

**Aus der Einrichtung für Knochenmarktransplantation  
der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Direktor: Prof. Dr. med. A. R. Zander**

**Systemische Chemotherapie mit Taxol, 5-Fluorouracil und  
Folinsäure beim metastasierten Mammakarzinom nach  
Vorbehandlung mit Hochdosis-Chemotherapie**

**Dissertation**

**zur**

**Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**vorgelegt von**

**Claudia Gärtner  
aus Roth**

**Hamburg 2007**

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 08.11.2007

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. N. Kröger

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. M. de Wit

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. F. Jänicke

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Problemstellung</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
2.1.	Epidemiologie	5
2.2.	Pathomorphologie	5
2.3.	Prognosefaktoren	6
2.4.	Therapieoptionen	8
2.4.1.	Primärtherapie	8
2.4.2.	Adjuvante Therapie des MK	10
2.4.3.	Therapie der Hochrisikopatienten und des metastasierten Mammakarzinom	13
2.5.	Stammzelltransplantation bei Hochdosischemotherapie	18
2.6.	Therapieprotokoll	22
<b>3.</b>	<b>Untersuchung und Methoden</b>	<b>24</b>
3.1.	Patientenauswahl	24
3.2.	Behandlungsplan	25
3.3.	Verwendete Zytostatika der palliativen Therapie	25
3.3.1.	Paclitaxel	25
3.3.2.	Fluorouracil	27
3.4.	Toxizitätserhebung	28
3.5.	Dosismodifikation	28
3.6.	Tumorevaluation	29
3.7.	Behandlungsdauer	30
3.8.	Abbruchkriterien	30
3.9.	Dokumentationsbogen für den Verlauf	31
3.10.	Patientenaufklärung, Einwilligungserklärung, Patientenversicherung und Ethikvotum	31
3.11.	Statistische Verfahren	32
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>
4.1.	Zusammenfassung	34
4.2.	Zyklenverteilung und Toxizität	37
4.2.1.	Klinische Toxizität	39
4.2.2.	Hämatotoxizität	40
4.3.	Remissionsergebnisse	43
4.4.	Gruppenvergleich	52
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>61</b>
5.1.	Durchführung der Studie	61
5.2.	Ergebnisse	62
5.3.	Direkter Vergleich mit ähnlichen Studien	67
5.4.	Stellenwert der HDC bei Hochrisikopatientinnen und metastasiertem Mammakarzinom	71
5.5.	Aspekte der Lebensqualität	75
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>77</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>78</b>
<b>8.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>93</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang</b>	<b>94</b>
<b>10.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>106</b>

## 1. Problemstellung

Das mediane Gesamtüberleben der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom hat sich in den letzten Jahrzehnten trotz intensiver Bemühungen nicht wesentlich verändert. Es bleibt bei Frauen in westlichen Industrienationen der häufigste Krebs mit Todesfolge. [2], [6], [7]

Es wurden mehrere Therapiekonzepte verfolgt, darunter die Hochdosischemotherapie (HDC). Trotz der aggressiven HDC bei Hochrisikopatientinnen mit Mammakarzinom, möglich durch die PBSCT (peripheral blood stem cell transplantation), erleiden 35% - 40% der Patientinnen innerhalb von 5 Jahren einen Rückfall [122], [33]. Über 50% der Rückfälle geschehen innerhalb von zwei Jahren nach HDC [36]. Die Therapie eines nachfolgenden Rezidivs ist problematisch. Eine weitere Chemotherapie ist oft unwirksam und nur schlecht verträglich [93].

Die damit entstandene palliative Situation erfordert eine angepasste Chemotherapie für die systemisch erkrankten Patientinnen.

Diese sollte unter folgender Zielsetzung gewählt werden:

- Tumorreduktion mit damit verbundener Symptomkontrolle, die sich in den Ansprechraten der Therapien wiederfindet.
- Damit verbundene Erhöhung der Lebensqualität unter Berücksichtigung der individuellen Patientensituation [63], [75].
- Erreichen eines akzeptablen Toxizitätsprofils und einer unkomplizierten Verabreichung des Medikamentes [76], [101], [103-105].

In dieser prospektiven Studie soll eine Kombinationschemotherapie mit Taxol, 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Mammakarzinompatientinnen, welche nach Hochdosischemotherapie ein Rezidiv erlitten haben, hinsichtlich Toxizität und Effektivität untersucht werden. In interdisziplinärer Zusammenarbeit wurden die Patientinnen im Universitätskrankenhaus Eppendorf in Hamburg von der Einrichtung für Knochenmarktransplantation, der Abteilung für Onkologie und Hämatologie und der Frauenklinik und Poliklinik betreut.

In dieser speziellen Situation sind bisher nur wenige systematische Therapiestudien durchgeführt worden, die den Stellenwert einer solch konventionellen Chemotherapie diskutieren. Eine besondere Voraussetzung gegenüber anderen palliativen Situationen ist durch die hämatotoxischen Belastungen durch die vorangegangene HDC gegeben [123], [124].

Außer einem geringen hämatotoxischen Profil sollte die Chemotherapie neue, in vorherigen Therapien nicht verwendete, Wirkstoffe enthalten. [84], [85], [101].

Für die in dieser Studie verwendeten Substanzen sind Wirksamkeit und geringes Toxizitätsspektrum vor allem beim metastasierten Mammakarzinom belegt. [60], [61], [67], [74]. Somit erscheint theoretisch diese Kombination bei den stark vorbehandelten Patientinnen sinnvoll.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Epidemiologie**

Das Mammakarzinom (MK) ist in den westlichen Industrienationen die häufigste Krebserkrankung der Frau. In Deutschland ist das MK die häufigste maligne Neuerkrankungen bei Frauen und beträgt 27% aller Krebsneuerkrankungen. Dies entspricht einer jährlichen Erkrankung von 55000 Frauen. Jede zehnte Frau muß im Laufe ihres Lebens mit dieser Erkrankung rechnen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. 18% der an Malignom verstorbenen Frauen hatte ein Mammakarzinom, damit führt der Brustkrebs die Statistik der Krebstodesursachen bei Frauen an. Die Zahl der Sterbefälle betrug in Deutschland in den letzten Jahren etwa 18000. Die auf die Altersstruktur normierte Sterberate ist mit anderen westeuropäischen Nationen vergleichbar. [2]

### **2.2. Pathomorphologie**

Man unterscheidet hinsichtlich Therapie und Prognose vor allem in nicht-invasive und invasive Mammakarzinome, die von den Drüsenausführungsgängen (duktal) oder den Drüsenläppchen (lobulär) ausgehen. Die nicht-invasiven Karzinome, auch Carcinoma in situ genannt, stellen Präkanzerosen dar, die je nach Entstehung (duktal oder lobulär) eine unterschiedliche Prognose haben.

Invasive Karzinome:

Der häufigste histologische Typ der invasiven MK ist das invasiv-duktales Karzinom, welches in einer Gruppe morphologisch und prognostisch einheitlicher, intraduktal wachsender Tumore als NOS (= no otherwise specified) zusammengefaßt wird. (siehe Tabelle 1).

Die meisten Aussagen über Risikofaktoren und Symptome, sowie Prognosen beziehen sich auf diesen Karzinomtyp.

Das Inflammatorische Mammakarzinom hat aufgrund seiner ausgeprägten Lymphangiosis carcinomatosa mit lokalen Entzündungszeichen der Brusthaut eine sehr schlechte Prognose.

Histologischer Typ	Anteil		Prognose
Duktale =NOS	70%	Keine weitere Spezifizierung	Schlecht
Lobulär	15%	Stromareich	Mäßig
Medullär	3%	Lymphoplasmzelluläre Stromainfiltration	Günstig
Tubulär	2%	Klein, hochdifferenziert invasiv duktal	Sehr günstig
Muzinös	1%	Gut abgrenzbar, Schleimbildung	Günstig
Papillär	1%	Meist bekapselt	Relativ gut
Inflammatorisches	1%	Lymphangiosis carcinomatosa	Sehr schlecht
Paget-Karzinom	7%	Metastatische intraepidermale Ausbreitung des duktales Karzinom	Schlecht

**Table 1** (nach [4], [7])

### 2.3. Prognosefaktoren

Folgende „klassische“ Prognosefaktoren werden zur Risikoeinteilung bei primärer Mammakarzinomerkrankung herangezogen:

- TNM-Klassifikation (Primärtumorgröße, Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung; Tabelle siehe Anhang)

Hier ist der Lymphknotenstatus besonders hervorzuheben, da er die Klassifikation der Patientinnen zur Hochrisikogruppe bedingt.

- Morphologische Faktoren (histologischer Tumortyp, Hormon-Rezeptorstatus, Grading)

Mammakarzinome postmenopausaler Frauen weisen in 70-80% Östrogenrezeptoren auf, während diese bei prämenopausalen Frauen bei 50-60% liegen. Der Progesteronrezeptor ist in beiden Gruppen bei ca. 40% nachweisbar. Östrogen- und Progesteronrezeptoren gemeinsam liegen in 30-35% vor. Das Auftreten der Rezeptoren korreliert mit dem Differenzierungsgrad des Tumors, sowie dem histologischen Tumortyp (G1, papilläre, tubuläre, lobuläre Karzinome häufig Rezeptorpositiv; G3, medulläre, Komedokarzinome überwiegend negativ).

Der Tumor gilt als hormonempfindlich, wenn entweder der Östrogen- oder der Progesteronrezeptor in der Immunhistochemie bei mindestens 10% der Zellen nachzuweisen ist (St. Gallen 2005).

Der positive Rezeptorstatus hat seine herausragende Bedeutung in der Verwendbarkeit antihormoneller Therapien und geht mit einer besseren Prognose einher.

Die Gefäßinvasion eines Tumors bedingt ebenfalls die Einstufung in die Hochrisikogruppe.

- Sehr junges oder hohes Alter der Patientin.

Neuere Entwicklungen „biologischer“ Faktoren versuchen eine spezifischere Tumortypisierung und darüber hinaus Therapieansätze zu erhalten [3], [7]. Dazu gehören:

- HER2/neu-Status

Der Rezeptor HER2/neu ( =c erbB2 ) gehört zur Gruppe der Epidermal Growth Faktoren und kann immunhistochemisch an Paraffinschnitten, durch standardisierte Testverfahren, mit einem Score quantifiziert werden. Bei einer Überexpression wird der Score +3 benannt und als sensibel für das Ansprechen auf eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab gewertet. Scores +2 sollten durch Amplifikation mittels FISH-Technik (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) überprüft werden, bei Score 0 und +1 gilt der Rezeptorstatus als negativ.

- Tumorassoziierte Proteolysefaktoren und –inhibitoren wie Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp und Plasminogenaktivator-Inhibitor.

Der Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (uPA) und der zugehörige Inhibitor (Pai-1) sichern dem Tumor eine schnelle Invasion in das umliegende Stroma und schnellere Metastasierung. Diese Wirkstoffe sind immunhistochemisch zu bestimmen und bedingen eine ungünstige Prognose und die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie.

- Weitere Faktoren wie p53, die noch Gegenstand der laufenden Forschung sind.

Stärkster prognostischer Faktor und Indikator für die weitere Art der Intervention beim MK bleibt der axilläre Lymphknotenstatus. [120], [121]

Prognosefaktoren bei manifester Metastasierung:

Liegt eine primäre oder sekundäre Metastasierung vor, werden weitere Kriterien für die Einschätzung des Krankheitsverlaufes wichtig. Hierbei spielen vor allem die Effektivität vorangegangener Therapien und krankheitsfreie Zeitintervalle eine entscheidende Rolle. [16], [125]. Eine Übersicht gibt Tabelle 2.

Kriterien	Relativ „günstiger“/low-risk	Relativ „ungünstiger“/high-risk
Freies Intervall	Über 2 Jahre	Weniger als 2 Jahre
Metastasierungsart	Reine Skelettmetastasen Homolaterale LK Homolaterale Pleura Hautmetastasen	Viszerale Metastasen ZNS-Metastasen Gemischter Metastasentyp
Vorbehandlung	Keine endokrine adjuvante Therapie	Adjuvante Chemotherapie, die weniger als 12 Monate zurückliegt
Symptome	Ohne klinische Bedeutung	Skelettinstabilität Dyspnoe bei pulmonaler oder pleuraler Lymphangiosis Starke Schmerzen Neurologische Auffälligkeiten Ikterus Funktionelle Einschränkung
Rezeptorstatus	Beide positiv	Beide negativ
HER2-Status	Negativ	3fache Überexpression/ 5fache Amplifikation
Therapieansprechen	Responder, v. A. bei endokriner Therapie	Non-Responder
Prozeßdynamik	Langsame Progression	Rasche Progression

**Tabelle 2 angelehnt an [7].**

## 2.4. Therapieoptionen

Der Erfolg jeglicher Therapie hängt entscheidend von der interdisziplinären Zusammenarbeit der verschiedenen Fachgruppen ab.

### 2.4.1. Primärtherapie

- Operative Therapie:

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die operative Intervention beim MK drastisch geändert. Die Beobachtungen über radikale Mastektomie und ihre geringen Vorteile gegenüber Teilresektion und brusterhaltender Therapie (BET) hinsichtlich des Langzeit-Überlebens haben zu einer neuen Einschätzung der Indikation der jeweiligen operativen Therapieform geführt.

Standard der operativen MK Therapie ist die modifizierte radikale Mastektomie, bei der die Pectoralmuskeln erhalten bleiben und in einer spindelförmigen Schnittführung der Brustdrüsenkörper und die axillären Lymphknoten mit Fettgewebe um die V.axillaris entfernt werden. Hierbei sind sehr gute kosmetische Ergebnisse mit guter Beweglichkeit zu erreichen.

Die brusterhaltende Therapie (BET) ist nur bei Erfüllung bestimmter Kriterien möglich, die Brust- und Tumorumfang sowie Tumorsitz und -Infiltrationstiefe betreffen. Dabei wird der Knoten mit einem Sicherheitssaum von 1cm im Gesunden entfernt (Wide Excision, Tylectomie, Lumpektomie) und je nach Sitz mit einem zweiten Schnitt die axillären Lymphknoten in Level I und II entfernt. Selten wird ein Segment oder Quadrant entfernt. Die Lymphknotenexstirpation dient dem Nachweis von Metastasen und der TNM-Einteilung, also zur weiteren Therapieentscheidung und Prognoseeinschätzung [6]. Geprüft wird momentan das Verfahren zur „Sentinel-Node-Bestimmung“, bei dem nach vorheriger Bestimmung des zentralen, ersten Lymphknoten der Abflussbahn dieser histologisch intraoperativ untersucht wird. Je nach Metastasierungsstatus dieses Lymphknoten werden Weitere entfernt.[126], [127]

Nachteil der BET ist der Verbleib des Restdrüsenkörpers und damit der erhöhten lokalen Rezidivgefahr. Deshalb ist hier eine postoperative Bestrahlung obligat.

- Bestrahlung:

Eine Bestrahlungstherapie wird heute nur selten als primäre, d.h. alleinige Therapieform gewählt. Sie kommt zum Einsatz bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prozessen als palliative Therapie.

Meist wird sie als adjuvante Therapie nach erfolgter BET als lokale Rezidivprophylaxe durchgeführt. Eine Bestrahlung der Thoraxwand nach modifizierter radikaler Mastektomie ist von mehreren pathomorphologischen Gegebenheiten abhängig, die in einem Konsens festgehalten wurden [12]. Da 60-80% der lokoregionären Rezidive als Thoraxwandrezidive auftreten, ist nach neueren Untersuchungen die Bestrahlung anzuraten, da sie einen Überlebensvorteil bietet [10], [11].

Einen Sonderfall stellt das Inflammatorische MK dar, welches neoadjuvant chemotherapiert wird und bei Nichtansprechen hyperfraktioniert bestrahlt wird, bevor eine Operation erfolgt. Zusätzlich wird nach erfolgter Operation immer eine Nachbestrahlung der Thoraxwand und der Lymphabflußwege vorgenommen.

Bei lokoregionären Rezidiven wird im Anschluß an eine Nachresektion ebenfalls eine Radiatio durchgeführt, um weiteren Rezidiven vorzubeugen und eine lymphogene Ausbreitung einzudämmen.[3], [6].

Chemotherapie:

Eine primär systemische Chemotherapie wird beim inflammatorischen Mammakarzinom und bei Mammakarzinomen mit inoperabler Tumorgroße durchgeführt. Zunehmend wird die primäre systemische Therapie außerhalb dieser Indikationen diskutiert und geprüft. Unter primär systemischer Therapie (PST) oder neoadjuvanter Therapie, versteht man alle medikamentösen Therapieformen, die vor operativen Maßnahmen stattfinden. Sie bewirkt, dass die Tumormasse reduziert wird, womit gleichzeitig ein Ansprechen des Tumors auf Zytostatika geprüft wird. Bei großen Tumoren ist durch das Ansprechen eine Abschätzung der Prognose möglich. Für das lokal fortgeschrittene MK und das inflammatorische MK wurde nachgewiesen, dass neben besserer Operabilität auch das krankheitsfreie Intervall und das Gesamtüberleben, bei Ansprechen auf die systemische Therapie, korrelierten. Ob es weitere Patientengruppen gibt, die von einer PST profitieren, wird in Studien zu klären sein. Eine neoadjuvante endokrine Therapie wird ebenfalls mit diesen Zielsetzungen überprüft [147].

#### **2.4.2. Adjuvante Therapie des MK**

Hormontherapie:

Wie bereits erwähnt ist eine Bestimmung des Rezeptorstatus beim MK standardmäßig üblich und hat Konsequenzen hinsichtlich der weiteren Therapie. Die Hormontherapie wird als adjuvante Therapie bei Östrogen- und /oder Progesteronrezeptor-positiven Tumorbefunden eingesetzt. Es gibt mehrere methodische Ansätze:

- Ovarektomie
- GnRH-Analoga: Goserelin (Zoladex), Leukoporelin (Enantone)
- Antiöstrogene (Tamoxifen)
- Aromatasehemmer der dritten Generation (Anastrozol, Letrozol)

Am geläufigsten ist eine Hormontherapie mit Tamoxifen. Dabei bindet Tamoxifen an Östrogenrezeptoren im Tumor und wirkt antagonistisch auf die wachstumsfördernden Eigenschaften der Östrogene und des Epidermal growth factor (EGF), sowie unterstützend auf den TGF $\beta$  [7]. Die deutliche Lebenszeitverlängerung durch standardisierte Einnahme von Tamoxifen mit 20mg/d über 5 Jahre wurde in mehreren Studien nachgewiesen [128]. Für postmenopausale Frauen mit hormonpositivem Brustkrebs scheint Letrozol einen deutlichen Vorteil bezüglich des krankheitsfreien Intervalls zu haben. Als Aromatasehemmer verhindert es die Aromatisierung von Androstendion zu Östron. Aromatasehemmer der dritten Generation scheinen einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens im Vergleich zu Tamoxifen zu erreichen und eine gute Verträglichkeit zu besitzen [130]. Die unter Tamoxifen beobachteten Nebenwirkungen wie Thrombembolie, Endometriumkarzinom und Vaginalblutungen traten seltener auf, bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für kardiale Ereignisse [148].

Die ovarielle Ablation, durch Ovariectomie, Bestrahlung oder GnRH-Analoga herbeigeführt, stellt gerade für prämenopausale Frauen mit positivem Rezeptorstatus eine Alternative zur Chemotherapie dar. Es wird eine vergleichbare Rezidivfreie- und Gesamtüberlebenszeit erreicht [129]. In Kombination mit Tamoxifen erreichen GnRH-Analoga signifikant höhere Effektivität als Kombinationschemotherapien bei prämenopausalen Frauen [131].

Hierbei ist zu beachten, dass die Wirkung von GnRH-Analoga verglichen mit anderen adjuvanten Therapien in höherem Umfang reversibel ist. Zum Beispiel ist die unter Therapie auftretende Amenorrhoe häufiger reversibel als unter herkömmlicher adjuvanter Chemotherapie. Das Nebenwirkungsprofil kann zudem deutlich milder ausfallen [132].

Ohne Rezeptornachweis ist eine adjuvante endokrine Therapie nicht zu empfehlen (ST. Gallen 2005)

Chemotherapie:

Vor allem bei rezeptornegativen Tumoren und postmenopausalen Patientinnen ist adjuvant eine Chemotherapie indiziert. Standard-Chemotherapieschemata sind 4 Zyklen Adriamycin oder Epirubicin kombiniert mit Cyclophosphamid (AC/EC) oder 6 Zyklen Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF). In den Metaanalysen konnte ein kleiner, aber statistisch signifikanter Vorteil von Anthrazyklin-haltigen Schemata (FAC, FEC) gegenüber solchen ohne (CMF) gezeigt werden [134]. Deshalb sind Anthrazyklin-

haltige Chemotherapien gerade bei Hochrisikopatientinnen (Kriterien s.u.) vorzuziehen und sollten als Polychemotherapie mit mind. 3 Substanzen durchgeführt werden [133]. Ebenfalls von Vorteil ist die Kombination von Taxanen (Paclitaxel, Docetaxel) mit üblichen adjuvanten Therapieschemata. Hierbei zeigt sich vor allem ein längeres krankheitsfreies Intervall und ein verbessertes Gesamtüberleben. Welche Patientenuntergruppen von dieser Kombination mit Taxanen im Besonderen profitieren ist Gegenstand der laufenden Forschung [72], [154].

Da beim MK die Tumorzellen nicht monoklonal aufgebaut sind, erfassen die zum Zeitpunkt der Operation stattfindenden histologischen, morphologischen und biochemischen Untersuchungen nur die momentan „vorherrschendene“ Zellpopulation. Daher können mit einer auf diese Grundlage aufbauenden Therapie meist nicht alle Karzinomzellen optimal erreicht werden. Es ist daher nötig, eine Kombinationstherapie zu erstellen.[7].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die adjuvante Therapie von der gesamten Entität der Erkrankung und der individuellen Situation der Patientin (Alter, menopausaler Status) abhängt. Einen Überblick über die Therapieoptionen gibt Tabelle 3.

Übersichtstabelle der verschiedenen adjuvanten Therapieoptionen

Primärtumor	Rezeptorpositiv		Rezeptornegativ	
	Prämenopausal	Postmenopausal	Prämenopausal	Postmenopausal
N0,T<1cm, G1, ≥ 35 Jahre	Tamoxifen oder keine Therapie	Tamoxifen	-	-
Alle anderen Konstellationen ≥ 35 Jahre	Ovarsuppression +/-Tamoxifen oder Kombination	N0: Tamoxifen allein oder Kombination  N+: Kombination	Chemotherapie	Chemotherapie
< 35 Jahre, unabhängig vom LN-Status	CT + obligate endokrine Therapie	-	Chemotherapie	-
HER2/neu (3+): In Studien EC +Trastuzumab, oder Taxane + Trastuzumab				
Kombination: Chemotherapie + Tamoxifen				

**Tabelle 3 (angelehnt an [3])**

Trastuzumab:

Dies ist ein Wirkstoff der speziell zum Einsatz kommt, wenn bei Patientinnen der oben genannte HER2/neu-Rezeptor nachgewiesen wurde. Er entspricht einem monoklonalen Antikörper der gezielt Zellen mit einer Überexpression der Rezeptoren angreift. Seine Wirksamkeit hinsichtlich Ansprechen und Überlebenszeit beim metastasierten Mammakarzinom ist in Studien nachgewiesen. Allerdings ist zu beachten, dass das kardiale Nebenwirkungsprofil eine Monotherapie oder die Anwendung mit Paclitaxel erfordert. [23], [24].

Bei adjuvanter Anwendung zeigt singuläres Trastuzumab, im Anschluß an eine operative, radiologische und chemotherapeutische Behandlung, einen Vorteil des krankheitsfreien Überlebens. Die Rezidivrate kann um bis zu 50% gesenkt werden. Ob das Gesamtüberleben durch die Therapie beeinflusst wird, ist noch nicht geklärt. Ebenso ist zu untersuchen, welche kardialen Langzeitschäden durch längere Einnahme entstehen können [149].

Bei gleichzeitiger Verwendung von Trastuzumab zu einer adjuvanten Chemotherapie mit Doxorubicin, Cyclophosphamid und Paclitaxel zeigten sich deutliche Vorteile. Die Differenz des prozentualen Anteils des krankheitsfreien Überlebens betrug nach vier Jahren 18,2% für Patienten der Trastuzumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe HER2-positiver Patienten. Die Patienten profitierten zudem von einem besseren Gesamtüberleben und einer verringerten Rückfallquote für lokale und ferne Metastasen. Der Nachteil der Therapie liegt auch hier in einer erhöhten Kardiotoxizität, die in einer Studienpopulation bis zu 4% schwerwiegende Ereignisse beinhaltet. Zudem wurden pulmonologische Komplikationen wie interstitielle Pneumonie auffällig [150].

#### **2.4.3. Therapie der Hochrisikopatienten und des metastasierten Mammakarzinom**

Hochrisikopatientinnen:

Hierbei handelt es sich um Patientinnen mit ungünstigen Prognosefaktoren wie hochnodalem Status ( $\geq 10$  axilläre Lymphknoten), großer Tumormasse bei gleichzeitig ausgedehntem Axillarbefall ( $\geq 4$  LK) oder inflammatorischem MK. Die Prognose dieser Patientengruppe bleibt auch nach Modifikation der konventionellen Chemotherapien schlecht [118], [119]. Es besteht ein hohes Risiko nach Chemotherapie eine Krankheitsprogression innerhalb von nur zwei Jahren zu erleiden [18]. Deshalb wird eine intensiviertere Chemotherapie im Sinne der Hochdosischemotherapie als

erfolgversprechend bei diesen Patientinnen angesehen. Die angegebenen Faktoren dienen somit als Kriterien zum Einschluß in Studien, welche die Anwendung von Hochdosischemotherapien bei diesem Patientenkollektiv untersuchen [32], [36]. Der Lymphknotenstatus als prognostischer Faktor kann mit zunehmendem krankheitsfreiem Intervall jedoch an Bedeutung verlieren [19].

Seit den neunziger Jahren werden vermehrt klinische Studien zur Hochdosischemotherapie bei Hochrisikopatientinnen durchgeführt. Eine Erläuterung des Verfahrens und der heutige Stand der Forschung finden sich im Kapitel Hochdosischemotherapie und im Abschnitt Diskussion.

Therapie des metastasierten MK:

Nach dem Auftreten von Metastasen beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit im Allgemeinen zwei Jahre. [75], [78]-[83], [101], [102].

Die Therapieansätze orientieren sich nach primärer Metastasierung (ca. 5,5% aller MK) oder sekundärer Metastasierung mit unterschiedlicher Gewichtung an folgenden Umständen: Zum Einen ist der menopausale Status der Patientin wichtig, der die Wahl des endokrinen Medikamentes beeinflusst. Zum Anderen sind die Beschwerden der Patientin und ihr Allgemeinzustand sowie Art und Geschwindigkeit des Voranschreitens der Erkrankung zu berücksichtigen. Zudem sollte nicht vergessen werden, dass es sich um eine sehr heterogene Erkrankung mit individuellem Verlauf handelt und die Therapieentscheidungen ebenso individuell fallen sollten [88], [89]. Eine erschwerte Therapiesituation tritt ein, wenn die Patienten chemotherapeutisch und endokrin vorbehandelt sind. Es werden dann sukzessiv seltener komplette Remissionen erzielt, die Gesamtanprechraten liegen bei 20% - 50% und die Dauer der Remissionen beträgt etwa 8 - 14 Monate [75], [78]-[83]. Mit zunehmender Anzahl an Therapien sinken die Ansprechraten weiter [90], [92].

Ob eine Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom einen meßbaren Effekt hinsichtlich längerer Überlebenszeit hat, ist noch nicht geklärt. Dies ergibt sich aus dem Umstand, dass den Patientinnen in diesem Stadium keine Therapie vorenthalten werden kann und ein Vergleichskollektiv somit nicht zur Verfügung steht. In einigen Studien wurden Vergleichsgruppen retrospektiv gewählt, ihre Aussagen sind jedoch nicht einheitlich und aufgrund der Methodik auch unsicher [91], [92].

Es muß weiterhin unterschieden werden zwischen lokoregionären Rezidiven der Mamma, Thoraxwand und Axilla und der Fernmetastasierung in Knochen, Lunge, Pleura, Leber, ZNS (Häufigkeit fallend).

Während die lokoregionären Rezidive bei Ausschluß von Fernmetastasen meist auch lokale Maßnahmen zur Folge haben, bedeutet die Fernmetastasierung ein generalisiertes Stadium welches im Regelfall unheilbar ist. Die therapeutischen Ziele sind nun vorrangig palliativ. Noch stärker als bei der adjuvanten Therapie ist zur weiteren Behandlung die individuelle Situation der Patientin zu berücksichtigen : Merkmale des Primärtumors (z.B. Histologie, Morphologie) und der Metastasen (z.B. Anzahl, Lokalisation), Symptomatik (Schmerzen, Bewegungseinschränkung), Belastbarkeit und Allgemeinzustand, Therapiebereitschaft, sowie die Anwendung vorheriger Chemotherapien und deren Verträglichkeit bzw. darunter auftretende schwere Nebenwirkungen. Der Karnofsky-Index oder ECOG-Status wird vor und während Therapie erhoben und ist hilfreich bei der Verlaufsbeurteilung des Patientenzustandes.

Eine aggressive und „erfolgsdringliche“ Therapie wird in dieser palliativen Situation nur bei akuter Bedrohung der Patientin durch z.B. drohende Wirbelkörperbrüche mit Querschnittslähmung, Lymphangiosis carcinomatosa der Lunge, ZNS-Metastasen u. A. eingesetzt.

Spezifische Therapiesituation:

Der metastasierende Tumor zeigt, dass bei Initialtherapie therapieresistente Zellen überdauert haben, welche nun selbst proliferieren. Erreicht man bei dieser Zellpopulation eine kompletten Remission, so kann lediglich ausgesagt werden, dass die Mehrheit der metastatischen Zellen therapiesensibel waren, ein erneutes Auftreten therapierestistenter Tumorzellen kann nicht sicher ausgeschlossen werden. Deshalb ist es dringend notwendig und sinnvoll die Therapie kontinuierlich zu bewerten und gegebenenfalls auf ein neues Therapiekonzept umzusteigen. [7]

Die Initialtherapie sollte also modifiziert werden, wenn

- sie ihre anfängliche Wirksamkeit verliert (Progression)
- nach angemessenem Beobachtungszeitraum unwirksam bleibt
- primär unverträglich ist
- während der Behandlung schwere Nebenwirkungen auftreten

Der Patientin sind diese Überlegungen nahezubringen, um sie frühzeitig in ein Konzept einzubinden.

Endokrine Therapie bei metastasiertem MK:

Unterschiedliche Konzepte sind durch den Menopausenstatus der Frauen bedingt. Zudem bewährt sich ein schrittweises Vorgehen in der Kombination der unterschiedlichen Substanzen.

Bei primär metastasiertem MK einer prämenopausalen Frau ist zunächst die Ausschaltung der Ovarialfunktion (Methoden s.o.) und Tamoxifengabe indiziert. In einem weiteren Schritt kann Tamoxifen durch Aromatasehemmer ersetzt werden. Weiterhin kann nochmals auf Gestagene gewechselt werden [3], [13].

Bei Patientinnen in der Postmenopause wird meist eine adjuvante Behandlung mit Tamoxifen initiiert, so dass auf nächster Stufe Aromatasehemmer eingesetzt werden können. Da eine höhere Ansprechrate und ein längeres rezidivfreies Intervall bei Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen beobachtet wurde, sollte die Möglichkeit der First-Line-Therapie mit Aromatasehemmern beachtet werden [20]. Die Ergebnisse sind kongruent zu Studien bei nicht metastasiertem MK (s. oben). In einem weiteren Schritt kann auch hier noch auf Gestagene gewechselt werden

Chemotherapie:

Die Therapieschemata sind nicht einheitlich und bei vielen Studien werden die Substanzen in einem Patientenkollektiv als zweit-, dritt – oder Folgetherapie verabreicht. Dadurch wird ein Vergleich hinsichtlich Toxizitäts- und Effektivitätsprofil der palliativen Chemotherapien erschwert. [83], [102], [101]

Die Chemotherapie beim metastasiertem MK ist je nach Situation der Patientin mit unterschiedlichen Substanzen und Dosierungen zu wählen.

Prinzipiell sind langsame Progression, geringe Beschwerden und reduzierter Allgemeinzustand als Indikation für eine Monochemotherapie zu sehen, während rasche Progression, klinische Dringlichkeit und ein relativ gutes Befinden des Patienten eine Polychemotherapie rechtfertigen [7].

Als Monotherapeutika sind verschiedene Medikamente anwendbar. Sie gehören allen Zytostatikaklassen an, z.B. mikrotubuläre Interferenz (Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin), Antimetabolite (Capecitabine, Gemcitabine), Topoisomerasehemmung (Etoposid), interkalierende Substanzen (Doxorubicin, Mitoxantron) und Andere. Bei einer Kombinationschemotherapie werden übliche adjuvante Schemata (EC, FEC, FAC) verabreicht oder auch neue Substanzen kombiniert (Capecitabine + Paclitaxel). Die Schwierigkeiten liegen im Besonderen in einer immer geringeren Ansprechrate, je mehr Chemotherapien verabreicht wurden und der Zunahme an schwerwiegenden Nebenwirkungen. Die Anzahl verabreichter Zyklen ist abhängig von der individuellen

Patientensituation, die sich aus dem Allgemeinzustand vor und während der Therapie, sowie dem Remissionsverlauf ergibt. Eine Dauertherapie kann eine lang anhaltende NC-Situation herbeiführen, die bei guter Verträglichkeit und geringer Belastung für den Patienten vorteilhaft ist. Regelmäßige körperliche Untersuchung, Kontrolle der Laborparameter und Objektivierung der Metastatischen Ausprägung mittels Röntgen und Sonographie sind nötig um das Therapiekonzept zu überprüfen.

Die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzellreinfusion hat beim metastasierten MK zu hohen Ansprechraten geführt. Ihre Verwendung wird im weiteren in den Abschnitten Hochdosischemotherapie und Diskussion erläutert.

Eine Übersicht über die Therapieführung bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom gibt Tabelle 4:

Hormonelle Therapie	Prämenopausal	Postmenopausal
(Schrittweises Vorgehen)	Ausschaltung der Ovarialfunktion und Tamoxifen	Antiöstrogen oder Aromatasehemmer
	GnRH-Analoga und Aromatasehemmer	Aromatasehemmer
	GnRH-Analoga und Gestagen	Gestagen
Bei Nichtansprechen		
Bei starken Beschwerden		
Nach letzter Stufe der hormonellen Therapie		
Zytostatische Therapie	Monochemotherapie	Polychemotherapie
	Langsame Progression Geringe Beschwerden Reduzierter Allgemeinzustand	Schnelle Progression Starke Beschwerden Ausreichender Allgemeinzustand
Eine primäre zytostatische Therapie erfolgt bei		
Rascher Progredienz		
Starken Beschwerden		
Negativem Rezeptorstatus des Tumors/der Metastase(n)		

**Tabelle 4 (angelehnt an [147])**

## 2.5. Stammzelltransplantation bei Hochdosischemotherapie

Die Hochdosischemotherapie beruht auf der Hypothese, dass eine verstärkte Dosierung mit myeloablativem Effekt nötig ist um Tumorzellresistenzen zu überwinden und komplette Remissionen, vor allem bei Hochrisikopatienten, zu erreichen.

Bei einer hochdosierten Zytostatikagabe ist die Knochenmarktoxizität der eingesetzten Wirkstoffe der limitierende Faktor. Um die lebensbedrohliche Hämatotoxizität zu vermeiden wird die Therapie mit einer autologen Stammzelltransplantation verbunden. Die Stammzellen können direkt über das Knochenmark, oder über periphere Stammzellseparation gewonnen werden. In Europa wurden 1999 insgesamt 18720 Knochenmarktransplantationen durchgeführt, davon waren etwa zwei Drittel autologe Knochenmark- und Vorläuferzelltransplantationen (PBSZT) [30].

Seit den sechziger Jahren wird das Prinzip der Knochenmarktransplantation verfolgt. Zunächst galt ihre Verwendung den Erkrankungen des Knochenmarks. Mit zunehmender Verbesserung des Verfahrens wurde die Indikation auch auf solide Tumore erweitert, unter anderem auch das MK. Beim Mammakarzinom ist die Dosis-Wirkungsbeziehung für das Ereignisfreie –und Gesamtüberleben in präklinischen und klinischen Studien eindeutig nachgewiesen worden [151]. Somit wurden für Hochrisikogruppen im Stadium IV, hochnodale Patientinnen (4-9 oder >10 befallene Lymphknoten) der Stadien II und III und bei primär metastasiertem MK Studien mit Hochdosischemotherapien begonnen. [1], [38], [27], [28]. Ziel dieser Therapien ist es die Ansprechraten zu erhöhen und die Remissionen über einen langen Zeitraum zu erhalten. Da die Langzeitprognose für dieses Patientenkollektiv äußerst schlecht ist (15-20% 10-JÜR), untersuchen derzeitige Studien die Auswirkung der Therapie auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu standardisiert verwendeten Chemotherapien. Gerade für die Hochrisikogruppe der Mammakarzinompatientinnen ist eine Dosisanhebung somit theoretisch von Vorteil. Diese Intensivierung fällt dann in den myeloablativen Dosisbereich und bedingt eine hämatopoetische Rekonstitution.

Seit den neunziger Jahren wird die Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer peripherer Stammzelltransplantation bei Mammakarzinompatienten zunehmend verwendet [25 -28], [30], [33], [38], [42], [135].

Die eingesetzten Substanzen sind in erster Linie Alkylantien (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Thiothepa, Melphalan) in Kombination mit Anthrazyklinen (Adriamycin, Epirubicin, Mitoxantron) und anderen Zytostatika (Taxane, Cisplatin u.a.). Zunächst wird eine Induktionstherapie nach konventionellem Chemotherapieschema, z.B. Epirubicin und Cyclophosphamid gegeben. Die Anzahl der Zyklen richtet sich nach dem Stadium der

Erkrankung um eine adäquate Dauer für das Ansprechen auf die Therapie zu gewährleisten. Nach Ansprechen auf die Induktion wird die Hochdosischemotherapie verabreicht. Es gibt Schemata wie STAMP I mit einer festgelegten Dosierung der Substanzen Cyclophosphamid, Cisplatin und Carmustine, und es finden weiterhin Studien zu neuen Substanzkombinationen statt, z.B. Cyclophosphamid, Thiotepa und Mitoxantron, da sich noch kein Schema überlegen gezeigt hat. Ebenso werden Dosierungsvariationen und unterschiedliche Applikationsschemata überprüft. Die Substanzen werden in hoher Dosierung mit anschließender Stammzellreinfusion verabreicht. Bei sogenannten Tandem-Hochdosischemotherapien wird die Therapiekombination oder auch die Einzelsubstanzen in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen mit jeweils anschließender Stammzellreinfusion gegeben, z.B. Cyclophosphamid, Thiotepa und Carboplatin in einem Abstand von 4 bis 8 Wochen. [37], [25], [69], [39], [160]

Die Stammzellen des hämatopoetischen Systems sind pluripotente Zellen mit der Fähigkeit zur Selbsterneuerung und Differenzierung. Lebenslang sind sie das Reservoir aus dem Zellgenerationen der Erythropoese, Leukopoese und Thrombopoese gebildet werden. Ein Merkmal hämatopoetischer Stammzellen ist die Expression eines bestimmten Oberflächenantigens, des CD34-Antigens (CD = cluster of differentiation).

Liniendeterminierte hämatopoetische Vorläuferzellen exprimieren zusätzlich weitere CD-Antigene und verlieren mit fortlaufender Reifung das CD34-Antigen. Ein funktionelles Charakteristikum der CD34-Zellen ist ihre Fähigkeit in-vitro klonal proliferierende Zellen zu bilden (CFU = colony forming units). CD34-Zellen haben normalerweise im peripheren Blut nur einen geringen Anteil von 0,1% der Zellen. Um eine erhöhte Anzahl der Stammzellen im peripheren Blut zu erreichen, werden mittels konventioneller Chemotherapie und G-CSF Gabe (Granulozyten-Colony-Stimulating-Faktor) mobilisiert. Dies bedeutet die Freisetzung der hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark in die periphere Zirkulation durch transendotheliale Migration. Dabei kann der Prozentsatz an CD34-Zellen bis auf 5% ansteigen. Für die Entnahme von zellulären Blutbestandteilen werden sogenannte Zellseparatoren eingesetzt. Man unterscheidet hierbei diskontinuierlich und kontinuierlich arbeitende Systeme. Diskontinuierliche Separatoren entnehmen das Blut des Patienten über einen peripheren Zugang und geben es nach Prozessierung zurück. Das Verfahren ist einfach und bei geringem Gewicht der Geräte mobil anzuwenden. Nachteilig ist das extrakorporale Pendelvolumen und ein erhöhter zeitlicher Aufwand. Beim kontinuierlichen Verfahren werden zwei Zugänge benötigt, über die ein extrakorporaler Kreislauf gebildet wird. Dadurch können Volumenschwankungen vermieden und die Dauer der Prozessierung vermindert werden. Bei der Prozessierung wird mittels Zentrifugation eine Aufteilung der Blutzellreihen ermöglicht. Zwischen Plasma und Erythrozyten bildet sich der sogenannte „buffy-coat“,

eine Schicht mit Thrombozyten, Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten. Dieser kann isoliert abgesammelt werden. Die Qualität und Quantität der in dieser Schicht enthaltenen Stammzellen hängt von einer optimalen Mobilisierung und dem besten Zeitpunkt für die Entnahme der Blutzellen ab. Nach den Ausführungsbestimmungen der „Konzertierten Aktion Stammzelltransplantation“ muß vor Beginn der Apherese im peripheren Blut die Leukozytenzahl  $>1000/\mu\text{l}$ , die Anzahl CD34-Zellen  $>10/\mu\text{l}$ , die Thrombozytenzahl bei Erwachsenen in der Regel  $50000/\mu\text{l}$  betragen [152]. Grenzwerte für Leukozyten und CD34-Zellen haben hier die Aufgabe, dem Patienten unergiebige und damit unnötige Separationen zu ersparen. Diese Werte sind am ehesten in der Lage, eine Aussage über den zu erwartenden Ertrag einer Stammzellapherese zu geben. In einem Apherese-Produkt finden sich überwiegend immunkompetente Leukozyten ( $100 - 200 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) und CD34-Zellen ( $0,6 - 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) mit einem Anteil an bereits determinierten Vorläuferzellen und unreifen hämatopoetischen Zellen. Für die spätere autologe Retransfusion müssen, nach Zugabe von Gefrierschutzmitteln, die Stammzellen kontrolliert eingefroren und in flüssigem Stickstoff aufbewahrt werden.

Die Retransfusion erfolgt nach der Applikation der Hochdosischemotherapie, wobei ein Abstand eingehalten werden muß, der eine toxische Wirkung der Zytostatika auf die transplantierten Zellen ausschließt (in Abhängigkeit von der biologischen Halbwertszeit der Zytostatika 24- 72h). Die Dauer der anschließenden Aplasie-Phase ist abhängig von der Zahl und Qualität der transfundierten Stammzellen. Anzustreben ist eine Zahl von mindestens  $2,5 \times 10^6$  Stammzellen pro kg Körpergewicht. Höhere Zahlen scheinen jedoch vor allem die Zeitdauer bis zur Erholung der Thrombozyten zu verkürzen. Die durchschnittliche Zeitdauer bis zur Erholung der Granulozyten über  $1000/\mu\text{l}$  und der Thrombozyten über  $20000/\mu\text{l}$  beträgt zwischen 10 und 14 Tagen nach Gabe der autologen Stammzellen.

Therapiebedingte Folgen einer Hochdosistherapie mit folgender autologer Stammzellreinfusion können in zwei Phasen vor und nach Engraftment des Transplantats gegliedert werden. Die akuten Nebenwirkungen sind meist spezifische Organtoxizitäten, bedingt durch die vorangegangene Chemo- oder Radiotherapie. Es resultiert je nach verwendetem Schema eine Neutropenie bis Panzytopenie. In dieser myeloablativen Phase von meist 7-10 Tagen besteht erhöhte Infektions- und Blutungsgefahr. Die Inzidenz von Fieber und Infektionen nach einer Hochdosischemotherapie mit autologer PBSZT liegt zwischen 60 und 100%. Vor allem das Auftreten einer Mukositis wird häufig beobachtet und kann bei Keimeinschwemmung in die Blutbahn unter bestehender Granulozytopenie zu einer Sepsis führen. Infektionsherde sollten daher vor Beginn der Hochdosischemotherapie saniert und Fremdmaterial überprüft werden (Osteosynthesen, Herzklappen). Als weitere Eintrittspforten für Erreger dienen Verweilkanülen. Es kommt in

dieser frühen Phase nach Transplantation häufig zu bakteriellen Infektionen, dessen Keimspektrum überwiegend aus dem Oropharynx und Gastrointestinaltrakt stammt. In dieser Phase der Granulozytopenie ist besonders auf die Keimübertragung durch das Krankenhauspersonal zu achten. Eine länger dauernde Granulozytopenie erhöht das Risiko einer Pilzinfektion. Antibiotische oder antimykotische primärpräventive Gaben werden kontrovers diskutiert, da meist endogene Keime die Infektion bedingen und eine Resistenzbildung gebahnt wird. In ca. der Hälfte aller Fälle ist Fieber das einzige Symptom der Infektion (FUO= fever of unknown origine).

Um die Granulozytopenie zu fördern, können G-CSF und GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulierender-Faktor) gegeben werden. Sie fördern die Proliferation und Differenzierung der Vorläuferzellen, sowie eine Funktionsverbesserung der ausgereiften Granulozyten bei der Phagozytose. Abhängig vom klinischen Zustand werden die Patienten bei Anämie und Thrombozytopenie durch Substitution von Blutprodukten stabilisiert.

In einer zweiten Phase nach Engraftment des Transplantats bleibt ein Defekt der T- und B-Lymphozyten bestehen. Somit ist das Zusammenspiel von humoraler und zellulärer Abwehr gestört, was funktionelle Störungen hervorruft und sich nicht in Zellzahlen widerspiegelt. Folglich dominieren in dieser Phase virale Infektionen (CMV, HSV, EBV u.a.) die den Patienten zu einer eingeschränkten Lebensweise zwingen.

Die berichteten Raten über Transplantat-bezogene Mortalität haben sich im Verlauf der Jahre von 15-20% auf unter 2% reduziert. Dies ist Folge des Einsatzes von Wachstumsfaktoren, Zunahme der peripheren Stammzelltransplantation anstelle der Knochenmarktransplantation und effektiverer Behandlung der üblichen Komplikationen. Dies spiegelt sich auch darin, dass in erfahrenen Knochenmarktransplantationseinheiten eine geringere Mortalitätsrate (0,5 -1%) mit der Transplantation einhergeht. [29], [33], [32], [42], [114].

Nach Knochenmarktransplantation besteht ein erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome, auf die bei der Nachsorge im Verlauf von Jahrzehnten geachtet werden muß. Zudem kann eine Kontaminierung durch Tumorzellen im Aphereseprodukt zu frühen Rezidiven der Tumorerkrankung führen [30].

Bei der autologen Transplantation hat die PBSZT wesentliche Vorteile gegenüber der autologen Knochenmarktransplantation.

Es finden mehrere ambulante Apheresen (ohne Narkose) anstelle eines stationären Aufenthaltes mit Knochenmarksentnahme in Narkose statt. Der Stammzellgehalt des Transplantates ist bei peripherer autologer Transplantation höher. Es kommt zu einer

rascheren Neutrophilen- und Thrombozyten-Erholung. Das periphere Transplantat kann aufbereitet werden, um damit die Kontamination an Tumorzellen zu verringern („purging“). Etwaige Nachteile ergeben sich durch den zeitlichen Aufwand, der durch mehrere Apherese bedingt ist, da für ausreichende Stammzellzahlen ein Blutvolumen von ca. 20l prozessiert werden muß. Während dieser Apherese kann es zu Kreislaufstörungen und Reaktionen auf die antikoagulativen Substanzen kommen (allergische Reaktion, Parästhesien, Krämpfe). Der Anreiz der Zytokine kann das Ausschwemmen von okkulten Tumorzellen in den Kreislauf fördern und eine Metastasierung begünstigen, einen Nachweis dieses Vorgangs gibt es jedoch nicht. Zwischen beiden Methoden ergibt sich kein Unterschied hinsichtlich der Therapie-assoziierten Letalität oder des Gesamtüberlebens. Die Langzeithämatopoese durch pluripotente Zellen ist bei beiden Verfahren gewährleistet.

Bei der autologen Knochenmarktransplantation tritt im Vergleich zur allogenen Transplantation keine Graft-versus-Host-Disease auf. Maßnahmen gegen eine Transplantatabstossung entfallen und späte Infekte treten selten auf.

## 2.6. Therapieprotokoll

- Hypothese:

Nach Vorbehandlung mit einer Hochdosischemotherapie ist davon auszugehen, dass weitere palliative Chemotherapien eine geringere Ansprechrate und stärkere, vor allem hämatotoxische, Nebenwirkungen haben werden. Systematische Untersuchungen in dieser Situation sind nur in geringer Zahl verfügbar.

- Studienart:

In einer prospektiven Studie mit einem offenen, einarmigem Prüfplan bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom nach nicht Taxan-haltiger Hochdosischemotherapie wird die Toxizität und Effektivität der Substanzen Taxol, Leucovorin und 5-Fluorouracil überprüft.

- Studienziel:

Ziel ist es, in dieser speziellen Therapiesituation, die Wirksamkeit der Substanzkombination anhand Remissionsquote, Remissionsdauer und Überlebenszeit zu bestimmen, sowie eine Toxizitätsprüfung dieser Kombinationschemotherapie durchzuführen.

- Patientenzahl:

Die Berechnung erfolgt nach dem optimalen Plan von Simon. Zugrunde gelegt werden folgende Parameter:

Parameter	$P_0$	5%
	$P_1$	20%
	$\alpha$	0,20
	$\beta$	0,05
Patientenzahl	Stufe I	n = 16
	Stufe II	n = 16
Ablehnung der Therapie bei folgenden Responsezahlen	Stufe I	0
	Stufe II	0-2

Dieser Plan erlaubt mit 95%iger Wahrscheinlichkeit den Wirksamkeitsnachweis einer Substanz mit einer Remissionsquote > 20%. Die Chance eines frühen Stoppen auf der Stufe I bei ungenügender Wirksamkeit der Substanz beträgt dabei 44%.

### **3. Untersuchung und Methoden**

#### **3.1. Patientenauswahl**

Die Patientinnen rekrutierten sich durch die vorhergehende Teilnahme an der GABAG-Studie, oder durch vorhergehende Hochdosischemotherapie nach einem anderen Protokoll.

Sie wurden nach folgenden Ein- und Ausschlußkriterien ausgewählt:

Einschlußkriterien:

- Weiblich
- Alter 18-70 Jahre
- Histologisch gesichertes Mammakarzinom (bei Metastasierung nicht obligat)
- Rezidiv nach Hochdosischemotherapie (adjuvant oder im Stadium der Metastasierung)
- Keine ZNS-Metastasen
- Lebenserwartung länger als 3 Monate
- ECOG-Status 0-II
- Hormonrezeptor-negatives oder -refraktäres Mammakarzinom (Ausnahme: viszerale Metastasierung bei Hormonrezeptor-positiven Patientinnen)
- Keine alleinige lokale Maßnahme möglich
- Die hormonelle Behandlung kann durch Aromatasehemmer, Antiöstrogene oder GnRH-Analoga erfolgen.

Ausschlußkriterien:

- Zustand nach Taxan-haltiger Chemotherapie
- Kreatinin >2mg/dl
- Leukozyten <2,0/nl
- Thrombozyten <100/nl
- Zeichen der Herzinsuffizienz / deutlich verminderte LV-Funktion
- Bilirubin i. S. > 3,0mg/dl

- Keine schriftliche Einverständniserklärung

### 3.2. Behandlungsplan

Der Behandlungsplan ist im Folgenden aufgeführt. Eine Prämedikation mit Kortikosteroiden und H<sub>1</sub>-/H<sub>2</sub>-Blockern erfolgte um Unverträglichkeitsreaktionen vorzubeugen.

#### Chemotherapie-Schema

Paclitaxel	135 – 175 mg/m <sup>2</sup>	3 h-Infusion	Tag 1
Leucovorin	20mg/m <sup>2</sup>	i.v. vor 5-FU	Tag 1-3
5-Fluorouracil	350 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1-3

**Tabelle 5**

#### Prämedikation:

Dexamethason	20mg	p.o.	12h und 6h vor Taxol-Infusion
Tavegil	1 Ampulle	i.v.	Direkt vor Taxol-Infusion
Sostril	1 Ampulle	i.v.	Direkt vor Taxol-Infusion

**Tabelle 6**

Die Behandlung erfolgte in dieser Weise jeden 28. Tag. Um schwerwiegende Hämatotoxizität zu vermeiden, sollte der erste Zyklus mit der Dosis von 135mg/m<sup>2</sup> Taxol appliziert werden und nach Fehlen von Grad 4 – Hämatotoxizität ab dem Zweiten auf 175mg/m<sup>2</sup> gesteigert werden.

### 3.3. Verwendete Zytostatika der palliativen Therapie

#### 3.3.1. Paclitaxel

Paclitaxel gehört zu der zytostatisch wirksamen Substanzklasse der Taxane und wird aus der Rinde der pazifischen Eibe hergestellt. Bekannt war die Substanz dem National Cancer Institute (NCI), Bethesda, USA bereits seit 1963, konnte jedoch aufgrund von

Extraktionsproblemen nicht ausreichend untersucht werden. Da die pazifische Eibe (*Taxus brevifolia*) unter Artenschutz steht, konnten erst durch Zusammenarbeit des NCI mit dem Pharmaunternehmen Bristol-Meyers Squibb die Extraktions- und Herstellungsprobleme gelöst werden. Somit konnte ab 1991 eine ausreichende Produktion der Substanz für die zur Zulassung nötigen Studien überhaupt gewährleistet werden. [71]

In präklinischen, pharmakologischen Studien wurden grundlegende Erkenntnisse über diesen Wirkstoff und die halbsynthetisch hergestellte Substanz Docetaxel gewonnen. Ihr spezifischer Wirkungsmechanismus ist völlig neu. Die zytostatische Wirkung wird durch Aggregationsförderung von Mikrotubuli bzw. ihrer alpha- und beta-Untereinheiten und Hemmung der Depolymerisation erreicht. Somit wird das Fließgleichgewicht, das für unterschiedliche Zellprozesse nötig ist, unterbrochen. Sowohl während der Zellteilung als auch in der Interphase wird die Zellfunktion blockiert. [71]

Pharmakokinetisch verteilt sich die Substanz im gesamten Organismus außer dem Zentralnervensystem und den Testes. Die Elimination erfolgt über das Cytochrom-P450-System über die Leber. Dadurch unterliegt sie einer non-linearen Pharmakokinetik, die eine Dosierungseinschätzung erschwert. Deshalb waren mehrere klinische Studien nötig, bis sich eine Dosierungsempfehlung herauskristallisierte (Tabellen im Anhang). In Phase I Studien wurden maximal tolerierte Dosen von 200 – 250 mg/m<sup>2</sup> KO (Körperoberfläche) angegeben. Diese Angaben beziehen sich auf die dadurch ausgelösten neutropenischen Effekte, die als vorrangige Toxizität dosislimitierend sind. Hierbei konnte gezeigt werden, dass in dieser Dosierung jegliches Applikationsschema (1h, 3h oder 24h) eine hohe Myelotoxizität erreichte. Zudem zeigte sich eine starke Hypersensitivitätsreaktion bei kurzer, jedoch nicht bei längerer Applikationszeit, so dass hierfür eine geeignete Dosierung gesucht wurde. Die längere Applikation der Taxane ist mit einer höheren Toxizität verbunden als kurzzeitige Hochdosierung. Die MTD (Maximal tolerierte Dosis) liegt hier bei 140mg/m<sup>2</sup> KO bei Infusion über 96-h [62]. In mehreren Phase II Studien am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center wurden Patientinnen mit metastasiertem MK mit unterschiedlichen Dosierungs- und Applikationsschemata behandelt. Dabei orientierten sich die Schemata daran, ob bisherige Chemotherapien erfolgt waren. Es wurde bei vorbehandelten Patientinnen eine dreistündige Infusion mit 175mg/m<sup>2</sup> KO gegeben und alle drei Wochen wiederholt. Die Dosis mußte bei 21% der Patientinnen reduziert werden. Eine schwerwiegende Neutropenie (°3 und °4 nach WHO) trat bei einem Drittel der Patientinnen, dritt- und viertgradige Thrombozytopenie und Anämie traten bei 8% und 13% auf. Es erfolgte keine prophylaktische G-CSF Gabe. Schwerwiegende klinische

Nebenwirkungen waren Mukositis und Myalgie (jeweils bei 4%). Die Ansprechrate lag bei 20,8%. Mediane Remissionsdauer waren 4 Monate. [63]

In weiteren klinischen Studien, die vor allem beim Ovarialkarzinom, dem nicht-kleinzelligem-Bronchialkarzinom und dem metastasierten MK durchgeführt wurden, bestätigt sich das Wirkungs- und Toxizitätsprofil. Die Taxane sind bei ausreichend hoher und ausreichend langer Dosierung wirksam bzw. aggressiv gegen die untersuchten Krebserkrankungen. Nebenwirkungen sind vor allem starke Myelo- und Neuropathie und eine ausgeprägte Hypersensitivitätsreaktion, die eine standardisierte antiallergische Medikation notwendig macht, die auch bei allen Studienteilnehmerinnen appliziert wurde (s. Anhang). Teilweise wird eine myeloprotektive Comedikation mit G-CSF nötig. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Alopezie, Mukositis, Diarrhoe, Myalgie, Arthralgie, Müdigkeit und Übelkeit / Erbrechen. Ein Zusammenhang mit kardialen Rhythmusstörungen und Ischämien konnte nicht eindeutig geklärt werden. Bei Patienten ohne kardiale Risikofaktoren ist keine kardiale Überwachung unter Therapie nötig [71].

Vor allem beim metastasierten MK ist einer der entscheidenden Vorteile der Substanz ihre Wirkung bei Anthrazyklin-vorbehandelten Patientinnen [63], [68]. Die Ansprechraten nehmen jedoch mit der Anzahl an applizierten Chemotherapien ab. [67], [71]. Die Wirkung kann bei jeglicher Art von Metastasierung (viszeral, ossär, multifokal) beobachtet werden. Hier konnten, vor allem in Kombination mit 5-FU und Folsäure, objektive Remissionsraten bis 62% beobachtet werden. Im Median dauerten diese 9 Monate an [74], [67]. Ein weiteres schwieriges Therapiefeld, in dem Paclitaxel gute Wirksamkeit bewies, sind Patienten mit HER2-Überexpression. Die Prognose dieser Patientengruppe ist schlecht und eine Kombinationstherapie mit HER2-Rezeptorantagonisten und Paclitaxel ist hier eine wichtige und hoffnungsvolle Option [66].

### **3.3.2. Fluorouracil**

5-Fluorouracil ist eines der meist verwendeten Zytostatika und wird bei vielen Krebserkrankungen, vornehmlich beim MK und gastrointestinalen Tumoren eingesetzt. Seine zytotoxische Wirkung erfolgt durch den Eingriff in die DNS-Synthese als Pyrimidin-Antimetabolit. Bei zusätzlicher Gabe von Folsäure/Leucovorin findet eine höhere Syntheserate dieser falschen Metabolite statt. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem der Taxane mit Myelosuppression, Erbrechen, Stomatitis, Diarrhoe. Zudem treten häufiger gastrointestinale Blutungen und seltener zentrale Ataxien und Alopezie auf [7].

### 3.4. Toxizitätserhebung

Die Beurteilung toxisch bedingter Nebenwirkungen der Therapie erfolgte aufgrund der CTC (Common Toxicity Criteria) (s. Anhang) und wurde jeweils vor Zyklusbeginn und am Tag 15 geprüft. Hierzu wurden klinische (Diarrhoe, Mukositis, Übelkeit, Alopezie u.a.) sowie laborchemische Parameter (Blutbild, Kreatinin, Elektrolyte, Transaminasen) untersucht und nach CTC-Graden eingeteilt.

Besondere Aufmerksamkeit wurde in der Studie den Blutbildveränderungen hinsichtlich Leuko-, Thrombozytopenie und Hämoglobinabfall gewidmet, da diese nach vorbestehender Knochenmarktransplantation als limitierende Faktoren zu erwarten waren.

### 3.5. Dosismodifikation

Zur Optimierung der Therapie wurden Kriterien festgelegt anhand derer Dosismodifizierungen vorgenommen werden konnten.

- bei Leukozytopenie  $< 3.0/nl$  oder Thrombozytopenie  $< 100/nl$  vor Beginn eines Therapiezyklus, ist dieser bis zum Erreichen mindestens dieser Werte aufzuschieben
- beträgt die Dauer des Verschiebungsintervalls aufgrund dieser Hämatotoxizität mehr als 14 Tage ist beim nächsten Zyklus die Dosierung von 5-Fluorouracil auf  $250mg/m^2$  zu reduzieren.
- liegt eine Leuko-/Thrombozytopenie °IV während der Verlaufskontrollen vor, ist ebenfalls die 5-Fluoruracil-Dosis im nächsten Zyklus auf  $250mg/m^2$  zu reduzieren
- Bei weiter bestehender Grad-IV-Hämatotoxizität ist ein Abbruch der Studie indiziert
- tritt nach dem ersten Zyklus weder eine Leuko-/Thrombozytopenie °IV, noch febrile Neutropenie mit Leukopenie °III auf, ist die Dosis von Taxol gemäß Chemotherapieschema zu erhöhen
- treten Diarrhoen °III oder Mukositiden °II-III auf, ist die 5-Fluorouracil-Dosis ebenfalls auf  $250mg/m^2$  zu senken
- bei persistierender Diarrhoe oder Mukositis ist die Studie abubrechen
- bei sonstigen Problemen ist eine Rücksprache mit der Studienzentrale erwünscht

### 3.6. Tumorevaluation

Das Ansprechen der Tumormanifestationen auf die Chemotherapie soll nach jedem 2., 4., 6. und 8. Zyklus bewertet werden. Dazu werden bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Röntgen, Computertomographie nach den Kriterien der UICC evaluiert. Zu Therapiebeginn und –Abschluß soll ein Echokardiogramm zur Beurteilung der Linksventrikulären Funktion erfolgen.

#### Remissionskriterien nach UICC

- Komplette Remission (CR=complete remission)

Vollständige Rückbildung aller meßbaren Tumormanifestationen, dokumentiert durch zwei, mindestens vier Wochen auseinanderliegende Kontrolluntersuchungen

- Partielle Remission (PR=partial remission)

Größenabnahme der Summe der Flächenmaße (Produkt der zwei größten Tumordurchmesser) aller meßbaren Tumorbefunde (oder  $\geq 50\%$  für mindestens vier Wochen, ohne Neuauftreten von Tumormanifestationen und ohne Progression irgendeines Tumorbefundes

- Stabiler Zustand (NC=no change)

Keine Größenänderung („stable disease“) der Tumorparameter für mindestens vier Wochen. Oder Tumorreduktion um weniger als 50% oder Größenzunahme um  $\leq 25\%$ , ohne Auftreten neuer Tumormanifestationen

- Progression (PD=progressive disease)

Auftreten neuer Tumorkläsionen oder mehr als 25%ige Größenzunahme der Tumordimensionen in einem oder mehreren Herden

#### Dauer von Therapieerfolg und Überleben nach UICC

- Dauer der CR: Zeitpunkt des Nachweises der CR bis zum Progress
- Dauer der PR: entspricht der Gesamtansprechdauer von Therapiebeginn bis zum Progress

- Dauer eines Progressionsfreien Intervalls („Time to progression“, TTP): Zeitdauer von Therapiebeginn bis zum Progress bei allen Patientinnen mit CR, PR oder NC
- Dauer des Progressionsfreien Überlebens („Progression-free survival“, PFS): Zeitdauer von Therapiebeginn bis zum Progress bei allen Patientinnen, auch mit PD
- Dauer des Krankheitsfreien Überlebens („Disease-free survival“, DFS): Zeitpunkt der CR bis zum Rezidiv
- Dauer des Ereignisfreien Überlebens („Event-free survival“, EFS): Von Therapiebeginn bis zu einem Ereignis, welches zur Beendigung der Therapie führte
- Gesamtüberleben aller Patienten („Overall survival“, OS): Von Therapiebeginn bis zum Tod

### 3.7. Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach den Toxizitätskriterien (s.o.), dem Ansprechen auf die Therapie und dem individuellen Befinden des Patienten:

- wird bei Tumorevaluation nach dem zweiten Zyklus ein Progress festgestellt, ist die Therapie abubrechen
- wird schon nach dem ersten Zyklus ein klinischer Verdacht auf Progress erhoben ist eine Evaluation vorzuziehen und bei Progress die Therapie abubrechen
- liegt nach zwei Zyklen ein NC vor, wird die Therapie fortgesetzt und nach zwei weiteren Zyklen wieder evaluiert
- liegt auch nach vier Zyklen noch NC vor wird nach subjektivem Befinden der Patientin über die weitere Therapie entschieden
- bei CR oder PR ist die Therapie bis zum Progress fortzuführen

### 3.8. Abbruchkriterien

- Myelotoxizität °IV , sowie Myelotoxizität °III mit febriler Episode oder Mukositis °III/IV trotz Dosisreduktion

- Mukositis°IV
- Unerwartete vitalbedrohliche Nebenwirkungen
- Wunsch des Patienten zum Therapieabbruch
- Progression oder deutliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes

### **3.9. Dokumentationsbogen für den Verlauf**

Um eine einheitliche Dokumentation zu gewährleisten wurden Dokumentationsbögen an die jeweiligen Therapeuten ausgegeben. Hierin wurden neben den Basisdaten und bisherigem Krankheitsverlauf der Patientin die Therapieapplikation mit Dosierung und Zyklenanzahl, die Evaluierung bei jedem zweiten Zyklus und das Auftreten von Toxizitäten nach CTC festgehalten. (s.Anhang)

### **3.10. Patientenaufklärung, Einwilligungserklärung, Patientenversicherung und Ethikvotum**

Jede Patientin wurde durch einen Aufklärungsbogen über den Stand ihrer Tumorerkrankung, die Therapieoption mit der neuen Substanz Taxol, die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung, den Ablauf der Therapie, die zu erwartenden Nebenwirkungen und die Möglichkeit die Studie jederzeit aus eigenem Wunsch abubrechen vorab informiert. In einem persönlichen Gespräch konnten die Patientinnen alle Fragen klären und unterzeichneten nach ausreichender Zeit für eine Entscheidung die Einverständniserklärung.(s.Anhang)

Für den Fall einer Gesundheitsschädigung durch die Teilnahme an der Studie wurde für die Patientinnen eine Versicherung abgeschlossen.(s.Anhang)

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg gab am 02.09.98 ihr Einverständnis zur Durchführung der geplanten Studie.

### 3.11. Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm Statistika 5.0 durchgeführt. Es wurden hauptsächlich zwei Module des Programms, Deskriptive Statistik und Survival-Analysen (Kaplan-Meier-Analyse), verwendet.

Mittels deskriptiver Statistik wurden aus den Daten der 16 Studienteilnehmer die Mediane für Alter, Anzahl der Metastasierungsorte, Anzahl verabreichter Zyklen und Anzahl toxizitätsbedingter Ereignisse und der Range berechnet. Mediane weisen den mittleren Wert einer Wertereihe aus und sind aussagekräftiger als der arithmetische Mittelwert. Sie dienen als Vergleichsparameter mit anderen Studien. Zudem wurden der Median der jeweiligen Intervalle zwischen Hochdosischemotherapie und palliativer Kombinationschemotherapie (TBT „time between treatments“) und der Median der Zeiträume des krankheitsfreien Überleben (DFS) bestimmt. Beim DFS wurden der Zeitraum von der letzten kurativen Maßnahme (Operation oder HDC) bis zur nächsten Therapie bei Metastasierung (HDC oder Studienmedikation) bestimmt.

In der Survival-Analyse erfolgte die Berechnung von kumulativen Überlebenszeitkurven in Zusammenhang mit der Therapie: Gesamtüberleben (OS), Ereignisfreies Überleben (EFS), Progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zum Progress (TTP) und die Berechnung zur übergreifenden Darstellung des Krankheitsverlaufs (Gesamtüberleben ab Krankheitsbeginn).

Mit der Methode nach Kaplan-Meier lassen sich Überlebenszeiten darstellen, auch wenn noch nicht alle Patienten einer Studie verstorben sind, oder ein Sterbedatum nicht bekannt ist. Es handelt sich dann um sogenannte zensierte Daten, deren Ereignisdatum die letzte erfolgte Beobachtung bzw. Patientenkontakt darstellt. Dabei werden von den Hundert Prozent Lebenden zu Beginn der Beobachtung die Wahrscheinlichkeiten errechnet den Tag zu erleben, an dem das Erste und alle weiteren Ereignisse eintreten. Wenn 50% der Patienten verstorben sind kann das mediane Gesamtüberleben berechnet werden. Dies ist ein erster Hinweis für therapieassoziierte Vor- oder Nachteile, wenn man Überlebenskurven zwischen unterschiedlich therapierten Patientengruppen vergleicht.

Natürlich können auch andere Endpunkte gewählt werden, die Aussagen über die Therapie vergleichbar machen, wie die Zeit bis zum Rezidiv (DFS) oder Progress (TTP).

Die Bestimmung dieser Zeiträume erfolgte einmal für die gesamte Patientengruppe (siehe oben). Die Bestimmung von OS und EFS erfolgte nochmals bei unterschiedlichen Gruppen. Hierbei wurden zwei Untergruppen nach verschiedenen Merkmalen (Alter, Hormonstatus, HDC-Regime etc.) gebildet. Anschließend wurden mittels Logrank-Test durch das Statistikprogramm die kumulativen Überlebenszeiten dieser Gruppen

verglichen und der p-Wert berechnet. Damit soll geprüft werden, ob ein Überlebensvorteil einer Gruppe mit einem bestimmten Merkmal zufällig ist, oder von diesem Merkmal abhängt. Je größer die Gesamtzahl der Patienten, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass auch ein kleiner Effekt des Merkmals auf das Überleben erkannt wird. Nur große, deutliche Effekte können auch bei kleinen Patientenzahlen ermittelt werden.

Die Berechnungen wurden graphisch dargestellt (Abbildungen 4-8,10-22) .

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Zusammenfassung

Zwischen April 1997 und Januar 2004 sind 16 Patientinnen in die Studie aufgenommen worden, da sie hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien geeignet waren. Das Alter verteilte sich von 30 bis 60 Jahren, jeweils festgestellt zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns. Median der Altersverteilung ist 43,5 Jahre. Alle Patientinnen hatten ein histologisch gesichertes Mammakarzinom und eine Bestimmung des Rezeptorstatus. 7 Patientinnen hatten einen eindeutig positivem Rezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptor-Positiv) und erhielten eine antihormonelle Therapie, davon 6 mit Tamoxifen und eine mit Zoladex. 6 Patientinnen hatten einen teilweise-positiven Rezeptorstatus (Nur Östrogen – oder Progesteronrezeptor-Positiv bis schwach-positiv, oder beide Rezeptoren schwach positiv), wovon 5 Tamoxifen erhalten hatten. 3 Patientinnen hatten einen negativen Rezeptorstatus, wovon 2 Patientinnen später aufgrund eines Thoraxwandrezidivs noch Tamoxifen erhielten.

Bei keiner der Patientinnen konnte eine ausreichende lokale Therapie durchgeführt werden. Entweder die Rezidive waren multilokulär (9 Patientinnen) oder unilokulär an nicht zugänglicher Stelle (Knochenmarksinfiltration) oder es lagen mehrere frustrane Therapieversuche zugrunde, ein inflammatorisches Lokalrezidiv, oder eine unklare lokale Situation die als systemisch gewertet werden mußte. Im Durchschnitt waren zwei Organsysteme betroffen (Range 1-4).

Alle Patientinnen hatten bei Hochrisikoprofil oder metastasierendem MK eine Hochdosischemotherapie erhalten und entwickelten im Anschluß daran ein Rezidiv. 13 Patientinnen erlitten das Rezidiv nach HDC mit Cyclophosphamid, Thiotepa, Mitoxantrone mit nachfolgender autologer Stammzellreinfusion, davon waren 11 Teilnehmerinnen der GABG-Studie. Ihre Induktionstherapie erfolgte bei 11 der Patientinnen mit Epirubicin und Cyclophosphamid in vier Zyklen, bei einer Patientin mit Adriamycin und Cyclophosphamid und in einem Fall mit vier Zyklen Fluorouracil, Adriamycin und Cyclophosphamid.

Die HDC erfolgte in diesen Fällen im direkten Anschluß an die operative Therapie.

3 Patientinnen erlitten ein Rezidiv nach HDC mit Cyclophosphamid, Thiotepa und Carboplatin bei metastasiertem Mammakarzinom, wobei eine Patientin schon nach dem ersten Zyklus progredient wurde. Die Induktionstherapien wurden mit Epirubicin und Cyclophosphamid in zwei Fällen mit vier, im anderen Fall mit sechs Zyklen durchgeführt. Die HDC war in allen Fällen die erste systemische Therapie bei Metastasierung.

Das krankheitsfreie Intervall nach kurativer Therapie (DFS) betrug im Median 20, 2 Monate und hatte einen Range von 5,0 – 53,5 Monaten.

14 der Patientinnen erhielten eine Radiatio der Thoraxwand und/ oder der supra-/infraclaviculären Lymphknoten, meist im Anschluß an die operative Behandlung als adjuvante oder lokale Therapie. 3 Patientinnen hatten eine Pleurodese im Zeitraum vor Taxoltherapie erhalten.

Zwischen HDC und Taxoltherapie waren keine weiteren Chemotherapien verabreicht worden. Bei allen war die Erhebung für Toxizität möglich und 14 konnten hinsichtlich Remission beurteilt werden. Bezüglich Anzahl und Lokalisation der Metastasierung wurden für die Therapie Ausschlag gebende Metastasierungen bewertet. Das bedeutet bereits vorher erfolgreich behandelte Metastasierungen (meist lokaler Art), z.B. Intramammäres Rezidiv nach Ablatio, wurden nicht berücksichtigt.

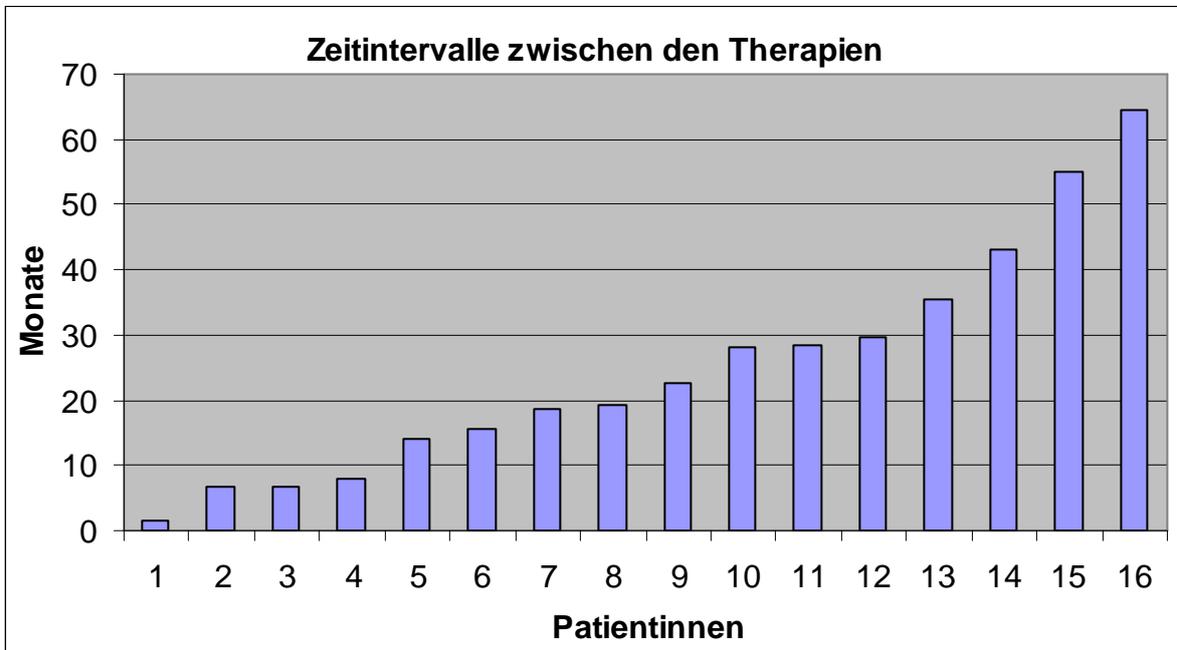
Eine Datenübersicht gibt Tabelle 7.

Datenübersicht der Patientinnen:

Patientinnenanzahl n=16	Median	Range
Alter (Jahre)	43,5	30 - 60
Staging (nach UICC) bei Diagnose	Stadium I	n = 1
	Stadium IIB	n = 8
	Stadium IIIA	n = 3
	Stadium IIIB	n = 3
	Stadium IV	n = 1
Hormonrezeptoren		
	Nur Östrogen positiv	n = 0
	Nur Progesteron positiv	n = 4
	Beide positiv	n = 9
	Keine positiv	n = 3
Vorausgegangene Therapien		
HDC	Adjuvant mit CTM	n = 13
	Davon Induktion mit 4x EC	n = 11
	Davon Induktion mit 4x AC	n = 1
	Davon Induktion mit 4x FAC	n = 1
	Nach Metastasierung mit CTC	n = 3
	Davon Induktion mit 4 x EC	n = 2
	Davon Induktion mit 6 x EC	n = 1
Krankheitsfreies Intervall nach kurativer Therapie (DFS)	Median: 20,2 Monate	Range: 5,0 – 53,5 Monate
Bestrahlung	Thoraxwand und/oder Lymph- knoten der betroffenen Seite	n = 14
Hormonelle Therapie	Tamoxifen	n = 13
	Zoladex	n = 1
Lokale Therapie	Pleurodese (Bleomycin, Novantron)	n = 3
Metastasierungsorte:		
Ossär		n = 3
Pulmonal		n = 3
Pleural		n = 8
Hepatisch		n = 7
Meningeal		n = 1
Knochenmarkskarzinose		n = 1
Ovariell	mit zusätzlicher Peritonealkarzinose	n = 1
Lokalisiert	Cutan Regionäre Lymphknoten Intramammär	n = 4 n = 1 n = 1
Singuläre Metastasierung	Cutan (2), pleural , ossär, Knochenmarkskarzinose, ovariell, hepatisch	n = 7
Multilokuläre Metastasierung	Median: 2 Metastasierungsorte Range: 1 - 4	n = 9

**Tabelle 7**

Das Intervall zwischen der HDC und dem Beginn der Studienmedikation liegt im Median bei 21,0 Monaten (Range 1,6 – 64,5 Monate). Im folgenden wird dieser Zeitabschnitt als TBT „time between treatments“ bezeichnet werden. Grafisch kann ein besserer Überblick über die Verteilung dieser Intervalle gegeben werden.



**Abbildung 1:** Zeitintervalle zwischen den Therapien (TBT)

#### 4.2. Zyklenverteilung und Toxizität

Die Patientinnen erhielten im Median drei Zyklen der Studienmedikation (Range 1-8).

Die Therapie wurde fünf mal nach dem vorgesehenen Schema mit Dosiserhöhung ab dem zweiten Zyklus von 135mg auf 175mg Taxol verabreicht (Zur Vereinfachung wird nur die Einheit mg gewählt, es handelt sich aber immer um mg pro Quadratmeter Körperoberfläche). Es wurde in drei Fällen vom ersten Zyklus an mit 175mg Taxol therapiert, ohne dass eine weitere Dosisreduktion nötig wurde. In sechs Fällen wurde die anfängliche Dosierung mit 135mg Taxol beibehalten, um die Nebenwirkungen gering zu halten. Hierbei stand in drei Fällen die klinische Toxizität mit Stomatits, Übelkeit, Müdigkeit und anderen Symptomkomplexen im Vordergrund. In einem Fall waren zusätzlich hämatotoxische Komplikationen mit Leukopenie dritten Grades ursächlich für die Dosismodifikation. Ein weiterer Fall wurde aus hämatotoxischen Gründen bei 135mg gehalten und in einem Fall wurde die geringere Dosis durchgehend verabreicht, ohne dass schwerwiegende klinische oder hämatotoxische Nebenwirkungen dokumentiert sind. In zwei Fällen ist nur der erste Zyklus erfolgt, in beiden Fällen mit der Anfangsdosis von 135mg. Insgesamt wurden 64 Zyklen verabreicht.

Im Ganzen wurden 61 Therapie-assoziierte Ereignisse beschrieben, von denen 8 als schwerwiegend (ab °III) eingestuft werden. Davon ein Ereignis, welches nicht direkt auf die Therapie zurückgeführt werden muß, da eine Veränderung aus Progressionsgründen ebenso denkbar ist (massive Transaminasenerhöhung bei Lebermetastasierung). Die Mehrzahl waren gut beherrschbare Ereignisse und keine Patientin hat die Therapie aufgrund nicht akzeptabler Nebenwirkungen abgebrochen.

Berücksichtigt man klinische und hämatotoxische Ereignisse gemeinsam, ergeben sich pro Patientin im Median 3,5 Ereignisse, Range (1 – 9). Wobei alle Patientinnen, die mindestens vier Zyklen erhalten hatten drei oder mehr Ereignisse hatten.

11 Patientinnen hatten sowohl hämatotoxische, als auch klinische Ereignisse. Davon erlitt eine Patientin hämatotoxische Ereignisse und Alopezie als einzige klinische Nebenwirkung. Bei drei Patientinnen trat Alopezie als alleinige unerwünschte Arzneimittelwirkung auf. Eine Zusammenfassung der Daten gibt Tabelle 9.

Anzahl aller Ereignisse	n = 61
Anzahl klinischer Ereignisse	n = 42
Anzahl hämatotoxischer Ereignisse	n = 19
Davon Grad III/IV-Hämatotoxizität	n = 5
Verteilung aller Ereignisse auf die Patientinnen	Median 3,5
	Range 1 – 9
Anzahl der Patientinnen mit klinischen und hämatotoxischen Arzneimittelwirkungen	n = 11
Anzahl der Patientinnen mit rein klinischen Ereignissen	n = 5
Davon Alopezie ohne weitere Klinik	n = 3

**Tabelle 9**

### 4.2.1. Klinische Toxizität

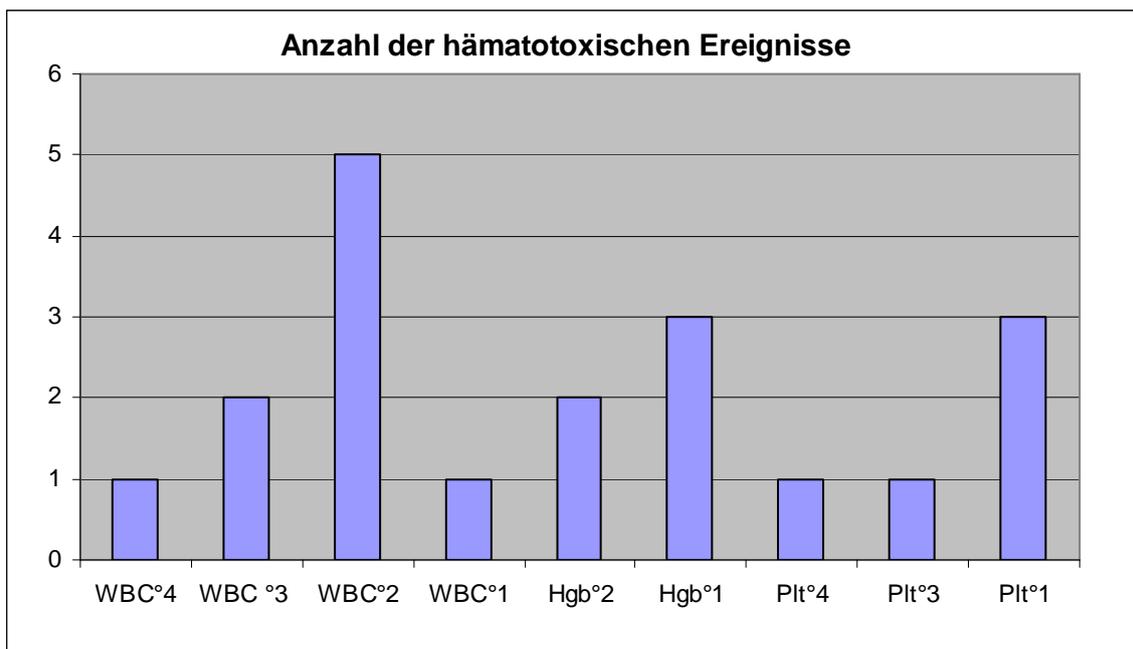
Klinisch wurde bei allen Patientinnen nach zwei Zyklen eine deutliche Alopecie beobachtet (zwei Patientinnen erhielten nur einen Zyklus). Häufig klagten die Patientinnen über Stomatitis, Übelkeit, Müdigkeit sowie gastrointestinale Beschwerden und andere Einzelereignisse. Ein Fall von Stomatitis °4 ereignete sich bei fulminanter Sepsis unter °4 Bilytopenie. Eine Auflistung der klinischen Ereignisse nach Schweregraden (Common Toxicity Criteria nach WHO) gibt Tabelle 8.

Klinische Toxizität (Gesamt 42 Ereignisse)			
Stomatitis °4	n = 1	Stomatitis °1	n = 3
Arthralgie°3	n = 1	Myalgia°1	n = 1
Transaminasen°3,	n = 1	FUO °1	n = 1
Alopecia °2	n = 14	Fatigue °1	n = 3
Diarrhea °2	n = 1	Diarrhea °1	n = 1
Nausea °2	n = 1	Nausea °1	n = 2
Exanthem°1	n = 1	Neuropathie °1	n = 1
Obstipation	n = 2	Knochenschmerz	n = 2
Einzelereignisse ohne Graduierung:			
Grippegefühl, Phlebitis mit Schwellung der Hand, Gesichtsrötung, Schlafstörung, Kreislaufdysregulation, Juckreiz;			

**Tabelle 8**

#### 4.2.2. Hämatotoxizität

Die Anzahl an hämatotoxischen Ereignissen ist insgesamt gering und auch nur in wenigen Fällen schwerwiegend. Grad III und IV – Toxizitäten traten fünf mal auf. Dies entspricht vier verabreichten Zyklen mit schwerwiegender Hämatotoxizität (6,3%). Inbegriffen ist hier die Bizytopenie einer Patientin die nach der Gabe des ersten Zyklus an einer fulminanten Sepsis verstarb. Die Patientin hatte eine primäre Knochenmarkskarzinose bei metastasiertem MK. Bei einer Patientin hatte sich eine vorbestehende drittgradige Thrombozytopenie nicht aggraviert. Am häufigsten traten Leukopenien auf, davon auch Höhergradige ohne weitere Beeinträchtigung der Hämatopoese. Anämien und Thrombozytopenien traten niemals isoliert auf und waren nur in Einzelfällen hochgradig. Es fand keine Therapieverzögerung oder ein Therapieabbruch aus hämatotoxischen Gründen statt. Einen Überblick über die hämatotoxischen Ereignisse gibt Abbildung 2.



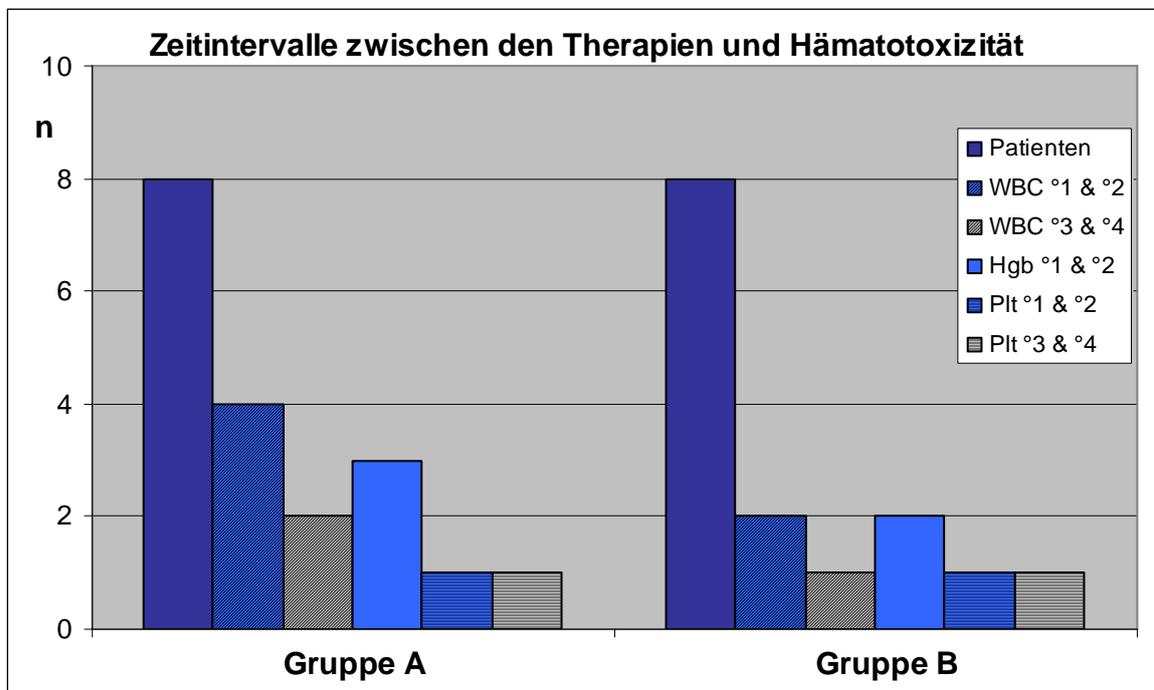
**Abbildung 2:** Anzahl der hämatotoxischen Ereignisse

In Tabelle 10 ist der Zusammenhang zwischen Dosierung und hämatotoxischen Ereignissen erfasst. Hier sind die verabreichten Schemata in ihrer Dosierung und Applikationszahl wiedergegeben. Bei einer geringen Kumulativdosis sind seltener hämatotoxische Ereignisse zu sehen. Bei einmaliger Gabe von 135mg ereignete sich die Bizytopenie mit Todesfolge. Die andere einmalige Applikation hatte keine Verschlechterung der bestehenden Bizytopenie (Grade in Klammern angegeben) zur Folge, die Patientin musste jedoch Erythrozytenkonzentrate erhalten. Die weitere Therapie wurde hier auf eigenen Wunsch abgebrochen.

Dosierung (mg/m <sup>2</sup> KO)	Anzahl der Zyklen	Kumulative Gesamtdosis Taxol (mg/m <sup>2</sup> KO)	Hämatotoxische Ereignisse		
			WBC °2	Hgb°1	Plt°1
135	7	945	WBC °2	Hgb°1	Plt°1
135	3	405	WBC°1	Hgb°2	
135	6	810	WBC °2	Hgb °1	
135	1	135	WBC °4		Plt°4
135	8	1080		Hgb°1	Plt°1
135	8	1080	WBC °3		
135	7	945	WBC °3		
135	1	135		(Hgb°2	Plt°3)
135, 175	2	310	WBC °2	Hgb °2	Plt°1
135, 175	4	660	WBC °2		
135, 175	2	310	keine		
135, 175	2	310	keine		
135, 175	2	310	keine		
175	2	350	keine		
175	3	525	keine		
175	6	1050	WBC °2		

**Tabelle 10**

Ob die Zeit zwischen der HDC und der Studienmedikation (TBT), im besonderen die Verwendung von Taxol, Auswirkungen auf die Hämatotoxizität während der Studie hat ist von besonderem Interesse, da nach HDC eine vermehrte Vulnerabilität des hämatopoetischen Systems angenommen werden kann. Es wurden zwei Gruppen gebildet, abhängig vom Median dieses Intervalls (21,0 Monate). Die Gruppe A beinhaltet alle Patienten die weniger als 21,0 Monate Zeitintervall hatten und ihre hämatotoxischen Ereignisse während der Taxoltherapie. In Gruppe B sind die Patienten mit längerem Zeitintervall und Anzahl und Ausmaß der Hämatotoxizität erfasst. Die Toxizität wurde in geringgradig (°1 und °2) und schwerwiegend (°3 und °4) jeweils für die einzelnen Zellreihen aufgeteilt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt.



**Abbildung 3:** Zeitintervalle zwischen den Therapien und Hämatotoxizität

Es ist ein diskreter Unterschied zwischen beiden Gruppen zu erkennen. Während insgesamt vier Ereignisse mehr in Gruppe A auftraten, war davon lediglich Eines schwerwiegend. In keiner Gruppe kam es zu schwerwiegender Anämie. Die Verteilung der Thrombozytopenien war hinsichtlich Anzahl und Schweregrad der Ereignisse gleich.

### 4.3. Remissionsergebnisse

Von den 16 Studienteilnehmerinnen konnten 14 hinsichtlich Remission beurteilt werden. Eine Patientin mit cutaner Metastasierung wies eine komplette Remission auf. Sie trat noch vor der ersten Nachbeobachtung auf und hielt 5,5 Monate an. Eine partielle Remission erreichten 3 Patientinnen, davon wurden zwei Remissionen nach Gabe von zwei Zyklen erreicht. Ihre Dauer betrug in einem Fall 7 Monate, im Anderen 7 Tage. In einem weiteren Fall fehlte eine zweite Kontrollaufnahme nach vier Wochen somit konnte trotz kompletter Tumorreduktion keine CR gewertet werden. Die Remission trat nach dem 5. Zyklus auf und dauerte 3,4 Monate an. Damit ergibt sich eine Gesamtansprechrates von 29%. 5 Patientinnen erreichten eine Stabilisierung der Tumorerkrankung (NC) und hatten im Median 6 Zyklen (Range 3 –8). Vor allem Patientinnen mit mehreren Organmanifestationen konnten die Kriterien einer partiellen Remission nicht erfüllen, da nicht alle Metastasen auf die Therapie ansprachen. Die klinische Benefit Rate (alle Patientinnen mit mindestens NC) beträgt somit 64,28%. Die Progression nach dem zweiten Zyklus trat bei 5 Patientinnen ein. Eine Patientin erlitt eine therapie-assoziierte, tödliche Komplikation nach dem ersten Zyklus. Eine Patientin beendete die Therapie nach dem ersten Zyklus auf eigenen Wunsch. Diese beiden sind daher hinsichtlich Progression bei Therapie nicht zu beurteilen. Alle Patientinnen wurden nach Therapie progredient. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 11 Patientinnen verstorben, zwei unter weiterer Therapie am Leben und bei drei Patientinnen konnte keine weitere Nachbeobachtung nach Therapieende erfolgen. Eine Datenübersicht gibt Tabelle 11.

Komplette Remission (CR)	1 Patientin	7,14 %
Partielle Remission (PR)	3 Patientinnen	21,42 %
No Change (NC)	5 Patientinnen	35,72%
Progression (PD)	5 Patientinnen	35,72%
Gesamtansprechrates (RR)	4 Patientinnen	28,56 %
Klinische Benefit Rate (CBR)	9 Patientinnen	64,28 %

**Tabelle 11**

Um einschätzen zu können, welche Patienten von einer Therapie profitieren, werden Prädiktive Faktoren ermittelt. Bei vorbehandelten Patienten spielen hier die Anzahl und Art vorheriger Therapien, so wie das Ansprechen auf diese Therapien eine entscheidende Rolle. Zudem kann der Abstand zu solchen Therapien bedeutsam sein (TBT = time between treatments). Dem Ausmaß der Metastasierung kommt zudem eine besondere Bedeutung zu. In Tabelle 12 ist deskriptiv dargestellt, welche Unterschiede sich in den Patientengruppen die angesprochen haben oder einen Progress hatten (ausgeschlossen wurden die Patientinnen, die nur einen Zyklus erhalten hatten). Gruppe A enthält Patientinnen mit CR, PR, NC und Gruppe B solche mit PD.

Darstellung der Patientencharakteristik bei Ansprechen oder Progress:

Variable	A (n=9)	B (n=5)
Alter	Median 46, Range 30-51	Median 50, Range 38 -60
Staging bei Diagnose	Stadien I,IIb: 44%	Stadien I,IIb: 80%
HDC-Regime	CTC 22%	Keine
TBT	33% langes Intervall	80% langes Intervall
Metastasierung quantitativ	Median 2; Range 1 – 3	Median 2; Range 1 - 4
Metastasierung qualitativ	Pleural 44% Hepatisch 44% Pulmonal 22% Cutan 22% Ossär, Meningeal, Intramammär jew. 11%	Pleural 80% Hepatisch 60% Ossär 40% Cutan 40% Knochenmarkskarzinose, Lymphatisch, ovariell, pulmonal jew. 20%
Hormonrezeptorstatus	Positiv mit mindestens schwach: 88% Positiv deutlich mit beiden: 55%	Positiv mit mindestens schwach: 60% Positiv deutlich mit beiden: 20%
Vorbehandlung	55%	80%

**Tabelle 12**

Man sieht eine geringe Differenz des Altersmedians zugunsten Gruppe A, und eine höhere Hormonrezeptorpräsenz. Die Gruppe B hat häufiger Vorbehandlungen erhalten und fast alle Patientinnen hatten ein langes Intervall zwischen Hochdosischemotherapie und Taxoltherapie.

Der überwiegende Anteil der Patientinnen hatte Metastasierungen im viszeralen Bereich. Die Ansprechraten sind teilweise davon abhängig wieviele und welche Organsysteme betroffen sind. Deshalb erfolgte die Aufteilung der Ansprechraten hinsichtlich dieser Kriterien in einer Übersicht (Tabelle 13). Die komplette Remission ist bei alleiniger cutaner Metastasierung erfolgt. Es ist bei viszeraler Metastasierung im Vergleich mit den anderen Stadien keine vermehrte Progression aufgetreten.

Metastasierungsorte	CR	PR	NC	PD
Cutan, Intramammär, Lymphknoten	1	1	1	3
Pleural		3	1	4
Pulmonal			2	1
Hepatisch		1	3	3
Ossär			1	1
Meningeal		1		
Knochenmarkskarzinose				1

**Tabelle 13**

Um weiterhin zu berücksichtigen, dass das Gesamtausmaß der Metastasierung auf den Krankheitsverlauf einwirkt, ist in folgender Aufstellung die Anzahl der Metastasierung in Zusammenhang mit der Lokalisation aufgetragen. Wiederum erfolgt die Gruppierung nach den Ansprechraten. Hierbei ist ersichtlich, dass die Progression häufig bei übermässig starker Metastasierung mit mehreren Organlokalisationen erfolgt. Bei den Patientinnen mit Ansprechen oder stabiler Erkrankung ist hier die Dauer des jeweiligen Erfolges mit angegeben. Übersicht in Tabelle 14.

Remissionsstatus (Anzahl der Patientinnen)	Anzahl der Orte	Lokalisation je Patientin	
PD (n=5)	4	Hepatisch – Pleural – Ossär - Lymphknoten	
	4	Hepatisch - Pleural – Pulmonal - Cutan	
	2	Hepatisch - Pleural	
	2	Pleural - Cutan	
	1	Knochenmarkskarzinose	
Remissionstatus		Dauer bis zum Zeitpunkt der Progression (Monate):	
NC (n=5)	2	Hepatisch - Pleural	4,6
	2	Hepatisch - Pleural	9,4
	2	Hepatisch - Pulmonal	3,0
	2	Pulmonal - Ossär	10,5
	1	Cutan	2,0
PR (n=3)	3	Pleural – Meningeal - Intramammär	17,3
	1	Hepatisch	1,4
	1	Pleural	7,6
CR (n=1)	1	Cutan	5,5

**Tabelle 14**

Um einen Überblick über die Gesamtsituation der Patientinnen zu geben, sind im folgenden die Überlebenszeiten nicht nur für die Taxoltherapie (OS), sondern auch für die vorherigen Therapien angegeben. Dabei wurde als Zeitraum das Datum des jeweiligen Therapiebeginns bis Sterbedatum oder dem letzten Meldedatum verwendet. Bei Ereignisfreiem Überleben (EFS) wurde der Zeitraum ab Therapiebeginn mit Taxol bis zum ersten Ereignis, welches zum Studienabbruch geführt hat, bestimmt. In diesem Zeitraum

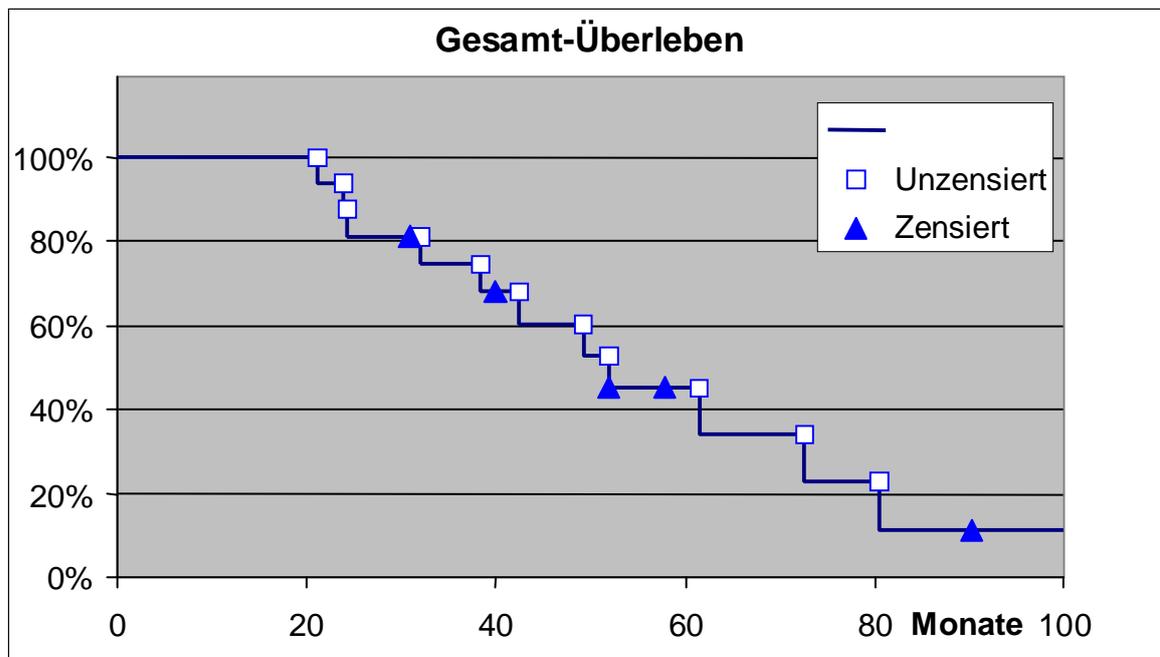
sind alle Patientinnen erfasst. Das Progressionsfreie Überleben (PFS) kann für alle Patientinnen angegeben werden, die eine Progressionsbeurteilung erhalten haben, somit 14 Teilnehmerinnen. Bei Bestimmung der Progressionsfreien Zeit (TTP = time to progression) werden nur die Patientinnen berücksichtigt die auch tatsächlich mit mindestens NC auf die Therapie angesprochen haben. Die Zeit zwischen der Hochdosischemotherapie und dem Studienbeginn wird als „time between treatments“ (TBT) angegeben. Alle Werte sind in Tabelle 15 angegeben.

Ergebnisse:	Median (Monate)	Range (Monate)
Gesamtüberleben n.OP	45,8	21,1 – 90,16
Gesamtüberleben n. HDC	34,0	11,6 – 85,3
Gesamtüberleben n.Taxol (OS)	11,6	0,2 – 41,5
EFS	2,5	0,2 – 17,3
PFS	2,5	1,3 – 17,3
Time to progression (TTP)	5,5	1,4 – 17,3
TBT	21,0	1,6 – 64,5

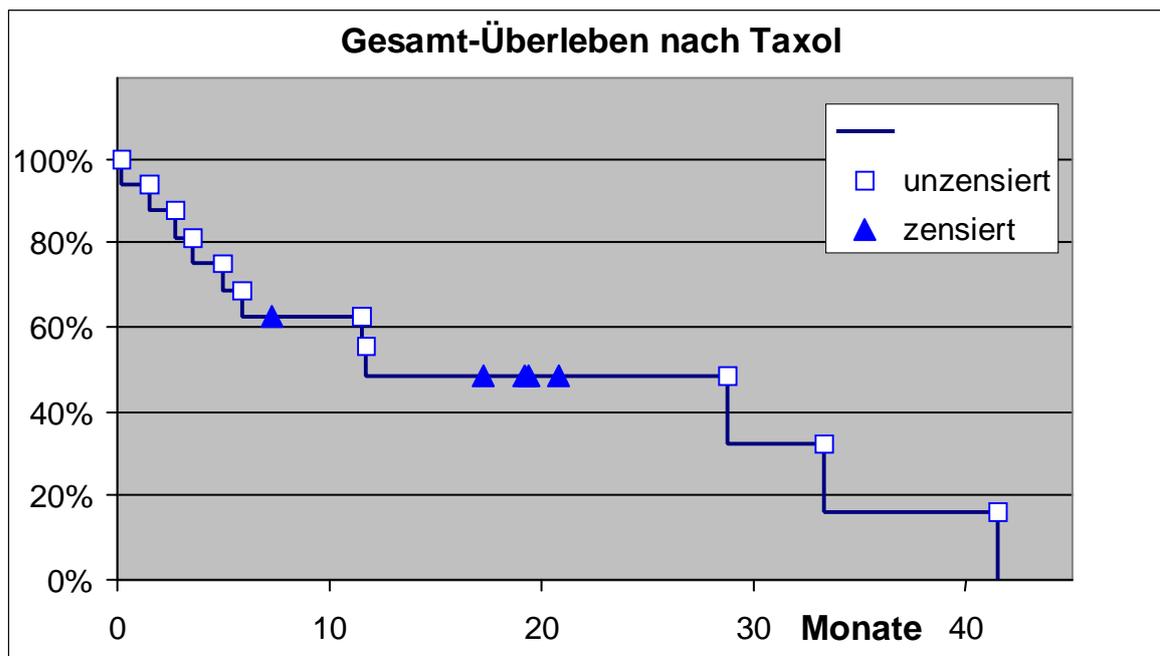
**Tabelle 15**

Eine anschauliche Darstellung für verschiedene Zeiträume bieten Abbildung 4-8:

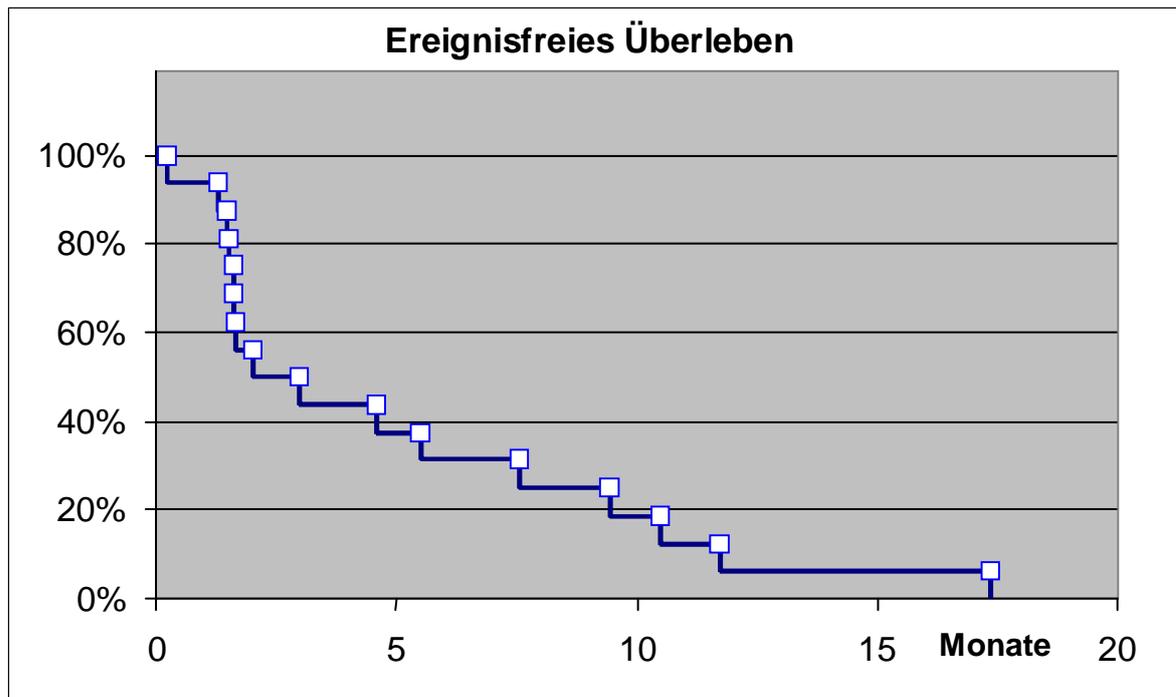
Nach Kaplan Meier sind hier das Gesamtüberleben nach Operation und nach Beginn der Taxoltherapie (OS), das Ereignisfreie Überleben (EFS), das Progressionsfreie Überleben (PFS) und die Zeit bis zum Progress (TTP) aufgetragen. Zensiert sind für die Überlebenskurven solche Daten, die kein sicheres Sterbedatum darstellen (Vgl. Kap. 3.11).



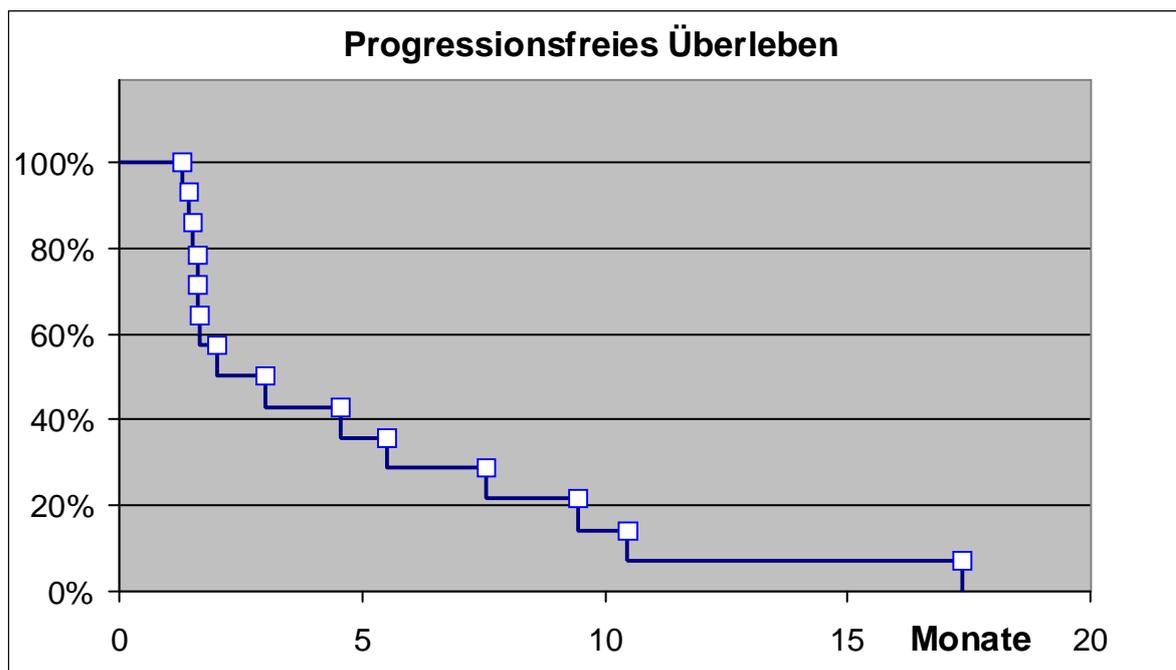
**Abbildung 4:** Gesamtüberleben nach OP



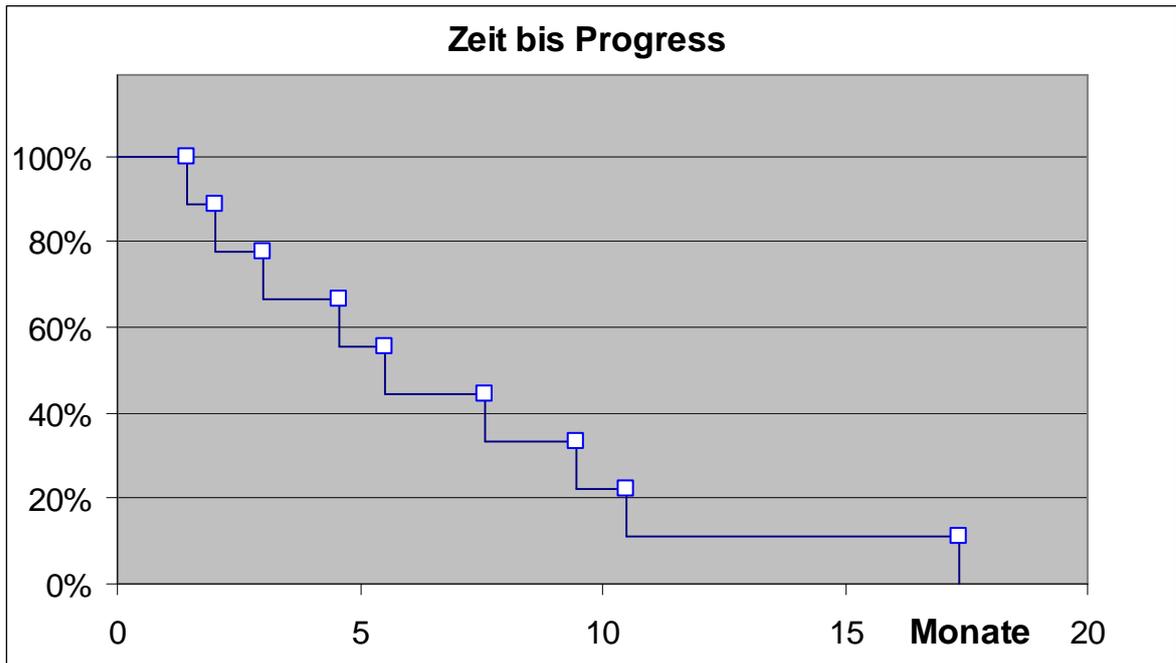
**Abbildung 5:** Gesamtüberleben nach Taxol (OS)



**Abbildung 6:** Ereignisfreies Überleben (EFS)

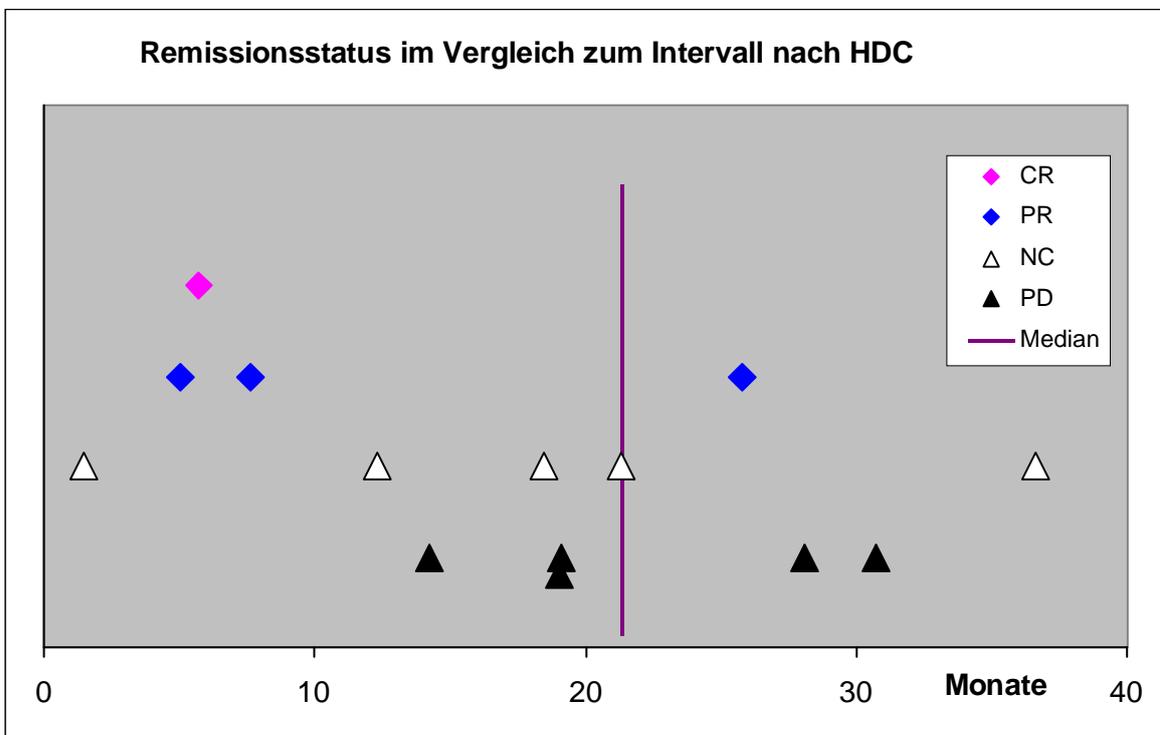


**Abbildung 7:** Progressionsfreies Überleben (PFS)



**Abbildung 8:** Time to progression (TTP)

Die Zeit zwischen zwei Chemotherapien kann sich auf das Ansprechen auf weitere Therapien auswirken. Eine grafische Darstellung gibt die Abbildung 9 wieder.



**Abbildung 9:** Zeitintervall zwischen Therapien (TBT) und Ansprechen auf die Therapie

Aufgetragen sind auf der x.-Achse die therapiefreien Intervalle nach HDC in Monaten und auf der y-Achse in vier Ebenen die jeweiligen Remissionsergebnisse der 14 zu bewertenden Patientinnen. Der Median liegt bei 21,0 Monaten. Es zeigt sich dass Patientinnen mit kurzer TBT ein gutes Ansprechen erreichen konnten. Ein längeres Intervall nach HDC wiesen die Patientinnen auf, die später trotz Taxolgabe progredient wurden. Nach dieser Grafik haben alle Patientinnen die innerhalb von 12 Monaten nach HDC die Chemotherapie mit Taxol begannen ein Ansprechen auf die Therapie gezeigt.

Das Therapieoptimierungskonzept sah eine Dosisanpassung vor, wenn die toxischen Ereignisse nicht schwerwiegend waren. Wie bereits berichtet wurde die Therapie in unterschiedlichen Dosierungen angewendet. Tabelle 16 gibt eine Aufstellung über die Dosierungsschemata, Zahl der Patientinnen bei denen es zur Anwendung kam und die jeweiligen Therapieerfolge.

Dosierung	Patientinnen	Aufteilung nach Ansprechen
Dosierungsschema nach Protokoll: erster Zyklus 135mg, dann immer 175mg	n = 5	1 NC 4 PD
Von Beginn an 175mg	n = 3	1 PR 1 NC 1 PD
Keine Dosissteigerung ab zweitem Zyklus	n = 6	1CR 2 PR 3 NC
Nur ein Zyklus mit 135mg	n = 2	Nicht beurteilbar
Median der Zyklen	3	Range 1-8

**Tabelle 16**

Es ist auffällig, dass in der Gruppe mit der geringsten Dosierung keine Progression auftrat. Es scheint sich hier kein Nachteil durch das weniger aggressive Schema zu ergeben. Im Vergleich mit Tabelle 10 ist ersichtlich, dass in dieser Gruppe die kumulativen Dosen jedoch höher waren. Ausserdem sind in dieser Gruppe die häufigsten hämatotoxischen Nebenwirkungen aufgetreten.

#### 4.4. Gruppenvergleich

Ziel der Untersuchung ist es eine Auswirkung auf das Gesamtüberleben nach Taxoltherapie bei unterschiedlichen Patientengruppen zu zeigen. Dabei wurden die bekannten Prognosefaktoren (Alter, Stadien, Hormonrezeptoren, Metastasierungsart und -anzahl) ebenso untersucht, wie auch das krankheitsfreie Intervall nach HDC oder zusätzliche Therapien im Verlauf. Zudem wurden die genannten Faktoren hinsichtlich des ereignisfreien Intervalls geprüft. Es konnten keine signifikanten Ergebnisse an dieser Patientengruppe gesehen werden. Eine Übersicht gibt Tabelle 17. Grafisch werden die Ergebnisse in den Abbildungen 10 – 22 für das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben dargestellt.

Vergleichsbereich	Gruppe A (Anzahl)	Gruppe B (Anzahl)	Signifikanz	
			GesÜL	EFS
Überleben und Alter	Älter als Median (8)	Jünger als Median (8)	p = 0,41	p = 0,82
Hormonrezeptorstatus	Starke Hormonpräsenz (7)	Sonstige (9)	p = 0,41	p = 0,11
Stadien	I, IIB (9)	Alle anderen Stadien (7)	p = 0,71	p = 0,18
Metastasierungsart quantitativ	Weniger als drei Metastasierungsart (13)	Mindestens drei Metastasierungsart (3)	p = 0,79	p = 0,44
Metastasierungsart quantitativ	Nur ein Metastasierungsart (7)	Multifokale Metastasierungsart (9)	p = 0,88	p = 0,62
Metastasierungsart qualitativ	Metastasierungsart mind viszeral (12)	Kein viszerales Organ beteiligt (4)	p = 0,55	p = 0,27
HDC-Regime	CTM (13)	CTC (3)	p = 0,28	p = 0,14
Vor-/oder Zusatzbehandlung des Rezidivs	Hormonelle Therapie oder Pleurodese bei Rezidiv (10)	Keine (außer Radiatio) (6)	p = 0,68	p = 0,82
Frühes Rezidiv nach HDC	Median nicht überschritten (8)	Median überschritten (8)	p = 0,39	p = 0,99

**Tabelle 17**

Anmerkungen zu Tabelle 17:

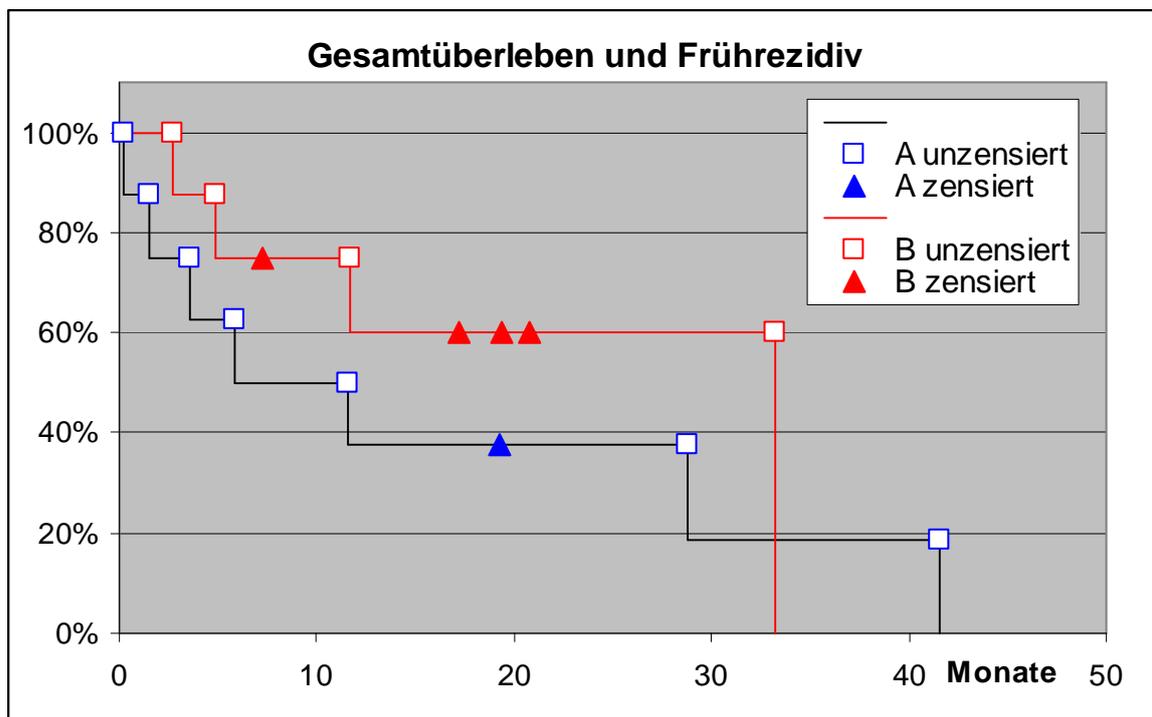
-Das mediane Alter beträgt 46 Jahre

-Starke Hormonpräsenz bedeutet sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptoren deutlich positiv

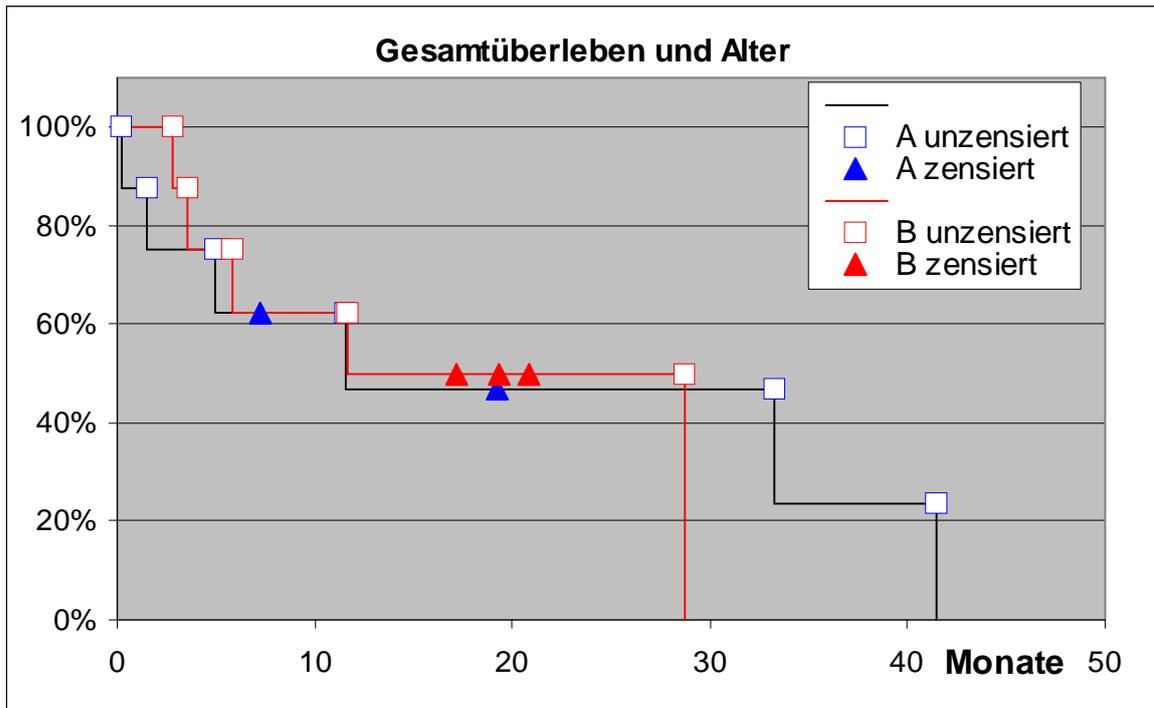
-Bei viszeraler Metastasierung werden alle mit Beteiligung eines viszeralen Organes gewertet

-Die Radiatio wurde nicht als Zusatztherapie gewertet

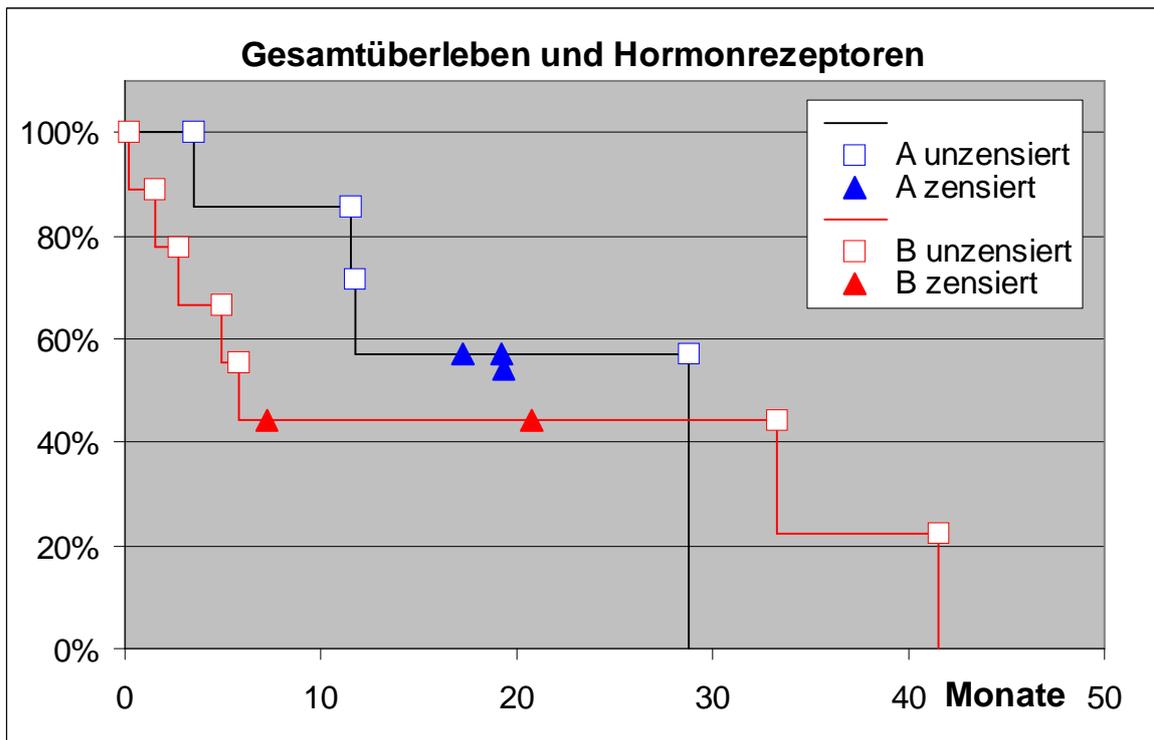
Statistisch ergibt sich im LogRank-Test des Gesamtüberlebens nach Taxol ein  $p=0,39$ , wenn man die Patientinnen danach aufteilt, wann das erste Rezidiv nach HDC aufgetreten ist. Zur Gruppeneinteilung wurde der Median mit 18,77 Monaten Rezidivfreiem Intervall bestimmt. Graphisch (Abbildung 10) scheint der Vorteil der Gruppe mit spätem Rezidiv ersichtlich zu sein. Hinsichtlich der kleinen Fallzahl ist dieses Ergebnis jedoch schlecht zu verwerthen. Führt man selbige Untersuchung im Vergleich der Überlebensraten ab Krankheitsbeginn (Operationsdatum) durch, zeigt ein  $p$  von 0,02 die deutliche schlechtere Überlebensrate nach frühem Rezidiv.



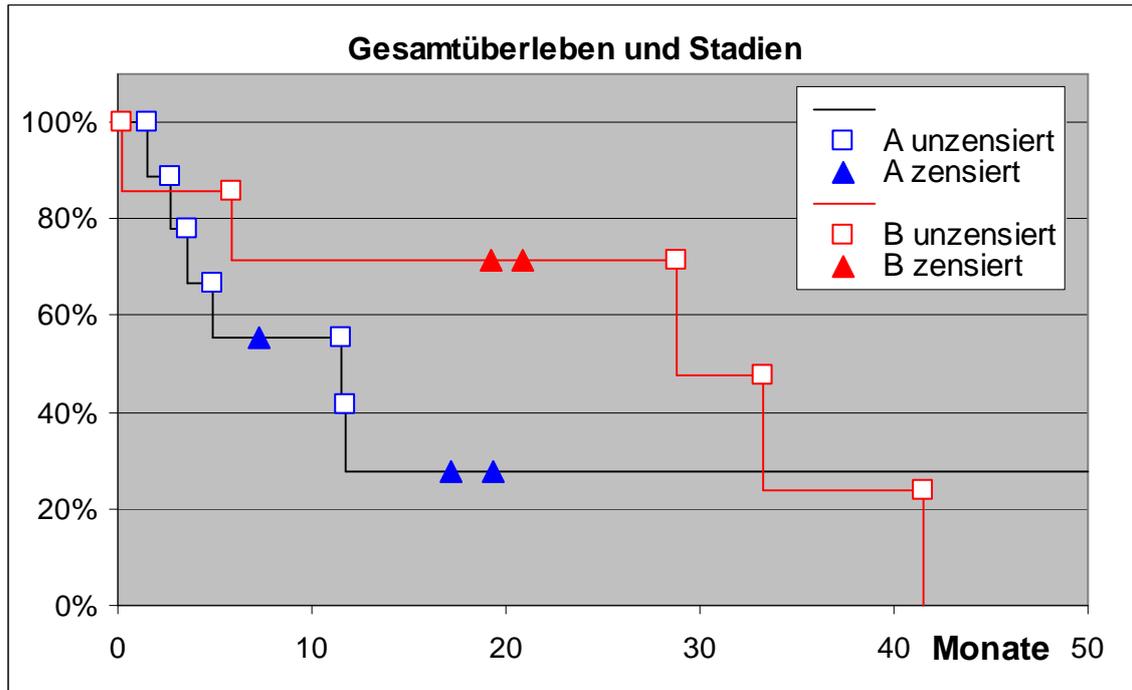
**Abbildung 10:** OS bei Patientinnen mit frühem (A) und spätem (B) Rezidiv nach HDC



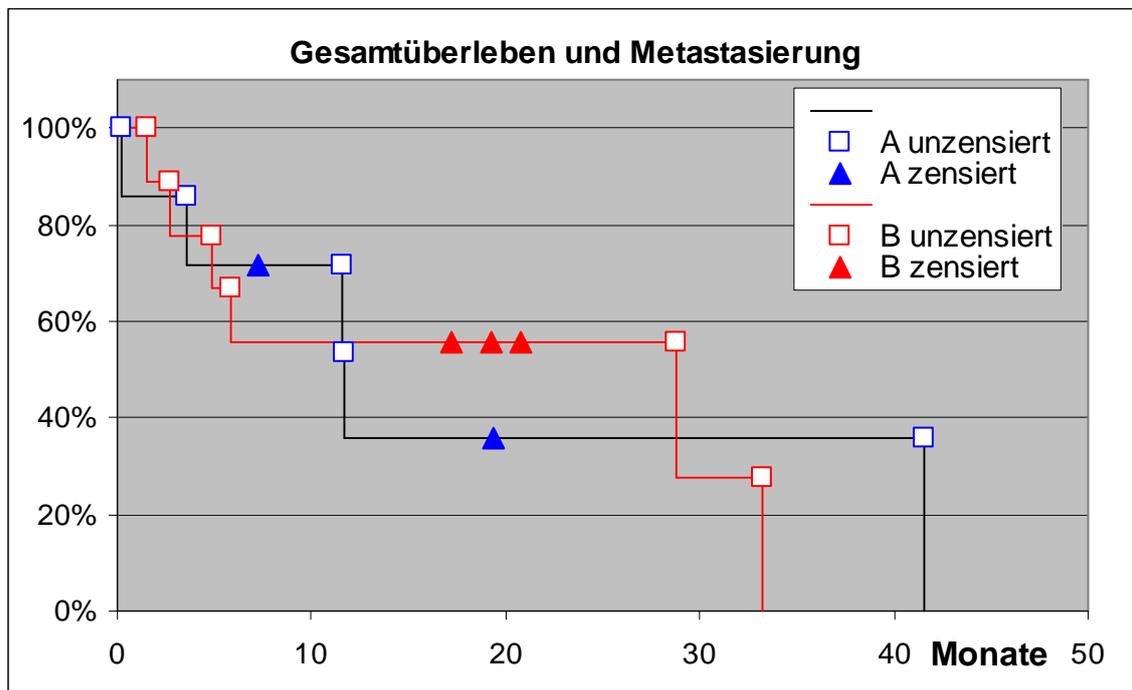
**Abbildung 11:** OS bei Patientinnen älter (A) und jünger (B) als medianes Alter



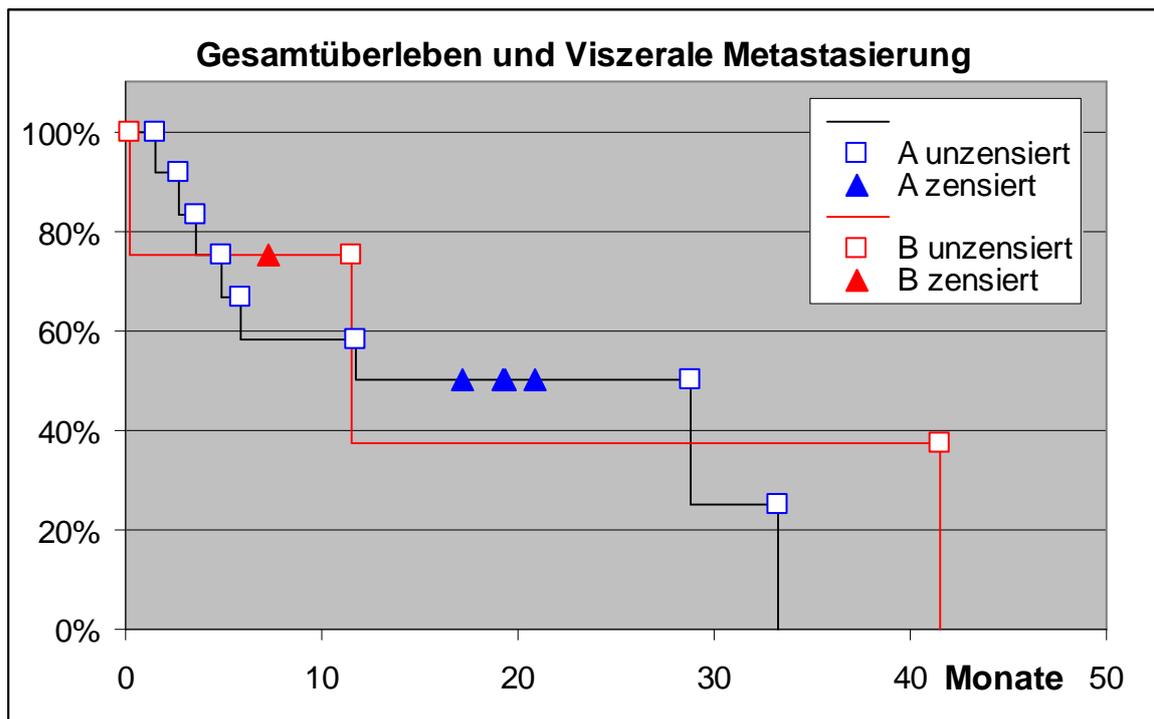
**Abbildung 12:** OS bei Patientinnen mit starker (A) und geringer (B) Hormonpräsenz



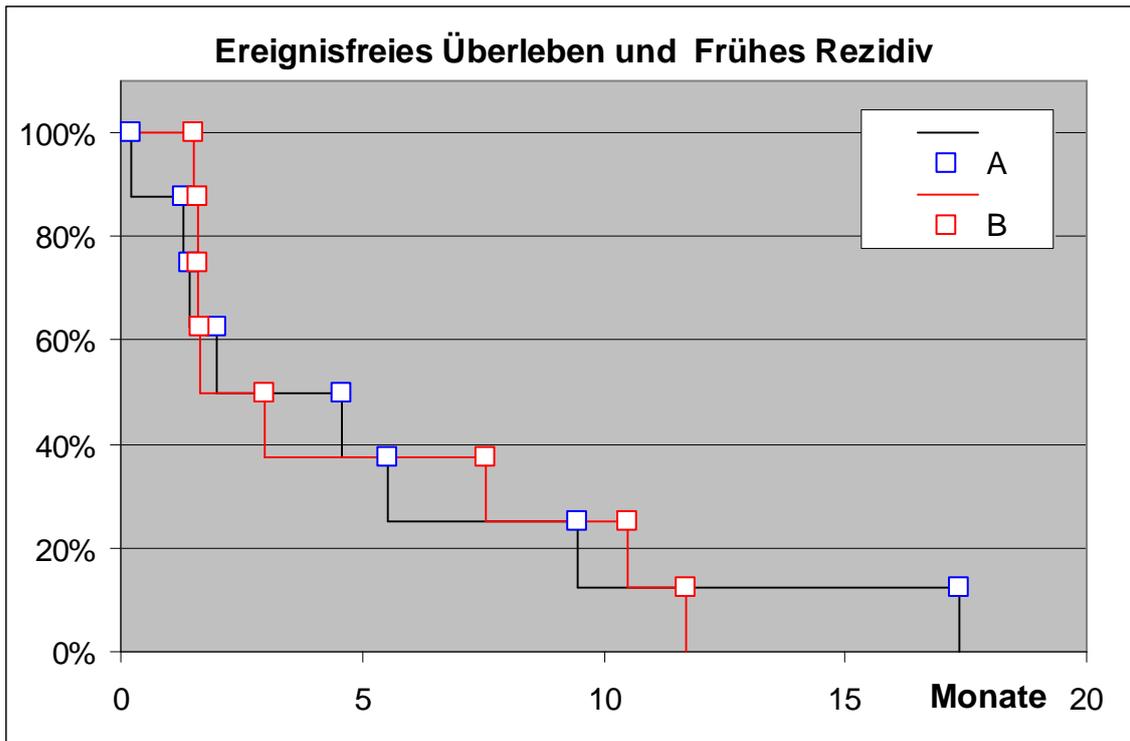
**Abbildung 13:** OS bei Patientinnen mit Stadien I-II (A) und höher (B)



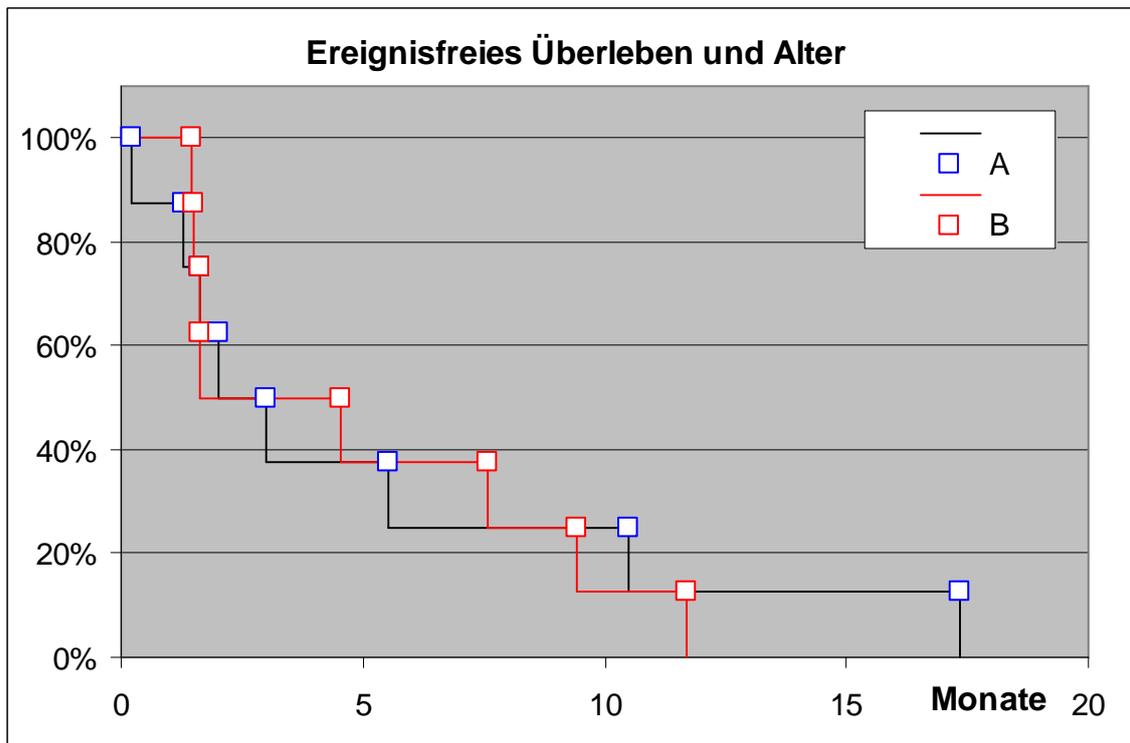
**Abbildung 14:** OS bei Pat. mit einem (A) oder mehreren Metastasierungsorten (B)



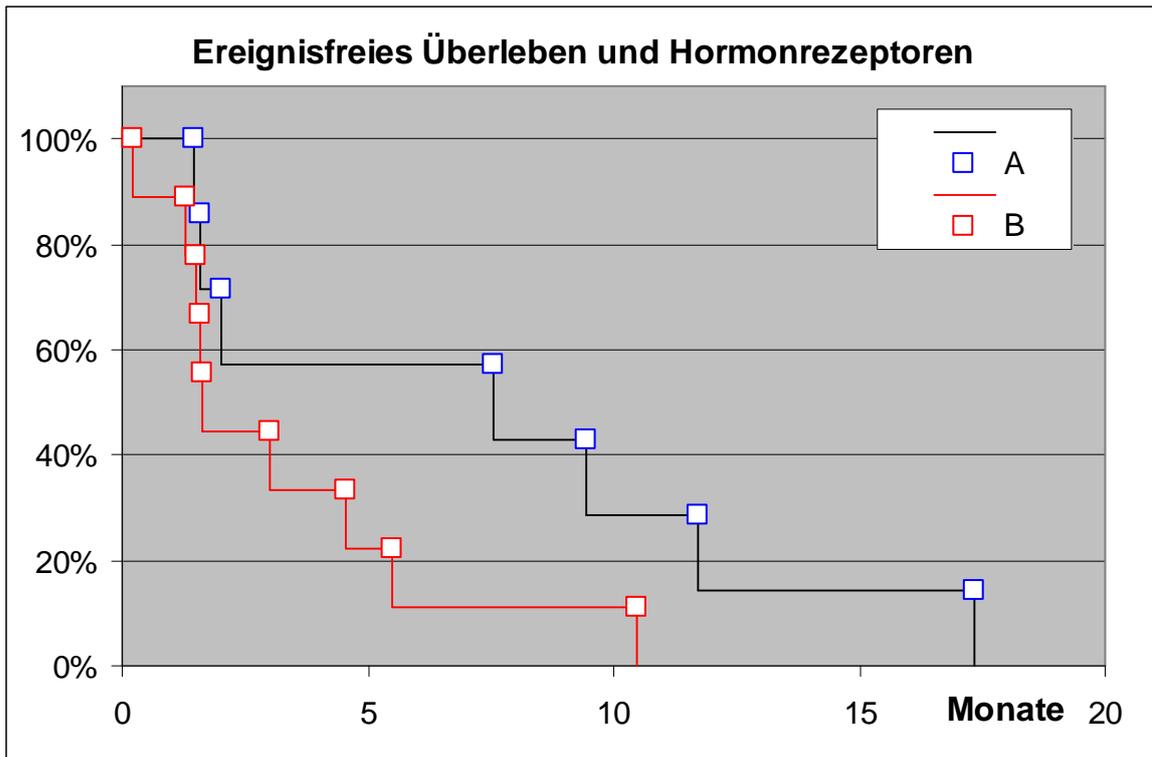
**Abbildung 15:** OS bei Patientinnen mit (A) und ohne (B) viszerale Beteiligung



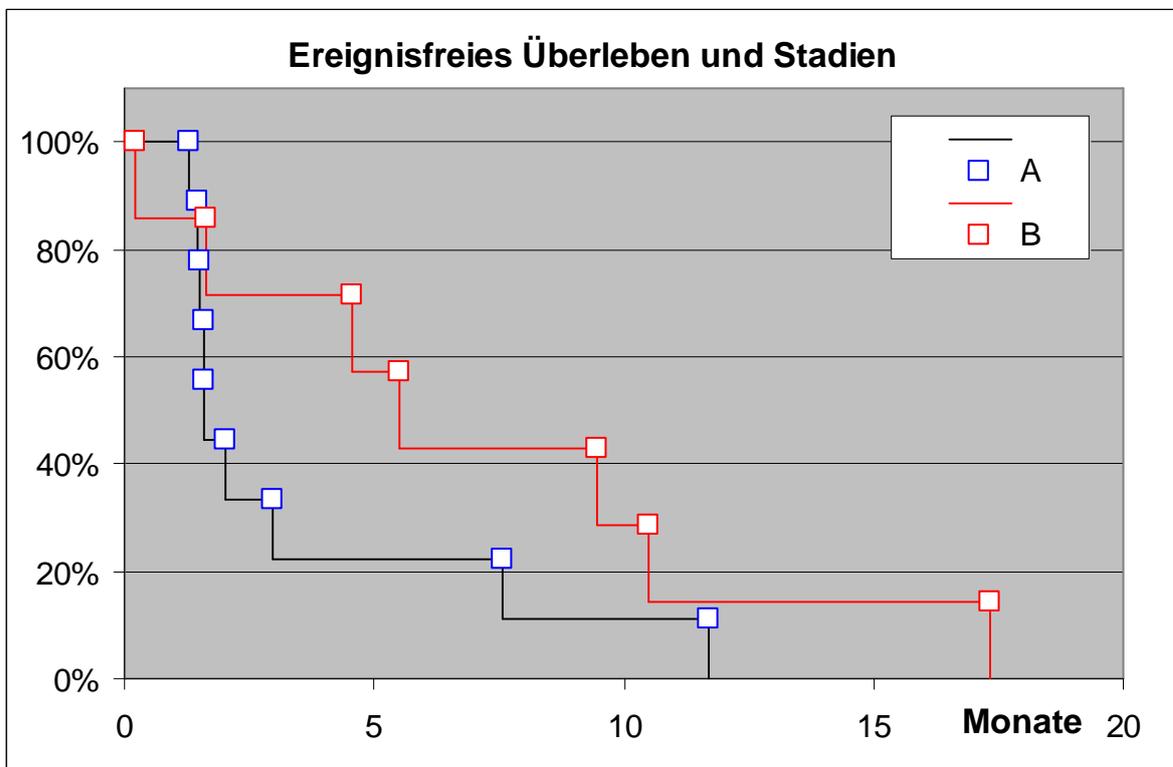
**Abbildung 16:** EFS bei Patientinnen mit frühem (A) und spätem (B) Rezidiv nach HDC



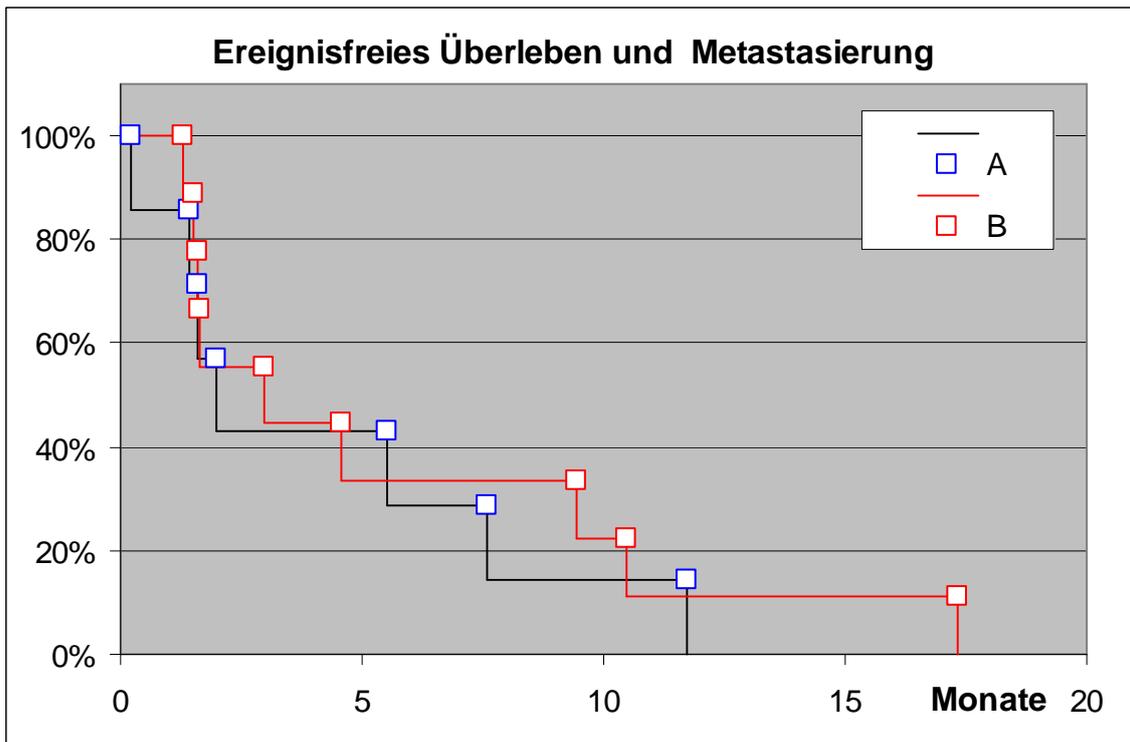
**Abbildung 17:** EFS bei Patientinnen Älter (A) und Jünger (B) als Medianes Alter



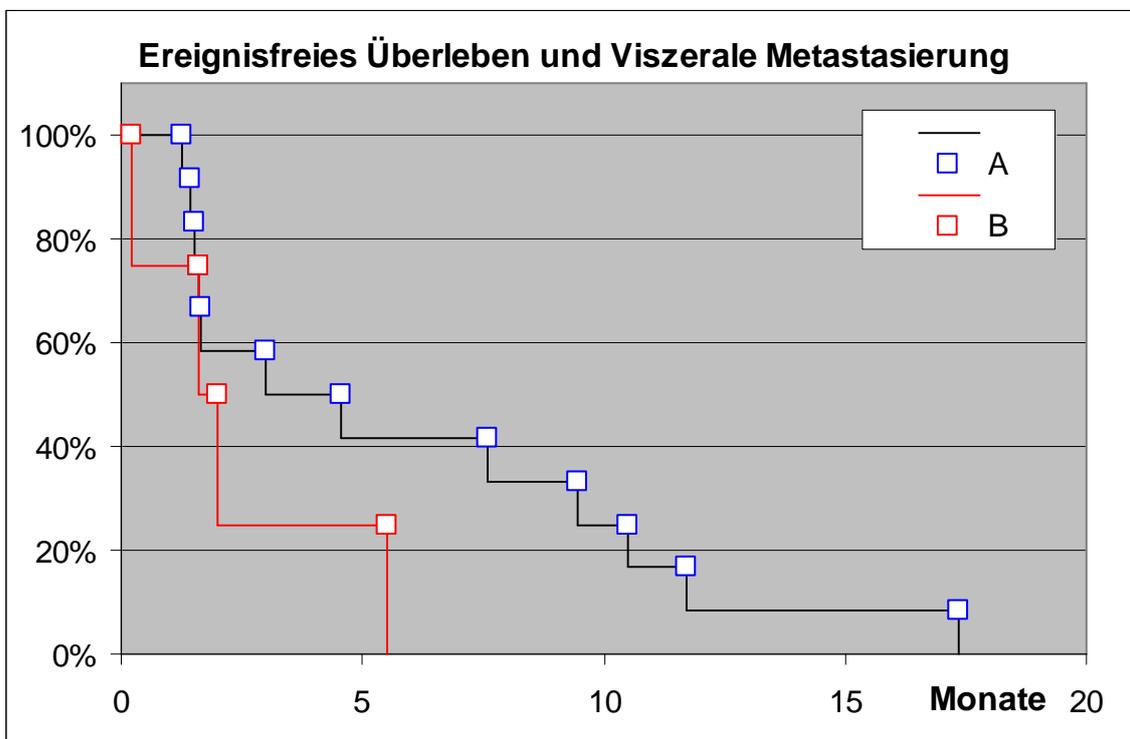
**Abbildung 18:** EFS bei Patientinnen mit starker (A) und geringer (B) Hormonpräsenz



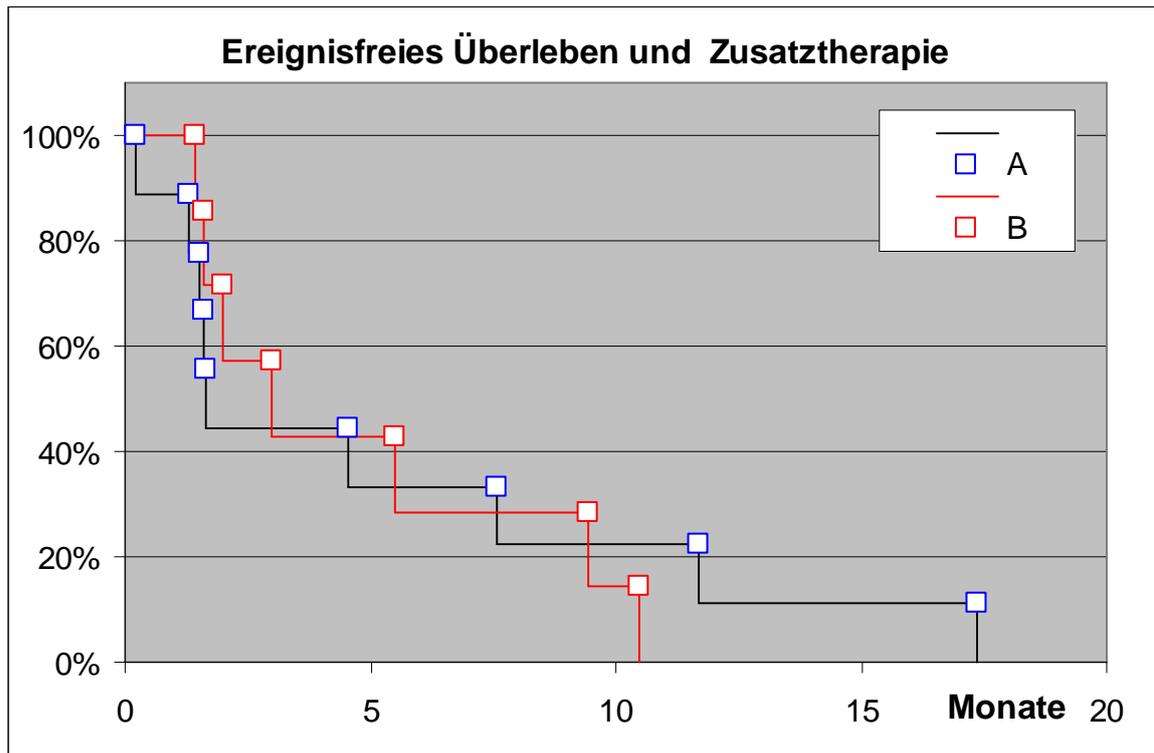
**Abbildung 19:** EFS bei Patientinnen mit Stadien I-II B (A) und höher (B)



**Abbildung 20:** EFS bei Pat. mit einem (A) oder mehreren Metastasierungsorten (B)



**Abbildung 21:** EFS bei Patientinnen mit (A) und ohne (B) viszerale Beteiligung



**Abbildung 22:** EFS bei Pat. mit (A) und ohne (B) zusätzliche Vorbehandlung

## 5. Diskussion

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um zu zeigen, dass trotz schwerwiegender Vorbehandlung mit Hochdosischemotherapie im weiteren Erkrankungsverlauf eine palliative Chemotherapie hinsichtlich Ansprechrate und Toxizitätsprofil sinnvoll ist. Eine anzunehmende Resistenz gegen weitere Chemotherapeutika und die hämatotoxischen Auswirkungen der Hochdosischemotherapie, sind Faktoren, die eine besondere Behandlungssituation begründen. In der durchgeführten Studie wurde diese spezielle Palliativsituation systematisch untersucht.

### 5.1. Durchführung der Studie

Der Vergleich von Studien zum metastasierten MK gestaltet sich schwierig. Die Patientenauswahl vereint häufig Patientinnen mit primärer oder sekundärer Metastasierung, was zu einer teilweise vorbehandelten, teilweise chemotherapie-naiven heterogenen Studiengruppe führt. Meist werden hier keine Unterschiede zwischen den Gruppierungen gemacht und erst nach weiterer Chemotherapie in schwer vorbehandelt und gering vorbehandelt unterschieden. Hier klare Konzepte und Therapiestrategien einzuführen, die randomisierte Patientengruppen vergleichen ist ein hohes Ziel. Der individuelle Verlauf der Erkrankung mit teilweise sehr langen krankheitsfreien Intervallen oder aber auch rascher Progression einerseits, als auch die dezentrale Struktur der Erkrankungsbetreuung, erschweren die Randomisierung der Patientinnen in ausreichender Fallzahl. In dieser Studie ist es gelungen ein einheitliches Therapiekonzept an einer randomisierten Patientengruppe anzuwenden.

Die Patientinnen hatten, bis auf eine Ausnahme, die HDC als erste Therapie bei hochnodalem MK oder metastasiertem MK erhalten. Sie wurden mit CMF bei hochnodalem Status und Tandem-CTC bei Metastasierung behandelt. Alle Patientinnen hatten zwischen HDC und palliativer Chemotherapie mit Taxol keine weiteren Chemotherapien. Eine endokrine Therapie mit Tamoxifen oder Arimidex war bei allen Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren angereizt worden. Diese Voraussetzungen, sowie weitere Einschlusskriterien hinsichtlich Metastasierungsort (keine ZNS-Beteiligung, lokale Massnahmen ausgeschöpft) und Allgemeinzustand bedingen den langen Studienzeitraum von Februar 1997 bis Januar 2004 zur Auswahl der geeigneten Patientinnen.

Dieses Problem wird ebenso in einer Studie von Schrama et al. deutlich. Ziel der Studie war es Toxizität und Effektivität einer palliativen Chemotherapie bei Rückfall nach HDC zu untersuchen. Zunächst wurden 148 Patientinnen adjuvant oder bei Metastasierung mit einer HDC nach einheitlichem Schema behandelt. Der Zeitraum für die Behandlung dieser

Patientenzahl erstreckte sich von 1989 bis 2001. In einem Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren wurden 79 (53%) Patientinnen rückfällig oder progredient. Die weitere Therapie wurde unterschiedlich gestaltet. 41 Patientinnen wurden ausgewählt, da sie einheitlich als erste Therapie eine Chemotherapie erhalten hatten. Allerdings waren wiederum die ausgewählten Chemotherapie-Schemata sehr unterschiedlich. Zwei dieser Schemata wurden häufiger verwendet, nämlich CMF (13 Patientinnen) und Docetaxel (16 Patientinnen) und retrospektiv verglichen [104].

## 5.2. Ergebnisse

Die Bedenken hinsichtlich der hämatologischen Komplikationen einer Chemotherapie mit Taxol bei schwer vorbehandelten Patienten haben sich nicht bestätigt. Die hämatologischen Komplikationen sind in Anzahl und Schweregrad mit vorherigen Ergebnissen vereinbar. Sie waren in den meisten Fällen therapierbar oder ohne klinische Komplikationen. In vorhergehenden Studien führte leukopenisches Fieber bei 5% - 8% der verabreichten Zyklen zur stationären Aufnahme [63], [67]. Von vier Zyklen, die mit hochgradiger Hämatotoxizität einhergingen, kam es unter Studienmedikation einmal zu einer stationären Aufnahme bei fulminant verlaufender Sepsis (weitere Ausführung des Falles siehe unten). Somit kam es in einem von 64 verabreichten Zyklen zu einer stationären Aufnahme bei leukopenischem Fieber (6,3%). Mit 5 schwerwiegenden (Grad 3 und 4) von 19 hämatotoxischen Gesamtereignissen liegt eine Quote von 26% vor, für die Leukopenien allein sind dies 16%. In vergleichbaren Studien liegt dieses Verhältnis bei 50% bzw. 25% [74]. Dabei ist zu betonen, dass keine myeloprotektive Gabe von G-CSF erfolgte, wie sie teilweise in anderen Studien beschrieben ist. Eine Hämatotoxizität trat meist während des ersten und/oder zweiten Zyklus auf und war bei keiner Patientin über mehrere Zyklen vorhanden. Von den acht Patientinnen die mindestens einen zweiten Zyklus mit erhöhter Dosis (175mg) erhalten hatten, hatten fünf keinerlei hämatotoxische Komplikationen. Hier wird deutlich, dass eine Dosisanpassung nicht mit dem erhöhten Risiko einer Toxizität einhergehen muß. Schwerwiegende Hämatotoxizität tritt häufiger unter hoher Kumulativdosis auf. Dies wurde bereits in pharmakologischen Studien zu Taxol deutlich [63]. Zwei Fälle in dieser Studie bestätigen dies, da sie eine schwerwiegende Leukopenie nach dem dritten Zyklus hatten. Von fünf Patientinnen die bei Progress nur zwei Zyklen erhielten entwickelte eine Patientin eine mittelgradige Hämatotoxizität. Es wären, aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse, auch bei den anderen vier Patientinnen im Verlauf weiterer Applikation von Taxol hämatotoxische Ereignisse zu erwarten gewesen.

Das Risiko einer tödlichen Hämatotoxizität ist jedoch auch bei geringer Dosierung gegeben. Eine Patientin entwickelte nach dem ersten Zyklus mit 135mg eine hochgradige

Mukositis und verstarb sieben Tage später an einer fulminanten Sepsis. Bei der Patientin lag eine primäre Metastasierung mit Knochenmarkskarzinose vor. Nach Hochdosischemotherapie trat eine komplette Remission ein und vor Therapiebeginn mit Taxol waren alle Laborwerte im Normbereich. Der Todesfall ist ein klar therapiebezogenes Ereignis, könnte jedoch mit dieser speziellen Situation der Patientin zusammenhängen. Betrachtet man das Auftreten von Therapie-bezogenen Todesfällen in den schwer vorbehandelten Patientengruppen, so sieht man dass diese sowohl bei mehrfach chemotherapierten als auch bei HDC vorbehandelten Patientenkollektiven auftreten. Dabei sind verschiedene palliative Therapieschemata angewendet worden [111], [112], [77], [78].

Eine Neuropathie trat bei einer Patientin nach dem vierten Zyklus auf. Sie hatte die Dosierung nach Protokoll und damit eine Kumulativdosis von 660mg erhalten. Die auf kumulativen Effekten beruhende Neuropathie durch Paclitaxel ist mehrfach vorbeschrieben [68], [74]. Es ist nur durch die, im Vergleich zu anderen Studien, geringe Kumulativdosis zu erklären, weshalb die sonst in 50%-60% der Patienten aufgetretene Neuropathie nur einmalig auftrat. Hingegen erlitten alle Patientinnen mit zwei Zyklen die vorbeschriebene Alopezie. Auch Myalgie, Arthralgie und Stomatits treten gehäuft während Taxoltherapie auf, machen jedoch bei geringer Dosierung (135mg – 175mg) nur in Einzelfällen schwerwiegende Nebenwirkungen, wie sich in unserer Studie bestätigt hat [63], [74]. Gastrointestinale Nebenwirkungen zeigen mit 44% leichtgradigen Ereignissen für alle Patientinnen ein für Taxol übliches Toxizitätsprofil.

Man sollte jedoch nicht vergessen, dass alle Bestimmungen zur Toxizität einem Schwankungsbereich unterworfen sind und die beobachtete Patienteneinheit aufgrund der Größe nur eine geringe Aussagekraft besitzt.

Ein kurzes Zeitintervall zwischen der Hochdosischemotherapie und der Applikation von Taxol zeigte in dieser Studie eine Tendenz zu vermehrten hämatologischen Komplikationen (Abb. 3). Schrama et al untersuchten diesen Sachverhalt ebenfalls und konnten keinen Zusammenhang mit dem Intervall zwischen palliativer Chemotherapie und HDC hinsichtlich der Hämatotoxizität feststellen [104]. Ebenso urteilten Villalona et al., als sie die dosislimitierenden Toxizitäten von Patienten mit und ohne HDC untersuchten [107]. Dass es vielleicht auch gar keinen Zusammenhang haben muß, zeigt eine von Rahman durchgeführte Studie. Es wurde dabei im Median von 30 Tagen nach HDC Paclitaxel in einer medianen Dosis von 225 mg/m<sup>2</sup> verabreicht und das Engraftment und die Myelotoxizität mittels Vektor-markierten Stammzellen überprüft. Dabei kam es zu keinerlei Störungen oder verzögerter Myelotoxizität bei einem „follow-up“ Zeitraum von zwei Jahren [110]. Da aber auch in den zitierten Studien eher wenige Patientinnen

untersucht wurden und die Beobachtungen nicht als Zielpunkte, sondern zusätzliche Erkenntnisse gesehen wurden, ist eine Einschätzung dieses Zusammenhanges schwierig. In dieser Studie ist aufgrund der geringen Patientenzahl und einer fehlenden Vergleichsgruppe dieser Befund als zufällig zu bewerten. Es sollten sich den randomisierten Studien über die Vergleiche zwischen konventioneller und HDC (siehe unten) weitere Studien anschließen, die gerade dieses Problem konkret untersuchen. Es konnten weiterhin keine vermehrten oder schweren klinischen Nebenwirkungen in Verbindung mit der HDC gebracht werden. Acht Patientinnen hatten während HDC eine Mukositis<sup>2</sup> (morphinpflichtig, teilweise mit parenteraler Ernährung), davon trat bei drei Patientinnen diese auch während Taxolgabe auf, jedoch immer ersten Grades. Meist hatten die Patientinnen unerwünschte Arzneimittelwirkungen während beider Therapien, ein Vergleich ist aufgrund der Datenlage und unterschiedlicher klinischer Ausprägung nicht möglich.

Bei primärer Therapie des metastasierten MK sind Ansprechraten von 40% - 68% in den letzten zehn Jahren durch unterschiedliche Zytostatika, als Mono- oder Polychemotherapie erreicht worden [136]–[141]. Kommt es zur sekundären Metastasierung sind viele Patientinnen bereits vorbehandelt und die Ansprechraten liegen meist bei 15% - 37% [77]-[82]. Sind die Patientinnen mittels HDC vortherapiert belaufen sich die Ansprechraten bei nachfolgender palliativer Chemotherapie auf 23% - 69%. Verglichen damit ist in der vorliegenden Studie die Ansprechrate von 28,56% eher gering. Eine vorhergehende Behandlung kann also Nachteile mit sich bringen. Eine Studie von Venturini et al. bei Patientinnen mit metastasiertem MK hat ergeben, dass die Ansprechraten zwischen Patientinnen die adjuvant chemotherapiert waren signifikant schlechter waren als bei Patientinnen mit „First-Line“ - Therapie. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine vorherige adjuvante Chemotherapie einen negativen Effekt auf die Ansprechrate, das progressionsfreie- und das Gesamtüberleben hat [142]. Um diesen Sachverhalt differenzierter zu betrachten, sollte der Zeitabstand zwischen den Therapien berücksichtigt werden. In den Ergebnissen der vorliegenden Studie wird deutlich, dass ein kurzes krankheitsfreies Intervall nach HDC zu einem guten Ansprechen führen kann (Abb.9). Der Vergleich ist nicht signifikant, gibt aber trotzdem Anlass zur Überlegung für die möglichen Ursachen dieses Unterschiedes.

Für die Veränderungen in Tumorbiologie und Patientenorganismus durch die Chemotherapie gibt es noch kein ausreichend erklärendes Modell. Das Wachstum von Brustkrebszellen kann durch das Gompertzian Modell erklärt werden, welches besagt, dass ein Tumor umso schneller wächst, je kleiner er durch eine Therapie geworden ist, was dann eine hohe Wachstumsrate bei höchster Dosierung bedeutet [143]. Dies wäre

eine Erklärung für kurze Ansprechdauer nach gutem Ansprechen und damit frühem Rezidiv nach HDC. Die Resistenzproblematik von Chemotherapien wird vor allem bei anthrazyklinhaltigen Schemata deutlich. Die Resistenzbildung beruht auf der „Anpassung“ der Zellentwicklung an den „Selektionsdruck“. So ist es vorstellbar, dass innerhalb dieser Entwicklung eine größere Varianz an Resistenzen entsteht. Diese kann in geringem oder höherem Grad ein Ansprechen auf nachfolgende Therapien verringern. Da sich die zytotoxischen Mechanismen der jeweils verwendeten Substanzen unterscheiden und damit auch die Resistenzentwicklung unterschiedlich verläuft, ist es prinzipiell theoretisch sinnvoller, noch nicht beim Patienten verwendete Zytostatika einzusetzen. Ein kurzes krankheitsfreies Intervall lässt auf eine unzureichende Wirkung der vorherigen Chemotherapie schließen, mit einigen resistenten Zellen, deren Progression durch neue zytostatische Substanzen gut therapierbar ist.

Ein weiterer Erklärungsversuch zum Tumorverhalten wäre die Vorstellung von schlafenden Tumorzellen, die „erweckt“ werden und durch hohe Wachstumsraten eine hohe Resistenzrate bilden [144],[145]. Dies wäre die Erklärung für schlechte Ansprechraten nach lange zurückliegender Therapie.

Hinsichtlich der Patientencharakteristika sind ein langes krankheitsfreies Intervall, ein Ansprechen auf vorherige Chemotherapien und Metastasierungsanzahl und -Orte (Weichteilgewebe und Knochen) Prädiktoren für ein gutes Ansprechen auf weitere Chemotherapien [85]. Ersteres ist bei dieser Patientengruppe nicht nachvollziehbar: Auf die vorangehende HDC hat eine Patientin nicht angesprochen, sie war bei Tandem- HDC nach dem ersten Zyklus progredient geworden, hat dann unter Taxoltherapie jedoch ein NC-Stadium über 3 Monate erreicht.

Die Gruppierungen hinsichtlich Ansprechen oder Progress zeigen in den Ergebnissen keine starke Differenz zwischen den Metastasierungsmustern (Tab.16). Progrediente Patientinnen haben eher viszerale Metastasierung, aber es treten auch Knochenmetastasen in dieser Gruppe häufiger auf. Die Anzahl der Metastasierungsorte ist im Median gleich, bei Progredienz haben jedoch zwei Patientinnen jeweils vier Metastasierungsorte. Somit ist eine Anzahl von mehr als zwei Metastasierungsorten als schlechter Prädiktor für das Therapieansprechen in dieser Studie zu sehen.

Im Vergleich mit Studien die ebenfalls Taxane bei stark vorbehandelten Patientinnen (HDC oder mindestens zwei Chemotherapien vorher) eingesetzt hatten, liegen die Ansprechraten bei 50% - 69% [104], [82]-[84], [86]-[88]. Auffällig ist hier die erhöhte Komplikationsrate an hämatotoxischen Ereignissen von 25 - 37% für dritt- und viertgradige Leukopenien. Alle Studien wurden mit mindestens 175mg Paclitaxel oder

Docetaxel durchgeführt. Dass unter Paclitaxel 135mg in dieser Studie keine Patientin progredient wurde, steht in Widerspruch zu diesen Ergebnissen. Betrachtet man jedoch die kumulative Dosis über die Gesamtdauer der Therapie, können auch hier hohe kumulative Dosen ähnlich denen der anderen Therapien gesehen werden. Dies bedeutet, dass eine ausreichend hohe Kumulativdosis auch bei geringen Einzeldosen erreicht werden kann und damit zum Ansprechen führt. Hier tritt eine in vitro gewonnene Erkenntnis zu Tage. Wenn die Expositionsdauer gegenüber den Taxanen in Zelllinien verlängert wurde, war der zytotoxische Effekt größer, als bei erhöhter Einzeldosierung [62]. Dies bedeutet für die praktische Anwendung, es kann bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen, vor allem hämatotoxischen Wirkungen auf eine Dosiserhöhung verzichtet werden, ohne dem Nachteil einer geringeren Effektivität ausgesetzt zu sein.

Zudem sieht man, dass ein Ansprechen der Therapie häufiger mit hämatotoxischen Ereignissen einhergeht. Oder anders gesagt, dass Patienten die hämatotoxische Wirkungen innerhalb der ersten beiden Zyklen erleiden, eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf die Therapie haben. Dies könnte einer durch die Therapie verursachten Gesamtwirkung im Organismus gleichgesetzt werden, die sowohl Wirkung als auch Nebenwirkung verursacht. Dies wurde in der randomisierten BMS 48 – Studie beim Vergleich der Dosierungen für Paclitaxel ebenso beobachtet. Sowohl Ansprechen, Gesamtüberleben und Progressionsfreies Intervall, als auch die Quote der Neutropenien war bei Dosierung mit 175mg (vs 135mg) erhöht [73].

Das mediane Gesamtüberleben nach Taxoltherapie betrug 11,6 Monate. In vergleichbaren Studien mit palliativer Chemotherapie nach Rückfall nach HDC liegt das Gesamtüberleben bei 10 – 16 Monaten [101]-[105]. Da ein geringeres Ansprechen auf die Therapie als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben gilt, ist es nicht überraschend, dass die Studie hier im Vergleich ebenfalls eher im unteren Bereich liegt.

Wenn man die anerkannten Prognosefaktoren der Risikoabschätzung primärer Erkrankung betrachtet, erkennt man in diesem Kollektiv, dass es hier zu Verschiebungen kommen kann. Die nachfolgenden Betrachtungen sind jedoch unter dem Aspekt einer geringen statistischen Signifikanz zu sehen, die bei geringer Patientenzahl gegeben ist. Sehr junge oder ältere Patientinnen haben eine schlechtere Prognose als Patientinnen im mittleren Alter. Im Vergleich zweier Kollektive die anhand des Altersmedian gebildet wurden, ergab sich kein meßbarer Unterschied (Abb. 11). Bei positiven Hormonrezeptoren ist eine bessere Prognose gegeben. Dies deutet sich auch in dieser Studie an, da der Kurvenverlauf dieser Patientengruppe günstiger ist (Abb. 12). Vergleicht man die Stadien der Erkrankung scheinen in dieser Studie die prognostisch ungünstigeren höheren Stadien ein besseres Gesamtüberleben zu erreichen (Abb. 13).

Dies wäre nur unter der Voraussetzung zu erklären, dass ein höheres Stadium immer eine aggressivere und konsequentere Therapie zur Folge hat, während eine lokale Behandlung den systemischen Charakter der Erkrankung nicht ausreichend erfasst. Während die Ansprechraten darauf hinweisen, dass die Anzahl an Metastasierungsorten einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben (Tabelle 14), kann dies bei Darstellung des Gesamtüberlebens im Vergleich weder graphisch noch statistisch dargelegt werden. In den Krankheitsverläufen wird jedoch deutlich, dass die Therapie durch dissoziiertes Ansprechen erheblich schwieriger zu steuern ist und sich damit Nachteile für die Patientin ergeben. Ebenfalls ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben scheint eine viszerale Beteiligung zu sein (Abb. 15). Dieser wurde jedoch schon in vielen Studien gesehen, so dass sich hier die geringe statistische Aussagekraft bei dieser Patientenzahl widerspiegelt [158-159].

Beim Ereignisfreien Überleben deutet sich ebenfalls eine Bestätigung der guten Prognose bei Hormonrezeptor positiven Tumoren an (Abb. 19). Auch hier scheinen höhere Stadien der Tumorerkrankung ein besseres Überleben zu assoziieren (Abb. 20).

### **5.3. Direkter Vergleich mit ähnlichen Studien**

Zwei Studien eignen sich sehr gut zum direkten Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen.

-Martin et al. führten eine Studie mit 34 Frauen mit metastasiertem MK durch, welche nach Hochdosischemotherapie weiter progredient waren. 28 Patientinnen waren adjuvant chemotherapeutisch, 21 endokrin und 17 mittels Radiatio bereits vorbehandelt. Welche Indikation zur HDC führte wird nicht genannt. Es wurden das STAMP-V Regime bei 12 Patientinnen und CTC plus Mitoxantrone bei 20 Patientinnen angewendet. 2 Patientinnen erhielten DICEP (Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin). Die in dieser Phase II Studie geprüften Substanzen waren Methotrexat, Uracil, Tegafur und Leucovorin (MUL). Diese Kombinationschemotherapie war die erste palliative Therapie nach HDC. Die Patientinnen hatten ein medianes Intervall von 11 Monaten zwischen den beiden Therapien. Nach HDC erreichten 11 eine CR, 19 eine PR und 4 hatten ein NC Stadium. Die Verteilung der Anzahl an Metastasierungsorten betrug jeweils ungefähr ein Drittel für 1, 2 oder 3 – Orte. Es überwog mit 25 Patientinnen der Anteil an viszeraler Metastasierung. Altersverteilung und Allgemeinzustand der Patientinnen war ähnlich dem in dieser Studie betrachteten Patientenkollektiv. Während palliativer Therapie konnten 2 CR sowie 11 PR erreicht werden, was einer RR von 38% entspricht. Von 7 Patientinnen mit NC hielten 4 dieses Stadium für länger als 6 Monate. Die klinische Benefit Rate entspricht somit 50%. Bei

Nachbeobachtung nach 52 Monaten waren alle Patientinnen progredient und 26 verstorben. Die mediane Zeit bis zum Progress betrug 5,5 Monate. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 11 Monaten.

Auch wenn die Gesamtansprechrates der MUL-Studie höher liegt (38% vs 28%), so sind doch die klinische Benefit Rate (50% vs 64%), TTP (5,5 vs 5,5 Monate) und OS (11,0 vs 11,6 Monate) der Taxol-Studie gleichwertig. Ein dann betrachtet relativ schlechteres Gesamtüberleben nach gutem Ansprechen bei MUL könnte daran liegen, dass es sich bei den Respondern um die adjuvant vorbehandelten Patientinnen handelt, welche aufgrund der Resistenzlage schneller progredient wurden. Die Ergebnisse der Studie stellen nicht dar, für welchen Zeitraum die erreichten Remissionen angehalten haben. Es könnte sich aufgrund der kleinen Fallzahlen um einen statistischen Irrtum handeln. Es könnte auch bedeuten, dass die beiden Schemata hinsichtlich Ihrer Wirkung bei schwerst vorbehandelten Patientinnen gleichwertig sind.

Es erscheint sinnvoll, der klinischen Benefit-Rate mehr Bedeutung einzuräumen bzw. ihren Stellenwert im Zusammenhang mit den Zielen der palliativen Chemotherapie zu überprüfen.

Hinsichtlich der Anwendung hat das MUL Schema den Vorteil, die Patienten nicht zu hospitalisieren. Bei einem 21 Tage Zyklus wurde Methotrexat jeweils am Tag 1 intramuskulär verabreicht und alle weiteren Substanzen oral an den Tagen 2 bis 20 eingenommen. Die schlechten Venenverhältnisse der vorbehandelten Patientinnen stellen somit weder ein Hindernis noch eine Infektionsgefahr, die letztendlich in der Anlage eines ZVK oder Ports gipfelt, dar. Zambelli et al führten eine Studie mit 5-FU und Vinorelbin i.v. durch, bei der in 56% der Fälle ein zentralvenöser Zugang nötig war. Die dadurch entstandenen Komplikationen waren jedoch gut zu beherrschen [101].

Auch wenn es während der intravenösen Anwendung von Taxol, 5-FU und Leucovorin kaum zu Schwierigkeiten gekommen ist (eine Phlebitis), wurde aufgrund schlechter Venenverhältnisse bei wenigen Patientinnen vor Therapiebeginn ein Port implantiert.

Das Toxizitätsprofil von MUL zeigt im hämatologischen Bereich geringe Nebenwirkung, wobei hier am häufigsten Neutropenien (°I-III) auftraten. Klinisch standen Enteritis und Diarrhoe, sowie Übelkeit und Erbrechen als schwerwiegende Komplikationen im Vordergrund. Die Autoren sprechen hier von einer bei den „meisten Patienten gut managebaren Toxizität“. Auch wenn für den Arzt die hämatotoxischen Wirkungen im Vordergrund stehen, da sie zu fulminanter Sepsis und Tod führen können, hat die Belastung des Patienten durch klinische Nebenwirkungen der Therapie individuell betrachtet einen höheren Stellenwert. Wenn sich wie im Vergleich dieser Studie mit

unserer zeigt, dass die Hauptendpunkte übereinstimmen, sollte zusätzlich die Belastung des Patienten während der Therapie und damit die Lebensqualität berücksichtigt werden. Es ist davon auszugehen, dass ein Patient der mehrfach am Tag erbricht oder Durchfall hat, das Haus nicht verlassen kann und übliche Tagesaktivitäten einschränken muß. Natürlich ist auch die Dauer der jeweiligen Episoden ausschlaggebend für das Befinden des Patienten.

Die Auswirkungen des toxische Profils in der Taxolstudie sind vor allem hämatologischer Art. Die Patientinnen erlitten auch bei zweit- und drittgradiger Neutropenie (nach WHO) keine Infektionen. Eine Patientin erlitt eine drittgradige Arthralgie (Gliederschmerzen) sowie Grippegefühl und leichtgradiges Fieber. Sonstige klinische Nebenwirkungen der Therapie, ausser starker Alopezie bei allen Patientinnen, waren immer leichtgradig.

Das Auftreten von höhergradigen Neutropenien wird besonders häufig bei Taxan-haltigen Chemotherapien beobachtet. Die Angaben betragen zwischen 4% - 37% (Ereignisse zur Gesamtanzahl der Patienten) je nach Studie. Bei Verwendung von Docetaxel oder Paclitaxel in Kombination mit anderen Substanzen sind besonders hohe Raten an Myelotoxizität (25% - 37%) zu verzeichnen [74], [109], [111]. In der durchgeführten Studie mit Taxol, 5-FU und Leucovorin beträgt diese Rate 18,75% (3 von 16 Patientinnen) und zeigt somit ein sehr gutes myelotoxisches Nebenwirkungsprofil.

Die zweite, gut vergleichbare, Studie wurde von Jakob et al. durchgeführt. Hier wurden 14 Patientinnen mit metastasiertem MK nach Rückfall bei HDC mit Capecitabine behandelt. Die vorangegangene HDC war adjuvant oder nach Metastasierung erfolgt, und Capecitabine war die erste palliative Chemotherapie. Nach Studienprotokoll wurden sechs Wochen nach Therapiebeginn (2 Zyklen) die Ansprechraten überprüft. Hierbei zeigten sich 1 komplette Remission und 5 Partielle Remissionen, was einer Gesamtansprechrate von 42,9% entspricht. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 7,2 Monate. Zusätzlich erlangten 2 weitere Patientinnen ein NC Stadium, welches unter Therapie noch mindestens 12 Wochen anhielt. Die dadurch erreichte klinische Benefit-Rate beträgt 57,1%. Die mediane Progressionsfreie Zeit wird mit 2,8 Monaten angegeben, über das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt der Veröffentlichung keine Aussage gemacht werden, da sechs Patienten verstorben waren. Der Follow-up des nächsten Patienten liegt 14,4 Monate nach Beginn der Therapie, so dass dieser Zeitraum als medianes Gesamtüberleben angenommen werden kann. Alle Ergebnisse dieser Studie liegen gering über den mit Taxol erreichten Effektivitätsdaten. Die Patientinnen waren auch hier mit einer in ihrer vorherigen Behandlung nie verwendeten Substanz therapiert worden. Dies ist ein möglicher Grund für ein erfolgreiches Ansprechen. Weder die Induktions- noch die HDC wurden mit 5-FU durchgeführt. Somit kann man von einer für die Substanz

resistenzfreien Tumormasse bei den Patienten ausgehen. Bei der untersuchten Kombinationstherapie mit Taxol verhält es sich ebenso, was ein Grund für die kongruenten Ergebnisse sein kann.

Die Ansprechraten sind nachweislich auch von der Lokalisation der Metastasen abhängig. So werden bessere Ansprechraten bei Haut und Weichteilgeweben erreicht, als in anderen Organen [21]. Die Gesamtanzahl dieser Metastasierungsart ist in beiden Studien gleich.

In den meisten veröffentlichten Studien werden die Ergebnisse kaum auf die jeweiligen Metastasierungsorte bezogen. Dies ist bei kleinen Fallzahlen statistisch auch nicht aussagekräftig, könnte jedoch einen Hinweis auf gewebstypische Unterschiede geben, die eine weitere Therapieentscheidung bedingen. Als Beispiel möchte ich eine Untersuchung von Emi et al. geben, die gezeigt hat, dass Patienten mit HER2-Überexpression vermehrt viszerale Metastasen besonders in Lunge und Leber aufweisen [22]. Zudem sollte auch nicht ausser Acht gelassen werden, dass sich die Tumoreigenschaften wie Hormonstatus während des Krankheitsverlaufes verändern können. Dies zeigt sich in der Taxol-Studie an einem Fall, in welchem initial die Hormonrezeptoren negativ waren, bei cutaner Metastasierung bioptisch die Östrogen- und Progesteronrezeptoren positiv nachgewiesen wurden, und die Tamoxifentherapie zu kompletter Remission führte.

Vergleicht man das Toxizitätsspektrum der beiden Therapien, wird deutlich dass Capecitabine vor allem im klinischen Bereich Nebenwirkungen aufweist. 50% der Patienten litten unter schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, meist Hand-Fuss-Krankheit, aber auch Schwindel, Durchfall, Übelkeit und Fieber. Häufiger trat auch Mukositis auf, jedoch nicht schwerwiegend. Die hämatologischen Ereignisse waren insgesamt selten und waren in einem Fall bei drittgradiger Leukopenie mit Fieber verbunden. Somit sind beide Therapien im Rahmen ihres jeweiligen Toxizitätsprofils gut verträglich und die unerwünschten Wirkungen gut beherrschbar.

Bei Anwendung von Capecitabine besteht wiederum der Vorteil der oralen Einnahme und damit eine in der palliativen Situation einfache Verwendung für den ambulanten Bereich. Es wurde zusätzlich in sechswöchigem Abstand die Lebensqualität mittels EORTC QLQ C30 Fragebogen erhoben. Hier zeigte sich in 6 der 12 beurteilbaren Fälle eine Verbesserung des Punktwertes um 20%. Inwiefern dies ein gutes Ergebnis im Vergleich zu anderen palliativen Therapien ist, kann bei der momentanen Datenlage nicht beurteilt werden.

#### **5.4. Stellenwert der HDC bei Hochrisikopatientinnen und metastasiertem Mammakarzinom**

Patientinnen mit hochnodalem Stadium und inflammatorischem Mammakarzinom werden als Hochrisikopatientinnen behandelt, da sich in ihrer Behandlung die üblichen Chemotherapieschemata als unzureichend herausgestellt haben. Somit wurde in dieser Gruppe eine verstärkte Dosierung bisher bekannter Schemata und der Einsatz neuer Substanzen ein besonderes Ziel. Hierbei ergibt sich jedoch das Problem der damit einhergehenden höheren Toxizität im hämatologischen und nicht-hämatologischen Bereich. Um dieser vorzubeugen wurde die periphere Applikation vorher entnommener Stammzellen im Konzept der HDC verankert. Die autologe PBSCT (peripheral blood stem cell transfusion) wird hier zunehmend das Verfahren der Wahl, vor allem bei Patienten ohne Knochenmarkskarzinose. [24], [26], [37], [39], [40].

In mehreren Studien erreichte die HDC bei dieser Patientengruppe Ansprechraten die unerwartet hoch ausfielen. Es sind Gesamtansprechraten von 54-100% beschrieben, davon bis zu 80% komplette Remissionen. Die Dauer der Remissionen wurde sehr unterschiedlich beschrieben, von 50% Remissionen unter einem Jahr, 88% erhaltenen Remission nach 2 Jahren, 57% nach 4 Jahren, bis 72% krankheitsfreiem Überleben nach 11 Jahren. [32], [38], [40], [39], [31]. Da es jedoch nicht immer statistisch aussagekräftige Patientenzahlen und auch sehr heterogene Chemotherapieschemata waren, konnte man lediglich die Wirksamkeit der Therapie erkennen, jedoch nicht ihren tatsächlichen Benefit im Gesamtkonzept nachweisen. Weiterführende Phase III-Studien haben das Ziel, die HDC mit konventionellen Chemotherapien bei dieser Patientengruppe zu vergleichen [33-35], [57], [58]. Mit Blick auf diese Studien sind mehrere Punkte auffällig. Die „konventionellen“ Chemotherapien entsprechen dabei nicht immer wirklich konventionellen Dosierungen. So hat eine Studie von Bergh et al die HDC gegen FEC verglichen, wobei die kumulative Dosis der konventionellen Chemotherapie die der HDC noch überstieg. Es traten hier im „konventionellen“ Arm starke myelotoxische Nebenwirkungen auf, sowie zwei therapiebezogene Todesfälle unter HDC. Wird dieser Dosisaspekt berücksichtigt, zeigt sich durchweg die Überlegenheit der HDC hinsichtlich Ansprechen, progressionsfreiem Intervall und Gesamtüberleben [36]. Peters et al. [41] konnten bei einer großen Patientenzahl und einem Nachbeobachtungszeitraum von über sieben Jahren keinen Überlebensvorteil der HDC feststellen. Jedoch ist auffällig, dass der konventionelle Arm mit einer höheren Dosis und G-CSF-Gabe verabreicht wurde. Jeder der beiden Therapiearme zeigte überdurchschnittlich gute Rückfallquoten. Hier entsteht ebenso die Frage, ob die erhöhte Dosierung im konventionellen Arm den eigentlichen

Effekt der HDC verschleiert hat. Jedoch sind die therapiebezogene Todesfälle in der HDC – Gruppe ein deutliches Zeichen für die Toxizität der Therapie. In Phase-III-Studien über konventionelle und hochdosierte Chemotherapien sollten Modifikationen der Dosierungs- und Applikationsschemata zusätzlich untersucht werden. Dies lässt sich an einer von Nitz et al. [154] durchgeführten Studie nachvollziehen. Es wurden bei Hochrisikopatientinnen mit MK eine Tandem-HDC nach kurzer Induktionstherapie mit einer hochfrequent applizierten Standardchemotherapie verglichen. Die HDC – behandelten Patientinnen zeigten ein signifikant besseres Ereignisfreies- und Gesamt-Überleben. Die deutlichen Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, um solche Patientengruppen herauszufiltern, welche am meisten von einer bestimmten Therapie profitieren. Ebenso kann ein Vergleich der Applikationsart der Hochdosischemotherapie weitere Differenzierung bringen. So zeigt die Auswertung des Vergleichs von Tandem mit Single- Hochdosischemotherapie für chemosensible metastasierte Mammakarzinome einen Vorteil der wiederholten Applikation hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens. Dennoch ist das Gesamtüberleben, auch vor dem Hintergrund einer meßbar erhöhten Toxizität, geringer für diese Patientengruppe [160]. Der nächste auffällige Punkt betrifft die Nachbeobachtungszeiträume. Wie Metaanalysen zeigen, sind ausreichend lange Nachbeobachtungen nötig um deutliche Effekte der HDC bei Patientinnen mit MK zu zeigen [36], [153]. Hier stehen bei vielen Studien noch Ergebnisse, die einen Trend für den Benefit einer HDC zeigen, aus [155]. Weiterhin wird deutlich, dass zwischen Hochrisikopatientinnen und jenen mit metastasiertem MK unterschieden werden muß. In einer Metaanalyse jedoch wurden die Patientengruppen isoliert betrachtet [153]. Hierbei wird deutlich, dass die Gruppe der Hochrisikopatientinnen nach HDC ein erhöhtes krankheitsfreies Überleben, und bei ausreichend langem Nachbeobachtungszeitraum auch ein erhöhtes Gesamtüberleben, im Vergleich zur Gruppe konventionell therapierter Patientinnen hatte. Die Gruppe der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom nach HDC hatte zur Vergleichsgruppe ein statistisch signifikant besseres ereignisfreies Überleben, profitierte jedoch nicht hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Die Nachbeobachtungszeiträume lagen zwischen 1,2 und 6,3 Jahren und die Patientenzahlen zwischen 61 und 223. Somit ist unklar, ob ein Vorteil durch HDC bei größerer statistischer Aussagekraft gegeben wäre. Die toxisch bedingten Todesfälle waren in der HDC-Gruppe beim metastasierten Mammakarzinom deutlich höher, als in der konventionell therapierten Vergleichsgruppe. Die differenzierte Untersuchung dieser Patientengruppen ist notwendig, da es sich im Hochrisikofall um ein erhöhtes Risiko hinsichtlich einer systemischen Ausbreitung und damit verschlechterter Prognose handelt, während beim metastasierten MK eine systemische Erkrankung bereits vorhanden ist. Somit besteht bereits eine palliative Situation, die vor allem Überlegungen eines zumutbaren

Toxizitätsprofils einer Therapie beinhaltet. Eine weitere Differenzierung der Patientengruppen, die von einer HDC profitieren, kann anhand prädiktiver Faktoren vorgenommen werden. Dies sollte vor allem im Rahmen von Phase-III Studien geschehen, da hier der direkte Vergleich der unterschiedlichen Therapien erfolgen kann. Kröger et al. [156] untersuchten bei Patientinnen einer randomisierten Vergleichsstudie das Tumorgewebe auf mehrere immunhistochemische Faktoren. Dabei war HER2/neu-Nachweis ein negativer und Bcl2-Nachweis ein positiver prognostischer Faktor für das ereignisfreie Überleben. Bei multivariater Analyse waren p53- und Bcl2-Nachweis assoziiert mit einem besseren ereignisfreien Überleben. In der Analyse des prädiktiven Effekts der Faktoren zeigte sich ein Zusammenhang zwischen p53 und der Behandlung. Diese war positiv mit der HDC und negativ mit der konventionellen Chemotherapie verknüpft. Patienten mit positivem p53-Nachweis scheinen von einer HDC mehr zu profitieren, als von einer Standardchemotherapie und umgekehrt. Hensel et al [157] führten eine ähnliche Untersuchung durch, jedoch bei einarmigem Therapieregime. Hierbei zeigte p53 eine negative Prädiktion für das Gesamtüberleben bei HDC-Therapie und die Autoren empfehlen bei Fehlen dieses immunhistochemischen Faktors die HDC. Ob die Patienten jedoch von einer konventionellen Chemotherapie weniger profitieren würden, wird hieraus nicht ersichtlich.

Die behandlungsassoziierten Mortalitätsraten der HDC konnten im Lauf der Jahre stark gesenkt werden, so dass hier bei Nachweis eines besseren Outcome der Patienten, eine profitable Therapieoption entsteht. Hier sollte jedoch beachtet werden, dass nur unter klinischem Studiendesign ein ausgewogenes Verhältnis entsteht.

Es stellt sich deshalb die Frage, ob anschließende, notwendige Therapien eine schwerwiegendere Komplikationen mit sich bringen, die sich zum Nachteil der Patientin auswirken. Hierbei zeigte sich in der Taxol-Studie eine geringere Hämatotoxizität als erwartet und auch klinische Nebenwirkungen waren gut therapierbar und führten nicht zum Abbruch der Therapie. Dieses Ergebnis wird durch die bereits ausführlich diskutierten Chemotherapie - Studien und auch bei Bestrahlungen, die nach Hochdosischemotherapien durchgeführt wurden, bestätigt [54].

Noch wird die Datenlage als nicht ausreichend, und vor allem nicht einheitlich bewertet, als dass generelle Empfehlungen erfolgen könnten. Zudem betonen die Autoren, dass die Durchführung der Hochdosischemotherapie nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien erfolgen soll. Vor allem die Lebensqualität und Nebenwirkungen, die mit der Therapie verbunden sind, jedoch auch kosteneffektive Überlegungen führen zu diesem Aufruf. [35], [42], [43], [114].

Aus meiner Sicht ist die Anwendung einer Hochdosischemotherapie bei Hochrisikopatientinnen aus der momentanen Studienlage heraus nicht als Hindernis für nachfolgende Therapien zu sehen. Beim metastasierten Mammakarzinom sollte die Indikationsstellung für die HDC strengen Auswahlkriterien entsprechen. Den vorhandenen Prognose- und Prädiktorfaktoren folgend sollte bei den Patientinnen eine Abwägung von Nutzen und Risiko noch besser stattfinden. Die Zielsetzung sollte um Kriterien der palliativen Situation erweitert werden. Die Zeit ohne Symptome und Toxizität („TWIST“), sowie standardisierte Erhebung der Lebensqualität könnten hier weitere Beobachtungspunkte sein. Insbesondere nach einem längeren Zeitraum nach HDC kann sich die Lebensqualität verbessern und die Hauptbeschwerden zum Nachbeobachtungszeitpunkt sind meist nicht therapiebezogen [114]. Dies zeigt, dass die HDC als Option bei gegebener Indikation für Mammakarzinompatientinnen als Therapieform mit akzeptablen unerwünschten Auswirkungen anwendbar ist.

## 5.5. Aspekte der Lebensqualität

Die Bewertung der Lebensqualität rückt für dieses Patientenkollektiv zusehens in den Vordergrund. Viele Autoren betonen, wie wichtig die Beurteilung der Lebensqualität im Rahmen einer palliativen Chemotherapie ist [75], [63], [103], [104]. Um den Wert der Therapie richtig zu bemessen sind die Ansprechraten alleine nicht aussagekräftig genug. In einer Studie von Geels et al. wird deutlich, dass nicht alle Symptomkomplexe der Patienten mit einem guten Ansprechen korrelieren [94]. So können häufig nur tumorbezogene Symptome wie Schmerz oder Luftnot durch die Regression gebessert werden, während z.B. Schlaf-bezogene Störungen nicht verbessert werden. Es gibt bisher keine einheitliche Empfehlung zur Erhebung der Lebensqualität. Ein mögliches standardisiertes Verfahren ist der EORTC QLQ C30 – Fragebogen, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Schwerpunkt auf Symptomen und Funktionen des Patienten erhebt [115]. In der vorliegenden Studie wurde die Lebensqualität nicht systematisch untersucht. Die Therapieverläufe können jedoch einen Eindruck über die Akzeptanz der Therapie durch die Patientinnen vermitteln. So wurde lediglich in einem Fall auf persönlichen Wunsch die Therapie unterbrochen, ohne dass Toxizität oder Progression eingetreten waren. Nach einem Intervall von 8 Wochen wurde die Therapie wieder aufgenommen. In einem weiteren Fall wurde die Therapie auf eigenen Wunsch abgebrochen, eine Ursache hierfür ist nicht bekannt. Somit wurde in keinem Fall die Therapie aus Gründen einer eingeschränkten Lebensqualität beendet. Dieses Ergebnis ist nicht verwunderlich, wenn man eine Studie von Detmar et al. [113] vergleicht. Hier wurde die Rolle der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Therapieentscheidungen im palliativen Setting untersucht. Die untersuchten Patienten hatten Tumorerkrankungen der Brust, des Gastrointestinaltraktes, und anderen Organsystemen. Die Lebensqualität wurde erfasst, indem nach jeweils nach einem Gespräch zwischen Arzt und Patient eine standardisierte Einschätzung der Lebensqualität durch den Arzt erfolgte. Die Gespräche fanden in vier Sitzungen statt und wurden auf die in den jeweiligen Zeiträumen stattfindenden Therapieentscheidungen und ihre Ursachen bezogen. Hierbei wurde deutlich, dass die Lebensqualität für Patienten bei erster Chemotherapie weder für die Modifikation (hier war die Toxizität ausschlaggebend) noch für das Beenden der Therapie (häufigste Ursache war hier Tumorprogress) ursächlich war. Etwas anders verhielt es sich in der Gruppe, die bereits chemotherapiert waren. Hier war die Lebensqualität häufiger ein ursächlicher Faktor für eine Therapiemodifikation. Bei Patienten mit stark beeinträchtigter Lebensqualität wurde keine Therapie abgebrochen, wenn nicht Toxizität oder Progress es nötig machten. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Lebensqualität keine therapieentscheidende Stellung für palliative Situationen einnimmt.

Für viele Patienten steht auch im palliativen Setting die Verlängerung der Lebenszeit, auch in geringem Umfang, im Vordergrund. Sie sind bereit auch starke Nebenwirkungen einer Therapie dafür zu akzeptieren [116]. Leider ist es noch nicht üblich bei jeglicher palliativer Chemotherapie standardisiert die Lebensqualität zu dokumentieren. Dies hätte als einer der Hauptziele in dieser speziellen Therapiesituation sicherlich einen weitreichenden Einfluss auf die angewandten Konzepte. Da es noch keinen anerkannten, einfach und zeiteffektiven Fragenkatalog zu diesem Therapiebereich gibt, ist es schwierig hier eine befriedigende Lösung zu finden, zumal das zu dokumentierende Arbeitspensum der Ärzte zunimmt und alle nicht unbedingt notwendigen Dokumentationen verständlicherweise vermieden werden.

Da es keine Studien zum Vergleich mit bestmöglicher palliativer Versorgung gibt, bleibt weiterhin unklar, ob eine palliative Chemotherapie das Gesamtüberleben verlängert. Sieht man die zu dieser Fragestellung durchgeführten Studien beim Bronchialkarzinom und gastrointestinalen Tumoren, erscheint es wenig sinnvoll für das MK noch solche durchzuführen. Eindeutig sieht man den Vorteil der Chemotherapien hinsichtlich des Gesamtüberlebens und auch für die Lebensqualität. Im Vorfeld erscheint es jedoch wichtig, den Patienten eine Übersicht über die verschiedenen Therapieoptionen zu geben, da sie davon subjektiv sehr profitieren [95]-[100].

## 6. Zusammenfassung

Paclitaxel hat sich in einer Kombinationstherapie mit 5-FU und Leucovorin als wirksam und gering toxisch bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom nach Rückfall nach HDC erwiesen. Vor allem die spezifisch in dieser Situation zu erwartende Myelotoxizität war unerwartet niedrig. Die Substanz kann gut im palliativen Therapierahmen appliziert werden. Sie erfüllt die Anforderungen einer tumorreduktiven, Lebensqualität erhaltenden und gering toxischen, palliativen Chemotherapie.

Es lässt sich feststellen, dass bei der Durchführung randomisierter Studien zur palliativen Chemotherapie nach Rückfall nach Hochdosischemotherapie aufgrund der speziellen Situation meist nur geringe Fallzahlen erreicht werden können. Dennoch sieht man eindeutige, gute Ergebnisse hinsichtlich der Effektivität und Toxizität palliativer Chemotherapien in diesen Studien.

Vor dem Hintergrund weiterer Studien, die schwer vorbehandelte Patientinnen untersucht haben, wird deutlich, dass der Einsatz aggressiver Therapien einen Vorteil an Lebensqualität und Überleben mit sich bringt. Die Risiken der Therapie stehen in einem annehmbaren Verhältnis zu den gewonnenen Vorteilen .

In der palliativen Therapiesituation müssen weiterhin individuelle Therapiekonzepte verfolgt werden. Dabei sollten wenn möglich randomisierte Studien diese Konzepte überwachen und bewerten. So können Vor- und Nachteile der Therapien und ihre Auswirkungen auf die Erkrankung und die Patientensituation erörtert werden. Die Zielpunkte dieser Therapiekonzepte sollten erweitert werden, um der palliativen Therapiesituation gerecht zu werden, und immer von dem Versuch einer standardisierten Lebensqualitätseinschätzung begleitet werden. Es ist nötig, Therapieentscheidungen immer ausführlich mit dem Patienten zu besprechen und ihm unterschiedliche Wege in dieser Situation aufzuzeigen.

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] Smith I E, Powles TJ (1991) Medical Management of Breast Cancer, Martin Dunitz, London
- [2] Katalinic A, Bartel C (2006) Epidemiologie Mammakarzinom, Institut für Krebsepidemiologie e.V. an der Universität zu Lübeck
- [3] Kuhn W, Possinger K, Schönemann H, Willich N (2003) Gynäkologische Malignome, 9.Aufl., W.Zuckerschwerdt Verlag, München Wien New York
- [4] Thomas C (1996) Spezielle Pathologie, Schattauer, Stuttgart New York
- [5] Thomas C (1992) Histopathologie, 11.Aufl., Schattauer, Stuttgart New York
- [6] Stauber M, Weyerstahl T (2001) Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme Stuttgart
- [7] Schmidt-Matthiesen, Bastert, Wallwiener (2002) Gynäkologische Onkologie, 7. Auflage, Schattauer, Stuttgart New York
- [8] Bruhn, Fölsch, Kneba, Löffler (2004), Onkologische Therapie, Schattauer, Stuttgart New York
- [9] Silva OE, Zurrida S (2000), Breast Cancer A Practical Guide, Elsevier, Amsterdam Lausanne New York Oxford Shannon Singapore Tokyo
- [10] Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy, N Engl J Med 1997, 337; 949-955(A)
- [11] Ragaz J, Jackson SM, Le N et al: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer, N Engl J Med 1997, 337; 956-962 (A)
- [12] Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP: Strahlentherapie nach Mastektomie – Interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse, Strahlenther Onkol 2001, 177; 1-9 (A)
- [13] Heinemann V, Bischoff J, Eiermann W, et al: Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms; in: Manual Mammakarzinome (2003), Tumorzentrum München und Zuckerschwerdt Verlag München
- [14] Levi F, Randirubison L, Te VC, La Vecchia C : Long-term mortality of women with a diagnosis of breast cancer, Oncology 2002; 63(3): 266-9

- [15] Louwman WJ, Klokman WJ, Coebergh JW : Excess mortality from breast cancer 20 years after diagnosis when life expectancy is normal; *Br J Cancer* 2001, Mar 2; 84(5); 700-3
- [16] Pierga JY, Robain M, Jouve M et al: Response to chemotherapy is a major parameter-influencing long-term survival of metastatic breast cancer patients; *Ann Oncol* 2001, 12; 231-237
- [17] Tyczynski JE, Plesko I, Aareleid T, et al: Breast cancer mortality patterns and time trends in 10 new EU member states: mortality declining in young women, but still increasing in the elderly, *Int J Cancer* 2004, 20, 166; 1056-64 (A)
- [18] Faneyte IF, Peterse JL, Van Tinteren H, et al: Predicting early failure after adjuvant chemotherapy in high-risk breast cancer patients with extensive lymph node involvement, *Clin Canc Res* 2004, 10; 4457 – 63 (A)
- [19] Gebauer G, Fehm T, Lang N, Jager W: Tumor size axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery, *Breast Cancer Res Treat* 2002, 75; 167-73(A)
- [20] Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al: Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial, *J Clin Oncol* (2000), 18; 3758-67 (A)
- [21] Kamby C, Vestlev PM, Mouridsen HT, et al: Site-specific effect of chemotherapy in patients with breast cancer, *Acta Oncol* 1992, 31; 225-9 (A)
- [22] Emi Y, Kitamura K, Shikada Y, et al: Metastatic breast cancer with HER2/neu-positive cells tends to have a morbid prognosis, *Surgery* 2002 , 131 (1 Sppl); 217-21 (A)
- [23] Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al: Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease, *J Clin Oncol* 1999, 17; 2639-48 (A)
- [24] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2, *N Engl J Med* 2001, 344; 783-92

- [25] Bartsch HH, Mertelsmann R (1996), Knochenmark- und periphere Stammzelltransplantation, Karger, Basel Freiburg Paris London New York New Delhi Bangkok Singapore Tokyo Sydney
- [26] Martin M: High-dose chemotherapy for breast cancer: clinical advantages of autologous peripheral blood progenitor cells (PBPC) compared with autologous bone marrow transplantation (ABMT), *Ann Oncol* 1995, Sppl 4; 33-37 (A)
- [27] Brockstein BE, Williams SF: High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for breast cancer: yesterday, today and tomorrow, *Stem Cells* 1996, 14; 79-89 (A)
- [28] Leonard RC: The importance of dose and schedule in cancer chemotherapy: breast cancer, *Anticancer drugs* 1995, 6 Sppl 5; 17-27 (A)
- [29] Salvador PT: Factors influencing the incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing autologous stem cell transplantation, *Canadian Oncol Nurs J* 2005, 15; 29-34 (A)
- [30] Bartsch HH, Finke J, Mumm A (2001), Hämatopoetische Stammzelltransplantation, Karger, Basel Freiburg Paris London New York New Delhi Bangkok Singapore Tokyo Sydney
- [31] Perey L, Leyvraz S: High-dose chemotherapy with hematopoietic salvage in Patients with breast cancer, *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995, 84; 259-63 (A)
- [32] Damon LE, Wolf JL, Rugo HS, Gold E, Zander AR, et al: High-dose chemotherapy (CTM) for breast cancer; *Bone Marrow Transplant* 2000, 26; 257-268
- [33] Nieto Y: The verdict is not Yet. Analysis of the randomized trials of high-dose chemotherapy for breast cancer; *Haematologica* Feb2003, 88; 201-211
- [34] Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex Louk, et al: High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for High-Risk Breast Cancer; *N Engl J Med* 2003, 349; 7-16
- [35] Tallman MS, Gray R, Robert NJ, et al: Conventional Adjuvant Chemotherapy with or without High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in High-Risk Breast Cancer; *N Engl J Med* 2003, 349; 17-26
- [36] Nieto Y, Nawaz S, Shpall EJ, et al: Long-Term Analysis and Prospective Validation of a Prognostic Model for Patients with High-Risk Primary Breast Cancer Receiving High-Dose Chemotherapy; *Clin Can Research* 2004, 10; 2609-17

- [37] Klaassen U, Wilke H, Seeber S: Paclitaxel combined with weekly high-dose 5-fluorouracil/folinic acid and cisplatin in the treatment of advanced breast cancer; *Sem Oncol* 1996, 23, Spp. 11; 32-37 (A)
- [38] Mc Cauley D.L: High-dose chemotherapy with stem-cell rescue for the treatment of breast cancer, *Am J Health Syst Pharm* 1996, 53; 521-34; quiz 561-2 (A)
- [39] Bitran JD, Samuels B, Klein L, et al: Tandem high-dose chemotherapy supported by hematopoietic progenitor cells yields prolonged survival in stage IV breast cancer, *Bone Marrow Transplant* 1996, 17; 157-62 (A)
- [40] Gluck S, Nabholz JM, Fargeot P, et al: High dose chemotherapy (HDCT) with stem cell support in metastatic breast cancer (MBC): role of autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) and cytokines, *Breast Cancer Treat Res* 1993, 27; 183
- [41] Peters WP, Rosner GI, Vredenburg JJ, et al: Prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support versus intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: a report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA-13, *J Clin Oncol* 2005, 23; 2191-200 (A)
- [42] Lake DE, Hudis CA: High-dose chemotherapy in breast cancer, *Drugs* 2004, 64; 1851-60 (A)
- [43] Schmid P, Possinger K: High-dose chemotherapy in high-risk breast cancer; *Onkologie* 2002, 25; 112-20 (A)
- [44] Faria RL, Miranda N, da Costa FL, et al: High-dose chemotherapy and stem-cell in patients with breast cancer, *Acta medica portuguesa* 2004, 17; 35-41 (A)
- [45] Hensel M, Schneeweiss A, Sinn HP, et al: P53 is the strongest predictor of survival in high-risk primary breast cancer patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell support; *International J Cancer* 2002, 100; 290-6(A)
- [46] Nieto Y, Franklin WA, Jones RB, et al: Prognostic significance of occult tumor cells in the apheresis products of patients with advanced breast cancer receiving high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell support, *J Am Soc BM Transplant* 2004, 10; 415-25 (A)

- [47] Somlo G, Simpson JF, Frankel P, et al: Predictors of long-term outcome following high-dose chemotherapy in high-risk primary breast cancer, *Brit J Cancer* 2002, 87; 281-8(A)
- [48] Schneeweiss A, Diel I, Hensel M, et al: Micrometastatic bone marrow cells at diagnosis have no impact on survival of primary breast cancer patients with extensive axillary lymph node involvement treated with stem cell-supported high-dose chemotherapy, *Ann oncol* 2004, 15;1627-32 (A)
- [49] Guarneri V, Bengala C, Orlandini C, et al: HER2 overexpression as a prognostic factor in metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell support, *Bone Marrow Transplant* 2004, 34; 413-17 (A)
- [50] Nieto Y, Shpall EJ, Bearman SI, et al: Evaluation of the Effect of Age on Treatment-Related Mortality and Relapse in Patients With High-Risk Primary Breast Cancer Receiving High-Dose Chemotherapy, *Am J Clin Oncol* 2005, 28; 248-54 (A)
- [51] Coombes RC, Howell A, Emson M, et al: High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as adjuvant therapy for primary breast cancer patients with four or more lymph nodes involved: long-term results of an international randomised trial, *Ann oncol* 2005, 16; 726-34 (A)
- [52] Vahdat L, Raptis G, Fennells D, Crown J: High-dose chemotherapy of metastatic breast cancer: a review, *Cancer Invest* 1995, 13; 505-10 (A)
- [53] Fields KK, Effenbein GJ, Trudeau WL et al: Clinical significance of bone marrow metastases as detected using the polymerase chain reaction in patients with breast cancer undergoing high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation, *J Clin Oncol* 1996, 14; 1868-76 (A)
- [54] Hoeller U, Heide J, Kroeger N, et al: Radiotherapy after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support in high-risk breast cancer, *Int J radiation oncol, biol, phys* 2002, 53; 1234-9(A)
- [55] Nieto Y, Shall EJ, McNiece IK, et al: Prognostic analysis of early lymphocyte recovery in patients with advanced breast cancer receiving high-dose chemotherapy with an autologous hematopoietic progenitor cell transplant, *Clin Canc Res* 2004, 10; 5076-86 (A)
- [56] Bitran JD, Samuels B, Trujillo Y, et al: HER2/neu overexpression is associated with treatment failure in women with high-risk stage II and stage IIIA breast cancer (>10 involved lymph nodes) treated with high-dose chemotherapy and autologous

- hematopoietic progenitor cell support following standard-dose adjuvant chemotherapy, *Clin Canc Res* 1996, 2; 1509-13 (A)
- [57] Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, et al: High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer, *The Cochrane database of systematic reviews (electronic resource)* (3), p: CD 003139 (A)
- [58] Schmid P, Schippinger W, Nitsch T, et al: Up-front tandem high-dose chemotherapy compared with standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer, *J Clin Oncol* 2005, 23; 432-40 (A)
- [59] Elfenbein GJ: Stem-Cell Transplantation for High-Risk Breast Cancer, *N Engl J Med* 2003, 349; 80-82
- [60] Klaassen U, Harstrick A, Wilke H, Seeber S: Preclinical and Clinical Study Results of the Combination of Paclitaxel and 5-Fluorouracil/Folinic Acid in the Treatment of Metastatic Breast Cancer; *Sem Oncol* 1996, 23, Sppl. 1; 44-47
- [61] Paul DM, Garrett AM, Meshad M, et al: Paclitaxel and 5-Fluorouracil in Metastatic Breast Cancer: The US Experience; *Sem Oncol* 1996, 23, Sppl. 1; 48-52
- [62] Rowinsky EK: The Taxanes: Dosing and Scheduling Considerations; *Oncology* 1997, Sppl.2; 7-19
- [63] Seidman AK, Clifford AH, Raptis G, et al: Paclitaxel for Breast Cancer: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience; *Oncology* 1997, Sppl.2; 20-28
- [64] Hortobagyi GN: Paclitaxel-Based Combination Chemotherapy for Breast Cancer; *Oncology* 1997, Sppl.2; 29-37
- [65] Ravdin PM: The International Experience With Docetaxel in the Treatment of Breast Cancer; *Oncology* 1997, Sppl.2; 38-42
- [66] Baselga J, Seidman AD, Rosen PP, Norton L: HER2 Overexpression and Paclitaxel Sensitivity in Breast Cancer: Therapeutic Implications; *Oncology* 1997, Sppl.2; 43-48
- [67] Johnson DH, Paul D, Hande KR : Paclitaxel, 5-Fluorouracil, and Folinic Acid in Metastatic Breast Cancer: BRE-26, a Phase II Trial; *Sem Oncol* 1997, 24, Sppl. 3; 22-25

- [68] Hortobagyi GN, Holmes FA, Ibrahim N, Champlin R, Buzdar AU: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center Experience With Paclitaxel in Breast Cancer; *Sem Oncol* 1997, 24, Sppl. 3; 30-33
- [69] Lüllmann H, Mohr K (1999) *Pharmakologie und Toxikologie*, 14. Auflage, Thieme, Stuttgart New York
- [70] Menendez JA, Vellon L, Colomer R, LupuR: Pharmacological and small interference RNA-mediated inhibition of breast cancer-associated fatty acid synthase (oncogenic antigen-519) synergistically enhances Taxol (paclitaxel)-induced cytotoxicity, *Int J Cancer* 2005; 20, 115; 19-35 (A)
- [71] Diehl V, Steinmetz T, Schallhorn B : Die Taxane – eine neue Generation von Zytostatika, *Medizinische Klinik* 1993, 88 (Sppl 2); 4-15
- [72] Hudis C: The use of taxanes in early breast cancer, *EJC Sppl* 2003, 1(7); 1-10
- [73] Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M; et al: Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer, *J Clin Oncol* 1996, 14; 1858-67 (A)
- [74] Klaassen U, Seeber S : Metastatic Breast Cancer: Treatment with Fluorouracil-Based Combinations; *Oncology* 1997, Sppl.10; 69-73
- [75] Cardoso F, Di Leo A, Lohrisch C, Bernard C, Ferreira F, Piccart MJ : Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades?; *Ann Oncol* 2002, 13; 197-207
- [76] Gradishar WJ: Clinical status of capecitabine in the treatment of breast cancer, *Oncology* 2001, 15 (1Sppl 2); 69-71 (A)
- [77] Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al: Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women, *J Clin Oncol* 2005, 23, 2155-61 (A)
- [78] Pierga JY, Fumoleau P, Brewer Y, et al: Efficacy and safety of single agent capecitabine in pretreated metastatic breast cancer patients from the French compassionate use program, *Breast Cancer Res Treat* 2004, 88; 117-29
- [79] Kurbacher CM, Kurbacher JA, Cramer EM, et al: Continuous low-dose GM-CSF as salvage therapy in refractory recurrent breast or female genital tract carcinoma (In Process Citation), *Oncology (Huntington)* 2005, 19 (Sppl 2); 23-6 (A)

- [80] Rha SY, Moon YH, Jeung HC, et al: Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer, *Breast Cancer Res Treat* 2005, 90; 215-21
- [81] Terzoli E, Nistico C, Fabi A, et al: Single-agent vinorelbine in pretreated breast cancer patients: comparison of two different schedules, *J Exp Clin Cancer Res* 2004, 23; 207-13(A)
- [82] Lee Sh, Lee J, Park J, et al: Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane- pretreated metastatic breast cancer, *Med Oncol* 2004, 21; 223-31 (A)
- [83] Murad AM: Paclitaxel and Gemcitabine as salvage treatment in metastatic breast cancer, *Oncology* 2003, 17 (12 Sppl14); 26-32
- [84] Yonemori K, Katsumata N, Uno H, et al: Efficacy of weekly paclitaxel in patients with docetaxel-resistant metastatic breast cancer, *Breast Cancer Res Treat* 2005, 89; 237-41 (A)
- [85] Jagodic M, Cuger R, Zakotnik B, Cervek J: Selection of candidates for oral etoposide salvage chemotherapy in heavily pretreated breast cancer patients, *Anticancer Drugs* 2001, 12; 199-204
- [86] Baltali E, Altundag K, Ozisik Y, et al: Weekly paclitaxel in pretreated metastatic breast cancer: retrospective analysis fo 52 patients, *Tohoku J Exp Med* 2004, 203; 205-10 (A)
- [87] Gennari A, Guarneri V, Landucci E, et al: Weekly docetaxel/paclitaxel in pretreated metastatic breast cancer, *Clin Breast Cancer* 2002, 3; 346-52 (A)
- [88] Kinoshita J, Haga S, Shimizu T, et al: Monotherapy with paclitaxel as third-line chemotherapy against anthracycline-pretreated and docetaxel-refractory metastatic breast cancer, *Breast Cancer* 2002, 9; 166-9 (A)
- [89] Zaucha R, Sosinska-Mielcarek K, Jassem J: Long-term survival of a patient with primarily chemo-resistant metastatic breast cancer treated with medroxyprogesterone acetate, *Breast* 2004, 13; 321-4 (A)
- [90] Porkka K, Blomqvist C, Rissanen P, et al: Salvage therapies in women who fail to respond to first-line treatment with fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide for advanced breast cancer, *J Clin Oncol* 1994, 12; 1639-47 (A)

- [91] Cold S, Jensen NV, Brincker H, Rose C: The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer- a population-based study of patients treated in the 1950s, 1960s and 1970s, *Eur J Cancer* 1993, 29; 1146-52 (A)
- [92] Hogsberg IM, Nielsen MM, Cold S, Rose C: Chemotherapy in metastasing breast cancer--is it beneficial? (Kemoterapi ved metastaserende mammacancer--kan det nytte?) *Ugeskr Laeger* 1994, 156; 6549-50 (A)
- [93] Campora E, Gardin G, Gasco M, et al: Metastatic breast cancer patients failing first-line, anthracycline-containing chemotherapy: is further therapy of benefit? *Anticancer Res* 1999, 19; 3429-32 (A)
- [94] Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, Zee B, Day A: Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer, *J Clin Oncol* 2000, 18; 2395-405 (A)
- [95] Medley L, Cullen M Best supportive care versus palliative chemotherapy in nonsmall-cell lung cancer, *Curr Opin Oncol* 2002, 14, 384-8 (A)
- [96] Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, et al: A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC), *Lung Cancer* 2000, 27; 145-57 (A)
- [97] Anelli A, Lima CA, Younes RN, et al: Chemotherapy versus best supportive care in stage IV non-small cell lung cancer, non metastatic to the brain, *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2001, 56; 53-8 (A)
- [98] Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al: Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer, *Ann Oncol* 1997, 8; 163-8 (A)
- [99] Ahmed N, Ahmedzai S, Vora V, et al: Supportive care for patients with gastrointestinal cancer, *Cochrane Database Syst Rev* 2004, (3):CD003445 (A)
- [100] Brundage MD, Feldman-Stewart D, Cosby R, et al: Cancer patients' attitudes toward treatment options for advanced non-small cell lung cancer: implications for patient education and decision support, *Patient Educ Couns* 2001, 45; 149-57 (A)
- [101] Zambelli A, Robustelli della Cuna FS, Ponchio L, et al: Four-day infusion of fluorouracil plus vinorelbine as salvage treatment of heavily pretreated metastatic breast cancer; *Breast Cancer Research and Treatment* 2000, 61; 241-247

- [102] Martin M, Casado A, Macias JA, et al: Methotrexate, Uracil and Tegafur, and Leucovorin Chemotherapy for Patients With Breast Cancer in Progression After High-Dose Chemotherapy With Peripheral Blood Progenitor Cell Transplant – a phase II Study; *Am J Clin Oncol (CCT)* 2000, 23(6); 617-621
- [103] Jakob A, Bokemeyer C, Knop S, Schupp M, et al: Capecitabine in patients with breast cancer relapsing after high-dose chemotherapy plus autologous peripheral stem cell transplantation – a phase II study; *Anti-Cancer Drugs* 2002, 13; 405-410
- [104] Schrama JG, de Boer MM, Baars JW, Schornagel JH, Rodenhuis S: Palliative chemotherapy after failure of high-dose chemotherapy in breast cancer-toxicity and efficacy; *Anticancer Res* 2003, 23(3C), 2795-800
- [105] Sirotova Z, Tartarone A, Aieta M, Morelli F, Toma SS: Role and limits of salvage chemotherapy in breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy; *Ann Oncol* 2003, 14; 1794-95
- [106] Bashey A, Sundaram S, Corringham S, et al: Use of Capecitabine as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Breast Cancer Relapsing After High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Support, *Clin Oncol* 2001, 13; 434-37 (A)
- [107] Villalona-Calero MA, Blum JL, Jones SE, et al: A phase I and pharmacologic study of capecitabine and paclitaxel in breast cancer patients, *Ann Oncol* 2001, 12; 605-14
- [108] Andres R, Mayordome JI, Lara R, et al: Gemcitabine/Capecitabine in Patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes (In Process Citation), *Clin Breast Cancer* 2005, 6; 158-162 (A)
- [109] Tartarone A, Sirotova Z, Aieta M, Lelli G: Salvage treatment with epirubicin and/or paclitaxel in metastatic breast cancer patients relapsed after high-dose chemotherapy with peripheral blood progenitor cells, *Tumori* 2001, 87; 134-7 (A)
- [110] Rahman Z, Kavanagh J, Champlin R, et al: Chemotherapy immediately following autologous stem-cell transplantation in patients with advanced breast cancer, *Clin Cancer Res* 1998, 4; 2717-21 (A)
- [111] Rodriguez J, Calvo E, Cortes J: Docetaxel plus vinorelbine as salvage chemotherapy in advanced breast cancer: a phase II study, *Breast Canc Res Treat* 2002, 76; 47-56

- [112] Bearman S, Vredenburgh J, Cagnoni P, et al: High-dose therapy with autologous hematopoietic cell support as salvage treatment for patients with breast cancer who have relapsed after previous high-dose chemotherapy, *Bone Marrow Transplant* 1999, 24; 491-5
- [113] Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Weber LDV and Aaronson NK: Role of Health-Related Quality of Life in Palliative Chemotherapy Treatment Decisions; *J Clin Oncol* 2002, 20; 1056-62
- [114] Conner-Spady BL, Cumming C, Nabholz JM, et al: A longitudinal prospective study fo health-related quality of life in breast cancer patients following high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell transplantation, *Bone Marrow Transplant*, 36; 251-9 (A)
- [115] Zehentner HM: Individuelle Lebensqualität vor und nach autologer Stammzelltransplantation, Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, 2004
- [116] Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ et al: Attitudes to chemotherapy: Comparing views of patients with cancer with those of doctors, *Br Med J* 1990, 300; 1458-60
- [117] Harms V (1988) *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*, 5.Auflage, Harms, Kiel
- [118] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, 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; 976-83(A)
- [119] Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey J, et al: Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study, *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21; 36a (A)
- [120] Kett K, Szilagyi K, Anga B, et al: Axillary lymph drainage as a prognostic factor of survival in breast cancer, *Lymphology* 2002, 35; 161-70(A)
- [121] Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, et al: Lymph vessel density correlates with nodal status, VEGF-C expression, and prognosis in breast cancer, *Breast Cancer Res Treat* 2005, 91; 125-32(A)

- [122] Solano C, Badia B, Lluch A, et al: Prognostic significance of the immunocytochemical detection of contaminating tumor cells (CTC) in apheresis products of patients with high-risk breast cancer treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation, *Bone Marrow Transplant* 2001, 27; 287-93 (A)
- [123] Norton L : Salvage chemotherapy of breast cancer, *Semin Oncol* 1994, 21 (4 Sppl 7); 19-24 (A)
- [124] Pittman KB, To LB, Bayly JL, et al: Non-haematological toxicity limiting the application of sequential high dose chemotherapy in patients with advanced breast cancer, *Bone Marrow Transplant* 1992, 10; 535-40 (A)
- [125] Elias AD; Ibrahim J; Richardson P, et al: The impact of induction duration and the number of high-dose cycles on the long-term survival of women with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy with stem cell rescue: an analysis of sequential phase I/II trials from the Dana-Farber/Beth Israel STAMP program, *Biol Blood Marrow Transplant* 2002, 8; 198-205 (A)
- [126] Harish K : Sentinel node biopsy: concepts and current status (In Process Citation), *Front Biosci* 2005, 10; 2618-44 (A)
- [127] Kollias J, Gill PG, Chatterton BE, et al: Reliability of sentinel node status in predicting axillary lymph node involvement in breast cancer, *Med J Aust* 1999,171; 461-5 (A)
- [128] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials, *Lancet* 1998,351; 1451-67 (A)
- [129] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials, *Lancet* 1996, 348; 1189-96 (A)
- [130] Michaud LB: Adjuvant use of aromatase inhibitors in postmenopausal women with breast cancer, *Am J Health Syst Pharm* 2005, 62; 266-73 (A)
- [131] Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al: Randomized adjuvant trial of Tamoxifen and Goserelin versus Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil: Evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer, *J Clin Oncol* 2002, 20; 4621-27 (A)

- [132] Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al: Goserelin versus Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer, *J Clin Oncol* 2002, 20; 4628-35(A)
- [133] Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer, *J Clin Oncol* 1998, 16; 2651-8 (A)
- [134] Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15, *J Clin Oncol* 1990, 8; 1483-96 (A)
- [135] Elias AD, Mazanet R, Wheeler C, et al: GM-CSF potentiated periheral blood progenitor cell (PBPC) collection with or without bone marrow as hematologic support of high-dose chemotherapy: two protocols, *Breast Cancer Res Treat* 1991, 20 Sppl; 25-9
- [136] Perez JE, Machiavelli M, Leone BA, et al: Ifosfamide and mitoxantrone as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer, *J Clin Oncol* 1993, 11; 461-6 (A)
- [137] Romero A, Rabinovich MG, Vallejo CT, et al: Vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma, *J Clin Oncol* 1994, 12; 336-41 (A)
- [138] Ferrero JM, Pivot X, Namer M, et al: Combination of mitoxantrone-vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma, *Bull Cancer* 1995, 82; 202-7 (A)
- [139] Romero Acuna L, Langhi M, Perez J, et al: Vinorelbine and paclitaxel as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer, *J Clin Oncol* 1999, 17; 74-81 (A)
- [140] Wist EA, Sommer HH, Ostenstad B, Risberg T, Fjaestad K: Weekly one-hour paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer, *Acta Oncol* 2004, 43; 11-4 (A)
- [141] Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V, et al: First-line chemotherapy with docetaxel and cisplatin in metastatic breast cancer, *Breast* 2005, 14; 136-41 (A)

- [142] Venturini M, Bruzzi P, Del Mastro L, et al: Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracyclines on the activity and efficacy of first-line cyclophosphamide, epidoxorubicin, and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer, *J Clin Oncol* 1996,14; 764-73 (A)
- [143] Norton L: Evolving concepts in the systemic drug therapy of breast cancer, *Semin Oncol* 1997,24, 4 Sppl. 10; 3-10 (A)
- [144] Swartzendruber DE, Retsky MW, Wardwell RH, Bame PD: An alternative approach for treatment of breast cancer, *Breast Cancer Res Treat* 1994, 32; 319-25 (A)
- [145] Demicheli R, Retsky MW, Swartzendruber DE, Bonadonna G: Proposal for a new model of breast cancer metastatic development, *Ann Oncol* 1997, 8; 1075-80 (A)
- [146] Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al: Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients, *Eur J Cancer* 1995, 31; 1574-9 (A)
- [147] Tumorzentrum München (2005), *Manual Mammakarzinome*, 10.Auflage, W. Zuckerschwerdt Verlag, München Wien New York
- [148] The Breast International Group 1-98 Collaborative Group: A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer, *N Engl J Med* 2005, 353; 2747-57 (A)
- [149] Piccart-Gebhardt M, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive Breast Cancer, *N Engl J Med* 2005, 353; 1659-72
- [150] Romond E, Perez E, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer, *N Engl J Med* 2005, 353; 1673-84
- [151] Wood W.C., Budmann D.R., Korzun M.R. et al: Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma, *N Engl J Med*, 1994, 330;1253-59
- [152] *Konzertierte Aktion Stammzelltranspl.: Ausführungsbestimmungen zu den Richtlinien für die autologie Transplantation von peripheren Blutstammzellen und Knochen mark.* 1.Ausgabe, März1998
- [153] Zander AR, Kröger N: High-Dose Therapy for Breast Cancer – A Case of Suspended Animation, *Acta Haematol* 2005, 114; 248 - 254

- [153] Dang CT: Drug treatments for adjuvant chemotherapy in breast cancer: recent trials and future directions, *Expert Rev Anticancer Ther* 2006, 6(3);427-36 (A)
- [154] Nitz UA, Mohrmann S, Fischer J, et al: Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral-blood stem-cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial, *Lancet* 2005, 366; 1935-44 (A)
- [155] Zander AR, Kröger N, Schmoor C, et al: High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial, *J Clin Oncol* 2004, 22; 2273-83 (A)
- [156] Kröger N, Milde-Langosch K, Riethdorf S, et al: Prognostic and predictive effects of immunohistochemical factors in high-risk primary breast cancer patients, *Clin Cancer Res* 2006, 12; 159-68 (A)
- [157] Hensel M, Schneeweiss A, Sinn HP, et al: P53 is the strongest predictor of survival in high-risk primary breast cancer patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell support, *Internat J Cancer* 2002, 100; 290-6 (A)
- [158] Perez JE, Machiavelli M, Leone BA, et al: Bone-only versus visceral-only metastatic pattern in breast cancer: analysis of 150 patients, *Am J Clin Oncol* 1990, 13; 294-8 (A)
- [159] Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, et al: Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis, *Breast Cancer Res Treat* 2000, 59; 271-8 (A)
- [160] Kröger N, Frick M, Gluz O, et al: Randomized Trial of Single Compared with Tandem High-Dose Chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation in patients with chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer, *J Clin Oncol* 2006, 24; 3919-26

**8. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Zeitintervalle zwischen den Therapien (TBT)	37
Abbildung 2: Anzahl der hämatotoxischen Ereignisse	40
Abbildung 3: Zeitintervalle zwischen den Therapien und Hämatotoxizität	42
Abbildung 4: Gesamtüberleben nach OP	48
Abbildung 5: Gesamtüberleben nach Taxol (OS)	48
Abbildung 6: Ereignisfreies Überleben (EFS)	49
Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben (PFS)	49
Abbildung 8: Time to progression (TTP)	50
Abbildung 9: Zeitintervall zwischen Therapien (TBT) und Ansprechen auf die Therapie	50
Abbildung 10: OS bei Patientinnen mit frühem (A) und spätem (B) Rezidiv nach HDC	53
Abbildung 11: OS bei Patientinnen älter (A) und jünger (B) als medianes Alter	54
Abbildung 12: OS bei Patientinnen mit starker (A) und geringer (B) Hormonpräsenz	54
Abbildung 13: OS bei Patientinnen mit Stadien I-IIA (A) und höher (B)	55
Abbildung 14: OS bei Pat. mit einem (A) oder mehreren Metastasierungsorten (B)	55
Abbildung 15: OS bei Patientinnen mit (A) und ohne (B) viszerale Beteiligung	56
Abbildung 16: EFS bei Patientinnen mit frühem (A) und spätem (B) Rezidiv nach HDC	57
Abbildung 17: EFS bei Patientinnen Älter (A) und Jünger (B) als Medianes Alter	57
Abbildung 18: EFS bei Patientinnen mit starker (A) und geringer (B) Hormonpräsenz	58
Abbildung 19: EFS bei Patientinnen mit Stadien I-IIA (A) und höher (B)	58
Abbildung 20: EFS bei Pat. mit einem (A) oder mehreren Metastasierungsorten (B)	59
Abbildung 21: EFS bei Patientinnen mit (A) und ohne (B) viszerale Beteiligung	59
Abbildung 22: EFS bei Pat. mit (A) und ohne (B) zusätzliche Vorbehandlung	60

## 9. Anhang

Wirkstoffgruppe der Taxane:

Dosierung bei Monotherapie:

Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> i.v. als 3-h –Infusion alle 3 Wochen

Evt. Auch 80-100mg/m<sup>2</sup> jede Woche

Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> i.v. als 1-h-Infusion alle 3 wochen

Evt. Auch 30-40mg/m<sup>2</sup> jede Woche

Obligat Prämedikation bei der Behandlung mit Taxanen:

Paclitaxel Dexamethason(Fortecortin) 20mg i.v.30 min vor Chemotherapie

H1-Antagonist/Clemastin (Tavegil) 2mg i.v. 30 min vor Chemotherapie

H2-Antagonist/Cimetidin (Tagamet) 400mg i.v.

Oder Ranitidin (Zantic) 300mg i.v. jeweils 30 min v.CT

Docetaxel Dexamethason (Fortecortin) 2x 8 mg p.o./ i.v. tgl für 3 Tage,

beginnend am Tag vor der CT

ECOG-Status:

Zustand des Patienten	ECOG-Skala
Normale Leistungsfähigkeit	0
Ambulante Betreuung, leichte Arbeiten möglich	1
Weniger als 50% am Tage bettlägerig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig	2
Mehr als 50% am Tage bettlägerig, begrenzte Selbstversorgung noch möglich	3
Ständig bettlägerig	4

Staging nach UICC (Union International Contre le Cancer) /TNM-Klassifikation:

UICC	TNM		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T0	N!	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

**PATIENTENREGISTRIERUNG**

Bitte faxen an:

Dr. N. Kröger  
 Knochenmarktransplantation  
 Medizinische Klinik  
 Universitätskrankenhaus Eppendorf  
 Martinistraße 52  
 20251 Hamburg  
 Telefon: 040 / 42803 - 48 50  
 Telefax: 040 / 42803 - 37 95

**ANGABEN ZUR PATIENTIN**

Patienteninitialen			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geburtsdatum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Körpergewicht (Kilogramm)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Körpergröße (Zentimeter)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Datum der Hochdosis-Chemotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hochdosis-Regime	<input type="checkbox"/>			
Datum des Rezidivs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lokalisation des Rezidivs	Leber	Lunge	Pleura	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	Knochenmark	Haut	Lymphknoten	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Sonstige	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>			
Schriftliche Einverständniserklärung liegt vor	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein	<input type="checkbox"/>
Kreatinin > 2,0 mg/dl	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein	<input type="checkbox"/>
Leukozyten > 2 /nl	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein	<input type="checkbox"/>
Thrombozyten < 100 /nl	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein	<input type="checkbox"/>
Zeichen der Herzinsuffizienz	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein	<input type="checkbox"/>
Krankenhaus	<input type="checkbox"/>			
	<input type="checkbox"/>			
Behandelnde(r) Ärztin / Arzt	<input type="checkbox"/>			
Datum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Patienteninitialen	<input type="text"/>	<input type="text"/>
--------------------	----------------------	----------------------

**ANGABEN ZUM 1. ZYKLUS**

Datum des 1. Zyklus

<input type="text"/>							
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

ProtokollgemäÙe Dosis

Ja

Nein

Falls nein, welche Dosis?

Taxol

mg/m<sup>2</sup>

5-Fluorouracil

mg/m<sup>2</sup>

Folinsäure

mg/m<sup>2</sup>

Begründung der Dosisabweichung

**1. ZYKLUS - TOXIZITÄTSERFASSUNG NACH NCI COMMON TOXICITY CRITERIA (entsprechendes bitte ankreuzen)**

TOXICITY		GRADE 0		GRADE 1		GRADE 2		GRADE 3		GRADE 4
WBC	<input type="checkbox"/>	≥ 4,0	<input type="checkbox"/>	3,0 - 3,9	<input type="checkbox"/>	2,0 - 2,9	<input type="checkbox"/>	1,0 - 1,9	<input type="checkbox"/>	< 1,0
PLT	<input type="checkbox"/>	WNL	<input type="checkbox"/>	75,0 - normal	<input type="checkbox"/>	50,0 - 74,9	<input type="checkbox"/>	25,0 - 49,9	<input type="checkbox"/>	< 25,0
Hgb	<input type="checkbox"/>	WNL	<input type="checkbox"/>	10,0 - normal	<input type="checkbox"/>	8,0 - 9,9	<input type="checkbox"/>	6,5 - 7,9	<input type="checkbox"/>	< 6,5
Granulocytes / Bands	<input type="checkbox"/>	≥ 2,0	<input type="checkbox"/>	1,5 - 1,9	<input type="checkbox"/>	1,0 - 1,4	<input type="checkbox"/>	0,5 - 0,9	<input type="checkbox"/>	< 0,5
Lymphocytes	<input type="checkbox"/>	≥ 2,0	<input type="checkbox"/>	1,5 - 1,9	<input type="checkbox"/>	1,0 - 1,4	<input type="checkbox"/>	0,5 - 0,9	<input type="checkbox"/>	< 0,5
Hemorrhage (clinical)	<input type="checkbox"/>	none	<input type="checkbox"/>	mild, no transfusion	<input type="checkbox"/>	gross, 1-2 units transfusions per episode	<input type="checkbox"/>	gross, 3-4 units transfusion per episode	<input type="checkbox"/>	massive, > 4 units transfusion per episode
Infection	<input type="checkbox"/>	none	<input type="checkbox"/>	mild	<input type="checkbox"/>	moderate	<input type="checkbox"/>	severe	<input type="checkbox"/>	life-threatening
Nausea	<input type="checkbox"/>	none	<input type="checkbox"/>	able to eat reasonable intake	<input type="checkbox"/>	intake significantly decreased but can eat	<input type="checkbox"/>	no significant intake	<input type="checkbox"/>	--
Vomiting	<input type="checkbox"/>	none	<input type="checkbox"/>	1 episode in 24 hours	<input type="checkbox"/>	2-5 episodes in 24 hours	<input type="checkbox"/>	6-10 episodes in 24 hours	<input type="checkbox"/>	> 10 episodes in 24 hours, or requiring parenteral support
Diarrhea	<input type="checkbox"/>	none	<input type="checkbox"/>	increase of 2-3 stools/day over pre-Rx	<input type="checkbox"/>	increase of 4-6 stools/day, or nocturnal stools, or moderate cramping	<input type="checkbox"/>	increase of 7-9 stools/day, or incontinence, or severe crampin	<input type="checkbox"/>	increase of ≥ 10 stools/day, or grossly bloody diarrhea, or need parenteral support
Stomatitis	<input type="checkbox"/>	none	<input type="checkbox"/>	painless ulcers, erythema, or mild soreness	<input type="checkbox"/>	painful erythema, edema, or ulcers, but can eat	<input type="checkbox"/>	painful erythema, edema, or ulcers, and cannot eat	<input type="checkbox"/>	requires parenteral or enteral support
Bilirubin	<input type="checkbox"/>	WNL	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>	< 1,5 x N	<input type="checkbox"/>	1,5 - 3,0 x N	<input type="checkbox"/>	> 3,0 x N
Transaminase (SGOT, SGPT)	<input type="checkbox"/>	WNL	<input type="checkbox"/>	≤ 2,5 x N	<input type="checkbox"/>	2,5 - 5,0 x N	<input type="checkbox"/>	5,1 - 20,0 x N	<input type="checkbox"/>	> 20,0 x N
Alc. Phosphat. or 5' nucleotidase	<input type="checkbox"/>	WNL	<input type="checkbox"/>	≤ 2,5 x N	<input type="checkbox"/>	2,5 - 5,0 x N	<input type="checkbox"/>	5,1 - 20,0 x N	<input type="checkbox"/>	> 20,0 x N
Liver (clinical)	<input type="checkbox"/>	no change from baseline	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>	precoma	<input type="checkbox"/>	hepatic coma
Creatinine	<input type="checkbox"/>	WNL	<input type="checkbox"/>	< 1,5 x N	<input type="checkbox"/>	1,5 - 3,0 x N	<input type="checkbox"/>	3,1 - 6,0 x N	<input type="checkbox"/>	> 6,0 x N
Proteinurea	<input type="checkbox"/>	no change	<input type="checkbox"/>	1 + or < 0,3 g% or < 3 g/l	<input type="checkbox"/>	2-3+ or 0,3 - 1,0 g% or 3-10 g/l	<input type="checkbox"/>	4+ or > 1,0 g% or > 10 g/l	<input type="checkbox"/>	nephrotic syndrome
Hematuria	<input type="checkbox"/>	negative	<input type="checkbox"/>	micro only	<input type="checkbox"/>	gross, no clots	<input type="checkbox"/>	gross + clots	<input type="checkbox"/>	requires transfusion
Alopecia	<input type="checkbox"/>	no loss	<input type="checkbox"/>	mild hair loss	<input type="checkbox"/>	pronounced or total hair loss	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>	--
Pulmonary	<input type="checkbox"/>	none or no change	<input type="checkbox"/>	asymptomatic with abnormality in PFT's	<input type="checkbox"/>	dyspnea on significant exertion	<input type="checkbox"/>	dyspnea at normal level of activity	<input type="checkbox"/>	dyspnea at rest
Cardiac (function)	<input type="checkbox"/>	none	<input type="checkbox"/>	asymptomatic, decline of resting LVEF ≤ 20 % of baseline value	<input type="checkbox"/>	asymptomatic decline of resting LVEF ≥ 20 % of baseline value	<input type="checkbox"/>	mild CHF, responsive to therapy	<input type="checkbox"/>	severe or refractory CHF
Neuro (sensory)	<input type="checkbox"/>	none or no change	<input type="checkbox"/>	mild paresthesias, loss of deep	<input type="checkbox"/>	mild or moderate objective sen-	<input type="checkbox"/>	severe objective sensory loss, or	<input type="checkbox"/>	--



Patienteninitialen		
--------------------	--	--

**TUMOREVALUATION NACH DEM 2. ZYKLUS**

CR

PR

NC

PD

Fortsetzung der Chemotherapie	Ja	Nein
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls nein, Begründung?

## Aufklärungsbogen für Patientinnen

Sehr geehrte Frau .....

Ihre Brustkrebserkrankung hat leider zu einem Rückfall geführt. Bei Ihnen ist bereits eine Hochdosis-Therapie durchgeführt worden. Trotzdem ist es jetzt zu einem erneuten Auftreten des Tumors gekommen. Dieser Rückfall kann weder operativ noch durch alleinige Strahlentherapie ausreichend behandelt werden, so dass den behandelnden Ärzten eine erneute Chemotherapie notwendig erscheint, um damit eine Größenabnahme der Tochtergeschwülste zu erreichen. Bei Therapieansprechen kann eine Verbesserung des Allgemeinbefindens erreicht werden. Eine Heilung im Sinne von dauerhaftem Verschwinden der Tochtergeschwülste ist in diesem Stadium der Erkrankung sehr unwahrscheinlich.

Patientinnen, die Brustkrebs mit Tochtergeschwülsten haben, sprechen gut auf die Kombinationstherapie von Taxol und 5-Fluorouracil an. Die Ergebnisse dieser Therapiekombination sind vielversprechend und nach den bisher vorliegenden Ergebnissen auch gut verträglich. Über den Einsatz dieser Substanzen bei Zustand nach Hochdosis-Therapien liegen bisher jedoch keine systematischen Erkenntnisse vor.

In einer systematischen Untersuchung versuchen wir, Patientinnen, die einen Rückfall nach Hochdosis-Therapie erleiden, mit dieser Chemotherapiekombination zu behandeln, um Erfahrungen und Erkenntnisse bezüglich dieser Chemotherapiekombination bei dieser Patientengruppe zu erhalten, so dass wir Sie bitten möchten, an dieser Therapiestudie teilzunehmen.

Der Ablauf der Therapie sieht wie folgt aus:

Vor der Taxol-Therapie bekommen Sie, um allergische Reaktionen zu verhindern, 12 Stunden und 6 Stunden vorher ein Kortisonpräparat; direkt vor der Infusion erhalten Sie ein Mittel gegen Allergien, um unmittelbaren allergischen Reaktionen vorzubeugen. Die Taxol-Therapie dauert insgesamt drei Stunden. Anschließend erhalten Sie eine Spritze mit einem Vitamin, welches die nachfolgenden Wirkungen der Chemotherapie-Spritze mit 5-Fluorouracil erhöhen soll. Die 5-Fluorouracil-Spritze erhalten Sie an den Tagen 1, 2 und 3. Die gesamte Therapie kann unter ambulanten Bedingungen durchgeführt werden. Wiederholt wird die Therapie nach vier Wochen. Zwischenzeitlich sind jedoch Untersuchungen zur Kontrolle des Blutbildes und zur Feststellung der Nebenwirkungen notwendig.

Die Hauptnebenwirkungen der Therapie sind

- Haarausfall (in der Regel reversibel);
- Blutbildveränderungen (Abfall der weißen Blutkörperchen / Blutplättchen);
- Schleimhautentzündungen;
- selten Übelkeit und Erbrechen;
- Muskel- und Gelenkbeschwerden;
- seltener Schädigung von Nerven;
- Durchfall;
- selten Hautveränderungen im Sinne einer Hautrötung;
- vermehrte Hautsensibilität gegenüber Sonnenlicht (Sonnenbrand);
- selten allergische Reaktionen auf Taxol;
- selten Blutdruckabfall unter der Therapie;
- Infektionen;
- selten Erhöhung der Leberwerte.

Da über Patientinnen mit Rückfall nach Hochdosis-Chemotherapie nur sehr wenige Erkenntnisse vorliegen, können Ihnen auch nach dem heutigen Wissensstand keine gesicherten Therapiealternativen angeboten werden. Die Hormontherapie ist in Ihrem Krankheitszustand nicht erfolgversprechend bzw. wurde ohne Erfolg angewandt. Es kämen alternativ nur andere - bei Ihnen noch nicht eingesetzte - Chemotherapiesubstanzen in Betracht.

Wir möchten Sie bitten, an diesem Therapieversuch teilzunehmen, weil wir uns von dieser Therapieform nicht nur ein gutes Ansprechen, sondern auch eine geringe Nebenwirkungsrate versprechen. Die Entscheidung, an der Studie teilzunehmen, liegt selbstverständlich nur bei Ihnen. Sie haben ebenfalls selbstverständlich jederzeit das Recht, die Behandlung abzubrechen.

Für den Fall dauernder Erwerbsfähigkeit, die mit Ihrer Teilnahme an dieser Studie ursächlich zusammenhängt, wurde für Sie eine Versicherung in Höhe von mindestens DM 1 Million bei der

Colonia-Versicherung AG  
Domstraße 18  
20095 Hamburg  
Versicherungs-Police Nr. 20 22 20 02863

entsprechend den Vorschriften des Deutschen Arzneimittelgesetzes abgeschlossen, deren Bedingungen eingesehen werden können. Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, dürfen Sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt unterziehen. Sollten Sie glauben, dass Ihnen durch die Teilnahme an der Studie eine Gesundheitsschädigung entstanden ist, wenden Sie sich bitte unverzüglich an den Versicherer. Bei einer Gesundheitsschädigung haben Sie alle zweckmäßigen Maßnahmen zu treffen, die der Aufklärung der Ursache und des Umfangs des eingetretenen Schadens und der Minderung dieses Schadens dienen. Im Falle eines Todes muß die Rechtsnachfolge (Erben) die Versicherung binnen 24 Stunden benachrichtigen.

Falls Sie irgendetwas bezüglich der Studie oder Ihrer Rechte nicht verstanden haben oder falls Sie glauben, dass Ihre Gesundheit durch diese Studie beeinträchtigt worden ist, so wenden Sie sich bitte mit Ihren weiteren Fragen an Frau / Herrn Dr. med. \_\_\_\_\_.

Die von Ihnen erhobenen Daten werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie gespeichert und ausgewertet. Alle persönlichen Angaben, die Sie uns gegenüber machen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur in codierter Form weitergegeben. Die Regelungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Allerdings sieht das Gesetz vor, dass Ihre im Rahmen der Studie aufgezeichneten Daten zur Überprüfung an zuständige Behörden weitergegeben werden können. Das schließt auch die Aufhebung Ihrer Anonymität ein. Sollte dieser Fall eintreten, werden wir Sie davon in Kenntnis setzen.

## Einverständniserklärung

Ich, die Unterzeichnende, .....

wurde durch Frau / Herrn Dr. ....

über die Chemotherapie mit Taxol / 5-Fluorouracil / Folinsäure beim metastasierten Mammakarzinom und Zustand nach Hochdosis-Chemotherapie aufgeklärt. Die Art der Therapie, die Durchführung, die möglichen Nebenwirkungen sowie der zeitliche Ablauf der Behandlung wurden besprochen.

Ich, die Unterzeichnende, wurde darüber informiert, dass die Behandlung im Rahmen eines Therapieversuchs stattfindet.

Die Behandlungsdaten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich erkläre mich bis auf weiteres damit einverstanden, nach der mir erklärten Therapie behandelt zu werden. Es bleibt mir jederzeit vorbehalten, meine gegebene Einwilligung zurückzuziehen. Ich bin damit einverstanden, dass Untersuchungsergebnisse bei meinem Hausarzt erfragt bzw. ihm mitgeteilt werden und meine Behandlungsdaten verschlüsselt im Rahmen der Studie benutzt und ausgewertet werden können.

Den zu dieser Studie gehörenden "Aufklärungsbogen für Patientinnen" habe ich erhalten, gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu erörtern und hatte genügend Zeit für eine Entscheidung.

---

Ort / Datum

Unterschrift Patientin

Unterschrift Arzt/Ärztin

**Danksagung:**

Für unermüdliche Geduld, Anleitung und fachliche Unterstützung danke ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Nikolaus Kröger.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Mann für den persönlichen Beistand und technischen Sachverstand im Rahmen der Layout-Fertigung.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich für ein jederzeit offenes Ohr und Diskussionsbereitschaft danken.

**LEBENS LAUF****Persönliche Daten:**

Name: Claudia Gärtner, geb. Buchner  
Geburtsdatum: 23.02.76 in Roth  
Adresse: Ruckteschellweg 11  
22089 Hamburg  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet  
Konfession: evangelisch-lutherisch

**Schul Ausbildung:**

09/1982 – 08/1986 Volksschule Abenberg  
09/1986 - 06/1995 Gymnasium Roth  
Schulabschluß: Abitur

**Berufsausbildung:**

09/1995 - 03/1998 Abgeschlossene Ausbildung zur Bauzeichnerin

**Studium:**

04/1998 - 03/2000 Medizinstudium  
Vorklinik an der Freien Universität Berlin  
Ärztliche Vorprüfung  
04/2000 - 05/2005 Klinischer Studienabschnitt an der Universität Hamburg  
1.- 3. Staatsexamen  
06/2005 Approbation als Ärztin

**Berufsweg:**

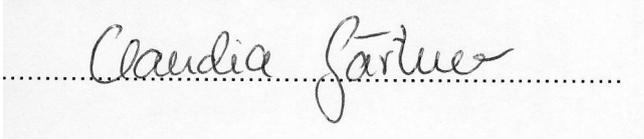
seit 03/2006 Ärztin in eigener Privatpraxis für Homöopathie  
Dozentin für medizinische Grundlagen an der DPS Hamburg

## 10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....

Handwritten signature of Claudia Gärtner in cursive script, written on a light-colored rectangular background.