

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. Tanja Fehm
und der Westdeutschen Studiengruppe GmbH

**Prädiktion der Effektivität der taxan-haltiger
Chemotherapie bei der luminal A/B-like Subtypen
beim nodal-positiven Mammakarzinom mit
intermediärem Rezidivrisiko**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Zehra Moustafa
2017

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Ulrike Nitz

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Tanja Fehm“

Für meine Tochter Ela und meinem Ehemann Cumhur

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Nitz, U., Gluz, O., Huober, J., Kreipe H.H., Kates, R.E., Hartmann, A., Erber, R., Scholz, M., Lisboa, B., Mohrmann, S., Möbus, V., Augustin, D., Hoffmann, G., Weiss, E., Böhmer, S., Kreienberg, R., Du Bois, A., Sattler, D., Thomssen, C., Kiechle, M., Jänicke, F., Wallwiener, D., Harbeck, N., Kuhn, W. (2014). *Final analysis of the prospective WSG-AGO EC-Doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression.* Annals of Oncology 25(8):p.1551-1557.

Corrigendum :

Nitz, U., Gluz, O., Huober, J., Kreipe, H., Kates, R. E., Hartmann, A., Erber, R., Moustafa, Z., Scholz, M., Lisboa, B., Mohrmann, S., Mögus, V., Augustin, D., Hoffmann, G., Weiss, E., Böhmer, S., Kreienberg, R., Du Bois, A., Sattler, D., Thomssen, C., Kiechle, M., Jänicke, F., Wallwieder, D., Harbeck, N., Kuhn, W. (2016). *Final analysis of the prospective WSG-AGO EC-Doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression.* Annals of Oncology 25(9):p.1551-1557.

Erber, R., Gluz, O., Brünner, N., Kreipe, H.H., Pelz, E., Kates, R., Bartels, A., Huober, J., Mohrmann, S., Moustafa, Z., Liedtke, C., Möbus, V., Augustin, D., Thomssen, C., Jänicke, F., Kiechle, M., Kuhn, W., Nitz, U., Harbeck, N., Hartmann, A. (2015). *Predictive role of HER2/neu, topoisomerase-II-alpha, and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1) for response to adjuvant taxane-based chemotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer: results from the WSG-AGO EC-Doc trial.* Breast Cancer Res Treat. 150(2):279-88.

Zusammenfassung

Einleitung: Die EC-Doc Studie wurde in den Jahren 2000 bis 2005 durchgeführt. Sie gehört zu einer Reihe von großen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studien, deren Ergebnisse in die Metaanalyse der „Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group“ eingegangen sind und zur Einführung der Taxane in die adjuvante Standardtherapie des nodal-positiven Mammakarzinoms führten. Seither haben die molekulare Klassifikation und eine Reihe von neuen prognostischen und prädiktiven molekularen Markern zu einer Änderung der Nutzen-Risiko-Bewertung von adjuvanter Chemotherapie geführt. Die Ergebnisse stammen überwiegend aus retrospektiven Untersuchungen an Tumormaterial von Patientinnen aus prospektiven Studien. Im Rahmen der EC-Doc Studie wurde neben den klassischen pathohistologischen Prognosefaktoren Ki-67 als Surrogatmarker zur Differenzierung des Chemotherapieeffektes bei luminalen Subtypen untersucht.

Material und Methoden: Es wurden 2012 Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (pN1) in die Studie eingeschlossen, die entweder zur Behandlung mit 4 x E₉₀C₆₀₀ q3w, gefolgt von 4 x Docetaxel₁₀₀ q3w (n=1008) als experimentellem Arm oder dem damaligen Standard: 6 x C₆₀₀M₄₀F₆₀₀ d1, 8 q4w (n=175) oder 6 x F₅₀₀E₁₀₀C₅₀₀q3w (n=828) als Kontrollarm randomisiert wurden. Das ereignisfreie Überleben war primärer Studienendpunkt. Vergleiche des Gesamtüberlebens, der Toxizität und der Lebensqualität umfassen die sekundären Endpunkte der Studie.

772 Tumorproben (40 %) von Studienpatientinnen standen aus der zentralen Tumorbank zur Verfügung. Der Proliferationsmarker Ki-67 diente bei hormonrezeptor-positiven Tumoren zur Unterscheidung zwischen luminal A-like und B-like Tumoren.

Ergebnisse: Die untersuchte Subgruppe und das Gesamtkollektiv weisen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der wichtigsten Prognoseparameter auf. Das 5-Jahres-ereignisfreie-Überleben bzw. das 5-Jahres-Gesamtüberleben ist bei einer Therapie mit EC-Doc der FEC-Therapie überlegen (mediane Nachbeobachtungszeit 59 Monate; 89,8 % vs. 87,3 % (p=0,038) bzw. 94,5% vs. 92,8% (p=0,034); einseitig getestet).

EC-Doc ist im Hinblick auf die Toxizität unterlegen. Bei hormonrezeptor-positiven Tumoren kann ein Vorteil durch die taxan-haltige Chemotherapie nur bei Tumoren mit hoher Proliferation ($Ki-67 \geq 20\%$) festgestellt werden (*hazard ratio* HR=0,39; 95 % CI:0,18-0,82).

Diskussion und Schlussfolgerung: Die EC-Doc Studie zeigt eine signifikante Verbesserung des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten gegenüber der Standardtherapie mit FEC/CMF. Den Hauptvorteil von der Einführung der Taxane bei hormonsensiblen Tumoren hatten Patientinnen mit Tumoren mit hoher Proliferationsaktivität ($Ki-67 \geq 20\%$). Patientinnen mit langsam proliferierenden Tumoren (luminal A-like) würden mit einer taxan-haltigen Chemotherapie womöglich überbehandelt werden.

Abkürzungsverzeichnis

AC	Adriamycin= Doxorubicin und Cyclophosphamid	FAC	5-Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid
CI	Confidence Intervall	FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil	Her2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	HR+	Hormonrezeptor-positiv
CONSORT	CONsolidated Standards of Reporting Trials	IHC	Immunhistochemie
CRF	<i>Case Report Form</i>	N+	Nodal-positiv
EC	Epirubicin und Cyclophosphamid	PR	Progesteronrezeptor
ECOG	Easter Cooperative Oncology Group	TAC	Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30</i>	TMA	<i>Tissue micro array</i>
ER	Östrogenrezeptor	TN	Triple-negativ
		WSG	Westdeutsche Studiengruppe GmbH

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Inhaltsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms	1
1.2 Entwicklung der Behandlungsmöglichkeiten in der adjuvanten Therapiesituation	2
1.2.1 Adjuvante Chemotherapie bei Lymphknotenbefall	2
1.2.2 Prognostische und prädiktive Faktoren des Mammakarzinoms	4
1.3 Kriterien für die Therapiewahl beim Mammakarzinom	5
1.4 Ki-67 und Immunhistochemie	8
1.5 Risikoprofile beim Mammakarzinom	9
1.6 Ziele der Arbeit	10
2. Material und Methoden	11
2.1 EC-Doc Studie	11
2.2 Patientenaufklärung und Patienteneinschluss	14
2.3 Randomisierung	14
2.4 Datensammlung, Qualitätskontrolle, Analyse	14
2.5 Datenerhebung zur Lebensqualität	15
2.6 Histopathologische Aufarbeitung und Befunderhebung	15
2.7 Statistische Analyse	18
3. Ergebnisse	20
3.1 Charakteristik der Patientenpopulation	20
3.2 Zentralpathologie	23
3.3 Toxizität	25
3.4 Wirksamkeit	26
3.5 Lebensqualität	28
3.6 Auswertung von Ki-67	29
4. Diskussion und Schlussfolgerung	31
5. Literatur- und Quellenverzeichnis	47
6. Anhang	59
Patienteninformation und Einwilligungserklärung	59

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

In Europa erkranken jährlich etwa 464.000 Frauen an Brustkrebs (Ferlay et al. 2013). Das Mammakarzinom gehört daher mit etwa 131.000 Todesfällen pro Jahr zu den häufigsten Todesursachen bei Frauen in Europa (Ferlay et al. 2013). In Deutschland betrug die Zahl der Neuerkrankungen am Mammakarzinom im Jahr 2012 etwa 69.550 und macht mit ca. 30,8 % der geschätzten Neuerkrankungen in Deutschland mit Abstand den größten Teil an Krebsneuerkrankungen aus (RKI 2015).

Bei Betrachtung der allgemein hohen Inzidenz des Mammakarzinoms ist davon auszugehen, dass etwa ein Achtel aller Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken (RKI 2015). Das Alter der betroffenen Frauen spielt dabei eine wichtige Rolle, da etwa 30 % der betroffenen Frauen jünger als 55 Jahre bei Diagnosestellung sind, etwa 10 % sogar unter 45 Jahre alt sind (RKI 2015). Prognostiziert werden für das Jahr 2016 ca. 65.500 Brustkrebsneuerkrankungen. Trotz der hohen Inzidenz und des häufig jungen Alters bei der Diagnosestellung ist die Sterberate beim Mammakarzinom in Deutschland mit 17.748 Patientinnen, die im Jahr 2012 verstorben sind, deutlich niedriger als bei anderen Krebserkrankungen (RKI 2015). Die Verbesserung der Heilungsrate insbesondere im letzten Jahrzehnt ist unter anderem der kontinuierlichen Verbesserung der verfügbaren Therapien sowie der frühzeitigen Erkennung der Erkrankung zu verdanken (RKI 2015). Dabei spielt vor allem die Verbesserung der adjuvanten systemischen Therapien eine große Rolle. Sowohl im Bereich der Chemotherapie als auch im Bereich der endokrinen Therapie und der Immuntherapie konnten durch neue Substanzen bzw. Optimierung der Therapiedauer eine kontinuierliche Verbesserung der Heilungsraten erzielt werden.

1.2 Entwicklung der Behandlungsmöglichkeiten in der adjuvanten Therapiesituation

1.2.1 Adjuvante Chemotherapie bei Lymphknotenbefall

Die EC-Doc Studie startete im Jahr 2000. Der damals gültige Konsensus zur adjuvanten Therapie war definiert durch das St. Gallen Konsensustreffen im Jahr 1998. Entsprechend der damaligen Datenlage galt eine Behandlung mit sechs Zyklen Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF) oder vier Zyklen einer anthracyclin-haltigen Kombinationstherapie, wie z.B. Doxorubicin und Cyclophosphamid (AC) oder Epirubicin und Cyclophosphamid (EC), als Standard bei der adjuvanten Chemotherapie für alle nodal-positiven Patientinnen (Thürlimann 1998). Der Einsatz von anderen Substanzklassen, wie etwa den Taxanen oder dosisintensivierten, also dosisdichten oder Hochdosischemotherapien, wurde zu der Zeit nicht routinemäßig empfohlen (Thürlimann 1998). Vielmehr wurde die Rolle von CMF als Goldstandard für Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten hinterfragt (Thürlimann 1998).

In der NSABP-15 Studie konnte bei nodal-positiven Patientinnen gezeigt werden, dass das krankheitsfreie, das metastasenfreie sowie das Gesamtüberleben zwischen 6 x CMF und 4 x AC keinen signifikanten Unterschied aufweist (Fisher et al. 1990). Andere Studien, wie z.B. die MA-5 Studie, konnten eine Überlegenheit beim Einsatz von 6 x Cyclophosphamid, Epirubicin und 5-Fluorouracil (CEF) gegenüber CMF feststellen (Levine et al. 2005; Bonnetterre et al. 2005). Als mögliche Erklärung dieser Ergebnisse gilt die im Vergleich zu 4 x AC/EC höhere Anthracyclindosis in diesem Schema. In der Folge konnte in der FASG-05 Studie nachgewiesen werden, dass bei höherer Anthracyclindosis (50 mg vs. 100 mg/m²) höhere Heilungsraten ohne zusätzliche Langzeittoxizität erzielt werden (Bonnetterre et al. 2005).

1998 wurde darüber hinaus eine Metaanalyse zur Untersuchung der Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie von der „Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group“ veröffentlicht (EBCTCG 1998). Ausgewertet wurden Studien, die CMF versus Standard oder CMF versus anthracyclin-haltige Chemotherapie untersucht haben. Dabei konnte festgestellt werden, dass Anthracycline zu einem Vorteil von 3,2 % bzw. 2,7 % beim rezidivfreien

bzw. beim Gesamtüberleben führen (EBCTCG 1998). Dies führte dazu, dass CMF als Standardtherapie nach und nach von CEF abgelöst wurde, obwohl CMF weiterhin in der Praxis empfohlen wurde.

Die Wirksamkeit der Taxane, zu denen u.a. die Substanzen Paclitaxel und Docetaxel zählen, wurde zunächst beim mit Anthracyclinen vorbehandelten metastasierten Mammakarzinom nachgewiesen (EBCTCG 1998; Vermorken et al. 1995; Nabholz et al. 1996; Valero et al. 1995; Ravdin et al. 1995). Im direkten Vergleich in der metastasierten Situation sind Taxane den Anthracyclinen überlegen. In einer Phase-III-Studie in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms zeigte Docetaxel gegenüber Paclitaxel im Vergleich mit Doxorubicin signifikant bessere Remissionsraten (Chan et al. 1997; Nabholz et al. 2003).

Diese vielversprechenden Ergebnisse führten zur Überprüfung der Taxane in der adjuvanten Therapie mit einer Reihe von Erstgenerationsstudien mit dem Fokus auf die nodal-positive Therapiesituation. Eine der in Deutschland durchgeführten Erstgenerationsstudien ist die EC-Doc Studie, die ein sequenzielles taxan-, und anthrazyklin-haltiges Regime gegen den damaligen Standard CMF/CEF prüfte. Patientinnen mit mittlerem Rezidivrisiko, identifiziert durch einen limitierten Lymphknotenbefall, erhielten im Rahmen des WSG Protokolls 4 x E₉₀C₆₀₀ (EC) q3w, gefolgt von 4 x Docetaxel₁₀₀ (Doc) q3w versus 6 x C₆₀₀M₄₀F₆₀₀ (CMF) d1, 8 q4w oder 6 x C₅₀₀E₁₀₀F₅₀₀ (CEF) q3w. Die Ergebnisse der EC-Doc Studie bilden die Grundlage für diese Dissertation.

1.2.2 Prognostische und prädiktive Faktoren des Mammakarzinoms

Um eine möglichst adäquate Therapieentscheidung in der adjuvanten Behandlungssituation beim Mammakarzinom treffen zu können, ist es wichtig, auch weitere Faktoren als die klassische Pathologie alleine zu berücksichtigen. Dabei lässt sich zwischen Faktoren mit prognostischer und prädiktiver Relevanz unterscheiden.

Ein prognostischer Faktor dient der Abschätzung des individuellen Krankheitsverlaufs (rezidivfreies Überleben, Gesamtüberleben, etc.) der Patientin unabhängig von der Therapie, um somit eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsrezidives oder des krankheitsbedingten Todes machen zu können. Somit repräsentieren prognostische Faktoren etwa die Wahrscheinlichkeit bzw. die Fähigkeit des Tumors zur Proliferation, zur Invasion oder zur Metastasierung. Zu den klassischen Prognosefaktoren mit gesicherter klinischer Relevanz zählt die Tumorgroße (Cianfrocca et al. 2004), der Nodalstatus (Giuliano et al. 2010), der histologische Tumorgrad (Grading) (Ellis et al. 1992), die bereits vorhandene Fernmetastasierung und das Lebensalter (AGO 2016).

Ein prädiktiver Faktor hingegen ist ein Parameter, der das Ansprechen eines Tumors auf eine bestimmte Therapie individuell widerspiegelt (AGO 2016). So gilt z.B. der Nachweis positiver Hormonrezeptoren als Prädiktor für den Erfolg einer Antihormontherapie oder die Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktorenrezeptor-2 (Her2) als prädiktiv für die Wirksamkeit von anti-Her2-gerichteten Substanzen, wie dem humanisierten Antikörper Trastuzumab oder des Tyrosinkinaseinhibitors Lapatinib (Fornier et al. 2002 ; Giampaglia et al. 2010). Ein weiteres Beispiel für einen prädiktiven Faktor mit bereits etablierter klinischer Signifikanz bei der Behandlung einzelner Subtypen des Mammakarzinoms stellt die pathologische Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie dar. Sie wird als Surrogat für das Gesamtüberleben nach einer neoadjuvanten Behandlung angesehen (Guarneri et al. 2006; Rastogi et al. 2008). Am Beispiel der antihormonellen Behandlung lässt sich übersichtlich der Nutzen einer Prädiktion des Therapieeffektes anhand der Hormonrezeptorexpression erkennen. So ist die Behandlung mit einer

antihormonellen Therapie nur bedingt für Patientinnen mit fehlender Expression des Östrogen-, und Progesteronrezeptors geeignet (Hunt et al. 2010). Die Wirksamkeit der antihormonellen Therapie würde im Vergleich dazu auf 33 % steigen, wenn nur einer der beiden Rezeptoren nachgewiesen werden könnte (Blows et. 2010). Die beste Wirksamkeit wird bei Tumoren erzielt, die beide Rezeptoren aufweisen. In diesen Fällen kann eine Ansprechrate in der metastasierten Situation von über 50 % erzielt werden (Hunt et. 2010).

Sowohl die prognostischen, als auch die prädiktiven Faktoren beschreiben jedoch nur statistische Wahrscheinlichkeiten und können somit keine konkreten Aussagen über den jeweiligen Krankheitsverlauf machen.

In den letzten Jahren konnten vermehrt neue prognostische und/oder prädiktive Marker gefunden werden, die zusätzliche Informationen zur Erkrankung der Patientin liefern und damit auch die Therapieentscheidung beeinflussen können.

Einen wesentlichen Beitrag zur Individualisierung der adjuvanten Brustkrebstherapie hat u.a. die molekulare Klassifikation des Mammakarzinoms geleistet (Perou et al. 2000). Durch die Identifikation verschiedener molekularer Subtypen kann insbesondere in der Gruppe der Tumore mit Hormonrezeptorexpression eine deutlich differenziertere Aussage zur Prognose gemacht werden.

1.3 Kriterien für die Therapiewahl beim Mammakarzinom

Um den erkrankten Patientinnen eine möglichst individualisierte Behandlungsstrategie zukommen zu lassen, wird in der heutigen Anwendung eine Vielzahl verschiedener Parameter eingesetzt. So genannte „weiche“ Faktoren wie das allgemeine Beschwerdebild oder der Wunsch der einzelnen Patientin müssen bei der Wahl der Therapie ebenfalls berücksichtigt werden. In der klinischen Praxis wird die Therapieentscheidung daher nicht mehr nur von einem einzelnen behandelnden Arzt getroffen, sondern häufig in interdisziplinären Tumorboards (Gerber et al. 2010).

Zu den etablierten Faktoren, die eine Einschätzung der Prognose erlauben, zählen der Lymphknotenbefall, die Größe des Tumors, das Grading und das Alter der Patientin (AGO 2016). Daneben ist die Biologie des Tumors, die anhand der Rezeptoren auf der Zelloberfläche der Tumorzellen charakterisiert wird, entscheidend. Hier werden neben dem Östrogenrezeptor und Progesteronrezeptor, der Her2-Status immunhistochemisch bestimmt. Zusätzlich immunhistochemisch bestimmte Proliferationsmarker, unter denen der Ki-67 der am häufigsten genutzte ist, erlauben eine grobe Zuordnung zu den durch die molekulare Klassifikation definierten Subtypen (Cheang et al. 2009). Dieser wird als Surrogatmarker für die zuvor publizierte molekulare Klassifikation des hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms genutzt (Perou et al. 2000; Sørlie et al. 2001; Sørlie et al. 2003).

In großen Phase-III-Studien (8TAILORx, MINDACT, PlanB, ADAPT) werden derzeit weitere Genexpressionstests überprüft, die insbesondere mit dem Ziel, Chemotherapie bei niedrigem und mittlerem Rezidivrisiko zu vermeiden, entwickelt wurden. In der klinischen Praxis sehen wir heutzutage folgende Häufigkeiten:

- ca. 65% aller Tumore weisen eine positive Expression von Hormonrezeptoren auf und sind Her2-negativ (Osborne et al. 1998)
- ca. 25% aller Tumore weisen eine positive Überexpression von Her2 auf. Etwa die Hälfte davon zeigen eine Ko-expression von Hormonrezeptoren (Slamon et al. 2001).
- ca. 10-15% aller Tumore weisen weder eine positive Expression von Hormonrezeptoren noch weisen sie eine Überexpression von Her2 auf. (Dawood et al. 2009). Diese Tumore nennt man daher triple-negativ.

Für diese Subtypen konnten auch unterschiedliche Korrelationen zum progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben oder zum Ansprechverhalten auf eine Chemotherapie festgestellt werden (Blows et al.

2010; Rouzier et al. 2005; Fountzilias et al. 2012). Triple-negative Tumore haben nach wie vor die schlechteste Prognose aller biologischen Subtypen und können nur mit Chemotherapie und ggf. noch mit dem Antikörper Bevacizumab behandelt werden (Dawood et al. 2009). Die Prognose der Her2-positiven Tumore war ursprünglich schlecht, konnte jedoch durch die Einführung der anti-Her2-Therapie, die mit Chemotherapie kombiniert wird, erheblich verbessert werden. Hormonrezeptor-positive Tumore haben die günstigste Prognose und können mit der ältesten „targeted“ Therapie, nämlich der endokrinen Therapie behandelt werden. Eine weitere Therapieoption ist die Chemotherapie (Jelovac et al. 2013).

Die Gruppe ist sehr heterogen, so dass eine zusätzliche Unterteilung anhand des Proliferationsverhaltens sinnvoll ist. Dies ist z.B. durch immunhistochemische Darstellung des Proliferationsmarkers Ki-67 möglich. Somit können luminal A-like und luminal B-like Tumore klassifiziert werden. Ki-67 kann die Proliferation der Tumorzellen anzeigen und stellt dadurch eine wesentliche und oft genutzte Untersuchung in der Diagnostik der pathologischen Faktoren dar.

Die folgenden hormonrezeptor-positiven Subtypen können somit unterschieden werden (Naume et al. 2005):

- HR+, Her2-negativ mit geringer Proliferation (z.B. niedrige Ki-67 Expression). Dieser Subtyp wird als luminal A-like bezeichnet (Naume et al. 2005).
- HR+, Her2-negativ mit hoher Proliferation (z.B. hohe Ki-67 Expression). Dieser Subtyp wird als luminal B-like bezeichnet (Naume et al. 2005).

1.4 Ki-67 und Immunhistochemie

Das Antigen Ki-67 oder MKI67 ist ein etablierter Zellproliferationsmarker (Protein) und wird in allen Zellzyklusphasen außer in der G₀-Phase exprimiert, wodurch es als Indikator für die Zellteilungsrate herangezogen werden kann (Scholzen et al. 2000).

In der heutigen Patientenversorgung wird Ki-67 bereits als pathologische Routineuntersuchung eingesetzt, z.B. zur Unterscheidung der luminalen Subtypen beim hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom (Scholzen et al. 2000; Goldhirsch et al. 2011).

Es bestehen jedoch zwei wesentliche Kritikpunkte am Einsatz von Ki-67 zur Unterscheidung der luminalen Subtypen. Erstens gibt es keinen eindeutig definierten Grenzwert für die Unterteilung zwischen niedrig-, und hochproliferativen Tumoren. Es konnte jedoch eine klinisch relevante Unterscheidung der Subgruppen bei Cut-off Werten zwischen 10-20 % nachgewiesen werden (Goldhirsch et al. 2011; Goldhirsch et al. 2013). Im Jahr 2011 wurde ein Grenzwert von 14 % - basierend auf die Daten von Cheang et. al (2009) – in den St. Gallen Consensus aufgenommen und führte somit zu einer relativen Indikation für eine adjuvante Chemotherapie bei Tumoren mit erhöhter Proliferation (Ki-67 >14 %) (Goldhirsch et al. 2011). Die Arbeit von Cheang et. al (2009) hat jedoch auch gezeigt, dass der ermittelte Grenzwert von 14 % mit einer Spezifität von nur 78 % und einer Sensitivität von lediglich 77 % für die Differenzierung der molekularen Subtypen durch die PAM-50-Gensignatur eingesetzt werden kann.

Der zweite wesentliche Kritikpunkt besteht in der Methodik der Immunhistochemie (IHC). Eine große Einschränkung ergibt sich aus der Tatsache, dass die immunhistochemische Analyse ein semiquantitatives Verfahren ist, weil es große Unterschiede bei der Analyse zwischen den einzelnen Laboren gibt (Dowsett et al. 2011; Polley et al. 2013).

Beim Mammakarzinom nimmt die Immunhistochemie dennoch einen großen Stellenwert ein denn ihre Ergebnisse korrelieren relativ gut mit denen von *micro arrays* für Genexpressionsanalysen (Guiu et al. 2012), die sehr kostspielig und teilweise nicht kommerziell verfügbar sind, sondern eigens zum jeweiligen Zweck konstruiert werden müssen (Sotiriou et al. 2007)

1.5 Risikoprofile beim Mammakarzinom

Zur Zeit des sechsten St. Gallen Konsensustreffens im Jahr 1998 galt die Empfehlung, eine adjuvante Chemotherapie bei allen nodal-positiven Patientinnen unabhängig von weiteren Faktoren, einzusetzen (Thürlimann 1998). Später wurden in den St. Gallen Leitlinien auch die biologischen Subtypen für die Entscheidungsfindung bei einer anzuwendenden adjuvanten Chemotherapie berücksichtigt. Wie bereits erwähnt, ermöglicht die Tumorbiologie eine Aussage über die Prognose des weiteren Krankheitsverlaufes.

Darüber hinaus wird vor allem Ki-67 eine wesentliche Rolle beigemessen, um trotz der vorhandenen Kritikpunkte zwischen den luminalen Subtypen unterscheiden zu können. Aufgrund der günstigen Prognose von Tumoren des luminal A-Typs ohne Lymphknotenbefall wird in dieser Situation eine alleinige antihormonelle Therapie empfohlen, um eine Überbehandlung mit Chemotherapie zu vermeiden (Goldhirsch et al. 2013). Aufgrund des geringeren Rezidivrisikos kann hier also eine konkrete Therapieempfehlung zum Verzicht auf Chemotherapie ausgesprochen werden. Ähnlich konkrete Empfehlungen können für Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko abgegeben werden, die in jedem Fall von einer chemoendokrinen Therapie profitieren und somit nicht unnötig durch die toxisitätsbedingten Nebenwirkungen der Chemotherapie belastet werden. Dabei spielt es eine untergeordnete Rolle, ob das Risikoprofil anhand der klassischen prognostischen Faktoren oder den neueren, bisher nur bedingt etablierten Faktoren, wie etwa den genomischen Signaturen (Oncotype DX®, MammaPrint®, PAM-50, etc.) oder Biomarkern (z.B. Ki-67) ermittelt wurden (Goldhirsch et al. 2013).

Zusätzlich zu den primären und sekundären Endpunkten der EC-Doc Studie wurde aufgrund des fortschreitenden Einsatzes neuer Methoden zur Risikoklassifizierung eine retrospektive Analyse potenzieller immunhistologischer Prädiktoren für die Wirksamkeit der Taxantherapie anhand einer repräsentativen Tumorbank durchgeführt. Hierzu wurde Ki-67 als Marker eingesetzt.

1.6 Ziele der Arbeit

Die EC-Doc Studie sollte prüfen, ob eine taxan-haltige Chemotherapie mit EC-Doc den früher als Standard geltenden Kombinationen von CMF bzw. CEF als adjuvante Therapie beim Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten überlegen ist. Als Beurteilungskriterium wird die ereignisfreie Überlebenszeit (EFS) herangezogen. Als Ereignis wird dabei gezählt: Rezidive, Todesfälle während bis einschließlich sechs Wochen nach Therapieende sowie Zweitmalignome.

Die vorliegende Arbeit untersucht darüber hinaus, ob ein verbessertes Überleben, eine Zunahme der zu erwartenden Nebenwirkungen, gemessen als Anzahl der unerwünschten Ereignisse, und eine längere Therapiedauer durch die Behandlung mit EC-Doc kompensieren kann.

Das ausschließlich nodal-positive Patientenkollektiv (pN1) weist aus Sicht der klassischen pathologischen Methodik ein intermediäres Risikoprofil auf.

Die höhere Toxizität der EC-Doc Therapie wirft die Frage auf, ob die Patientenselektion anhand der molekularen Klassifikation optimiert werden kann. Anhand einer retrospektiven Auswertung des Proliferationsmarkers Ki-67 soll bei hormonrezeptor-positiven Tumoren innerhalb des vorhandenen Patientenkollektivs festgestellt werden, ob die Einteilung in luminale Subtypen prädiktiv für die Wirksamkeit der taxan-haltigen Chemotherapie ist und dadurch die Wahl der Therapie optimiert werden kann.

2. Material und Methoden

2.1 EC-Doc Studie

Die prospektive, randomisierte, multizentrische, klinische Phase-III EC-Doc Studie der Westdeutschen Studiengruppe GmbH (WSG) wurde von April 2000 bis August 2005 an 165 Zentren in Deutschland durchgeführt.

Die Daten der Endauswertung sowie einer zusätzlich retrospektiv durchgeführten Auswertung der Daten aus der Tumorbank bilden die Grundlage dieser Dissertation.

Untersucht wurde der Vergleich von 4 x EC, gefolgt von 4 x Docetaxel versus 6 x CMF/CEF bei nodal-positiven Patientinnen. Eingeschlossen werden sollten 2012 Patientinnen mit primär operiertem Mammakarzinom (pT1-3), sowie 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (pN1).

Primäres Ziel der Studie war der prospektive Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS).

Zusätzliche sekundäre Ziele waren der Vergleich des Gesamtüberlebens (OS), der Vergleich der Toxizität in beiden Behandlungsarmen, gemessen an der Anzahl der unerwünschten Ereignisse (AE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE), der Vergleich der Lebensqualität sowie eine Kosteneffektivitätsanalyse unter Berechnung der Grenzkosten.

Eingeschlossen werden konnten ausschließlich diejenigen Patientinnen, die die nachfolgenden Ein-, und Ausschlusskriterien erfüllt haben.

Einschlusskriterien

- Patientinnen mit primär operiertem, histologisch gesichertem Mammakarzinom (pT1-3) und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten
- M0 (metastasenfrei), gesichert durch Röntgen-Thorax, Skelettszintigramm und Leberultraschall
- Adäquates operatives Verfahren: R0-Resektion und ≥ 10 entfernte axilläre Lymphknoten
- Alter 18-65 Jahre
- Allgemeinzustand ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) < 2

Ausschlusskriterien

- Vorbestehende Polyneuropathie
- Kreatinin im Serum > 1,4 mg/dl; Bilirubin im Serum > 2,0 mg/dl
- Manifeste kardiale Vorschädigung, Ejektionsfraktion kleiner als unterer Normalwert der jeweiligen Institution
- Hämatopoetische Insuffizienz: Leukozyten < 3,5 G/l, Thrombozyten < 100 G/l
- Zweitneoplasie, ausgenommen kurativ behandeltes Hautbasaliom
- Schwangerschaft, Stillzeit (bei Frauen im empfängnisfähigen Alter sind kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen)
- Operation mehr als sechs Wochen (42 Tage) zurückliegend
- Inflammatorisches Mammakarzinom, Morbus Paget
- Sequentielles Mammakarzinom
- Mangelnde Kooperationsbereitschaft/-fähigkeit
- Drogenabusus
- Fehlende Einverständniserklärung oder fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie

Bei allen eingeschlossenen Patientinnen wurde die adjuvante Chemotherapie spätestens 42 Tage nach erfolgter Operation (definiert durch den Zeitpunkt der Axilladissektion) begonnen.

Die Patientinnen wurden im experimentellen Arm (Arm A) mit vier Zyklen Epirubicin (90 mg/m² i.v.) und Cyclophosphamid (600 mg/m²) im Intervall von 21 Tagen, gefolgt von vier Zyklen Docetaxel (100 mg/m² i.v.) im Intervall von 21 Tagen behandelt.

Im Kontrollarm (Arm B) erhielten die Patientinnen entweder sechs Zyklen CMF (Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v., Methotrexat 40 mg/m² i.v., 5-Fluorouracil 600 mg/m² i.v. an Tag 1 und 8 im Intervall von 28 Tagen) oder 6x CEF (Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v., Epirubicin 100 mg/m² i.v., 5-Fluorouracil 500 mg/m² i.v., im Intervall von 21 Tagen). Jedes Prüfzentrum musste sich dazu auf eines der beiden Schemata im Kontrollarm B festlegen.

Bei Beginn der taxan-haltigen Chemotherapie wurde prophylaktisch G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) zur Unterstützung empfohlen. Prämenopausale Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom erhielten nach der adjuvanten Chemotherapie für fünf Jahre täglich 20 mg Tamoxifen. Postmenopausale Patientinnen hingegen erhielten gemäß den nationalen Empfehlungen täglich Aromataseinhibitoren für fünf Jahre. Bezugnehmend auf die nationalen Empfehlungen wurden bei brusterhaltender Therapie die lokal regionale Bestrahlung der Brust und bei Mastektomie die Bestrahlung des Brustkorbes bei Tumoren größer als 5 cm obligatorisch empfohlen. Das Studiendesign ist in Abbildung 1 dargestellt.

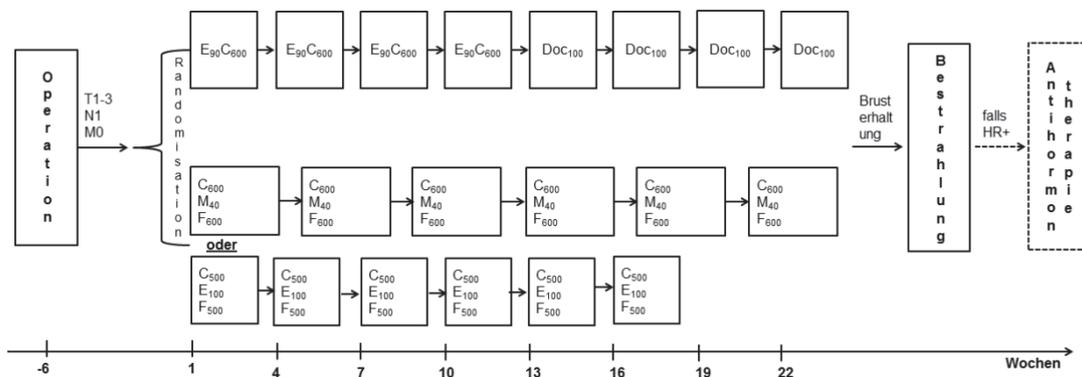


Abb. 1: Studiendesign EC-Doc Studie

- Arm A:** 4 Zyklen EC (90 mg/m²/600 mg/m²) i.v., q = 3 Wochen, gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel (100 mg/m²) i.v., q = 3 Wochen
- Arm B:** 6 Zyklen CMF (600 mg/m²/40 mg/m²/600 mg/m²) i.v., Tag 1 + 8, q = 4 Wochen
oder
6 Zyklen CEF (500 mg/m²/100 mg/m²/500 mg/m²) i.v., Tag 1, q = 3 Wochen

Die Nachbeobachtung im Rahmen der Studie betrug fünf Jahre. In den ersten beiden Jahren nach Abschluss der Chemotherapie erfolgte die klinische Nachbeobachtung im Intervall von drei Monaten und im dritten bis fünften Jahr im Intervall von sechs Monaten.

Das Studienprotokoll wurde durch die federführende Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf überprüft und zustimmend bewertet (Studennummer: 1473). Ferner wurden alle Vorgaben der Deklaration von

Helsinki und der einschlägigen Kriterien der Good Clinical Practice eingehalten. Auch die zentrale Tumorbank wurde durch die lokale Ethikkommission überprüft.

2.2 Patientenaufklärung und Patienteneinschluss

Vor Aufnahme in die klinische Studie wurden alle Patientinnen mündlich vom behandelnden Arzt und in schriftlicher Form mittels Patienteninformation über den Umfang, den Sinn und die eventuellen Nebenwirkungen der im Rahmen der Studie verabreichten Therapeutika sowie der zu erwartenden Nutzen-Risiko-Bewertung der Studie aufgeklärt. Eine Studienteilnahme war nur durch vorherige schriftliche Einwilligungserklärung möglich, d. h. vor der Randomisierung in die Studie gaben alle Patientinnen ihre schriftliche Einwilligungserklärung ab.

Bei der Durchführung studienrelevanter Untersuchungen oder der Verabreichung von Medikamenten, die ausschließlich im Rahmen der Studie angewendet werden sollten, ohne vorherige Einwilligung, wurde die Studienteilnahme umgehend nach bekannt werden beendet und die Patientin wurde von der Auswertung ausgeschlossen.

2.3 Randomisierung

Die Randomisierung wurde durch unabhängig vertriebene und zentral hergestellte Listen per Fax durchgeführt, die gemäß einem Blockdesign mit dem Zentrum als alleinigen Schichtungsfaktor festgelegt waren.

Die Randomisierungslisten wurden von einem unabhängigen Statistiker angefertigt.

2.4 Datensammlung, Qualitätskontrolle, Analyse

Die Datensammlung erfolgte anhand von *Case Report Forms* (CRF) und wurde wie auch die Archivierung, das Monitoring und die Datenanalyse für die primären und sekundären Endpunkte der EC-Doc Studie durch die WSG

in Kooperation mit einem unabhängigen Auftragsforschungsinstitut (CRO) ausgeführt und koordiniert.

Der Aufbau der Tumorbank zur Sammlung der Tumorproben und zur anschließenden Auswertung durch die Zentralpathologen erfolgte unter meiner Mitarbeit. Die Auswertung der retrospektiven Ki-67 Analyse wurde selbstständig von mir in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Hans Kreipe (Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Pathologie) und Herrn Dr. med. Oleg Gluz von der Westdeutschen Studiengruppe GmbH durchgeführt.

2.5 Datenerhebung zur Lebensqualität

Für den sekundären Endpunkt der Studie wurde die Lebensqualität unter den jeweiligen Therapien erhoben.

Für die Erhebung von Daten bei Brustkrebserkrankungen wurde der standardisierte Fragebogen „EORTC QLQ-C30“ (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30), der speziell zur Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt wurde eingesetzt (van der Kloot et al. 2014).

Der Fragebogen ist urheberrechtlich geschützt, wurde bisher in 81 Sprachen übersetzt und weltweit in mehr als 3000 Studien eingesetzt (van der Kloot et al. 2014). Der Fragebogen kann durch Hinzunahme bestimmter Module, z.B. für Brustkrebs, spezifiziert werden.

2.6 Histopathologische Aufarbeitung und Befunderhebung

Im Rahmen meiner Dissertation wurde ein retrospektiver Aufbau der Tumorbank der Patientinnen aus der EC-Doc Studie nach dem positiven Votum der Ethikkommission der Universitätsklinikum Erlangen in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie der Universitätsklinikum Erlangen (Leiter Prof. A. Hartmann) und dem Institut für Pathologie der medizinischen Fachhochschule Hannover (Leiter Prof. Dr. H. Kreipe) begonnen.

Im Rahmen dieses Projektes wurden im September 2008 die Tumorblöcke, d.h. die in Paraffin eingebetteten Primärtumorpräparate, von allen Patientinnen aus allen aktiven Prüfzentren der Studie angefordert, bei denen die fünfjährige Nachbeobachtungszeit erreicht war, oder die bis zu diesem Datum ein Rezidiv erlitten hatten oder an einer anderen Erkrankung verstorben waren. Die verfügbaren Tumorblöcke (n=786) wurden von den Prüfstellen zum Aufbau einer repräsentativen Tumorbank an die WSG versendet und von dort zur Auswertung durch einen Zentralpathologen an das Zentrallabor am Universitätsklinikum Erlangen weitergeleitet.

Von diesem zentralen Labor aus wurden aus den eingehenden Tumorblöcken *tissue micro arrays* (TMA; Durchmesser 2,0 mm) konstruiert. Diese Tumorblöcke wurden während der histopathologischen Auswertung so konstruiert, dass eine morphologisch repräsentative Region aus jedem Tumorblock gewählt werden konnte. Für die Beurteilung der Proteinexpression anhand der Immunhistochemie wurden nur Fälle mit mehr als 50 Tumorzellen in jedem Tumorblock (TMA) für alle 6 Marker für die Kennzeichnung der molekularen Subtypen verwendet. Als weiterer Baustein meiner Dissertation wurde von mir eine Auswertung der ER, PR und Ki-67 Expression durchgeführt. Die Zweitbefundung erfolgte durch Herrn Dr. Oleg Gluz (ER, PR) bzw. Ki-67 durch Herrn Prof. Kreipe. Fälle mit Abweichungen wurden im Konsensus besprochen und alle Nachweise erfolgten gemäß den Standardprozeduren des Zentrallabors.

Molekulare Maus-Antikörper gegen den alpha- Östrogenrezeptor (Klon 1D5; 1:200 DAKO, Dänemark), Progesteronrezeptor (Klon pgR636, 1:200 Lösung, DAKO Dänemark), Ki-67 (Klon MIB-1, 1:200 Lösung, DAKO Dänemark), EGFR (Klon EGFR25, 1:50 Lösung, Novocastra) und Cytokeratin 5 (DK5, Klon XM26, 1:50 Lösung, Zytomed, Deutschland) wurden für die Tumorblöcke verwendet. Die Tumorblöcke wurden als EGFR oder CK5/6-positiv betrachtet, wenn sich eine moderate oder starke zytoplasmatische und oder membrane Färbung zeigte. Wenn in mehr als 1 % der Tumorzellkerne eine moderate oder starke Immunfärbung festgestellt werden konnte, wurden die Tumoren als ER oder PR positiv bezeichnet. Die Prozentzahl der positiven Zellkerne wurde in mindestens 100 Tumorzellen in

dem Gebiet mit der höchsten Dichte gefunden und als hoch (>20 %) oder niedrig klassifiziert (Hammond et al. 2010).

Für die Fluoreszenz- in-situ-Hybridisierung (FISH) von Tumorblöcken wurde die Zyto Light Spec Her2/TOP2a/CEN17 Triple Color Probe (Zytovision GmbH) nach den FISH Standardmethoden verwendet.

Das Proto-Onkogen Her2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2) auch c-erbB-2 oder Her2/neu-Gen genannt, ist auf Chromosom 17q21 lokalisiert. Mittels immunhistochemischer Tests (IHC), die eine Proteinüberexpression nachweisen, wird der Her-2/neu-Gewebestatus bestimmt. Das Ergebnis wird anhand des DAKO- Score`s angegeben. Bei negativem (0/1+) oder stark positivem (3+) Reaktionsausfall ist die immunhistochemische Testung ausreichend, bei mittel positivem (2+) Reaktionsausfall sollte zusätzlich eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durchgeführt werden, um die Frage der Genamplifikation zu klären.

Der FISH Test (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) misst im Vergleich zum Hercep-Test nicht die Anzahl der Her2-Rezeptoren auf der Zelloberfläche, sondern die Menge der Her2-Gene in der Zelle. Der FISH-Test ist positiv, wenn mehr als 4 Genkopien pro Genom nachgewiesen werden können (ISH-Faktor >2,2) (Wolff et al. 2013; Carlsson et al. 2006).

Die histologische und zentrale Gradeinteilung wurde durch zwei erfahrene, auf Brustkrebs spezialisierte und voneinander unabhängige Pathologen überprüft.

Die intrinsischen Subtypen wurden wie folgt klassifiziert:

- luminal A-like (HR-positiv und Her2-negativ und Ki-67 <20%)
- luminal B-like (HR-positiv und Ki-67 ≥20% oder Her2-positiv)
- Her2-positiv (HR-negativ und Her2-positiv)
- TN-basal-like (Triple-negativ und EGFR positiv oder CK 5/6 positiv)
- TN-non-basal-like (Triple-negativ und EGFR negativ und CK5/6 negativ)

In diesem Kontext bedeutet TN (triple-negativ) keine Expression von Hormonrezeptoren und auch keine Überexpression von Her2.

2.7 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden von einem unabhängigen Statistiker mit der „IBM SPSS Statistics Software“ durchgeführt. Alle statistischen Berechnungen waren prospektiv per Protokoll geplant.

Das ereignisfreie Überleben als primärer Endpunkt der Studie wurde definiert als Zeitintervall vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Ereignis, d.h. Auftreten eines Rezidivs, Todesfall während bis einschließlich sechs Wochen nach Therapieende, sowie Vorhandensein eines Zweitmalignoms, oder definiert als prospektiv geplanter Observationszeitraum von fünf Jahren, falls die Patientin ereignisfrei bleibt.

Die Berechnung für das ereignisfreie Überleben erfolgte als Funktion des Zeitintervalls (Kaplan-Meier-Schätzung).

Die Studie stützt auf die Hypothese einer Überlegenheit des ereignisfreien Überlebens bei Anwendung von EC-Doc gegenüber der Kontrolle.

Die Studienhypothese H_0 und ihre Alternative H_1 lauten:

- H_0 : EFS (EC-Doc) \leq EFS (CMF oder CEF)
- H_1 : EFS (EC-Doc) $>$ EFS (CMF oder CEF)

Entsprechend dieser Hypothesenformulierung wird der Test des primären Endpunkts einseitig durchgeführt.

Das ereignisfreie Überleben ist charakterisiert als die *hazard ratio* gemäß einem einseitigen Logrank-Test mit einem α -Fehler von 5 %. Die statistischen Analysen wurden so geplant, dass sie fünf Jahre nach dem Einschluss der letzten Patientin durch *intention-to-treat* (ITT) durchgeführt werden sollten.

Bei der berechneten Fallzahl von 2012 Patientinnen wurde eine *Power* von 80 % errechnet, bei der eine ereignisfreie Überlebenszeit von fünf Jahren bei 6 x CMF/CEF von 71,1 %, sowie einer *hazard ratio* für EC-Doc, die einer Verbesserung des 5-Jahres ereignisfreien Überlebens von 5 % entspricht, angenommen wird. Ein formaler Test auf eine etwaige Unterlegenheit der sequentiellen Chemotherapie war nicht geplant und auch nicht sinnvoll, da die zu erwartende höhere Toxizität der Therapie mit EC-Doc nur mit einem

signifikanten Zugewinn an ereignisfreier Überlebenszeit zu rechtfertigen wäre. Trotzdem sind alle im Folgenden angegebenen p-Werte zweizeilig, falls es nicht anders angegeben wurde.

Alle *hazard ratio*'s wurden nach der Cox-Regression mit einem zweiseitigen Confidence Intervall (CI) von 95 % berechnet. Obwohl der statistische Analyseplan eine kombinierte Auswertung vorgesehen hatte, wurden aufgrund der großen Fallzahlen im CEF Arm separate Analysen für CMF und CEF durchgeführt.

Die Signifikanzen zwischen verschiedenen Variablen wurden anhand des exakten Tests nach Fisher berechnet. Zur Unterscheidung der hormonrezeptor-positiven molekularen Subtypen luminal A und B wurde für Ki-67 der Grenzwert von 20 % (Ki-67₂₀; ≥ vs. <) angewendet.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristik der Patientenpopulation

Von April 2000 bis August 2005 wurden 2012 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten aus 165 Zentren in Deutschland für die Studie registriert. Insgesamt konnten Daten von 1950 Patientinnen (97 %) für die Analyse zur Verfügung gestellt werden. Die Verteilung der Patientinnen ist in einem Flussdiagramm in Abbildung 2 dargestellt.

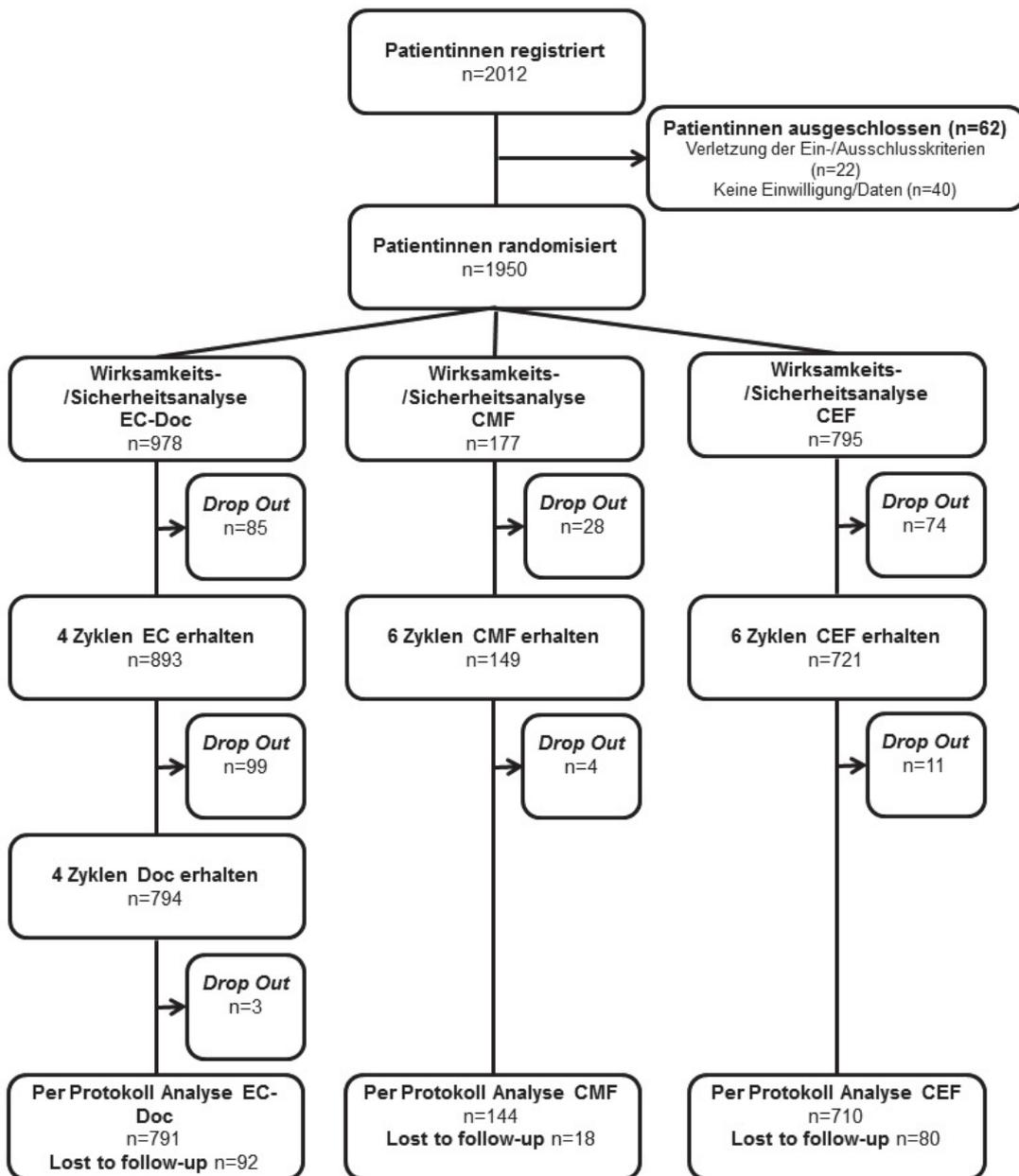


Abb. 2: CONSORT Diagramm – Flussdiagramm der Patientenverteilung in den unterschiedlichen Behandlungsabschnitten der EC-Doc Studie.

Die Hauptgründe für das Ausscheiden aus der Analyse waren eine fehlende Einwilligungserklärung der Patientin (n=40) oder ein Nichterfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien (n=22).

152 Zentren wählten die Therapie mit CEF und 13 Zentren die Therapie mit CMF als Kontrollarm. Die Verteilung auf den experimentellen bzw. den Kontrollarm umfasste 978 Patientinnen für die Therapie mit EC-Doc (Arm A) bzw. 972 Patientinnen für den Kontrollarm (Arm B). Im Kontrollarm haben 795 Patientinnen (81,7 %) CEF und 177 Patientinnen (18,3 %) CMF erhalten. 721 Patientinnen (90,7 %) haben alle sechs Zyklen mit CEF erhalten, 149 Patientinnen (81,4 %) konnten alle sechs Zyklen CMF beenden. Von 978 Patientinnen, die mit EC-Doc behandelt wurden, haben nur 794 Patientinnen (81,2 %) alle vier Zyklen mit EC und alle vier mit Docetaxel erhalten.

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt der Studie wurden 2008 auf dem San Antonio Breast Cancer Meeting von Nitz et al. (2009) vorgestellt.

In Bezug auf die Charakteristik der Patientengruppen in den beiden Studienarmen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. So lag das mediane Lebensalter der Patientinnen im EC-Doc-Arm und im CEF-Arm bei 52 Jahren, im CMF-Arm lag es bei 54 Jahren ($p=0,233$, nicht signifikant). Die mediane Tumorgröße betrug in allen Therapiearmen 2,0 cm ($p=0,557$, nicht signifikant).

Im EC-Doc-Arm waren 44,5 % der Patientinnen prämenopausal während im CMF/CEF-Arm 38,4 % bzw. 46,3 % der Patientinnen zu Therapiebeginn prämenopausal waren ($p=0,274$, nicht signifikant). Nur ein geringer Teil der Patientinnen wies beim Therapieeinschluss ein Alter unter 35 Jahren auf (3,8 %/2,3 %/4,7 % bei EC-Doc/CMF/CEF; $p=0,327$; nicht signifikant).

Zwei Drittel aller Patientinnen konnten unabhängig vom Therapiearm brusterhaltend operiert werden. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen festgestellt werden ($p=0,626$).

In ca. 77-81 % der Fälle wurde bei allen drei Therapien ein hormonrezeptor-positives Mammakarzinom behandelt. Bei etwa 17-21 % konnten keine positiven Hormonrezeptoren nachgewiesen werden (triple-negativ). Dafür konnte bei 15-17 % der Tumor positiv auf eine Überexpression des Her2-Rezeptors getestet werden. Die Verteilung der Patientinnen über die

Therapiearme war ebenfalls nicht signifikant, sowohl in Hinblick auf Ki-67 <20 % als auch ≥ 20 % ($p=0,408$). Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Patientencharakteristika der EC-Doc Studie

	EC-Doc (n=978)	CMF (n=177)	CEF (n=795)	P
Medianes Alter (Jahre)	51,9	53,9	51,5	0,233
Alter <35 (%/n)	3,8/ 37	2,3/ 4	4,7 /37	0,327
Prämenopausal (%)	44,5	38,4	46,3	0,274
Postmenopausal (%)	55,5	61,6	48,5	
Mediane Tumorgroße (cm)	2,0	2,0	2,0	0,557
Brusterhaltung (%)	66,5	66,6	68,3	0,626
G1/2* (%/n)	64,9/ 607	68,5/ 115	63,3/ 489	0,187
G3* (%/n)	35,1/ 329	31,5/ 53	36,7/ 284	
ER und/oder PR positiv* (%/n)	77,4/ 757	81,4/ 144	77,6/ 617	0,514
ER und PR negativ* (%/n)	19,5/ 191	16,9/ 30	20,8/ 165	
Her2-positiv* (%/n)	15,1/ 148	14,7 /26	16,6/ 132	0,677
Ki67** (%/n)				
HR+/Ki67 <20%	64,5/14,7	60,9/28	58,0/102	0,408
HR+/Ki67 \geq20%	35,5/81	39,1/18	42,0/74	

*lokale Pathologie

**zentrale Pathologie

3.2 Zentralpathologie

786 paraffinierte Tumorblöcke von 1950 Patientinnen (40 %) waren für die Auswertung im Zentrallabor verfügbar. In 14 Fällen konnte jedoch kein Tumormaterial nachgewiesen werden, sodass zur Auswertung im Rahmen meiner Dissertation nur 772 Blöcke zum Aufbau der Tumorbank zur Verfügung standen. Die Auswertung der vorhandenen Blöcke ist in Abbildung 3 dargestellt.

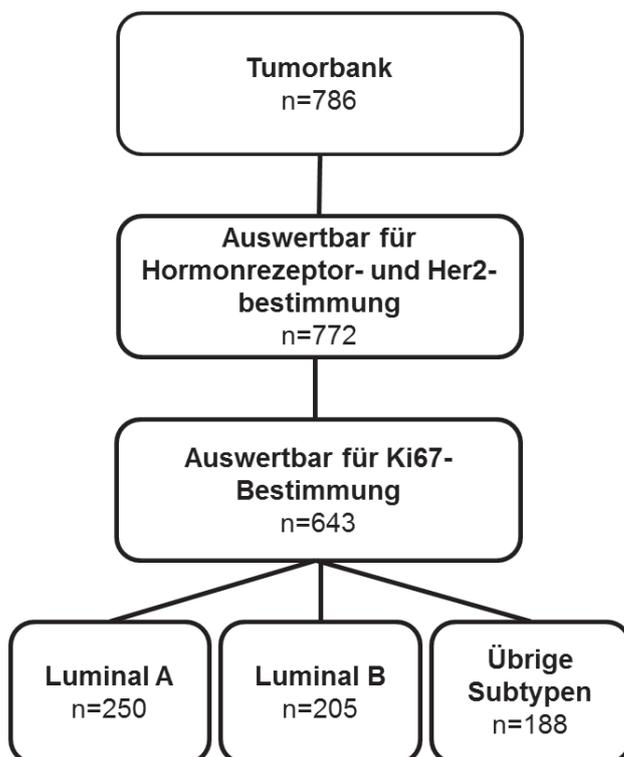


Abb. 3: Flussdiagramm zur Darstellung der Auswertbarkeit der Tumorproben

Im Rahmen der zentralpathologischen Analysen zur Unterscheidung der molekularen Subtypen lagen bei 772 Tumorproben vollständige Informationen zur Auswertung vor. Bei 643 Proben konnte Ki-67 zentralpathologisch überprüft werden und es ergab sich folgende Verteilung in der vorhandenen Patientenpopulation: 250 (39 %) luminal A-Tumore, 205 (32 %) luminal B-Tumore, 76 (12 %) basale Tumore, 41 (6 %) non-basale Tumore und 71 (11 %) Her2-positive Tumore. Zur Diskriminierung zwischen luminal A und luminal B wurde der 20%ige Ki-67-Wert herangezogen (n=455). Bezogen auf die Altersgrenze von 50 Jahren gestaltete sich die

Verteilung bei den Patientinnen <50 vs. ≥ 50 Jahren folgendermaßen: 83/167 (33 % /67 %) luminal A, 99/106 (48 % /52 %) luminal B, 42/34 (55 % /45 %) basal, 21/20 (51 % /49 %) non-basal und 29/42 (40 % /60 %) Her2-positiv.

Die übrige Zusammenfassung der relevanten Faktoren, wie Grading, Tumorgröße und Histologie ist nach molekularen Subtypen aufgeteilt in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Auswertungen der vorhandenen Tumorblöcke (n=643) durch das Zentrallabor

	Total	%	Luminal A	%	Luminal B	%	Basal	%	Non- basal	%	Her2	%
N	643	100	250	39	205	32	76	12	41	6	71	11
Arm												
EC-Doc	317	49	133	53	98	48	39	51	16	40	31	44
CMF/CEF	326	51	117	47	107	52	37	49	25	60	40	56
Alter												
<50	274	40	83	33	99	48	42	55	21	51	29	40
≥50	369	60	167	67	106	52	34	45	20	49	42	60
Tumorgröße												
<2 cm	276	43	113	46	84	41	30	40	20	49	29	41
≥2 cm	359	57	132	54	118	59	46	60	21	51	42	59
Zentrales Grading												
G1/2	240	42	158	64	59	29	2	3	14	35	7	10
G3	397	58	90	36	144	71	73	97	26	65	64	90
Histologie												
Duktal	565	89	222	91	179	90	66	93	34	87	64	93
Lobulär	31	7	17	7	9	5	1	1	3	8	1	1
Andere	25	4	4	2	11	6	4	6	2	5	4	6
Ereignisse												
	111	14	15	6	35	17	22	29	6	15	16	23

3.3 Toxizität

Die Auswertung der Toxizität ist nicht Bestandteil dieser Arbeit und wurde bereits ausführlich von Nitz et al. (2014) publiziert. Die nachfolgenden Daten sollen einen Überblick zur besseren Verträglichkeit der Kontrolle ermöglichen.

Tabelle 3: Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse ab CTCAE (U.S. Department of Health and Human Services 2010) Grad 3 nach Signifikanz

	EC-Doc (n=978)	Kontrolle (n=972)	P
	n (%)	n (%)	
Arthralgie	70 (9,6)	16 (2,1)	<0,001
Infektionen	58 (8,1)	26 (3,5)	<0,001
Mukositis	48 (6,8)	23 (3,1)	<0,001
Neuropathie	28 (3,8)	5 (0,6)	<0,001
Schmerzen	92 (12,9)	32 (4,2)	<0,001
Febrile Neutropenie	38 (3,7)	22 (2,1)	0,024
Leukopenie	502 (70,6)	442 (68,4)	0,025
Diarrhoe	22 (3,0)	10 (1,3)	0,03
Thrombozytopenie	12 (1,73)	21 (2,88)	0,14
Anämie	5 (0,7)	11 (1,5)	0,15
Erbrechen	46 (6,1)	59 (7,7)	0,27
Kardiale Funktion	3 (0,4)	3 (0,4)	0,96

3.4 Wirksamkeit

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 59 Monaten wurden 232 Ereignisse festgestellt (101 EC-Doc, 131 CMF/CEF). Die Verteilung der Ereignisse ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ereignisse pro Therapiearm

	EC-Doc (n=978)		Kontrolle (n=972)		CMF (n=177)		CEF (n=795)	
	N	%	N	%	n	%	N	%
Anzahl Ereignisse	101	10,3	131	13,5	34	19,2	97	12,2
Rezidive	78	7,9	117	11,9	31	17,5	86	10,7
• lokal, regional oder beides	11	1,1	25	2,6	7	4,0	18	2,3
• Distant (mit oder ohne lokale regionale)	67	6,7	92	9,4	24	13,6	68	8,4
Zweitneoplasie	23	2,4	14	1,4	3	1,7	11	1,4
• Kontralaterales MaCa	12	1,2	8	0,8	1	0,6	7	0,9
• Andere*	11	1,1	6	0,6	2	1,1	4	0,5
Tod ohne Anzeichen von Krebs	4	0,4	4	0,4	0		4	0,5

*Leukämie: 2 EC-Doc, 0 CMF, 0 CEF

Anhand des prospektiv geplanten einseitigen Logrank-Tests (zweiseitig $p=0,026$) konnte die Überlegenheit von EC-Doc gegenüber dem Kontrollarm gemäß *intention-to-treat* in Bezug auf den primären Endpunkt, also die ereignisfreie Überlebenszeit, nachgewiesen werden ($p=0,013$). Die Ergebnisse des ereignisfreien Überlebens sind in Abbildung 4 dargestellt.

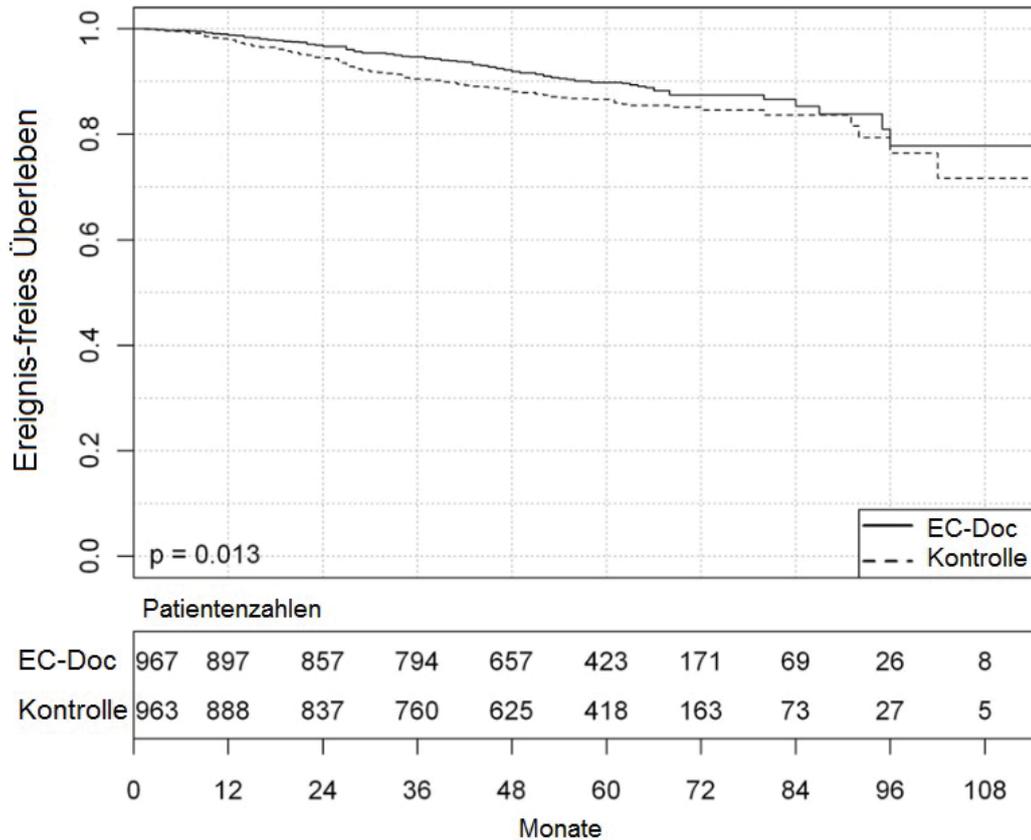


Abb. 4: Kaplan-Meier Kurven des ereignisfreien Überlebens im Vergleich von EC-Doc und Kontrolle

Die ereignisfreien Raten nach fünf Jahren bei EC-Doc bzw. der Kontrolle betragen 89,8 % bzw. 86,6 %.

Die *hazard ratio* nach dem Cox-Regressionsmodell betrug $HR=0,74$ (95 % CI 0,57-0,97) beim Vergleich von EC-Doc versus Kontrolle.

Unter Berücksichtigung der weiteren Faktoren, wie Alter der Patientin (≥ 50 Jahre vs. < 50 Jahre), Lymphknotenstatus (N2/3 vs. N1), Tumorgöße (≥ 2 cm vs. < 2 cm) und Hormonrezeptorstatus, konnte ein signifikant besseres ($p=0,04$) rezidivfreies Überleben im EC-Doc-Arm festgestellt werden ($HR=0,71$, CI 95 % 0,53-0,96; $p=0,04$).

Die Rate des Gesamtüberlebens nach fünf Jahren lag bei der Behandlung mit EC-Doc bei 94,5 % und 92,2 % im Kontrollarm. Der Vorteil beim Gesamtüberleben zwischen EC-Doc und Kontrolle ist mit $p=0,023$ signifikant und weist eine *hazard ratio* von $HR=0,70$ auf (95 % CI 0,49-0,99; zweiseitig $p=0,046$).

Die Kaplan-Meier Kurven für den Vergleich des Gesamtüberlebens sind in Abbildung 5 dargestellt.

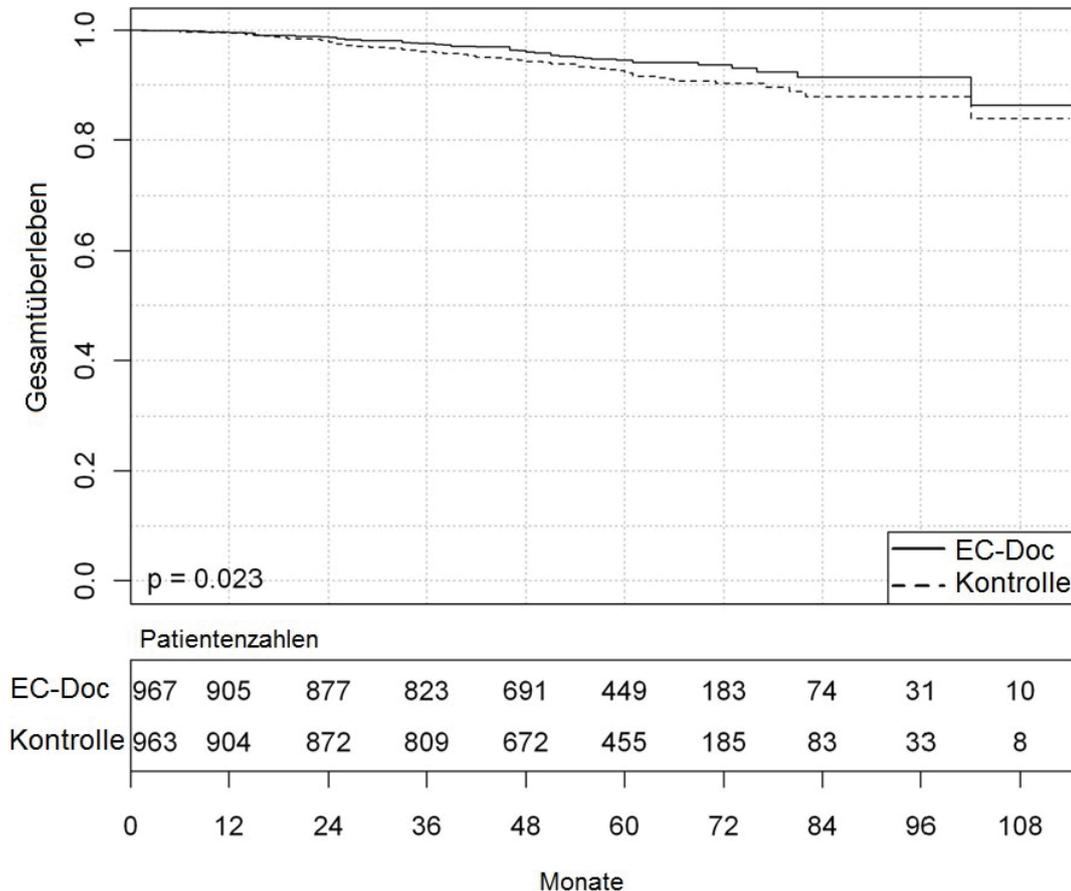


Abb. 5: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens im Vergleich von EC-Doc und Kontrolle

Von 122 Todesfällen, die aufgetreten sind, ereigneten sich 50 im EC-Doc-Arm und 72 im Kontrollarm.

Das brustkrebsspezifische 5-Jahres Überleben lag bei 95,4 % vs. 92,8 % bei EC-Doc vs. Kontrolle und war mit $p=0,02$ signifikant.

3.5 Lebensqualität

Die Fragebögen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-30) wurden von insgesamt 1343 Patientinnen (69%) ausgefüllt und waren zur Auswertung verfügbar.

Die Ausgangswerte der Lebensqualität waren mit einem mittleren Wert von 62 von 100 Punkten auf der *Global Health* Skala identisch.

Unmittelbar nach Beendigung der Behandlung nahm der Durchschnittswert um 16,6 Punkte auf dann durchschnittliche 45,4 von 100 Punkten ab. Im Vergleich dazu sank der Wert im Kontrollarm nur um 8,5 Punkte auf 53,5 von 100 Punkten. Eine höhere Lebensqualität bleibt mit $p < 0,0001$ (T-Test) im Kontrollarm unter Therapie signifikant besser erhalten.

Der Durchschnittswert stieg bei einer erneuten Befragung nach einem Jahr nach Therapieende in beiden Armen signifikant wieder an: EC-Doc (67,4, $p < 0,001$), Kontrolle (70,1, $p < 0,001$). Der Vorteil der Kontrolle gegenüber EC-Doc blieb damit bestehen ($p = 0,02$).

3.6 Auswertung von Ki-67

Mithilfe des Markers Ki-67 konnten, bei einem Grenzwert von 20 % (Ki-67₂₀) zur Diskriminierung zwischen niedrig-proliferativen hormonrezeptor-positiven Tumoren (luminal A) und hoch-proliferativen hormonrezeptor-positiven Tumoren (luminal B), 55 % (n=250 von 455) der Tumore als luminal A und 45 % (n=205) als luminal B klassifiziert werden. Betrachtet man die Ergebnisse der univariaten Analyse, so ist das Behandlungsergebnis zwischen EC-Doc und CEF in etwa vergleichbar zwischen hormonrezeptor-positiven (*hazard ratio* HR=0,62, 95 % CI 0,37-1,5, $p = 0,07$) und hormonrezeptor-negativen Tumoren (*hazard ratio* HR=0,64, 95 % CI 0,34-1,20, $p = 0,17$).

In der Subgruppe der luminal B-Tumore wurde ein ereignisfreies Überleben von 89 % vs. 74 % bei einer *hazard ratio* von HR=0,38 (95 % CI 0,18-0,82) zugunsten von EC-Doc vs. CEF festgestellt. In der Subgruppe der luminal A-Tumore ergab das ereignisfreie Überleben 92 % vs. 93,5 % (EC-Doc vs. FEC; *hazard ratio* HR=1,30; 95 % CI 0,5-3,56).

Diese Zusammenhänge hatten ebenfalls in der multivariaten Analyse des ereignisfreien Überlebens bestand.

Bei Betrachtung der hormonrezeptor-positiven Karzinome unter Hinzunahme des Alters, der Tumorgroße, des Lymphknotenbefalls, des luminal B Subtypen und der angewandten Therapie, ergab sich ein Cox-Regressionsmodell, dass nur luminal B Tumore (*hazard ratio* HR=4,56, 95 %

CI 2,41-8,64, $p < 0,001$) und deren Interaktion mit der Therapie (*hazard ratio* HR=0,379, 95 % CI 0,181-0,794, $p=0,01$) beinhaltet.

4. Diskussion und Schlussfolgerung

Taxanstudien der ersten Generation – Stellenwert der EC-Doc Studie

Durch Chemotherapieregime der ersten und zweiten Generation konnten in den letzten Jahrzehnten die Heilungsraten bei Mammakarzinom deutlich verbessert werden. Die Entwicklung schritt dabei von CMF (erste Generation) über anthacyclin-basierte (zweite Generation) bis zu dem heutigen Standard mit einer Kombinationstherapie aus Taxanen und Anthracyclinen (dritte Generation) fort. Seit den 1990er-Jahren wird bei Regimen der dritten Generation die Hinzunahme der Taxane zu einem anthracyclin-basierten Regime untersucht (De Laurentiis et al. 2008). Die EC-Doc Studie hat dazu neben anderen Studien, wie z.B. NSABP B28 (Mamounas et al. 2005), CALGB 9344 (Henderson et al. 2003), PACS-01 (Roché et al. 2006), BCIRG 001 (Mackey et al. 2013), GEICAM 9906 (Martin et al. 2008) und TACT (Ellis et al. 2009) einen wichtigen Beitrag geleistet. Betrachtet man die historische Entwicklung, so wurden die ersten Studien aufgrund der erwarteten gesteigerten Toxizität gegenüber den existierenden Standards zunächst bei Patientinnen mit hohem Risikoprofil, definiert durch einen positiven Nodalstatus, durchgeführt. Bereits 1998 wurden Ergebnisse aus der CALGB 9344 Studie und der NSABP B28 Studie präsentiert (Henderson et al. 2003; Mamounas et al. 2005). Beide Studien vergleichen vier Zyklen AC, den damaligen amerikanischen Standard versus vier Zyklen AC gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel im Dreiwochenintervall. Die Ergebnisse der CALGB 9344 Studie nach fünfjähriger Nachbeobachtungszeit zeigten, dass die sequenzielle Hinzunahme von Paclitaxel zu Doxorubicin und Cyclophosphamid (AC) ein verbessertes Gesamt-, und krankheitsfreies Überleben bei Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom zeigte (Henderson et al. 2003). Durch die Addition von Paclitaxel konnte eine Risikoreduktion für ein Rezidiv von 17 % ($p = 0,0011$) bzw. 18 % ($p = 0,0064$) für die Mortalität erzielt werden. Im Vergleich zwischen AC vs. AC + Paclitaxel war das 5-Jahres-krankheitsfreie-Überleben 65 % vs. 70 % und das Gesamtüberleben 77 % vs. 80 % (Henderson et al. 2003). Die NSABP B28 Studie erzielte ähnliche Ergebnisse, sodass in beiden Studien eine Überlegenheit der taxan-haltigen Regime nachgewiesen werden konnte

(Henderson et al. 2003; Mamounas et al. 2005). Beide Studiendesigns prüfen die Addition von Taxanen sowie die unterschiedlichen Therapiedauern, sprich 12 versus 24 Wochen (4xAC vs. 4xAC→4x Paclitaxel) (Henderson et al. 2003; Mamounas et al. 2005).

Die PACS 01 Studie prüft ebenfalls bei nodal-positiven Patientinnen mit dem damaligen französischen und auch weitverbreiteten europäischen Standard 6xFEC versus 3xFEC → 3xDocetaxel dreiwöchentlich ein gleich langes Regime, wo das anthrazyklin-haltige Kombinationsregime durch das Taxan ersetzt wird. Auch diese Studie zeigte ein signifikant besseres 5-Jahres-krankheitsfreies-Überleben von 73,4 % vs. 78,4 % (6x FEC vs. 3x FEC->3x Docetaxel) sowie ein verbessertes Gesamtüberleben von 86,7 % vs. 90,7 % der taxan-haltigen Therapie (Roché et al. 2006).

BCIRG 001 Studie gehört ebenfalls zu den Taxanstudien der ersten Generation, die 6 Zyklen FAC mit 6 Zyklen TAC bei Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom vergleichen. Hier liegen inzwischen auch die 10-Jahres-Ergebnisse vor. In diesen Ergebnissen sind das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben mit 6x TAC vs. 6x FAC signifikant besser (62 % vs. 55 %; 76 % vs. 69 %) (Mackey et al. 2013).

Martin et al. (2008) präsentierten Daten der GEICAM 9906 Studie, in der 6x FEC vs. 4x FEC gefolgt von 8x Paclitaxel wöchentlich auch in der nodal-positiven Situation verglichen wurde. Hier wurde ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben von 72,1% vs. 78,5% zugunsten 4x FEC->8x Paclitaxel wöchentlich beobachtet. Letztlich sind jedoch nicht alle Taxanstudien positiv. Beispielsweise wurde in der großen englischen TACT Studie (n=4162), in der nodal-positiven oder Hochrisiko-nodal-negativen Situation konnte kein signifikanter Unterschied zwischen 4xFEC-> 4x Docetaxel (experimenteller Arm) versus 8xFEC oder 4xE -> 4xCMF (Kontrollarm) gefunden werden (5-Jahres-krankheitsfreies-Überleben von jeweils 75,6 % vs. 74,3 %) (Ellis et al. 2009).

Die Ergebnisse dieser Studien

Die EC-Doc Studie ist in diesem Zusammenhang ebenfalls eine der Taxanstudien der ersten Generation, deren Ergebnisse in die Metaanalyse der „Early Breast Cancer Trialist Group“ eingegangen sind. Die Besonderheit ist, dass einzig Patientinnen mit einem intermediären Risiko, definiert durch den eingeschränkten Lymphknotenbefall (pN1), eingeschlossen wurden. Weitere prognostische Faktoren wie Lebensalter bei der Diagnose, Hormonrezeptorstatus, Her2-Status und Grading, waren in beiden Studienarmen gleich verteilt.

Die Ergebnisse der EC-Doc Studie bestätigen die Überlegenheit von EC-Doc im Vergleich zu CMF/CEF bei Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten im Hinblick auf die ereignisfreie Überlebenszeit und das Gesamtüberleben (89,8 % vs. 86,6 % bzw. 94,5 % vs. 92,2 %).

Ähnlich wie die amerikanischen Erstgenerationsstudien muss sich das Design der EC-Doc Studie die Kritik gefallen lassen, dass gegebenenfalls das taxan-haltige Regime gegen einen schwachen Komparator verglichen wurde, da die Effektivität von CMF der von 4 x AC laut Metaanalyse gleichzusetzen ist (EBCTCG 1998). Zum Zeitpunkt des Studienbeginns galt die Behandlung mit CMF jedoch noch als akzeptabler Behandlungsstandard laut dem St. Gallen Konsensus und wurde daher als mögliche Kontrolltherapie gewählt. Alternativ wurde FE100C den Zentren angeboten. FE100C erlaubt eine effektive Dosisintensität von Epirubicin. Die anthracyclin-basierten Regime der zweiten Generation bestehen üblicherweise aus sechs Zyklen antrazyklin-haltiger Kombination, weisen höhere Dosisintensitäten bezüglich des Anthrazyklins auf als das ursprüngliche AC und sind dem CMF gegenüber überlegen (EBCTCG 2005). Die Studienzentren hatten zu Beginn der Studie alternativ die Möglichkeit für eines der Standardregime sich zu entscheiden. Während des Studienverlaufs musste das einmal gewählte Standardregime im Studienzentrum beibehalten werden. Einige Zentren entschieden sich für FEC als Standard. Die Schwäche von CMF als Kontrollarm wurde durch die deutlich geringere Patientenzahl, die im Vergleich zu CEF (91 %) mit CMF behandelt wurden, relativiert. In Hinblick auf FEC als Kontrollarm zeigen die Ergebnisse von

Levine et al. (2005) ein signifikant besseres Überleben bei der Anwendung von kanadischem FEC gegenüber CMF und werfen daher die Frage auf, ob die Überlegenheit von EC-Doc gegenüber der Kontrolle eventuell auf den schwachen Vergleichsarm mit CMF zurückzuführen ist. Tatsächlich war das im Einzelnen betrachtete 5-Jahres-ereignisfreie-Überleben im CMF-Arm schlechter als im CEF-Arm, wenn auch nicht signifikant. Aus diesem Grund wurde die Analyse entgegen der ursprünglichen Planung einzeln für CMF und CEF durchgeführt.

Da nur etwa 9 % aller Patientinnen im Rahmen der EC-Doc Studie mit CMF behandelt wurden und weil die Auswertung eine Überlegenheit für EC-Doc ergeben hat, wird sich die Diskussion hauptsächlich mit der CEF-Subgruppe befassen. Wird allein der FEC-Arm gegen das taxan-haltige Regime getestet, so ergeben sich vergleichbare Überlebensvorteile.

Auch in Hinblick auf den Vergleich von EC-Doc mit CEF ist die Frage nach der Stärke des Vergleichsarms gerechtfertigt. CEF war zum Zeitpunkt des Studienbeginns das am häufigsten eingesetzte anthracyclin-haltige Chemotherapieregime in Deutschland, da es gut dokumentierte Überlebensdaten sowie geringere Kardiotoxizität und niedrigere Leukämieraten als das kanadische FE120C aufwies (Bonnetterre et al. 2005). Dies schien insbesondere angesichts der Studienpopulation mit intermediärem Risiko ein akzeptables Risikoprofil zu sein. Die Annahme, dass CEF ebenfalls als schwache Kontrolle zu betrachten ist, kann anhand der Daten aus der TACT Studie und der ADEBAR Studie widerlegt werden (Ellis et al. 2009; Janni et al. 2010).

Die TACT Studie untersucht 4162 Patientinnen mit frühem Brustkrebs. Hier wurde nach 62 Monaten der medianen Nachbeobachtungszeit kein Unterschied in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben oder Gesamtüberleben zwischen 8 Zyklen FEC oder 4 Zyklen E, gefolgt von 4 Zyklen CMF, verglichen mit 4 Zyklen FEC gefolgt von 4 Zyklen Doc, gefunden werden (Ellis et al. 2009).

Im Rahmen der deutschen ADEBAR Studie (6 Zyklen FE120C vs. 4 Zyklen EC gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel) konnte auch kein Effektivitätsunterschied zwischen 6 Zyklen des kanadischen FE120C mit der höheren

Anthrazyklindosis und 4 Zyklen EC-Doc bei Patientinnen mit über 4 befallenen Lymphknoten gefunden werden. EC-Doc stellt eine gute Alternative zum dosisintensiven FEC dar (Janni et al. 2010).

Erste Ergebnisse aus der kanadischen MA-21 Studie hingegen bestätigen die Ergebnisse der EC-Doc Studie und damit eine vergleichbare Wirksamkeit von EC-Doc gegenüber dosisintensiven CEF (Burnell et al. 2010). Es ist zu beachten, dass die in diesen Studien erwähnten Regime nicht komplett identisch waren, da zum Teil FE120C vs. E120C (q2w), gefolgt von Paclitaxel (q3w) (Burnell et al. 2010), 8 x FE60C vs. 4 x FE60C, gefolgt von 4 x Docetaxel (Ellis et al. 2009) oder 6 x FE120C vs. 4 x EC gefolgt von 4 x Docetaxel (Janni et al. 2010) verglichen wurden.

Das Toxizitätsprofil von EC-Doc kann als ein geeignetes weiteres Kriterium für die Wahl eines adjuvanten Chemotherapieregimes angesehen werden. Im Vergleich zwischen EC-Doc vs. CMF vs. CEF kam es häufiger zu Therapieabbrüchen (18,8 % vs. 15,8 % vs. 9,3 %) und Dosisreduktionen (10,6 % vs. 3 %, EC-Doc vs. Kontrolle).

Betrachtet man die Auswertung der Lebensqualität, so ist festzustellen, dass auch nach einem Jahr nach der Behandlung die Lebensqualitätsparameter negativ durch den Einsatz von EC-Doc beeinflusst bleiben. Darüber hinaus muss auch eine höhere Rate der durch die Chemotherapie induzierten Amenorrhö in Kauf genommen werden, die vermutlich aufgrund der längeren Therapiedauer (24 Wochen EC-Doc vs. 18 Wochen CEF) zustande kommt.

Im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil von EC-Doc konnten in der EC-Doc Studie keine Abweichungen von den in der Literatur berichteten Raten festgestellt werden (Park et al. 2013; Nitz et al. 2014). Zusammenfassend kann geschlossen werden, dass mit der EC-Doc Studie einer der möglichen taxan-haltigen Standards definiert wurde.

Taxan-haltige Standardregime – Stellenwert von EC-Doc

Zum Vergleich zu anderen aktuellen taxan-haltigen Standards existieren mehrere weitere Untersuchungen. Sparano et al. (2008) untersuchten 4x AC -> 4x Docetaxel im Dreiwochenintervall versus 4x AC → 4x Paclitaxel im Dreiwochenintervall versus 4x AC → 12 Zyklen Paclitaxel wöchentlich. Hier

zeigten die Ergebnisse, dass die dreiwöchentliche Paclitaxelgabe den anderen Studienarmen unterlegen ist. Eine kürzlich publizierte Subgruppenanalyse zeigte, dass der Vorteil für die wöchentliche Applikation von Paclitaxel insbesondere durch die Effekte in der Gruppe der triple-negativen Mammakarzinome bedingt war (Martin et al. 2015).

Die BCIRG 005 Studie vergleicht TAC versus AC-Doc in prospektiv randomisierter Form bei Patientinnen mit Her2-negativem, nodal-positivem frühen Mammakarzinom. Bei einem 5-Jahres-ereignisfreien-Überleben von respektiven 79 % zeigt sich im direkten Vergleich kein Effektivitätsunterschied (Eiermann et al. 2011). Auch die Subgruppenanalysen identifizieren keine Patientinnen, die besonders von der einen oder anderen Applikationsform profitiert hätten. TAC und AC-Doc waren beide gut durchführbar. Die Hämatotoxizität, insbesondere die Leuko-, und Thrombopenie, waren trotz primärer Wachstumsfaktorprophylaxe im TAC-Arm höher resultierend in einer febrilen Neutropenierate von 17.9 %. Auf der anderen Seite wurden unter AC-Doc signifikant mehr periphere Polyneuropathien, Nagelveränderungen und Myalgien gesehen, was bei der Auswahl eines Regimes mit bedacht werden sollte (Eiermann et al. 2011). Die Frage, ob sequenzieller oder konkomanter Taxangebrauch überlegen ist, wurde auch in anderen Studien untersucht. Die NSABP B30 Studie zeigte, dass 8 Zyklen wie 4 x AC -> 4 x Docetaxel besser als 4 x TAC/TA sind, wobei hier die unterschiedliche Therapiedauer eine andere Fragestellung war (Swain et al. 2009). Bei gleicher Therapiedauer zeigt die BIG-2-98 Studie einen Trend zugunsten der sequenziellen Regime. Auch die Metaanalyse ist hier nicht konklusiv, sodass in der Praxis beide Optionen bestehen (Sonnenblick et al. 2015). Eine weitere Alternative stellen die dosisdichten/dosisintensiven Regime dar, die in Deutschland insbesondere in Hochrisikokonstellationen angeboten werden. Die CALGB 9741 Studie vergleicht 4 x AC → 4 x Paclitaxel im Zwei-, bzw. Dreiwochenintervall. Die CALGB 9741 Studie konnte wiederum eine Überlegenheit von zwei-, vs. dreiwöchigem Intervall bei AC, gefolgt von Paclitaxel nachweisen d.h. die dosisdichte Verabreichung verbessert das klinische Ergebnis (Citron et al. 2003).

In der NSABP B38 Studie konnte wiederum eine Gleichwertigkeit des dosisdichten AC-Paclitaxel Regime im Vergleich zu 6 x Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) festgestellt werden (Swain et al. 2013).

Beim ETC-Regime, welches in Deutschland entwickelt wurde, erhielten Patientinnen mit mehr als 4 befallenen Lymphknoten dreiwöchentlich 4x EC gefolgt von 4x Paclitaxel (EC->T; Standardarm) vs. im Zweiwochenintervall 3 Zyklen Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid (ETC; experimenteller Arm). Die dosisdichte und dosisintensive Therapie verlängerte das rezidivfreie Überleben signifikant (HR 0,74; 95 % KI 0,63 bis 0,87) und unabhängig vom Nodalstatus oder vom Rezeptorstatus. Die zehnjährige Gesamtüberlebensrate im experimentellen Arm (ETC) ist mit 69 % signifikant besser als mit 59 % im Standardarm (ET->C) (HR 0,72; 95 % KI 0,60 bis 0,87). Der Kritikpunkt an dieser Studie ist, dass die Paclitaxelgabe im Standardarm dreiwöchentlich und nicht wöchentlich wie üblich erfolgt ist. Es ist davon auszugehen, dass der Standardarm bei wöchentlicher Paclitaxelgabe an Effektivität gewonnen hätte (Moebus et al. 2012). Obwohl die 10-Jahres-Überlebensdaten der E1199/Intergroup Studie nur eine Überlegenheit der wöchentlichen Paclitaxelgabe bei triple-negativen Patientinnen zeigen, wird weiterhin die wöchentliche Paclitaxelgabe nach 4 Zyklen dosisintensiver Therapie mit ETC insbesondere bei Hochrisikopatientinnen mit mehr als 4 befallenen Lymphknoten empfohlen (Sparano et al. 2015; Moebus et al. 2016).

Zuletzt wurden insbesondere für Fälle, in denen man sich vor anthrazyklinbedingter Kardiotoxizität fürchtet, Regime wie 4x TC nach Jones et al. (2006) entwickelt. Hierbei wurden 4x TC vs. 4x AC im 3-Wochen-Intervall bei nodal-negativen und nodal-positiven Patientinnen miteinander verglichen. Nach 60 Monaten zeigte sich sowohl im ereignisfreien Überleben als auch im Gesamtüberleben eine Überlegenheit von TC gegenüber AC (86 % vs. 80 % und 90 % vs. 87 %). TC war gegenüber AC weniger kardiotoxisch (Jones et al. 2006). Nach einem 7-jährigen Nachbeobachtungszeitraum der gleichen Studie zeigte sich ebenfalls eine Überlegenheit von TC gegenüber AC sowohl im ereignisfreien Überleben als

auch im Gesamtüberleben (81 % vs. 75 % und 87 % vs. 82 %) (Jones et al. 2009).

Übertherapie mit Chemotherapie - retrospektive Analysen aus der EC-Doc Studie

Ein wesentliches Charakteristikum der EC- Doc Studie ist das einzigartige Kollektiv. Zum Zeitpunkt der Planung der Studie und auch heute ist die Indikation zur Chemotherapie in der Gruppe der nodal-positiven Patientinnen schwer zu stellen. Überbehandlung insbesondere z.B. bei hormonsensiblen Tumoren stellt ein häufiges Phänomen dar.

Mit einem absoluten 5-Jahres-ereignisfreien-Überlebensvorteil von 2.5 % hat die Studie eine substantielle Risikoreduktion von 29 % für das Taxanregime im Vergleich zu FEC gezeigt. Die retrospektiven Subgruppenanalysen zeigen ähnliche Vorteile in allen untersuchten prognostischen Subgruppen unabhängig von Hormonrezeptorstatus, Alter, Grading etc.

Diese Unabhängigkeit von den klassischen prognostischen Faktoren wird auch für andere Nodalstadien in der Metaanalyse berichtet, in der 44.000 Patientinnen mit Mammakarzinom aus prospektiv randomisierten Studien eine signifikante Überlegenheit der taxan-basierten Regime gegenüber der taxan-freien, anthracyclin-haltigen Regime aufwiesen (EBCTCG 2012). Der Nodalstatus ist ebenfalls kein Prädiktor für den Taxaneffekt.

In den in der Metaanalyse untersuchten Studien (EBCTCG 1998) wurden die konventionellen Risikofaktoren (vor allem der Nodalstatus) zur Stratifizierung verwendet, da sie in der Regel durchgeführt wurden bevor die molekulare Klassifikation nach Perou et al. (2000) das Verständnis vom frühen Mammakarzinom verändert hat.

Seither hat die Molekularbiologie interessante retrospektive Analysen möglich gemacht. So zeigen die Daten neuer Studien (Slamon et al. 2007) mit taxan-haltigen Regime, sowie eine Metaanalyse (Gennari et al. 2008) die Regime erster und zweiter Generationen untersuchte, dass der Hauptvorteil der Anthracycline auf Tumore mit Her-2/neu-Überexpression beschränkt ist. Die hauptsächlich durch Anthrazykline bedingte Kardiotoxizität, die beim immer weiter verbesserten Überleben und damit vor allem in Form von

Langzeittoxizität eine wichtige Rolle spielt, ist somit ein wichtiges Kriterium bei der Selektion einer möglichen Behandlung. Diese ist aufgrund der 10-Jahres-Daten der BCIRG 001 Studie, die TAC versus FAC vergleicht, gut dokumentiert (Mackey et al. 2013).

Gerade wegen der höheren Toxizität von EC-Doc bei gleichzeitig besserer Wirksamkeit ist es wichtig, dass der Patientenselektion eine größere Bedeutung beigemessen wird, um tatsächlich diejenigen Patientinnen ausfindig zu machen, die von der gewählten Therapie profitieren.

Seit der Durchführung der EC-Doc Studie, hat sich das Verständnis für das Mammakarzinom durch die molekulare Klassifikation verändert und die Bedeutung der prognostischen und zum Teil prädiktiven Risikoklassifikation anhand der Tumorbilogie hat erheblich zugenommen. Obwohl die 5-Jahres-Daten des Gesamtüberlebens mit 94,5 % und 92,8 % für EC-Doc und CEF sehr gut sind, weist das heutige tumorbiologische Verständnis auf eine grundsätzliche Überbehandlung mit Chemotherapie hin, und es stellt sich die Frage, ob Patientinnen in dieser Behandlungssituation eventuell einer Überbehandlung durch die Taxantherapie ausgesetzt sind.

Die Unterteilung der Tumore in die verschiedenen molekularen Subgruppen, also luminal-like, Her-2/neu-überexprimiert oder basal-like Karzinome, konnte von Perou et al. (2000) durch Genexpressionsanalysen ermöglicht werden.

Die Gruppe der klinisch aufgrund der Expression der Hormonrezeptoren als hormonsensibel eingestuft Tumore findet sich überwiegend in den luminalen Subtypen wieder. Hierhin gruppieren sowohl die luminal A-, als auch die luminal B-Tumore. Die luminal A-Tumore haben ein geringeres Rezidivrisiko und sind gekennzeichnet durch eine hohe endokrine Sensitivität und eine geringe Proliferation nach der molekularen Klassifikation von Perou et al. (2000). Die luminal B-Tumore hingegen sind prognostisch ungünstig, haben deutlich höhere Proliferationsaktivität und sind endokrin sensibel.

Eine Überbehandlung mit Chemotherapie bzw. geringere Wirksamkeit der Chemotherapie aufgrund der niedrigen Proliferation ist daher am ehesten in der Gruppe der luminal A-Tumore zu vermuten. Zum Zeitpunkt der Durchführung der EC-Doc Studie war die molekulare Klassifikation nur in

wenigen Laboren durchführbar. Somit versuchte man zunächst immunhistochemisch die molekularen Subtypen zu verstehen.

Die molekularen Subtypen luminal A und B können in der Praxis bei hormonrezeptor-positiven bzw. Her2/neu-negativen Tumoren anhand von immunhistochemischer Färbung durch Ki-67 an paraffinierten Tumorblöcken identifiziert werden. Eine Korrelationsanalyse von Ki-67 mit der genomischen PAM-50 Gensignatur hat einen idealen Grenzwert von 13,25 % mit einer moderaten Sensitivität von nur 78 % ergeben (Cheang et al. 2009).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie hat bei Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden, einen höheren prognostischen Wert der PAM-50 Gensignatur ermittelt, als mit der bloßen immunhistochemischen Bestimmung von Ki-67 möglich ist (Parker et al. 2009). Die PAM-50 Gensignatur erhöht signifikant die prognostische Aussagekraft der intrinsischen Subtypen und ist prognostisch für das Überleben von Patientinnen mit luminal B-Tumoren (Parker et al. 2009). Dieses Ergebnis unterstützt die Vermutung, dass Ki-67 alleine zur Diskriminierung der luminalen Subtypen nur als Surrogatparameter dienen kann (Nielsen et al. 2011).

Viale et al. (2008) haben retrospektiv die Daten aus zwei randomisierten Studien zum Einsatz der chemoendokrinen vs. endokrinen Therapie allein untersucht. Hier konnten bei 1521 Patientinnen mit hormonempfindlicher Erkrankung nur der prognostische und nicht der prädiktive Effekt der chemoendokrinen Therapie vs. alleinige endokrine Therapie gezeigt werden. In der neoadjuvanten Situation scheint Ki-67 einen hohen prädiktiven Effekt in Bezug auf die Effektivität der neoadjuvanten Chemotherapie gemessen an der Rate der pathologischen Komplettremission zu haben. Übereinstimmend mit anderen Studien (PACS01, BCIRG 001) scheint auch der prädiktive Effekt von Ki-67 für die Effektivität der taxan-, und anthrazyklin-haltigen Chemotherapie vs. alleinige anthrazyklin-haltige Therapie sich abzuzeichnen (Roché et al. 2006; Mackey et al. 2013; Penault-Llorca et al. 2009; Hugh et al. 2009).

Diese Daten deuten außerdem darauf hin, dass Ki-67 im Allgemeinen nicht prädiktiv für den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie ist (Penault-Llorca

et al. 2009; Hugh et al. 2009). Aus neoadjuvanten Studien gibt es jedoch Hinweise darauf, dass eine Prädiktion mittels Ki-67 im Zusammenhang mit dem Einsatz von Taxanen in der Adjuvanz möglich ist (Huober et al. 2011).

Ausblicke

Anhand von Gensignaturen wie z.B. Mammaprint® und Oncotype DX®, können etwa 20-50 % der Patientinnen mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten mit geringerem Rezidivrisiko identifiziert werden (Mook et al. 2009; Albain et al. 2010).

Prospektive Studien wie MINDACT und RxPONDER untersuchen derzeit diese Gensignaturen im Hinblick auf eine mögliche Ersparnis der Chemotherapie in Zusammenhang auch mit nodal-positivem Mammakarzinom (N1).

In der ersten retrospektiven Validierungsstudie zum Mammaprint® von van de Vijver et al. im Jahr 2002 konnte gezeigt werden, dass die 70-Gensignatur prognostische Informationen bei nodal-positiven Patienten liefert. Um diese Ergebnisse weiter zu untermauern, hat das TRANSBIG Konsortium eine weitere Validierungsstudie bei Patienten mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten durchgeführt, bei der nach fünf Jahren Nachbeobachtung ein Gesamtüberleben von 98 % in der genomischen Niedrigrisikogruppe bzw. 88 % in der genomischen Hochrisikogruppe nachgewiesen werden konnte (Mook et al. 2009).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die 70-Gensignatur ein guter prognostischer Marker bei Patienten mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten ist und durch die Gensignaturen zusätzliche prognostische Informationen über die pathologischen Parameter hinaus gewonnen werden können.

Die modernen Genexpressionsanalysemethoden weisen darauf hin, dass die Betrachtung der unterschiedlichen genetischen Pfade, die ggf. die Ursache für metastatische Prozesse sind, eine bessere Prognoseabschätzung erlaubt, als die klassischen pathologischen Parameter. Die ersten Ergebnisse zur 21-Gensignatur Oncotype DX® an einem nodal-positiven Kollektiv aus der E2197 Validierungsstudie sind vielversprechend (Solin et al. 2012). In der Subgruppe mit 0 bis 1 befallenen Lymphknoten und

niedrigem Recurrence Score traten innerhalb der ersten fünf Nachbeobachtungsjahre bei 3,3 % der Patienten Rezidive auf, während in der Subgruppe mit 2 bis 3 positiven Lymphknoten 7,9 % der Patienten ein Rezidiv erlitten.

In der SWOG 8814 Studie von Albain et al. im Jahr 2010 mit hormonrezeptor-, und nodal-positiven Tumoren, die mit Tamoxifen oder Tamoxifen plus CAF behandelt wurden, konnte die große prognostische Aussagekraft der 21-Gensignatur in der N1-Situation bestätigt werden. Die Behandlung mit zusätzlichem CAF brachte ausschließlich bei Patientinnen mit einem Recurrence Score von 18-31 (10-Jahres-krankheitsfreies Überleben bei CAF-Tam vs. Tam: 63 % vs. 49 %), bzw. >31 (55% vs. 43%, p=0.08), d.h. einem intermediären bzw. hohen Rezidivrisiko, einen Vorteil aber nicht bei Recurrence Score <18 (60 % vs. 64 %), d.h. bei geringem Rezidivrisiko (Albain et al. 2010). Die Anwendung von CAF brachte also nur bei Patientinnen mit intermediärem Risiko einen Vorteil gegenüber Tamoxifen alleine. Sowohl die 70-Gensignatur als auch die 50- und die 21-Gensignatur können einen signifikanten prognostischen und teilweise prädiktiven Nutzen in der nodal-positiven Behandlungssituation nachweisen. Daher könnte diese Patientinnengruppe eindeutig vom Einsatz genomischer Signaturen profitieren.

Das Mammakarzinom als eine sehr heterogene Erkrankung erfordert daher dringend eine exakte Klassifizierung auf molekularer Ebene, um bei der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Therapien die optimale Behandlung für jede einzelne Patientin auswählen zu können. Diese Tatsache macht eine geeignete klinische Selektion von Patientinnen notwendig, die nachweislich einen Vorteil von der Anwendung einer taxan-haltigen Chemotherapie haben. Eine Heilungsrate von bereits 75 % bei frühem Mammakarzinom würde für die Lösung des Problems der Überbehandlung einen weiteren Schritt zur individuellen Therapie des Mammakarzinoms darstellen und damit auch die zunehmend an Bedeutung gewinnende Langzeittoxizität verringern (Gnant et al. 2009). Aufgrund der stetigen Weiterentwicklung neuer Behandlungskonzepte und Substanzen und den damit verbundenen gesteigerten Überlebensvorteilen ist es verständlich, warum der Verzicht auf

(Chemo)-Therapie – als Sinnbild für die Errungenschaften der Vergangenheit – so schwer zu fallen scheint. Dennoch ist die ungezielte Behandlung aller Patientinnen, um einen Vorteil bei einigen wenigen zu ermöglichen mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden nicht mehr zeitgemäß und unethisch und bedarf daher neuer Methoden zur Personalisierung der Behandlung. Da die Gensignaturen heute noch nicht routinemäßig in der Praxis angewendet werden können, da sie in den einschlägigen Leitlinien noch keine konkrete Empfehlung erhalten und von den Kostenträgern nicht finanziert werden, wurde vom internationalen St. Gallen Konsensus der Einsatz von Ki-67 als vorläufigen Parameter zur Unterscheidung der proliferativen Subgruppen (luminal A oder luminal B) beim hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom vorgeschlagen (Goldhirsch et al. 2013).

Dieser Vorschlag wird von einer Metaanalyse untermauert, bei der eine Multivariatanalyse den prognostischen Nutzen von Ki-67 nachweisen konnte (Luporsi et al. 2012). Als prädiktiven Marker für die Vorhersage eines Überlebensvorteils durch eine zusätzliche Chemotherapie versus endokrine Therapie alleine konnte Ki-67 jedoch nicht bestätigt werden (Viale et al. 2008). Es gibt jedoch Anhaltspunkte aus verschiedenen retrospektiven Analysen, die darauf hinweisen, dass eine signifikante Prädiktion für den Überlebensvorteil durch den Einsatz von Docetaxel bei Patientinnen mit einem hormonrezeptor-positiven Tumor mit hoher Proliferation (luminal B) vorliegt (Penault-Llorca et al. 2009; Hugh et al. 2009; Oakman et al. 2013).

Eine mögliche Erklärung ist in der zytotoxischen Wirkungsweise von Docetaxel durch Anbindung an den Mikrotubuli-Apparat enthalten, wodurch die Mikrotubuli gefestigt und die Mitose der Zelle blockiert wird (Aktories et al. 2013). Die höhere Zellteilungsrate bei luminal B-Tumoren könnte daher eine mögliche Erklärung der hohen Wirksamkeit von EC-Doc bei dieser tumorbiologischen Subgruppe sein.

Im vorhandenen Patientenkollektiv wurden hormonrezeptor-positive Tumore anhand eines 20%tigen Grenzwertes für Ki-67 vom zentralen pathologischen Labor als luminal B-like klassifiziert. Die gleiche Klassifizierung wurde auch in der PACS-01 Studie verwendet, in der dieser Grenzwert prädiktiv für einen Überlebensvorteil durch eine FEC-Doc Therapie war (Penault-Llorca et al.

2009). Hugh et al. (2009) und Sonnenblick et al. (2015) konnten in Ihren Studien unter Verwendung des Ki-67 Cut-offs von 14% einen prädiktiven Vorteil für höhere Effektivität von 6x TAC vs. 6x FEC bzw. durch Hinzunahme von Docetaxel zur anthrazyklin-haltigen Chemotherapie zeigen.

In Publikation von Sonnenblick et al. (2015) wurde unter Verwendung unserer Daten eine Metaanalyse durchgeführt, die eine signifikante Interaktion zwischen Ki-67 und Docetaxel-Effektivität zeigt.

Im Gegensatz dazu konnten im Patientenkollektiv der GEICAM 9906 Studie keine Effektivitätsunterschiede zwischen FEC -> Paclitaxel wöchentlich gegenüber FEC bei Patientinnen mit hoher Proliferation (luminal B), gemessen anhand von Ki-67, festgestellt werden. Inwieweit es hier dabei um einen Substanzeffekt handelt, kann nicht abschließend beurteilt werden (Martin et al. 2008; Martin et al. 2015).

Im Rahmen der EC-Doc Studie wurden 70,8 % der hormonrezeptor-positiven Patientinnen (n=455) eingeschlossen, von denen 54,9 % (n=250) luminal A-Tumore mit einem ausgezeichneten ereignisfreien Überleben von über 92 % unabhängig von der verabreichten Therapie hatten. In dieser Subgruppe konnte kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen EC-Doc und der Kontrolle ermittelt werden. Im Gegensatz dazu war der Effekt von EC-Doc bei Patientinnen mit luminal B-Tumoren deutlich größer als durch die Kontrolltherapie. Die Interaktion zwischen luminal B-Tumoren und der Therapie mit EC-Doc deutet auf einen großen Vorteil für die Anwendung von EC-Doc bei Patientinnen mit luminal B-Tumoren hin. Dennoch bleibt ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patientinnen mit luminal A-Tumoren bestehen, doch die *hazard ratio* wurde verglichen, mit dem luminal A Subtyp von 4,56 auf 1,73 reduziert, was eine Risikoreduktion von ca. 62 % bedeutet. Durch die Auswertung von Ki-67₂₀ konnte bei hormonrezeptor-positiven Tumoren gezeigt werden, dass die Proliferation – gemessen anhand von Ki-67 – als prognostischer Marker für das ereignisfreie Überleben verwendet werden kann (Ki-67, *hazard ratio* HR=2,39, 95 % CI 1,4-4,09).

Schlussfolgernd ist festzustellen, dass die retrospektive Auswertung der Tumorblöcke einer repräsentativen Gruppe durch das pathologische Zentrallabor im Hinblick auf Ki-67 eindeutig diejenigen Patientinnen

identifizieren konnte, die aufgrund eines hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms mit geringer Zellteilungsrate (luminal A) und begrenztem Lymphknotenbefall (pN1) auf den Einsatz der Taxane hätten verzichten können, da die Überlebensergebnisse zwischen Kontrollarm und taxan-haltigem Arm nahezu identisch waren. Hieraus kann jedoch nicht geschlossen werden, dass luminal A-Tumore grundsätzlich ausreichend mit einer endokrinen Therapie, im Vergleich zu einer chemoendokrinen Therapie, behandelt werden können, da es sich bei dem Patientenkollektiv der EC-Doc Studie um Patientinnen mit einem intermediären Risikoprofil handelt, die alle mit einer Chemotherapie behandelt wurden, d.h. der rein endokrine Arm fehlt. Im Vergleich zu nodal-negativen Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom, bei denen der zusätzliche Vorteil durch eine Chemotherapie marginal erscheint (EBCTCG 2005), kann dies in der nodal-positiven Situation noch nicht bestätigt werden. Die Selektion der Patientinnen für die nebenwirkungsreiche Chemotherapie scheint auch in der nodal-positiven Situation anhand genauerer Marker (z. B. Gensignaturen) als die klassischen Prognosemarker wie Tumorgröße, Grading etc. notwendig zu sein. Darüber hinaus konnte bei luminal B-Tumoren eindeutig nachgewiesen werden, dass ein signifikanter Unterschied durch Anwendung von EC-Doc auftritt und die Klassifizierung eines luminal B-Tumors mittels Ki-67₂₀ prädiktiv für die taxan-haltige Kombinationstherapie mit Docetaxel ist.

Die Prädiktion der Wirksamkeit einer Therapie hat in der adjuvanten und der neoadjuvanten Therapiesituation eine große Bedeutung.

Die Tragweite dieser Erkenntnisse wird sich in Zukunft vergrößern, wenn eine Standardisierung der Ki-67-Bestimmung etabliert werden kann, um die bisherigen Kritikpunkte an der Methodik abzustellen. Auch im Hinblick auf neue Gensignaturen und deren Verfügbarkeit in der klinischen Praxis sollte gegebenenfalls eine erneute Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse stattfinden, wenn diese in der Praxis empfohlen und eingesetzt werden können. Dies wird umso dringender notwendig, weil die konventionellen Faktoren zur Risikoklassifikation des Mammakarzinoms hinterfragt werden müssen. Abschließend kann man zusammenfassen, dass EC-Doc zur Therapie des frühen N1-Mammakarzinoms gut geeignet ist und auch heute

noch einen etablierten Standard darstellt. Aufgrund der toxischen Wirkung sollte der Einsatz dieses Regimes jedoch gründlich abgewogen werden und mithilfe neuer Methoden wie z.B. der Ki-67-gestützten Einteilung in luminal A und B Subtypen, eine Anwendung nur bei denjenigen Patientinnen in Betracht gezogen werden, die am ehesten von der Anwendung profitieren. Wie anhand der Daten gezeigt werden konnte, ist der Subtyp luminal B prädiktiv für den Erfolg einer Behandlung mit EC-Doc. Daher kann im Vorfeld der Einsatz dieser Therapie bei Patientinnen mit luminal A-Tumoren ausgeschlossen und somit auf ein weniger toxisches Regime zurückgegriffen werden.

Eine mögliche Überbehandlung mit Taxanen bei Patientinnen mit luminal A-Tumoren kann damit gemindert werden, um potenzielle Langzeitnebenwirkungen zu vermeiden, die aufgrund der immer besseren Heilungsraten immer bedeutsamer werden.

5. Literatur-, und Quellenverzeichnis

Aktories, K. (Hrsg.), Förstermann, U. (Hrsg.), Hoffmann, B. (Hrsg.), Starke, K. (Hrsg.) (2013). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 11.Auflage, Urban & Fischer Verlag/ Elsevier GmbH.

Albain K.S., Barlow, W.E., Shak, S., Hortobagyi, G.N., Livingston, R.B., Yeh, I.T., Ravdin, P., Bugarini, R., Baehner, F.L., Davidson, N.E., Sledge, G.W., Winer, E.P., Hudis, C., Ingle, J.N., Perez, E.A., Pritchard, K.I., Shepherd, L., Galow, J.R., Yoshizawa, C., Allred, D.C., Osborne, C.K., Hayes, D.F., Breast Cancer Intergroup of North America. (2010). *Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial*. The Lancet Oncology,11(1): p. 55-65.

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. (2016). *Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Onkologie Kommission Mamma zur Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasierten Brustkrebs*. www.ago-online.de ,Version 2016.1. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/Alle_aktuelle_n_Empfehlungen_2016.pdf.

Blows F.M.,Driver, K.E., Schmidt, M.K., Broeks, A., van Leeuwen, F.E., Wesseling, J., Cheang, M.C., Gelmon, K., Nielsen, T.O., Blomqvist, C., Heikkilä, P., Nevanlinna, H., Akslen, L.A., Begin, L.R., Foulkes, W.D., Couch, F.J., Wang, X., Cafourek, V., Olson, J.E., Baglietto, L., Giles, G.G., Severi, G., McLean, C.A., Southey, M.C., Rakha, E., Green, A.R., Ellis, I.O., Sherman, M.E., Lissowska, J., Anderson, W.F., Cox, A., Cross, S.S., Reed, M.W., Provenzano, E., Dawson, S.J., Dunning, A.M., Humphreys, M., Easton, D.F., Garcia-Closas, M., Caldas, C., Pharoah, P.D., Huntsman, D. (2010). *Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10.159 cases from 12 studies*. PLoS Med, 7(5): p. e1000279.

Bonneterre, J., Roché, H., Kerbrat, P., Brémond, A., Fumoleau, P., Namer, M., Goudier, M.J., Schraub, S., Fargeot, P., Chapelle-Marcillac, I. (2005). *Epirubicin Increases Long-Term Survival in Adjuvant Chemotherapy of Patients With Poor-Prognosis, Node-Positive, Early Breast Cancer: 10-Year Follow-Up Results of the French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial*. J Clin Oncol,23(12): p. 2686-2693.

Burnell, M., Levine, M.N., Chapmann, J.A.W., Bramwell, V., Gelmon, K.,Walley, B., Vandenberg, T., Chalchal, H., Albain, K.S., Perez, E.A., Rugo, H., Pritchard, K., O'Brien, P., Shepherd, L.E. (2010). *Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil Versus Dose-Dense Epirubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel Versus Doxorubicin and*

Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel in Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer. J Clin Oncol, 28(1): p. 77-82.

Carlsson RW., Moench, S.J., Hammond, M.E., Perez, E.A., Burstein, H.J., Allred, D.C., Vogel, C.L., Goldstein, L.J., Somlo, G., Gradishar, W.J., Hudis, C.A., Jahanzeb, M., Stark, A., Wolff, A.C., Press, M.F., Winer, E.P., Paik, S., Ljung, B.M., NCCN HER2 Testing in Breast Cancer Task Force (2006). *HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations.* J Natl Compr Canc Netw 4 Suppl 3: S1-S22; quiz S23-24.

Chan, S. (1997). *Docetaxel vs doxorubicin in metastatic breast cancer resistant to alkylating chemotherapy.* Oncology (Williston Park), 1(8 Suppl):p 19-24.

Cheang M.C., Chia, S.K., Voduc, D., Gao, D., Leung, S., Snider, J., Watson, M., Davies, S., Bernard, P.S., Parker, J.S., Perou, C.M., Ellis, M.J., Nielsen, T.O. (2009). *Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer.* Journal of the National Cancer Institute, 101(10): p. 736-750.

Cianfrocca, M., Goldstein, L.J. (2004). *Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer.* The Oncologist, 9(6): p. 606-616.

Citron, M.L., Berry, D.A., Cirrincione, C., Hudis, C., Winer, E.P., Gradishar, W.J., Davidson, N.E., Martino, S., Livingston, R., Ingle, J.N., Perez, E.A., Carpenter, J., Hurd, D., Holland, J.F., Smith, B.L., Sartor, C.I., Leung, E.H., Abrams, J., Schilsky, R.L., Muss, H.B., Norton, L. (2003). *Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741.* Journal of Clinical Oncology, 21(8): p. 1431-1439.

Dawood, S., Broglio, K., Kau, S.W., Green, M.C., Giordano, S.H., Meric Bernstam, F., Buchholz, T.A., Albarracin, C., Yang, W.T., Hennessy, B.T.J., Hortobagyi, G.N., Gonzalez-Angulo, A.M. (2009). *Triple Receptor Negative Breast Cancer: The Effect of Race on Response to Primary Systemic Treatment and Survival Outcomes.* Journal of Clinical Oncology, 27(2):p. 220-226.

De Laurentiis, M., Canello, G., D'Agostino, D., Giuliano, M., Giordano, A., Montagna, E., Lauria, R., Forestieri, V., Esposito, A., Silvestro, L., Pennacchio, R., Criscitiello, C., Montanino, A., Limite, G., Bianco, A.R., De Placido, S. (2008). *Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials.* J Clin Oncol, 26(1): p. 44-53.

Dowsett, M., Nielsen, T.O., A'Hern, R., Bartlett, J., Coombes, R.C., Cuzick, J., Ellis, M., Henry, N.L., Hugh, J.C., Lively, T., McShane, L.,

Paik, S., Penault-Llorca, F., Prudkin, L., Regan, M., Salter, J., Sotiriou, C., Smith, I.E., Viale, G., Zujewski, J.A., International Ki-67 in Breast Cancer Working (2011). *Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group.* J Natl Cancer Inst;103(22):1–9.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (1998). *Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials.* The Lancet, 352: p.930-942.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005). *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.* The Lancet, 365(9472): p.1687-1717.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2012). *Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100.000 women in 123 randomised trials.* The Lancet, 379(9814): p.432-444.

Eiermann, W., Pienkowski, T., Crown, J., Sadeghi, S., Martin, M., Chan, A., Saleh, M., Sehdev, S., Provencher, L., Semiglazov, V., Press, M., Sauter, G., Lindsay, M., Riva, A., Buyse, M., Drevot, P., Taupin, H., Mackey, J. (2011). *Phase III Study of Doxorubicin/Cyclophosphamide With Concomitant Versus Sequential Docetaxel As Adjuvant Treatment in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Normal, Node Positive Breast Cancer: BCIRG-005 Trial.* Journal of Clinical Oncology, 29(29): p. 3877-3884.

Ellis, I.O., Galea, M., Broughton, N., Locker, A., Blamey, R.W., Elston, C.W. (1992). *Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up.* Histopathology, 20(6): p. 479-489.

Ellis, P., Barrett-Lee, P., Johnson, L., Cameron, D., Wardley, A., O'Reilly, s., Verrill, M., Smith, I., Yarnold, J., Coleman, R., Earl, H., Canney, P., Twelves, C., Poole, C., Bloomfield, D., Hopwood, P., Johnston, S., Dowsett, M., Bartlett, J.M., Ellis, I., Peckitt, C., Hall, E., Bliss, J.M., TACT Trial Management Group, TACT Trialist. (2009). *Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial.* The Lancet, 373(9676): p.1681-1692.

Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J.W.W., Comber, H., Forman, D., Bray, F. (2013). *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012.* European journal of cancer, 49(6): p.1374-1403.

Fisher, B., Brown, A.M., Dimitrov, N.V., Poisson, R., Redmond, C., Margolese, R.G., Bowman, D., Wolmark, N., Wickerham, D.L., Kardinal, C.G. (1990). *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. Journal of Clinical Oncology, 8(9): p. 1483-1496.

Fornier, M, Risio, M., Van Poznak, C., Seidman, A. (2002). *HER2 testing and correlation with efficacy of trastuzumab therapy.* Oncology (Williston Park, N.Y.) 16(10):1340-8;1351-2; 1352, 1355-8.

Fountzilas G., Dafni, U., Bobos, M., Batistatou, A., Kotoula, V., Trihia, H., Malamou-Mitsi, V., Miliaras, S., Chrisafi, S., Papadopoulos, S., Sotiropoulou, M., Fillippidis, T., Gogas, H., Koletsa, T., Bafaloukos, D., Televantou, D., Kalogeras, K.T., Pectasides, D., Skarlos, D.V., Koutras, A., Dimopoulos, M.A. (2012). *Differential response of immunohistochemically defined breast cancer subtypes to anthracycline-based adjuvant chemotherapy with or without paclitaxel.* PLoS One, 7(6): p.e37946.

Gennari, A., Sormani, M.P., Pronzato, P., Puntoni, M., Colozza, M., Pfeffer, U. Bruzzi, P. (2008). *HER2 Status and Efficacy of Adjuvant Anthracyclines in Early Breast Cancer: A Pooled Analysis of Randomized Trials.* Journal of the National Cancer Institute, 100(1): p. 14-20.

Gerber, B., Freund, M., Reimer, T. (2010). *Recurrent Breast Cancer: Treatment Strategies for Maintaining and Prolonging Good Quality of Life.* Deutsches Ärzteblatt Int, 107(6): p.85-91.

Giampaglia, M., Chiuri, V.E., Tinelli, A., De Laurentiis, M., Sivestris, N., Lorusso, V. (2010). *Lapatinib in breast cancer: clinical experiences and future perspectives.* Cancer treatment reviews, 36(3): p.S72-S79.

Giuliano, A.E., McCall, L.M., Beitsch, P.D., Whitworth, P.W., Morrow, M.P., Blumencranz, W., Leitch, A. M., Saha, S., Hunt, K., Ballman, K. V. (2010). *ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1–2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node.* J Clin Oncol, 2010 ASCO Annual Meeting Abstracts. 28(18_Suppl.; Abstr. CRA506).

Gnant, M., Steger, G.G. (2009). *Fighting overtreatment in adjuvant breast cancer therapy.* The Lancet, 374(9707): p. 2029-2030.

Goldhirsch, A., Wood, W.C., Coates, A.S., Gelber R.D., Thürlimann, B., Senn, H.J., Panel members. (2011). *Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011.* Annals of Oncolog. 22(8):p.1736-47.

Goldhirsch A., Winer, E.P., Coates, A.S., Gelber, R.D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., Senn, H.J., Panel members. (2013). *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen*

International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Annals of Oncology, 24(9): p. 2206-2223.

Goncalves, R., Bose, MD and Ron (2013). *Using Multigene Tests to Select Treatment for Early-Stage Breast Cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 11(2): p. 174-182.*

Guarneri, V., Broglio, K., Kau, S-W., Cristofanilli, M., Buzdar, A.U., Valero, V., Buchholz, T., Meric, F., Middleton, L., Hortobagyi, G.N., Gonzalez-Angulo, A.M. (2006). *Prognostic Value of Pathologic Complete Response After Primary Chemotherapy in Relation to Hormone Receptor Status and Other Factors. Journal of Clinical Oncology, 24(7): p. 1037-1044.*

Guiu, S., Michiels, S., André, F., Cortes, J., Denkert, C., Di Leo, A., Hennessy, B.T., Sorlie, T., Sotiriou, C., Turner, N., Van de Vijver, M., Viale, G., Loi, S., Reis-Filho, J.S. (2012). *Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. Annals of Oncology, 23(12): p. 2997-3006.*

Hammond, M.E.H., Hayes, D.F., Dowsett, M., Allred, D.C., Hagerty, K.L., Badve, S., Fitzgibbons, P.L., Francis, G., Goldstein, N.S., Hayes, M., Hicks, D.G., Lester, S., Love, R., Mangu, P.B., McShane, L., Miller, K., Osborne, C.K., Paik, S., Perlmutter, J., Rhodes, A., Sasano, H., Schwartz, J.N., Sweep, F.C.G., Taube, S., Torlakovic, E.E., Valenstein, P., Viale, G., Visscher, D., Wheeler, T., Williams, R.B., Wittliff, J.L., Wolff, A. (2010). *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version). Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 134(7): p. e48-e72.*

Henderson, I.C., Berry, D.A., Demetri, G.D., Cirrincione, C.T., Goldstein, L.J., Martino, S., Ingle, J.N., Cooper, M.R., Hayes, D.F., Traczuk, K.H., Fleming, G., Holland, J.F., Duggan, D.B., Carpenter, J.T., Frei E 3rd, Schilsky, R.L., Wood, W.C., Muss, H.B., Norton, L. (2003). *Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol, 21(6): p. 976-83.*

Hugh, J., Hanson, J., Cheang, M.C., Nielsen, T.O., Perou, C.M., Dumontet, C., Reed, J., Krajewska, M., Treilleux, I., Rupin, M., Magherini, E., Mackey, J., Martin, M., Vogel, C. (2009). *Breast Cancer Subtypes and Response to Docetaxel in Node-Positive Breast Cancer: Use of an Immunohistochemical Definition in the BCIRG 001 Trial. J Clin Oncol, 27(8): p. 1168-1176.*

Huober, J., Gluz, O., Hartmann, A., Kates, R., Kreipe H.H., Pelz, E., Thomssen, C., Fischer, H.H., Moebus, V., Augustin, D., Weiss, E., Erber, R., Liedtke, C., Kuhn, W., Nitz, U., Harbeck, N. (2011). *Abstract P2-09-14: Evidence for Predictive and Prognostic Impact of Molecular Classification in Taxane-Based Chemotherapy in Intermediate Risk Breast Cancer-An*

Analysis of the WSG EC-Doc Trial. Cancer Research, 70(Suppl 24):p.P2-09-14.

Hunt K.K., Newman, L., Copeland III, E.M., Bland, K.I. (2010). *The breast.* Schwartz's Principles of Surgery. New York, NY., McGraw-Hill: p. 453.

Janni W., Harbeck, N., Sommer, B., Rack, K., Augustin, D., Simon, W., Wischnik, A., Anneke, K., Friese, K., Kiechle, M., AGO-Study Group (2010). *Phase III study of sequential treatment with epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel compared to FEC120 in the adjuvant treatment of breast cancer patients: The German ADEBAR study.* J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 28 (15_suppl 535).

Jelovac D., Emens, L.A. (2013). *HER2-directed therapy for metastatic breast cancer.* Oncology (Williston Park), 27(3): p. 166-175.

Jones, S.E., Savin, M.A., Holmes, F.A., O'Shaughnessy, J.A., Blum, J.L., Vukelja, S., McIntyre, K.J., Pippin, J.E., Bordelon, J.H., Kirby, R., Sandbach, J., Hyman, W.J., Khandelwal, P., Negron, A.G., Richards, D.A., Anthony, S.P., Mennel, R.G., Boehm, K.A., Meyer, W.G., Asmar, L. (2006). *Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer.* J Clin Oncology, 24(34):p. 5381-7.

Jones S.E., Holmes, F.A., O'Shaughnessy, J., Blum, J.L., Vukelja S.J., McIntyre, K.J., Pippin, J.E., Bordelon, J.H., Kirby, R.L., Sanbach, J., Hyman, W.J., Richards, D.A., Mennel, R.G., Boehm, K.A., Meyer, W.G., Asmar, L., Mackey, D., Riedel, S., Muss, H., Savin, M.A. (2009). *Docetaxel with Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-year Follow Up of US Oncology Research Trial 9735.* J Clin Oncol 27(8):p. 1177-1183.

Levine, M.N., Pritchard, K.I., Bramwell, V.H., Shepherd, L.E., Tu, D., Paul, N., National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2005). *Randomized Trial Comparing Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Premenopausal Women With Node-Positive Breast Cancer: Update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5.* Journal of Clinical Oncology, 23(22): p. 5166-5170.

Luporsi, E., André, F., Spyrtos, F., Martin, P-M., Jacquemier, J., Penault-Llorca, F., Tubiana-Mathieu, N., Sigal-Zafrani, B., Arnould, L, Gompel, A., Egele, C., Poulet, B, Clough, K.B., Crouet, E., Poulet, B., Clough, K.B., Crouet, H., Fourquet, A., Lefranc, J.-P., Mathelin, C., Rouyer, N., Serin, D., Spielmann, M, Haugh, M., Chenard, M-P., Brain, E., de Cremoux, P., Bellocq, J-P. (2012). *Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review.* Breast Cancer Research and Treatment, 132(3): p. 895-915.

Mackey, J.R., Martin, M., Pienkowski, T., Rolski, J., Guastalla, J.P., Sami, A., Glaspy, J., Juhos, E., Wardley, A., Fornander, T., Hainsworth, J., Coleman, R., Modiano, M.R., Vinholes, J., Pinter, T., Rodriguez-Lescure, A., Colwell, B., Whitlock, P., Provencher, L., Laing, K., Walde, D., Price, C., Hugh, J.C., Childs, B.H., Bassi, K., Lindsay, M.A., Wilson, V., Rupin, M., Houe´, V., Vogel, C., TRIO/BCIRG 001 investigators (2013).

Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. The Lancet Oncology, 14(1): p. 72-80.

Mamounas, E.P., Bryant, J., Lembersky, B., Fehrenbacher, L., Sedlacek, S.M., Fisher, B., Wickerham, D.L., Yothers, G., Soran, A., Wolmark, N. (2005). *Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28.* J Clin Oncol, 23(16): p.3686-96.

Martín, M., et al., Rodriguez-Lescure, A., Ruiz, A., Alba, E., Calvo, L., Ruiz-Borrego, M., Munarriz, B., Rodriguez, C.A., Crespo, C., de Alava, E., Lopez Garcia-Asenjo, J.A., Dolores, M.G., Almenar, S., Gonzalez-Palacios, J.F., Vera, F., Palacios, J., Ramos, M., Gracia Marco, J.M., Lluch, A., Alvarez, I., Seguí, M.A., Mayordomo, J.I., Anton, A., Baena, J.M., Plazaola, A., Modolell, A., Pelegri, A., Mel, J.R., Aranda, E., Adrover, E., Alvarez, J. V., Garcia Puche, J.L., Sanchez-Rovira, P., Gonzalez, S., Lopez-Vega, J.M. (2008). *Randomized Phase 3 Trial of Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Alone or Followed by Paclitaxel for Early Breast Cancer.* Journal of the National Cancer Institute, 100(11): p. 805-814.

Martin, M., Lopéz-Tarruella, S. (2015). *Optimizing Adjuvant Taxanes in Early Breast Cancer.* Journal of Clinical Oncology, July 20, Vol 33: p.2334-2336.

Moebus, V., Schneeweiss, A., du Bois, A., Lueck, H-J, Eustermann, H., Kuhn, W., Kurbacher, C., Nitz, U., Kreienberg, R., Jackisch, C., Huober, J., Thomssen, C., Untch, M. (2012) *Abstract S3-4: Ten year follow-up analysis of intense dose-dense adjuvant ETC (epirubicin (E), paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C)) confirms superior DFS and OS benefit in comparison to conventional dosed chemotherapy in high-risk breast cancer patients with ≥ 4 positive lymph nodes.* Cancer Res ,72; S3-4.

Moebus, V. (2016). *Adjuvant Dose-Dense Chemotherapy in Breast Cancer: Standard of Care in High-Risk Patients.* Breast Care;11:p.8-12.

Mook, S., Schmidt, M.K., Viale, G., Pruneri, G., Eekhout, I., Floore, A., Glas, A.M., Bogaerts, J., Cardoso, F., Piccart-Gebhart, M.J., Rutgers, E.T., Van't Veer, L.J., TRANSBIG Consortium (2009). *The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1–3 positive lymph nodes in an independent validation study.* Breast Cancer Research and Treatment, 116(2): p. 295-302.

Nabholtz, J.M., Gelmon, K., Bontenbal, M., Spielmann, M., Catimel, G., Conte, P., Klaassen, U., Namer, M., Bonneterre, J., Fumoleau, P., Winograd, B. (1996). *Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 14(6): p.1858-67.

Nabholtz, J.M., Falkson, C., Campos, D., Szanto, J., Martin, M., Chan, S., Pienkowski, T., Zaluski, J., Pinter, T., Krzakowski, M., Vorobiof, D., Leonard, R., Kennedy, I., Azli, N., Murawsky, M., Riva, A., Pouillart, P., TAX 306 Study Group (2003). *Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial.* J Clin Oncol, 21(6):p.968-75.

Naume, B., Sørli, T. (2005). *Molecular profiling of early breast cancer in relation to detection of micrometastases and outcome.* Breast Cancer Research, 7(Suppl 2): S.35.

Nielsen, T.O., Parker, J.S., Leung, S., Voduc, D., Ebbert, M., Vickery, T., Davies, S.R., Snider, J., Stijleman, I.J., Reed, J., Cheang, M.C., Mardis, E.R., Perou, C.M., Bernard, P.S., Ellis, M.J. (2010). *A Comparison of PAM50 Intrinsic Subtyping with Immunohistochemistry and Clinical Prognostic Factors in Tamoxifen-Treated Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer.* Clinical Cancer Research, 16(21): p. 5222-5232.

Nitz, U., Huober, J., Lisboa, B., Harbeck, N., Fischer, H., Moebus, V., Hoffmann, G., Augustin, D., Weiss, E., Gluz, O., Kuhn, W. (2009). *Superiority of sequential docetaxel over standard FE100C in patients with intermediate risk breast cancer: survival results of the randomized intergroup phase III trial EC-Doc.* Cancer Res, 69(2 Suppl): Abstract nr. 78.

Nitz, U., Gluz, O., Huober, J., Kreipe H.H., Kates, R.E., Hartmann, A., Erber, R., Scholz, M., Lisboa, B., Mohrmann, S., Möbus, V., Augustin, D., Hoffmann, G., Weiss, E., Böhmer, S., Kreienberg, R., Du Bois, A., Sattler, D., Thomssen, C., Kiechle, M., Jänicke, F., Wallwiener, D., Harbeck, N., Kuhn, W. (2014). *Final analysis of the prospective WSG AGO EC-Doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression.* Annals of Oncology 25(8):p.1551-1557.

Oakman, C., Franci, P.A., Crown, J., Quinaux, E., Buyse, M., de Azambuja, E., Margeli Vila, M., Andersson, M., Nordenskjöld, B., Jakesz, R., Thürlimann, B., Gutierrez, J., Harvey, V., Punzalan, L., Dell'Orto, P., Larsimont, D., Steinberg, I., Gelber, R.D., Piccart-Gebhart, M., Viale, G., Di Leo, A. (2013). *Overall survival benefit for sequential doxorubicin docetaxel compared with concurrent doxorubicin and docetaxel in node positive breast cancer—8-year results of the Breast International Group 02-98 phase III trial.* Annals of Oncology, 24(5): p.1203-1211.

Osborne, C.K. (1998). *Tamoxifen in the Treatment of Breast Cancer.* New England Journal of Medicine, 339(22): p.1609-1618.

Park S.B, Goldstein, D., Krishnan, A.V., Lin, C.S., Friedlander, M.L., Cassidy, J., Koltzenburg, M., Kiernan, M.C. (2013). *Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis.* CA Cancer J Clin, 63(6): p. 419-437.

Parker, J.S., Mullings, M., Cheang, M.C.U., Leung, S., Voduc, D., Vickery, T., Davies, S., Fauron, C., He, X., Hu, Z., Quackenbush, J.F., Stijleman, I.J., Palazzo, J, Marron, J.S., Nobel, A.B., Mardis, E., Nielsen, T.O., Ellis, M.J., Perou, C.M., Bernard, P.S. (2009). *Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes.* Journal of Clinical Oncology, 27(8): p.1160-1167.

Penault-Llorca F., André, F., Sagan, C., Lacroix-Triki, M., Denoux, Y., Verrièle, V., Jacquemier, J, Baranzelli, M.C., Bibeau, F., Antoine, M., Lagarde, N., Martin, A., Asselain, B., Roché, H. (2009). *Ki67 Expression and Docetaxel Efficacy in Patients With Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer.* Journal of Clinical Oncology, 27(17): p. 2809-2815.

Perou C.M., Sørlie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Rees, C.A., Pollack, J.R., Ross, D.T., Johnsen, h., Akslen, L., Fluge, O., Pergamenschikov, A., Williams, C., X.Zhu, S., Lonning, P., Borrensen Dale, A., Brown, P., Botstein, D. (2000). *Molecular portraits of human breast tumours.* Nature, 406(6797): p. 747-752.

Polley, M.C., Leung, S.C., McShane, L.M., Gao, D., Hugh, J.C., Mastropasqua, M.G., Viale, G., Zabaglo, L.A., Penault-Llorca, F., Bartlett, J.M., Gown, A.M., Symmans, W.F., Piper, T., Mehl, E., Enos, R.A., Hayes, D.F., Dowsett, M., Nielsen, T.O., International Ki67 in Breast Cancer Working Group of the Breast International Group and North American Breast Cancer Group.(2013). *An International Ki67 Reproducibility Study.* J Natl Cancer Inst; 105(24):p.1897–1906.

Rastogi, P., Anderson, S.J., Bear, H.D., Geyer, C.E., Kahlenberg, M.S., Robidoux, A., Margolese, R.G., Hoehn, J.L., Vogel, V.G., Dakhil, S.R., Tamkus, D., King, K.M., Pajon, E.R., Wright, M.J., Robert, J., Paik, s., Mamounas, E.P., Wolmark, N. (2008) *Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27.* J Clin Oncol, 26(5): p. 778-785.

Ravdin P.M., Burris, H.A., Cook, G., Eisenberg, P., Kane, M., Bierman, W.A., Mortimer, J., Genevois, E., Bellet, R.E. (1995). *Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer.* J Clin Oncol, 13(12): p. 2879-85.

Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologisches Krebsregister in Deutschland e.V. (2015). *Krebs in Deutschland 2011/2012.* Robert Koch-Institut (Hrsg.), 10. Ausgabe.

Roché,H., Fumoleau, P., Spielmann, M, Canon, J-L., Delozier, T., Serin, D., Symann, M., Kerbrat, P., Soulie, P.,Eichler, F., Viens, P., Monnier, A., Vindevoghel, A., Campone, M., Goudier, M, Bonnetterre, J., Ferrero, J., Martin, A., Geneve, J, Asselain, B. (2006). *Sequential Adjuvant Epirubicin Based and Docetaxel Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients: The FNCLCC PACS 01 Trial* J Clin Oncol, 24: p. 5664-5671.

Rouzier, R., Perou, C.M., Symmans, W.F., Ibrahim, N., Cristofanilli, M, Anderson, K., Hess, K.R., Stec, J., Ayers, M., Wagner, P., Morandi, P., Fan, C., Rabiul, I., Ross, J.S., Hortobagyi, G.N., Pusztari, L. (2005). *Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy.* Clinical Cancer Research, 11(16): p. 5678-5685.

Slamon, D.J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., Fleming, T., Eiermann, W., Wolter, J., Pegram, M., Baselga, J., Norton, L. (2001). *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2.* N Engl J Med, 344(11): p. 783-792.

Solin, L., Gray, R., Goldstein, L.J., Recht, A., Baehner, F.L., Shak, S., Badve, S., Perez, E.A., Shulman, L.N., Martino, S., Davidson, N.E., Sledge, G.W. Jr., Sparano, J.A. (2012). *Prognostic value of biologic subtype and the 21-gene recurrence score relative to local recurrence after breast conservation treatment with radiation for early stage breast carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group E2197 study.* Breast Cancer Research and Treatment, 134(2): p. 683-692.

Sonnenblick, A., Francis, P.A., Azim H.A.Jr, de Azambuja, Ev., Nordensköld, B., Gutierrez, J., Quinaux, E., Mastropasqua, M.G., Ameye, L., Anderson, M., Lluch, A., Gnant, M., Goldhirsch,A., Di Leo, A., Barnadas, A., Cortes-Funes, H., Piccart, M., Crown, J. (2015). *Final 10-year results of the Breast International Group 2-98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer.* European Journal of Cancer. 51(12):p.1481-1489.

Sørliie T., Perou, C.M., Tibshirani, R., Aas, T., Geiler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Thorsen, T., Quist, H.,Matese, J.C., Brown, P.O., Botstein, D., Lønning, P.E., Børresen Dale, A.L. (2001). *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(19): p. 10869-10874.

Sørliie,T., Tibshirani, R., Parker, J., Hastie, T.v, Marron, J.S., Nobel, A., Deng, S., Johnsen, H., Pesich, R., Geisler, S., Demeter, J., Perou, C.M., Lønning, E., Brown, P.O., Børresen-Dale, A.L., Botstein, D., (2003). *Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 100(14): p. 8418-8423.

Sparano, J.A., Wang, M., Martino, S., Jones, V., Perez, E.A., Saphner, T., Wolff, A.C., Sledge, G.W. Jr., Wood, W.C., Davidson, N.E. (2008). *Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer.* New England Journal of Medicine, 358(16):p.1663-71.

Sparano, J.A., Zhao, F., Martino, S., Ligibel, J.A., Perez, E.A., Saphner, T., Wolff, A.C., Sledge Jr. G.W., Wood, W.C., Davidson, N.E.(2015) Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. J Clin Oncology,33: p.2353-2360.

Sotiriou, C.,Piccart, M.J. (2007). *Taking gene-expression profiling to the clinic: when will molecular signatures become relevant to patient care?* Nat Rev Cancer, 7(7): p. 545-553.

Swain S.M., Jeong, J., Geyer, C.E., Constantino, J.P., Pajon, E.R., Fehrenbacher, L., Atkins, J.N., Polikoff, J., Vogel, V.G., Erban, J.K., Livingston, R.B., Perez, E.A., Mamounas, E.P., Ganz, P.A., Lang, S.R., Wolmark, N. (2009). *NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer.* Cancer Research, 69 (2 Suppl):Abstract nr.75.

Swain, S.M., Tang, G., Geyer, C.E., Rastogi, P., Atkins, J.N., Donnellan, P.P., Fehrenbacher, L., Azar, C.A., Robidoux, A., Polikoff, J.A., Brufsky, A.M., Bigs, D.D., Levine, E.A., Zapas, J.L., Provencher, L., Northfelt, D.W., Paik, S., Constantino, J.P., Mamouna, E.P., Wolmark, N. (2013). *Definitive Results of a Phase III Adjuvant Trial Comparing Three Chemotherapy Regimens in Women With Operable, Node-Positive Breast Cancer: The NSABP B-38 Trial.* Journal of Clinical Oncology, 31(26):p. 3197-204.

Scholzen, T., Gerdes, J. (2000). *The Ki-67 protein: From the known and the unknown.* Journal of Cellular Physiology, 182(3): p. 311-322.

Thürlimann B. (1998). 6th International Consensus Conference on the Treatment of Primary Breast Cancer. Onkologie, 21: p. 345-347.

Valero, V., Holmes, F.A., Walters, R.S., Theriault, R.L., Esparza, L., Fraschini, G., Fonseca, G.A., Bellet, R.E., Buzdar, A.U., Hortobagyi, G.N. (1995). *Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 13(12): p. 2886-2894.

Van der Kloot W.A., Kobayashi K., Yamaoka K., Inoue K., Nortier H.W., Kaptein A.A. (2014). *Summarizing the fifteen scales of the EORTC QLQC30*

questionnaire by five aggregate scales with two underlying dimensions: A literature review and an empirical study. J Psychosoc Oncol.32(4):p.413-30.

Van de Vijver, M.J., He, Y.D., van't Veer, L.J., Hart, A.A., Voskuil, D.W., Schreiber, G.J., Peterse, J.L., Roberts, C., Martion, M.J., Parrish, M., Atsma, D., Witteveen, A., Glas, A., Delahaye, L., van der Velde, T., Bartelink, H., Roenhuis, S., Rutgers, E.T., Friend, S.H., Bernard, R. (2002). *A Gene-Expression Signature as a Predictor of Survival in Breast Cancer.* New England Journal of Medicine. 347(25): p.1999-2009.

Vermorken, J.B., Ten Bokkel Huinink, W.W., Mandjes I.A.M., Postma, T.J., Huizing, H.T., Heimans, J.J., Beijnen, J.H., Bierhost, F., Winograd, B., Pinedo, H.M. (1995). *High-dose paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced breast cancer refractory to anthracycline therapy: A European Cancer Center Trial.* 22(4 Suppl 8):p.16-22.

Viale, G., Regan, M.M., Mastropasqua, M.G., Maffini, F., Maiorano, E., Colleoni, M., Price, K.N., Golouh, R., Perin, T., Brown, R.W., Kovacs, A., Pillay, K., Öhlschlegel, C., Gusterson, B., Castiglione-Gertsch, M., Gelber, R., Goldhirsch, A., Coates, A.S. (2008). *Predictive Value of Tumor Ki-67 Expression in Two Randomized Trials of Adjuvant Chemoendocrine Therapy for Node-Negative Breast Cancer.* J Natl Cancer Inst.100:p.207-212.

Wolff A.C., Hammond, M.E.H., Hicks, D.G., Dowsett, M., McShane, L.M., Allison, K.H., Allred, D.C., Bartlett, J.M.S., Bilous, M., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R.B., Mangu, P.B., Paik, S., Perez, E.A., Press, M.F., Spears, P.A., Vance, G.H., Viale, G., Hayes, D.F. (2013). *Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update.* Journal of Clinical Oncology. 31(31): p.3997-4013.

6. Anhang

Patienteninformation und Einwilligungserklärung

"EC – DOC – Studie"

Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms: Sequentielle Therapie vs. Standardtherapie.
Prospektiv randomisierter Vergleich von 4 x EC → 4 x DOCETAXEL vs. 6 x CMF
bei Patientinnen mit 1 – 3 positiven Lymphknoten.

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin,

nachdem die Operation Ihrer Brustkrebserkrankung erfolgt ist und das Ergebnis der feingeweblichen Untersuchung vorliegt, möchten wir Sie über eine Therapieoptimierungsstudie informieren, die derzeit an mehreren Kliniken in Deutschland bei Patientinnen mit Brustkrebserkrankung durchgeführt wird.

Ziel dieser Untersuchung:

Diese Untersuchung hat zum Ziel, Sie mit der bestmöglichen "adjuvanten", d.h. vorbeugenden Therapie zu behandeln, um ein späteres Wiederauftreten der Erkrankung möglichst zu verhindern.

Man weiß heute, daß durch eine vorbeugende Chemo- und/oder Hormontherapie die Anzahl der Rezidive, d.h. Krankheitsrückfälle, deutlich vermindert werden kann. Dies gilt insbesondere für die Patientinnen, bei denen, wie bei Ihnen, Lymphknoten in der Achsel von der Brustkrebserkrankung mit betroffen sind. Die Wirkung einer solchen vorbeugenden Therapie wird dadurch erklärt, daß einzelne Tumorzellen, die sich über Blut- oder Lymphbahnen bereits im Körper verteilt haben (aber mit den zur Verfügung stehenden Methoden nicht erkannt werden können) durch die vorbeugende Therapie abgetötet werden und deshalb im weiteren Verlauf keine Absiedelungen hervorrufen können.

Neue Medikamente und Medikamentenkombinationen:

Mit den bisher zur Verfügung stehenden Therapien kann das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung um etwa 25% vermindert werden.

Man versucht heute, durch den Einsatz neuer Medikamente die Therapieergebnisse weiter zu verbessern. Es hat sich außerdem gezeigt, daß durch eine Kombination aus Chemotherapie und Hormontherapie ein zusätzlicher Nutzen in der vorbeugenden Behandlung von Brustkrebs erzielt werden kann.

Vergleich von Standardtherapie mit neuer Behandlungsmethode:

Neue Medikamente und Medikamentenkombinationen werden, bevor sie allgemein empfohlen werden, im Rahmen von sogenannten "Klinischen Studien" mit der bisherigen "Standardtherapie" verglichen. Dabei müssen Patientinnen, die mit solchen Medikamenten behandelt werden wollen, nach Aufklärung durch den behandelnden Arzt ihr Einverständnis in die Behandlung geben. Sie werden dann

im Rahmen der Behandlung besonders sorgfältig bezüglich der Wirkungen und Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente überwacht.

Da derzeit nicht klar ist, ob die neue Therapie oder die bisherige Standardbehandlung wirksamer ist, erfolgt die Zuteilung zu einem der beiden Behandlungsarme nach dem Zufallsprinzip.

Die *Standardbehandlung* nach einer Brustkrebsoperation mit Befall der axillären Lymphknoten ist die sogenannte "CMF-Therapie", eine Chemotherapie, bei der die Medikamente Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil kombiniert insgesamt 12 mal (jeweils 2 mal innerhalb von 4 Wochen) über die Vene verabreicht werden.

Mit der Standardbehandlung verglichen wird eine *Therapie mit den Medikamenten Epirubicin und Cyclophosphamid*, die kombiniert 4 mal alle 3 Wochen verabreicht werden, gefolgt von einer 4 maligen Gabe des Medikaments Docetaxel, auch im 3-wöchentlichen Abstand.

In beiden Behandlungsarmen beträgt die Dauer der Chemotherapie somit 24 Wochen.

Im Anschluß an die Chemotherapie ist, falls dies angezeigt erscheint, eine vorbeugende Strahlentherapie der Brust bzw. Brustwand vorgesehen.

Wenn bei der Untersuchung des Tumors sogenannte "*Hormonrezeptoren*" (das sind Bindungsstellen für die weiblichen Geschlechtshormone Östrogen und Progesteron) nachgewiesen wurden und somit durch die in Ihrem Körper vorhandenen Hormone ein erneutes Tumorwachstum begünstigt werden könnte, ist im Anschluß an die Chemotherapie eine Antihormonbehandlung mit dem Medikament Tamoxifen vorgesehen. Man weiß, daß eine solche antihormonelle Therapie zusätzliche günstige Effekte auf den weiteren Krankheitsverlauf hat.

Mögliche Nebenwirkungen:

Die vorgesehene Behandlung hat neben den gewünschten Effekten auch Nebenwirkungen. Diese sind im Fall von Medikamenten, die zur Krebsbehandlung eingesetzt werden, nicht unerheblich. Ihr behandelnder Arzt ist jedoch im Einsatz der Medikamente erfahren und wird gerne Ihre Fragen zu möglichen Nebenwirkungen beantworten. Im folgenden sind die möglichen Nebenwirkungen aufgelistet:

Mögliche Nebenwirkungen unter der Behandlung mit *CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil)*:

- Zeitweiliges Absinken der Zahl der Blutzellen, was zu einem erhöhten Risiko von Infektionen und/oder Blutungen führen kann.
- Häufig sind Übelkeit und Erbrechen, was jedoch durch vorbeugende Maßnahmen gut beherrschbar ist.
- Gering ausgeprägter Haarverlust.

- Entzündungen der Mundschleimhaut, die aber nur selten zu stärkeren Beeinträchtigungen führen.
- Unter Cyclophosphamidbehandlung kann es zu einer Blasenentzündung mit Blutungen aus der Blase kommen. Durch eine vorbeugende Behandlung mit dem Medikament Mesna kann diese Nebenwirkung jedoch fast immer vermieden werden.

Mögliche Nebenwirkungen unter der Behandlung mit *EC (Epirubicin und Cyclophosphamid)*:

- Zeitweiliges Absinken der Zahl der Blutzellen, was zu einem erhöhten Risiko von Infektionen und/oder Blutungen führen kann.
- Vollständiger Haarverlust. Das Haarwachstum setzt aber nach Absetzen der Behandlung wieder ein.
- Häufig sind Übelkeit und Erbrechen, was jedoch durch vorbeugende Maßnahmen gut beherrschbar ist.
- Entzündungen der Mundschleimhaut, die aber nur selten zu stärkeren Beeinträchtigungen führen.
- *Epirubicin* führt in seltenen Fällen zu einer Schädigung des Herzmuskels, die sich mit weiteren Gaben des Medikamentes noch verstärken kann. Um dieser Nebenwirkung vorzubeugen, wird vor Beginn der Behandlung das Herz ausführlich untersucht, um ein erhöhtes Risiko von Herzschädigungen erkennen zu können.
- Unter Cyclophosphamidbehandlung kann es zu einer Blasenentzündung mit Blutungen aus der Blase kommen. Durch eine vorbeugende Behandlung mit dem Medikament Mesna kann diese Nebenwirkung jedoch fast immer vermieden werden.

Mögliche Nebenwirkungen unter der Behandlung mit *Doc (Docetaxel)*:

- Zeitweiliges Absinken der Zahl der Blutzellen, was zu einem erhöhten Risiko von Infektionen und/oder Blutungen führen kann.
- Vollständiger Haarverlust. Das Haarwachstum setzt aber nach Absetzen der Behandlung wieder ein.
- Veränderungen an Zehen- und Fingernägeln sowie Hautveränderungen.
- Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich durch niedrigen Blutdruck, Asthma-ähnliche Beschwerden, Kurzatmigkeit oder Kribbeln der Haut zeigen können. Vor der Behandlung mit Docetaxel werden in jedem Fall Cortison-haltige Medikamente verabreicht, die diese Nebenwirkungen verhindern sollen.
- Wassereinlagerungen, die sich durch Schwellung der Beine oder des Gesichts, in seltenen Fällen auch durch Wasseransammlung in Lunge und Bauch äußern, treten nach der Behandlung mit Docetaxel häufig auf. Durch die vorbeugende Gabe von Cortison-haltigen Medikamenten können jedoch schwerwiegende, durch Wassereinlagerung entstehende Nebenwirkungen, z.B. ein Lungenödem (Atemnot durch Wasseransammlung in der Lunge), in fast allen Fällen verhindert werden.
- Gelegentliche Taubheit von Fingern und Zehen sowie Mißempfindungen an Händen und Füßen, die aber nur kurzfristig auftreten.

- Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle sind nicht üblich, wenn sie jedoch auftreten, sind sie wenig ausgeprägt.

Falls es unter den oben beschriebenen Chemotherapien zu einem stärkeren Abfall der weißen Blutkörperchen kommt, kann ein Medikament unter die Haut gespritzt werden, welches die Vermehrung der weißen Blutkörperchen anregt. Dieses Medikament kann zu einem grippeartigen Krankheitsbild und Knochenschmerzen führen.

Nebenwirkungen unter der Behandlung mit *Tamoxifen*:

Es können Wechselbeschwerden wie Hitzewallungen, depressive Verstimmungen, Abgeschlagenheit, Schlaflosigkeit auftreten oder verstärkt werden. In den ersten Tagen der Behandlung tritt gelegentlich eine leichte Übelkeit auf, die jedoch im Verlauf der Behandlung zumeist wieder verschwindet.

Im Rahmen der durchgeführten Chemotherapie kann die *Verkehrstauglichkeit eingeschränkt* sein.

Die Behandlung mit einer Chemotherapie beinhaltet unvorhersehbare *Risiken für ungeborene Kinder*. Deshalb muß eine Schwangerschaft während der Behandlung durch sichere Verhütungsmethoden ausgeschlossen werden.

Teilnahme an der Therapiestudie:

Die Teilnahme an dieser Therapiestudie ist *freiwillig*, Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Zusage zur Teilnahme zurücktreten. Dadurch werden Ihnen keinerlei Nachteile entstehen. Der behandelnde Arzt wird Sie nach bestem Wissen und Gewissen weiterbehandeln. Sie haben die Möglichkeit, zu jeder Zeit mit den behandelnden Ärzten über den Fortgang der Therapie zu sprechen.

Einige Brusttumoren weisen an ihrer Oberfläche eine besondere Struktur auf, die als Ziel einer zusätzlichen Therapie mit Antikörpern dienen kann. Sollte Ihr Tumor diese Eigenschaft aufweisen, kann im Anschluss an die klassische Behandlung mit Chemotherapie und eventuell Bestrahlung eine weitere Therapie mit einem Antikörperpräparat erfolgen. Da dieses Medikament noch in der Entwicklung ist, erfolgt diese Therapie dann in einer gesonderten Studie. Dies setzt dann selbstverständlich voraus, dass Sie zuvor gesondert informiert werden und einen eigenen Aufklärungsbogen unterschreiben.

Behandlungsalternativen:

Als mögliche Alternativen zu der vorgeschlagenen Behandlung kommen für Sie die vorhandenen Standardtherapien, Medikamente und Heilverfahren sowie andere, in der Erprobung befindliche Medikamente in Frage. Der behandelnde Arzt gibt Ihnen gerne Auskunft über die unterschiedlichen Möglichkeiten und deren Nutzen.

Datenschutz:

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

Um Sie auch in Zukunft optimal medizinisch betreuen zu können, erheben wir neben den medizinischen auch versorgungsbezogene Daten (z.B. Länge des Krankenhausaufenthalts) und werten sie aus.

Patientenversicherung:

Für die Therapieoptimierungsstudie besteht eine Patientenversicherung bei Gerling Industrie Service GmbH Südwest, Theodor-Heuss-Allee 108, 60486 Frankfurt (Tel. 069-7567-362) unter der Versicherungs-Nummer 70-005055666-5. Die Höchstsumme im Einzelfall beträgt EUR 511.292,00. Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, darf eine andere medizinische Behandlung nur mit dem Einverständnis des Prüfarztes durchgeführt werden, ausgenommen Notfälle. Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der Therapie eingetreten sein könnte, sollten Sie unverzüglich Ihrem Arzt melden.

Weitere Inhalte des Aufklärungsgespräches:

.....
.....
.....

Wenn Sie noch weitere Fragen im Zusammenhang mit der Studie oder der Medikation haben, wenden Sie sich bitte an:

Herrn/Frau Dr.

Tel.Nr.:

Unterschrift der Patientin

Datum der Unterschrift

Unterschrift des Arztes

Datum der Unterschrift

"EC – DOC – Studie"

Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms: Sequentielle Therapie vs. Standardtherapie.
Prospektiv randomisierter Vergleich von 4 x EC → 4 x DOCETAXEL vs. 6 x CMF
bei Patientinnen mit 1 – 3 positiven Lymphknoten.

Einverständniserklärung zur Teilnahme

Ich, _____ geboren am _____
Name und Vorname der Patientin

bin durch die/den behandelnde/n Ärztin/Arzt,

Frau / Herrn Dr. med. _____ am _____
Name in Druckbuchstaben Datum

über Diagnose und Verlauf meiner Erkrankung sowie die in Frage kommenden Behandlungsmöglichkeiten und über Sinn und Zweck der oben genannten Therapieoptimierungsstudie ausführlich aufgeklärt worden. Das Aufklärungsgespräch betraf insbesondere die zu erwartenden Wirkungen (Wirksamkeit) sowie Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Epirubicin, Docetaxel, Tamoxifen). Mir wurde genügend Zeit für die Entscheidung über die Teilnahme an der Studie eingeräumt.

Ich erkläre mich mit der vorgeschlagenen Behandlung hiermit einverstanden, behalte mir jedoch vor, jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne daß mir daraus Nachteile entstehen, aus der Therapieoptimierungsstudie auszusteigen. Mir ist bekannt, daß eine Patientenversicherung bei Gerling Industrie Service GmbH Südwest Frankfurt unter der Versicherungs-Nummer 70-005055666-5 abgeschlossen ist, daß eine andere medizinische Behandlung nur im Einverständnis mit dem Prüfarzt durchgeführt werden darf und daß eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der Therapie eingetreten sein könnte, unverzüglich dem Prüfarzt zu melden ist. Im Falle einer anderweitigen ärztlichen Behandlung ist die Patientin verpflichtet, vorher Rücksprache mit ihrem Prüfarzt zu nehmen. Ausgenommen davon sind Notfälle.

Die Patientendaten werden streng vertraulich behandelt und ohne Angabe des Patientennamens zur Auswertung der Ergebnisse verwendet. Zur Überprüfung der Richtigkeit dieser anonymisierten Daten kann der Abgleich mit den Originaldaten des Arztes erforderlich sein. Ich bin damit einverstanden, dass meine im Rahmen der klinischen Prüfung erhobenen Krankheitsdaten (Studiendaten) aufgezeichnet und zur Überprüfung an den klinischen Leiter der Studie, an die zuständige Überwachungsbehörde und/oder die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben werden, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt und im Rahmen des Arzneimittelgesetzes erforderlich ist. Ich bin ferner damit einverstanden, dass die von der Studienleitung bevollmächtigten Personen und auch Beauftragte der vorgenannten Behörden meine Original-Akten sowie die Original-Studiendaten beim Prüfarzt einsehen, wobei hier §4, Abs. 2, Satz 3 BDSG beachtet werden muss.

Mir ist auch mitgeteilt worden, daß solche Daten im Rahmen des Datenschutzgesetzes gespeichert und elektronisch verarbeitet werden können.

Eine Patienteninformation wurde mir ausgehändigt. Die Aufklärung über die Therapiestudie war mir in allen Punkten verständlich.

Unterschrift der Patientin

Datum der Unterschrift

Ich bestätige, daß ich oben genannter Patientin, die ihr Einverständnis für die Teilnahme an der Therapieoptimierungsstudie gegeben hat, ausführlich über die geplante Studie aufgeklärt habe.

Unterschrift des Arztes

Datum der Unterschrift

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Ulrike Nitz, Chefärztin der senologischen Abteilung des Bethesda Krankenhauses in Mönchengladbach, bedanken, die mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter Ihrer Leitung durchzuführen.

Bei Herrn Dr. med. Oleg Gluz danke ich besonders für seine hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions-, und Hilfsbereitschaft.

Bei Herrn Prof. Hartmann, Leiter des pathologischen Institutes in Universtitätsklinikum Erlangen und bei Herrn Prof. Kreipe, Leiter der Pathologie der medizinischen Fachhochschule Hannover sowie den jeweiligen Mitarbeitern der Institute möchte ich mich ebenfalls ganz herzlich für die Unterstützung beim Aufbau der Tumorbank bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern und bei meinem liebsten Ehemann Cumhur Hasan für seine Unterstützung und sein Verständnis während meiner Dissertation bedanken.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum

Unterschrift