie ist das Auftreten einer Mukositis, die mit einer lokalen oropharyngealen Pilzinfektion vergesellschaftet sein kann. Taxane, insbesondere das Docetaxel, haben darüber hinaus eine Affinität zur Schädigung mukosaler Epithelien, z.B. des Mund-Rachen-Raumes.

Der Schweregrad einer Mukositis wird nach NCI wie folgt definiert: [213]

Grad 1 geringe Symptome, normale Nahrungsaufnahme
Grad 2 mäßige Schmerzen, Nahrungsaufnahme kaum beeinträchtigt
Grad 3 schwere Schmerzen, beeinträchtigte Nahrungsaufnahme
Grad 4 lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention
Grad 5 Tod

Eine Mukositis und oropharyngeale Pilzinfektion traten insgesamt in 41 Fällen (17,52%) auf (Tabelle 23). Am häufigsten traten oropharyngeale Pilzinfektionen in der Gruppe der Patientinnen auf, die eine zytostatische Therapie mit einem

Taxan-haltigen sequentiellen Regime (Gruppe 3) erhielten (32,5% der Patientinnen aus dieser Gruppe). Am seltensten hatten Patientinnen eine oropharyngeale Pilzinfektion bei denen eine Therapie mit einem Taxan-haltigen simultanen Regime (Gruppe 2) durchgeführt wurde (4,2% der Patientinnen aus dieser Gruppe). Stellt man diese zwei Gruppen im Chi-Quadrat-Test gegenüber, ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p<0,01$).

Gruppe	**Pilzinfektion**				**Gesamt**
	nein		ja		
	n	%	n	%	**n**
1	72	85,71	12	14,29	84
2	67	95,71	3	4,29	70
3	54	67,50	26	32,50	80
Gesamt	**193**	**82,48**	**41**	**17,52**	**234**

Tabelle 23 Verteilung der oropharyngealen Pilzinfektionen bei Mukositis über die drei Therapiegruppen

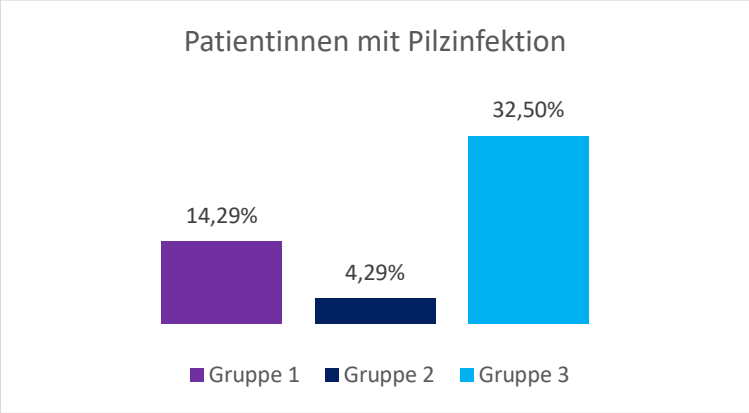

Abbildung 14 Häufigkeit von Patientinnen mit oropharyngealer Pilzinfektion bei Mukositis über die drei Therapiegruppen

Die oropharyngeale Pilzinfektion war in 20 der 41 Fälle (48,78%) leicht, in 19 Fällen (46,34%) moderat und in zwei Fällen (4,89%) schwer. Beide Patientinnen, die eine schwere Mukositis hatten, erhielten ein Taxan-haltiges sequentielles Chemotherapieregime (Gruppe 3). Damit ergibt sich ein signifikant höherer NCI-Score in Gruppe 3 als in Gruppe 2 ($p=0,04$). Betrachtet man die Leukozytenzahlen, lässt sich dieses Ergebnis zumindest teilweise erklären. Es

zeigt sich ein Trend zu einer besseren Leukozytenzahl nach prophylaktischer G-CSF Gabe in Gruppe 2.

In 31 Fällen erfolgte eine Therapie der oropharyngealen Pilzinfektion. Eine Übersicht über die Notwendigkeit einer Therapie gibt Tabelle 24. Die Therapie war in allen Fällen erfolgreich und die Chemotherapie konnte ohne Verzögerung fortgesetzt werden. Signifikante Unterschiede ergaben sich hier nicht (p=0,761)

Gruppe	**Anzahl**	**Therapie (Anzahl Patientinnen)**			
		ja		nein	
	n	n	%	n	%
1	12	8	66,67	4	33,33
2	3	3	100,00	0	0,00
3	26	20	76,92	6	23,08

Tabelle 24 Oropharyngeale Pilzinfektion bei Mukositis und Notwendigkeit einer Therapie über die drei Therapiegruppen

Eine simultane Taxan-haltige Chemotherapie mit Trastuzumab erhielten 29 Patientinnen. Davon trat in fünf Fällen eine Mukositis auf (17%). Aufgrund der geringen Fallzahl lässt sich aber über das Signifikanzniveau keine valide Aussage treffen. In der Betrachtung unseres Kollektivs scheint die Therapie mit Trastuzumab keine Auswirkung auf das Auftreten einer Mukositis bzw. oropharyngealen Pilzinfektion zu haben.

3.8.6 Allgemeinzustand

Der Begriff ‚Allgemeinzustand' (AZ) ist nicht eindeutig bzw. einheitlich definiert. Er bezeichnet im Allgemeinen die allgemeine körperliche Verfassung und seine Auswirkungen im Alltag. Einschränkungen in der Leistungsfähigkeit des Handelns (körperlich), Denkens (geistig) und Fühlens (seelisch) bezeichnen eine Reduzierung des Allgemeinzustands. Die Bewertung des individuellen Allgemeinzustands erfolgt einerseits durch subjektive Parameter (z.B. Erscheinungsbild, Konstitution, Anmutung) im Gespräch und beim Betrachten der Patientin durch die Patientin selbst oder Andere (Arzt, Psychoonkologe, Pflege oder Dritte), andererseits durch objektivierte Testung mit Testkits zur Ermittlung beispielsweise der ADL (activity of daily living) und der IADL (instrumental ADL)

sowie durch Messung der Vitalparameter (Blutdruck, Puls etc.) und klinische Tests, die beispielsweise die Atemarbeit oder die Leistungsfähigkeit und Reaktion des kardiovaskulären System auf Arbeit einstufen. In der klinischen Routine kommen derartig aufwändige Bewertungen allerdings eher selten vor und der Allgemeinzustand wird oft semi-subjektiv/objektiv eingestuft und entsprechend dokumentiert. Die in der hier vorgelegten Arbeit zugrunde liegende Einordnung des individuellen Allgemeinzustandes folgt der den Patientinnenakten zu entnehmenden Daten auf der Basis der NCI Schweregrade [213], die im Folgenden dargestellt werden.

Die Verschlechterung des Allgemeinzustands wird vereinfacht und klinisch praktikabel nach NCI in folgende Schweregrade eingeteilt: [213]

Grad 1	Mild, Abgeschlagenheit, durch Ruhe erleichtert, keine Intervention erforderlich
Grad 2	Moderat, durch Ruhe nicht erleichtert, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) leicht beeinträchtigt, lokale oder nichtinvasive Maßnahmen indiziert
Grad 3	Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebenseinschränkend, durch Ruhe nicht erleichtert, ADL beeinträchtigt, Hospitalisierung erforderlich
Grad 4	lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention
Grad 5	Tod

In 44 Fällen (18,8%) trat unter zytostatischer Therapie eine Verschlechterung des Allgemeinzustands auf (Tabelle 25). Es zeigt sich ein Trend, dass die Verschlechterung des Allgemeinzustands bei einer Taxan-haltigen Chemotherapie häufiger auftritt als bei einem Taxan-freien Regime (p=0,094). Vergleicht man die Gruppe mit der Taxan-haltigen simultanen Chemotherapie mit der Gruppe der Taxan-haltigen sequentiellen Therapie, tritt eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei den sequentiellen Regimen signifikant häufiger auf (p=0,033). Die Verschlechterung des Allgemeinzustands trat im Mittelwert 70±40 Tage (Streuungsbreite 0-187 Tage) nach Beginn der Chemotherapie auf.

Gruppe	Verschlechterung des Allgemeinzustands				Gesamt
	nein		ja		
	n	%	n	%	n
1	73	86,90	11	13,10	84
2	60	85,71	10	14,29	70
3	57	71,25	23	28,75	80
Gesamt	**190**	**81,20**	**44**	**18,80**	**234**

Tabelle 25 Verteilung der Veränderung des AZ in Bezug auf die Chemotherapieregime

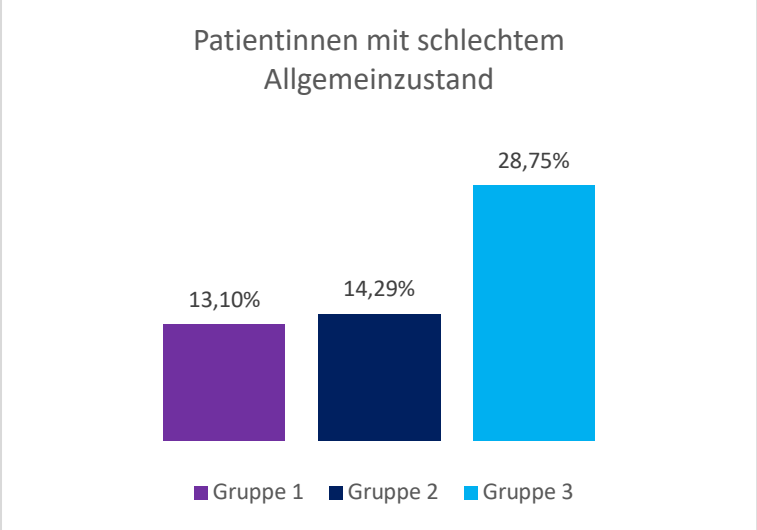

Abbildung 15 Häufigkeit des Auftretens eines schlechten AZ über die drei Therapiegruppen

In der hier untersuchten Population trat eine leichte Verschlechterung (NCI Grad 1 und 2) in 37 Fällen auf. Eine Verschlechterung des AZ Grad 3 wurde in sieben Fällen dokumentiert. Davon erhielt eine Patientin ein Taxan-freies Chemotherapieregime, drei Patientinnen eine Taxan-haltige simultane und drei Patientinnen eine Taxan-haltige sequentielle Therapie. Signifikante Unterschiede zeigten sich nicht (p=0,337).

Bei schlechtem Allgemeinzustand erfolgte in insgesamt 13 Fällen eine therapeutische Intervention. Die Verschlechterung des Allgemeinzustands hatte in vier Fällen Auswirkungen auf die zytostatische Therapie. In zwei Fällen musste in der Gruppe der Taxan-haltigen sequentiellen Regime nach dem ersten Zyklus DOC wieder auf FEC zurück gewechselt werden (FEC-DOC Regime). In der

Gruppe der simultanen Taxan-haltigen Regime musste in zwei Fällen die zytostatische Therapie nach vier Zyklen bei einem NCI-Grad 3 abgebrochen werden (Tabelle 26). Die betroffenen Patientinnen hatten mindestens eine Grunderkrankung und waren zum Diagnosezeitpunkt älter als 65 Jahre. Diejenigen Patientinnen, bei denen die Therapie von DOC auf FEC zurück gewechselt wurde, hatten zusätzlich eine schwerwiegende Leukopenie NCI Grad 4. Keine dieser vier Patientinnen erhielt eine Therapie mit Trastuzumab.

Gruppe	keine Therapie		Abbruch der Chemo		Rückwechsel DOC zu FEC		stat. Aufnahme		Gesamt
	n	%	n	%	n	%	n	%	n
1	8	72,73	0	0,00	n.a.	n.a.	3	27,27	11
2	7	70,00	2	20,00	n.a.	n.a.	1	10,00	10
3	16	69,57	0	0,00	2	8,70	5	21,74	23
Gesamt	**31**	**70,45**	**2**	**4,55**	**2**	**4,55**	**9**	**20,45**	**44**

Tabelle 26 Hier aufgeführt sind ausschließlich Patientinnen mit Verschlechterung des AZ aller Chemotherapieregime. Dargestellt wird die Reaktion auf diese AZ Verschlechterung [n.a. = not applicable]

Therapielimitierend bzw. -modulierend bezogen auf die Chemotherapie war die Verschlechterung des Allgemeinzustandes somit nur in vier Fällen. Hier ergibt sich kein Unterschied zwischen der sequentiellen und simultanen Taxan-haltigen Therapie (p=0,892). Bei der Taxan-freien Therapie hatte die Verschlechterung des Allgemeinzustands keinen Einfluss auf die zytostatische Therapie.
Vergleicht man das Auftreten der Verschlechterung des Allgemeinzustandes in Bezug auf die gleichzeitige Gabe von Trastuzumab und einem Taxan, kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p=0,850).

3.8.7 Kardiotoxizität

In der Onkologie ist eine Schädigung der Herzfunktion eine typische Nebenwirkung unter Einsatz von Anthrazyklinen, aber auch von Trastuzumab. Dieser negative Einfluss wird als ‚Kardiotoxizität' bezeichnet. Dabei kommt es zu ungünstigen reversiblen oder nicht reversiblen strukturellen und funktionellen Beeinträchtigungen des Myokards. Eine Bewertung erfolgt klinisch und funktionell meist durch Echokardiografie zur Ermittlung der Ejektionsfraktion (EF).

Die Schweregrade einer Kardiotoxizität werden nach NCI wie folgt definiert: [213]

Grad 1 leichte Symptome, EF <60-50%

Grad 2 moderate Symptome, EF <50-40%

Grad 3 schwere Symptome, EF <40-20%

Grad 4 lebensbedrohlich, EF <20%

Grad 5 Tod

Das Auftreten von Kardiotoxizität während der Chemotherapie konnte bei 16 Patientinnen (6,8%) beobachtet werden (Tabelle 27). Der Vergleich über die Gruppen 1 bis 3 ergibt keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung zwischen den Gruppen (p=0,443).

Gruppe	**Kardiotoxizität**				**Gesamt**
	nein		ja		**n**
	n	%	n	%	
1	79	94,05	5	5,95	84
2	63	90,00	7	10,00	70
3	76	95,00	4	5,00	80
Gesamt	**218**	**93,16**	**16**	**6,84**	**234**

Tabelle 27 Verteilung der Kardiotoxizität in Bezug auf die Chemotherapieregime

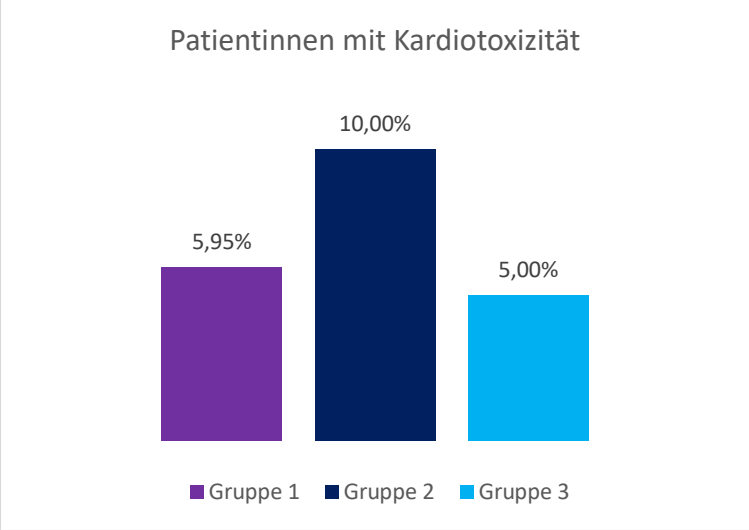

Abbildung 16 Häufigkeit des Auftretens von Kardiotoxizität über die drei Therapiegruppen

Eine Kardiotoxizität trat im Median 87,5 Tage (Streuungsbreite 0-455 Tage) nach Therapiebeginn auf. Zwölf Patientinnen hatten eine Kardiotoxizität Grad 1 oder 2. Bei vier Patientinnen trat eine schwere Kardiotoxizität Grad 3 oder 4 auf. Davon erhielten zwei Patientinnen eine Taxan-freie Chemotherapie, eine Patientin eine Taxan-haltige simultane und eine Patientin eine Taxan-haltige sequentielle Therapie. Auch hier zeigt sich in der Verteilung kein signifikanter Unterschied (p=0,434). Nur eine Patientin mit einer schweren Kardiotoxizität erhielt gleichzeitig Trastuzumab, die zytostatische Therapie erfolgte mit einem Taxan-haltigen simultanen Regime. Bei dieser Patientin musste die systemische Therapie aufgrund der Kardiotoxizität abgebrochen werden. Bei einer weiteren Patientin, die eine sequentielle Taxan-haltige Therapie erhielt, musste diese ebenfalls abgebrochen werden. Beide Patientinnen hatten einen präexistenten Hypertonus und waren adipös. Im Mittel waren diese Patientinnen 66 Jahre alt (Streuungsbreite 64-68 Jahre). In einem Fall aus der Gruppe der Taxan-freien Regime musste die Dosis der Chemotherapie reduziert werden. Die Patientin war zum Diagnosezeitpunkt 53 Jahre alt und hatte keine Komorbiditäten. In Tabelle 28 ist ein Überblick über Auswirkungen der Kardiotoxizität auf die adjuvante Therapie inkl. Trastuzumab gegeben. Tabelle 29 zeigt die Schweregrade der Kardiotoxizität und die Notwendigkeit einer Therapie bei Kardiotoxizität.

Gruppe	Tras Pause		Tras Stop		Chemo Dosis reduziert		Chemo Stop		Kardiotoxizität gesamt
	n	%	n	%	n	%	n	%	n
1	1	20,00	1	20,00	1	20,00	0	0,00	5
2	0	0,00	3	42,86	0	0,00	1	14,29	7
3	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	25,00	4
Gesamt	**1**	**6,25**	**4**	**25,00**	**1**	**6,25**	**2**	**12,50**	**16**

Tabelle 28 Auswirkungen des Auftretens von Kardiotoxizität auf die adjuvante Therapie [Tras =Trastuzumab, Chemo = Chemotherapie, Pause = Therapieunterbrechung, Stop = Therapieabbruch

Gruppe	Anzahl n	Therapie (Anzahl Patientinnen)			
		ja		nein	
		n	%	n	%
1	5	5	100,00	0	0,00
2	7	4	57,14	3	42,86
3	4	2	50,00	2	50,00

Tabelle 29 Auftreten von Kardiotoxizität mit und ohne Notwendigkeit einer interventionellen Therapie bezogen auf die drei Therapiegruppen

Bei sechs Patientinnen, die Trastuzumab erhielten, trat eine Kardiotoxizität auf. In einem Fall musste die Gabe von Trastuzumab ausgesetzt werden. Die Kardiotoxizität fiel durch eine reduzierte Ejektionsfraktion (EF) im Echokardiogramm auf. Diese Patientin erhielt eine zytostatische Therapie mit einem Taxan-freien Regime. Sie war zum Diagnosezeitpunkt 63 Jahre alt, adipös und hatte einen präexistenten Diabetes mellitus. Kardiale Vorerkrankungen waren nicht bekannt. In vier Fällen wurde die Therapie mit Trastuzumab abgebrochen. Drei dieser Patientinnen erhielten eine Taxan-haltige simultane Chemotherapie. Eine Patientin ein Taxan-freies Regime. Eine Patientin fiel durch Erschöpfung auf, alle anderen durch eine reduzierte EF im Echokardiogramm. Bei zwei Patientinnen bestand ein präexistenter Hypertonus, eine Patientin hatte zusätzlich präexistente kardiale Arrhythmien, eine Patientin hatte in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt und eine Patientin hatte keine Komorbidität. Die Patientinnen waren zum Diagnosezeitpunkt im Mittel 56 Jahre (Streuungsbreite 40-71 Jahre).

Es ergibt sich kein Hinweis, dass eine Kardiotoxizität unter der Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan häufiger auftritt als unter der Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan-freien Regime (p=0,793). Es fiel aber auf, dass alle Patientinnen, die unter einem Taxan und Trastuzumab eine Kardiotoxizität hatten, eine Chemotherapie mit einem Anthrazyklin-haltigen simultanen Regime erhielten. Bei einem simultanen Schema über sechs Zyklen ergibt sich eine höhere kumulative Anthrazyklindosis als bei einem sequentiellen Schema über sechs bzw. acht Zyklen. Der Eintritt einer Kardiotoxizität wird durch die Anthrazyklin-assoziierte Risikoerhöhung wahrscheinlicher. Durch die Zugabe von

Trastuzumab steigt die Wahrscheinlichkeit eines kardiotoxischen Ereignisses weiter an.

3.8.8 Neurotoxizität

Die Neurotoxizität bezeichnet eine durch toxische Substanzen hervorgerufene Nervenschädigung. Bestimmte onkologische Therapeutika weisen eine solche schädigende Affinität zum Nervensystem auf. Hierzu zählen vor allem die Taxane, insbesondere das Paclitaxel, aber auch Platinderivate. Taxane schädigen bevorzugt kleine periphere Nerven, wobei eine topografische Präferenz mit Bezug zu den Akren, typischerweise den Händen und Füßen, vorliegt. Es entsteht eine Neuropathie oder Polyneuropathie mit folgenden möglichen sensorischen und motorischen Symptomen: schmerzhafte Missempfindungen, Kribbeln, brennende Empfindung, Sensibilitätsstörungen (Kälte, Wärme), Taubheit, pelziges Gefühl, Störung von Temperatur- und Schmerzempfinden, Muskelschwäche. Hiervon zu unterscheiden ist die lokale Neuropathie durch eine Operation oder Bestrahlung, die hier als nicht der Chemotherapie zuzuordnen konsequenter Weise nicht erfasst wurden. Schwer von der Chemotherapie-bedingten Neuropathie abzugrenzen ist die Polyneuropathie als Folge einer Diabeteserkrankung. Dies gelingt nur durch Erfassung einer präexistenten Polyneuropathie und erfolgte hier anamnestisch zur Differenzierung. Es handelt sich also im Folgenden um de novo neuropathische Symptome.

Die Neuropathie wird nach NCI in folgende Schweregrade eingeteilt: [213]

Grad 1 leichte Symptome
Grad 2 moderate Symptome, eingeschränkte Funktion
Grad 3 schwere Symptome, beeinträchtigt ADL
Grad 4 lebensbedrohlich
Grad 5 Tod

Ein Neurotoxisches Ereignis trat bei 28 Patientinnen (12%) auf (Tabelle 30). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten einer Neurotoxizität in den Taxan-haltigen gegenüber den Taxan-freien Regimen zu Ungunsten der Taxan-haltigen Regime (p=0,011). Es zeigte sich zudem ein Trend, dass in der Gruppe der sequentiellen Taxan-haltigen Therapie (Gruppe 3) eine

Neurotoxizität häufiger auftrat als in der Gruppe der simultanen Taxan-haltigen Regime (p=0,061).

Gruppe	Neurotoxizität				Gesamt
	nein		ja		
	n	%	n	%	n
1	80	95,24	4	4,76	84
2	63	90,00	7	10,00	70
3	63	78,75	17	21,25	80
Gesamt	**206**	**88,03**	**28**	**11,97**	**234**

Tabelle 30 Verteilung de novo aufgetretener Neurotoxizität in Bezug auf die applizierte Chemotherapie

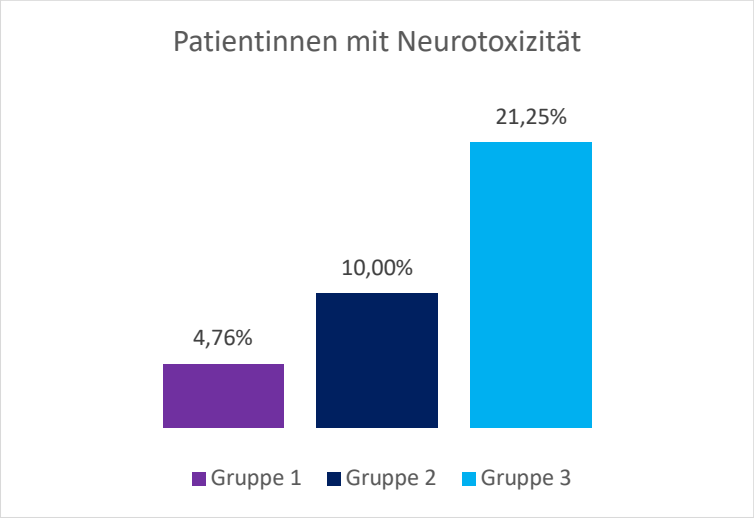

Abbildung 17 Häufigkeit von Patientinnen mit de novo aufgetretener Neurotoxizität über die drei Therapiegruppen

Die Neuropathie trat im Mittel 116±110 Tage (Streuungsbreite 8-469 Tage) nach Beginn der Chemotherapie auf. In der sequentiellen Taxan-haltigen Gruppe trat die Toxizität im Mittel erst nach dem fünften Zyklus auf, d.h. nachdem auf DOC umgestellt wurde. In 26 Fällen wurde eine leichte Neuropathie diagnostiziert, in zwei Fällen eine schwere. Diese beiden Patientinnen erhielten eine zytostatische Therapie mit einem Taxan-haltigen sequentiellen Regime. In einem dieser Fälle musste die systemische Therapie abgebrochen werden. In allen anderen Fällen konnte die Therapie ohne Verzögerung oder Dosisreduktion fortgesetzt werden.

Unter der Therapie mit einem Taxan trat in insgesamt 24 Fällen (16%) eine Neurotoxizität auf, davon in acht Fällen (5,3%) unter gleichzeitiger Therapie mit Trastuzumab. Es zeigte sich ein Trend, dass unter der Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan eine Neurotoxizität häufiger auftrat als bei der Therapie mit einem Taxan alleine (p=0,059).

3.8.9 Arthralgie

Einige Systemtherapeutika können Gelenkbeschwerden hervorrufen. In der gynäkologischen Onkologie sind insbesondere die Taxane, insbesondere das Docetaxel für diese Nebenwirkung bekannt. Für die hier vorgelegte Arbeit nicht von Bedeutung, aber als weiteres Beispiel zu erwähnen, ist die belegte Arthralgie bei der Behandlung HR positiver Mammakarzinome mit Aromataseinhibitoren. Auch bei der Arthralgie kommen weitere langfristig bestehende Auslöser typischer Symptome in Frage, weshalb auch hier im Folgenden ausschließlich de novo neuropathische Symptome als wahrscheinlich therapieassoziiert in die Auswertung einbezogen wurden.

Die Einteilung der Schweregrade der Arthralgie nach NCI erfolgte wie folgt: [213]

Grad 1 leichte Schmerzen

Grad 2 mäßige Schmerzen, leichte Einschränkung

Grad 3 starke Schmerzen, ADL eingeschränkt

Grad 4 und 5 werden im CTCAE der NCI nicht definiert

Sechs Patientinnen (2,6%) erlebten im Verlauf der zytostatischen Therapie eine Arthralgie (Tabelle 31). Im Vergleich der Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (p=0,703).

Gruppe	**Arthralgie**				**Gesamt**
	nein		ja		**n**
	n	%	n	%	
1	81	96,43	3	3,57	84
2	69	98,57	1	1,43	70
3	78	97,50	2	2,50	80
Gesamt	**228**	**97,44**	**6**	**2,56**	**234**

Tabelle 31 Verteilung de novo aufgetretener Arthralgie in Bezug auf die applizierte Chemotherapie

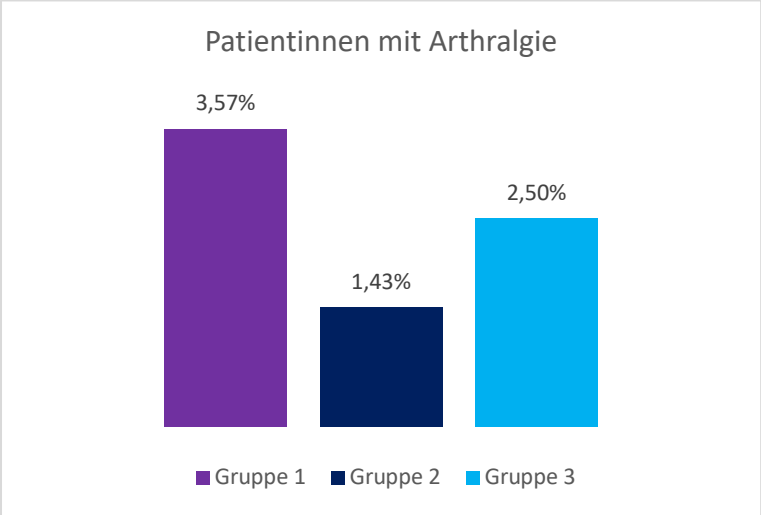

Abbildung 18 Häufigkeit von Patientinnen mit de novo aufgetretener Arthralgie über die drei Therapiegruppen

Die Arthralgie war demnach in vier Fällen leicht, zwei dieser Patientinnen erhielt ein Taxan-freies Regime, bei einer Patientin erfolgte die systemische Therapie mit einem Taxan-haltigen simultanen Regime und bei einer Patientin mit einem Taxan-haltigen sequentiellen Regime. In zwei Fällen war die Arthralgie schwer. Eine Patientin wurde mit einem Taxan-freien Regime therapiert, eine Patientin mit einem Taxan-haltigen sequentiellen Regime. Zwei Patientinnen der Taxan-freien Gruppe und eine Patientin der Taxan-haltigen sequentiellen Gruppe erhielten eine Therapie bzgl. der Arthralgie (Tabelle 32). In allen Fällen konnte die systemische Therapie fortgesetzt werden.

Gruppe	**Anzahl**	**Therapie (Anzahl Patientinnen)**			
		nein		ja	
	n	n	%	n	%
1	3	1	33,33	2	66,67
2	1	1	100,00	0	0,00
3	2	1	50,00	1	50,00

Tabelle 32 Auftreten von Arthralgie mit und ohne Notwendigkeit einer interventionellen Therapie bezogen auf die drei Therapiegruppen

Nur eine Patientin, bei der eine Arthralgie auftrat, erhielt zusätzlich Trastuzumab. In diesem Fall erfolgte die Chemotherapie mit einem Taxan-freien Regime.

Aufgrund der zu geringen Fallzahlen lassen sich hier keine Signifikanzniveaus erheben.

3.9 Rezidiv und Tod

Obgleich Ereignisse erwartet wurden, war der Nachbeobachtungszeitraum offenbar zu kurz und das Patientinnenkollektiv möglicherweise zu klein um valide Aussagen über das Auftreten eines Rezidives oder Tod treffen zu können.

4 Diskussion

Die im Rahmen der hier vorgelegten Studie untersuchten systemtherapeutischen Ansätze zeigen die Anwendung von simultanen und sequentiellen Taxan-freien und Taxan-haltigen Chemotherapieregimen. Eine subjektiv, im professionellen Kollektiv in der Zeit der Datenerhebung geäußerte Annahme war, dass diese Regime in der alltäglichen Anwendung deutlich unterschiedlich gut vertragen würden. Dies führte zu unserer Fragestellung, zur Aufstellung unserer Hypothesen und damit zu dieser Studie. Die angewandten Chemotherapieregime wurden Gegenstand der Auswertung im Hinblick auf aufgetretene Nebenwirkungen und der professionellen Reaktion auf diese. Zur Charakterisierung der Wirkung dieser Therapien wird auf die Studienlage und deren Einfluss auf die therapeutischen Ansätze im Untersuchungszeitraum eingegangen. Da alle Chemotherapieregime publizierten Studien entstammen, lagen natürlich bereits Toxizitätsdaten vor. Hierbei handelt es sich bekanntermaßen um eine durch die Studiensituation speziell beeinflusste Ergebnissituation. Nicht alle Publikationen weisen hierbei die gewünschte Exaktheit auf. Heute kann es nach Zulassung eines Medikamentes sein, dass die Zulassungsbehörde eine Phase IV Studie zur Prüfung in der klinischen Anwendung vorschreibt. Diese sogenannten Sicherheitsstudien dienen u.a. dem Schutz der Patienten, aber auch der Justierung des Anwendungsverhaltens und der supportiven Therapie. Die in ähnlicher Intention aufgekommene Diskussion, die Anlass der hier vorgelegten Studie ist, entstand auf der Basis der Anwendung der Regime in der täglichen Routine, innerhalb der wir auch unsere Daten im Sinne einer ‚real life database' erhoben haben.

4.1 Anwendung von Taxanen

In mehreren Studien und Metaanalysen konnte die Überlegenheit von Taxanen in Kombination mit Anthrazyklinen im Vergleich zu Taxan-freien Regimen in der adjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms gezeigt werden. Überlebensvorteile, z.B. im krankheitsfreien Überleben (DFS) und im Gesamtüberleben (OS), werden unabhängig von Alter, Nodalstatus und Hormonrezeptorstatus beschrieben. Weiterhin konnte herausgestellt werden, dass Taxane bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen den Anthrazyklinen

möglicherweise überlegen sind, wobei den Anthrazyklinen weiterhin ein wichtiger Stellenwert zugeordnet wurde. [160, 167, 216] Dies wird im Folgenden unter Betrachtung der im Untersuchungszeitraum aktuellen und relevanten Literatur zu simultanen und sequentiellen Taxan-freien und Taxan-haltigen Chemotherapieregimen in der adjuvanten Therapiesituation ausgeführt und erläutert. In der Diskussion der Ergebnisse dieser hier vorgelegten Studie finden vor allem Publikationen Berücksichtigung, in deren Studiendesigns Docetaxel zur Anwendung kam. Dieses Vorgehen wird damit begründet, dass in unserem Kollektiv ausschließlich dieses Taxan in der täglichen Routine zum Einsatz kam (s. Tabelle 4, S. 51)

Ward et al. untersuchten in einem systematischen Review mit einem interessanten kombinierten methodischen Ansatz die Frage, ob die Hinzunahme eines Taxans (Paclitaxel oder Docetaxel) zu einem üblichen Standardregime das Outcome von Patientinnen in der adjuvanten Situation verbessert und mit welchen ökonomischen Folgen dies verbunden ist. [157] In Bezug auf den zweiten Teil der Fragestellung wurde kein positives Urteil gefällt. Der erste Teil konnte aber positiv beantwortet werden. Es wurden in einer systematischen Literaturrecherche elf Studien gefunden, von denen sechs mit Docetaxel und fünf mit Paclitaxel durchgeführt wurden. Es wurde dabei nicht nach simultanem oder sequentiellem Einsatz der Taxane unterschieden. Acht der Studien konnten bei ausreichender Datenlage letztlich in die Auswertung eingeschlossen werden. Im Vergleich zwischen Taxan-freien vs. Taxan-haltigen Schemata zeigten acht Studien eine signifikante Verbesserung von DFS und Zeit bis zum Wiederauftreten des Tumors (TTR) für den Taxan-haltigen Arm, die anderen drei Studien zeigten keinen signifikanten Vorteil für den Einsatz von Taxanen. Es traten häufiger Nebenwirkungen bei Verwendung von Docetaxel als bei Paclitaxel auf, insbesondere febrile Neutropenien. [157] Diese Studie zeigt demnach eine Überlegenheit der Hinzunahme von Taxanen, eine Aussage zum OS wird allerdings nicht getroffen.

Die Metaanalyse von Bria et al. untersuchte neun Studien mit einer Patientinnenzahl von 15.598 mit der Frage, ob der zusätzliche Einsatz von Taxanen (Paclitaxel oder Docetaxel) zu einem adjuvanten Anthrazyklin-haltigen Therapieschema Vorteile in der onkologischen Effizienz bringt. Die Patientinnen

der Studien waren entweder in einer nodal positiven oder einer nodal negativen high-risk Situation. Es konnte gezeigt werden, dass Taxane das Outcome tatsächlich verbesserten: Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Hinzunahme von Taxanen in Bezug auf das relative Risiko (RR) des DFS sowohl der Gesamtpopulation (RR 0,86, p=0,00001) als auch der nodal positiven Population (RR 0,84, p=0,0001); das gilt gleichermaßen für das OS (RR 0,87, p=0,0001 und 0,84, p=0001). [160] In dieser Untersuchung erfolgte die Auswertung über alle neun eingeschlossenen Studien ebenfalls nicht nach einem simultanen und sequentiellen Therapieschema, weshalb für die hier vorgelegte Arbeit diesbezüglich keine Aussage zum Outcome gemacht werden kann. Eine Aussage zu Nebenwirkungen wird in dieser Metaanalyse nicht getroffen. [160]

Ein Jahr später publizierten Ferguson et al. ihre Cochrane Database Metaanalyse zur Frage des Vorteils von Taxan-freien vs. Taxan-haltigen Regimen. Die neoadjuvante Situation wurde dabei ausdrücklich nicht untersucht. [159] Sie fanden bei der systematischen Literaturrecherche 20 Studien und schlossen zwölf davon in Ihre Analyse ein, da nur bei diesen ausreichend Daten für die Fragestellung verfügbar waren. Es zeigte sich ein eindeutiger Vorteil für die Hinzunahme eines Taxans: DFS HR 0,81, p<0,00001, (19.943 Patientinnen); OS HR 0,81, p<0,00001 (18.304 Patientinnen). Die Autoren schlussfolgerten außerdem, dass sich eine optimale Dosierung und ein optimales Design derzeit noch nicht festlegen ließen. Die Frage nach simultan vs. sequentiell wurde also offengelassen. [159]

De Laurentiis et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse eine Vielzahl von unterschiedlichen Taxan-haltigen und Taxan-freien Regimen mit einer Zyklenzahl zwischen vier und neun. [158] Hier kamen beispielsweise Paclitaxel, Docetaxel, das CMF Schema, Adriamycin und Epirubicin zur Anwendung. Es wurde nicht nach nodal positiv und nodal negativ differenziert. In die Auswertung wurden 13 Studien mit insgesamt 22.903 Patientinnen eingeschlossen. Es zeigte sich ein Vorteil für den Einsatz von Taxan-haltigen im Vergleich zu Taxan-freien Schemata: DFS HR 0,83, p=0,00001; OS 0,85, p=0,00001. Die Sensitivitätsanalyse ergab jedoch, dass nur die sequentiellen Regime einen Vorteil bezüglich DFS und OS aufwiesen. Ohne Einfluss auf die Risikoreduktion waren

die Wahl des Taxans, der Östrogenrezeptorstatus, die Anzahl befallener Lymphknoten, das Alter sowie der Menopausenstatus. [158]

Der Frage wie Taxane angewendet werden sollten, gingen Shao et al. in ihrer Metaanalyse nach. [217] Sie untersuchten in einem nodal positiven Patientinnenkollektiv ob Anthrazyklin- oder Taxan-basiert, simultan oder sequentiell behandelt werden sollte. Die Ergebnisse der Auswertung von 8.728 Patientinnen zeigten, dass die Taxan-basierte Sequenz mit dem besten Outcome vergesellschaftet ist: DFS RR 0,90, p=0,11; OS RR 0,88, p=0,02. Eine signifikant erhöhte Toxizität zeigte sich in sequentiellen Taxan-haltigen Studien (Fatigue und Stomatitis: RR 1,21 resp. RR 1,74). Dennoch war die Rate an FNP im sequentiellen Regime signifikant geringer (RR 0,87). Der Gebrauch von G-CSF könnte eine Erklärung hierfür sein, davon wird in der Publikation allerdings nicht eindeutig berichtet. [217]

Martin et al. untersuchten bei nodal positivem Brustkrebs im adjuvanten Setting in der BCIRG 001 Studie – einer Phase III Studie – bei 1.491 Frauen die Effektivität der adjuvanten simultanen Therapie mit sechsmal (6x) $T_{75}A_{50}C_{500}$ (Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamid) alle drei Wochen (q3w) versus 6x $F_{500}A_{50}C_{500}$ (5-FU/Doxorubicin/Cyclophosphamid) q3w. [162] Es zeigten sich deutliche Vorteile des TAC-Regimes gegenüber FAC bezüglich des krankheitsfreien und des Gesamt-Überlebens (DFS 75 vs. 68%, p=0,001; OS 87 vs. 81%, p=0,008), unabhängig von der Anzahl befallener Lymphknoten, dem Hormonrezeptorstatus, dem Her2/neu Status und dem Menopausenstatus. [162]

In einem ähnlichen Phase III Studiendesign (GEICAM 9805) untersuchten wiederum Martin et al., diesmal bei nodal negativem Brustkrebs bei 1.060 Frauen, die Effektivität der adjuvanten simultanen Therapie mit 6x $T_{75}A_{50}C_{500}$ q3w versus simultanes 6x $F_{500}A_{50}C_{500}$ q3w. [164] Es wurden nur Patientinnen eingeschlossen, die mindestens eines der folgenden high-risk-Kriterien für ein Rezidiv nach den St. Gallen Kriterien aufwiesen: T >2 cm, HR neg., G2 od. G3, Alter <35 J. [218] Auch hier zeigten sich deutlich Vorteile des TAC-Regimes gegenüber FAC bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (DFS 87,8 vs. 81,8%, p=0,01) unabhängig vom Hormonrezeptorstatus, Menopausenstatus oder von der Anzahl an Risikofaktoren. Für das Gesamtüberleben ergab sich zwar ein höherer

Prozentsatz zugunsten von TAC, jedoch war dieser Unterschied gering und nicht signifikant (OS 95,2 vs. 93,5%, n.s.). [164]

Jones et al. konnten auch im randomisierten Phase III US Oncology Research Trial 9735 mit 1.016 eingeschlossenen Patientinnen nach 5 Jahren Follow-up bessere Ergebnisse des simultanen Taxan-haltigen Regimes Docetaxel und Cyclophosphamid (4x $T_{75}C_{600}$ q3w) gegenüber dem simultanen Taxan-freien Regime Doxorubicin und Cyclophosphamid (4x $A_{60}C_{600}$ q3w) zeigen (DFS 86 vs. 80%, p=0,015; OS 90 vs. 87%, p=0,13). [168, 169] Bemerkenswert ist das bessere krankheitsbezogene Outcome im TC Arm durch den Tausch des Substanzpartners (A ersetzt durch T) zum Alkylans Cyclophosphamid. Es zeigten sich unterschiedliche Toxizitätsprofile zwischen den beiden Studienarmen. Während im TC Arm häufiger eine Myalgie, Arthralgie, Ödeme oder eine febrile Neutropenie auftraten, ereigneten sich im AC Arm mehr Ereignisse von Übelkeit/Erbrechen und es trat häufiger eine Herzinsuffizienz auf. [169] In der Publikation des 7 Jahres Follow-up dieser Studie zeigte sich weiterhin die onkologische Überlegenheit der Taxan-haltigen Chemotherapie (TC) über die Taxan-freie (AC) im DFS (81% vs. 75%, p=0,033) und OS (87% vs. 82%, p=0,032). [168] Dabei konnte ein Einfluss des Alters auf das Outcome festgestellt werden, indem ältere Patientinnen mehr von einer Taxan-haltigen Chemotherapie profitierten. Der Aspekt der ‚älteren Patientin', deren Population in den Studien des Untersuchungszeitraumes der hier vorgelegten Arbeit durch Unterrepräsentation auffällt, wird durch den US Oncology Research Trial 9735 in besonderer Weise gewürdigt. In dieser Studie ist der Anteil von älteren Frauen (≥65 Jahre) mit 16% bemerkenswert hoch. Weder der Hormonrezeptorstatus noch der Her2/neu Status hatten insgesamt Einfluss auf das Outcome und das Auftreten von Toxizitäten, ältere Patientinnen zeigten aber ein häufigeres Auftreten einer FNP im TC Arm und einer Anämie im AC Arm. [168]

Es gibt nur wenige Studien zum direkten Vergleich zwischen simultanen und sequentiellen Taxan-haltigen Zytostatikaregimen. In der BCIRG 005 Studie verglichen Eiermann et al. 6x $T_{75}A_{50}C_{500}$ q3w als simultanes Regime sowie Doxorubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel (4x $A_{60}C_{600}$ q3w-4x DOC_{100} q3w) als sequentielles miteinander. [193] Zu beachten ist, dass es sich um eine unterschiedliche Gesamtzahl an Zyklen handelt (sechs vs. acht). Damit

haben Patientinnen im sequentiellen Arm die Chemotherapie über einen längeren Zeitraum erhalten. Jedoch ist die kumulative Gesamtdosis an Chemotherapeutika im simultanen höher als im sequentiellen Arm: Taxan 450 vs. 400 mg/m^2, Anthrazyklin 30 vs. 24 mg/m^2, Alkylans 3.000 vs. 2.400 mg/m^2. Dies könnte einen Einfluss auf die Toxizität und die onkologische Wirksamkeit haben. In Bezug auf die Wirksamkeit zeigte sich weder bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (DFS in beiden Armen 79%, p=0,9), noch des Gesamtüberlebens (OS 89 vs. 88%, p=0,37) ein signifikanter Unterschied. Die Studienarme unterschieden sich aber im Nebenwirkungsspektrum: Während im TAC Arm häufiger eine FNP und eine Thrombozytopenie auftraten, zeigten sich im AC-DOC Arm häufiger eine sensorische Neuropathie, Nagelveränderungen oder eine Myalgie. Gleichhäufig traten neutropenische Infektionen auf. [193] Die Nebenwirkungsspektren der Arme könnten durch die kumulativen Dosen und die Einzeldosen erklärt werden. Im simultanen Arm sind hämatologische Nebenwirkungen (FNP, Thrombozytopenie) möglicherweise häufiger, da die Kombination der Therapeutika eine höhere kumulative Toxizität erzeugt, wohingegen im sequentiellen Arm die höheren Einzeldosen des Taxans möglicherweise die für Taxane typischen Nebenwirkungen auftreten lassen (Neuropathie, Nagelveränderungen, Myalgie). Eine weitere Studie, die eine simultan mit einer sequentiell verabreichten Chemotherapie untersuchte, war der PACS 01 Trial. Roche et al. untersuchten hier die Effekte einer Taxan-freien simultanen mit einer Taxan-haltigen sequentiellen Chemotherapie (6x $F_{500}E_{100}C_{500}$ q3w vs. 3x $F_{500}E_{100}C_{500}$-3x DOC_{100} q3w) bei 1.999 Patientinnen mit nodal positivem Brustkrebs. Das Taxan-haltige Regime zeigte sich dem Taxan-freien signifikant überlegen: DFS 73,2 vs. 78,4%, p=0,012, OS 86,7 vs. 90,7%, p=0,017. Die Autoren bescheinigten der Therapie ein günstiges Sicherheitsprofil. [219]

Erwartungsgemäß wurden im untersuchten Kollektiv der hier vorgelegten Arbeit Taxan-freie Regime häufiger in niedrigeren TNM-Stadien eingesetzt, da im Untersuchungszeitraum 2007-2008 eine Empfehlung zum Einsatz von Taxanen erst bei nodal positiver Erkrankung oder in Hochrisikosituationen bestand. [49, 131] Im Vergleich der Taxan-haltigen Regime miteinander zeigt sich, dass die simultanen Regime in unserem Kollektiv häufiger in den höheren Tumorstadien eingesetzt wurden. Die im Untersuchungszeitraum gültigen Empfehlungen der

AGO geben keine Hinweise bezüglich der Wahl zwischen simultanen und sequentiellen Regime anhand der Tumorbiologie und des Tumorstatus. [131, 220-222]

4.2 Nebenwirkungen unter der zytostatischen Therapie

In der hier vorgestellten retrospektiven Studie wurde untersucht, ob Unterschiede bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen in der gleichzeitigen gegenüber der sequentiellen Gabe Taxan-freier und Taxan-haltiger Chemotherapieregime bestehen. Der Begriff ‚sequentiell' bezeichnet nicht die in einem Zyklus sequentiell applizierte Chemotherapie, sondern die in Zyklen nacheinander gegebenen Anteile eines Chemotherapieregimes. Ziel war es, Unterschiede zwischen den Regimen zu erfassen und zu objektivieren. Zusätzlich applizierte oder nicht applizierte Therapeutika könnten ein Grund für eine unterschiedliche Einschätzung sein, daher wurde auch die Therapie mit Trastuzumab erfasst und ausgewertet.

In den drei im Rahmen der hier vorgelegten Studie untersuchten Gruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Vorhandenseins von Komorbiditäten, des BMI, des therapeutischen Einsatzes von Trastuzumab und des Hormonrezeptorstatus. Soweit den genannten publizierten Studien zu entnehmen ist, verteilte sich auch in diesen die jeweilig betrachtete Gesamtpopulation homogen über die Parameter, womit eine näherungsweise Vergleichbarkeit mit unserem Kollektiv besteht.

Nach dem Gesundheitsbericht des Robert Koch Instituts (RKI) aus dem Jahre 2006 waren etwa 50% der Frauen in der Allgemeinbevölkerung übergewichtig oder adipös. [223] In unserem Kollektiv zeigte sich eine ähnliche Verteilung des BMI. Das mittlere Erkrankungsalter lag mit 54,8 Jahren in dem hier untersuchten Kollektiv deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für Brustkrebs in Deutschland (63 Jahre). Dies könnte durch die Überweisung von Patientinnen mit einem höheren Risikoprofil an ein Zentrum wie das hier evaluierte erklärt werden. Jüngere Patientinnen weisen schon durch ihr Alter ein höheres Risiko auf. Hinzu kommt, dass jüngere Frauen häufiger an aggressiveren Tumoren erkranken und möglicherweise noch Kinderwunsch haben. Eine entsprechende Zuweisung an ein Zentrum mit zusätzlicher reproduktionsmedizinischer Expertise, wie dem hier untersuchten, erscheint daher nachvollziehbar. In der Gruppe der Frauen, die ein

Taxan-haltiges sequentielles Regime erhielten war das Alter bei Diagnosestellung signifikant höher als in der Gruppe der Taxan-haltigen simultanen Regime (57,4 vs. 52,7 Jahre). Dies ist im weiteren Verlauf zu berücksichtigen, da wir in höherem Lebensalter von einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen unter einer zytostatischen Therapie ausgehen. Es ist möglich, dass im untersuchten Kollektiv aktiv sequentielle Regime für ältere Patientinnen gewählt wurden. Dies könnte auf der Annahme basieren, dass die Toxizität von Substanzen höher ist, wenn sie simultan kombiniert werden und damit kumulativ wirken. Eine sequentielle Gabe würde demnach die Nebenwirkungsrate senken. Diese Annahme hat sich in unserem Kollektiv jedoch nicht bestätigt und war Gegenstand der Themenwahl für diese Arbeit.
Alle unter der geplanten Therapie aufgetretenen Erscheinungen wurden durch Auswertung der entsprechenden Dokumentation systematisch retrospektiv aus der realen klinischen Situation heraus erfasst. Insofern basiert die hier vorgelegte Arbeit auf Daten, die die vom jeweiligen Behandler in der Behandlungssituation erhobenen Befunde und deren Dokumentation repräsentieren. Damit unterliegen die Daten zwar der Gefahr einer subjektiven Bewertung durch den primär Dokumentierenden (Arzt, Pflege etc.), allerdings ist dies ein typischer Einflussfaktor der Datenqualität einer retrospektiven Datenerhebung. Anhand der dokumentierten Ereignisse und des dokumentierten Schweregrades einer eingetretenen Toxizität wurden die unter der Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen nach CTCAE NCI-Score objektiviert. [213]

Typische und häufige Nebenwirkungen unter zytostatischer Therapie sind Übelkeit und Erbrechen. Besonders häufig treten sie bei Therapie mit Anthrazyklinen auf und werden in der Literatur entsprechend diesen Regimen zugeordnet. [163, 169] Insbesondere der Kombination aus Cyclophosphamid und Anthrazyklinen wird ein hohes emetogenes Potential zugeschrieben. [49] In der BCIRG 001 Studie traten bei der Therapie mit simultanem 6x $F_{500}A_{50}C_{500}$ q3w im Vergleich zu der Therapie mit simultanem 6x $T_{75}A_{50}C_{500}$ q3w Übelkeit und Erbrechen signifikant häufiger auf. Dies gilt bei der Betrachtung über alle Grade (88,0 vs. 80,5%, $p<0,001$ resp. 59,2 vs. 44,5%, $p<0,001$) ebenso wie bei Grad 3/4 Toxizität (9,5 vs. 5,1%, $p=0,001$ resp. 7,3 vs. 4,3%, $p=0,013$). Da die Dosis von Doxorubicin und Cyclophosphamid in beiden Armen gleich war, ist in dieser Studie das Ergebnis hiervon wohl auch

nicht beeinflusst. [162] Ein anderes Bild ergibt das Nebenwirkungsprofil in der GEICAM 9805 Studie mit gleichem Studiendesign bei nodal negativen Patientinnen. [164] Hier zeigt sich ein Unterschied im Auftreten von Übelkeit und Erbrechen bei der Therapie mit simultanem 6x $F_{500}A_{50}C_{500}$ q3w im Vergleich zu der Therapie mit simultanem 6x $T_{75}A_{50}C_{500}$ q3w über alle Grade, bei der Übelkeit und Erbrechen nicht signifikant häufiger auftraten (74,6 vs. 71,2%, p=0,23 resp. 56,6 vs. 54,9%, p=0,57). Vergleicht man die beiden Gruppen in Bezug auf Grad 3/4 Übelkeit, ergibt sich ein inverses Bild (3,7 vs. 5,1%, p=0,26), wohingegen sich in Bezug auf das Erbrechen keine Änderung ergibt (6,2 vs. 4,3%, p=0,18). [164] Im Rahmen des US Oncology Research Trial 9735 traten im Vergleich der simultanen Gruppen 4x $A_{60}C_{600}$ q3w und 4x $T_{75}C_{600}$ q3w Übelkeit und Erbrechen über alle Grade und bei Betrachtung der Grade 3 und 4 im Anthrazyklin-haltigen Arm häufiger auf. Grad 3/4 Toxizität war aber insgesamt selten. [169] Die Betrachtung der Nebenwirkungen erfolgte beim PACS 01 Trial (6x $F_{500}E_{100}C_{500}$ q3w vs. 3x $F_{500}E_{100}C_{500}$-3x DOC_{100} q3w) nur in Bezug auf Grad 3/4 Toxizität. Übelkeit und Erbrechen, die in der Studie gemeinsam bewertet wurden, traten in 20,5 vs. 11,2%, p<0,001 zuungunsten des Taxan-freien Armes mit der höheren kumulativen Anthrazyklindosis auf. Eine Besonderheit der Studie ist es, dass eine Extrabetrachtung von Zyklus 4-6 erfolgt. Hier offenbarte sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied zuungunsten des Taxan-freien Armes (11,0 vs. 1,6%, p<0,001). [219] In der Publikation zur BCIRG 005 Studie finden sich ebenfalls nur Daten zur Grad 3/4 Toxizität. [193] Es zeigte sich in beiden Studienarmen (sequentiell 4x $A_{60}C_{600}$ q3w-4x DOC_{100} q3w versus simultan 6x $T_{75}A_{50}C_{500}$ q3w) kein Unterschied im Auftreten von Übelkeit und Erbrechen: 3,9 vs. 4,4, p=0,49 resp. 5,2 vs. 4,1 p=0,13. Die kumulative Anthrazyklin- und die kumulative Taxandosis waren im simultanen Studienarm deutlich höher, die Einzeldosis allerdings niedriger als im sequentiellen Arm. [193] Es kann also im Rahmen dieser Studie weder in Bezug auf die singuläre noch die kumulative Dosis von Adriamycin bzw. Docetaxel eine Vorhersage über das Auftreten der Nebenwirkungen ‚Übelkeit' und ‚Erbrechen' getroffen werden.

Zur Prävention des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen erhielten alle Patientinnen unseres Kollektivs vor Therapiebeginn jedes Zyklus eine entsprechende antiemetische Prämedikation. Diese entsprach dem zu diesem

Zeitpunkt geltenden Standard der Frauenklinik des UKSH-Campus Lübeck (Anhang 3). Unter dieser prophylaktischen Therapie ließen sich hinsichtlich des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen zwischen den untersuchten Kollektiven keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. In keinem der Fälle war eine Emesis therapielimitierend. Unser Kollektiv unterscheidet sich im Hinblick auf das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen von Studienkollektiven aus der Literatur dahingehend, dass bei diesen ein häufigeres Auftreten von Übelkeit unter einer Therapie mit Anthrazyklinen im Vergleich zu einer Therapie mit Docetaxel berichtet wurde. Eine signifikante Verbesserung der Antiemese trat mit Entwicklung neuer Substanzen, insbesondere der spezifischen 5-HT_3 Antagonisten (sog. Setrone, z.B. Granisetron) und der NK1-Rezeptorantagonisten (z.B. Aprepitant) ein. Diese Substanzgruppen wirken gezielt an den Rezeptoren des Brechzentrums im Hirnstamm (Area postrema und im Nucleus tractus solitarius). Gezielt werden im Falle der 5-HT_3 Antagonisten serotoninerge Rezeptoren blockiert, und durch NK1-Rezeptorantagonisten wird die Bindung von Substanz P am NK1-Rezeptor gehemmt. Während beispielsweise Granisetron bereits seit 1997 auf dem deutschen Markt verfügbar war, wurde Aprepitant erst 2003 auf dem deutschen Markt eingeführt. Diese Substanzen und die Entwicklung einer entsprechenden präventiven Strategie in unserem Zentrum könnte in unserem Kollektiv zu dem besseren Ergebnis und einer Nivellierung des emetogenen Nebenwirkungsprofils geführt haben. Diese Annahme wird durch die Tatsache unterstützt, dass nach den zum Vergleich in dieser Diskussion herangezogenen Studienpublikationen ein NK1-Rezeptorantagonist nicht zur Anwendung kommt, ein 5-HT_3 Antagonist gelegentlich eingesetzt wird. Dennoch zeigte sich im hier untersuchten Kollektiv in 41,8% der Patientinnen über alle Gruppen Übelkeit unter der Supportivtherapie mit sekundärem Interventionsbedarf (s. Tabelle 13, S. 61). Patientinnen unter sequentieller Taxan-haltiger Therapie waren besonders betroffen, ein signifikanter Unterschied zu den anderen beiden Gruppen war allerdings nicht feststellbar. Dieser Trend zuungunsten des sequentiell Taxan-haltigen Armes befindet sich partiell im Widerspruch zu den Ergebnissen der BCIRG 005 Studie, da im Gesamtergebnis die Beobachtung aus BCIRG 005 mit den hier vorgestellten Daten übereinstimmen. [193] In Bezug auf simultane Chemotherapien decken sich die hier vorgelegten Daten mit den

Ergebnissen der GEICAM 9805 Studie, die ebenfalls keinen Unterschied zwischen dem Taxan-freien und dem Taxan-haltigen Studienarm finden konnte. [164] In Bezug auf den Vergleich simultaner Taxan-freier mit Taxan-haltiger Chemotherapie stehen die hier vorgelegten Daten im Widerspruch zu denen der BCIRG 001 Studie (FAC vs. TAC) und des Oncology research trial (AC vs. TC), bei denen ein eindeutiger Nachteil in Bezug auf emetogenes Potential für die Taxan-freien Arme aufgezeigt wurde. [162, 169] Ebenfalls unterschiedlich sind die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie in Bezug auf den Vergleich einer simultanen Taxan-freien mit einer sequentiellen Taxan-haltigen Chemotherapie im Rahmen der PACS 01 Studie (FEC vs. FEC-DOC), bei der das emetogene Potential im simultanen Taxan-freien Arm höher war. [219] In unseren Daten zeigte sich ein gegenteiliger Trend (s. Abbildung 8, S. 62).

Mit der Anwendung von Zytostatika ist meist die Erwartung verbunden, dass ein negativer Effekt auf das blutbildende System eintritt. Dies ist darin begründet, dass eine antitumorale Substanz – dem Wortsinn entsprechend – antiproliferativ mit zumindest Zellarrest, wenn nicht sogar deletär auf sich teilende Zellen wirken soll. Tumoren weisen oft eine hohe Zellteilungsrate auf, weshalb sie für den Einfluss von Zytostatika besonders empfänglich sind. Diese Vulnerabilität wird genutzt, um das Wachstum von Tumorzellen zu hemmen bzw. diese abzutöten. Dieses onkologische Wirkprinzip wird auch durch die beim Mammakarzinom eingesetzten Chemotherapeutika intendiert. Die zytostatische oder zytotoxische Wirkung ist größer, wenn die Proliferationsrate der betroffenen Zellen hoch ist. Eine solche hohe Proliferationsrate liegt im blutbildenden System physiologisch vor. Dementsprechend ist eine Leukopenie als Nebenwirkung beim Einsatz von zytostatischen Substanzen zu erwarten. Anders als beim Eintreten einer Anämie oder Thrombozytopenie, die bei den beim Mammakarzinom eingesetzten Regimen weniger häufig vorkommt, ist insbesondere unter Therapie mit Taxanen eine Leukopenie der häufigste Grund für einen Therapieabbruch. [189, 194, 195] Fieber als Nebenwirkung einer zytostatischen Therapie wird in der Literatur ebenfalls vor allem unter der Behandlung mit Taxanen beschrieben. [165] Die Kombination aus Fieber und Neutropenie wird als febrile Neutropenie bezeichnet. Es ist unter Taxanen, insbesondere unter Docetaxel, eine häufige und schwerwiegende Nebenwirkung, die zum Therapieabbruch führen kann. In fast

allen bei Einsatz von Taxanen durchgeführten Studien trat eine FNP unter diesen häufiger auf als in Taxan-freien Regimen. Sie führte insgesamt jedoch nur selten zum Therapieabbruch. [162, 163, 166, 169, 219]

Patientinnen unseres Kollektivs erhielten bei simultaner Taxan-haltiger Therapie immer eine Primärprophylaxe mit einem G-CSF und in Taxan-freien bzw. sequentiellen Taxan-haltigen Regimen eine Sekundärprophylaxe. Unter Beachtung dieses internen Standards trat Fieber in unserem Kollektiv über die drei Gruppen insgesamt in 23,9% auf, und es zeigte sich kein statistisch relevanter Unterschied (p=0,167, s. 3.8.2, S. 62). Allerdings findet sich Fieber dennoch häufiger in der sequentiellen Taxan-haltigen Gruppe (s. Tabelle 14 und Abbildung 9, S. 63). Fieber als Zeichen einer FNP wurde bei 13 Patientinnen (5,55%) erfasst. Es trat am häufigsten in Gruppe 3 auf, wobei der Unterschied des Auftretens zwischen Gruppe 1 (2,38%) und Gruppe 3 (10%) signifikant zuungunsten von Gruppe 3 war (p=0,041, s. Tabelle 15 und Abbildung 10, S. 64). Die beiden Taxan-haltigen Gruppen unseres Kollektivs unterschieden sich bezüglich des Auftretens einer FNP nicht signifikant, wenngleich ein Trend zu mehr FNP in der sequentiellen Gruppe bestand (s. Abbildung 10, S. 64). Die isolierte Betrachtung der Leukopenieraten unseres Kollektivs weist einen Trend zum häufigeren Auftreten einer Leukopenie im sequentiellen Arm im Vergleich zum simultanen Taxan-haltigen Arm auf (p=0,074, s. Tabelle 17, S. 66, s. Abbildung 11, S. 66) Die konsequente primärprophylaktische Gabe von G-CSF im simultanen Taxan-haltigen Regime könnte in unserem Kollektiv diesen Unterschied erklären. Bei der Betrachtung der Schweregrade zeigen sich signifikant höhere Schweregrade der NCI Scorewerte in Gruppe 2 und Gruppe 3 im Vergleich zu Gruppe 1 (p=0,015) und im Vergleich von Gruppe 2 mit Gruppe 3 (p=0,007, s. 3.8.3, S. 65). Ein durch Leukopenie begründeter Therapieabbruch war in unserem Kollektiv nicht erforderlich. Zu einer Dosisreduktion kam es bei einer Patientin wegen einer febrilen Neutropenie. Diese Patientin erhielt ein Taxan-haltiges sequentielles Regime.

Shao et al. kommen in ihrer Metaanalyse zu einem gegenteiligen Ergebnis, dass nämlich eine sequentiell Taxan-haltige Chemotherapie im Vergleich zu allen anderen in der Metaanalyse untersuchten Regimen mit einer geringeren FNP Rate einhergeht, wobei über den Gebrauch von G-CSF hier nicht eindeutig berichtet

wird. [217] Da in den Studien des Untersuchungszeitraumes (s.o.) die Primärprophylaxe im Einsatz von TAC noch kein Standard war, sind die Ergebnisse unserer Studie nicht vollständig mit diesen vergleichbar.

In der BCIRG 001 Studie traten im Taxan-haltigen Arm unter Einsatz von Docetaxel (6x $T_{75}A_{50}C_{500}$ q3w, Taxan-haltig, simultan vs. 6x $F_{500}A_{50}C_{500}$ q3w, Taxan-frei, simultan) häufiger eine Grad 3/4 Neutropenie (65,5 vs. 49,3%, p<0,001) und eine FNP (24,7 vs. 2,5, p<0,001) auf. [162] Das Studienprotokoll dieser Studie erlaubte für beide Arme die Sekundärprophylaxe mit G-CSF, im TAC Arm war sie sogar vorgeschrieben. Die Autoren des US Oncology Research Trial 9735 (4x$T_{75}C_{600}$ q3w, Taxan-haltig, simultan vs. 4x $A_{60}C_{600}$ q3w, Taxan-frei, simultan) kommen zu einem ähnlichen Ergebnis und berichten zusammenfassend, dass Neutropenie und FNP seltener im AC, als im TC Arm auftraten (2,5 vs. 5%, p=0,07). Diese Ergebnisse decken sich mit den unsrigen, wobei erwähnt werden muss, dass das Protokoll des US Oncology Research Trial 9735 weder eine prophylaktische Antibiose beinhaltete noch G-CSF routinemäßig eingesetzt wurde. [169] In unserem Kollektiv war dies jedoch – wie bereits erwähnt – der Standard. Im TC Arm des US Oncology Research Trial 9735 verstarb eine Patientin unter Therapie mit Sepsis und Neutropenie, unter AC verstarb keine Patientin. [169] In beiden Studien steht damit der onkologische Nutzen einer potentiell lebensbedrohlichen Toxizität in den Taxan-haltigen Armen gegenüber.

Eine Primärprophylaxe mit G-CSF war in der PACS 01 Studie (6x $F_{500}E_{100}C_{500}$ q3w, Taxan-frei, simultan vs. 3x $F_{500}E_{100}C_{500}$-3x DOC_{100} q3w, Taxan-haltig, sequentiell) ebenfalls nicht vorgesehen. Patientinnen, die eine Leukopenie oder eine FNP entwickelten, sollten G-CSF als Sekundärprophylaxe und dann für alle weiteren Zyklen erhalten. Im sequentiellen FEC-DOC Arm sollte diese aber ab dem 4. Zyklus ausgesetzt werden, da dann der Substanzwechsel auf das Taxan stattfand und eine Änderung im Toxizitätsspektrum erwartet wurde. [219] Eine Neutropenie Grad 3/4 trat im FEC Arm häufiger auf (Zyklus 4-6: 20,2 vs. 10,9%, p<0,001), wohingegen eine FNP im FEC-DOC Arm häufiger war (Zyklus 4-6: 3,7 vs. 7,4%, p=0,005). Der Verbrauch von G-CSF war im FEC Arm insgesamt höher (Zyklus 5+6 24,8 vs. 9,5%, p<0,001). Es entstand das Erfordernis der vermehrten hämatologischen Unterstützung durch G-CSF. [219] Diese Beobachtung deckt sich nur teilweise mit unseren Ergebnissen, da in unserem Kollektiv sowohl eine

Leukopenie als auch eine FNP häufiger im sequentiellen Arm auftraten. Offensichtlich ist der sequentielle Wechsel von Taxan-frei auf das Taxan mit einer signifikant erhöhten Toxizität verbunden gewesen, die zu einem Abfall der Leukozyten führte.

Auch in der BCIRG 005 Studie war zwar im simultanen Arm der Verbrauch an G-CSF im Vergleich zum sequentiellen Arm höher. [193] Grad 3/4 Neutropenien traten in beiden Armen gleich häufig auf, eine FNP jedoch signifikant häufiger im simultanen TAC Arm (7,7 vs. 17,4%, $p<0,0001$). Auch neutropenische Infektionen waren im TAC Arm häufiger, der Unterschied war aber nicht signifikant (8,5 vs. 9,7%, $p=0,25$). [193] Die Ergebnisse könnten durch die kumulative Dosis der simultan verabreichten Zytostatika erklärt werden. Im Studienprotokoll war für den simultanen Arm eine primäre Antibiotikaprophylaxe vorgesehen, eine Primärprophylaxe mit G-CSF war erlaubt und ab dem Auftreten einer FNP oder einer Infektion fest vorgesehen. Tatsächlich wurde eine Primärprophylaxe mit G-CSF im TAC Arm ab dem 1. Zyklus bei 17% der Patientinnen gegeben. Die dennoch signifikant höhere FNP Rate in diesem Arm ist somit nicht erklärbar, insbesondere da G-CSF grundsätzlich häufiger im TAC Arm gegeben wurden (28 vs. 44% der Patientinnen und in 15 vs. 33% der Zyklen) und in diesem Arm auch häufiger eine Antibiose zur Anwendung kam (24 vs. 96%). Diese Ergebnisse der BCIRG 005 Studie stehen im scheinbaren Wiederspruch zu den zuvor zitierten Studien und ihren Ergebnissen. Zu beachten ist aber, dass es sich hier um zwei Taxan-haltige Regime (4x $A_{60}C_{600}$ q3w-4x DOC_{100} q3w, Taxan-haltig, sequentiell versus 6x $T_{75}A_{50}C_{500}$ q3w, Taxan-haltig, simultan) handelt, wohingegen im US Oncology Research Trial 9735 und in der PACS 01 Studie jeweils ein Taxan-freies vs. ein Taxan-haltiges Regime (beide simultan resp. simultan vs. sequentiell) verglichen wurden. Damit können diese Ergebnisse nicht gegenübergestellt werden. Dies ist aber mit unserem Kollektiv möglich, wobei wir zu einem abweichenden Ergebnis kommen. Wie oben erwähnt, fand sich ein Trend zu einer höheren Leukopenierate und FNP im sequentiellen Arm (s. Abbildung 10, S. 64; Abbildung 11, Tabelle 17, S. 66). Die konsequente primärprophylaktische Gabe von G-CSF im simultanen Taxan-haltigen Regime könnte in unserem Kollektiv diesen Unterschied erklären.

Besonders zu erwähnen ist außerdem, dass es in der BCIRG 005 Studie zu einem Todesfall aufgrund von Sepsis mit konsekutiver Herzinsuffizienz im TAC Arm kam. [193] Im AC-DOC Arm dieser Studie traten signifikant mehr Infektionen bei unbekannter Neutrophilenzahl auf (11,1 vs. 6,9%, p>0,0001). Das könnte dadurch erklärt werden, dass es sich wohl um geringgradige Infektionen gehandelt haben könnte, die die Patientinnen selbst behandelt haben, und die bei der nächsten Visite zwar angesprochen, aber dann nicht weiterverfolgt wurden. Höhergradige Infektionen wären wohl im Rahmen der Studie weiter diagnostiziert und entsprechend behandelt worden. Der Publikation zur Studie ist diesbezüglich nichts zu entnehmen, weshalb diese Annahmen spekulativ sind.

Vriens et al. untersuchten in einer kleinen Studie der Breast Cancer Trialists' Group of the Netherlands (BOOG) mit 201 Patientinnen in einem neoadjuvanten Setting 4x $A_{60}C_{600}$ q3w-4x DOC_{100} q3w, Taxan-haltig, sequentiell vs. 6x $T_{75}A_{50}C_{500}$ q3w, Taxan-haltig, simultan, was dem adjuvanten Schema der BCIRG 005 Studie entspricht [193, 224] Der primäre Endpunkt der Studie war die pathologische Komplettremissionsrate (pCR = ypT0), die sich im Ergebnis nicht unterschied. Interessant ist die Schlussfolgerung der Autoren in Bezug auf die unterschiedlichen Toxizitätsprofile der beiden Arme. Im AC-DOC Arm wurde G-CSF nicht primärprophylaktisch eingesetzt, wie es auch in den anderen zitierten Studien der Fall war. In diesem Arm kam es zu einer deutlich höheren FNP Rate als in dem TAC Arm, wo eine Primärprophylaxe mit G-CSF üblich war (23 vs. 9%). [224] Bei einer Patientin in unserem Kollektiv kam es trotz G-CSF zu einer FNP und Dosisreduktion im sequentiellen Taxan-haltigen Arm. Vriens et al. schlussfolgerten in ihrer Publikation, dass das unterschiedliche Toxizitätsprofil teilweise durch den unterschiedlichen Gebrauch einer G-CSF Prophylaxe erklärbar sei. [224] Möglicherweise ist dies auch in unserem Fall so gewesen, wo erst eine sekundäre G-CSF Gabe erfolgte.

Die Daten der GEICAM 9805 Studie (6x $F_{500}A_{50}C_{500}$ q3w, Taxan-frei, simultan vs. 6x $T_{75}A_{50}C_{500}$ q3w, Taxan-haltig, simultan) bieten durch die Einführung einer Primärprophylaxe mit G-CSF nach Amendment eine tatsächliche Vergleichsmöglichkeit, da die Daten entsprechend vor und nach dem Amendment aufbereitet publiziert wurden. [165] Eine Primärprophylaxe mit G-CSF war zunächst nicht zugelassen. [164, 165] Das änderte sich erst als bemerkt wurde,

dass FNP Fälle im TAC Arm sehr häufig auftraten. Bei 237 eingeschlossenen Patientinnen (FAC 121 vs. TAC 116) fiel eine FNP Rate von 25% im TAC Arm auf, und es kam zu einem Amendment zum Studienprotokoll mit Anweisung zur Durchführung einer Primärprophylaxe mit G-CSF in allen weiteren Therapiezyklen. Daraufhin sank sowohl in der per protocol Auswertung als auch in der Auswertung nach NCI-CTC Version 1.0 die FNP Rate als die im TAC Arm bis dahin häufigste Toxizität signifikant ab (p=0,0001) (FAC vs. TAC FNP vor/nach Amendment): 3,1 vs. 27,2/7,5%, p<0.0001). [165] Unsere Daten decken sich allerdings nicht mit diesen, da sich zwischen Gruppe 1 und 2 unserer Population, die dem Kollektiv der GEICAM 9805 Studie entsprechen, kein signifikanter Unterschied zeigt (s. 3.8.2, Abbildung 10, S. 64)

Eine antibiotische Primärprophylaxe ab dem ersten Therapiezyklus war bereits im ursprünglichen Protokoll für alle Studienteilnehmerinnen im TAC Arm enthalten. Ein Toxizitäts-bedingter Therapieabbruch erfolgte dennoch deutlich häufiger im Taxan-haltigen Studienarm (4,7 vs. 0,8%). Die Patientinnen beider Arme erhielten nach Auftreten einer FNP oder Infektion protokollgerecht seit Anfang der Studie für alle weiteren Therapiezyklen eine Prophylaxe mit G-CSF. Todesfälle traten unter Therapie in dieser Studie nicht auf. Interessant ist die Beobachtung, dass die Rate an Fieber ohne Nachweis einer Infektion Grad 1/2 im TAC Arm signifikant höher war (4,4 vs. 18,2%, p<0,001). Eine Erklärung hierfür findet sich allerdings nicht, und ein Fieber Grad 3/4 ohne Infektion war nicht aufgetreten. [164]

Infektionen sind auch in der BCIRG 001 Studie (6x $F_{500}A_{50}C_{500}$ q3w, Taxan-frei, simultan vs. 6x $T_{75}A_{50}C_{500}$ q3w, Taxan-haltig, simultan) häufig aufgetreten: Infektionen über alle Grade 36,3 vs. 39,4%, p=0,22, davon Infektionen Grad 3/4 2,2 vs. 3,9%, p=0,05. Todesfälle aufgrund einer Infektion traten nicht auf. [162] Auch im US Oncology Research Trial 9735 (4x $A_{60}C_{600}$ q3w, Taxan-frei, simultan vs. 4x $T_{75}C_{600}$ q3w, Taxan-haltig, simultan) sind die Infektionshäufigkeiten zwischen den beiden Armen gleich verteilt [169] wie auch in der PACS 01 Studie (6x $F_{500}E_{100}C_{500}$ q3w, Taxan-frei, simultan vs. 3x $F_{500}E_{100}C_{500}$ q3w-3x DOC_{100} q3w, Taxan-haltig, sequentiell), wo nur die Rate der Grad 3/4 Infektionen angegeben wird (1,6 vs. 1,6%, p=0,99) [219].

Ein ähnliches Bild findet sich in der GEICAM 9805 Studie (6x $F_{500}A_{50}C_{500}$ q3w, Taxan-frei, simultan vs. 6x $T_{75}A_{50}C_{500}$ q3w, Taxan-haltig, simultan), wo Infektionen

zwischen den Gruppen gleich verteilt auftraten (über alle Grade 24,7 vs. 26,9%, p=0,41, Grad 3/4 1,2 vs. 1,7%, p=0,46). [164] In dieser Studie ist von besonderem Interesse die Veränderung der Häufigkeit von Infektionen über alle Grade vor und nach Einführung einer Primärprophylaxe mit G-CSF im TAC Arm, die sich signifikant unterscheidet (31,6 vs. 21,7%, p=0,0291). [165]
Im Kollektiv unserer Studie konnten wir ebenfalls keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens (28,2% insgesamt, p=0,136), des Schweregrades (p=0,651) oder der Interventionsbedürftigkeit (p=0,705) von Infektionen zwischen den drei Gruppen feststellen (s. 3.8.4, S. 68), womit sich unsere Daten in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der hier aufgeführten Studien befinden. In dem hier untersuchten Kollektiv trat kein infektionsbedingter Todesfall ein (s. 3.8.4, S. 68).

Mit einer Leukopenie vergesellschaftet, aber auch ohne eine solche, kann es unter einer zytotoxischen Therapie zum Auftreten von Mukositis und oropharyngealer Pilzinfektion kommen. Insbesondere die Behandlung mit Taxanen ist häufig mit einer Mukositis und weiteren lokalen Auswirkungen wie der oropharyngealen Pilzinfektion assoziiert. Die Schwere der Mukositis als Nebenwirkung der Chemotherapie scheint abhängig von der Dosierung der Zytostatika zu sein. [225] In den relevanten Studien zu den hier untersuchten Chemotherapieregimen des Erhebungszeitraumes wird die lokale Mukositis als Stomatitis behandelt. Als weiteres Surrogat einer Schleimhautschädigung unter zytotoxischer Therapie wird oft auch das Auftreten von Diarrhoe berichtet. So wird in der Publikation zur BCRIG 001 Studie (FAC vs. TAC) über ein signifikant häufigeres Auftreten eines Schleimhautschadens im Sinne einer Stomatitis über alle Grade und Grad 3/4 im Taxan-haltigen Regime berichtet (52,9 vs. 69,4%, p<0,001 resp. 2,0 vs. 7,1%, p<0,001); gleiches gilt für die Diarrhoe (27,9 vs. 35,2%, p=0,002 resp. 1,8 vs. 3,8%, p=0,02). [162] Eine ähnliche, wenn auch auf die Mukositis bezogen diesmal nicht signifikante Beobachtung wird im Rahmen der GEICAM 9805 Studie (FAC vs. TAC) gemacht: Stomatitis alle Grade 51,1 vs. 54,9%, p=0,21, Grad 3/4 3,7 vs. 4,5%, p=0,49. Eine Diarrhoe trat signifikant häufiger im TAC Arm auf: alle Grade 13,5 vs. 27,6%, p<0,001, Grad 3/4 0,8 vs. 3,6%, p=0,002. [164] In der ersten Publikation zur GEICAM 9805 Studie von 2006 wurde besonders die Toxizität vor und nach Einführung der Primärprophylaxe mit G-CSF im TAC Arm betrachtet.

Hier fällt ein signifikanter Einfluss auf die Toxizität durch dieses Vorgehen auf, indem die Stomatitisrate durch G-CSF gesenkt wird (TAC 35,1 vs. 23,2%, p=0,0101, FAC 24,5%). Dies korreliert gut mit der gleichzeitigen Verbesserung der Neutropenierate. Auch die Diarroherate wird positiv beeinflusst (TAC 21,1 vs. 14,7%, n.s.), wobei hier eher ein signifikanter Unterschied zugunsten des FAC Armes auffällt (5,2%, p<0,0001). [165] Bei dem ebenfalls simultan angelegten US Oncology Research Trial 9735 (AC vs. TC) wird von einer Gleichverteilung der Stomatitis in beiden Gruppen berichtet, genaue Angaben sind der Publikation nicht zu entnehmen. [169] Auch bei der PACS 01 Studie (FEC vs. FEC-DOC) findet sich eine Steigerung der Toxizität durch das Taxan, wo über ein signifikant häufigeres Auftreten einer Grad 3/4 Stomatitis in Zyklus 4-6 nach dem Substanzwechsel berichtet wird (2,3 vs. 4,0%, p=0,03). [219] In Entsprechung zu den Daten des US Oncology Research Trial 9735 berichtet auch die BCIRG 005 Studie (AC-DOC vs. TAC) über eine Gleichverteilung des Auftretens einer Grad 3/4 Stomatitis resp. Diarrhoe zwischen den Regimen (2,9 vs. 2,6%, p=0,59 resp. 3,1 vs. 2,9%, p=0,75) [193] Eine oropharyngeale Pilzinfektion wird in keiner Studie dezidiert beschrieben.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie entsprechen nur teilweise unseren Erwartungen, dass es unter Taxanen häufiger zum Auftreten einer Mukositis und ggf. oropharyngealer Pilzinfektion kommt. Wir gingen auf der Basis der allgemeinen Datenlage davon aus, dass bei den Taxan-freien Regimen eine geringere diesbezügliche Nebenwirkungsrate zu erwarten ist. In dieser Arbeit trat eine oropharyngeale Pilzinfektion jedoch am seltensten in der Gruppe der simultanen Taxan-haltigen Therapie auf (s. Tabelle 23, S. 72 Tabelle 24, S. 73). Dies steht in Bezug zu dem Vergleich der simultanen Gruppen 1 und 2 im Widerspruch zu den Ergebnissen der BCIRG 001 Studie, wo eine Mukositis signifikant häufiger im Taxan-haltigen Arm auftrat. [162] Unsere Daten decken sich auch nicht mit denen des US Oncology Research Trial 9735, der keinen Unterschied im Auftreten einer Mukositis zwischen simultanem Taxan-freiem und Taxan-haltigem Arm zeigte. [168, 169] Am häufigsten wurde eine Mukositis in der hier vorliegenden Arbeit bei Patientinnen beobachtet, die eine Therapie mit einem sequentiellen Taxan-haltigen Regime erhielten. Durch die höhere Gesamtdosierung der Zytostatika in den sequentiellen Taxan-haltigen Regimes

und die dadurch resultierende höhere kumulative Toxizität entspricht ein vermehrtes Auftreten der Mukositis unseren Erwartungen. Allerdings zeigten sich auch hier im Rahmen der BCIRG 005 Studie andere Ergebnisse. Bei der Gegenüberstellung der simultanen versus der sequentiellen Gabe von Docetaxel zeigte sich in der BCIRG 005 Studie kein Unterschied im Auftreten einer Mukositis. [193] Weiterhin trat eine Mukositis in der hier vorgelegten Studie in Gruppe 3 (Taxan-haltige sequentielle Regime) früher auf als in den beiden anderen Gruppen. Dies bestätigt wiederum die Erwartung, dass bei den Taxan-haltigen sequentiellen Regimen aufgrund der höheren kumulativen Toxizität vermehrt Nebenwirkungen auftreten. In der PACS 01 Studie trat eine Mukositis im FEC-DOC Arm im Vergleich zum FEC Arm zwar häufiger auf, aber erst nach dem vierten Zyklus der Therapie, d.h. nach der ersten Gabe von Docetaxel. [219] Allerdings ist zu beachten, dass die Patientinnen der PACS 01 Studie nur sechs Zyklen erhielten, wohingegen ein Teil unseres Kollektivs mit acht Zyklen behandelt wurde. Dennoch ist auch ein Teil unserer sequentiell behandelten Patientinnen nach dem PACS 01 Schema behandelt worden. In den hier genannten publizierten Studien ist das Auftreten einer Mukositis mit der Gabe von Docetaxel assoziiert. In unserem Kollektiv können wir diese Beobachtung so nicht machen. Obgleich ein vermehrtes Auftreten einer Mukositis in der Gruppe der Taxan-haltigen sequentiellen Regime vorliegt, gehen wir eher davon aus, dass sich dies auf eine höhere kumulative Toxizität der Substanzen als auf die Gabe von Docetaxel selbst zurückführen lässt.

Die Anwendung von Zytostatika hat nicht nur einen Effekt auf den Tumor, sondern auch auf das sie empfangende Individuum. Ziel der Anwendung ist die Verbesserung der onkologischen Situation, im besten Fall die Beseitigung einer Tumorerkrankung für immer und damit der Verbesserung der Lebensumstände der zum Zeitpunkt der Applikation erkrankten Person. Durch die negativen systemischen Effekte kommt es zunächst zu einer Verschlechterung des Befindens, die mit dem Fortschreiten der Therapiezyklen zunehmen kann und in der Regel auch zunimmt. Nicht alle Therapierten machen diese Erfahrung und die Ausprägung der Effekte einer Chemotherapie sind durchaus interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Das Befinden einer Person ist oft von einzelnen Nebenwirkungen oder deren Summe abhängig. Dieses Befinden wird mit dem

Begriff ‚Allgemeinzustand' (AZ) zusammengefasst. Meist kommt es also unter Chemotherapie zu dessen Verschlechterung, die in Studien als solche allerdings häufig nicht beschrieben wird. Mehrere Nebenwirkungen können zusammen die Verschlechterung des Allgemeinzustandes beschreiben, der sich als Surrogat manifestiert. Im Folgenden werden die in den publizierten Studien aufgefundenen Surrogatparameter für den Allgemeinzustand genannt. Für unsere eigene Population haben wir Kriterien der NCI-CTCAE Klassifikation zur Beschreibung und besseren Vergleichbarkeit des Allgemeinzustandes herangezogen. [213]
In der Publikation zur BCIRG 001 Studie (FAC vs. TAC) wird als unmittelbarste Entsprechung für einen schlechten Allgemeinzustand die Asthenie angeführt. Diese ist im Taxan-haltigen Arm signifikant schlechter (über alle Grade 71,2 vs. 80,8%, $p<0,001$ und Grad 3/4 5,6 vs. 11,2%, $p<0,001$). Folgende weitere Parameter könnten aber auch in den AZ subsummiert werden, obgleich sie jeweils eine eigene Entsprechung in der NCI-CTCAE haben: periphere Ödeme (12,6 vs. 33,7%, $p<0,001$), Anorexie (alle Grade 17,7 vs. 21,6%, $p=0,05$), Nagelveränderungen (alle Grade 14,4 vs. 18,5%, $p=0,03$). Ihnen ist gemein, dass sie einen relevanten Einfluss auf den AZ haben und im Taxan-haltigen Arm signifikant schlechter ausfallen. Eine Besonderheit der Studie ist, dass die Lebensqualität mittels Fragebögen erfasst wurde (EORTC QLQ-C30, Version 2.0 und QLQ-BR23, Version 1.0). Es zeigte sich eine bessere Lebensqualität am Ende der Behandlung für die FAC Gruppe (Score 69 vs. 62; Scala 0-100, höherer Scorewert = bessere Lebensqualität), wobei sich die beiden Gruppen im Follow-up wieder nivellierten. [162] Die Daten der GEICAM 9805 Studie (FAC vs. TAC) unterstützen diese Ergebnisse. Hier sei direkt auf die erste der beiden relevanten Publikationen zur Studie eingegangen, da sich diese in besonderem Maße mit den Nebenwirkungen der Therapie befasst, insbesondere mit dem Einfluss des Amendments zur Primärprophylaxe mit G-CSF, das einen sichtbaren Einfluss auf den Allgemeinzustand im TAC Arm hatte. [165] Im Folgenden sind die Daten für TAC vor vs. nach Amendment vs. FAC aufgeführt. In dieser Publikation wird der Begriff der ‚Asthenie' ebenfalls angewendet, alle weiteren Parameter können wiederum als Surrogatparameter für den AZ verstanden werden. Die Parameter Asthenie (64,0 vs. 48,1% ($p=0,0025$) vs. 33,3%), Anorexie (11,4 vs. 3,6% ($p=0,001$) vs. 2,9%), Nagelveränderungen (7,9 vs. 1,4% ($p=0,0012$) vs. 1,3%)

weisen eine signifikante Verbesserung nach Amendment auf, der Vergleich TAC vs. FAC ist in allen drei Parametern nach Amendment nicht signifikant unterschiedlich. Die Primärprophylaxe hatte offensichtlich bei den Parametern Ödeme (4,4 vs. 3,1% (n.s.) vs. 0,6% (TAC vs. FAC: p=0,0027)) und Schmerz (7,0 vs. 6,0% (n.s.) vs. 2,5% (TAC vs. FAC: p=0,00067)) keinen Einfluss, jedoch fallen die Ergebnisse im Vergleich besser für die Patientinnen des FAC Armes aus. [165] Die spätere Publikation der GEICAM 9805 Studie geht nicht direkt auf den AZ ein und nennt auch kein entsprechendes Item, wie z.B. ‚Asthenie'. Betrachtet man aber als Surrogatparameter die folgenden (TAC vs. FAC): Schmerz alle Grade 22,2 vs. 15,4%, p=0,005), Nagelveränderungen (alle Grade 19,2 vs. 14,8%, p=0,06) und Ödeme (alle Grade 19,0 vs. 3,9%, p<0,001), so zeigt sich auch hier ein signifikant schlechteres Ergebnis für den Taxan-haltigen Arm. [164] Nur kurz wird im US Oncology Research Trial 9735 (AC vs. TC) das Thema AZ behandelt. Asthenie wird als in beiden Gruppen gleich häufig und Ödeme über alle Grade häufiger im TC Arm (p<0,01) beschrieben. [169] Auch in der PACS 01 Studie (FEC vs. FEC-DOC) kommt der Begriff ‚Asthenie' nicht vor. In den als Surrogat heranziehbaren Parametern fallen die Unterschiede zwischen den beiden Armen signifikant zuungunsten des Taxan-haltigen Regimes aus, wobei nur Toxizitäten der Grade 3 und 4 und für Zyklus 4-6 angegeben werden: Ödeme moderat bis schwer (0,3 vs. 4,8%, p<0,001), Nagelveränderungen moderat bis schwer (1,0 vs. 10,3%, p<0,001). Die beiden Regime unterscheiden sich erst ab Zyklus vier, weshalb die verkürzte Darstellung in der Publikation legitim erscheint. [219] Interessanterweise wird der Begriff ‚Fatigue' in der BCIRG 005 Studie (AC-DOC vs. TAC) verwandt, eine ‚Asthenie' wird aber nicht erwähnt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Regimen bzgl. einer Fatigue Grad 3/4 findet sich aber nicht (6,3 vs. 5,1, p=0,1). Im Gegensatz hierzu finden sich in den folgenden Grad 3/4 Toxizitäten möglicher Surrogatparameter aber signifikante Unterschiede zuungunsten des sequentiellen Regimes: Ödeme (1,5 vs. 0,6%, p=0,01), Nagelveränderungen (44,5 vs. 22,1%, p<0,001) und das Hand-Fuß-Syndrom (1,8 vs. 0%, p>0,0001), das in keiner weiteren Studie berichtet wird. [193] Insgesamt scheinen die Taxan-haltigen Schemata, insbesondere die sequentiellen mit einer Verschlechterung des AZ vergesellschaftet zu sein. Auch in der hier vorliegenden Arbeit war eine Verschlechterung des Allgemeinzustands

mit Taxan-haltigen Regimen assoziiert (s. 3.8.6, S. 73). In der Gruppe der sequentiellen Taxan-haltigen Regime trat eine AZ-Verschlechterung signifikant häufiger auf als in der Gruppe der simultanen Taxan-haltigen und der Taxan-freien Regime. Diese Beobachtungen stimmen mit der publizierten Datenlage überein. Bezüglich des Schweregrades der Verschlechterung des AZ ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. In insgesamt vier Fällen hatte die Verschlechterung des AZ Auswirkungen auf die zytostatische Therapie. Bei zwei Patientinnen der Gruppe 3 musste nach der ersten Gabe von Docetaxel im Rahmen von 3x $F_{500}E_{100}C_{600}$-3x $Docetaxel_{100}$ q3w wieder auf FEC gewechselt werden. Zwei Patientinnen der Gruppe 2 konnten die Chemotherapie aufgrund einer ausgeprägten Verschlechterung des AZ nach vier Zyklen nicht fortsetzen. Besonders Patientinnen mit vorbestehenden Erkrankungen oder einem schlechten Leistungsstatus waren in unserem Kollektiv gefährdet, Nebenwirkungen unter Docetaxel zu erfahren. Alle Patientinnen unseres Kollektivs, die durch die AZ-Verschlechterung so stark eingeschränkt waren, dass es zu einem Abbruch der Therapie mit Docetaxel kam, hatten neben dem Mammakarzinom mindestens eine weitere Grunderkrankung und waren zum Diagnosezeitpunkt älter als 65 Jahre. Die beiden Patientinnen, bei denen die Therapie von DOC auf FEC umgestellt wurde, hatten zusätzlich eine ausgeprägte Leukopenie NCI-CTCAE Grad 4.

Das Auftreten einer Kardiotoxizität ist besonders bei der Therapie mit Anthrazyklinen eine relevante Nebenwirkung, die streng überwacht werden muss. Insbesondere bei der Therapiekombination von Anthrazyklinen mit Paclitaxel sind kardiotoxische Nebenwirkungen aufgrund von pharmakokinetischen Interaktionen zu erwarten. Die beiden Substanzen werden daher bevorzugt sequentiell eingesetzt. [183, 226-228] Die simultane Gabe von Docetaxel und Anthrazyklinen scheint dagegen nicht zu vermehrten kardialen Nebenwirkungen zu führen, weshalb sie im klinischen Alltag routinemäßig durchgeführt wird. [183, 229] In unserem Kollektiv wurde Paclitaxel nicht als adjuvantes Chemotherapeutikum eingesetzt. Inzwischen wird Paclitaxel routinemäßig in Adjuvanz und Neoadjuvanz, jedoch sequentiell verwendet.
Die Daten der relevanten Studien des Untersuchungszeitraumes weisen auf eine insgesamt geringe Kardiotoxizität der verwendeten Taxan-freien und Taxan-haltigen Regime hin. Dies zeigt sich auch in der BCIRG 001 Studie (FAC vs.

TAC), wo eine milde bis schwere kongestive Herzinsuffizienz über alle Grade selten auftrat (0,7 vs. 1,6%, p=0,09). [162] In der GEICAM 9805 Studie (FAC vs. TAC) trat im TAC Arm bei drei Patientinnen eine Grad 3/4 Kardiotoxizität mit Arrhythmie auf. Bei einer von diesen musste die Therapie abgebrochen werden. Im Follow-up hatte je eine Patientin aus jedem Arm eine Grad 3 Kardiotoxizität (kongestive Herzinsuffizienz). [164] Der US Oncology Research Trial 9735 (AC vs. TC) ist bezüglich der Frage nach dem Auftreten einer Kardiotoxizität interessant, denn die Autoren stellen a priori fest, dass grundsätzlich eine Kardiotoxizität für AC besteht, TC sei nicht kardiotoxisch. Dann wird dezidiert auf den Vergleich der Herzfunktion zwischen den Armen im Studienprotokoll verzichtet. Tatsächlich wird in der Publikation nur folgendes berichtet: im TC Arm kein therapiebedingter Herztod, im AC Arm eine Tote bei kongestiver Herzinsuffizienz und vier Tote wegen Herzinfarkt (ohne Hinweis, ob eine Therapieassoziation vorlag). Zudem wird für den TC Arm von zwei Toten wegen Herzinfarkt berichtet. [169] Auch in der PACS 01 Studie (FEC vs. FEC-DOC) ist Kardiotoxizität selten, aber es bestehen Unterschiede zwischen den Studienarmen zuungunsten des Taxan-freien Armes: jedes Ereignis 1,3 vs. 0,4%, p=0,03, LVEF Abfall >20% 7,0 vs. 6,5%, p=0,63, in einem Jahr 10,0 vs. 7,8%, p=0,09. [219] Auch in der BCIRG 005 Studie (AC-DOC vs. TAC) kommt es nur in einem geringen Maße zum Auftreten von Kardiotoxizität: Grad 3/4 kongestive Herzinsuffizienz (0,4 vs. 0,1%, p=0,06). Es treten insgesamt fünf als therapiebedingt eingestufte Todesfälle unter Chemotherapie auf: zwei im sequentiellen Arm (1x kongestive Herzinsuffizienz) vs. drei im simultanen Arm (1x wegen Sepsis, 1x wegen Mammakarzinom). [193] Insgesamt sind Fälle von Kardiotoxizität demnach selten und über alle Schemata annähernd gleich verteilt.

Auch in unserem Kollektiv zeigen sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede, weder im Auftreten noch im Schweregrad der Kardiotoxizität (s. 3.8.7, S. 76). In folgenden Fällen hatte die Kardiotoxizität Auswirkungen auf das Management der zytostatischen Therapie: Bei zwei Patientinnen musste die Chemotherapie aufgrund der Kardiotoxizität abgebrochen werden. Eine Patientin erhielt ein sequentielles und eine Patientin ein simultanes Taxan-haltiges Regime. Beide Patientinnen hatten als Komorbiditäten einen Hypertonus und waren adipös. Die Patientinnen waren 64 und 68 Jahre und damit annähernd gleich alt. Bei beiden Patientinnen trat die Kardiotoxizität bereits nach dem ersten Zyklus der

Chemotherapie auf. In einem Fall aus der Gruppe der Taxan-freien Regime musste die Dosis der Chemotherapie aufgrund kardialer Nebenwirkungen reduziert werden. Die Patientin war zum Diagnosezeitpunkt 53 Jahre alt und hatte keinerlei Komorbiditäten. Die Dosisreduktion erfolgte nach dem fünften Zyklus der Chemotherapie. Insgesamt ist die Anzahl der Ereignisse in unserem Kollektiv zu gering, um einen Trend oder ein Signifikanzniveau angeben zu können.

Mit der Aufnahme eine Chemotherapie besteht für die Behandelte auch das Risiko, eine Neurotoxizität als Nebenwirkung dieser Therapie zu erleben. Bestimmte Chemotherapeutika weisen eine besondere Neurotropie auf, weshalb es bei deren Einsatz mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zum Auftreten von Neurotoxizität kommen kann. Dies trifft für die Therapie speziell mit einem Taxan zu, so auch bei dem in unserem Kollektiv verwendeten Docetaxel. [225] Diese Beobachtung machen alle Autoren der zur Fragestellung unserer Studie publizierten Untersuchungen. In der BCIRG 001 Studie (FAC vs. TAC) findet sich über alle Grade ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen (10,2 vs. 25,5%, $p<0,001$), höhergradige Neurotoxizitäten werden aber nicht beschrieben, auch nicht welcher Art die Symptome sind. [162] Die Studiengruppe der GEICAM 9805 (FAC vs. TAC) beschreibt die Symptome näher und findet ebenfalls eine erhöhte Rate an Neurotoxizität im Taxan-haltigen Arm über alle Grade: Periphere Polyneuropathie (PNP) 7,3 vs. 15,6%, $p<0,001$, Hypersensitivität 1,5 vs. 4,3%, $p=0,008$. Höhergradige Neurotoxizitäten werden wiederum nicht beschrieben. [164] Es ist davon auszugehen, dass es auch im Rahmen des US Oncology Research Trial 9735 (AC vs. TC) zu neurotoxischen Ereignissen gekommen sein muss, es wurden jedoch keine berichtet. [169] Das gilt in gleicher Weise für die PACS 01 Studie (FEC vs. FEC-DOC), wo Neurotoxizität ebenfalls nicht berichtet wurde. [219] Interessant ist das inhomogene Bild der BCIRG 005 Studie (AC-DOC vs. TAC) in Bezug auf das Auftreten von Neurotoxizitäten in zwei Taxan-haltigen Armen, wobei die Toxizitäten nicht differenziert werden. Eine sensorische Neuropathie trat im sequentiellen Arm über alle Grade signifikant häufiger auf (42,8 vs. 27,5%, $p<0,001$; niedriggradig (Grad 2) 8,6 vs. 3,3%, $p<0,001$; Grad 3/4 1,5 vs. 0,3%, $p=0,0004$). [193] Offensichtlich ist das Auftreten einer Neurotoxizität in den Studien, die darüber berichten, im Taxan-haltigen Arm

kein seltenes Ereignis, und sequentielle Regime scheinen deren Auftreten zu begünstigen.

Auch in unserem Kollektiv trat eine Neurotoxizität in den Taxan-haltigen Regimen häufiger auf als in den Taxan-freien (s. Abbildung 17, S. 81). Damit befinden sich unsere Ergebnisse in Übereinstimmung zur beschriebenen Literatur. Im Vergleich der beiden Taxan-haltigen Gruppen ließ sich ein Trend zum häufigeren Auftreten der Neurotoxizität in den sequentiellen Regimen verzeichnen. Dieses Ergebnis wird durch die Ergebnisse der BCIRG 005 Studie unterstützt. Bezüglich der Schweregrade ergab sich in unserem Kollektiv kein Unterschied zwischen den drei Gruppen. In den sequentiellen Regimen trat die Neurotoxizität erst auf, nachdem die Therapiesequenz mit Umstellung auf das Docetaxel fortgeführt wurde. Bei einer Patientin aus dieser Gruppe musste die Chemotherapie aufgrund der eingetretenen Neurotoxizität abgebrochen werden. Unsere Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass Neurotoxizität eine spezifische Nebenwirkung der Taxane, hier dem Docetaxel, ist. Wahrscheinlich ist die höhere Einzeldosis von Docetaxel pro Zyklus in der sequentiellen Therapie Ursache des häufigeren Auftretens in diesen Regimen. Da eine höhere Neurotoxizität für die sequentielle Taxan-haltige Therapie im Vergleich zu einer simultanen Taxan-haltigen Therapie belegt ist [193], scheint auch die kumulative Dosis die neurotoxische Wirkung von Docetaxel zu beeinflussen.

Das muskulo-skeletale System ist ein weiterer typischer Ort für das Taxan-bedingte Auftreten von Nebenwirkungen. Diese äußern sich insbesondere unter Docetaxel meist als Arthralgie, eine Myalgie ist häufig vergesellschaftet. [225] In der BCIRG 001 Studie (FAC vs. TAC) trat im Taxan-haltigen Arm eine Arthralgie sogar häufig auf, über alle Grade signifikant häufiger als im Taxan-freien Arm (9,0 vs. 19,4%, $p<0,001$). Auch eine Myalgie wird als häufiges Ereignis berichtet und trat über alle Grade und als Grad 3/4 Toxizität im Taxan-haltigen Arm signifikant häufiger auf (9,7 vs. 26,7%, $p<0,001$ resp. 0 vs. 0,8%, $p=0,03$). Beide Nebenwirkungen wurden im Taxan-freien Arm deutlich seltener berichtet. [162] Gleichartige Ergebnisse zeigen sich in der späteren Publikation der GEICAM 9805 Studie (FAC vs. TAC). Eine Arthralgie resp. eine Myalgie traten über alle Grade signifikant häufiger im Taxan-haltigen Arm auf (5,8 vs. 20,3%, $p<0,001$ resp. 2,9 vs. 23,1%. $p<0,001$). In dieser Publikation wird als Besonderheit noch über das

Auftreten von Knochenschmerz berichtet, der über alle Grade im Taxan-haltigen Arm signifikant häufiger beobachtet wurde, aber als eher seltenes Ereignis anzusehen ist (0,2 vs. 3,6%, p<0,001). [164] Die frühere Publikation nimmt die Ergebnisse im Wesentlichen vorweg, wo Arthralgie und Myalgie signifikant häufiger im Taxan-haltigen Arm beschrieben werden (beide p<0,0001). Interessant ist, dass das Amendment zu Primärprophylaxe mit G-CSF keinen relevanten Einfluss auf das Auftreten einer Arthralgie hat (prä vs. post G-CSF: 7,0 vs. 8,2, n.s.), jedoch die Häufigkeit des Auftretens eine Myalgie signifikant beeinflusst (prä vs. post G-CSF: 14,9 vs. 7,7, p=0,0193). Das erstaunt, da G-CSF auf das Knochenmark wirken und eigentlich kein Einfluss auf das muskuläre System zu erwarten wäre, eher Knochenschmerzen häufiger auftreten könnten. [165] In Übereinstimmung zu den bereits berichteten Studienergebnissen findet sich im US Oncology Research Trial 9735 (AC vs. TC) sowohl eine Arthralgie als auch eine Myalgie Grad 1/2 häufiger im TC Arm (jeweils p<0,01). [169] Es erstaunt, dass die Publikation zum PACS 01 (FEC vs. FEC-DOC) Arthralgie, ebenso wie das Auftreten einer Neurotoxiziät als häufige Nebenwirkung nicht berichtet. [219] In besonderem Maße traten muskulo-skeletale Nebenwirkungen im Rahmen der BCIRG 005 Studie (AC-DOC vs. TAC) auf, wobei ausschließlich über die Myalgie berichtet wird. Deutlich häufiger findet sie sich über alle Grade und als Grad 3/4 im sequentiellen Arm (50,9 vs. 35,8%, p<0,001 resp. 4,9 vs. 0,9%, p>0,0001). [193]
In unserem Kollektiv traten muskulo-skeletale Nebenwirkungen (hier berichtet als ‚Arthralgie') insgesamt nur in sechs Fällen auf (s. 3.8.9, S. 82). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich Auftretens und Schweregrad einer Arthralgie. Auswirkungen auf die zytostatische Therapie hatte das Auftreten einer Arthralgie in keinem der Fälle. Unserer Erwartung entsprechend hätte die Arthralgie als Taxan-typische Nebenwirkung häufiger auftreten müssen, insbesondere in der sequentiellen Taxan-haltigen Gruppe, wenn man die Ergebnisse der BCIRG 005 Studie [193] zugrunde legt. Wir nehmen an, dass die geringe Fallzahl der hier erhobenen Ereignisse zu diesem Ergebnis führt, weshalb sich nur begrenzt Aussagen treffen lassen und die Ergebnisse zufällig aufgetreten sein könnten.

In der interdisziplinären S3-Leitlinie zum Mammakarzinom wird bei entsprechender Tumorbiologie eine adjuvante Therapie unabhängig vom Alter der

erkrankten Frau empfohlen. [96, 97] Obwohl ältere Frauen ein höheres Risiko haben an Brustkrebs zu erkranken, ist diese Population in den meisten klinischen Studien unterrepräsentiert. Dabei besteht international kein Konsens, was eine ältere Frau charakterisiert. Es gibt weder einen allgemein akzeptierten Alters-Cut-off, noch eine Definition der erforderlichen Co-Morbidität für das Attribut der ‚älteren' Frau. Gesundheitliche Einschränkungen, reduzierte Leistungsfähigkeit, ein höheres Risiko für Infektionen oder Veränderungen im Stoffwechsel können jedoch unbestreitbar zu einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen führen. [230]
In unserem Kollektiv traten bei insgesamt 198 Patientinnen Nebenwirkungen auf. Das mittlere Erkrankungsalter dieser Patientinnen betrug 54,4 Jahre (Streuungsbreite 28-81 Jahre). Bei insgesamt 16 Patientinnen hatten die aufgetretenen Nebenwirkungen einen Einfluss auf die Fortführung der adjuvanten zytostatischen Therapie. Das mittlere Erkrankungsalter dieser Patientinnen lag bei 59,3 Jahren (Streuungsbreite 40-73 Jahre). Es zeigt sich demnach in den Daten der hier vorgelegten Studie keine erhöhte Nebenwirkungsrate besonders in höherem Lebensalter. Betrachtet man jedoch isoliert die Anzahl der Fälle, bei denen die Nebenwirkungen Auswirkungen auf die zytostatische Therapie hatten, zeigt sich hier ein etwas höheres durchschnittliches Alter im Vergleich zu den Patientinnen, bei denen die aufgetretenen Nebenwirkungen keinen Einfluss auf den Verlauf der zytostatischen Therapie hatten. Wir stimmen mit der Literatur überein und nehmen ebenfalls an, dass bei älteren Menschen eine erhöhte Prävalenz an Komorbiditäten vorliegt. Auch in den Daten der hier vorliegenden Studie zeigt sich, dass in diesem Kollektiv das Vorhandensein von Komorbiditäten mit einem höheren Alter korreliert. Eine erhöhte Anzahl an Komorbiditäten erlaubt nach unseren Daten nicht den Rückschluss auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen unter einer adjuvanten Therapie.

4.3 Auswirkungen der Therapie mit Trastuzumab auf das Auftreten von Nebenwirkungen

Eine weitere Frage der Auswertung an die Datenbasis unseres Kollektivs war, ob eine zusätzliche Therapie mit Trastuzumab ursächlich für Unterschiede im Auftreten von Nebenwirkungen sein könnte. Eine Aussage hierzu wird insofern eingeschränkt, dass insgesamt nur 47 Patientinnen des Zielkollektivs eine

Therapie mit Trastuzumab erhielten, da diese im Erhebungszeitraum noch mit Zurückhaltung eingesetzt wurde. Dadurch ergibt sich eine zu geringe Fallzahl um ein Signifikanzniveau suffizient ermitteln zu können. In den meisten Fällen fand sich kein Zusammenhang zu einer Therapie mit Trastuzumab. Das Auftreten von Nebenwirkungen unter Co-Therapie von Trastuzumab mit Chemotherapie scheint unter Betrachtung unserer Datenbasis unabhängig von einer Therapie mit Trastuzumab zu sein.

Das Auftreten einer Kardiotoxizität ist nach aktueller Datenlage unter der Therapie mit Trastuzumab eine besonders relevante und potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung, die ein therapielimitierender Faktor sein kann. Eine Kombination von Anthrazyklinen und Trastuzumab steht für ein hohes Risiko des Auftretens einer Herzinsuffizienz. Eine im Sinne der Definition dieser Arbeit simultane Therapie von Anthrazyklinen und Trastuzumab wird daher nicht empfohlen. [76] Hinsichtlich des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens scheint die simultane Gabe von Docetaxel und Trastuzumab gegenüber der sequentiellen vorteilhaft zu sein, wie die Metaanalyse von Petrelli und Barni zeigen konnte. Sie zeigten außerdem, dass schwere kardiotoxische Ereignisse hierunter nicht häufiger aufzutreten scheinen. [231] Eine entsprechende Empfehlung wurde daher in der S3-Leitlinie zur Behandlung des Mammakarzinoms gegeben. [49]

In einer retrospektiven Analyse der NASBP B-31 Studie, in der nach initial 4x $A_{60}C_{600}$ q3w sequentiell 4x $Paclitaxel_{175}$ q3w in simultaner Kombination Trastuzumab gegeben wurde, zeigte sich, dass vor allem ältere Patientinnen und Patientinnen mit einer kardialen Vorerkrankung von einer höheren therapieassoziierten Kardiotoxizität betroffen sein können. Die Therapie mit Trastuzumab musste aus diesem Grunde in insgesamt 18% der Fälle abgebrochen werden. [232] Im Rahmen der BCIRG 006 Studie wurden bei Her2/neu positivem Mammakarzinom ein simultanes Anthrazyklin-freies Regime mit Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab (6x $T_{75}C_{600}H$ q3w) mit einem sequentiellen Regime mit Doxorubicin, Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel und Trastuzumab (4x $A_{60}C_{600}$ q3w-4x $T_{100}H$ q3w) verglichen. Die Regime zeigten die gleiche Wirksamkeit in Bezug auf die Grunderkrankung, jedoch weniger Kardiotoxizität im TCH-Regime. [233] Diese geringere Kardiotoxizität kann darauf zurückgeführt werden, dass der simultane Arm Anthrazyklin-frei war und eine

kumulative Toxizität von Trastuzumab und einem Anthrazyklin daher nicht auftreten konnte. Das Taxan schien keinen relevanten Einfluss auf das Auftreten einer Kardiotoxizität zu haben. [234] Im Untersuchungszeitraum der hier vorgelegten Untersuchung waren die Ergebnisse der BCIRG 006 Studie noch nicht relevant, da sie erst im Jahre 2016 publiziert wurden. Das TCH Regime gilt inzwischen als Standardregime in der Adjuvanz. [92, 96, 97]

In dem hier untersuchten Kollektiv trat bei insgesamt sechs Patientinnen eine Kardiotoxizität unter der Therapie mit Trastuzumab auf. Zwei dieser Patientinnen erhielten ein Taxan-freies Regime, vier ein simultanes Taxan-haltiges Regime. Bei vier Patientinnen (60,66%) musste die Therapie mit Trastuzumab abgebrochen werden. Drei dieser Patientinnen hatten eine kardiale Vorbelastung. Eine Patientin erhielt ein Taxan-freies Regime, drei wurden mit einem simultanen Taxan-haltigen Regime therapiert. Dies deckt sich teilweise mit den Ergebnissen der NASBP B-31 Studie [232], da nicht alle betroffenen Patientinnen eine kardiale Vorbelastung hatten. Eine kardiale Vorerkrankung scheint jedoch auch in unserem Kollektiv ein Risikofaktor für das Auftreten einer Kardiotoxizität zu sein. Bezüglich einer Korrelation des Alters mit dem Auftreten eines kardiotoxischen Ereignisses lassen sich aus unserer Studie keine Rückschlüsse treffen. Das Durchschnittsalter der Patientinnen, die eine Kardiotoxizität erfuhren betrug 56,25 Jahre (Streuungsbreite 40-71 Jahre). Zwei der vier betroffenen Patientinnen waren unter 50 Jahre alt. Die Annahme, dass das gehäufte Auftreten einer relevanten Herzinsuffizienz eher bei Patientinnen >50 Jahre [232] liegt, kann auf der Basis unserer Daten nicht unterstützt werden. Die Fallzahl war jedoch zu gering um diesbezüglich sicher Rückschlüsse treffen zu können. Wahrscheinlich ist aber, dass eine altersbedingte kardiovaskuläre Risikoprofilerhöhung als Co-Faktor kardiotoxischer Ereignisse unter Chemotherapie, insbesondere unter Verwendung von Anthrazyklinen und Trastuzumab besteht. Wir fanden darüber hinaus eine deutlich höhere Rate abgebrochener Therapien nach Auftreten einer Kardiotoxizität im Vergleich zu der NSABP B-31 Studie. [232] Auch hier lassen sich aufgrund der geringen Fallzahl keine sicheren Rückschlüsse treffen.

Anhand der hier erhobenen Daten scheint eine Therapie mit einem simultanen Taxan-haltigen Regime in Kombination mit Trastuzumab ein höheres Risiko für das Auftreten eines kardiotoxischen Ereignisses mit sich zu bringen als die Gabe

von Trastuzumab mit einem sequentiellen Regime. Eine kardiale Vorerkrankung erhöht das Risiko zusätzlich. Bezüglich der Einschätzung des Einflusses einer simultanen bzw. sequentiellen Therapie ist zu beachten, dass die kumulative Anthrazyklindosis als eigener Risikofaktor für eine Kardiotoxizität in den simultanen Regimen zumeist höher als in den Sequentiellen war.
Keine Patientin unseres Kollektivs, die eine dosislimitierende Kardiotoxizität in Bezug auf die zytostatische Therapie hatte, wurde mit Trastuzumab behandelt. Fast alle dieser Patientinnen erhielten eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie, sodass eine kumulative Toxizität erwartet worden war. Die Daten der BCIRG 006 Studie zeigen eine deutlich erhöhte Rate an Kardiotoxizität im Anthrazyklin-haltigen Arm (4x $A_{60}C_{600}$ q3w-4x $T_{100}H$ q3w) im Vergleich zum Anthrazyklin-freien Regime (6x $T_{75}C_{600}H$ q3w). [204]

4.4 Kritische Betrachtung der Therapieschemata und Ausblick

Seit Beginn der Datenerhebung für die hier vorgelegte Studie hat sich das therapeutische Spektrum des frühen Mammakarzinoms stark verändert. In den vergangenen 10 Jahren hat diese Entwicklung dazu geführt, dass die in dieser Studie als zeittypische Standardschemata der Chemotherapie beschriebenen kaum noch in Gebrauch sind und die Therapiesituation sich deutlich weiterentwickelt und verändert hat.
Aufgrund der Tatsache, dass die hier dargestellten Therapieschemata die Standardtherapie der Zeit abbilden und sich ein therapeutischer Wandel vollzogen hat, wurden diese in der Folge nicht mehr weiterentwickelt und beforscht. Im Einleitungsteil dieser Arbeit wurde bewusst auf die Verwendung neuerer Literatur verzichtet, da hier die Rationale der Studie vorgestellt werden sollte. Die Ergebnisse konnten nicht vor dem Hintergrund neuerer Publikationen diskutiert werden, da zu diesen später keine neueren und relevanten Daten insbesondere im Sinne der Fragestellung generiert wurden. Die bis hierhin zitierten Daten aus relevanten Publikationen und den aktuellen Leitlinien vor dem Hintergrund der erhobenen Daten der hier vorgelegten Arbeit haben demnach den größten Bezug zum Thema dieser Arbeit. Die letzte zu den hier vorgestellten Therapiestandards veröffentlichte Studie ist die in der hier vorgelegten Arbeit mehrfach zitierte im Jahr 2010 veröffentlichte Publikation zum Followup des Geicam 9805 trials. [164]

Da die hier untersuchten Therapieschemata in der Folge eine Weiterentwicklung erfahren haben, soll im Weiteren die Veränderung des therapeutischen Vorgehens in Bezug auf die Veränderung der Chemotherapieschemata bis hin zum aktuellen Therapiestandard nachvollzogen und diskutiert werden.

Die signifikanteste Veränderung besteht darin, dass Docetaxel in der adjuvanten Situation heute kaum noch verwendet wird. Es wurde von dem älteren Paclitaxel abgelöst und wird heute Kombination mit Epirubicin, Cyclophosphamid sequentiell verwendet. Der bevorzugte Einsatz von Paclitaxel gegenüber Docetaxel liegt insbesondere an der höheren Toxizität von Docetaxel und der damit einhergehenden höheren Rate an Nebenwirkungen. [187, 235]

Im Gegensatz zu der hier untersuchten Praxis werden außerdem aktuell meist Chemotherapieregime mit acht Zyklen und nicht mehr, wie zum Zeitpunkt der Datenerhebung, mit sechs Zyklen angewendet. [102] Es wird heute davon ausgegangen, dass die Schemata mit acht Zyklen denen mit sechs onkologisch überlegen sind. In mehreren Studien zeigte sich beim Einsatz von Regimen mit acht Zyklen ein besseres onkologisches Outcome. [236-239]

In der adjuvanten Situation ist im Standard darüber hinaus die Anwendung von Paclitaxel als wöchentliche Gabe üblich. Bei einer höheren Einzeldosis eines 3-wöchentlichen Schemas mit Paclitaxel, und im Gegensatz zu dem im Standard früher immer alle 3 Wochen gegebenen Docetaxel, ist die wöchentliche Gabe nicht nur weniger toxisch, sondern onkologisch auch wirksamer (dosisdichte Therapie). Heute kommen den Empfehlungen der Leitlinien folgend diese Schemata unter Verwendung von Paclitaxel zum Einsatz: 4x $A_{60}C_{600}$ q3w gefolgt von 12x P_{80} q1w oder 4x $E_{90}C_{600}$ q3w gefolgt von 12x P_{80} q1w. [92, 96, 97, 102, 178, 187]

Eine weitere Therapieoption ist das simultane Taxan-haltige $T_{75}A_{50}C_{500}$ Regime (6-8x q3w). [240] Dieses Schema wurde zwischenzeitlich während einer längeren Phase in der Adjuvanz und Neoadjuvanz häufig angewendet. Wegen seiner hohen Nebenwirkungsrate ist die Anwendungsfrequenz in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen und es wird aktuell nicht mehr eingesetzt. Hinzu kommt, dass die Schemata in Hochrisikosituationen häufig dosisdicht und evtl. sogar dosiseskaliert angewendet werden. [102, 241-243]

Das $T_{75}C_{600}$ Regime (Docetaxel/Cyclophosphamid 4-6x q3w) und das TCH Regime ($Docetaxel_{75}$/$Carboplatin_{AUC6}$/$Trastuzumab_{4\ mg\ loading\ dose \rightarrow 2\ mg/Kg}$ 6x q3w, gefolgt von einer Komplettierung der Anti-Her2 Therapie auf 12 Monate) für das Her2/neu positive Mammakarzinom finden als Anthrazyklin-freie Schemata Anwendung. [168] Das TC Schema wird über 4 Zyklen v.a. bei älteren Patientinnen, insbesondere bei einem gesteigerten kardialen Risikoprofil, eingesetzt. [136] Auch das sehr alte und in der Frühphase der Behandlung des frühen Mammakarzinoms bewährte, über 6 Zyklen q3w d1,8 angewendete CMF Schema ist bei älteren Patientinnen und in Ausnahmefällen noch eine mögliche alternative Therapieoption. [102, 143, 144] Der Vorteil liegt in dem relativ geringen Nebenwirkungsspektrum und einer fast nicht vorhandenen Kardiotoxizität. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind bei CMF die Nausea und der Vomitus. Seit Einführung von CMF sind gerade auf dem Gebiet der Behandlung dieser Nebenwirkungen die Therapieoptionen so gut geworden, dass sie kaum noch eine Rolle spielen.

Das zum Zeitpunkt der Datenerhebung standardmäßig eingesetzte 5-FU ist in der adjuvanten Situation heute bedeutungslos (siehe auch S. 30 und S. 116). Beim TNBC findet das Prodrug von 5-FU (Capecitabine) dennoch eine Verwendung. [141] Insbesondere in der non-pCR Situation nach neoadjuvanter Chemotherapie und nach Operation kann Capecitabine über bis zu acht weitere Zyklen angewendet werden. Masuda et al. konnten in einer Studie mit 910 Patientinnen einen signifikanten Vorteil im DFS (74,1% vs. 67,6% in der Kontrollgruppe) und OS (89,2% vs. 83,6% nach 5 Jahren) bei Her2/neu negativem Mammakarzinom und insbesondere beim TNBC zeigen, wenn postoperativ Capecitabine appliziert wurde. [142]

Das lange gebräuchliche und hier in seiner Standardanwendung dargestellte Trastuzumab über 12 Monate nach der zytostatischen Therapie wird bei Her2/neu positiven Patientinnen weiterhin empfohlen und eingesetzt. Es wird simultan mit der Gabe des Taxans begonnen und anschließend auf 12 Monate komplettierend weiter geführt. [244-247] Es stellte sich die Frage, ob eine Verlängerung der Therapie mit Trastuzumab über 24 Monate im Hinblick auf das onkologische Outcome vorteilhaft wäre. Es zeigte sich jedoch kein Vorteil für die Patientinnen,

dafür aber eine erhöhte kardiale Toxizität in der Langzeitanwendung. [248] Daher ist der aktuelle Standard, Trastuzumab nur über ein Jahr zu applizieren. [97, 102]
Im Hochrisikokollektiv wird Trastuzumab heute durch Pertuzumab ergänzt (sog. Duale Blockade). [247, 249] Dabei ist die Definition für „Hochrisiko“ in Adjuvanz und Neoadjuvanz unterschiedlich. Im neoadjuvanten Setting sollten die Tumorgröße, das Grading, der Hormonrezeptorstatus und das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen für die Risikobewertung berücksichtigt werden. Im adjuvanten Setting werden HER2-positive Patienten mit frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko als auch solche mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung definiert. [250] Pertuzumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne von HER2/neu bindet. So hemmt es die ligandenabhängige Heterodimerisierung von HER2/neu mit Her3 und damit die intrazelluläre Signalübertragung. Die Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab erhöht signifikant die antitumorale Aktivität von Her2/neu überexprimierenden Zellen. [250]
In mehreren Phase II und III Studien wurde die Überlegenheit des Einsatzes von Pertuzumab im Vergleich mit Placebo sowohl bei metastasiertem als auch bei frühem Brustkrebs gezeigt. Relevante Nebenwirkungen sind eine Linksventrikuläre Dysfunktion, eine Infusionsreaktion, eine Überempfindlichkeitsreaktion bis hin zur Anaphylaxie, eine febrile Neutropenie v.a. bei der gemeinsamen Gabe mit Docetaxel und eine Diarrhoe ebenfalls bei der gleichzeitigen Therapie mit Taxanen. Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab sowie Pertuzumab und Docetaxel konnten nicht festgestellt werden. [250]
Zwischenzeitlich wurde der Einsatz von Lapatinib erprobt und – wie hier ebenfalls untersucht und in seiner Konsequenz dargestellt – nicht in den therapeutischen Standard übernommen (Siehe auch S. 116).
Noch nicht zugelassen ist die Substanz T-DM1 in der Adjuvanz. Im Rahmen der KATHERINE Studie konnte aber gezeigt werden, dass deren Einsatz beim Her2/neu positiven Mammakarzinom mit non-pCR nach adjuvanter anti Her2 Therapie im Sinne eines Substanzwechsels im Vergleich zur Fortführung von Trastuzumab einen Vorteil bringt. [251] Die Patientinnen erhielten in dieser Phase 3 Studie bei frühem Brustkrebs präoperativ eine Standardchemotherapie (Taxan

mit oder ohne Anthrazyklin) in Kombination mit Trastuzumab. Nach operativer Entfernung des Tumors erfolgte bei non-pCR eine Randomisierung in einen Arm mit Fortführung von Trastuzumab (n=743) vs. einen Arm mit Substanzwechsel auf T-DM1 (n=743) über 14 Zyklen. T-DM1 ist ein Antikörperkonjugat aus Trastuzumab und Emtansine - einem Mikrotubulin-Inhibitor, die mit einer Linkersubstanz aneinandergekoppelt werden. Nach Andocken an das Her2 Epitop erfolgt die Internalisierung des Konjugates in die Zelle, wo der Linker hydrolysiert und das Chemotherapeutikum freigesetzt wird. Bei einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren zeigte sich ein PFS von 88,3% (T-DM1) vs. 77,0% (Trastuzumab). Das invasive krankheitsfreie Überleben (IDFS) war in der T-DM1 Gruppe signifikant länger als in der Trastuzumab Gruppe (IDFS oder Tod: HR 0,50; 95% Konfidenzinterval 0,39-0,64; p<0.001). [251] Die Zulassung für T-DM1 bei non-pCR nach neoadjuvanter Therapie mit Trastuzumab wurde beantragt.

Zur Entscheidung, ob eine Patientin eine Chemotherapie erhalten soll, werden immer noch die klinischen Tumorcharakteristika als Marker verwendet, wie es zum Zeitpunkt der Datenerhebnung für diese Studie auch üblich war: Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Hormonrezeptorstatus, Her2/neu Status, Grad der Differenzierung. Neu ist die Hinzunahme des Ki67 in manchen Zentren, wobei es keinen validierten und allgemein anerkannten Cutt-off gibt. [97] Bei unklarer Entscheidungslage werden heute verschiedene genomische Tests angeboten (z.B. Oncotype DX, EndoPredict, Prosigna. MammaPrint, Genomic Grade Index). Diese sollen helfen das individuelle Risiko zu bestimmen und so den möglichen Benefit einer Chemotherapie vorherzusagen, bzw. die Patientinnen herauszufiltern, die von einer Chemotherapie nicht profitieren. [93, 110, 111, 252, 253] In mehreren großen Phase III Studien (MINDACT, TAILORx, RxPonder) konnte ein Benefit beim Einsatz dieser Tests gezeigt werden. [254-256] Dadurch kann eine unnötige Indikation einer Chemotherapie vermieden werden. Der Oncotype DX wurde im Juni 2019 vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als erster – und bisher einziger – Biomarker-basierter Test für Patientinnen bei Hormonrezeptor positivem, Her2/neu negativem und nodal negativem Brustkrebs zur Anwendung und Erstattung zugelassen. [257] Dieser dient zur Evaluierung eines Benefits durch Einsatz einer Chemotherapie bei denen eine Entscheidung auf der Basis klassischer klinischer Parameter nicht eindeutig getroffen werden

kann. Das Analyseverfahren des Oncotype DX beruht auf der Genexpressionsanalyse. Andere Tests basieren z.B. auf einer ELISA oder einer immunhistochemischen Analyse. [258]

Mit dem Einsatz der Genearrays, aber auch der zielgerichteten Substanzen ist es heute möglich das Mammakarzinom immer mehr im Sinne der personalisierten Medizin zu diagnostizieren und zu behandeln. Es ist eine allgemein akzeptierte Tatsache, dass nicht mehr von „dem“ Brutkrebs ausgegangen werden kann. Die fortschreitende Diversifikation des Tumors beruht auf einer immer komplexer werdenden biologisch definierten Subklassifikation in unterschiedlich zu behandelnde Spezies. Mit dem Begriff der personalisierten Medizin ist aber vor allem die individuell abgestimmte Therapie einer betroffenen Frau gemeint, deren Merkmale ebenfalls einer gezielten Betrachtung bedürfen.

Im Gegensatz zur Situation vor 10 Jahren verfügen wir heute außerdem über mehrere Biologicals. Damit werden Substanzen bezeichnet, die auf spezifische biologische Eigenschaften des Tumors abgestimmt sind und diese gezielt attackieren. Der Einsatz von Biologicals ist in Bezug auf die Behandlung des TNBC von besonderer Bedeutung. Sie wurden und werden im Rahmen von Studien eingesetzt und finden bei sehr guter Datenlage in naher Zukunft nach Zulassung auch im Standard Anwendung. Für die First-line Situation beim metastasierten Mammakarzinom ist das bereits Realität, wie hier bereits ausführlich dargelegt wurde. [102] Es bleibt abzuwarten, ob und wann auch Patientinnen bei frühem Mammakarzinom von diesen Therapieoptionen und weiteren in der Entwicklung befindlichen Therapeutika profitieren können.

Tumoren mit einer TNBC Biologie sind besonders aggressiv und bieten wenig Angriffsfläche für eine Therapie. Die Prognose ist schlechter als bei anderen Brustkrebsarten (siehe auch Abschnitt 1.1.4.5 Das Triple-negative Mammakarzinom). [89] Fast alle Patientinnen versterben aufgrund ihrer Erkrankung trotz adujvanter Chemotherapie, die immer noch der Hauptbestandteil der Therapie ist. [83, 84] Im Rahmen der Geparquinto Studie zeigte die kombinierte Gabe von Bevacizumab zusätzlich zur first-line zytostatischen Therapie eine erhöhte pCR Rate im Vergleich zur reinen Chemotherapie. [259] Es konnte jedoch kein eindeutiger Überlebensvorteil gezeigt werden. Bevacizumab wird dennoch selektiv in der Therapie des TNBC eingesetzt. [260] Janning et al.

konnten im Rahmen der Geparquinto Studie einen Zusammenhang des Levels der löslichen carbonic anhydrase IX (sCAIX) und der Wirksamkeit von Bevacizumab nachweisen, sodass dieser als prädiktiver Marker in Bezug auf das Therapieansprechen gesehen werden kann. [261] Dieser Marker konnte sich dennoch in der klinischen Routine nicht durchsetzen. Neben Bevacizumab wurden und werden noch diverse andere zielgerichtete Substanzen getestet. In der GeparNuevo Studie z.B. zeigte der PD-L1 Hemmer Durvalumab eine höhere pCR Rate im Vergleich zur Kontrollgruppe. [262] Olaparib bei gBRCA Mutation und Atezolizumab bei Nachweis von PD-L1 auf tumorinfiltrierenden Immunzellen sind Substanzen, die bei Metastasierung kürzlich die Zulassung erhalten haben.

Um TNBC Tumore besser zu verstehen und mögliche Angriffspunkte für eine adjuvante Therapie zu identifizieren, analysierten Lehmann et al. 587 Genexpressionsprofile von Triple-negativen Mammakarzinomen und identifizierten sechs Untergruppen: zwei basal-like (BL1 and BL2), ein immunomodulatorischer (IM), ein mesenchymaler (M), ein mesenchymaler stem-like (MSL), und ein luminal-androgen-rezeptor (LAR) Subtyp. [263] Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse sind für eine weitere Planung einer zielgerichteten Therapie sinnvoll. Aus der gleichen Arbeitsgruppe heraus haben Mayer et al. für jeden Subtyp und für die relevanten Stationen der Kaskade der Tumorerhaltung und -ausbreitung Substanzen vorgeschlagen, die in Studien derzeit evaluiert werden. [264] Der BL1 Subtyp zeigt eine erhöhte Expression von Genen, die mit dem Zellzyklus und der DNA-Reparatur sowie der Zellproliferation assoziiert sind. Hier ist ein Therapieansatz mit PARP Inhibitoren sinnvoll. Der BL2 Subtyp scheint auf eine Therapie mit mTOR Inhibitoren gut zu reagieren. Bei diesem Subtyp ist besonders die Expression der Gene der Wachstumsfaktorsignalkaskade (EGFR, MET, Wnt, IGF1R) erhöht. Der M-Typ ist mit einer Überexpression von Genen der Zellmotilität und Differenzierung assoziiert. Hier scheint eine Therapie mit mTOR Inhibitoren (z.B. NVP-BEZ235, ein PI3K / mTOR-Inhibitor) erfolgsversprechend. Weiterhin fanden Lehmann et al. beim MSL Subtyp neben Ähnlichkeiten zum M Subtyp auch eine erhöhte Expression der Gene der Wachstumsfaktorsignalkaskade und niedrige Level an Proliferationsgenen. Eine zielgerichtete Therapie mit PI3K Inhibitoren (z.B. NVP-BEZ235) könnte zu guten Ansprechraten führen. Der LAR Subtyp, bei dem der Androgenrezeptor überexprimiert wird, zeigte eine besonders

schlechte Prognose. Ein Therapieansatz mit Androgenrezeptorantagonisten scheint hier dementsprechend aussichtsreich. [263, 264]

Durch das immunogene Verhalten und die aktive Involvierung des Immunsystems, besonders des IM Subtyps. ergibt sich ein weiterer immunonkologischer Therapieansatz. [263, 265] Im Rahmen von Studien wurde und wird daher der Einsatz von Immuntherapien evaluiert. [266] Der PD-L1-Inhibitor Atezolizumab wird nach den neuesten Leitlinien der AGO beim TNBC und PD-L1 Positivität empfohlen und ist in der metastasierten Situation schon zugelassen. [102] In der IMpassion130-Studie mit 431 Patientinnen mit fortgeschrittenem triple-negativen Mammakarzinom zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil, wenn eine Expression von PD-L1 im Tumor nachweisbar war (PFS 7,5 Monate vs. 5 Monate in der Kontrollgruppe, OS 25 Monate vs. 15,5 Monate). [91, 267]

Im April 2019 wurde Olaparib als Monotherapie für die Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine BCRA 1 oder 2 Mutation in der Keimbahn aufweisen und Her2-negativ sind, zugelassen und wird in den aktuellen Leitlinien der AGO empfohlen. [102, 268] Olaparib ist ein PARP-Inhibitor, der an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP bindet und so die Dissoziation von PARP verhindert und damit die DNA-Reparatur blockiert. [268]

Im Rahmen des OlympiAD Trial wurde die Sicherheit und Effektivität von Olaparib alleine im Vergleich zu einer Standardmonochemotherapie (Capecitabine, Eribulin oder Vinorelbine) an 302 Patientinnen mit metastasiertem Her2-negativem Brustkrebs mit einer BRCA-Mutation in der Keimbahn verglichen. Es zeigte sich ein signifikant besseres PFS in der Olaparib Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (7,0 Monate vs. 4,2 Monate) und ein besseres Therapieansprechen (59,9% vs. 28,8%). [90]

4.5 Schlussfolgerungen

Klinische Studien sind in der Regel darauf ausgelegt, eine zytostatische Therapie anhand des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens zu beurteilen. In der hier vorgelegten Studie wurde jedoch besonderer Wert auf Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Therapie gelegt. Dieser Fokus ergibt sich aus der dieser Studie zugrunde liegenden Fragestellung (S. 42), die anhand der von uns

formulierten Hypothesen (S. 42) im Folgenden zusammengefasst und beantwortet wird.

Bei der Betrachtung der im Beobachtungszeitraum dieser Arbeit relevanten Studienlage im Hinblick auf das onkologische Outcome (Überleben), zeigt sich ein Vorteil der Taxan-haltigen zytostatischen Therapie gegenüber den Taxan-freien Regimen. Dieses Ergebnis ist zwischenzeitlich international in den Behandlungsstandard (Leitlinien und Empfehlungen) übernommen worden. Werden sequentielle mit simultanen Taxan-haltigen Regimen verglichen, ergibt sich ein uneinheitliches Bild. In einigen Studien zeigte sich Gleichwertigkeit der Regime (OS, PFS, RFS), in anderen überwogen die Vorteile einer sequentiellen Therapie. Studien in der Neoadjuvanz ergaben meist Vorteile für sequentielle Regime, mit besseren Ansprechraten. Insgesamt scheinen sequentielle den simultanen Taxan-haltigen Regimen überlegen. Nach Studienlage scheint die sequentielle Therapie aber mit mehr Nebenwirkungen assoziiert zu sein. So trat beispielsweise häufiger eine Neutropenie auf. Das bestätigen auch die hier erbrachten Ergebnisse, die Nebenwirkungen wie Neutropenie, Verschlechterung des Allgemeinzustands, Mukositis und Neurotoxizität ebenfalls häufiger in den sequentiellen Regimen zeigten. Es kam jedoch nicht häufiger zu einer Verschiebung des Therapiezyklus oder einem Therapieabbruch.

Nach publizierter Datenlage erwarteten wir ein häufigeres Auftreten von Übelkeit unter Einsatz von Anthrazyklinen. Dies konnte anhand unserer Daten jedoch nicht bestätigt werden. Übelkeit traten besonders häufig in den Taxan-haltigen sequentiellen Regimen auf, wenngleich kein statistisch relevanter Unterschied festzustellen war.

Wie erwartet trat eine Neutropenie in den Taxan-haltigen Regimen häufiger auf. Damit assoziiert waren besonders häufig Fieber und FNP in den sequentiell Taxan-haltigen Regimen.

Bezüglich des Auftretens einer Mukositis und oropharyngealen Pilzinfektion entsprechen die Ergebnisse nur teilweise unseren Erwartungen. Zwar traten sie am häufigsten in der Gruppe der sequentiellen Taxan-haltigen Regime auf, jedoch am seltensten in der Gruppe der simultanen Taxan-haltigen Regime. Aufgrund der allgemeinen Datenlage erwarteten wir das geringste Auftreten im Taxan-freien Arm.

Im Auftreten einer Verschlechterung des Allgemeinzustands entsprechen die in dieser Studie erhobenen Daten wiederum unseren Erwartungen. In der Gruppe der sequentiellen Taxan-haltigen Regime trat eine AZ-Verschlechterung signifikant häufiger auf als in der Gruppe der simultanen Taxan-haltigen und der Taxan-freien Regime.

Mit dem Auftreten einer Kardiotoxizität sind vor allem Anthrazykline assoziiert. Allerdings weist die aktuelle Datenlage im Hinblick auf die in der hier vorgestellten Studie verwendeten Chemotherapieregime auf ein insgesamt geringes akuttoxisches Auftreten hin. Dies bestätigt sich in den hier erhoben Daten. Die Fallzahlen waren zu gering um bezüglich des Auftretens und der Schweregerade valide Signifikanzniveaus erheben zu können.

Neurotoxizität gilt als typische Nebenwirkung von Taxanen, weshalb wir diese besonders unter Taxan-haltigen Regimen erwarteten. Unsere Ergebnisse bestätigen diese Annahme: eine Neurotoxizität trat häufiger in den beiden Taxan-haltigen Armen im Vergleich zum Taxan-freien Arm auf. Bezüglich der Schweregerade ergab sich allerdings kein Unterschied.

Hinsichtlich des Auftretens einer Arthralgie konnten wir anhand unserer Daten keine Unterschiede in Intensität und Häufigkeit feststellen. Auch hier erwarteten wir ein vermehrtes Auftreten bei der Verwendung von Taxanen. Unsere Beobachtungen könnten aber aufgrund einer zu geringen Fallzahl zufällig aufgetreten sein.

In der Gruppe der Taxan-haltigen sequentiellen Regime war das Alter bei Diagnose in unserem Kollektiv signifikant höher als in der Gruppe der Taxan-haltigen simultanen Regime. Wir gingen zunächst davon aus, dass Patientinnen in höherem Lebensalter eine schlechtere Verträglichkeit der Therapie aufweisen und prüften daher ob auch in unserem Kollektiv ein höheres Lebensalter mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen assoziiert war. Dies ließ sich anhand der hier vorliegenden Daten nicht bestätigen. Allerdings war das Management der zytostatischen Therapie (Dosisreduktion, Therapieabbruch) mit einem höheren Alter bei Diagnose assoziiert. Das Alter scheint somit in diesem Kollektiv keinen unmittelbaren Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen zu haben, beeinflusst aber mittelbar die Therapie. Die hier vorgelegten Ergebnisse erlauben allerdings nicht den Schluss, dass in der Gruppe der Taxan-haltigen sequentiellen

Regime aufgrund eines höheren Alters bei Diagnose und damit assoziierten Komorbiditäten und Einschränkungen vermehrt Nebenwirkungen auftraten.
Die Hinzunahme einer anti Her2/neu gerichteten Therapie (Trastuzumab, Lapatinib) zu einer Chemotherapie scheint in unserem Kollektiv insgesamt kaum Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen zu haben. Hiervon auszunehmen ist die substanzspezifisch auftretende Kardiotoxizität. Bei der adjuvanten Therapie mit einem simultanen Taxan-haltigen Regime gefolgt von Trastuzumab scheint es häufiger zu relevanten Einschränkungen der Herzfunktion und einem dadurch resultierenden Abbruch der Therapie mit Trastuzumab zu kommen. Ob dies einen Einfluss auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben hat, lässt sich anhand unserer Daten nicht beurteilen. Eine gleichzeitige Gabe von Trastuzumab mit Anthrazyklinen fand nicht statt.

Ziel dieser Studie war es, Toxizitäten unter aktuell laufender Therapie zu erfassen, zu bewerten und einzuordnen. Aufgrund des daher naturgemäß kurzen Nachbeobachtungszeitraumes lassen sich über tumorbezogenen Therapieerfolg (z.B. OS, PFS, RFS) sowie über Langzeittoxizitäten (z.B. von Anthrazyklinen) keine Aussagen treffen. Basierend auf unseren Daten und in Abgleich und Übereinstimmung mit der Literatur sollte die Wahl zwischen einem sequentiellen bzw. simultanen Regime leitlinienorientiert individuell getroffen werden. Diese Entscheidung sollte an das Therapieregime-assoziierte spezifische Nebenwirkungsprofil und den individuellen Risikofaktoren der Patientin angepasst sein. Ein leichter Vorteil in der krankheitsbezogenen Outcome-Effektivität der sequentiellen Regime scheint unter Inkaufnahme eines leicht erhöhten Nebenwirkungsprofils vorzuliegen.
Aktuell werden eher sequentiell Taxan-haltige Regime über acht Zyklen bzw. 24 Wochen empfohlen, die als Taxan Paclitaxel enthalten (4x $A_{60}C_{600}$ q3w-12x P_{80} q1w o. 4x $E_{90}C_{600}$ q3w-12x P_{80} q1w). [86, 89] AC und EC werden oft auch dosisdicht q2w gegeben. Eine simultane Taxan-haltige Therapieoption ist das TAC Regime (6-8x q3w). Als Anthrazyklin-freie Regime finden das TC Schema (4-6x q3w) und das TCH Schema (6x q3w) Anwendung. Als anti Her2/neu gerichtete Therapie ist neben Trastuzumab das Pertuzumab in den Standard eingegangen, während Lapatinib in der Adjuvanz nicht mehr angewendet wird. Die anti Her2/neu gerichtete Therapie wird simultan zum Taxan eingesetzt und als

Erhaltungstherapie weiterhin über 12 Monate gegeben. Das 5-FU hat in der Adjuvanz heute keinen Stellenwert mehr. Schemata mit 5-FU werden demnach hier nicht mehr verwendet. Beim TNBC kann der Einsatz des Prodrug von 5-FU (Capecitabine) dennoch sinnvoll sein. In sehr seltenen Ausnahmefällen – bei Kontraindikation gegen Anthrazyklin – kann CMF zur Anwendung kommen. [102]

5 Zusammenfassung

Die Behandlung von Patientinnen mit frühem primärem Mammakarzinom erfolgt bei Befall der axillären Lymphknoten und/oder in Hochrisikosituationen unter anderem mit der Gabe einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie. Hier hat sich gezeigt, dass die Kombination von Anthrazyklinen mit Taxanen effektiver ist als Taxan-freie Anthrazyklin-haltige Schemata. Die Applikation kann simultan oder sequentiell erfolgen. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht inwieweit es klinisch relevante Differenzen in der simultanen gegenüber der sequentiellen Gabe von Docetaxel enthaltender Chemotherapieregime gibt. Weiterhin war interessant inwieweit Trastuzumab als zusätzlich appliziertes Onko-Therapeutikum ursächlich für mögliche Unterschiede im Auftreten von Nebenwirkungen sein könnte. Hierfür führten wir eine monozentrische retrospektive Datenanalyse aller Patientinnen durch, die in den Jahren 2007 und 2008 in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck wegen eines primären Mammakarzinoms behandelt wurden durch. Besonderer Wert wurde dabei auf die Erfassung von Nebenwirkungen unter der Therapie gelegt. Das ungefilterte Patientinnenkollektiv umfasste 704 Patientinnen. Davon erhielten 234 Patientinnen aufgrund eines primären Mammakarzinoms eine (neo-)adjuvante Chemotherapie. Von diesen erhielten 84 Patientinnen ein Taxan-freies simultanes Regime, 70 Patientinnen eine simultane Taxan-haltige Therapie und 80 Patientinnen eine sequentielle Applikation eines Taxan-haltigen Regime. Es zeigte sich, dass bei Patientinnen unter sequentieller Zytostatikagabe am häufigsten Nebenwirkungen auftraten. Insbesondere im Auftreten von Mukositis, Fieber, Leukopenie, Neurotoxizität und einer Verschlechterung des Allgemeinzustands zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Das Alter der Patientinnen bei Diagnose hatte hierauf scheinbar keinen Einfluss. Wir nehmen somit an, dass die simultane Gabe der Zytostatika verträglicher ist als die sequentielle Gabe. Es kam allerdings nicht häufiger zu einem Abbruch oder zu einer Verzögerung der zytostatischen Therapie. Gleichzeitig zeigen aktuelle Studien, dass sequentielle Regime möglicherweise eine auf das onkologische Outcome höhere Effektivität aufweisen als simultane. Weiterhin ließ sich kaum ein Effekt von Trastuzumab auf die Nebenwirkungsrate nachweisen. Dennoch fiel

aber auf, dass es in der Gruppe der Patientinnen mit einer simultanen Taxan-haltigen Chemotherapie, am häufigsten zu einem Abbruch der Therapie bei Einsatz von Trastuzumab kam.

6 Literaturverzeichnis

1. Bertos NR, Park M: **Breast cancer - one term, many entities?** *J Clin Invest* 2011, **121**(10):3789-3796.
2. Weigelt B, Reis-Filho JS: **Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy?** *Nat Rev Clin Oncol* 2009, **6**(12):718-730.
3. Diedrich K, Holgreve W, Jonat W, Schultze-Mosgau A, Schneider K-T, Weiss J: **Gynäkologie und Geburtshilfe**, 2 edn: Springer; 2007.
4. rki: **Krebs in Deutschland 2011/2012**., 10 edn. Berlin; 2015.
5. McPherson K, Steel CM, Dixon JM: **ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics**. *Bmj* 2000, **321**(7261):624-628.
6. GEKID: **GEKID Altlas Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen in den Bundesländern**.; 2016.
7. Klaus Giersiepen CH, Katrin Janhsen,, Lange C: **Brustkrebs**. In: *Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* Berlin; 2005.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC *et al*: **Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial**. *Jama* 2002, **288**(3):321-333.
9. AWMF DGfGuGD: **Leitlinien Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause**.; 2009.
10. Stuenkel CA, Gass ML, Manson JE, Lobo RA, Pal L, Rebar RW, Hall JE: **A decade after the women's health initiative--the experts do agree**. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, **97**(8):2617-2618.
11. Parish SJ, Gillespie JA: **The evolving role of oral hormonal therapies and review of conjugated estrogens/bazedoxifene for the management of menopausal symptoms**. *Postgrad Med* 2017:1-12.
12. Hentschel S, Heinz J, Schmid-Hopfner S, Obi N, Vettorazzi E, Chang-Claude J, Flesch-Janys D: **The impact of menopausal hormone therapy on the incidence of different breast cancer types--data from the Cancer Registry Hamburg 1991-2006**. *Cancer Epidemiol* 2010, **34**(5):639-643.
13. Siegmund-Schultze NZ-M, Vera; Leinmüller, Renate; Meyer, Rüdiger: **Hormontherapie und Brustkrebs: Ein Blick auf aktuelle Datenlage** *Dtsch Arztebl* 2008, **105(6): A-260 / B-234 / C-230**.
14. **Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer** [https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html]
15. Stauber M, Weyerstahl T: **Gynäkologie und Geburtshilfe**, 2 edn. Stuttgart: Thieme MLP; 2005.
16. Uhl B: **Gynäkologie und Geburtshilfe kompakt**, 3 edn. Stuttgart: Thieme; 2006.
17. Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Wakai K, Matsuo K, Ito H, Sasazuki S, Inoue M *et al*: **Breastfeeding and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population**. *Jpn J Clin Oncol* 2012, **42**(2):124-130.

18. WHO: **Tumors of the Breast and Female Genital Organs**: World Health Organisation; 2003.
19. Lee MM, Lin SS: **Dietary fat and breast cancer**. *Annu Rev Nutr* 2000, **20**:221-248.
20. Stoll BA: **Timing of weight gain in relation to breast cancer risk**. *Ann Oncol* 1995, **6**(3):245-248.
21. Stoll BA: **Obesity and breast cancer**. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996, **20**(5):389-392.
22. Mattisson I, Wirfalt E, Johansson U, Gullberg B, Olsson H, Berglund G: **Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer--a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort**. *Br J Cancer* 2004, **90**(1):122-127.
23. Fung TT, Hu FB, McCullough ML, Newby PK, Willett WC, Holmes MD: **Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women**. *J Nutr* 2006, **136**(2):466-472.
24. Cottet V, Touvier M, Fournier A, Touillaud MS, Lafay L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC: **Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study**. *Am J Epidemiol* 2009, **170**(10):1257-1267.
25. Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Trichopoulos D: **Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort**. *Am J Clin Nutr* 2010, **92**(3):620-625.
26. Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside JV: **Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis**. *Am J Clin Nutr* 2010, **91**(5):1294-1302.
27. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Bruzzi P, Palli D, Decarli A: **Body mass index and post-menopausal breast cancer: an age-specific analysis**. *Br J Cancer* 1997, **75**(3):441-444.
28. Rose DP, Vona-Davis L: **Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk**. *Maturitas* 2010, **66**(1):33-38.
29. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, Li J, Ho GY, Xue X, Anderson GL *et al*: **Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women**. *J Natl Cancer Inst* 2009, **101**(1):48-60.
30. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS: **Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up**. *J Clin Epidemiol* 1998, **51**(7):581-586.
31. Daniilidis A, Dinas K: **Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis**. *Hippokratia* 2009, **13**(2):90-92.
32. Dumesic DA, Lobo RA: **Cancer risk and PCOS**. *Steroids* 2013, **78**(8):782-785.
33. Lacroix M, Leclercq G: **The "portrait" of hereditary breast cancer**. *Breast Cancer Res Treat* 2005, **89**(3):297-304.
34. **Checkliste zur Erfassung einer erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs** [https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/checkliste-zur-risikoerfassung/]
35. rki: **Brustdrüse der Frau**. In: Krebs ind Deutschland. 2010.

36. Akbari MR, Tonin P, Foulkes WD, Ghadirian P, Tischkowitz M, Narod SA: **RAD51C germline mutations in breast and ovarian cancer patients**. *Breast Cancer Res* 2010, **12**(4):404.
37. Tyczynski J, Bray F, Parkin D: **Breast Cancer in Europe**. In: *ENCR Cancer Fact Sheets.* Edited by Registries ENoC, vol. 2. Lyon: European Network of Cancer Registries; 2002: 4.
38. Vaz F, Hanenberg H, Schuster B, Barker K, Wiek C, Erven V, Neveling K, Endt D, Kesterton I, Autore F *et al*: **Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder**. *Nat Genet* 2010, **42**(5):406-409.
39. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, Freund M, Lichtner P, Hartmann L, Schaal H *et al*: **Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene**. *Nat Genet* 2010, **42**(5):410-414.
40. Somyajit K, Subramanya S, Nagaraju G: **RAD51C: a novel cancer susceptibility gene is linked to Fanconi anemia and breast cancer**. *Carcinogenesis* 2010, **31**(12):2031-2038.
41. AGO-Mamma: **Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome** 2011.
42. Turnbull C, Rahman N: **Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future**. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008, **9**:321-345.
43. Engel J HD, Schubert-Fritschle G. : **Manual Mammakarzinome**. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2005.
44. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S: **Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years**. *J Clin Oncol* 1989, **7**(9):1239-1251.
45. Carter CL, Allen C, Henson DE: **Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases**. *Cancer* 1989, **63**(1):181-187.
46. Engel J, Eckel R, Aydemir U, Aydemir S, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Dirschedl P, Holzel D: **Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, **55**(5):1186-1195.
47. AGO-Mamma: **Prognostische und prädiktive Faktoren**. In: *Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome.* Edited by AGO, DGGG, DKG; 2009: 11.
48. **Krebsfrüherkennung** [www.bundesgesundheitsministerium.de/krebsfrueherkennung]
49. AWMF: **S3 Leitlinien Brustkrebs**. 2012.
50. Fügemann H, Kääb-Sanyal DrnV: **MAMMOGRAPHIE-SCREENING Nutzen-Schaden-Abwägung im internationalen Vergleich**. *Dtsch Arztebl* 2016, **3**(133):5.
51. Ernster VL, Barclay J: **Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma**. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997(22):151-156.
52. Cho SH, Jeon J, Kim SI: **Personalized medicine in breast cancer: a systematic review**. *J Breast Cancer* 2012, **15**(3):265-272.
53. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS: **Histological types of breast cancer: how special are they?** *Mol Oncol* 2010, **4**(3):192-208.

54. Pinder SE, Ellis IO: **The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: ductal carcinoma in situ (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH)--current definitions and classification**. *Breast Cancer Res* 2003, **5**(5):254-257.
55. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL: **Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes**. *J Natl Cancer Inst* 2010, **102**(3):170-178.
56. Koch DFv: **Tumortypen des Mammakarzinoms**. *Brustkrebs Deutschland eV* 2013.
57. Lakhani SR: **In-situ lobular neoplasia: time for an awakening**. *Lancet* 2003, **361**(9352):96.
58. Lloyd J, Flanagan AM: **Mammary and extramammary Paget's disease**. *J Clin Pathol* 2000, **53**(10):742-749.
59. Engel J, Eckel R: **Seltene Mammakarzinomentitäten (tubulär, papillär, muzinös, medullär): Epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München**. München: Tumorregister München; 2008.
60. Chang S, Parker SL, Pham T, Buzdar AU, Hursting SD: **Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute, 1975-1992**. *Cancer* 1998, **82**(12):2366-2372.
61. Yamauchi H, Woodward WA, Valero V, Alvarez RH, Lucci A, Buchholz TA, Iwamoto T, Krishnamurthy S, Yang W, Reuben JM *et al*: **Inflammatory breast cancer: what we know and what we need to learn**. *Oncologist* 2012, **17**(7):891-899.
62. Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, Dirix LY, Levine PH, Lucci A, Krishnamurthy S *et al*: **International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment**. *Ann Oncol* 2011, **22**(3):515-523.
63. Bloom HJ, Richardson WW: **Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years**. *Br J Cancer* 1957, **11**(3):359-377.
64. 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):403-410.
65. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyratos F, Brunet M: **Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas**. *Cancer* 1989, **64**(9):1914-1921.
66. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL *et al*: **Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999**. *Arch Pathol Lab Med* 2000, **124**(7):966-978.
67. Wittliff JL: **Steroid-hormone receptors in breast cancer**. *Cancer* 1984, **53**(3 Suppl):630-643.
68. Katzenellenbogen BS: **Estrogen receptors: bioactivities and interactions with cell signaling pathways**. *Biol Reprod* 1996, **54**(2):287-293.

69. AGO-Mamma: **Adjuvante endokrine Therapie prämenopausaler Patientinnen**. In: *Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome.* 2010.
70. AGO-Mamma: **Adjuvante endokrine Therapie postmenopausaler Patientinnen**. In: *Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome.* 2010.
71. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM: **Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis**. *Mod Pathol* 1998, **11**(2):155-168.
72. Remmele W, Stegner HE: **[Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]**. *Pathologe* 1987, **8**(3):138-140.
73. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM: **Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases**. *J Clin Oncol* 2003, **21**(10):1973-1979.
74. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, Pritzker KP, Hartwick RW, Hanna W, Lickley L *et al*: **neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group**. *J Clin Oncol* 1998, **16**(4):1340-1349.
75. Gullick WJ, Love SB, Wright C, Barnes DM, Gusterson B, Harris AL, Altman DG: **c-erbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes**. *Br J Cancer* 1991, **63**(3):434-438.
76. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M *et al*: **Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2**. *N Engl J Med* 2001, **344**(11):783-792.
77. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A *et al*: **American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer**. *Arch Pathol Lab Med* 2007, **131**(1):18-43.
78. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ: **Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007**. *Ann Oncol* 2007, **18**(7):1133-1144.
79. Fritz P, Cabrera CM, Dippon J, Gerteis A, Simon W, Aulitzky WE, van der Kuip H: **c-erbB2 and topoisomerase IIalpha protein expression independently predict poor survival in primary human breast cancer: a retrospective study**. *Breast Cancer Res* 2005, **7**(3):R374-384.
80. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ: **Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005**. *Ann Oncol* 2005, **16**(10):1569-1583.
81. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, Symmans WF, Pusztai L, Bloom KJ: **The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy**. *Oncologist* 2003, **8**(4):307-325.

82. Egervari K, Szollosi Z, Nemes Z: **Immunohistochemical antibodies in breast cancer HER2 diagnostics. A comparative immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study**. *Tumour Biol* 2008, **29**(1):18-27.
83. 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):4429-4434.
84. Omarini C, Guaitoli G, Pipitone S, Moscetti L, Cortesi L, Cascinu S, Piacentini F: **Neoadjuvant treatments in triple-negative breast cancer patients: where we are now and where we are going**. *Cancer Manag Res* 2018, **10**:91-103.
85. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A, Akinhanmi M, Moore RM, Brauch H, Cox A *et al*: **Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing**. *J Natl Cancer Inst* 2018.
86. Arslan C, Dizdar O, Altundag K: **Pharmacotherapy of triple-negative breast cancer**. *Expert Opin Pharmacother* 2009, **10**(13):2081-2093.
87. Krishnamurthy S, Poornima R, Challa VR, Goud YG: **Triple negative breast cancer - our experience and review**. *Indian J Surg Oncol* 2012, **3**(1):12-16.
88. Rastelli F, Biancanelli S, Falzetta A, Martignetti A, Casi C, Bascioni R, Giustini L, Crispino S: **Triple-negative breast cancer: current state of the art**. *Tumori* 2010, **96**(6):875-888.
89. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, Harris L, Hait W, Toppmeyer D: **Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer**. *J Clin Oncol* 2006, **24**(36):5652-5657.
90. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A *et al*: **Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation**. *N Engl J Med* 2017, **377**(6):523-533.
91. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G *et al*: **Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer**. *N Engl J Med* 2018, **379**(22):2108-2121.
92. AGO-Mamma: **Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs**. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2018.
93. Harbeck N, Sotlar K, Wuerstlein R, Doisneau-Sixou S: **Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: today and tomorrow**. *Cancer Treat Rev* 2014, **40**(3):434-444.
94. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ: **Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009**. *Ann Oncol* 2009, **20**(8):1319-1329.
95. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S *et al*: **Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, **100**(14):8418-8423.

96. AWMF: **Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms**. In: *Langversion 40.* Edited by DKG, DKH, AWMF, vol. 032-045OL; 2017: 448.
97. AWMF: **Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (032-045OL)**. In: *Langversion 42.* Edited by DKG, DKH, AWMF, vol. 032-045OL: AWMF online; 2019: 447.
98. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS *et al*: **Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer**. *J Natl Cancer Inst* 2009, **101**(10):736-750.
99. Wittekind CM, H.-J. Bootz, F.: **TNM Klassifikation maligner Tumoren**: Springer; 2002.
100. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M: **Bisphosphonates for breast cancer**. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD003474.
101. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N: **Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer**. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, **2**:CD003474.
102. AGO-Mamma: **Diagnostik und Therapie früher und fortgschrittener Mammakarzinome**, 1 edn. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2019.
103. Haag P, Hanhart N, Müller M: **Gynäkologie und Urologie**, 1 edn: Medizinische Verlags-und Informationsdienste; 2003/04.
104. AGO-Mamma: **Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome**. Edited by AGO; 2006: 499.
105. AGO-Mamma: **Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome**; 2009.
106. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS *et al*: **Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, **98**(19):10869-10874.
107. Sorlie T, Perou CM, Fan C, Geisler S, Aas T, Nobel A, Anker G, Akslen LA, Botstein D, Borresen-Dale AL *et al*: **Gene expression profiles do not consistently predict the clinical treatment response in locally advanced breast cancer**. *Mol Cancer Ther* 2006, **5**(11):2914-2918.
108. Sorlie T: **Introducing Molecular Subtyping of breast cancer into the clinic?** *Journal of Clinical Oncology* 2009, **27**:1153-1154.
109. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, Hess KR, Stec J, Ayers M, Wagner P *et al*: **Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy**. *Clin Cancer Res* 2005, **11**(16):5678-5685.
110. Wazir U, Mokbel K: **Emerging gene-based prognostic tools in early breast cancer: First steps to personalised medicine**. *World J Clin Oncol* 2014, **5**(5):795-799.
111. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP, van Harten WH, van Tinteren H, Wesseling J, Roumen RM, Knauer M, van 't Veer LJ, Sonke GS *et al*: **A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study**. *Int J Cancer* 2013, **133**(4):929-936.
112. Boer K: **[Adjuvant chemotherapy of early stage breast cancer]**. *Orv Hetil* 2010, **151**(9):344-353.

113. White J, Achuthan R, Turton P, Lansdown M: **Breast conservation surgery: state of the art**. *Int J Breast Cancer* 2011, **2011**:107981.
114. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM: **Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer**. *N Engl J Med* 1995, **333**(22):1456-1461.
115. AGO-Mamma: **Operation unter onkologischen Aspekten**. In: *Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome.* Edited by AGO; 2006: 21.
116. Maxwell GP, Storm-Dickerson T, Whitworth P, Rubano C, Gabriel A: **Advances in nipple-sparing mastectomy: oncological safety and incision selection**. *Aesthet Surg J* 2011, **31**(3):310-319.
117. Rusby JE, Smith BL, Gui GP: **Nipple-sparing mastectomy**. *Br J Surg* 2010, **97**(3):305-316.
118. Tokin C, Weiss A, Wang-Rodriguez J, Blair SL: **Oncologic safety of skin-sparing and nipple-sparing mastectomy: a discussion and review of the literature**. *Int J Surg Oncol* 2012, **2012**:921821.
119. Samiee S, Berardi P, Bouganim N, Vandermeer L, Arnaout A, Dent S, Mirsky D, Chasen M, Caudrelier JM, Clemons M: **Excision of the primary tumour in patients with metastatic breast cancer: a clinical dilemma**. *Curr Oncol* 2012, **19**(4):e270-279.
120. Ly BH, Vlastos G, Rapiti E, Vinh-Hung V, Nguyen NP: **Local-regional radiotherapy and surgery is associated with a significant survival advantage in metastatic breast cancer patients**. *Tumori* 2010, **96**(6):947-954.
121. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M: **Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial**. *Jama* 2011, **305**(6):569-575.
122. AGO-Mamma: **Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs**. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2016.
123. McCloskey SA, Lee SP, Steinberg ML: **Roles and types of radiation in breast cancer treatment: early breast cancer, locoregionally advanced, and metastatic disease**. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011, **23**(1):51-57.
124. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S *et al*: **Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials**. *Lancet* 2005, **366**(9503):2087-2106.
125. Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peterse JL, Horiot JC, Collin F, Poortmans PM, Oei SB, Collette L, Struikmans H *et al*: **Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial**. *J Clin Oncol* 2009, **27**(30):4939-4947.
126. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, Struikmans H, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad W, Muller RP, Dubois JB *et al*: **The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy**

in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer Radiother* 2008, **12**(6-7):565-570.
127. Azoury F, Nasr E, Nehme-Nasr D: **[The role of radiotherapy in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast]**. *J Med Liban* 2009, **57**(2):135-140.
128. Raza S, Lymberis SC, Ciervide R, Axelrod D, Fenton-Kerimian M, Magnolfi C, Rosenstein B, Dewyngaert JK, Formenti SC: **Comparison of Acute and Late Toxicity of Two Regimens of 3- and 5-Week Concomitant Boost Prone IMRT to Standard 6-Week Breast Radiotherapy**. *Front Oncol* 2012, **2**:44.
129. AGO-Mamma: **Adjuvante Strahlentherapie (RT)**. In: *Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome.* 2006.
130. AGO-Mamma: **Adjuvante Strahlentherapie**. In: *Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome.* Edited by AGO, DGGG, DKG; 2011: 28.
131. AGO-Mamma: **Adjuvante Chemotherapie - optimale Medikamente / optimale Dosierung**. In: *Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome* Edited by AGO; 2006: 29.
132. EBCTCG: **Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials**. *Lancet* 2005, **365**(9472):1687-1717.
133. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ: **Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer**. *J Clin Oncol* 2003, **21**(17):3357-3365.
134. Davidson A, Gelmon K: **Do anthracyclines still have a role in adjuvant chemotherapy of breast cancer?** *Future Oncol* 2011, **7**(1):37-55.
135. Sparano JA: **Taxanes for breast cancer: an evidence-based review of randomized phase II and phase III trials**. *Clin Breast Cancer* 2000, **1**(1):32-40; discussion 41-32.
136. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F, Committee EG: **Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**. *Ann Oncol* 2015, **26 Suppl 5**:v8-30.
137. AGO-Mamma: **Primäre systemische Therapie**. In: *Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome.* Edited by AGO; 2006: 14.
138. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, Styles J, Rudenstam CM, Golouh R, Reed R *et al*: **Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group**. *J Clin Oncol* 1992, **10**(7):1049-1056.
139. Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, Barcos M, Cirrincione C, Edgerton S, Allred C *et al*: **erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer**. *J Natl Cancer Inst* 1998, **90**(18):1346-1360.
140. Arriola E, Rodriguez-Pinilla SM, Lambros MB, Jones RL, James M, Savage K, Smith IE, Dowsett M, Reis-Filho JS: **Topoisomerase II alpha amplification may predict benefit from adjuvant anthracyclines in**

HER2 positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007, **106**(2):181-189.
141. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, Holloway JN, Hurria A, King TA, Lyman GH *et al*: **Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update**. *J Clin Oncol* 2018, **36**(23):2433-2443.
142. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB *et al*: **Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy**. *N Engl J Med* 2017, **376**(22):2147-2159.
143. Perrone F, Nuzzo F, Di Rella F, Gravina A, Iodice G, Labonia V, Landi G, Pacilio C, Rossi E, De Laurentiis M *et al*: **Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial**. *Ann Oncol* 2015, **26**(4):675-682.
144. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P *et al*: **Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials**. *Lancet* 2012, **379**(9814):432-444.
145. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT: **Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from Taxus brevifolia**. *J Am Chem Soc* 1971, **93**(9):2325-2327.
146. Abal M, Andreu JM, Barasoain I: **Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action**. *Curr Cancer Drug Targets* 2003, **3**(3):193-203.
147. Horwitz SB, Cohen D, Rao S, Ringel I, Shen HJ, Yang CP: **Taxol: mechanisms of action and resistance**. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993(15):55-61.
148. Horwitz SB: **Taxol (paclitaxel): mechanisms of action**. *Ann Oncol* 1994, **5 Suppl 6**:S3-6.
149. Arnal I, Wade RH: **How does taxol stabilize microtubules?** *Curr Biol* 1995, **5**(8):900-908.
150. Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC: **Taxol: a novel investigational antimicrotubule agent**. *J Natl Cancer Inst* 1990, **82**(15):1247-1259.
151. Pazdur R, Kudelka AP, Kavanagh JJ, Cohen PR, Raber MN: **The taxoids: paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere)**. *Cancer Treat Rev* 1993, **19**(4):351-386.
152. Rowinsky EK, Onetto N, Canetta RM, Arbuck SG: **Taxol: the first of the taxanes, an important new class of antitumor agents**. *Semin Oncol* 1992, **19**(6):646-662.
153. Fumoleau P, Chevallier B, Kerbrat P, Dieras V, Azli N, Bayssas M, Van Glabbeke M: **Current status of Taxotere (docetaxel) as a new treatment in breast cancer**. *Breast Cancer Res Treat* 1995, **33**(1):39-46.
154. Lavelle F, Bissery MC, Combeau C, Riou JF, Vrignaud P, Andre S: **Preclinical evaluation of docetaxel (Taxotere)**. *Semin Oncol* 1995, **22**(2 Suppl 4):3-16.

155. Cella D, Peterman A, Hudgens S, Webster K, Socinski MA: **Measuring the side effects of taxane therapy in oncology: the functional assesment of cancer therapy-taxane (FACT-taxane)**. *Cancer* 2003, **98**(4):822-831.
156. Bria E, Giannarelli D, Felici A, Peters WP, Nistico C, Vanni B, Cuppone F, Cognetti F, Terzoli E: **Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma**. *Cancer* 2005, **103**(4):672-679.
157. Ward S, Simpson E, Davis S, Hind D, Rees A, Wilkinson A: **Taxanes for the adjuvant treatment of early breast cancer: systematic review and economic evaluation**. *Health Technol Assess* 2007, **11**(40):1-144.
158. De Laurentiis M, Cancello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, Lauria R, Forestieri V, Esposito A, Silvestro L *et al*: **Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials**. *J Clin Oncol* 2008, **26**(1):44-53.
159. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK: **Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer**. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD004421.
160. Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, Natoli G, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D: **Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients**. *Cancer* 2006, **106**(11):2337-2344.
161. Cuppone F, Bria E, Carlini P, Milella M, Felici A, Sperduti I, Nistico C, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D: **Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer: meta-analysis of randomized trials**. *Cancer* 2008, **113**(2):238-246.
162. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, Tomiak E, Al-Tweigeri T, Chap L, Juhos E *et al*: **Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer**. *N Engl J Med* 2005, **352**(22):2302-2313.
163. Boer K, Lang I, Juhos E, Pinter T, Szanto J: **Adjuvant therapy of breast cancer with docetaxel-containing combination (TAC)**. *Pathol Oncol Res* 2003, **9**(3):166-169.
164. Martin M, Segui MA, Anton A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, Aranda I, Rodriguez-Lescure A, Grosse R, Calvo L *et al*: **Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer**. *N Engl J Med* 2010, **363**(23):2200-2210.
165. Martin M, Lluch A, Segui MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, Rodriguez-Lescure A, Grosse R, Calvo L, Fernandez-Chacon C *et al*: **Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen**. *Ann Oncol* 2006, **17**(8):1205-1212.
166. von Minckwitz G: **Docetaxel/anthracycline combinations for breast cancer treatment**. *Expert Opin Pharmacother* 2007, **8**(4):485-495.
167. Clavarezza M, Del Mastro L, Venturini M: **Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients**. *Ann Oncol* 2006, **17 Suppl 7**:vii22-26.
168. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, Pippen JE, Bordelon JH, Kirby RL, Sandbach J *et al*: **Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit**

Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009, **27**(8):1177-1183.
169. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, McIntyre KJ, Pippen JE, Bordelon JH, Kirby R *et al*: **Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer**. *J Clin Oncol* 2006, **24**(34):5381-5387.
170. Heinemann V, Stemmler HJ, Abenhardt W, Artmann A, Bauerfeind I, Gutschow K, Harbeck N, Heidemann E, Kröger NM, Lebeau A *et al*: **Aktuelle Differentialtherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms**, 2 edn: Uni-med; 2007.
171. Francis PA, Kris MG, Rigas JR, Grant SC, Miller VA: **Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): active chemotherapeutic agents in lung cancer**. *Lung Cancer* 1995, **12 Suppl 1**:S163-172.
172. Gradishar WJ: **Taxanes for the treatment of metastatic breast cancer**. *Breast Cancer (Auckl)* 2012, **6**:159-171.
173. Fabre-Guillevin E, Tchen N, Anibali-Charpiat MF, Calluaud L, Ravaud A: **Taxane-induced glaucoma**. *Lancet* 1999, **354**(9185):1181-1182.
174. Eisner A, Luoh SW: **Breast cancer medications and vision: effects of treatments for early-stage disease**. *Curr Eye Res* 2011, **36**(10):867-885.
175. Rowinsky EK, Donehower RC: **Paclitaxel (taxol)**. *N Engl J Med* 1995, **332**(15):1004-1014.
176. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, Kirshner JJ, Patel R: **Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer**. *J Clin Oncol* 2001, **19**(22):4216-4223.
177. Wiseman LR, Spencer CM: **Paclitaxel. An update of its use in the treatment of metastatic breast cancer and ovarian and other gynaecological cancers**. *Drugs Aging* 1998, **12**(4):305-334.
178. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, Wickerham DL, Yothers G, Soran A, Wolmark N: **Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28**. *J Clin Oncol* 2005, **23**(16):3686-3696.
179. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH *et al*: **Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer**. *J Clin Oncol* 2003, **21**(6):976-983.
180. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW, Jr., Wood WC, Davidson NE: **Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer**. *N Engl J Med* 2008, **358**(16):1663-1671.
181. Postma TJ, Vermorken JB, Liefting AJ, Pinedo HM, Heimans JJ: **Paclitaxel-induced neuropathy**. *Ann Oncol* 1995, **6**(5):489-494.
182. Forsyth PA, Balmaceda C, Peterson K, Seidman AD, Brasher P, DeAngelis LM: **Prospective study of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with quantitative sensory testing**. *J Neurooncol* 1997, **35**(1):47-53.

183. Sparano JA: **Doxorubicin/taxane combinations: cardiac toxicity and pharmacokinetics**. *Semin Oncol* 1999, **26**(3 Suppl 9):14-19.
184. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, Laufman L, Sundaram S, Urba WJ, Pritchard KI *et al*: **Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer**. *J Clin Oncol* 2005, **23**(24):5542-5551.
185. Crown J, O'Leary M, Ooi WS: **Docetaxel and paclitaxel in the treatment of breast cancer: a review of clinical experience**. *Oncologist* 2004, **9 Suppl 2**:24-32.
186. Sanofi-Aventis: **TAXOTERE® Prescribing Information** In: *Prescribing Information.* 2013: 18.
187. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW, Jr., Wood WC, Davidson NE: **Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer**. *J Clin Oncol* 2015, **33**(21):2353-2360.
188. Pronk LC, Stoter G, Verweij J: **Docetaxel (Taxotere): single agent activity, development of combination treatment and reducing side-effects**. *Cancer Treat Rev* 1995, **21**(5):463-478.
189. Tankanow RM: **Docetaxel: a taxoid for the treatment of metastatic breast cancer**. *Am J Health Syst Pharm* 1998, **55**(17):1777-1791.
190. Rivera E, Mejia JA, Arun BK, Adinin RB, Walters RS, Brewster A, Broglio KR, Yin G, Esmaeli B, Hortobagyi GN *et al*: **Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer**. *Cancer* 2008, **112**(7):1455-1461.
191. Janni W, Rack B, Harbeck N, Bauerfeind I, Sommer H, Friese K: **Node-positive Breast Cancer: Which Are the Best Chemotherapy Regimens?** *Breast Care (Basel)* 2008, **3**(4):244-250.
192. Nabholtz JM, Gligorov J: **Docetaxel in the treatment of breast cancer: current experience and future prospects**. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005, **5**(4):613-633.
193. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, Saleh M, Sehdev S, Provencher L, Semiglazov V *et al*: **Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial**. *J Clin Oncol* 2011, **29**(29):3877-3884.
194. Lacroix H, Ligeza C: **Docetaxel (Taxotere) - an update**. *Expert Opin Investig Drugs* 1998, **7**(2):273-281.
195. Figgitt DP, Wiseman LR: **Docetaxel: an update of its use in advanced breast cancer**. *Drugs* 2000, **59**(3):621-651.
196. (AkdÄ) AddÄ: **Taxotere®, Docetaxel Winthrop®(Docetaxel)** In: *Fachinformation.* 2010.
197. von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, Blohmer JU, Eidtmann H, Hilfrich J, Merkle E, Jackisch C, Gademann G, Tulusan AH *et al*: **Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study**. *J Clin Oncol* 2001, **19**(15):3506-3515.
198. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, Gomez HL, Tondini C, Burstein HJ, Perez EA *et al*: **Adjuvant exemestane with**

ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014, **371**(2):107-118.
199. Harbeck N: **Never too late: reducing late breast cancer relapse risk**. *Curr Med Res Opin* 2008, **24**(12):3295-3305.
200. Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, Fendly BM, Shepard HM, Ullrich A: **p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor**. *Mol Cell Biol* 1989, **9**(3):1165-1172.
201. Paik S, Kim C, Wolmark N: **HER2 status and benefit from adjuvant trastuzumab in breast cancer**. *N Engl J Med* 2008, **358**(13):1409-1411.
202. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakkhit R, Cardoso F, Peintinger F, Hanrahan EO, Sahin A, Guray M *et al*: **High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller**. *J Clin Oncol* 2009, **27**(34):5700-5706.
203. **Fachinformation Trastuzumab** [http://www.roche.de/pharma/indikation/fachinfo/onkologie/brustkrebs/4000]
204. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M *et al*: **Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer**. *N Engl J Med* 2011, **365**(14):1273-1283.
205. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, Pienkowski T, Lichinitser M, Semiglazov V, Melichar B *et al*: **Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial**. *Lancet Oncol* 2012, **13**(9):869-878.
206. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, Cameron D, Wardley A, O'Reilly S, Verrill M, Smith I, Yarnold J, Coleman R *et al*: **Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial**. *Lancet* 2009, **373**(9676):1681-1692.
207. Nabholtz JM, Gligorov J: **Docetaxel/trastuzumab combination therapy for the treatment of breast cancer**. *Expert Opin Pharmacother* 2005, **6**(9):1555-1564.
208. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, Zujewski JA, Goldhirsch A, Armour A, Pritchard KI *et al*: **Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial**. *J Clin Oncol* 2016, **34**(10):1034-1042.
209. Clemons M, Gelmon KA, Pritchard KI, Paterson AH: **Bone-targeted agents and skeletal-related events in breast cancer patients with bone metastases: the state of the art**. *Curr Oncol* 2012, **19**(5):259-268.
210. Coleman RE, McCloskey EV: **Bisphosphonates in oncology**. *Bone* 2011.
211. Kuchuk I, Mazzarello S, Butterfield K, Appleton A, Addison CL, Clemons M: **Oral care and the use of bone-targeted agents in patients with metastatic cancers: A practical guide for dental surgeons and oncologists**. *J Bone Oncol* 2013, **2**(1):38-46.
212. Simos D, Addison CL, Kuchuk I, Hutton B, Mazzarello S, Clemons M: **Bone-Targeted Agents for the Management of Breast Cancer Patients with Bone Metastases**. *J Clin Med* 2013, **2**(3):67-88.

213. NCI: **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 4.0**. Edited by (HHS) UDoHaHS, (NIH) NIoH, (NCI) NCI; 2009.
214. Lawton MP, Brody EM: **Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living**. *Gerontologist* 1969, **9**(3):179-186.
215. ASCO: **American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines**. *J Clin Oncol* 1994, **12**(11):2471-2508.
216. Chilcott J, Lloyd Jones M, Wilkinson A: **Docetaxel for the adjuvant treatment of early nodepositive breast cancer: a single technology appraisal**. *Health Technol Assess* 2009, **13 Suppl 1**:7-13.
217. Shao N, Wang S, Yao C, Xu X, Zhang Y, Zhang Y, Lin Y: **Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials**. *Breast* 2012, **21**(3):389-393.
218. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ: **Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer**. *J Natl Cancer Inst* 1998, **90**(21):1601-1608.
219. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, Symann M, Kerbrat P, Soulie P, Eichler F *et al*: **Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial**. *J Clin Oncol* 2006, **24**(36):5664-5671.
220. AGO-Mamma: **Adjuvant Chemotherapy - optimal drugs / optimal dosage**. In: *Diagnosis and treatment of patients wirh primary and metastatic breast cancer.* Edited by AGO, DGGG, DKG; 2008: 18.
221. AGO-Mamma: **Primary systemic therapy**. In: *Diagnosis and treatment of patients wirh primary and metastatic breast cancer.* Edited by AGO, DGGG, DKG; 2008: 11.
222. AGO-Mamma: **Primäre systemische Therapie**. 2006.
223. RKI: **Gesundheit in Deutschland**. In: *Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* Berlin: RKI; 2006.
224. Vriens BE, Aarts MJ, de Vries B, van Gastel SM, Wals J, Smilde TJ, van Warmerdam LJ, de Boer M, van Spronsen DJ, Borm GF *et al*: **Doxorubicin/cyclophosphamide with concurrent versus sequential docetaxel as neoadjuvant treatment in patients with breast cancer**. *Eur J Cancer* 2013, **49**(15):3102-3110.
225. Sanofi-Aventis: **Product Monograph: Taxotere - Docetaxel for injection**. In: *Manufacturer's Standard.* Edited by Canada S-A, s-a version16.0 edn; 2017: 62.
226. Danesi R, Innocenti F, Fogli S, Gennari A, Baldini E, Di Paolo A, Salvadori B, Bocci G, Conte PF, Del Tacca M: **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combination chemotherapy with paclitaxel and epirubicin in breast cancer patients**. *Br J Clin Pharmacol* 2002, **53**(5):508-518.
227. Gianni L, Munzone E, Capri G, Fulfaro F, Tarenzi E, Villani F, Spreafico C, Laffranchi A, Caraceni A, Martini C *et al*: **Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects**

in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 1995, **13**(11):2688-2699.
228. Moreira A, Lobato R, Morais J, Silva S, Ribeiro J, Figueira A, Vale D, Sousa C, Araujo F, Fernandes A *et al*: **Influence of the interval between the administration of doxorubicin and paclitaxel on the pharmacokinetics of these drugs in patients with locally advanced breast cancer**. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001, **48**(4):333-337.
229. Nabholtz JM, Riva A: **The choice of adjuvant combination therapies with taxanes: rationale and issues addressed in ongoing studies**. *Clin Breast Cancer* 2001, **2 Suppl 1**:S7-14.
230. Hurria A, Levit LA, Dale W, Mohile SG, Muss HB, Fehrenbacher L, Magnuson A, Lichtman SM, Bruinooge SS, Soto-Perez-de-Celis E *et al*: **Improving the Evidence Base for Treating Older Adults With Cancer: American Society of Clinical Oncology Statement**. *J Clin Oncol* 2015, **33**(32):3826-3833.
231. Petrelli F, Barni S: **Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better**. *Med Oncol* 2012, **29**(2):503-510.
232. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Jr., Ewer M, Keefe D, Shannon RP, Swain SM, Brown A, Fehrenbacher L *et al*: **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**. *J Clin Oncol* 2005, **23**(31):7811-7819.
233. Au HJ, Eiermann W, Robert NJ, Pienkowski T, Crown J, Martin M, Pawlicki M, Chan A, Mackey J, Glaspy J *et al*: **Health-related quality of life with adjuvant docetaxel- and trastuzumab-based regimens in patients with node-positive and high-risk node-negative, HER2-positive early breast cancer: results from the BCIRG 006 Study**. *Oncologist* 2013, **18**(7):812-818.
234. Junker A: **Mammakarzinom: Konzepte mit Docetaxel ersetzen Anthrazykline**. *Dtsch Arztebl* 2010, **107(27): A-1368**.
235. Swain SM, Tang G, Geyer CE, Jr., Rastogi P, Atkins JN, Donnellan PP, Fehrenbacher L, Azar CA, Robidoux A, Polikoff JA *et al*: **Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial**. *J Clin Oncol* 2013, **31**(26):3197-3204.
236. Zhou W, Chen S, Xu F, Zeng X: **Survival benefit of pure dose-dense chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials**. *World J Surg Oncol* 2018, **16**(1):144.
237. Mobus V, Jackisch C, Luck HJ, du Bois A, Thomssen C, Kuhn W, Nitz U, Schneeweiss A, Huober J, Harbeck N *et al*: **Ten-year results of intense dose-dense chemotherapy show superior survival compared with a conventional schedule in high-risk primary breast cancer: final results of AGO phase III iddEPC trial**. *Ann Oncol* 2018, **29**(1):178-185.
238. Goldvaser H, Majeed H, Ribnikar D, Seruga B, Ocana A, Cescon DW, Amir E: **Influence of control group therapy on the benefit from dose-dense chemotherapy in early breast cancer: a systemic review and meta-analysis**. *Breast Cancer Res Treat* 2018, **169**(3):413-425.

239. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G: **Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials**. *Lancet* 2019, **393**(10179):1440-1452.
240. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jr., Jacobs SA, Robert NJ, Hopkins JO, O'Shaughnessy JA, Dang CT *et al*: **Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology)**. *J Clin Oncol* 2017, **35**(23):2647-2655.
241. Burnell M, Levine MN, Chapman JA, Bramwell V, Gelmon K, Walley B, Vandenberg T, Chalchal H, Albain KS, Perez EA *et al*: **Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer**. *J Clin Oncol* 2010, **28**(1):77-82.
242. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, Durando A, Turletti A, Nistico C, Valle E *et al*: **Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial**. *Lancet* 2015, **385**(9980):1863-1872.
243. Budd GT, Barlow WE, Moore HC, Hobday TJ, Stewart JA, Isaacs C, Salim M, Cho JK, Rinn KJ, Albain KS *et al*: **SWOG S0221: a phase III trial comparing chemotherapy schedules in high-risk early-stage breast cancer**. *J Clin Oncol* 2015, **33**(1):58-64.
244. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J *et al*: **2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial**. *Lancet* 2007, **369**(9555):29-36.
245. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, Chen B, Ingle JN, Dakhil SR, Zujewski J *et al*: **Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer**. *J Clin Oncol* 2011, **29**(34):4491-4497.
246. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., Martino S, Rastogi P, Gralow J, Swain SM *et al*: **Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831**. *J Clin Oncol* 2014, **32**(33):3744-3752.
247. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G, Jr., Untch M, Smith I, Gianni L *et al*: **11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial**. *Lancet* 2017, **389**(10075):1195-1205.
248. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, Jackisch C, Cameron D, Weber HA, Heinzmann D *et al*: **2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial**. *Lancet* 2013, **382**(9897):1021-1028.

249. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E *et al*: **Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer**. *N Engl J Med* 2017, **377**(2):122-131.
250. Fachinformation: **Perjeta**.: Roche; 2019: 13.
251. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A *et al*: **Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer**. *N Engl J Med* 2019, **380**(7):617-628.
252. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, Senn HJ, Panel M: **Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015**. *Ann Oncol* 2015, **26**(8):1533-1546.
253. Azim HA, Jr., Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, Neven P, Symmans WF, Thompson A, Andre F *et al*: **Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement**. *Ann Oncol* 2013, **24**(3):647-654.
254. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE, Jr., Dees EC, Goetz MP, Olson JA, Jr. *et al*: **Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer**. *N Engl J Med* 2018, **379**(2):111-121.
255. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, Pierga JY, Brain E, Causeret S, DeLorenzi M *et al*: **70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer**. *N Engl J Med* 2016, **375**(8):717-729.
256. Jasem J, Fisher CM, Amini A, Shagisultanova E, Rabinovitch R, Borges VF, Elias A, Kabos P: **The 21-Gene Recurrence Score Assay for Node-Positive, Early-Stage Breast Cancer and Impact of RxPONDER Trial on Chemotherapy Decision-Making: Have Clinicians Already Decided?** *J Natl Compr Canc Netw* 2017, **15**(4):494-503.
257. G-BA: **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom**.; 2019: 1-3.
258. G-BA: **Unterstützung der Therapieentscheidung bei Brustkrebs im Frühstadium: Biomarker-Test künftig Kassenleistung**.; 2019.
259. Gerber B, Loibl S, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, Schrader I, Kittel K, Hanusch C *et al*: **Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancers; results from the geparquinto study (GBG 44)**. *Ann Oncol* 2013, **24**(12):2978-2984.
260. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, Steger GG, Suter TM, Toi M, Parmar M *et al*: **Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial**. *Lancet Oncol* 2013, **14**(10):933-942.
261. Janning M, Muller V, Vettorazzi E, Cubas-Cordova M, Gensch V, Ben-Batalla I, Zu Eulenburg C, Schem C, Fasching PA, Schnappauf B *et al*: **Evaluation of soluble carbonic anhydrase IX as predictive marker for**

efficacy of bevacizumab: A biomarker analysis from the geparquinto phase III neoadjuvant breast cancer trial. *Int J Cancer* 2019, **145**(3):857-868.
262. Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn BV, Blohmer JU, Grischke EM, Furlanetto J, Tesch H, Hanusch C *et al*: **A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple negative breast cancer - clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study**. *Ann Oncol* 2019.
263. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA: **Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies**. *J Clin Invest* 2011, **121**(7):2750-2767.
264. Mayer IA, Abramson VG, Lehmann BD, Pietenpol JA: **New strategies for triple-negative breast cancer--deciphering the heterogeneity**. *Clin Cancer Res* 2014, **20**(4):782-790.
265. Loi S, Dushyanthen S, Beavis PA, Salgado R, Denkert C, Savas P, Combs S, Rimm DL, Giltnane JM, Estrada MV *et al*: **RAS/MAPK Activation Is Associated with Reduced Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer: Therapeutic Cooperation Between MEK and PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors**. *Clin Cancer Res* 2016, **22**(6):1499-1509.
266. Locatelli MA, Curigliano G, Eniu A: **Extended Adjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer**. *Breast Care (Basel)* 2017, **12**(3):152-158.
267. Meyer R: **Triple-negatives Mammakarzinom: Atezolizumab kann Überlebenszeit teilweise deutlich verlängern**. *Dtsch Ärzteblatt* 2018, **115(45): A-2074 / B-1725 / C-1703**.
268. Fachinformtion: **Lynparza**.; 2019.

7 Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
A	Adriamycin (syn. Doxorubicin)
AC	Adriamycin/Cyclophosphamid
ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
AC-TH	Adriamycin/Cyclophosphamid – Docetaxel/Trastuzumab
ADL	activity of daily living – Aktivitäten des täglichen Lebens
ADoc	Adriamycin/Docetaxel
ADocT	Adriamycin/Docetaxel/Tamoxifen
AE	adverse event
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AI	aromatase inhibitor
AML	Akute myeloische Leukämie
ANOVA	analysis of variance
AP-CMF	Adriamycin/Paclitaxel – Cyclophosphamid/Methotrexat/5-Fluoruracil
AUC	area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZ	Allgemeinzustand
BCIRG	Breast Cancer International Research Group
BET	Brusterhaltende Therapie
bid	bis in die (Lat.) = zweimal am Tage
BL	basal-like
BMI	Body Mass Index
BOOG	Borstkanker Onderzoek Groep – Breast Cancer Trialists' Group of the Netherlands
BRCA	breast cancer gene
CA 15-3	Cancer Antigen 15-3
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CISH	chromogenic in situ hybridization
CMF	Cyclophosphamid/Methotrexat/5-Fluoruracil
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computer-Tomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program
D	Doxorubicin (syn. Adriamycin)
DC	Docetaxel/Cyclophosphamid

Abkürzung	Erläuterung
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DFS	disease free survival – krankheitsfreies Überleben
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	deoxyribonucleic acid
DOC	Docetaxel
EC	Epirubicin/Cyclophosphamid
ED	Erstdiagnose
EF	Ejektionsfraktion
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER	estrogene receptor – Östrogenrezeptor
F	5-FU
FAC	5-Fluoruracil/Adriamycin/Cyclophosphamid
FEC	5-Fluoruracil/Epirubicin/Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
FNP	Febrile Neutropenie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G	Grading – Grad der Differenzierung
G-BA	gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
GEICAM	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama
ggf.	gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Gy	Gray
Her2/neu	human epidermal growth factor receptor 2, erb-B2, c-erbB2
HIV	human immunodeficiency virus
HR	Hormonrezeptor[en]
HR	Hazard ratio
HRT	hormone replacement therapy – Hormonersatztherapie
i.v.	intravenös
IADL	instrumental activity of daily living – instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens
IDFS	invasive disease free survival
IGF1R	insulin growth factor 1 receptor

Abkürzung	Erläuterung
IHC	Immunhistochemie
IM	immunmodulatory
IRS	immunoreactive score
ISH	in situ hybridization
JÜR	Jahres-Überlebensrate, z.B. 5-JÜR
Ki67	Kiel 67 – Proliferationsmarker, Protein
KIS	Krankenhausinformationssystem
KOF	Körperoberfläche
LAR	luminal-androgen-receptor
LH	Luteinisierendes Hormon
LIN	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
Lj	Lebensjahr
LK	Lymphknoten
M.	Morbus
M	mesenchymal-like
MAK	Mammilen-Areola-Komplex
MET	Hepatozyten Wachstumsfaktor
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MSL	mesenchymal stem-like
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
n.a.	not applicable
n.s.	not significant
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institutes of Health
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSM	nipple sparing mastectomy
NST	non special type
o.	oder
ORR	Overall Response Rate – Gesamtansprechrate
OS	Overall Survival – Gesamtüberleben
p.o.	per os
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PFS	progression free survival
pCR	pathologische Komplettremissionsrate
PD-L1	programmed cell death ligand 1

Abkürzung	Erläuterung
PNP	Periphere Polyneuropathie
PR	progesterone receptor – Progesteronrezeptor
PST	primär systemische Therapie
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QLQ-BR	QLQ-breast-cancer-specific
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
RE	Response Element
resp.	respektive
RFS	relapse free survival – rezidivfreies Überleben
RKI	Robert Koch Institut
RR	relatives Risiko
s.c.	subcutan
sCAIX	soluble carbonic anhydrase IX
SERM	selective estrogen receptor modulator
SLN	sentinel lymph node
SLNB	sentinel lymph node biopsy
sog.	sogenannt
SRE	skeletal related events
T	Taxotere® = Docetaxel = DOC – die Verwendung von T z.B. in TAC, TC, oder TCH erfolgt aus Gründen der Konvention in der Bezeichnung der Chemotherapieregime
Tbc	Tuberkulose
TCH/TCbH	Docetaxel/Carboplatin/Trastuzumab [H steht hier für den Handelsnahmen von Trastuzumab: Herceptin®]
TNBC	Triple negative breast cancer
TTP	time to progeression – Zeit bis zur Progression
TTR	time to relapse – Zeit bis zum Wiederauftreten [des Tumors]
u.a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator
vs.	Versus
WHI	Women’s Helath Initiative Study
WHO	World Health Organization - Weltgesundheitsorganisation
Wnt	wingless Int-1
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen aller Krebsneuerkrankungen bei Männern und Frauen in Deutschland 2012. Das männliche Mammakarzinom ist selten, weshalb es hier nicht aufgeführt wurde. [4] 7
Abbildung 2 Entwicklung der Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms 1998-2012. [4] 7
Abbildung 3 Übersicht, welcher Test für welche Skala angewandt wurde 48
Abbildung 4 Altersverteilung im Zielkollektiv 52
Abbildung 5 Verteilung des BMI in Gruppen über alle Therapiegruppen 57
Abbildung 6 Verteilung der UICC Stadien in den Therapiegruppen des Zielkollektivs. In den frühen Stadien werden Taxan-freie Regime (Gruppe 1) signifikant häufiger verwendet, in höheren Tumorstadien werden die Taxan-haltigen Regime (Gruppe 2 und 3) häufiger eingesetzt 59
Abbildung 7 Verteilung der Trastuzumabtherapie über die Therapiegruppen des Zielkollektivs 60
Abbildung 8 Anteil zusätzlicher antiemetischer Therapie 62
Abbildung 9 Fieberhäufigkeit in den drei Therapiegruppe 63
Abbildung 10 Häufigkeitsverteilung der febrilen Neutropenie in den drei Therapiegruppen 64
Abbildung 11 Leukopenieverteilung über die drei Therapiegruppen 66
Abbildung 12 Verteilung der Patientinnen mit Infektionen über die drei Therapiegruppen 69
Abbildung 13 Zeitpunkt des Auftretens einer Infektion insgesamt 69
Abbildung 14 Häufigkeit von Patientinnen mit oropharyngealer Pilzinfektion bei Mukositis über die drei Therapiegruppen 72
Abbildung 15 Häufigkeit des Auftretens eines schlechten AZ über die drei Therapiegruppen 75
Abbildung 16 Häufigkeit des Auftretens von Kardiotoxizität über die drei Therapiegruppen 77
Abbildung 17 Häufigkeit von Patientinnen mit de novo aufgetretener Neurotoxizität über die drei Therapiegruppen 81

Abbildung 18 Häufigkeit von Patientinnen mit de novo aufgetretener Arthralgie über die drei Therapiegruppen 83

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach UICC **[98]** 20
Tabelle 2 Einteilung des Mammakarzinoms nach St. Gallen 2007 [78] 21
Tabelle 3 Verteilung tumorassoziierter und weiterer Charakteristika der Gruppen des Zielkollektivs 50
Tabelle 4 Verteilung der Chemotherapieregime im Zielkollektiv 51
Tabelle 5 Verteilung des Diagnosealters im Zielkollektiv nach Gruppen 53
Tabelle 6 Vorhandensein von Komorbiditäten 53
Tabelle 7 Verteilung der Komorbiditäten nach Organsystemen 55
Tabelle 8 Verteilung des BMI in Gruppen, bezogen auf die Chemotherapieregime 56
Tabelle 9 Verteilung des Menopausenstatus über die drei Therapiegruppen des Zielkollektivs 58
Tabelle 10 Verteilung der Stadien nach UICC in Bezug auf die Chemotherapiegruppen des Zielkollektivs 58
Tabelle 11 Verteilung des Her2/neu Status im Zielkollektiv nach Therapiegruppen 60
Tabelle 12 Verteilung Trastuzumabtherapie über alle Gruppen 60
Tabelle 13 Zusätzliche antiemetische Therapie zur Standardprophylaxe 61
Tabelle 14 Verteilung des Auftretens von Fieber in den drei Therapiegruppen 63
Tabelle 15 Auftreten einer febrilen Neutropenie in den drei Therapiegruppen 64
Tabelle 16 Auftreten von Fieber und Notwendigkeit einer Therapie 65
Tabelle 17 Verteilung der Leukopenie in den drei Therapiegruppen 66
Tabelle 18 Sekundärprophylaxe bei Leukopenie. In Gruppe 2 erhielten alle Patientinnen eine Primärprophylaxe. In diesem Fall ist eine Sekundärprophylaxe nicht durchzuführen, weshalb eine solche hier nicht aufgeführt wird [n.a. = not applicable] 67
Tabelle 19 Vergleich des Auftretens einer Leukopenie unter Therapie mit Trastuzumab bei Taxan-haltiger Chemotherapie (simultan vs. Sequentiell) 68
Tabelle 20 Auftreten einer Infektion über die drei Therapiegruppen 68
Tabelle 21 Infektion in Bezug auf Therapienotwendigkeit und Zyklusverschiebung 70

Tabelle 22 Infektionen unter Therapie mit Trastuzumab und Chemotherapie.....71
Tabelle 23 Verteilung der oropharyngealen Pilzinfektionen bei Mukositis über die drei Therapiegruppen.....72
Tabelle 24 Oropharyngeale Pilzinfektion bei Mukositis und Notwendigkeit einer Therapie über die drei Therapiegruppen.....73
Tabelle 25 Verteilung der Veränderung des AZ in Bezug auf die Chemotherapieregime 75
Tabelle 26 Hier aufgeführt sind ausschließlich Patientinnen mit Verschlechterung des AZ aller Chemotherapieregime. Dargestellt wird die Reaktion auf diese AZ Verschlechterung [n.a. = not applicable].....76
Tabelle 27 Verteilung der Kardiotoxizität in Bezug auf die Chemotherapieregime77
Tabelle 28 Auswirkungen des Auftretens von Kardiotoxizität auf die adjuvante Therapie [Tras =Trastuzumab, Chemo = Chemotherapie, Pause = Therapieunterbrechung, Stop = Therapieabbruch 78
Tabelle 29 Auftreten von Kardiotoxizität mit und ohne Notwendigkeit einer interventionellen Therapie bezogen auf die drei Therapiegruppen 79
Tabelle 30 Verteilung de novo aufgetretener Neurotoxizität in Bezug auf die applizierte Chemotherapie 81
Tabelle 31 Verteilung de novo aufgetretener Arthralgie in Bezug auf die applizierte Chemotherapie 82
Tabelle 32 Auftreten von Arthralgie mit und ohne Notwendigkeit einer interventionellen Therapie bezogen auf die drei Therapiegruppen 83

10 Anhang

8350379533

Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust-und/oder Eierstockkrebs
(Mamma-Ca incl. DCIS)

ÄRZTEKAMMER WESTFALEN-LIPPE

Name der Patientin

Geburtsdatum

A. Patientin oder Patient und deren Geschwister/Kinder	ggf. Anzahl (bitte ankreuzen)	Gewichtung	Ergebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin **vor** dem 36. LJ	☐ 1	3	
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin **vor** dem 51. LJ	☐ 1	2	
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin, das erste **vor** dem 51. LJ	☐ 1	3	
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin **nach** dem 50. LJ	☐ 1	1	
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei der Patientin	☐ 1	2	
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einem Patienten (mnl.)	☐ 1	2	
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten **vor** dem 36. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten **vor** dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	
eines bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste **vor** dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	
eines uni-oder bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten **nach** dem 50. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	1	
eines Mamma-Karzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	
eines Ovarial/Tubenkarzinoms/primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern/Nichten	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	
Summe Patientin und deren Geschwister/Kinder		**A**	

B. Weitere mütterliche Linie	Anzahl (bitte ankreuzen)	Gewichtung	Ergebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	1	
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	
Summe weitere mütterliche Linie		**B**	

C. weitere väterliche Linie	Anzahl (bitte ankreuzen)	Gewichtung	Ergebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	3	
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	1	
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	2	
Summe weitere väterliche Linie		**C**	

D. Der höhere Wert aus B und C		**D**	
E. Summe aus A und D = Risiko-Score	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ >7	**A+D**	

Version: 30. März 2016 (C) Ärztekammer Westfalen-Lippe, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

Formulardesign ÄKWL, Hübers, Version 2.2

Anhang 1: Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs [34]

Primärtumor	Bedeutung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LIN)	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille (adenocarcinoma in situ der Epidermis
T1	
T1mic	Mikroinvasion <= 1 mm im größten Durchmesser
T1a	Tumor 1.1 - 5 mm im größten Durchmesser
T1b	Tumor 5.1 - 10.0 mm im größten Durchmesser
T1c	Tumor 10.1 - 20 mm im größten Durchmesser
T2	Tumor 20.1 - 50 mm im größten Durchmesser
T3	Tumor 50.1 mm und mehr im größten Durchmesser
T4	
T4a	Tumor infiltriert Brustwand, wobei M. pectoralis major nicht als Brustwand zählt
T4b	Hautödem (peau d'orange) oder Ulzeration der Haut oder Satelliten-Hautmetastasen der ipsilateralen Brust
T4c	T4a und T4b liegen zusammen vor
T4d	Inflammatorisches Mammakarzinom
Regionale Lymphknoten	
klinisch	
cNx	Regionale LK können nicht beurteilt werden (früher entfernt)
cN0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
cN1	Verschiebliche axilläre Lymphknotenmetastasen
cN2	
cN2a	Untereinander adhärente axilläre LK oder axilläre LK adhärent zu anderer Struktur
cN2b	Klinisch vorliegende ipsilaterale Mammaria interna LK Metastase ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
cN3	
cN3a	Infraklavikuläre LK-Metastase
cN3b	Ipsilaterale Mammaria interna LK-Metastase plus axilläre LK-Metastase
cN3c	Ipsilaterale supraklavikuläre LK-Metastase mit oder ohne Mammaria interna oder Axilla-Befall
pathologisch	LK Staging mittels Sentinel-Lymphknotenbiopsie alleine wird als pN (sn) vermerkt
pN0	Histologisch keine axillären LK-Metastasen, keine Untersuchung auf isolierte Tumorzellen
pN0(i-)	Histologisch keine LK-Metastasen, negative Immunhistochemie (IHC)

pN0(i+)	Histologisch keine LK-Metastasen, positive IHC, Cluster ≤ 0.2 mm
pN0(mol-)	Histologisch keine LK-Metastasen, negative RT-PCR
pN0(mol+)	Histologisch keine LK-Metastasen, positive RT-PCR
pN1	
pN1mi	Mikrometastase 0.3 mm – 2 mm
pN1a	Metastasen in 1 bis 3 axillären LK
pN1b	Mikroskopische Metastase in Mammaria interna LK entdeckt durch Sentinel-Lymphknotenbiopsie, jedoch klinisch nicht detektierbar
pN1c	pN1a und pN1b liegen zusammen vor
pN2	
pN2a	Metastasen in 4 - 9 axillären LK (mindestens eine >2 mm)
pN2b	Klinisch vorliegende Mammaria interna LK-Metastase ohne axilläre Lymphknotenmetastase
pN3	
pN3a	Metastasen in 10 oder mehr axillären LK (mindestens eine >2 mm) oder infraklavikuläre LK-Metastase
pN3b	Klinisch detektierbare ipsilaterale Mammaria interna LK-Metastase plus befallene axilläre LK; oder mehr als 3 positive axilläre Lymphknoten plus mikroskopische Mammaria interna Metastase, welche durch Sentinel-Lymphknotenbiopsie nachgewiesen wurde
pN3c	Ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastase
Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden häufigsten Lokalisationen der Fernmetastasierung: Knochen (OSS). Leber (HEP), Lunge (PUL), Hirn (BRA)

Anhang 2: Kriterien für TNM-Einteilung des Mammakarzinoms [99]

Begleitende Medikamente bei Chemotherapie zur Vorbeugung gegen Übelkeit

		Nur bei anhaltender Übelkeit								
		leichte Übelkeit			mittlere Übelkeit			schwere Übelkeit		
	Am Abend nach Therapie	1. Tag nach Therapie	2. Tag nach Therapie	3. Tag nach Therapie	1. Tag nach Therapie	2. Tag nach Therapie	3. Tag nach Therapie	1. Tag nach Therapie	2. Tag nach Therapie	3. Tag nach Therapie
Paspertin Tropfen	20	3x20	3x20	3x20	3x20	3x20	3x20	3x20	3x20	3x20
Kevatril Tabletten					1	1	1	1	1	1
Fortecortin Tabletten	1							1	1	1

Bei Fortbestehender Übelkeit Rücksprache erheben, dann ggf. Änderung der Medikation erforderlich.
Telefonnr.: 0451 / 500 - 5075
oder 0451 / 500 - 2942 (abends und am Wochenende)

Bei Diabetikerinnen besteht die Gefahr erhöhter Blutzuckerspiegel, daher sind engmaschige Kontrollen erforderlich.
Ursache ist die Einnahme von Fortecortin.

UKSH

FB 033 – Antiemeseplan (TAC)

Campus Lübeck - Frauenklinik

Medikamente	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5-14
Fortecortin		morgens 1 abends 1	morgens 1 abends 1	morgens 1	
Emend	vor Therapie 1 á 125 mg	morgens 1 á 80 mg	morgens 1 á 80 mg		
Paspertin	bei Übelkeit grundsätzlich 3 x 20 Tropfen täglich				
Ciprofloxacin					morgens 1 abends 1 Dauer wird bei jeder Therapie festgelegt
Uromitexan	2 x 1 Wird am Therapietag mitgegeben				
Neulasta		unter die Bauchhaut spritzen (Uhrzeit wird genannt)			
Ibuprofen 600 mg ggf. auch Novalgin	Bei Knochenschmerzen und Muskelschmerzen bis zu 2 x 1 Tablette täglich				

Bei Diabetikerinnen besteht die Gefahr erhöhter Blutzuckerspiegel, daher sind engmaschige Kontrollen erforderlich. Ursache ist die Einnahme von Fortecortin

Behandlung von Übelkeit und Erbrechen während der Chemotherapie

	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Emend (Aprepitant)	125 mg 1h vor Chemo	80 mg morgens	80 mg morgens
Fortecortin (Dexamethason)	Abends 2 Tabl. = 8 mg	Morgens 1 Tab = 4 mg Abends 1 Tab = 4 mg	Morgens 1 Tab = 4 mg Abends 1 Tab = 4 mg
Paspertin (Metoclopramid)	Kann zusätzlich in Form von Tropfen 3-4 x 20 pro/d eingenommen werden.		

Bei anhaltender Übelkeit wird Rücksprache erbeten, dann ggf. Änderung der Medikation erforderlich.
Telefonnr.: 0451 / 500 – 5075
oder 0451 / 500 – 2942 (abends, an Feiertagen und am Wochenende)

Bei Diabetikerinnen besteht die Gefahr erhöhter Blutzuckerspiegel, daher sind engmaschige Kontrollen erforderlich. Ursache ist die Einnahme von Fortecortin.

UK SH

Campus Lübeck - Frauenklinik

FB 032 – Antiemeseplan (Docetaxel) TC

Seite 1 von 1

= 1 Tag der Therapie – Tag des Therapie Abstand bis zum nächsten Therapietag 21 Tage

Medikamente	Tag 0	Tag 1	Tag 2
Fortecortin (4mg) (Dexamethason)	morgens 2 abends 2	abends 2	morgens 2 abends 2
Paspertin (Tropfen) (Metoclopramid)	**bei leichter Übelkeit 3 x 20 Tropfen täglich**		
EMEND		AXA	AXA
PCM 500 mg oder Ibuprofen 600 mg, ggf. auch Novalgin	**Bei Glieder- und Muskelschmerzen bis zu 2 x 1 Tablette täglich**		

Bei fortbestehender Übelkeit Rücksprache erbeten, dann ggf. Änderung der Medikation erforderlich.
Telefonnr.: 0451 / 500 – 5075
oder 0451 / 500 – 2942 (abends und am Wochenende)

Bei Diabetikerinnen besteht die Gefahr erhöhter Blutzuckerspiegel, daher sind engmaschige Kontrollen erforderlich.
Ursache ist die Einnahme von Fortecortin.

Erstellt von: Lenkeit/Hinas | Gültig ab: 12.03.2009 | Version: 3 | Freigegeben von: Fischer

Anhang 3: Antiemesepläne unter Chemotherapie, hier beispielhaft allgemein und für die Schemata: TAC, FEC, TC.

11 Danksagung

Ich danke zunächst meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. habil. Dominique Finas für Überlassung des Themas der hier vorgelegten Arbeit und die stets hervorragende Betreuung bei der Planung, Durchführung und Diskussion der Arbeit, zunächst als Leitender Oberarzt der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, der Medizinische Universität zu Lübeck. Trotz seiner seit 01.03.2012 neuen Stellung als Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Evangelischen Klinikums Bethel in Bielefeld, seit 01.01.2018 als Chefarzt der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Klinikum Magdeburg und ab Januar 2019 als stellvertretender Klinikdirektor der Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. – Otto-von-Guericke-Universität war er stets bereit alle Fragen zu beantworten und Hilfestellung zu leisten wenn es um konzeptionelle, inhaltliche und organisatorische Fragen und solche der Ausarbeitung ging.

Mein Dank geht auch an Herrn Professor Dr. med. Klaus Diedrich, der bis 2012 Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, der Medizinische Universität zu Lübeck war. Durch Ihn war es möglich auf die in seiner Klinik vorliegenden Daten zurückzugreifen und die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation zu erheben.

Ich danke Prof. Dr. med. A. Rody als neuem Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, der Medizinische Universität zu Lübeck für die Möglichkeit diese Dissertation an seiner Klinik durchzuführen.

Des Weiteren danke ich Herrn Leo van Waveren für die Hilfe und Beratung bei der statistischen Datenauswertung.

Auch geht ganz herzlicher Dank an meine Familie, insbesondere an meine lieben Eltern, für ihre vielseitige und liebevolle Unterstützung in jeglicher Hinsicht. Ohne sie wäre mein Studium und die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Weiterhin danke ich meiner Patentante Anne, die immer an mich geglaubt hat und mir besonders beim Endspurt mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ganz besonders möchte ich meinem Mann Nils danken, der mich nicht nur tatkräftig unterstützt hat, sondern mich stets aufgebaut und bestärkt hat wenn ich an mir gezweifelt habe. Seine Geduld und Unterstützung haben zum Gelingen dieser Arbeit in hohem Maße beigetragen.

„Last but not least“ danke ich unserer Tochter Nora, die mir neue Motivation gab diese Arbeit abzuschließen.

12 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

13 Selbständigkeitserklärung

Ich, Dorothea Adamiak geb. Hottenbacher, versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe, keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen dazu verwendet habe und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen, einschließlich Quellen aus dem Internet als solche kenntlich gemacht habe.
Ich versichere, dass ich weder gleichzeitig noch vorher andernorts einen Zulassungsantrag gestellt habe noch die Dissertation eingereicht habe.

Hamburg, 20.10.2019