

Daniela Bach

**Deskriptive retrospektive Studie zur Veränderung
der Lebensqualität unter Chemotherapie in der
neoadjuvanten und adjuvanten Therapie des
Mammakarzinoms**

Eine retrospektive Untersuchung an der
Asklepios Klinik Lich
2009-2011



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique 
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2017

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2017

© 2017 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition linguistique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Deskriptive retrospektive Studie zur Veränderung der
Lebensqualität unter Chemotherapie in der
neoadjuvanten und adjuvanten Therapie des
Mammakarzinoms**

Eine retrospektive Untersuchung an der
Asklepios Klinik Lich
2009-2011

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Daniela Bach
aus Friedberg/Hessen

Gießen 2016

Aus der Asklepios Klinik Lich
akademisches Lehrkrankenhaus der
Justus-Liebig-Universität
Gießen
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
unter der Leitung von Dr. med. U. Kullmer

1. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Sziegoleit

2. Gutachter: Prof. Dr. Uwe Gieler

Tag der Disputation: 20. Juni 2017

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung: Mammakarzinom.....	1
1.1 Inzidenz des Mammakarzinoms.....	1
1.2 Pathomorphologie des Mammakarzinoms.....	2
1.3 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung.....	5
1.4 Therapie des Mammakarzinoms	6
1.4.1 Operative Therapie	6
1.4.2 Systemtherapie.....	8
1.5 Risikokategorien.....	10
1.6 Supportivtherapie.....	12
2. Ziele der Arbeit.....	14
3. Patientinnen und Methoden.....	15
3.1 Patientinnen.....	15
3.2 Methoden.....	16
3.2.1 Fragebogen.....	16
3.2.2 Einflussfaktoren.....	19
3.2.3 Beschreibung der Lebensqualität	20
3.2.4 Statistische Methoden.....	20
3.2.5 Chemotherapeutika.....	21
3.2.6 Votum der Ethik-Kommission.....	22
4. Ergebnisse.....	22
4.1 Patientencharakteristika.....	22
4.1.1 Histologische Subtypen.....	25
4.1.2 Chemotherapieregime.....	26
4.1.3 Auswertung nach Altersgruppen.....	29
4.2 Auswertung der Fragebögen.....	30
4.2.1 Zeitpunkt 1.....	35
4.2.2 Zeitpunkt 2.....	36
4.2.3 Zeitpunkt 3.....	37
4.2.4 Nebenwirkungen im zeitlichen Verlauf.....	39
4.3 Nebenwirkungen unterschiedlicher Chemotherapieregime.....	40
4.4 Auswertung nach Kategoriebildung.....	42
4.4.1 Übelkeit.....	44
4.4.2 Obstipation.....	45
4.4.3 Schmerzen.....	45
4.4.4 Mucositis, Nagelveränderungen und ossäre Schmerzen.....	46

4.4.5 Angedeutete Zusammenhänge.....	48
5. Diskussion	49
5.1 Patientencharakteristika.....	50
5.2 Übelkeit.....	52
5.3 Obstipation.....	53
5.4 Nagelschäden.....	54
5.5 Mucositis.....	54
5.6 Schmerzen.....	55
5.7 Vergleich mit Studiendaten.....	55
5.8 Schlussfolgerung.....	61
6. Summary.....	65
7. Zusammenfassung.....	66
8. Abkürzungsverzeichnis.....	68
9. Tabellen-, Abbildungsverzeichnis.....	69
9.1 Tabellenverzeichnis.....	69
9.2 Abbildungsverzeichnis.....	69
10. Literaturverzeichnis.....	70
11. Anhang.....	81
11.1 Tabellen und Abbildungen.....	81
12. Ehrenwörtliche Erklärung.....	86
13. Danksagung.....	87

1. Einleitung: Mammakarzinom

1.1 Inzidenz des Mammakarzinoms

Mit etwa 71.660 Neuerkrankungen im Jahr 2008 und einem Anteil von 32,1% aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen in Deutschland ist das Mammakarzinom die häufigste Malignomerkkrankung der Frau (RKI 2012). Allein im Jahr 2010 starben 17.466 Frauen in Deutschland an ihrem Brustkrebsleiden. Das entspricht 3,9% aller weiblichen Sterbefälle dieses Jahres und somit Platz vier der Todesursachen bei Frauen, sowie Platz eins malignombedingter Todesfälle der Frauen, gefolgt von bösartigen Neubildungen der Bronchien und der Lunge mit 3,0% (Statistisches Bundesamt 2011).

Statistisch gesehen erkrankt nach Angaben des Robert Koch Institutes etwa eine von acht Frauen in Deutschland im Lauf ihres Lebens an einem Mammakarzinom, wobei das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 63 Jahren liegt. 25% sind bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms jünger als 55 Jahre, 10% sogar jünger als 45 Jahre (RKI 2012).

Von 1980 bis 2004 wurde ein Anstieg der altersstandardisierten Brustkrebsinzidenz um etwa 50% verzeichnet, wobei ab 1990 vor allem ein Anstieg im Altersbereich zwischen 45 und 69 Jahren zu beobachten war. Im gleichen Zeitraum verbesserten sich aber auch die Überlebensraten von Mammakarzinom-Patientinnen. Zu Beginn der 80-er Jahre lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei 69%, zu Beginn dieses Jahrzehnts bei 81% (RKI 2010). Verbesserte Überlebensraten und ansteigende Inzidenz führten so zu einem Anstieg der Brustkrebs-Prävalenz, am stärksten im Bereich der 50- bis 69-Jährigen, der Zielgruppe für das ab 01.01.2004 in den Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen („Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“) verankerte Mammographie-Screening-Programm (RKI 2010). Nach Einführung des Mammographie-Screening-Programms stiegen die Erkrankungsraten Dank Früherkennung zunächst deutlich an, jedoch wurden in der ersten Phase des Screenings viele Tumoren deutlich früher diagnostiziert.

Möglicherweise kam es zu einer 'Überdiagnose' von Tumoren, die lebenslang inapparent geblieben wären. P.C. Gøtzsche und M. Nielsen untersuchten anhand einer Cochrane Metaanalyse von sieben randomisierten Studien die Daten von 600.000

Frauen bezüglich einer möglichen Mortalitätsreduktion von zum Mammographie-Screening-Programm eingeladenen Frauen versus nicht eingeladenen Frauen. Die Auswertung ergab, dass das Screening-Programm zu einer Reduktion der Brustkrebsmortalität von ca. 15%, jedoch ebenso zu einer Überdiagnose und -therapie in etwa 30% der Fälle führte (Cochrane: Gøtzsche, PC et al.). Insgesamt werden Benefit und Risiken des Screening-Programms noch kontrovers diskutiert. Positiv kann hervorgehoben werden, dass das Ziel des Screenings nicht nur eine Reduktion der Brustkrebsmortalität, sondern die Diagnose früher Karzinome mit dementsprechend besserer Therapiemöglichkeit ist. Eine diesbezügliche Auswertung der bayrischen Screening-Daten konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine größere Anzahl von in situ-Karzinomen und prognostisch günstigen Tumoren, sowie einen geringeren Anteil nodalpositiver Patientinnen zeigen. Zudem mussten die Screening-Patientinnen weniger radikal operiert werden und konnten häufiger ausschließlich antihormonell therapiert werden (Wöckel et al. 2014).

1.2 Pathomorphologie des Mammakarzinoms

Alle invasiven Karzinome sollen histologisch klassifiziert werden (nach Tavassoli und Devilee WHO 2003).

Die pathomorphologische Untersuchung des Mammakarzinoms umfasst die Einteilung in unterschiedliche histologische Typen, die Bestimmung der Ausdehnung einer assoziierten intraduktalen Komponente, das Maß der Tumorgröße, ggf. Angaben weiterer Tumorherde bei Multifokalität oder Multizentrität, die Bestimmung des Absetzungsrandes, die Untersuchung auf Lymphknotenbefall, das Grading, die Bestimmung des Östrogenrezeptor- bzw. Progesteronrezeptor-Status, sowie des Her2neu-Status und von Ki-67, eines Proteins, das zur Markierung von sich teilenden Zellen geeignet ist (Proliferationsmarker), sowie die Untersuchung auf peritumorale Lymph- und Blutgefäßinvasion.

Den häufigsten Tumortyp stellt mit einem Anteil von 40-75% das invasiv duktales Mammakarzinom dar, welches in 70-80% positive Hormonrezeptoren aufweist und in 15-25% mit einer Her2neu-Überexpression einhergeht. An zweiter Stelle steht das invasiv lobuläre Karzinom in 5-15% der Fälle. Dieses tritt in 9-31% multifokal und in 6-47% bilateral auf. Invasiv lobuläre Mammakarzinome sind häufig hormonrezeptorpositiv und Her2neu negativ. Das tubuläre Karzinom findet sich nur in

ca. 2% der Mammakarzinome, jedoch bei mindestens 8% der Karzinome mit weniger als 1cm Tumorgröße. Auch das rein muzinöse Karzinom macht etwa 2% der invasiven Mammakarzinome aus und hat wie das tubuläre Karzinom eine gute Prognose. Bei weniger als 1% der invasiven Karzinome handelt es sich um medulläre Karzinome (Leitlinie Mammakarzinom; Sloane et al.1999).

Das histologische Grading aller invasiver Mammakarzinome erfolgt nach den Kriterien von Elston und Ellis in Grad 1 (gut differenziert) bis Grad 3 (schlecht differenziert) (s. *Tabelle A* im Anhang). Von prognostischer Bedeutung ist ebenfalls die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus. Der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus wird immunhistochemisch bestimmt. Das Produkt aus den Punktwerten für den Anteil positiver Tumorzellkerne und den Punktwerten für die durchschnittliche Färbeintensität (staining intensity) wird nach Remmele und Stegner als Immunreaktiver Score (IRS) bezeichnet. IRS-Werte von 0 bis 12 sind möglich (Remmele W. et al. 1987; vgl. *Tabelle B*). Als östrogenrezeptor- bzw. progesteronrezeptor-positiv gilt ein Tumor mit mindestens 1% positiven Tumorzellkernen (Goldhirsch A. et al. 2011).

Die Voraussetzung für eine Therapie mit einem humanisierten monoklonalen Antikörper (z.B. Trastuzumab, Pertuzumab) ist die Feststellung einer Her2neu-Rezeptor-Überexpression. Beim Her2neu-Rezeptor handelt es sich um einen transmembranären Tyrosinkinase-Rezeptor, der über den RAS-MAP-Kinase-Weg die Zellproliferation stimuliert und über den mTOR-Signalweg die Apoptose hemmt. Eine Überexpression des Her2neu-Rezeptors findet sich in 15-20% der invasiven Mammakarzinome und ist mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (Wolff et al. 2013). Die genannten Antikörper werden eingesetzt zur Hemmung der Angiogenese und zur Förderung der Apoptose von Tumorzellen. Entsprechend den Empfehlungen der ASCO folgt die Bestimmung des Her2neu-Status einem festgelegten Testalgorithmus durch Immunhistochemie (IHC) und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Der IHC-Score kann Werte von 0 bis 3+ annehmen, wobei IHC-Score 0 und 1+ einer fehlenden oder schwachen inkompletten Membranreaktion entsprechen. Bei IHC-Score 3+ zeigt sich eine gleichmäßige zirkuläre Membranreaktion in mehr als 30% der Tumorzellen. Von der 'Borderline'-Kategorie spricht man bei IHC-Score 2+, was einer schwachen Membranreaktion von mehr als 10% der Tumorzellen oder einer zirkulären Membranreaktion in weniger als 30% der Tumorzellen entspricht. Im Falle eines IHC-Score von 2+ muss die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zur weiteren Abklärung durchgeführt werden (Hammond M. E. et al. 2011; ASCO 2011; vgl. *Abbildung 1*).

Das Mammakarzinom metastasiert lymphogen und hämatogen, daher ist ein Tumoreinbruch in Blut- oder Lymphgefäße prognostisch von Bedeutung. Das Vorliegen einer Gefäßinvasion ergibt sich aus dem histologischen Befund (Gasparini G. et al. 1994; Colleoni M. et al. 2007).

Die Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 können mittels ELISA aus dem Tumorgewebe bestimmt werden und liefern bei nodal-negativen G2-Tumoren wichtige Informationen zur Prognose-Abschätzung. So gehen erhöhte Konzentrationen von uPA und PAI-1 mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher, wohingegen bei Patientinnen mit geringer Konzentration der Faktoren auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann (Harbeck N. et al. 2009; Haas S. et al. 2008).

Eine Einbeziehung des Recurrence Scores (OncotypeDX™) oder der 70-Gensignatur des Netherland Cancer Institute (Mammaprint[®]) zur Untersuchung bestimmter Gensignaturen wird für die Therapieentscheidung noch nicht generell empfohlen (Leitlinie 2012). Der Recurrence Score wird bestimmt, indem zunächst RNA aus einer Gewebeprobe des Mammakarzinoms extrahiert und aufgereinigt wird. Anschließend wird mittels Echtzeit-Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion die Expression von 21 ausgewählten Genen (16 Krebsgenen und 5 Referenzgenen) in der Tumorprobe analysiert und aus den Ergebnissen der Recurrence Score berechnet. Dabei besagt ein hoher Recurrence Score eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit bei ausschließlicher antihormoneller Therapie bei hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom mit oder ohne Lymphknotenbefall (Mamounas E.P. et al. 2010). Beim Mammaprint-Test wird an der mRNA einer Tumorgewebeprobe mit Hilfe eines Microarrays die Expression von insgesamt 1900 Genen, mit Hauptaugenmerk auf 70 Genen, die in der Entstehung des Mammakarzinoms eine Rolle spielen, analysiert. Je nach festgestellter Genaktivität, soll so das Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen und dementsprechend der Benefit einer adjuvanten Chemotherapie zusätzlich zur antihormonellen Therapie beim frühen Mammakarzinom individueller bestimmt werden können (Drukker C.A. et al. 2012).

Zusätzlich zu den Prognosefaktoren abgeleitet aus pathomorphologischen Kriterien kann auch eine Risiko-Einteilung nach Durchführung einer Genexpressionsanalyse erfolgen. Die Auswertung der Genexpressionsanalysen ergab vier molekulare Subtypen des Mammakarzinoms.

Zur Vereinfachung im klinischen Alltag wurden analog vier Phänotypen definiert (Perou C.M. et al. 2000; Sorlie T. et al. 2001; Cheang M.C. et al. 2009):

- *Luminal A*: ER- und/oder PR-positiv und Her2-negativ und Ki-67 niedrig (<14%)
- *Luminal B*:
 - Her2-negativ: ER- und/oder PR-positiv und Her2-negativ und Ki-67 hoch ($\geq 14\%$)
 - Her2-positiv: ER- und/oder PR-positiv und Her2-positiv und Ki-67 hoch oder niedrig
- *Her2-positiv*: ER- und PR-negativ und Her2-positiv
- *triple-negativ*: ER-, PR- und Her2-negativ (entsprechend einer Annäherung an den Basaltyp)

Die unterschiedlichen Phänotypen gehen mit verschiedenen Krankheitsverläufen und Prognosen einher, so dass sich Therapieempfehlungen an der oben beschriebenen Einteilung orientieren (Goldhirsch A. et al. 2011). Die oben beschriebene Einteilung zeigt auch den Cut-Off-Wert für den Wachstumsfaktor Ki-67 mit als niedrig einzustufendem Rezidivrisiko für einen Wert <14%, sowie erhöht anzunehmendem Rezidivrisiko für Werte $\geq 14\%$.

1.3 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Das 1943-1952 von Pierre Denoix entwickelte TNM-System zur Klassifikation solider Tumoren dient noch heute, in der 1987 modifizierte Fassung der International Union Against Cancer (UICC), zur Klassifikation des Mammakarzinoms (Denoix P. 1944, 1950, 1952).

Die TNM-Formel beschreibt die Tumorgröße (T), den Lymphknotenstatus (N), sowie mögliche Fernmetastasen (M). Zur Kenntlichmachung, ob die TNM-Einteilung mit Hilfe klinischer Diagnostik, also durch Palpation, Sonographie und Mammographie oder an Hand von histologischen Untersuchungen durch den Pathologen erfolgte, wird der TNM-Formel jeweils ein „c“ (klinisch) bzw. ein „p“ (postoperativ, pathologisch) vorangestellt, z.B. „pT2“. Falls der OP eine neoadjuvante Chemo- oder Hormontherapie vorausging, wird auch dies in der postoperativen TNM-Formel kenntlich gemacht, durch voranstellen von „yp“, z.B. „ypT2“. Bei der UICC-Stadienverteilung wurden die unterschiedlichen TNM-Stadien zusätzlich in insgesamt 5 Stadiengruppen eingeteilt (Sobin L.H. 2002; vgl. *Tabelle C*)

1.4 Therapie des Mammakarzinoms

Die Therapie des Mammakarzinoms steht auf den drei Säulen

- operative Therapie,
- Systemtherapie in Form von antihormoneller Therapie, Chemotherapie und Immuntherapie, und
- Strahlentherapie.

1.4.1 Operative Therapie

Wichtigster Ausgangspunkt für die weitere adjuvante Therapie aller nicht fortgeschrittener Mammakarzinome ist die vollständige Resektion des Tumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand. Bei ausreichendem Sicherheitsabstand von mindestens 1mm und mehr kann das Lokalrezidivrisiko deutlich gesenkt werden (Houssami N. et al. 2010; Blichert-Toft M. et al. 1998). Grundsätzlich ist eine brusterhaltende Therapie (BET) möglich, sofern ein ausreichender tumorfreier Absetzungsrand gewährleistet werden kann, d.h. bei günstigem Brust-Tumor-Verhältnis. Dabei ist die BET gefolgt von der postoperativen Radiatio bezüglich des Überlebens der modifizierten radikalen Mastektomie gleichwertig (Veronesi U. et al. 2002; EBCTCG 1995).

Eine BET sollte nicht erfolgen bei:

- multizentrischem Karzinom
- diffuser, ausgedehnter Kalzifikation vom malignen Typ
- inflammatorischem Karzinom
- ungünstiger Brust-Tumor-Größenrelation
- R1-Resektion trotz Nachresektion
- fehlender Möglichkeit der Nachbestrahlung, z.B. bei Ablehnung durch die Patientin
- Wunsch der Patientin nach ausführlicher Aufklärung abladierend operiert zu werden (Fisher B. et al. 1994).

Bei der modifizierten radikalen Mastektomie wird das gesamte Brustdrüsengewebe unter Mitnahme der Haut, des Mamillen-Areola-Komplexes und der Pectoralisfaszie entfernt.

Die operative Therapie des Mammakarzinoms umfasst ebenfalls das histologische Lymphknotenstaging. Hierbei steht bei klinisch unauffälligen Lymphknoten primär die

Sentinellymphonodektomie (SLNE) im Vordergrund, da diese im Vergleich zur kompletten axillären Lymphonodektomie mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus Level I und II mit einer erheblich reduzierten Schulter-Arm-Morbidität einhergeht (Veronesi U. et al. 2003). Unter dem Sentinel- oder Wächterlymphknoten versteht man den bzw. die ersten Lymphknoten im Lymphabflussgebiet des Tumors. Um den Sentinel detektieren zu können, wird dieser präoperativ markiert. Hierzu erfolgt die peri- oder intratumorale Gabe von Isosulfan-Blau oder von radioaktivem 99m -Technetium. Mit dem Abfluss über die Lymphbahnen reichert der SLN die blaue Farbe bzw. das Technetium an. Die Radioaktivität kann anschließend intraoperativ mit der Gamma-Sonde gemessen werden. Die Blaufärbung des SLN ist bei gelungener Markierung sichtbar. Bei 96% der Patientinnen ist der Sentinel somit identifizierbar und kann entfernt werden (Kim T. et al. 2006).

Schloss sich bis vor wenigen Jahren bei tumorbefallenem Sentinellymphknoten obligatorisch die konventionelle Axilladisektion an, so wird nun auf Grund der aktuellen Datenlage unter anderem nach der ACOSOG Z0011-Studie von Giuliano et al. an Hand von Zusatzkriterien wie der Tumorgröße und der Anzahl der befallenen Sentinel entschieden, ob auf eine vollständige axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden kann. Die zu Grunde liegenden Daten der Z0011-Studie zeigten für Patientinnen mit cT1-2, cN0, bei brusterhaltender Operation mit anschließender Radiatio der Restbrust, bei ein bis zwei positiven Sentinellymphknoten, ohne anschließende Axilladisektion in 6,3 Jahren Follow-Up ein vergleichbares Outcome bezüglich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens, wie für Patientinnen mit konventioneller Axilladisektion nach befallenen Sentinel bei geringerer Morbidität (Giuliano A.E. et al. 2011). Es muss allerdings festgehalten werden, dass die Studie weniger Patientinnen einschließen konnte, als ursprünglich geplant, so dass die statistische Aussagekraft bezüglich eines signifikanten Unterschiedes eingeschränkt ist. Die deutsche INSEMA-Studie untersucht seit September 2015 als prospektive multizentrische Studie die Möglichkeit einer eingeschränkten Axillachirurgie (Janni W. 2014). Im Rahmen der St. Gallen-Konferenz 2015, die erstmalig in Wien stattfand, kamen die Experten zu dem Konsens, dass eine Axilladisektion auf Grund der Daten der ACOSOG Z0011 nicht notwendig ist, wenn ein bis zwei Lymphknoten Makrometastasen aufweisen und die folgenden Kriterien erfüllt sind: Tumorgröße kleiner als 5cm (pT1-2), kein kapselüberschreitendes Wachstum, brusterhaltende Operation, adäquate adjuvante systemische Therapie und Tangentialfeld-Bestrahlung (Untch M. et al. 2015).

Im Falle einer geplanten neoadjuvanten Therapie sollte vor Beginn der Systemtherapie bei klinisch unauffälligen Lymphknoten die SLNE erfolgen (Leitlinie Mammakarzinom 2012).

1.4.2 Systemtherapie

Die systemische Therapie des invasiven Mammakarzinoms umfasst die adjuvante und die neoadjuvante Chemotherapie, die endokrine Therapie, sowie die Immuntherapie. Auch eine Kombination dieser sich ergänzenden Therapieansätze ist möglich (EBCTCG 2005). Unabhängig von Alter und Nodalstatus der Patientinnen verbessert die adjuvante Systemtherapie das rezidivfreie Überleben ebenso wie das Gesamtüberleben. Eine anthrazyklinhaltige Polychemotherapie konnte die jährliche Sterberate von Patientinnen unter 50 Jahren bei Erstdiagnose um 38% senken und von Patientinnen mit 50-69 Jahren bei Diagnose um 20% (EBCTCG 2005; EBCTCG 2011). Die jeweilige Therapie sollte individuell an die Tumorbilogie der Patientin angepasst werden.

In die Therapieplanung werden daher folgende Faktoren einbezogen:

- Tumorgroße
- Lymphknotenstatus
- Grading
- Hormonrezeptorstatus
- Her2neu-Status
- Menopausenstatus
- Alter der Patientin (EBCTCG 2005, Goldhirsch A. et al 2011).

Im Rahmen eines Experten-Konsensus findet alle zwei Jahre ein Treffen in St. Gallen statt, bei dem die aktuellen Empfehlungen für die adjuvante Therapie des invasiven Mammakarzinoms diskutiert werden. 2009 wurde bei diesem Treffen das Augenmerk für die Therapieplanung auf die endokrine Sensitivität des Tumors gelegt, 2011 betonte man die Wichtigkeit der oben beschriebenen molekularen Subtypen in der Indikationsstellung zu einer adjuvanten Therapie (Goldhirsch A. et al. 2009; Goldhirsch A. et al. 2011).

Als aktueller Standard gilt die Gabe von 6 bis 8 Zyklen Chemotherapie. Zur adjuvanten Chemotherapie werden taxanhaltige Kombinationen empfohlen, wobei vor allem Patientinnen mit Risikokriterien wie G2- und G3-Tumoren, Tumorgroße >2cm, fehlenden Hormonrezeptoren, Alter <35 Jahre und mit Lymphknotenbefall von den

Taxanen zu profitieren scheinen (Clavarezza M. et al 2006; Bedard P. L. et al 2010). Auch für anthrazyklinhaltige Chemotherapieregime in Dreierkombination wie FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) oder FAC (5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid) konnte in adäquater Dosierung für 6 Zyklen verabreicht die Überlegenheit gegenüber dem zuvor als Standard angewendeten CMF (Cyclophosphamid, Epirubicin, 5-Fluorouracil) gezeigt werden (EBCTCG 2005; EBCTCG 2011). Als adäquate Dosierung wird die Gabe von mindestens 30mg/m² Epirubicin pro Woche, bzw. mindestens 20mg/m² Doxorubicin pro Woche angegeben. Für Hochrisiko-Patientinnen mit mindestens vier befallenen Lymphknoten konnte durch die adjuvante Chemotherapie mit ETC q14 (Epirubicin, Paclitaxel, Cyclophosphamid) als dosisintensiviertes dosisdichtes Schema ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben als durch das konventionelle Schema mit Epirubicin/Cyclophosphamid q21 gefolgt von Paclitaxel q21 erzielt werden (Moebus V. et al 2010).

Bei lokal fortgeschrittenem Befund, bzw. primär inoperablem oder inflammatorischen Mammakarzinom ist eine neoadjuvante Systemtherapie indiziert, um die Rate an brusterhaltenden Operationen zu erhöhen (Fisher B. et al. 1997; Kaufmann M. et al. 2006). Bei hormonrezeptorpositiven postmenopausalen Patientinnen ist statt einer neoadjuvanten Chemotherapie auch die primäre antihormonelle Therapie möglich. Eine neoadjuvant durchgeführte Chemotherapie bietet zusätzlich die Möglichkeit, das Therapieansprechen des Tumors zu beurteilen und ggf. eine Änderung der Therapie zu veranlassen (Kaufmann M. et al. 2006). Auch die neoadjuvante Chemotherapie sollte anthrazyklin- und taxanhaltig sein und über mindestens 6 Zyklen verabreicht werden. Das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie kann mit dem „Regressionsgrad nach Sinn et al.“ beschrieben werden. Regressionsgrad 0 bedeutet, dass kein Effekt sichtbar ist. Beim Regressionsgrad 1 ist eine vermehrte Tumorsklerose mit herdförmiger resorptiver Entzündung und/oder deutlich zytopathischen Effekten feststellbar. Regressionsgrad 2 beschreibt eine weitgehende Tumorsklerose mit nur fokal noch nachzuweisendem, evtl. auch multifokalem, minimalinvasiven Resttumor ($\leq 0,5$ cm) und häufig ausgedehnter intraduktaler Tumorausbreitung. Bei Regressionsgrad 3 nach Sinn ist kein invasiver Resttumor mehr nachweisbar und Regressionsgrad 4 bedeutet keinerlei Resttumor (Sinn H. P. et al. 1994).

Bei Her2neu-Überexpression sollte simultan zur Taxangabe neoadjuvant Trastuzumab appliziert werden, was postoperativ für ein Jahr fortgeführt werden sollte (Buzdar A. U.

et al 2005). Seit 2015 wird nach den Daten der CLEOPATRA-Studie in der metastasierten Situation zusätzlich zu Trastuzumab die Gabe von Pertuzumab (Perjeta®) empfohlen (AGO 2015). Die Antikörpertherapie mit Trastuzumab (Herceptin®) für ein Jahr spielt auch in der adjuvanten Therapie bei Her2neu-überexprimierenden Tumoren eine bedeutende Rolle, da gezeigt werden konnte, dass dadurch die Rezidivrate um 45-50% und die Mortalität um etwa 30% gesenkt werden konnten (Gianni L. et al. 2011).

Zu den systemischen Therapien des invasiven Mammakarzinoms zählt auch die endokrine Therapie. Diese ist indiziert bei Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptorpositiven Tumoren. Für die adjuvante Tamoxifen-Einnahme konnte eine Reduktion des Rezidivrisikos und der Mortalität im 15-Jahres-Follow-Up gezeigt werden (EBCTCG 2005; EBCTCG: Davies C. et al. 2011). Bei prämenopausalen Frauen stellt die Einnahme von 20mg Tamoxifen pro Tag für fünf Jahre bzw. bis zum Rezidiv die Therapie der Wahl dar (EBCTCG 1998; EBCTCG: Davies C. et al. 2011) mit gleichzeitiger Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels GnRH-Analoga für zwei Jahre (Cuzick J. et al. 2007). Zur antihormonellen Therapie bei postmenopausalen Patientinnen kann entweder Tamoxifen oder ein Aromatasehemmer über fünf Jahre empfohlen werden. Zudem besteht die Möglichkeit mittels Sequenz-Therapie zuerst zwei bis drei Jahre Tamoxifen, gefolgt von zwei bis drei Jahren Aromataseinhibitor, als inverse Sequenz zwei bis drei Jahre Aromatasehemmer, gefolgt von zwei bis drei Jahren Tamoxifen oder fünf Jahre Tamoxifen gefolgt von fünf Jahren Aromatasehemmer zu verabreichen (Leitlinie 2012). Nach den Ergebnissen der ATLAS-Studie wird seit 2012 sowohl prä- als auch postmenopausalen Patientinnen mit einer Risikokomponente die Verlängerung der adjuvanten Therapie mit Tamoxifen für 10 Jahre empfohlen, da somit das Risiko eines Rezidivs signifikant weiter gesenkt werden konnte (Davies C. et al. 2012).

1.5 Risikokategorien

Beim Experten-Konsens in St. Gallen erfolgt alle zwei Jahre die Einstufung der Mammakarzinom-Patientinnen in unterschiedliche Risikokategorien (niedrig, mittel, hoch) analog zum jeweiligen Rezidivrisiko, wobei entsprechende Therapieempfehlungen ausgesprochen werden. 2007 zählten zur Kategorie „niedriges Risiko“ Patientinnen mit Tumoren, die alle folgenden Kriterien erfüllten: pN0,

Tumorgröße maximal 2cm, G1, keine Lymphgefäßinvasion, ER positiv oder PR positiv, Her2neu negativ und Erkrankungsalter mindestens 35 Jahre oder älter. Bei pN0 und mindestens einem der folgenden Merkmale erfolgte die Einstufung in die Kategorie „mittleres Risiko“: Tumorgröße über 2cm, G2 bis G3, Lymphgefäßinvasion, ER negativ oder PR negativ, Her2neu positiv, Erkrankungsalter jünger als 35 Jahre. Ebenfalls zum „mittleren Risiko“ gezählt wurden nodalpositive Patientinnen mit einem bis drei befallenen Lymphknoten, die ER positiv und/oder PR positiv und Her2neu negativ sind. In die Kategorie „hohes Risiko“ fielen Patientinnen mit einem bis drei befallenen Lymphknoten bei negativen Hormonrezeptoren oder Her2neu-Überexpression, sowie alle Patientinnen mit mindestens 4 befallenen Lymphknoten. Die Therapieempfehlungen für Patientinnen des Niedrig-Risiko-Kollektivs beschränkten sich auf die antihormonelle Therapie bei positiven Hormonrezeptoren. Bei mittlerem Rezidivrisiko und negativen Hormonrezeptoren sollte die Patientin eine adjuvante Chemotherapie erhalten, bei hormonrezeptorpositivem Tumor eine Chemotherapie gefolgt von einer endokrinen Therapie, oder bei hoch hormonrezeptorpositivem Tumor eine endokrine Therapie allein. Hochrisikopatientinnen sollten in jedem Fall eine adjuvante Chemotherapie erhalten, bei endokrin sensiblem Tumor gefolgt von einer antihormonellen Therapie. Her2neu-Überexpression des Tumors erfordert zudem die Therapie mit Trastuzumab für ein Jahr (Goldhirsch A. et al. 2007).

Während der Konsensuskonferenz 2011 wurden zur Einteilung der Risikokategorien die molekularbiologischen Subtypen des Mammakarzinoms in den Vordergrund gerückt. Es sind dabei vier Phänotypen beschrieben worden: Luminal A-like, Luminal B-like (unterteilt in Her2-negativ und Her2-positiv), Her2-positiv non-luminal und Triple-negativ duktal. Luminal A-like und Her2neu-negative Luminal B-like Tumore machen 65% der Mammakarzinome aus. Der Luminal A-like Tumor ist hoch hormonrezeptorpositiv, Her2neu negativ, G1 und hat einen geringen Proliferationsmarker (Ki-67 <14%). Da die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens dieses Tumors auf eine adjuvante Chemotherapie gering ist, empfiehlt die Expertenkommission in diesem Fall die endokrine Therapie. Der Luminal B-like Tumor ist hormonrezeptorpositiv, im Falle fehlender Her2neu-Überexpression mit hohem Ki-67 (>14%) und G3, bei Her2neu-überexprimierendem Tumor (ca. 10%) mit jedem Ki-67. Luminal B-like Tumoren erfordern eine adjuvante Chemotherapie, sowie eine anschließende endokrine Therapie. Bei Her2neu positivem Mammakarzinom erfolgt die Trastuzumab-Gabe. Her2-positive non-luminal Tumore sind hormonrezeptornegativ, können rasch oder langsam proliferieren und machen 10% der Tumore aus. Die

Therapie erfolgt mit Chemotherapie und Trastuzumab. Das Triple-negative Karzinom hat die schlechteste Prognose, kommt in 15% der Fälle vor und erfordert eine adjuvante Chemotherapie (Goldhirsch A. et al. 2011).

1.6 Supportivtherapie

Für die Patientinnen stellt die Zeit der Diagnose, der Operation und der adjuvanten Therapie mit Chemotherapie und Radiatio einen äußerst belastenden Abschnitt dar. Schon während des stationären Aufenthaltes zur Mamma-OP wird in der Asklepios Klinik in Lich der Kontakt zu einer Psychoonkologin hergestellt. Diese erörtert in einem Erstgespräch mögliche Ressourcen der Patientin, erfragt zusätzliche Belastungsfaktoren und kann so ein individuelles Angebot für eine begleitende psychoonkologische Betreuung machen, sofern dies von der Patientin gewünscht ist. Auch Familienmitglieder können hier einbezogen werden.

Neben der psychischen Belastung stellen mögliche Nebenwirkungen der Chemotherapeutika einen weiteren Belastungsfaktor dar. Diese lassen sich einteilen in die quantifizierbaren Schädigungen einerseits, wie z.B. eine Myelosuppression, und in die subjektiv von der Patientin empfundenen, jedoch nicht unmittelbar objektiv messbaren Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Fatigue andererseits. Um den Schweregrad von Nebenwirkungen besser erfassen zu können, gibt es Toxizitätsskalen wie etwa die „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) des amerikanischen National Cancer Institute (U.S. Department of Health and Human Services 2010).

Dort werden unerwünschte Wirkungen (Adverse Events) in vier Schweregrade eingeteilt:

- Grad 1: mild; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische/diagnostische Beobachtung; keine Intervention indiziert.
- Grad 2: mäßig; minimale, lokal begrenzte oder nichtinvasive Intervention indiziert; altersentsprechende Tätigkeiten des täglichen Lebens einschränkend.
- Grad 3: stark oder medizinisch signifikant, jedoch nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung des stationären Aufenthaltes indiziert; die eigene Körperpflege limitierend.
- Grad 4: lebensbedrohliche Konsequenzen; dringende Intervention indiziert.
- Grad 5: Versterben.

Ein weiteres Instrument unerwünschte Wirkungen quantifizierbar zu machen, sind die Toxizitätsskalen der WHO. Auch hier erfolgt die Einteilung der Nebenwirkungen in Schweregrade von Grad 0 (keine) bis Grad 4 (massive Nebenwirkungen). Franklin et al. verglichen 1994 CTCAE (ehemals CTC) und die WHO-Toxizitätskala an Hand der Daten von 66 Patienten unter emetogener Chemotherapie und kamen zu dem Schluss, dass die Übereinstimmung zwischen dem Ausmaß der an Hand der Fragebögen erfassten Nebenwirkungen und dem subjektiven Patientenempfinden mit dem CTC besser erfasst werden konnte (Franklin H. R. et al 1994).

Ziel der Supportivtherapie ist es, das Auftreten von Nebenwirkungen zu reduzieren und den Patientinnen somit eine möglichst gute Lebensqualität zu erhalten. Dafür ist es unerlässlich die Patientin vor Beginn der Chemotherapie ausführlich über mögliche unerwünschte Wirkungen aufzuklären und sie über die korrekte Einnahme der Begleitmedikation z.B. zur Antiemese zu informieren.

Zu den Nebenwirkungen unter Chemotherapie zählen Übelkeit und Erbrechen. Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) entwickelte Leitlinien zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie und Radiatio. Da die einzelnen Zytostatika unterschiedliches emetogenes Potenzial haben, richtet sich die Auswahl der Antiemetika nach dem verwendeten Chemotherapieregime. So gilt z.B. die Kombination aus Anthrazyklinen und Cyclophosphamid als hochemetogen, mit einem Risiko von bis zu 90%, dass es ohne Prophylaxe zu einem Erbrechen kommt, wohingegen das Risiko bei einer Therapie mit Vinorelbin unter 10% liegt (Basch E. et al. 2011). Zur Prophylaxe in der akuten Phase bis 24 Stunden nach Chemotherapie mit oben genannten Zytostatika empfiehlt die ASCO die Einnahme einer Kombination aus einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist wie Granisetron (Kevatril®), Dexamethason und einem Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist wie Aprepitant (Emend®). In der verzögerten Phase ab 24 Stunden bis Tag drei oder vier nach Chemotherapie dient eine Zweier-Kombination aus Dexamethason und z.B. Aprepitant der Antiemese. Bei Zytostatika mit geringem emetogenen Potenzial wie Docetaxel, 5-Fluorouracil oder Paclitaxel ist die Einnahme von Dexamethason indiziert, zunächst ohne Routineprophylaxe für die verzögerte Phase (Basch E. et al. 2011).

Da unter der Chemotherapie eine Myelosuppression als Folge des zytotoxischen Effektes auftritt, sind engmaschige Blutbildkontrollen während der laufenden Therapie von großer Bedeutung. So können Anämien, Neutropenien oder Thrombopenien rasch festgestellt und dementsprechend prophylaktische Maßnahmen z.B. zur Infektprophylaxe oder therapeutische Maßnahmen z.B. zur Stimulation der

Granulopoese eingeleitet werden. Ludwig et al. untersuchten bei 15367 europäischen Krebspatienten das Auftreten einer Anämie unter laufender Therapie. Die Inzidenz lag während der Beobachtung bei 53,7%. Bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom traten in 70,8% der Fälle unter der Chemotherapie Anämien auf (Ludwig H. et al. 2004). Die Anämie ist hierbei definiert als Abfall der Hämoglobin(Hb)- Konzentration unter 12g/dl. Neben der myelosuppressiven Wirkung der Zytostatika kann auch ein Eisenmangel eine mögliche Anämie-Ursache sein. Daher sollte sich bei Vorliegen eines Hb <10g/dl die weitere Anämiediagnostik in Form von Retikulozyten-Bestimmung, Transferrin-Sättigung und Ferritin-Bestimmung anschließen. Bei adjuvanten und neoadjuvanten Patientinnen werden zur Therapie der Anämie ab einem Hb <10g/dl Erythropoese stimulierende Agenzien wie Erythropoetin, gegebenenfalls mit zusätzlicher Eisensubstitution eingesetzt (Aapro M. et al. 2008). Die Neutropenie bezeichnet einen Abfall der neutrophilen Granulozyten unter 500/ μ l oder von <1000/ μ l mit einem erwarteten Abfall auf <500/ μ l in den folgenden zwei Tagen (Link H. et al. 2006). Die afebrile Neutropenie allein stellt noch keine Indikation zur Therapie mit GCSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) dar. Das Risiko für das Auftreten einer febrilen Neutropenie ist abhängig vom Chemotherapieregime. Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) empfehlen ab einem Neutropenie-Risiko von >20% den prophylaktischen Einsatz von GCSF (Aapro M. et al. 2008). Kommt es dennoch zu einer febrilen Neutropenie, werden z.B. Breitspektrum-Antibiotika wie Ciprofloxacin in Kombination mit Amoxicillin und Clavulansäure verabreicht (Link H. et al. 2006).

2. Ziele der Arbeit

Neben dem körperlichen Status geht es zunehmend darum, aus der Sicht der Patienten Lebensqualität als Kriterium zur Bewertung des Therapieerfolges heranzuziehen und einen Zuwachs an Lebensqualität als Ziel der Behandlung zu etablieren. Dabei umfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität das körperliche, psychische und soziale Befinden (Renneberg B. 2006). Die vorliegende Studie sollte die Veränderungen der Lebensqualität unter Chemotherapie untersuchen. Dabei galt es zu klären, ob zwischen einzelnen Chemotherapeutika (bei unterschiedlichen Regimes) Unterschiede bestehen und ob das Risikoprofil der Patientin die

Lebensqualität zusätzlich beeinflusst. Ziel war es, den Patientinnen vor Beginn der Therapiezyklen eine Perspektive geben zu können, mit welchen Veränderungen im Verlauf der Behandlung zu rechnen sein wird. Die Ergebnisse der Studie sollten den Patientinnen eine Entscheidungshilfe geben und den behandelnden Ärztinnen und Ärzten als Leitfaden der Patientenbetreuung nützlich sein.

3. Patientinnen und Methoden

Diese retrospektive, deskriptive Studie soll die Veränderung der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie untersuchen.

Die zu Grunde liegenden Daten wurden im Zeitraum von 2009 bis 2011 in der Asklepios Klinik in Lich an Hand von Patientinnenfragebögen erhoben, welche von den Patientinnen vor jedem Zyklus Chemotherapie ausgefüllt wurden.

Ziel der Arbeit soll es sein, Patientinnen schon vor Beginn der Chemotherapie eine Perspektive geben zu können, mit welchen möglichen Veränderungen in der Lebensqualität im Lauf der Chemotherapie zu rechnen sein wird.

3.1 Patientinnen

Das untersuchte Kollektiv besteht aus Patientinnen mit Erstdiagnose eines nicht-metastasierten Mammakarzinoms in den Jahren 2008 bis 2011, die im Zeitraum zwischen 2009 und 2011 in der Asklepios Klinik Lich eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie mit einem anthrazyklin- und/oder taxanhaltigen Chemotherapieregime erhielten. Alle Patientinnen bekamen eine standardisierte Emesis-Prophylaxe. Nach Prüfung der Einschlusskriterien konnten die Fragebögen von 107 Patientinnen ausgewertet werden.

3.2 Methoden

3.2.1 Fragebogen

Um eine strukturierte und standardisierte Erfassung der Lebensqualität von Patienten unter Chemotherapie zu ermöglichen, hat es sich als sinnvoll erwiesen validierte Fragebögen wie den EORTC QLQ-C30, FACT G (Functional Assessment of Cancer Therapy) oder die Rotterdam Symptom Checkliste zu nutzen (Aaronson N. K. et al. 1993, Cella D. F. et al. 1993).

Der Fragebogen, den die Patientinnen in der Asklepios Klinik in Lich ausfüllten, wurde an Hand der Rotterdam Symptom Checkliste (RSCL) entwickelt. Die RSCL basiert auf einer Metaanalyse (Pruyn et al. 1980) von Daten aus drei Studien, welche mit Hilfe unterschiedlicher Checklisten die Lebensqualität von Patienten erfassten: I) Luteijn et al. erhoben 1979 mit der Hopkins Symptom Checkliste die Daten von 352 psychiatrischen Patienten, 147 Patienten mit rheumatoider Arthritis, sowie 308 'normalen' Kontrollen. II) Linssen et al. erfassten ebenfalls 1979 mit ihrer Symptom Checkliste die Daten von 150 Brustkrebspatientinnen. III) Leendertse et al. ermittelten 1979 an Hand einer niederländischen Version der "Symptom Distress Scale" von McCorkle und Young (McCorkle & Young 1978) Lebensqualitätsdaten von 49 hospitalisierten Krebspatienten.

Erstmals validiert wurde die RSCL in einer niederländischen Studie von de Haes et al., 1983, seitdem wurde sie mehrfach in internationalen Studien genutzt (de Haes et al. 1996).

Mit dem in Lich verwendeten Fragebogen wurden folgende Daten erfasst:

<i>Allgemeines Befinden/ Symptome</i>	<i>Normal (Grad 0)</i>	<i>Leicht beeinträchtigt (Grad 1)</i>	<i>Mäßig beeinträchtigt (Grad 2)</i>	<i>Stark beeinträchtigt (Grad 3)</i>	<i>Sehr stark beeinträchtigt (Grad 4)</i>
Übelkeit	Keine	< 2 Tage	2-5 Tage	5 Tage	Lebens- bedrohliche Situation
Erbrechen Dauer Häufigkeit pro Tag	Kein	< 2 Tage 1-2x pro Tag	2-5 Tage 3-5x pro Tag	> 5 Tage > 5x pro Tag Infusion, parenterale Ernährung	Lebens- bedrohliche Situation
Durchfall Dauer Häufigkeit pro Tag	Keinen	< 2 Tage 1-2x pro Tag	4-6x pro Tag	> 5 Tage 8-10x pro Tag Infusion >24h	Lebens- bedrohliche Situation, z.B. Kollaps
Verstopfung	Keine	Leicht, gelegentlich Verwendung von Laxantien	Mäßig, regelmäßiger Gebrauch von Laxantien	Stark aufgetriebe- ner Leib, keine Wirkung der Laxantien	Lebens bedrohliche Situation, z.B. Obstruktion, Megakolon
Appetit	Wie immer, gesteigert	< 2 Tage Appetitverlust ohne Veränderung der Nahrungs- aufnahme	2-5 Tage reduzierte Nahrungs- aufnahme	> 5 Tage Infusion und parenterale Ernährung	Lebens- bedrohliche Situation
Schmerzen mit/ohne Medikation	Keine	Geringe Keine Funktions- einschrän- kung	Mäßige Gebrauch von Schmerz- mitteln	Starke trotz Schmerz- mitteln	Schwerste
Haarausfall	Keinen	Leicht	Vollständig		
Hautver- änderungen	Normal	Gerötet	Schuppig, juckend	Nässend und schuppig	Blasen- bildung
Finger- und Fußnägel	Normal	Leicht brüchig	Stark brüchig	1 Nagel abgelöst	Alle Nägel abgelöst
Mund- schleimhaut	Normal	Gerötet, wund, keine Nahrungs- änderung	Kleine Geschwüre, symptoma- tisch, Änderung der Nahrungs- aufnahme	Nur flüssige Nahrung oder keine Nahrungs- aufnahme möglich	Lebens- bedrohliche Situation

Augen- schleimhaut	Normal	Leichte Rötung	Mäßige Rötung	Starke Rötung	
Fieber	Kein	< 38°C	39-40°C	>40°C (<24h)	>40°C (>24h)
Infektion	Keine		Mäßig, orale Antibiose	Schwer, i.v.- Antibiose	Lebens- bedrohliche Situation, Sepsis
Missempfin- dungen/ Kribbeln	Kein	Leicht	Mäßig	Stark	Ohne Gefühl
Kraft- minderung	Keine	Leicht	Mäßig	Stark	Lähmung
Gang- unsicherheit	Keine	Leicht	Mäßig	Stark	Unmöglich zu gehen
Wasser- einlagerung	Keine	Leicht	Mäßig, Besserung mit Therapie	Stark	
Allergie	Keine	Vorüber- gehend Flush <38°C	Rash, Flush, Urticaria >38°C	Broncho- spasmus, +/- Urtikaria, allergische Ödeme, Hypotonie	Anaphylaxie

Tab. 1: Patientinnenfragebogen 1 der Asklepios Klinik Lich

In einem weiteren Patientinnenfragebogen wurden mit Hilfe einer Smiley-Skala von max. +4 bis -4 folgende zusätzliche Daten erfragt:

<i>Wie geht es Ihnen?</i>	4	3	2	1	0	-1	-2	-3	-4
Stimmung									
Seelisches Befinden									
Allgemeines Befinden									
Körperliche Belastbarkeit									
Appetit									
Berufliche/häusliche Aktivität									
Kontakt zu Bekannten/Freunden									
Schmerzen									
Gesamt-Situation									

Tab. 2: Patientinnenfragebogen 2 der Asklepios Klinik Lich

3.2.2 Einflussfaktoren

Als zu berücksichtigende Einflussfaktoren bei der Auswertung der vorliegenden Bögen wurden das Alter der Patientin, ihr Menopausenstatus (prä-, peri-, postmenopausal), sowie die Tumorbiologie mit Hormonrezeptorstatus, Her2neu-Score, Grading, MIB, Histologie und TNM-Stadium beachtet.

Zudem erfolgte eine Einteilung in Risikogruppen analog zur Einteilung der Konsensus-Konferenz in St. Gallen 2007 (Goldhirsch A. et al. 2007).

Demnach werden drei Gruppen definiert:

a) Niedriges Risiko: (alle folgenden Kriterien müssen erfüllt sein):

- Alter der Patientin 35 Jahre oder älter
- Tumorgröße maximal 2cm
- Grading: G 1
- Östrogenrezeptor positiv und/oder Progesteronrezeptor positiv
- Tumorfremie Lymphknoten in der Axilla

b) Mittleres Risiko: - pN0 und mindestens eines der folgenden Merkmale:

- Tumorgröße über 2cm *oder*
- G2 bis G3 *oder*
- Lymphgefäßinvasion *oder*
- Östrogenrezeptor negativ und Progesteronrezeptor negativ *oder*
- Her2neu positiv *oder*
- Erkrankungsalter jünger als 35 Jahre

sowie

- pN1 mit einem bis drei befallenen Lymphknoten *und*
- Östrogenrezeptor positiv und/oder Progesteronrezeptor positiv *und*
- Her2neu negativ

- c) Hohes Risiko: - Patientinnen mit einem bis drei befallenen Lymphknoten *und*
- Hormonrezeptoren negativ *oder*
- Her2neu-Überexpression,
- sowie alle Patientinnen mit mindestens 4 befallenen
Lymphknoten

3.2.3 Beschreibung der Lebensqualität

Als zu betrachtende Größe zur Beschreibung der Lebensqualität der Patientinnen unter Chemotherapie wurden die Veränderungen in Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Appetit, Schmerzen mit/ohne Medikation, Finger- und Fußnagelveränderungen, Mundschleimhautveränderungen, Fieber, Missempfindung/ Kribbeln und der beruflichen/häuslichen Aktivität zu jeweils drei Auswertungszeitpunkten (T1 bis T3) beschrieben. Die Lebensqualität zu T1 entspricht dem Ausgangswert vor dem ersten Zyklus Chemotherapie, erfasst mit dem ersten von der Patientin ausgefüllten Fragebogen. Bei der Bewertung zu T2 handelt es sich um den Bogen vor dem dritten Zyklus Chemotherapie und zu T3 um die Lebensqualitätserfassung vor dem sechsten Zyklus Chemotherapie.

3.2.4 Statistische Methoden

Die Daten der Patientinnen wurden mit dem IBM SPSS Statistics Version 20 gesammelt. Zunächst erfolgte eine deskriptive Datenanalyse zur Erfassung der Patientencharakteristika, sowie zur Beschreibung der dokumentierten Nebenwirkungen. Zur weiteren statistischen Auswertung der Daten wurden Häufigkeitsanalysen durchgeführt und mit Hilfe des exakten Fisher-Tests wurde auf Zusammenhänge in den Nebenwirkungen der unterschiedlichen Chemotherapieregime geprüft. Hierfür wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\leq 0,05$ festgelegt. Da insgesamt 14 verschiedene Therapieregime ausgewertet wurden, und es auf Grund der Rechnerkapazität durch fehlende Werte oder zu seltene Besetzungen einzelner Variablen zu viele Testausfälle gab, wurde zusätzlich eine Monte-Carlo-Simulation angewendet, um Hinweise zu erhalten, ob ein bestimmtes Chemotherapieregime

statistisch signifikant häufiger zu einer der Nebenwirkungen führte. Um die globale Irrtumswahrscheinlichkeit trotz des Multiplen Testens einhalten zu können wurde die Bonferroni-Korrektur durchgeführt und die erhaltenen p-Werte auf Grund der Anzahl der Tests mit 14 multipliziert.

Zur weiteren Auswertung der Daten bezüglich möglicher stochastischer Zusammenhänge wurde nach Kategoriebildung in 'Altersgruppen', 'Menopausenstatus', 'Risikogruppen', sowie 'Proliferation' eine erneute Häufigkeitsanalyse mit dem exakten Fisher-Test durchgeführt. Da sich die Alpha-Fehler-Inflation dadurch weiter verstärkt, wurden die weiteren Variablen tests als explorative Datenanalyse durchgeführt und nicht zu Schlussfolgerungen herangezogen.

3.2.5 Chemotherapeutika

In die Auswertung kamen Daten von Patientinnen, die leitliniengerecht mit einer anthrazyklin- und/oder taxanhaltigen Chemotherapie behandelt wurden. Im Folgenden sollen kurz die verabreichten Chemotherapeutika vorgestellt werden.

5-Fluorouracil (5-FU) blockiert als Antimetabolit die DNA- und RNA-Synthese in schnell proliferierenden Zellen (Winston J.H. et al. 1962). Zudem hemmt 5-FU die Thymidylat-Synthase, die für DNA-Reparaturmechanismen und die Replikation benötigt wird.

Somit bewirkt 5-FU eine Inhibierung der DNA-Synthese und der Zellteilung (Pullarkat S.T. et al. 2001). Methotrexat hemmt als Folsäureantagonist die Dihydrofolatreduktase und wirkt über die Hemmung der Purinbiosynthese zytotoxisch.

Zur Gruppe der Taxane gehören Docetaxel und Paclitaxel. Das aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnene Paclitaxel bindet an den Mikrotubuli-Komplex, wirkt als Mikrotubuli-Stabilisator und führt somit über die Hemmung der Mitose letztlich zur Apoptose (Singla A.K. et al 2002). Auch Docetaxel hemmt über den eben beschriebenen Mechanismus als Abkömmling des Paclitaxels den Mikrotubuli-Apparat und induziert den Zelltod der Tumorzelle. Epirubicin und Doxorubicin sind Vertreter der Anthrazykline und bewirken über Interkalation zwischen zwei Basenpaaren eine Störung der DNA-Synthese und eine Hemmung der Topoisomerase II. Zudem kommt es zur Bildung von freien Radikalen, welche Tumorzellen schädigen, jedoch auch zu toxischen Effekten in gesundem Gewebe führen können. Vor allem Myokardzellen sind anfällig für Schädigungen durch freie Radikale, was die mögliche Kardiotoxizität unter Therapie mit Anthrazyklinen erklärt

(Hortobágyi G.N. 1997). Cyclophosphamid ist ein Prodrug, das zur Gruppe der alkylierenden Substanzen gehört. In der Leber wird es in seine aktive Form metabolisiert und wirkt über Strangbrüche und Cross-Link-Bildung in der DNA zytotoxisch (Arzneimittelinformation Endoxan). Carboplatin führt ebenfalls über Bildung von Cross-Links zu einer Störung der DNA-Synthese und letztlich zur Apoptose (Arzneimittelinformation Carboplatin).

Bei Everolimus (Rad001) handelt es sich um einen mTOR-Inhibitor, der über Hemmung der Proteinsynthese Wachstum und Proliferation von Tumorzellen beeinflusst (Arzneimittelinformation Afinitor). Durch Einbau des Gemzar-Metabolits Gemcitabine-Triphosphat während der DNA-Synthese kommt es zum Strangabbruch und somit zum Zelltod (Arzneimittelinformation Gemzar). Der Antikörper Avastin (Bevacizumab) bindet VEGF und wirkt so als Angiogenesehemmer dem Tumorwachstum entgegen.

3.2.6 Votum der Ethik-Kommission

Vor Erhebung und Auswertung der Daten wurde am 27.10.2011 die Zustimmung des Datenschutzbeauftragten der Asklepios Klinik Lich Herrn Erwin Stumpf, sowie mit Sitzung vom 08.03.2012 (AZ: 44/12) das positive Votum der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen eingeholt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Die eingeschlossenen 107 Patientinnen waren bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms zwischen 24 und 83 Jahren alt, wobei 4,7% jünger waren als 35 Jahre, 46,7% waren 35 bis 49 Jahre alt, 33,6% der Patientinnen gehörten zur Altersgruppe der 50- bis 64-Jährigen und 15,0% der Patientinnen waren 65 Jahre und älter. Die Erstdiagnose erfolgte bei 4,7% im Jahr 2008 (n=5), bei 36,4% in 2009 (n=39). 2010 wurden mit 34 Fällen 31,8% der erfassten Mammatumore erstdiagnostiziert, 2011 waren es 27,1% (n=29). Passend zur Altersverteilung der Patientinnen waren 44,9% bei Erstdiagnose

des Mammakarzinoms prämenopausal (n=48), 47,7% postmenopausal (n=51) und 5,6% waren vor Beginn der Therapie perimenopausal (n=6). Bei zwei Patientinnen (1,9%) fehlten Angaben zum Menopausenstatus.

Die meisten Karzinome konnten in einem relativ frühen Stadium erkannt werden, so dass in 29% der Fälle ein T1-Tumor vorlag (n=31) und in 60,7% der Fälle ein T2-Tumor (n=65). Mammakarzinome mit einer Größe von über 5cm, einem T3 entsprechend, fanden sich bei 4,7% der Patientinnen (n=5). 5,6% der behandelten Tumore infiltrierten in Haut oder Brustwand (n=6). Zwei dieser T4-Tumoren wurden primär per Ablatio operiert, anschließend erfolgte eine adjuvante Chemotherapie. Bei diesen Tumoren konnte eine Mamilleninfiltration durch den Tumor gesichert werden. Die weiteren vier T4-Karzinome wurden zunächst neoadjuvant mit Chemotherapie down-gestaged und anschließend operiert. In drei Fällen lag eine Cutisinfiltration durch das Karzinom vor, bei einer Patientin war der Musculus pectoralis infiltriert.

Bei 47,7% der Patientinnen war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms noch keine Lymphknoteninfiltration nachweisbar (n=51). 36,4% der Fälle wurden diagnostiziert mit Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, entsprechend Stadium N1 der TNM-Einteilung (n=39). In 14% der hier betrachteten Patientinnen fand sich Stadium N2 gemäß TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (n=15), sowie bei zwei Patientinnen (1,9%) Stadium N3, wobei in einem Fall 11 von 13 entfernten Lymphknoten mit Kapseldurchbruch bis zu 32mm Größe befallen waren, im anderen Fall zeigten insgesamt 18 von 23 Lymphknoten Karzinombefall. Eine Lymphangiosis carcinomatosa war bei 44,9% der Frauen nachweisbar (n=48), wobei die Angabe bei fünf Patientinnen (4,7%) fehlte. Der Nachweis einer Hämangiosis carcinomatosa fiel bei 91,6% negativ aus (n=98) mit fehlender Dokumentation bei sechs Patientinnen (5,6%).

Ein negativer Östrogenrezeptorstatus zeigte sich in 24,3% der untersuchten Fälle (n=26). Bei 75,7% der Patientinnen ließ sich ein Östrogenrezeptor nachweisen (n=81) mit einem besonders hohen Anteil hochpositiver Werte (IRS 12) von 40,2% (n=43). Eine Expression des Progesteronrezeptors war in 65,4% zu verzeichnen (n=70), mit einem Anteil von 17,8% mit einem immunreaktiven Score von 12 (n=19) und weiteren 15,9% mit IRS 4 (n=17).

Mit 83,2% der Mammakarzinome waren die meisten Tumore Her2neu-negativ (n=89), dementsprechend erhielten 16,8% der Patientinnen zusätzlich zur Chemotherapie den Antikörper Trastuzumab (Herceptin®). Bei den 107 erfassten Patientinnen zeigte sich

ein großer Anteil von G3-Tumoren mit 55,1% (n=59) und G2-Tumoren mit 43,9% (n=47), lediglich eine Patientin hatte einen low-grade Tumor.

Im untersuchten Patientenkollektiv fand sich ein Anteil von 15,9% der Patientinnen mit einem Proliferationsindex von 30% (n=17), gefolgt von 12,1% mit jeweils einem MIB-1 von 10%, sowie einem MIB-1 von 20% (jeweils n=13).

Alter bei Erstdiagnose

Minimum	24 Jahre
Maximum	83 Jahre
Median	49 Jahre

(n=107)

	<u>Absolute</u> <u>Häufigkeit</u>	<u>Relative</u> <u>Häufigkeit in %</u>
<u>Menopausenstatus</u>		
prämenopausal	48	44,9
perimenopausal	6	5,6
postmenopausal	51	47,7
fehlende Angabe	2	1,9
<u>Tumorstadium</u>		
T1	31	29
T2	65	60,7
T3	5	4,7
T4	6	5,6
<u>Nodalstadium</u>		
N0	51	47,7
N1	39	36,4
N2	15	14
N3	2	1,9

Tab. 3: Patientinnencharakteristika

(n=107)

	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit in %
<u>Lymphangiosis</u>		
<u>carcinomatosa</u>		
L0	54	50,4
L1	48	44,9
fehlende Angabe	5	4,7
<u>Hämangiosis</u>		
<u>carcinomatosa</u>		
V0	98	91,6
V1	3	2,8
fehlende Angabe	6	5,6
<u>Grading nach</u>		
<u>Elston und Ellis</u>		
G1	1	0,9
G2	47	43,9
G3	59	55,1
<u>Her2neu-Rezeptor</u>		
negativ	89	83,2
positiv	18	16,8
<u>Hormonrezeptorstatus</u>		
positiv (ER+ und/oder PR+)	83	77,6
negativ (ER-/PR-)	24	22,4
<u>Proliferationsindex</u>		
<u>MIB-1 in %</u>		
< 15	17	15,9
≥ 15	89	83,2
fehlende Angabe	1	0,9

Fortsetzung Tab. 3: Patientinnencharakteristika

4.1.1 Histologische Subtypen

Betrachtet man die histologischen Subtypen, die in die Auswertung eingeschlossen wurden, so zeigt sich mit 67,3% das invasiv ductale Mammakarzinom am häufigsten vertreten, gefolgt von der Kombination eines ductalen Carcinoma in situ mit Anteilen eines invasiv ductalen Karzinoms, sowie dem invasiv lobulären Karzinom mit jeweils 12,1%. Gemischt invasiv ductales und invasiv lobuläres Karzinom fand sich bei 3,7%

der Patientinnen. Das invasiv muzinöse Karzinom machte 2,8% der untersuchten Fälle aus und jeweils eine Patientin (entsprechend je 0,9%) wurde auf Grund eines medullären Karzinoms bzw. auf Grund eines DCIS mit Mikroinvasion chemotherapiert. Im Falle des ductalen Carcinoma in situ mit Mikroinvasion handelte es sich um ein 42mm messendes DCIS high grade mit nur schwacher Hormonexpression (ER IRS=1, PR IRS=4) bei positivem Her2neu-Score und einem MIB von 50%, so dass wegen der vorliegenden Risikokonstellation die Entscheidung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie mit Herceptin-Gabe erfolgte.

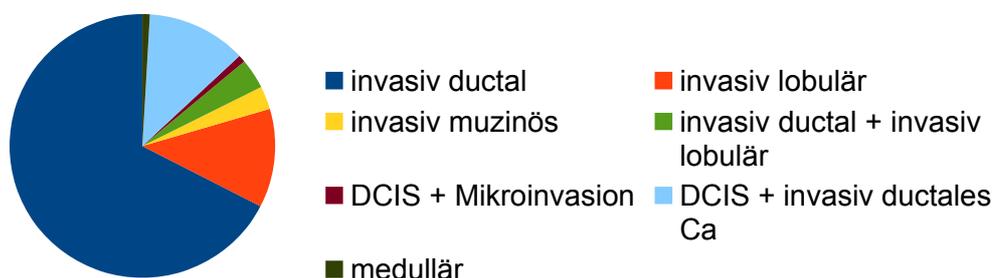


Abb. 1: Verteilung der histologischen Subtypen im Patientinnen-Kollektiv

Im Patientinnenkollektiv fand sich in 3,7% ein multifokales Mammakarzinom, wobei es sich in in einem der Fälle um ein DCIS mit multifokaler Mikroinvasion handelte. Bei zwei Patientinnen (1,9%) war keine Angabe zur Fokalität erfolgt. Ein multizentrisches Mammakarzinom trat in 4,7% der Fälle auf. Hierbei fehlte ebenfalls bei zwei Patientinnen die Angabe.

4.1.2 Chemotherapieregime

Durch die leitliniengerechte stadienadaptierte Chemotherapie, sowie durch die Studienteilnahme einiger Patientinnen an der SUCCESS B-, der SUCCESS C-Studie, der Geparquinto- oder der BETH-Studie ergab sich im untersuchten Kollektiv eine große Vielfalt von Chemotherapieregimen. Mit 33,6% der Patientinnen erhielt die größte Subgruppe drei Zyklen 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von drei Zyklen Docetaxel. Zweitgrößte Subgruppe mit einem Anteil von 13,1% waren

die Patientinnen unter Therapie mit vier Zyklen Epirubicin und Cyclophosphamid und anschließender Gabe von 12 Zyklen Taxol weekly. 11,2% der Patientinnen erhielten Epirubicin, Taxol und Cyclophosphamid dosisdicht.

Bei der ersten Häufigkeitsanalyse zeigte sich, dass ein Teil der Chemotherapieregime nur jeweils einer einzigen Patientin bzw. einer geringen Anzahl von Patientinnen verabreicht wurden, so dass eine Auswertung der hierbei erfassten Nebenwirkungen Einzelfallberichten gleich gekommen wäre. Um die Subgruppengröße ein wenig zu vergrößern, erfolgte daher nach therapeutischen Gesichtspunkten die Zusammenfassung einiger Chemotherapieregime. So wurden die beiden Patientinnen, die im Rahmen der Geparquinto-Studie vier Zyklen EC mit bzw. ohne Avastin, jeweils gefolgt von 12 Zyklen Taxol mit dem mTOR-Inhibitor Rad001 (Everolimus) erhielten, zusammengefasst mit den 14 Patientinnen mit vier Zyklen EC, gefolgt von 12 Zyklen Taxol, so dass die Subgruppe mit 16 Patientinnen insgesamt 14,9% der Gesamtpatientinnenzahl ausmachte. Da ebenfalls nur eine Patientin im Rahmen der SUCCESS B-Studie drei Zyklen FEC, gefolgt von drei Zyklen Docetaxel in Kombination mit Gemcitabine erhielt, wurde diese zur erstgenannten Gruppe der Patientinnen unter Therapie mit drei Zyklen FEC und drei Zyklen Docetaxel zusammengefasst, so dass die mit 37 Patientinnen größte Gruppe einen Anteil von 34,5% ausmachte. Neun Patientinnen wurden gemäß Studienprotokoll der Geparquinto-Studie mit vier Zyklen Epirubicin und Cyclophosphamid, sowie anschließend vier Zyklen Docetaxel behandelt. Diese Subgruppe wurde zusammengefasst mit sechs Patientinnen, welche im Zuge derselben Studie sowohl zu Epirubicin und Cyclophosphamid, als auch zu den Docetaxel-Zyklen jeweils zusätzlich Avastin erhielten, so dass eine Subgruppengröße von 15 Patientinnen entsprechend 14% des Gesamtkollektivs erreicht werden konnte. Zuletzt erfolgte noch die Zusammenfassung der sieben Patientinnen, die an der BETH-Studie teilnahmen, so dass diese Subgruppe 6,5% der Gesamtpatientinnenzahl ausmachte. Nach Zusammenfassung konnten die Daten aus insgesamt 14 Chemotherapieregimen ausgewertet werden.

In 62,6% der Fälle erfolgte die Gabe der Chemotherapie adjuvant, 37,4% der Patientinnen erhielten die Chemotherapie neoadjuvant bereits präoperativ.

	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit in %
3xFEC/3xDoc	36	33,6
4xEC/12xTaxol	14	13,1
ETC dd	12	11,2
Doc/Cyclophosphamid (SUCCESS C)	8	7,5
4xEC/4xDoc (Gepar5)	9	8,4
4xEC/Avastin, 12xTaxol/Rad001 (Gepar5)	1	0,9
TCH-H (BETH)	3	2,8
6xTAC	9	8,4
6xCMF	1	0,9
4xEC+Avastin/4xDoc+Avastin (Gepar5)	6	5,6
4xEC, 12xTaxol/Rad001 (Gepar5)	1	0,9
6xTCHB-HB (BETH)	4	3,7
4xEC	2	1,9
3xFEC/3xDoc+Gemzar (SUCCESS B)	1	0,9
Gesamt	107	100,0

Tab. 4: Chemotherapieregime vor Zusammenfassung

	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit in %
adjuvant	67	62,6
neoadjuvant	40	37,4
Gesamt	107	100,0

Tab. 5: Anteil neoadjuvante vs. adjuvante Chemotherapie im Patientenkollektiv

4.1.3 Auswertung nach Altersgruppen

Zur weiteren Auswertung wurden die Patientinnen in vier Altersgruppen eingeteilt: analog zur Hoch-Risikoeinstufung nach den St. Gallen-Kriterien die Gruppe der unter 35-Jährigen, gefolgt von der Gruppe der 35- bis 49-Jährigen, dann die Subgruppe der Patientinnen mit 50 bis 69 Jahren, in deren Alter ins Mammographie-Screening-Programm eingeladen wird, und die Gruppe der Patientinnen ab 70 Jahren.

Von den fünf Patientinnen unter 35 Jahren bei Erstdiagnose hatten jeweils zwei einen T1-Tumor und zwei einen T2-Tumor. In einem Fall lag ein T3-Tumor vor. Sowohl in der Gruppe der 35- bis 49-Jährigen lagen mit 31 von 50 Fällen, als auch bei den 50- bis 69-jährigen Patientinnen mit 27 von 43 Fällen und bei fünf der neun Frauen über 70 Jahren zumeist T2-Tumore vor. In allen Altersgruppen waren es meist G3-Karzinome, die mit Chemotherapie behandelt wurden, in 60% der unter 35-Jährigen, in 54% der 35- bis 49-Jährigen, in 53,5% der 50- bis 69-Jährigen und in 66,7% der über 70-Jährigen. Eine Lymphangiosis carcinomatosa war bei einer der fünf Patientinnen unter 35 Jahren, bei 42,6% der Patientinnen zwischen 35 und 49 Jahren, bei 52,4% der Patientinnen zwischen 50 und 69 Jahren sowie bei fünf der acht Patientinnen (62,5%) über 70 Jahren nachweisbar. Negative Hormonrezeptoren fanden sich bei 24 Patientinnen, darunter zwei der fünf Frauen unter 35 Jahren, 13 der 50 Frauen zwischen 35 und 49 Jahren, sieben der 36 Frauen zwischen 50 und 69 Jahren und zwei der neun Frauen über 75 Jahren. Es zeigt sich wie erwartet, dass eher junge Patientinnen einen hormonrezeptornegativen Tumor hatten, allerdings ist der Unterschied nicht signifikant ($p=0,452$). Einen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied gibt es bezüglich des Her2neu-Rezeptor-Status ($p=0,010$), der in 89 der 107 Fälle negativ war, davon bei 47 der 50 Patientinnen (94%) zwischen 35 und 49 Jahren, sowie bei 31 der 43 Frauen (72%) zwischen 50 und 69 Jahren. In 89 von 106 Fällen handelte es sich bei den behandelten Tumoren um hochproliferative Karzinome mit einem MIB $\geq 14\%$. Eine Häufung in einer der Altersgruppen war nicht feststellbar.

4.2 Auswertung der Fragebögen

Im Folgenden wird das Ergebnis der Fragebogen-Auswertung an Hand von Diagrammen grafisch dargestellt und im Anschluss daran im Detail erläutert.

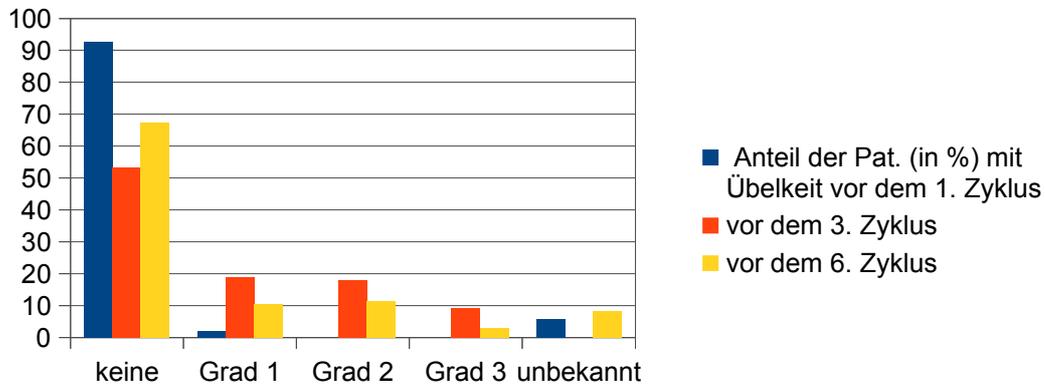


Abb. 2: Übelkeit unter Chemotherapie

Grad 1: <2 Tage;
 Grad 2: 2-5 Tage;
 Grad 3: 5 Tage

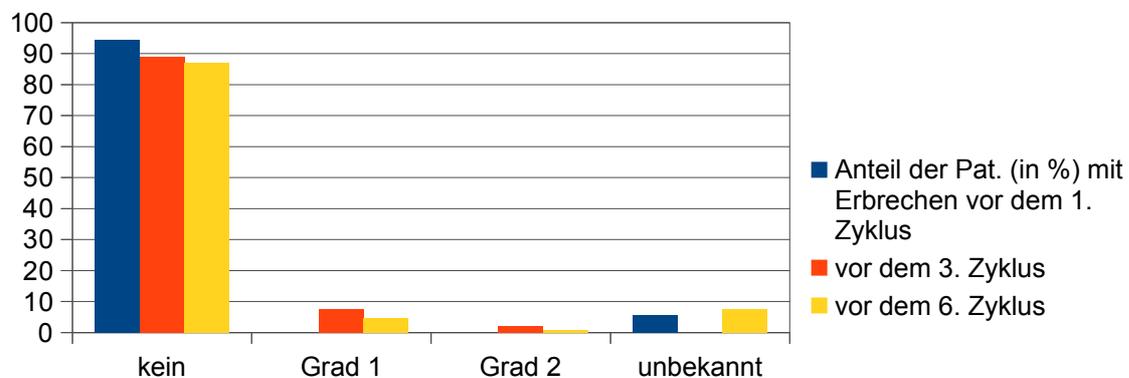


Abb. 3: Erbrechen unter Chemotherapie

Grad 1: <2 Tage, 1-2x/Tag;
 Grad 2: 2-5 Tage, 3-5x/Tag;
 Grad 3: >5 Tage, >5x/Tag, Infusion, parenterale Ernährung

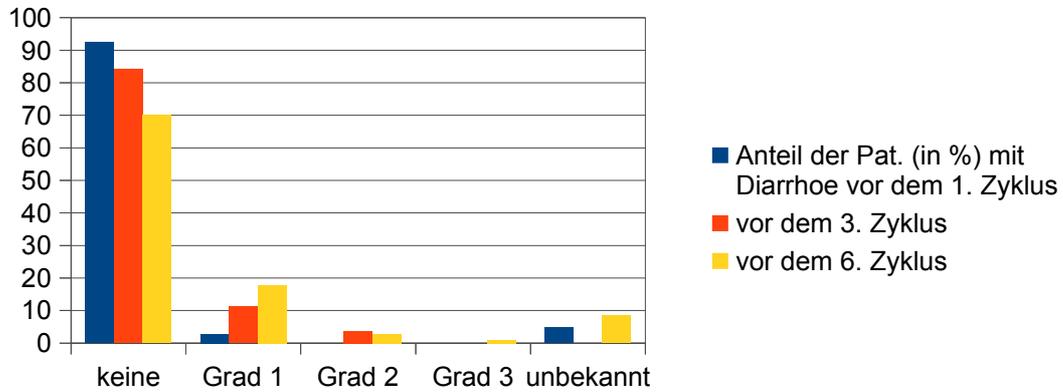


Abb. 4: Diarrhoe unter Chemotherapie

Grad 1: <2 Tage, 1-2x/Tag;
 Grad 2: 4-6x/Tag;
 Grad 3: >5 Tage, 8-10x/Tag

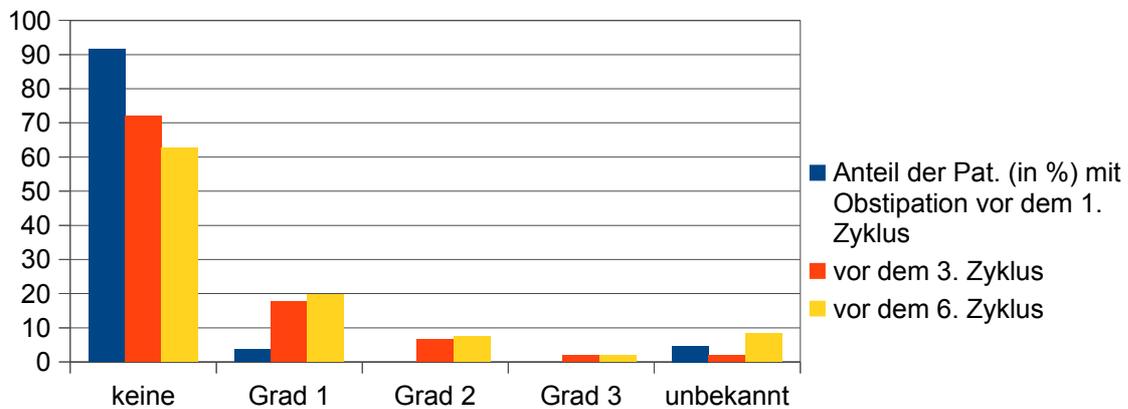


Abb. 5: Obstipation unter Chemotherapie

Grad 1: leicht, gelegentlich Laxantien;
 Grad 2: mäßig, regelmäßig Laxantien;
 Grad 3: stark aufgetriebener Leib, Laxantien wirkungslos

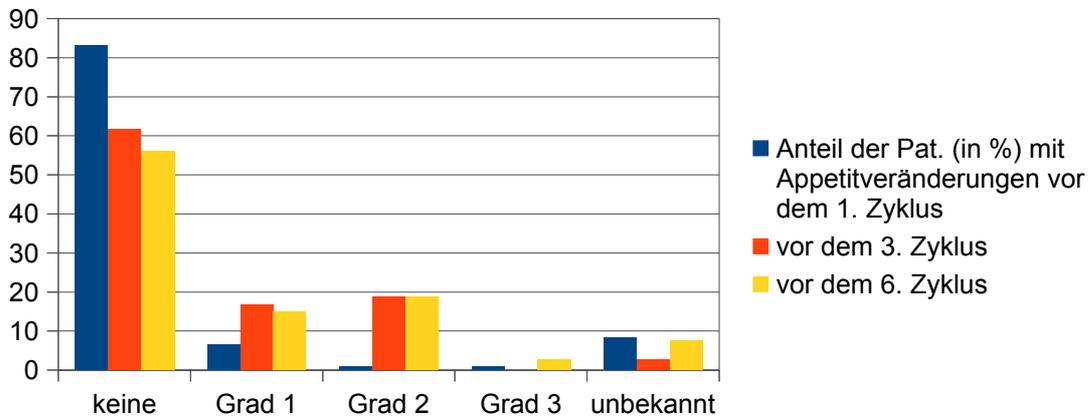


Abb. 6: Appetitveränderung unter Chemotherapie

Grad 1: <2 Tage Appetitverlust, keine Änderung der Nahrungsaufnahme;
 Grad 2: 2-5 Tage reduzierte Nahrungsaufnahme;
 Grad 3: >5 Tage, Infusion und parenterale Ernährung

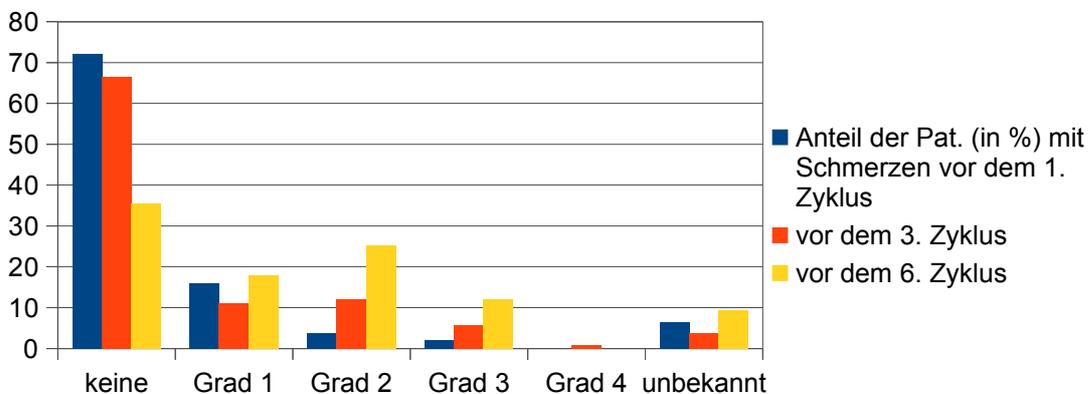


Abb. 7: Schmerzen unter Chemotherapie

Grad 1: geringe, keine Funktionseinschränkung;
 Grad 2: mäßige, Gebrauch von Schmerzmitteln;
 Grad 3: starke, trotz Schmerzmitteln;
 Grad 4: schwerste Schmerzen

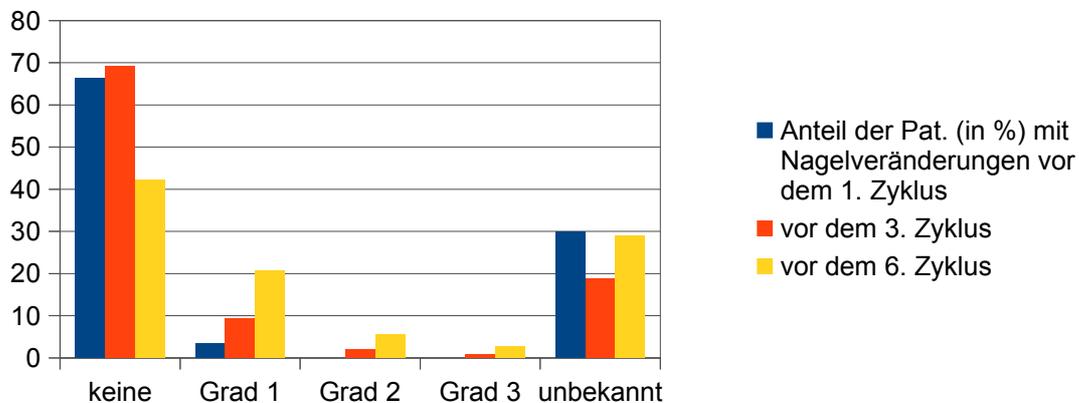


Abb. 8: Nagelveränderungen unter Chemotherapie

Grad 1: leicht brüchig;
 Grad 2: stark brüchig;
 Grad 3: 1 Nagel abgelöst;
 Grad 4: alle Nägel abgelöst

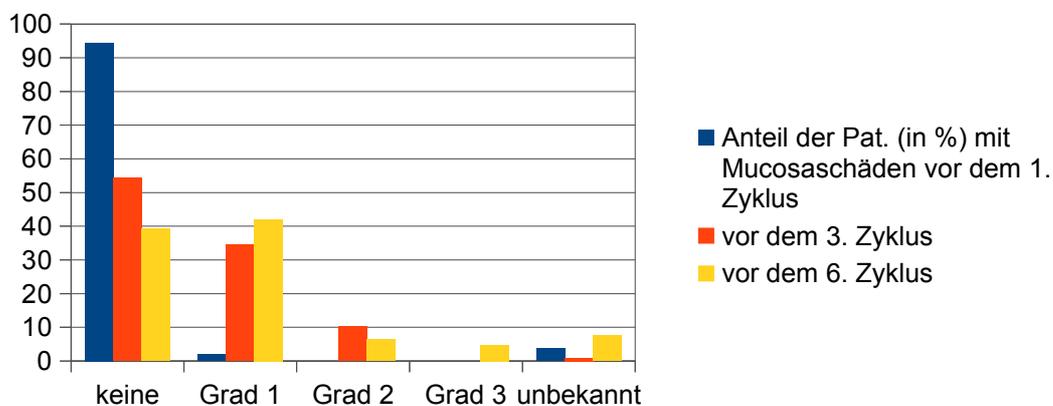


Abb. 9: Mucosaschäden unter Chemotherapie

Grad 1: gerötet, wund, keine Nahrungsänderung;
 Grad 2: kleine Geschwüre, symptomatische Nahrungsänderung;
 Grad 3: nur flüssige Nahrung oder keine Nahrungsaufnahme möglich

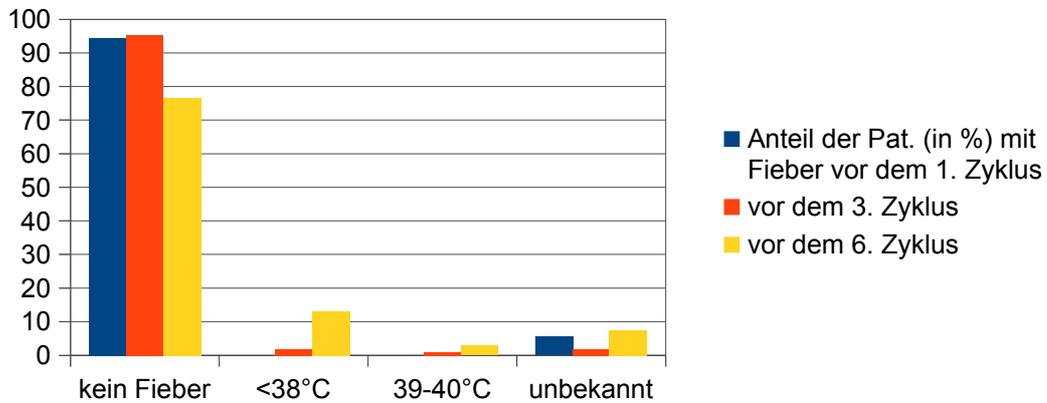


Abb. 10: Fieber unter Chemotherapie

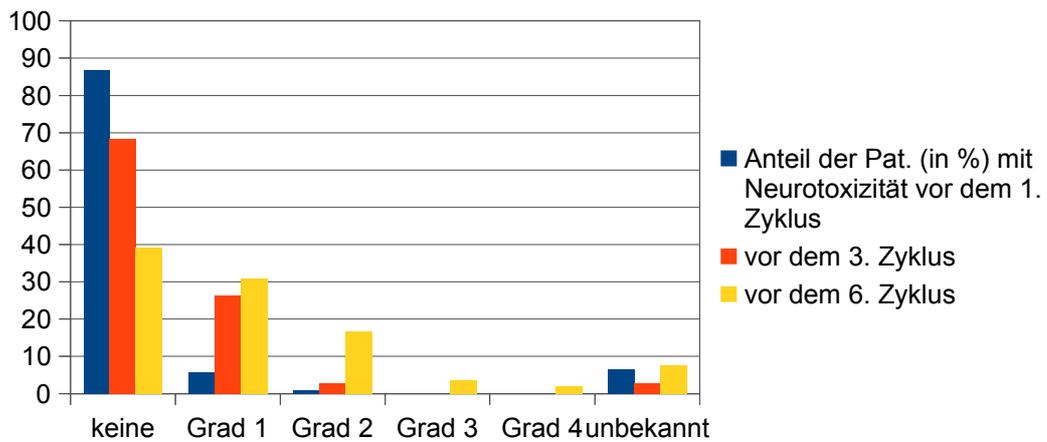


Abb. 11: Neurotoxizität unter Chemotherapie

Grad 1: leichte Missempfindung/Kribbeln;
 Grad 2: mäßige Missempfindung/Kribbeln;
 Grad 3: starke Missempfindung/Kribbeln;
 Grad 4: kein Gefühl

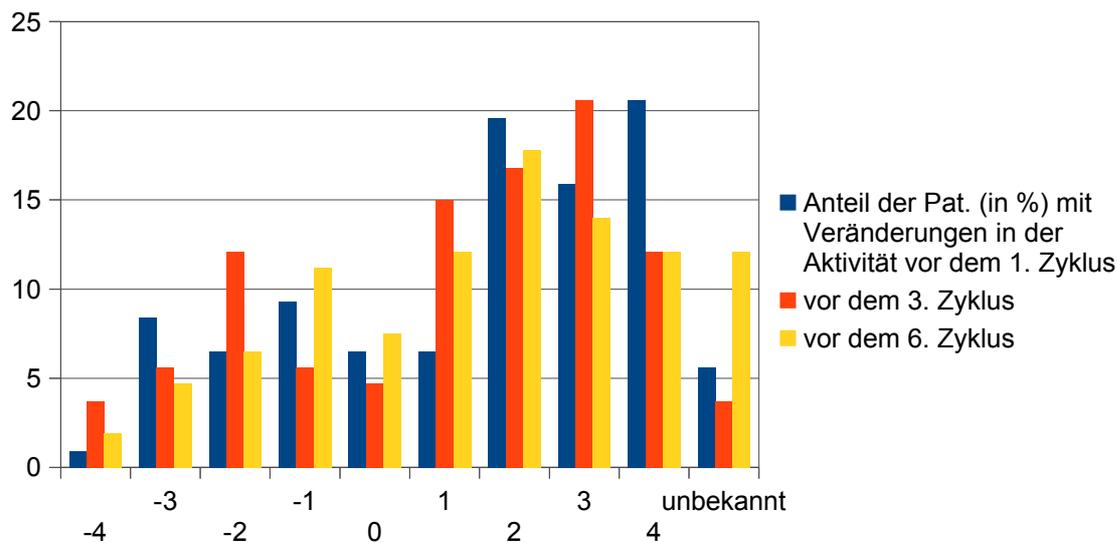


Abb. 12: Aktivität unter Chemotherapie

4.2.1 Zeitpunkt 1

Mit den Fragebögen vor Gabe der ersten Chemotherapie konnte die Ausgangssituation in Bezug auf die Befindlichkeit der Patientinnen ermittelt werden. So gaben zwei Patientinnen (1,9%) zu diesem Zeitpunkt eine bestehende Übelkeit Grad 1 an. 92,5% litten nicht an Übelkeit (n=99) und in sechs Fragebögen (5,6%) fehlte die Angabe hierzu (s. Abb. 2). Erbrechen wurde von 94,4% der Patientinnen vor Beginn der ersten Chemotherapie verneint (n=101), auch hier fehlte bei sechs Patientinnen die Angabe (s. Abb. 3). Diarrhoe ersten Grades beklagten vor der Erstgabe 2,8% der Patientinnen (n=3), 92,5% gaben diesbezüglich Beschwerdefreiheit an (n=99). Eine leichtgradige Obstipation mit gelegentlichem Laxantien-Gebrauch wurde in 3,7% der Fälle vermerkt, vier Frauen entsprechend (s. Abb. 4 und Abb. 5). Der Appetit war bei 83,2% der Patientinnen unbeeinflusst vor Beginn der Chemotherapie (n=89), 6,5% hatten einen Appetitverlust ersten Grades (n=7) und je eine Patientin gab einen zweit- bzw. drittgradigen Appetitverlust an (s. Abb. 6). Schmerzfreiheit bestand bei 72%, entsprechend 77 Frauen. 15,9% der Patientinnen äußerten geringe Schmerzen (n=17). 3,7% benötigten auf Grund mäßiger Schmerzen Schmerzmittel (n=4) und 1,9% beklagten trotz Schmerzmittelgebrauchs persistierende Schmerzen (n=2) (s. Abb. 7).

Über Nagelveränderungen vor Chemotherapiebeginn fehlten in 29,9% die Angaben, bei 3,7% der Patientinnen wurden die Nägel als 'leicht brüchig' beschrieben (n=4), 66,4% waren unbeeinträchtigt, entsprechend 71 Frauen (s. Abb. 8). 94,4% der Patientinnen berichteten vor dem ersten Zyklus über eine unauffällige Mundschleimhaut (n=101). Bei 1,9% wurde eine Rötung und Reizung dokumentiert (n=2), welche keine Nahrungsänderung erforderlich machte und bei 3,7%, entsprechend vier Frauen fehlte die Angabe zur Mucosa (s. Abb. 9). Fieberfrei waren 94,4% der Patientinnen (n=101), bei den restlichen 5,6% der Patientinnen (n=6) ist diesbezüglich keine Eintragung auf dem Fragebogen erfolgt (s. Abb. 10). In 86,9% der Fälle zeigten sich vor der ersten Gabe Chemotherapie keine Anzeichen einer Neurotoxizität (n=93), 5,6% der Patientinnen gaben bereits bestehende leichte Missempfindungen und Kribbeln an (n=6), eine Patientin (0,9%) gar mäßiggradige (s. Abb. 11). Bezüglich ihrer Aktivität vor Chemotherapiebeginn gaben mit 22 Frauen 20,6% der Patientinnen den Höchstwert auf der Smiley-Skala an (+4), weitere 15,9% kreuzten '+3' an (n=17), 19,6% '+2' (n=21), jeweils 6,5% der Patientinnen vermerkten '0' bzw. '1' (jeweils n=7). 9,3% der Patientinnen, zehn Frauen entsprechend waren mit ihrer Aktivität leicht unzufrieden, 6,5% mäßig (n=7), 8,4% schwer (n=9), sowie mit einer Patientin 0,9% schwerst (s. Abb. 12).

4.2.2 Zeitpunkt 2

Als zweiter Beobachtungszeitpunkt wurde der Patientenfragebogen vor Gabe des dritten Chemotherapie-Zyklus gewählt. 53,3% der Patientinnen gaben zu diesem Zeitpunkt keine Übelkeit an (n=57). Mit 20 Frauen hatten 18,7% weniger als zwei Tage Übelkeit (Grad 1), mit 19 Frauen 17,8% zwei bis fünf Tage (Grad 2) und mit zehn Frauen litten 9,3% fünf Tage an Übelkeit (Grad 3). Erbrechen beklagten 88,8% der Patientinnen nicht (n=95). In 7,5% wurde Erbrechen ersten Grades dokumentiert (n=8), in 1,9% zweiten Grades (n=2). Bei weiteren 1,9% fehlte die Angabe (s. Abb. 2 und Abb. 3). Eine Diarrhoe wurde in insgesamt 14,9% der Fälle angegeben (n=16), wobei es sich bei 11,2% um eine leichtgradige Diarrhoe handelte (n=12), während mit vier Frauen 3,7% vier bis sechs Mal pro Tag unter den Beschwerden litten (Grad 2). 84,1% der Patientinnen, entsprechend 90 Frauen blieben dahingehend beschwerdefrei (s. Abb. 4). Eine leichtgradige Obstipation wurde in 17,8% der Fälle dokumentiert (n=19), Obstipation Grad 2 mit regelmäßigem Laxantienebrauch in 6,5% der Fälle (n=7).

1,9% der Patientinnen waren durch eine Obstipation stark beeinträchtigt (n=2), während 72% keine Obstipation erlitten (n=77) (s. Abb. 5). Bei 61,7% der Patientinnen war der Appetit in Folge des zweiten Zyklusses der Chemotherapie nicht beeinflusst (n=66). In 16,8% der Fragebögen war ein leichtgradiger Appetitverlust erfasst (n=18), in 18,7% ein mäßiggradiger (n=20) (s. Abb. 6). Mit 32 Frauen äußerten insgesamt rund 29,8% der Patientinnen bei der Befragung Schmerzen, in 5,6% (n=6) starke Schmerzen trotz Schmerzmittelgebrauchs (Grad 3) und in 0,9% schwerste Schmerzen (Grad 4) (n=1). 66,4% der Patientinnen gaben Schmerzfreiheit an (n=71) (s. Abb. 7). Vor dem dritten Zyklus hatten 69,2 % keine Nagelveränderungen (n=74), 9,3% Veränderungen ersten Grades (n=10), 1,9% Veränderungen zweiten Grades (n=2) und 0,9% Veränderungen dritten Grades mit Ablösung eines Nagels (n=1) (s. Abb. 8). Die Änderung der Nahrungsaufnahme auf Grund von Mucosa-Schäden Grad 2 war bei 10,3% der Patientinnen notwendig (n=11). Bei 34,6% bestanden Mundschleimhautveränderungen ersten Grades (n=37) und 54,2% hatten zum untersuchten Zeitpunkt keine Mucosa-Veränderungen (n=58) (s. Abb. 9). Mit 95,3% blieb ein Großteil der Patientinnen im Anschluss an den zweiten Zyklus fieberfrei (n=102). 1,9% dokumentierten Fieber ersten Grades unter 38°C (n=2) und mit einer Patientin gaben 0,9% aller Untersuchten Fieber zweiten Grades zwischen 39°C und 40°C an (s. Abb. 10). Bei 26,2% der Patientinnen konnte eine Neurotoxizität ersten Grades erfasst werden (n=28), 2,8% hatten zweitgradige Missempfindungen und Kribbeln (n=3). Mit 73 Frauen blieben 68,2% beschwerdefrei bezüglich einer Neurotoxizität zu diesem Zeitpunkt (s. Abb. 11). Die berufliche und häusliche Aktivität von 4,7% der Patientinnen wurde zum zweiten Beobachtungszeitpunkt als unverändert wahrgenommen (n=5), rund 64,5% zeigten sich gemäß Smiley-Skala zufrieden bis sehr zufrieden mit ihrer Aktivität unter Chemotherapie (n=69). In 27% der Fälle wurde eine Einschränkung der Aktivität dokumentiert (n=29), bei vier der Fragebögen, entsprechend 3,7%, fehlte die Angabe (s. Abb. 12).

4.2.3 Zeitpunkt 3

Der dritte Fragebogen, der in die Analyse einfluss, wurde von den Patientinnen vor dem sechsten Zyklus Chemotherapie ausgefüllt. Bei 67,3% der Fälle bestand zu diesem Zeitpunkt keine Übelkeit (n=72). 10,3% der Patientinnen litten an Übelkeit ersten Grades (n=11). 11,2% gaben zweitgradige Übelkeit an (n=12) und bei 2,8%

bestand die Übelkeit über fünf Tage, entsprechend Grad 3 (n=3). Erbrechen an weniger als zwei Tagen, ein bis zwei mal pro Tag (Grad 1) wurde in 4,7% der Fälle dokumentiert (n=5), Erbrechen Grad 2 bei einer Patientin (0,9%). Mit 93 Frauen waren 86,9% der Patientinnen diesbezüglich beschwerdefrei (s. Abb. 2 und Abb. 3). Bei 70,1% der Fälle bestand nach dem fünften Zyklus Chemotherapie keine Diarrhoe (n=75). In 17,8% gaben die Patientinnen Diarrhoe Grad 1 an (n=19), in 2,8% Grad 2 (n=3) und in 0,9% Grad 3 (n=1) (s. Abb. 4). Eine Obstipation konnten 62,6% der Patientinnen verneinen (n=67), während mit 21 Frauen 19,6% unter leichten Obstipationsbeschwerden litten. 7,5% benötigten auf Grund mäßiger Obstipation Laxantien (n=8) und bei zwei Frauen (1,9%) bestand eine starke Obstipation (s. Abb. 5). Der Appetit war bei 56,1% der Patientinnen nicht beeinträchtigt (n=60), 15% gaben erstgradigen Appetitverlust an (n=16). In 18,7% war zweitgradiger Appetitverlust zu verzeichnen (n=20) und bei 2,8% war eine parenterale Ernährung nötig (n=3) (s. Abb. 6). Im Gegensatz zum zweiten Beobachtungszeitpunkt, gaben nur noch 35,5% der Patientinnen Schmerzfreiheit an (n=38), wohingegen 17,8% geringe Schmerzen hatten (n=19), 25,2% sogar Schmerzmittelbedarf bei mäßigen Schmerzen (n=27) und 12,1% starke Schmerzen trotz Medikation (n=13) (s. Abb. 7). Auch die Nagelveränderungen nahmen im Vergleich zum zweiten Beobachtungszeitpunkt zu. Bei 20,6% der Patientinnen bestanden leicht brüchige Nägel (n=22), bei 5,6% stark brüchige (n=6) und bei 2,8% hatte sich ein Nagel gelöst (n=3). Mit 45 Frauen verblieben 42,1% der Untersuchten ohne Nagelveränderungen (s. Abb. 8). Rund 53,3% der Patientinnen gaben Mundschleimhautschäden an (n=57), dazu zählten 42,1% erstgradige Schäden (n=45), 6,5% zweitgradige (n=7), sowie 4,7% drittgradige Schädigungen (n=5). In 39,3% der Fälle zeigte sich keine Mucosa-Veränderung (n=42) (s. Abb. 9). Vor dem sechsten Zyklus waren 76,6% der Patientinnen fieberfrei (n=82). 13,1% gaben Temperaturen bis 38°C an (n=14), bei 2,8% wurde Fieber dritten Grades (39-40°C) dokumentiert (n=3) (s. Abb. 10). Eine Neurotoxizität Grad 1 wurde in 30,8% der Fälle festgestellt (n=33), Grad 2 bestand bei 16,8% (n=18). Drittgradige periphere Nervenschäden verzeichneten 3,7% der Patientinnen (n=4) und bei 1,9% war es eine Neurotoxizität Grad 4 (n=2). In 39,3% wurde kein Missempfinden oder Kribbeln angegeben (s. Abb. 11). Mit 60 Frauen gaben rund 56% der Patientinnen weiterhin eine gute bis sehr gute häusliche und berufliche Aktivität an, bei 7,5% blieb sie unverändert (n=8) und 24,3% der Patientinnen, entsprechend 26 Frauen, dokumentierten Einbußen der Aktivität vor dem sechsten Zyklus Chemotherapie (s. Abb. 12).

4.2.4 Nebenwirkungen im zeitlichen Verlauf

Betrachtet man die Nebenwirkungen im zeitlichen Verlauf, so fällt auf, dass für 'Übelkeit' und 'Erbrechen' die stärkste Ausprägung jeweils zum zweiten Beobachtungszeitpunkt dokumentiert ist. So ist das Auftreten von Übelkeit zweiten bis dritten Grades vor dem dritten Zyklus mit 17,8% bzw. 9,3% häufiger vermerkt als vor dem sechsten Zyklus Chemotherapie mit 11,2% bzw. 2,8%. Grad 2 war die Maximalausprägung der Variablen 'Erbrechen' und wurde zu Zeitpunkt 2 in 1,9% der Fälle versus 0,9% der Fälle zu Zeitpunkt 3 angegeben.

Schmerzen dritten Grades waren mit 5,6% zu Zeitpunkt 2 gegenüber 12,1% zu Zeitpunkt 3 insgesamt zunehmend im zeitlichen Verlauf, allerdings hatte eine Patientin im zweiten Bogen sogar Schmerzen vierten Grades angegeben.

Auch Nagelveränderungen nahmen mit fortschreitender Chemotherapie zu, so waren es zum zweiten Befragungszeitpunkt 1,9% der Patientinnen mit Nagelveränderungen Grad 2 bzw. 0,9% mit Grad 3, zum dritten Befragungszeitpunkt hingegen 5,6% mit Grad 2 und 2,8% mit Grad 3.

Die Neurotoxizität wurde ebenfalls im letzten Fragebogen stärker vermerkt mit 3,7% drittgradigen und 1,9% viertgradigen Beschwerden, wohingegen im zweiten Fragebogen maximal eine Neurotoxizität zweiten Grades angegeben wurde.

Annähernd stabil im zeitlichen Verlauf war die Ausprägung von Obstipation unter Chemotherapie mit Grad 2 in 6,5% bzw. 7,5% der Fälle zu Zeitpunkt 2 bzw. 3 und Grad 3 in jeweils 1,9% der Fälle an beiden Zeitpunkten.

Appetitveränderungen, Mucosaschäden und Diarrhoe hatten ihre Maximalausprägung mit drittgradigen Beschwerden jeweils erfasst mit dem Lebensqualitätsbogen vor dem sechsten Zyklus Chemotherapie mit 2,8%, 4,7% bzw. 0,9%. Zuvor waren je maximal Veränderungen zweiten Grades dokumentiert.

Temperaturerhöhungen unter 38°C dokumentierten im zweiten Bogen 1,9% der Frauen, im dritten Bogen waren es 13,1%. Fieber zwischen 39 und 40°C hielten 0,9% im zweiten und 2,8% im dritten Fragebogen fest.

Betrachtet man die Punktwerte der Aktivitätsskala, stellt man fest, dass über die gesamte Dauer der Chemotherapie vermehrt positive Aktivitätsscores angegeben wurden (vgl. Abb. 12).

4.3 Nebenwirkungen unterschiedlicher Chemotherapieregime

Im zweiten Auswertungsschritt wurde untersucht, ob es Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einzelner Nebenwirkungen und bestimmten Chemotherapieregimen gibt. So waren alle zehn Patientinnen, die zum zweiten Beobachtungszeitpunkt über Übelkeit dritten Grades klagten, unter Therapie mit FEC (entsprechend 27% der insgesamt 37 Patientinnen unter Therapie mit FEC). Zum gleichen Zeitpunkt ebenfalls unter FEC gaben sieben Frauen (19%) zweitgradige und fünf Patientinnen (14%) erstgradige Übelkeit an. Übelkeit zweiten Grades hatten auch sieben der insgesamt 33 Patientinnen, die in diesem Zyklus EC bekamen (21%), sowie zwei von acht Patientinnen unter Epirubicin im Rahmen einer Therapie mit ETC dosisdicht, eine Patientin von sieben unter Docetaxel (14%), eine von vier unter TCHB und eine von neun unter TAC (11%). Da die Durchführung des exakten Fisher-Testes auf Grund ausgeschöpfter Rechnerkapazität nicht möglich war, erfolgte nun der Vergleich mit den Daten, die aus der Monte-Carlo-Simulation gewonnen werden konnten. Hierbei konnte der vermutete Zusammenhang zwischen 'Übelkeit' und FEC/Doc statistisch nicht bestätigt werden ($p=0,8442$ nach Bonferroni-Korrektur).

Auch zum dritten Beobachtungszeitpunkt vor dem sechsten Zyklus waren zwei der insgesamt drei Patientinnen mit Übelkeit dritten Grades unter Chemotherapie mit FEC/Doc, eine Patientin erhielt EC/Doc im Rahmen der Geparquinto-Studie. Erbrechen dritten Grades oder höher wurde zu keinem Beobachtungszeitpunkt festgestellt. Zweitgradiges Erbrechen gab eine von 37 Patientinnen (2,7%) unter FEC/Doc an, sowie eine von neun Patientinnen (11%) unter EC/Doc im Rahmen der Geparquinto-Studie.

Drittgradige Obstipation wurde zum zweiten und dritten Auswertungszeitpunkt von jeweils zwei Patientinnen angegeben, dabei je einer Frau von 37 unter Therapie mit FEC/Doc und einer Frau von insgesamt 33 unter Epirubicin und Cyclophosphamid. Auch hier lässt sich nicht von einer 'Häufung' sprechen.

Diarrhoe dritten Grades gab nur eine Patientin im Befragungsbogen vor dem sechsten Zyklus an. Die Frau war unter Therapie mit vier Zyklen EC + Avastin gefolgt von vier Zyklen Doc + Avastin im Rahmen der Geparquinto-Studie.

Zum gleichen Befragungszeitpunkt litten insgesamt fünf Patientinnen unter drittgradigen Mucosa-Schäden, davon zwei der 37 Patientinnen unter FEC/Doc (5,4%), zwei von sechs Patientinnen mit EC + Avastin/Doc + Avastin in der Geparquinto-Studie (33%) und eine Patientin von neun (11%), die in derselben Studie vier Zyklen EC

gefolgt von vier Zyklen Docetaxel erhielten. Hier zeigte sich nach Bonferroni-Korrektur mit $p=0,056$ die Andeutung eines Zusammenhangs.

Fieber wurde unter Chemotherapie maximal zweiten Grades dokumentiert ($39-40^{\circ}\text{C}$); vor dem dritten Zyklus von einer Patientin unter FEC/Doc und vor dem sechsten Behandlungszyklus von zwei der neun Patientinnen unter 4xEC/4xDoc im Rahmen der Geparquinto-Studie, sowie von einer der zwölf Patientinnen unter EC/Taxol.

Neurotoxizität mit starker Missempfindung und Kribbeln, entsprechend drittgradiger Beschwerden, bestand zum dritten Auswertungszeitpunkt bei insgesamt vier Patientinnen, wovon drei FEC/Doc erhielten und eine Patientin TAC.

Viertgradige Schäden mit Gefühlsverlust gab eine von zwölf Patientinnen unter Therapie mit dosisdichter Gabe von ETC, sowie eine von neun Patientinnen unter EC/Doc im Rahmen der Geparquinto an.

Das Ablösen eines Nagels entsprechend drittgradiger Schädigung wurde von einer Patientin unter ETC dosisdicht vor dem dritten Chemozyklus dokumentiert. Vor dem sechsten Zyklus beklagten zwei Patientinnen unter FEC/Doc, sowie eine Patientin unter EC/Doc im Rahmen der Geparquinto-Studie den Verlust eines Nagels.

Appetitverlust dritten Grades war bei drei Patientinnen zum letzten Auswertungszeitpunkt fest zu stellen: einer Patientin unter FEC/Doc, einer Frau unter Therapie mit EC/Doc in der Geparquinto-Studie und einer Frau unter EC + Avastin/Doc + Avastin in der selben Studie.

Starke Schmerzen trotz Schmerzmittel waren bei insgesamt sechs Patientinnen im zweiten Befragungsbogen vermerkt. Davon erhielten zwei Frauen Doc/Cyclophosphamid im Rahmen der Success C-Studie und jeweils eine Patientin erhielt FEC/Doc, ETC dosisdicht, EC/Doc im Rahmen der Geparquinto-Studie bzw. TCHB-HB im Rahmen der BETH-Studie. Eine Patientin unter Chemotherapie mit EC/Taxol gab schwerste Schmerzen zum selben Auswertungszeitpunkt an. Im dritten Befragungsbogen fanden sich fünf Patientinnen unter FEC/Doc mit drittgradigen Schmerzen, vier unter EC/Doc im Rahmen der Geparquinto, zwei unter ETC dosisdicht, sowie jeweils eine Patientin unter EC + Avastin/Doc + Avastin bzw. unter EC/Taxol.

Insgesamt zeigte sich in der Auswertung kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem Chemotherapieregime und dem Auftreten bestimmter Nebenwirkungen.

4.4 Auswertung nach Kategoriebildung

Zur weiteren Auswertung wurden zunächst folgende Kategorien gebildet:

Altersgruppe:	<35 Jahre
	35-49 Jahre
	50-69 Jahre
	≥70 Jahre
Menopausenstatus:	prä-, peri- und postmenopausal
Proliferation:	gering proliferativ (MIB <14%), hoch proliferativ (MIB ≥14%)
Hormonrezeptor:	positiv vs negativ
Her2neu-Rezeptor:	positiv vs negativ
Risikogruppen:	gemäß St. Gallen-Kriterien in intermediäres vs hohes Rezidivrisiko

Anschließend erfolgte die explorative Datenanalyse, um Hinweise auf mögliche Zusammenhänge im Auftreten bestimmter Nebenwirkungen in den jeweiligen Kategorien zu erhalten. Von statistischer Signifikanz kann in diesem Zusammenhang nicht gesprochen werden. Bei allen nachfolgenden Ergebnissen muss auf die Einschränkung der Aussagekraft durch das hohe Risiko für falsch positive Ergebnisse auf Grund des multiplen Testens hingewiesen werden.

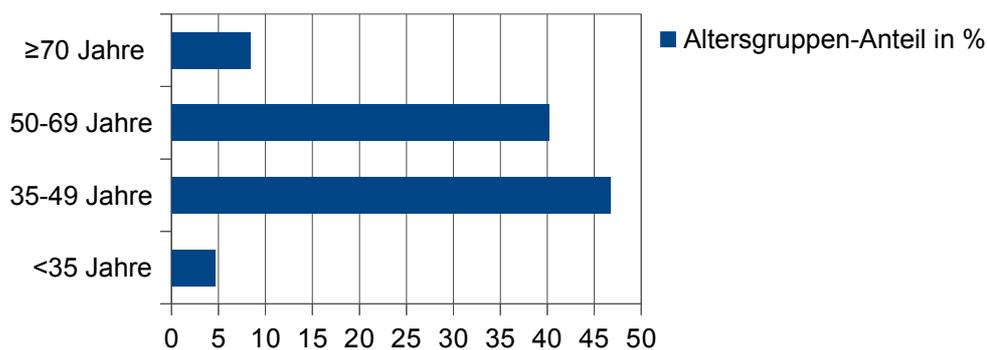


Abb. 13: Altersverteilung im Gesamtkollektiv (Anteil in %)

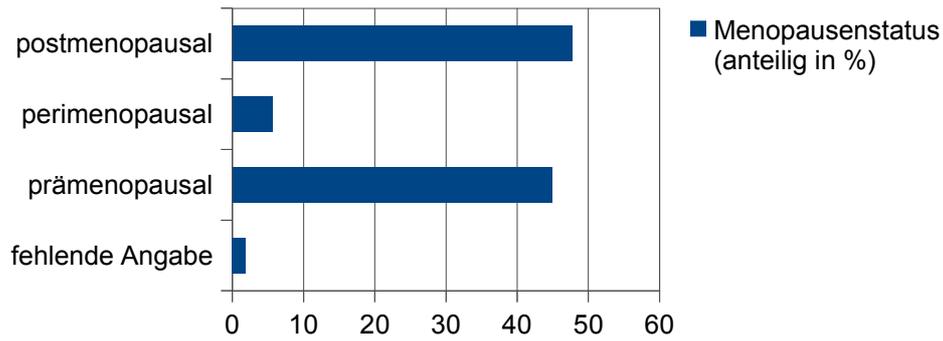


Abb. 14: Menopausenstatus im Gesamtkollektiv (Anteil in %)

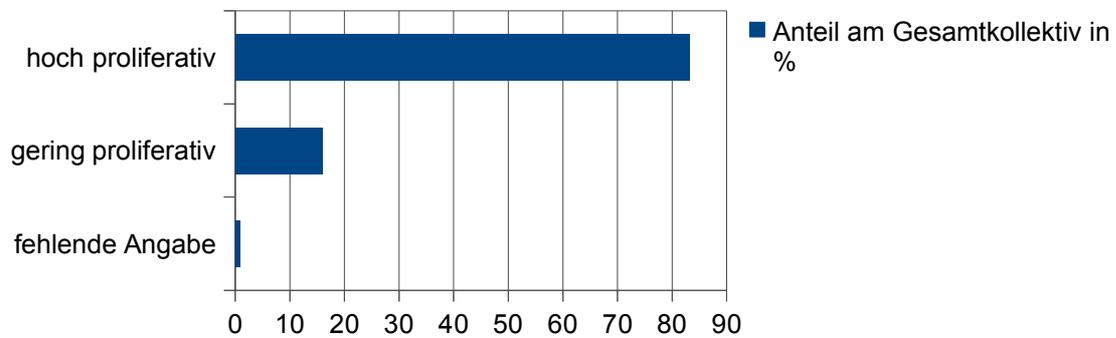


Abb. 15: Proliferation im Gesamtkollektiv (Anteil in %)

gering proliferativ: MIB <15%
hoch proliferativ: MIB ≥ 15%

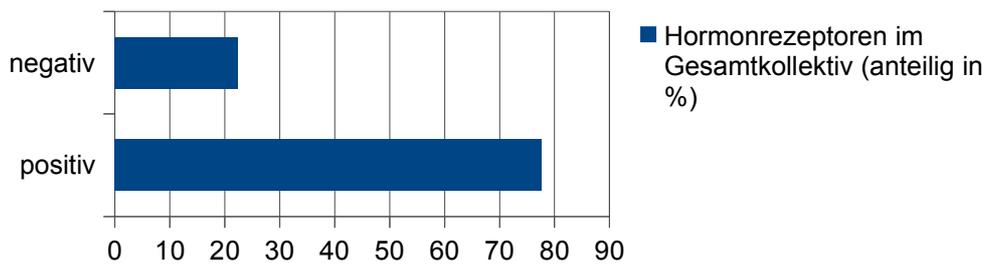


Abb. 16: Hormonrezeptoren im Gesamtkollektiv

negativ: Östrogenrezeptor und Progesteronrezeptor negativ
positiv: Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor positiv

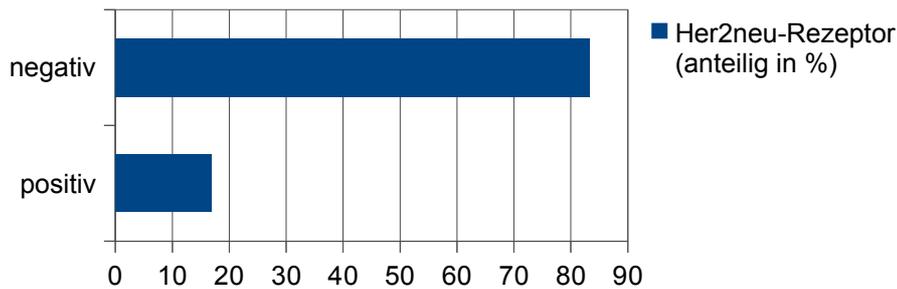


Abb. 17: Her2neu-Rezeptorstatus im Gesamtkollektiv

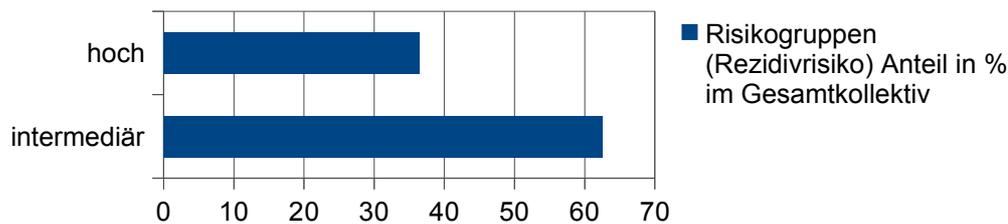


Abb. 18: Risikogruppen bezüglich des Rezidivrisikos gemäß St. Gallen-Kriterien

4.4.1 Übelkeit

Zehn Patientinnen gaben zum zweiten Befragungszeitpunkt Übelkeit dritten Grades an. Vier der Frauen waren zwischen 35 und 49 Jahren alt, sechs zwischen 50 und 69 Jahren. Alle diese Patientinnen erhielten zum genannten Zeitpunkt FEC/Doc, doch wie bereits unter 4.3 dargelegt konnte kein statistischer Zusammenhang gezeigt werden. Mit $p=0,082$ wird ein möglicher stochastischer Zusammenhang zwischen hochproliferativem Mamma-Ca ($MIB \geq 14\%$) und Übelkeit zu Zeitpunkt 2 angedeutet. Alle drei Patientinnen, die vor dem sechsten Zyklus Übelkeit dritten Grades angaben waren zwischen 50 und 69 Jahren alt. Zwei der Patientinnen waren ebenfalls unter Therapie mit FEC/Doc, eine Patientin erhielt EC/Doc. Ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen, dem Menopausenstatus oder ihrer Risikogruppe (intermediate risk vs high risk nach St. Gallen Definition) konnte nicht gezeigt werden.

4.4.2 Obstipation

Im zweiten Auswertungsbogen fand sich bei zwei Patientinnen die Angabe von Obstipation dritten Grades. Eine der Frauen gehörte der Altersgruppe der 35- bis 49-Jährigen an und erhielt FEC/Doc, die andere Frau war über 70 Jahre alt und unter Therapie mit vier Zyklen EC. Auch bezüglich der Risikogruppe konnte keine Übereinstimmung gezeigt werden.

Zum dritten Auswertungszeitpunkt war ebenfalls bei zwei Patientinnen eine drittgradige Obstipation vermerkt, wobei eine Patientin der Altersgruppe der 50- bis 69-Jährigen angehörte und FEC/Doc bekam, während die andere Patientin 72 Jahre alt und unter Therapie mit EC/Taxol war. Im exakten Fisher-Test zeigte sich für das Alter ($p=0,013$) mit einer von neun (11%) der Patientinnen älter als 70 Jahre, ähnlich wie für den Menopausenstatus und Obstipation (mit 4,3% der postmenopausalen Patientinnen) zum dritten Befragungszeitpunkt ($p=0,045$) ein möglicher Zusammenhang.

4.4.3 Schmerzen

5,6% der Patientinnen gaben im zweiten Lebensqualitätsbogen Schmerzen dritten Grades an. Zwei der sechs Frauen erhielten zu diesem Zeitpunkt Docetaxel/Cyclophosphamid, je eine Patientin war unter Therapie mit FEC/Doc, EC/Doc, ETC dd bzw. TCHB-HB. In der Analyse der Altersverteilung der betroffenen Patientinnen zeigt sich, dass eine der Frauen unter 35 Jahre alt war (1/5 entsprechend 20% der Patientinnen dieser Altersgruppe), drei Frauen waren zwischen 35 und 49 Jahren (3/48 entsprechend 6,25%) und zwei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren alt (2/42 entsprechend 4,8%). Vier der Patientinnen waren prämenopausal (4/46 entsprechend 8,7% aller prämenopausalen Patientinnen), je eine peri- bzw. postmenopausal (16,7% der peri- bzw. 2% der postmenopausalen Frauen). Zur Gruppe mit intermediärem Rezidivrisiko gehörte eine der Frauen (1,5% aller Frauen dieser Risikogruppe), die anderen fünf Frauen waren Hochrisikopatientinnen gemäß St. Gallen-Kriterien (13,2% der high risk Patientinnen). Eine über 70-jährige Patientin unter EC/Taxol beklagte Schmerzen vierten Grades. Im exakten Fisher-Test deuteten sich mögliche Zusammenhänge mit dem Alter ($p=0,108$), dem Menopausenstatus ($p=0,048$) und der Risikogruppe ($p=0,001$) an, auch für einen negativen Hormonstatus ($p=0,009$) deuteten sich Zusammenhänge an. So litten drei von 23

hormonrezeptornegativen Patientinnen (13%) und nur drei von 80 hormonrezeptorpositiven Patientinnen (3,8%) bei der zweiten Auswertung an Schmerzen dritten Grades.

Zum dritten Bewertungszeitpunkt gaben insgesamt 13 Patientinnen (12,1%) Schmerzen Grad 3 an, fünf unter Therapie mit FEC/Doc, fünf unter EC/Doc (davon eine Frau mit EC + Avastin/Doc + Avastin im Rahmen der Geparquinto-Studie), zwei Frauen unter ETC dd, sowie eine Patientin unter EC/Taxol. Eine der Frauen war jünger als 35 Jahre (entsprechend 20% der Frauen in diesem Alter), zehn zwischen 35 und 49 Jahren (entsprechend 22,7%) und zwei zwischen 50 und 69 Jahren alt (entsprechend 5%) ($p=0,039$). Zehn der 43 prämenopausalen Patientinnen (23,3%), je eine der sechs (16,7%) peri- bzw. eine der 46 postmenopausalen Patientinnen (2%) litten an drittgradigen Schmerzen ($p=0,005$). Einmal fehlte die Angabe zum Menopausenstatus.

4.4.4 Mucositis, Nagelveränderungen und ossäre Schmerzen

Während sich chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen durch die standardisierte Emesis-Prophylaxe gut mildern lassen, existieren zur Primärprophylaxe von Mucositis, Nagelveränderungen und ossären Schmerzen keine vergleichbaren Methoden. Indem die Patientinnen während der Applikation des 5-Fluorouracil-Bolus ein gekühltes Getränk zu sich nehmen, sowie durch Zahnpflege mittels weicher Zahnbürste soll das Risiko für das Auftreten einer Schleimhautschädigung gemindert werden. Kühlen der Hände und Füße, sowie die Pflege mit fetthaltigen Cremes sollen an Händen und Füßen für Schutz sorgen. Eine Primärprophylaxe zur Prävention vor Knochenschmerzen existiert derweil nicht. Da die beschriebenen Maßnahmen nur diskret lindern können, wurden die Patientinnendaten bezüglich des Auftretens höhergradiger (Grad 3-4) Nebenwirkungen an Schleimhaut, Nägeln und Knochen ausgewertet, um gezielt diese nur kaum beeinflussbaren unerwünschten Wirkungen zu erfassen.

Zum zweiten Befragungszeitpunkt, vor dem dritten Zyklus Chemotherapie, gab eine perimenopausale Patientin unter ETC dosisdicht die Ablösung eines Nagels, entsprechend einer Grad 3-Veränderung an. Zwei weitere Frauen beklagten zum gleichen Zeitpunkt Nagelschäden zweiten Grades mit starker Brüchigkeit der Nägel. Eine der beiden Frauen war unter Therapie mit FEC/Doc, die andere Patientin erhielt Doc/Cyclophosphamid. Vor dem sechsten Zyklus Chemotherapie äußerten drei

Patientinnen drittgradige Nagelschädigungen, zwei der Frauen unter FEC/Doc, eine Patientin unter EC/Doc im Rahmen der Geparquinto-Studie, d.h. alle drei Patientinnen zu diesem Zeitpunkt unter Therapie mit Docetaxel.

Brüchige Nägel gaben sechs Patientinnen vor Gabe des sechsten Zyklus an. Drei der Frauen bekamen FEC/Doc, zwei Patientinnen waren unter Doc/Cyclophosphamid und eine Patientin erhielt im Rahmen der Geparquinto-Studie EC + Avastin/Doc + Avastin. Das bedeutet zehn der zwölf Frauen, die Nagelschädigungen zweiten bis dritten Grades angaben waren zuvor unter Therapie mit Docetaxel gewesen.

Drittgradige Mucosaschäden wurden erst in den Bögen vor dem sechsten Chemotherapie-Zyklus angegeben. Von den insgesamt fünf betroffenen Frauen erhielten zwei FEC/Doc, die drei weiteren Frauen waren Teilnehmerinnen der Geparquinto-Studie. Zwei Studienteilnehmerinnen waren unter Therapie mit vier Zyklen EC plus Avastin gefolgt von vier Zyklen Docetaxel plus Avastin und eine Patientin bekam im Rahmen der Studie EC/Doc. Über Mucositis zweiten Grades klagten zum gleichen Zeitpunkt sieben Patientinnen. Vier der Frauen erhielten FEC/Doc, zwei Patientinnen bekamen in der Geparquinto-Studie EC gefolgt von Docetaxel jeweils unter Hinzunahme des Antikörpers Avastin. Eine Patientin war unter Therapie mit TAC. Somit hatten elf der zwölf Betroffenen zu diesem Zeitpunkt Docetaxel-Gaben.

Auch vor dem dritten Zyklus gaben elf Frauen zweitgradige Mucosaveränderungen an. Jeweils vier Patientinnen waren unter Therapie mit ETC dd bzw. FEC/Doc und je eine Patientin erhielt Doc/Cyclophosphamid, EC/Doc im Rahmen der Geparquinto bzw. EC plus Avastin/ Doc plus Avastin ebenfalls in der genannten Studie. Im exakten Fisher-Test deutete sich ein Zusammenhang zwischen Mucosaschäden zum Zeitpunkt 2 und dem Alter ($p=0,043$) bzw. dem Menopausenstatus an ($p=0,049$). So waren sieben Frauen zwischen 35 und 49 Jahren alt, was 14,3% der Patientinnen in diesem Alter entspricht. Drei Frauen waren zwischen 50 und 69 Jahre alt, entsprechend 7% der Frauen dieser Altersgruppe und eine Patientin war jünger als 35 Jahre alt, entsprechend 20% der fünf Frauen dieses Alters. Acht der Frauen waren prämenopausal (17% aller prämenopausalen Patientinnen), drei postmenopausal (5,9% aller postmenopausaler Patientinnen). Zusätzlich deutete sich ein Zusammenhang mit dem Hormonrezeptorstatus ($p=0,028$) und dem Grading ($p=0,061$) an. So hatten 20,8% der Patientinnen mit negativen Hormonrezeptoren eine Mucositis Grad 2, und nur 7,3% der Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren. 11,9% der

Patientinnen mit high grade Tumoren waren von den zweitgradigen Mucosaschäden betroffen, hingegen 6,5% mit intermediate grade Tumoren.

Da Myalgien und ossäre Schmerzen nicht einzeln im Fragebogen erfasst wurden, wurde die Kategorie 'Schmerzen' als Annäherung hinzugezogen.

Zum zweiten Befragungszeitpunkt gab eine Patientin unter EC/Taxol neoadjuvant schwerste Schmerzen an. Hierbei handelte es sich um eine 72-Jährige mit inflammatorischem Mammakarzinom, deren vorbestehender Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und Z.n. Bypass bei koronarer Herzkrankheit keine unmittelbaren Ursachen für die starken Schmerzen darstellten. Bei fünf Frauen waren drittgradige Schmerzen dokumentiert entsprechend starken Schmerzen trotz Medikation. Zwei der Patientinnen erhielten eine Therapie mit Doc/Cyclophosphamid und je eine Patientin bekam FEC/Doc, ETC dd, sowie TCHB-HB im Rahmen der BETH-Studie.

In den Lebensqualitätsbögen vor dem sechsten Zyklus waren bei 13 Patientinnen starke Schmerzen vermerkt. Von den betroffenen Frauen erhielten fünf eine Chemotherapie mit FEC/Doc, vier bekamen EC/Doc im Rahmen der Geparquinto-Studie, zwei Patientinnen waren unter Therapie mit ETC dd und jeweils eine Frau erhielt EC/Taxol bzw. im Rahmen der Geparquinto-Studie EC plus Avastin/Doc plus Avastin.

4.4.5 Angedeutete Zusammenhänge

Im Folgenden soll kurz auf weitere in der explorativen Datenanalyse angedeutete Zusammenhänge zwischen Nebenwirkungen unter Chemotherapie und den einzelnen Kategorien eingegangen werden. Da nur Hinweise auf mögliche Zusammenhänge untersucht werden sollten, ohne Signifikanzen beschreiben zu können, wurden Werte bis $p \leq 0,15$ berücksichtigt. Es wurde daher auch keine Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Zu Bewertungszeitpunkt 3 scheint ein Zusammenhang zwischen negativem Hormonrezeptorstatus und dem verstärkten Auftreten einer Neurotoxizität möglich ($p=0,115$). Drei von 24 hormonrezeptornegativen Patientinnen (12,5%) gaben starkes Missempfinden und Kribbeln an, bei den hormonrezeptorpositiven war es nur eine der 75 Patientinnen (1,3%). Nervenschädigung Grad 4 bestand bei einer der Patientinnen

mit negativem Hormonrezeptor (4,2%), sowie bei einer der Frauen mit positivem Rezeptorstatus (1,3%).

Ebenfalls in den Fragebögen vor dem sechsten Zyklus findet sich der Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen verstärkter Übelkeit und dem T-Stadium ($p=0,03$). Eine der vier Patientinnen mit T3-Tumor gab starke Übelkeit an (25%), sowie zwei der 28 Frauen mit T1-Tumor (7%). Da allerdings insgesamt nur fünf Frauen in der Auswertung einen T3-Tumor hatten und nur vier dieser Patientinnen Angaben zur Übelkeit zu diesem Zeitpunkt machten, ist die Aussage dementsprechend eingeschränkt zu werten. Allerdings litt keine der 65 Patientinnen mit T2-Tumor, welche mit 60,7% des Gesamtkollektivs bezüglich der Tumorgröße die größte Subgruppe darstellten vor dem sechsten Zyklus an starker Übelkeit.

Ähnlich verhält es sich mit der Obstipation zu Zeitpunkt 2, wo ein Zusammenhang mit dem T-Stadium möglich scheint ($p=0,039$). Auch hier gab keine der Patientinnen mit T2-Stadium starke Obstipationsbeschwerden an, dagegen eine der 31 Frauen (3,2%) mit T1-Tumor, sowie eine der fünf Patientinnen mit T3-Tumor.

5. Diskussion

Ziel der Arbeit war es nach Auswertung der unter Therapie ausgefüllten Lebensqualitätsbögen, den zukünftigen Patientinnen schon vor Beginn der Chemotherapie einen Ausblick geben zu können, mit welchen Nebenwirkungen in ihrem Fall jeweils zu rechnen sein würde. In die Auswertung gingen die Fragebögen von 107 Patientinnen ein.

Es ist zu bedenken, dass durch die zahlreichen Variablen tests eine Erhöhung der Alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeit eingetreten ist. Das bedeutet, dass das Risiko die Forschungshypothese irrtümlich anzunehmen stark angestiegen ist. Alle gewonnenen Ergebnisse dürfen nur mit dementsprechender Vorsicht bewertet werden. Um den Alpha-Fehler im ersten Auswertungsteil zu minimieren, wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet. Im zweiten, explorativen Auswertungsschritt können zwar an Hand der Daten stochastische Zusammenhänge vermutet werden, Signifikanzen können allerdings nicht beschrieben werden. Durch die drei gewählten Auswertungszeitpunkte gelingt es, einen Eindruck von den Veränderungen in der Lebensqualität der Patientinnen zu bekommen. Eine detaillierte Auswertung aller Fragebögen vor jedem

Zyklus Chemotherapie zum Beispiel im Rahmen einer weiteren Dissertation ist sicher sinnvoll, um einen noch besseren Vergleich der Nebenwirkungen unter den einzelnen Chemotherapeutika zu erhalten. Auch die systematische Erfassung und Auswertung von Komorbiditäten und vorbestehenden Medikationen bietet eine sinnvolle Ergänzung der im Rahmen dieser Arbeit erfassten Daten.

Die Vorlage für den ersten Teil des in Lich verwendeten Fragebogens bildete die in Studien validierte Rotterdam Symptom Checkliste. Durch die Verwendung eines validierten Fragebogens soll sichergestellt werden, dass die ermittelten Nebenwirkungen in ihrer jeweiligen Ausprägung die Lebensqualität der befragten Patientin auch tatsächlich gut abbilden. Der zweite Teil des Fragebogens wurde zur Beurteilung der Aktivität der Licher Patientinnen unter Chemotherapie durch die betreuenden Ärzte in der chemotherapeutischen Ambulanz ergänzt. Der in dieser Form in Lich seit mehreren Jahren verwendete Fragebogen wurde nicht zuvor validiert, was die Auswertung sowie die Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten einschränken kann.

Da sich die Therapie des Mammakarzinoms nach den histologischen Subtypen richtet und im untersuchten Zeitraum zudem viele Patientinnen in der Asklepios Klinik Lich in Studien eingeschlossen werden konnten, wurden die Daten aus insgesamt 19 unterschiedlichen Chemotherapieregimen ausgewertet. Das untersuchte Gesamtkollektiv ist mit 107 Patientinnen im Hinblick auf die Vielzahl der verwendeten Chemotherapieregime relativ klein. Durch die Zusammenfassung einzelner Therapieregime konnte eine Vergrößerung der Patientensubgruppen erreicht werden, allerdings musste somit auf Einzelinformationen verzichtet werden, wie beispielsweise die Auswirkung der Hinzunahme des Antikörpers Avastin auf die Veränderungen in der Lebensqualität. Hier sind weitere Untersuchungen an einem größeren Gesamtkollektiv sicher eine sinnvolle Ergänzung der vorliegenden Ergebnisse.

5.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv entsprach mit einem Anteil von 67,3% invasiv ductalen Mammakarzinomen, sowie jeweils 12,1% DCIS mit invasiv ductalen Anteilen und 12,1% invasiv lobulären Karzinomen der Grundgesamtheit der Mammakarzinom-Patientinnen mit 40-75% invasiv ductalen Karzinomen, gefolgt von 5-15% mit invasiv lobulären Tumoren wie von Sloane et al. beschrieben. Rein muzinöse Karzinome kamen im untersuchten Kollektiv mit 2,8% etwas häufiger vor als in der

Grundgesamtheit mit 2%. Mit 0,9% Anteil war das medulläre Karzinom am seltensten vertreten, passend zum von Sloane et al. beschriebenen Auftreten in weniger als 1% der Fälle (Sloane et al. 1999). Im Surveillance, Epidemiology, and End Results Programm (SEER) des National Cancer Institutes der Vereinigten Staaten werden seit 1973 regelmäßig die aktuellen Daten zu Krebserkrankungen in der U.S.-Bevölkerung ausgewertet und veröffentlicht. Die Analyse der Daten bezüglich der Histologie von 293.300 Mammakarzinom-Patientinnen mit Erstdiagnose zwischen 2008 und 2012 ergab in 73,2% der Fälle invasiv ductale Karzinome, in 9,1% der Fälle lobuläre Karzinome, in 9,3% der Fälle gemischt invasiv ductale und invasiv lobuläre Karzinome und in 1,9% der Fälle muzinöse Adenokarzinome. Die Patientinnen der SEER-Datenbank waren in 1,8% jünger als 35 Jahre bei Erstdiagnose, in 9,1% 35- bis 44-jährig, in 21,6% 45 bis 54 Jahre, in 25,6% 55 bis 64 Jahre, in 21,9% 65- bis 74-jährig und in 19,9% mindestens 75 Jahre alt. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 61 Jahren (Howlander et al. 2015). Gemäß Robert-Koch-Institut lag 2012 das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Mammakarzinom-Patientinnen in Deutschland bei 63 Jahren. Für 2016 werden aktuelle Daten erwartet. Die Patientinnen aus Lich waren bei Erstdiagnose zwischen 24 und 83 Jahre alt, im Median 49 Jahre. Dass die Patientinnen im hier untersuchten Kollektiv jünger waren, als es der vom RKI und der SEER-Datenbank beschriebenen Grundgesamtheit der Brustkrebspatientinnen entspräche, zeigte auch die Auswertung der einzelnen Altersgruppen. So waren in Lich 4,7% jünger als 35 Jahre, 46,7% waren zwischen 35 und 49 Jahre alt, 40,2% waren 50 bis 69 Jahre alt, dem Alter der Patientinnen, die zum Mammografiescreening eingeladen werden und 8,4% waren mindestens 70 Jahre alt. Laut RKI waren 25% der Patientinnen bei Erstdiagnose jünger als 55 Jahre und 10% jünger als 45 Jahre (RKI 2012). Ein möglicher Grund für das jüngere Patientinnenkollektiv in dieser Auswertung aus Lich könnte sein, dass hier, anders als in der SEER-Datenbank und den DMP-Daten, nicht die Grundgesamtheit aller, an einem primären Mammakarzinom erkrankten Frauen, sondern nur die Patientinnen unter Chemotherapie einbezogen wurden.

Gemäß Wolff et al. findet sich in 15 bis 20% der primären Mammakarzinome eine Her2neu-Überamplifikation (Wolff et al. 2013). Passend zu dieser Angabe fanden sich auch im Licher Kollektiv in 16,8% der Fälle Her2neu positive Tumoren.

Positive Hormonrezeptoren zeigten mit 77,6% weniger der Licher Patientinnen als die 85,6% der 14.446 Patientinnen, die von 2003 bis 2012 ins DMP Nordrhein eingeschrieben waren. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass bei Einschreibung ins

DMP bei 2,7% der Patientinnen kein Hormonrezeptorstatus angegeben wurde, was zu einer Bias geführt haben könnte. Außerdem muss die Einschränkung vorgenommen werden, dass der DMP-Bericht alle hormonrezeptorpositiven Patientinnen erfasst hat, während in die vorliegende Auswertung nur die hormonrezeptorpositiven Patientinnen unter Chemotherapie eingeschlossen wurden.

In der Licher Auswertung lagen in 55,1% der Fälle G3-Karzinome vor, in 43,9% G2-Karzinome und eine Patientin (entsprechend 0,9%) wurde auf Grund eines G1-Tumors mit Chemotherapie behandelt. Im Vergleich dazu waren es im DMP-Kollektiv in 25,6% G3-, in 59,6% G2- und in 14,9% G1-Karzinome, wobei es sich hier ebenfalls um alle Patientinnen mit Diagnose eines Mammakarzinoms handelte, nicht nur um Patientinnen unter Chemotherapie (DMP Qualitätssicherungsbericht 2012).

Zwar definierte der Experten-Konsensus in St. Gallen den Cut-Off-Wert um zwischen hoch- und gering-proliferativem Tumor zu unterscheiden bei einem MIB von 14%, da der Wachstumsindex der Licher Patientinnen durch die Pathologen in 5%-Schritten angegeben wurde, musste für die Auswertung ein Cut-Off von 15% angenommen werden.

5.2 Übelkeit

Obwohl durch standardisierte Begleitmedikation vor allem bei hochemetogener Chemotherapie wie z.B. Cyclophosphamid und Doxorubicin bereits eine deutliche Besserung von Übelkeit und Erbrechen erzielt werden konnte, bleibt die Übelkeit eine signifikante Belastung der Patienten unter Chemotherapie. Zudem wird die Übelkeit als eine der schwersten und einschränkendsten Nebenwirkungen der Behandlung empfunden, was sich in einer geringeren Lebensqualität widerspiegeln kann (Colagiuri et al. 2008). Colagiuri et al. konnten in ihrer prospektiven Studie mit 671 Patienten unter Chemotherapie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Erwartung der Patienten unter Therapie an Übelkeit zu leiden und dem Ausmaß einer nach der Chemotherapie auftretenden Übelkeit zeigen. Zusätzlich fiel auf, dass ältere Patienten, sowie Patienten, die bei Ersterfassung eine bessere Lebensqualität angaben, signifikant weniger an Übelkeit unter Therapie litten. Stärkere Erwartung einer auftretenden Übelkeit war zudem assoziiert mit niedrigerer Lebensqualität vor Therapiebeginn. Dabei blieb zu klären, ob die Ängste vor einer Übelkeit unter Chemotherapie die Lebensqualität reduzierte, oder die geringere Lebensqualität der

Patienten zu einer größeren Furcht vor einer Übelkeit unter Therapie führte. Die Frage der Kausalität zwischen psychologischen Variablen, erfasster Lebensqualität und somatischen Symptomen stellten sich auch Koller und Lorenz 2002. Da sie viele unterschiedliche psychologische Variablen fanden, die die Lebensqualität betreffen, kamen sie zu dem Schluss, dass es keinen Sinn macht, von einem unidirektionalen Ursache-Wirkungs-Effekt auszugehen. Vielmehr sollte von einer wechselseitigen Beeinflussung gesprochen werden (Koller und Lorenz 2002).

Bei den von Colagiuri et al. eingeschlossenen Patienten handelte es sich in 90% der Fälle um Brustkrebspatientinnen, sowie in 9% um Patienten mit Lymphomen und in 1% um Patienten mit Myelomen, Endometriumkarzinomen, Sarkomen oder Blasenkarzinomen.

An Hand dieser Daten wird die Bedeutung einer guten Patientenaufklärung vor Therapiebeginn deutlich, welche mögliche Nebenwirkungen unter Therapie benennt ohne Ängste zu schüren, sondern mit dem Ziel Angst abzubauen, um so zu einer weiteren Reduktion der Übelkeit unter Chemotherapie und zu einer Verbesserung der Lebensqualität zu führen (Colagiuri et al. 2008). Im Licher Patientinnen-Kollektiv ließ sich der Zusammenhang zwischen höherem Alter und geringerer Übelkeit unter Chemotherapie nicht zeigen. Bei der Auswertung der Übelkeit unter den einzelnen Chemotherapieregimen zeigte sich eine vermeintliche Häufung bei Patientinnen unter Therapie mit FEC/Doc. Mit $p=0,0603$ im exakten Fisher-Test, bzw. $p=0,8442$ nach Bonferroni-Korrektur ließ sich ein stochastischer Zusammenhang allerdings nicht nachweisen. Die vermeintliche Häufung kam am ehesten dadurch zu Stande, dass es sich hierbei mit 37 Patientinnen und einem Anteil von 34,5% um die größte Subgruppe handelte.

5.3 Obstipation

Zwar zeigte sich im exakten Fisher-Test für das Alter über 70 Jahren, ähnlich wie für den postmenopausalen Status und Obstipation zum dritten Befragungszeitpunkt ein möglicher Zusammenhang, da das Risiko eines alpha-Fehlers auf Grund des multiplen Testens jedoch stark erhöht ist, kann ein Zusammenhang möglich sein, es kann sich jedoch auch um ein falsch positives Ergebnis handeln. Zudem ist das gehäufte Auftreten einer Obstipation bei Patientinnen dieses Alters unabhängig von einer Chemotherapie zum Beispiel auf Grund eingeschränkten Trinkverhaltens,

ballaststoffarmer Ernährung oder träger Darmperistaltik zum Beispiel wegen eines Diabetes mellitus oder einer Hypothyreose, sowie als unerwünschte Wirkung bei Einnahme von Diuretika oder Betablockern durchaus denkbar. Der Klärung der Frage bezüglich eines möglichen Zusammenhangs könnte mit künftigen Studien nachgegangen werden.

5.4 Nagelschäden

Zu Nagelschädigungen zweiten bis dritten Grades kam es in der Licher Auswertung vor allem bei Patientinnen nach Applikation von Docetaxel (in zehn von zwölf Fällen). Unter Chemotherapie mit Taxanen kann es zu vielfältigen Nagelschäden kommen, die von Wachstums- oder Pigmentierungsstörungen bis hin zur Onycholyse oder gar Abszessbildung reichen können (Reisdorf 2015). Bei der Gabe von $100\text{mg}/\text{m}^2$, entsprechend der Dosierung im Schema FEC/Doc, sowie unter EC/Doc, sind in 2,6% schwere Nagelveränderungen beschrieben (Fachinformation Taxotere). Im untersuchten Licher Kollektiv litten zwei der 37 Patientinnen unter FEC/Doc (entsprechend 5,4%), eine der 15 Patientinnen unter EC/Doc (entsprechend 6,6%), sowie eine der zwölf Patientinnen unter ETC dosisdicht (entsprechend 8,3%) an Nagelschäden dritten Grades. Unter Cyclophosphamid-Gabe ist zudem eine Aktivierung der Nagelmelanozyten möglich, was zu einer Braunfärbung der Nägel führen kann und mit einer Risikoerhöhung für die Entstehung eines malignen Melanoms vergesellschaftet ist (Reisdorf 2015). Verfärbungen der Nägel sowie Nagelbettentzündungen oder Abszessbildung wurden im vorliegenden Fragebogen nicht erfasst, so dass zum Auftreten im untersuchten Patientinnenkollektiv keine Aussage gemacht werden kann.

5.5 Mucositis

Insgesamt gaben zwölf Licher Patientinnen Mucositis zweiten bis dritten Grades an, wobei elf der Patientinnen zuvor Docetaxel erhalten hatten. Schleimhautschäden sind neben Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe häufige unerwünschte Wirkungen unter Therapie mit Docetaxel. So ist unter Monotherapie mit Docetaxel in einer Dosierung von $100\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche das Auftreten einer Mucositis Grad drei bis

vier in bis zu 5,3% der Fälle beschrieben. Bei Monotherapie mit 75mg/m² sind es noch 1,7% der Fälle, allerdings reduziert die Gabe von Prednison oder Prednisolon den Anteil der Patientinnen mit dritt- bis viertgradiger Mucositis bei einer Dosis von 75mg/m² Docetaxel auf 0,9% (Fachinformation Taxotere). Die Patientinnen im untersuchten Kollektiv erhielten unter Docetaxel eine standardisierte Begleitmedikation mit Dexamethason und Granisetron zur Prophylaxe einer möglichen Emesis, wobei die Cortisongabe auch einen protektiven Effekt bezüglich der Stomatitis inne haben könnte.

Jabir et al. zeigten an einem Kollektiv von 91 malayischen Brustkrebspatientinnen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen erniedrigten Alpha-1-acid-Glykoprotein-Spiegeln (AAG) und erhöhtem Auftreten einer Mucositis unter Docetaxel-Therapie gibt. Bei AAG handelt es sich um ein docetaxel-bindendes Plasma-Protein. Das Ergebnis legt nahe, dass vor allem der ungebundene Docetaxel-Anteil für das Auftreten einer Stomatitis verantwortlich ist (Jabir et al. 2014).

5.6 Schmerzen

Bei der Auswertung der Kategorie 'Schmerzen' muss die Einschränkung vorgenommen werden, dass nicht ausschließlich Myalgien oder ossäre Beschwerden erfasst wurden, wie sie als mögliche Nebenwirkung unter Chemotherapie bekannt sind. So war es möglich, dass durch die Patientin jegliche Art Schmerzen angegeben wurde, wie zum Beispiel auch Wundschmerzen oder Schmerzen auf Grund von zuvor bestehenden Erkrankungen, die daher nicht sicher abgegrenzt werden konnten. Mit sieben Patientinnen (entsprechend 6,5% des Gesamtkollektivs), die zu Befragungszeitpunkt 2 Schmerzen dritten bis vierten Grades angaben bzw. 13 Patientinnen, die im dritten Lebensqualitätsbogen Schmerzen Grad 3 ankreuzten war die absolute Anzahl der Frauen, die unter Therapie an Schmerzen litten erfreulich gering.

5.7 Vergleich mit Studiendaten

Auch die Daten, die auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2013 von Slamon et al. aus der BETH-Studie vorgestellt wurden, zeigten ein verhältnismäßig geringes Auftreten von unerwünschten Wirkungen Grad 3 bis 4. In 6-8% der Fälle war eine schwere Diarrhoe aufgetreten. In Lich war es lediglich bei einer der 107 Patientinnen

zu einer Diarrhoe Grad 3 gekommen, Grad 4 war nicht dokumentiert worden. Starke Übelkeit und Erbrechen waren im Rahmen der BETH-Studie jeweils in 2% der Fälle dokumentiert, während es in Lich mit 2,8% vergleichbar viele Patientinnen mit Übelkeit dritten Grades, allerdings keine Patientin mit Erbrechen Grad 3 oder 4 gab. Eine schwere Mucositis trat bei den Studienpatientinnen der BETH in bis zu 2% der Fälle auf, während in Lich sogar 4,7% der Frauen eine Mucositis Grad 3 beklagten. Zu beachten ist bei diesen Vergleichen selbstverständlich, dass sie sich auf alle 107 Licher Patientinnen beziehen ungeachtet des Therapieregimes, sowie weiterer Variablen wie des Alters oder des Tumorstadiums. Aus dem Licher Patientenkollektiv waren sieben Frauen in die BETH-Studie eingeschlossen. Keine der Frauen litt an den genannten unerwünschten Wirkungen dritten Grades. Einschlusskriterien für die Studie waren: high-risk, Her2 positives, frühes Mammakarzinom, entweder nodalpositiv oder nodalnegativ und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllend: pT2 oder größer, Hormonrezeptor negativ, Grad 2-3 Tumor, Alter <35 Jahren. Das Mediane Alter war mit 51 Jahren etwas höher als das mediane Alter der Licher Patientinnen mit 49 Jahren. Je nach Studienarm lag ein T1-Tumor in 48-50% der Fälle deutlich häufiger vor als im Licher Kollektiv mit 29%. T2-Tumoren waren mit 46-47% seltener als mit 60,7% in Lich und T3 in 4-6% vergleichbar mit den 4,7% in Lich. In der BETH-Studie hatten 59% der Patientinnen einen Hormonrezeptor positiven Tumor, wohingegen es in Lich mit 77,6% deutlich mehr Patientinnen waren (Slamon et al. 2013).

17 Patientinnen aus Lich (15,8%) nahmen an der Geparquinto-Studie der German Breast Group (GBG) teil. Eingeschlossen in die Studie waren Patientinnen mit Her2neu negativem primärem Mammakarzinom, mit einer sonografischen Tumorgroße von mindestens 1cm bzw. palpatorisch ermittelter Tumorgroße von mindestens 2cm, cT3 oder cT4, cT2 mit negativen Hormonrezeptoren oder klinisch befallenen Lymphknoten, cT1 bei negativen Hormonrezeptoren oder befallenem Sentinellymphknoten. Die Studienpatientinnen waren im Median 48-49 Jahre alt, je nach Therapiearm, und somit vergleichbar mit dem Licher Gesamtkollektiv. 35% hatten negative Hormonrezeptoren, im Vergleich zu 22,4% aller Patientinnen aus Lich. In der Präsentation der Studiendaten auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2010 zeigten 21 von 268 Patientinnen (7,8%) unter Therapie mit EC mit oder ohne Hinzunahme von Bevacizumab Übelkeit, sowie 40 der 351 Patientinnen (11,4%) unter Therapie mit Docetaxel eine Mucositis (von Minckwitz et al. 2010).

Ortmann et al. präsentierten 2011 in Chicago beim Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology die Toxizitätsdaten aus der Success C-Studie. Zu diesem

Zeitpunkt waren 741 Patientinnen in den Docetaxel-Cyclophosphamid-Arm randomisiert. Aus dem Licher Kollektiv waren acht Patientinnen im selben Therapiearm der Studie. In die Success C-Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit primärem Her2neu negativen Mammakarzinom ohne Fernmetastasen, entweder mit histologischem Nachweis axillärer Lymphknotenmetastasen pN1-3 oder nodal negative high-risk Patientinnen N0/X, definiert als pT >2 oder histopathologisches Grading 3 oder Alter ≤35 Jahre oder negativer Hormonrezeptorstatus. Nebenwirkungen Grad 3 bis 4 wurden im Rahmen der Studie verhältnismäßig selten dokumentiert. Bei 16 der 741 Patientinnen (2,2%) war es Übelkeit/Erbrechen, bei 5 Frauen (0,7%) eine Mucositis, bei 11 Patientinnen (1,5%) eine Diarrhoe und bei 9 Frauen (1,2%) Beschwerden im Sinne einer Neurotoxizität. Die acht Licher Patientinnen gaben die genannten Beschwerden in maximal zweitgradiger Ausprägung an. Von den 711 Patientinnen im FEC/Doc-Arm wurde in 24 Fällen (3,3%) Übelkeit/Erbrechen, in 19 Fällen (2,7%) eine Mucositis, in 8 Fällen (1,1%) eine Diarrhoe und in 5 Fällen (0,7%) eine Neurotoxizität jeweils dritten bis vierten Grades berichtet. Erschwert wird der direkte Vergleich mit den Licher Patientinnen-Daten dadurch, dass die unerwünschten Wirkungen Grad 3 bis 4 über den gesamten Studienverlauf zusammengefasst und nicht nach Zyklen getrennt erfasst wurden. Da FEC/Doc im Rahmen der Studie in der Standard-Dosierung mit 500mg/m² 5-Fluorouracil, 100mg/m² Epirubicin und 500mg/m² Cyclophosphamid gefolgt von 100mg/m² Docetaxel verabreicht wurde, konnte der Vergleich mit den Daten aller 37 Patientinnen, die in Lich FEC/Doc in gleicher Dosierung erhielten, erfolgen. Es zeigte sich zu Zeitpunkt 2 bei zehn der Licher Patientinnen (27%) Übelkeit Grad 3, zu Zeitpunkt 3 waren es zwei Frauen (5%). Drittgradige Mucosaschäden wurden in den Lebensqualitätsbögen zu Zeitpunkt 3 von drei der Patientinnen (5%) vermerkt, damit ebenfalls häufiger als im Studienkollektiv. Eine schwere Diarrhoe wurde mit genanntem Regime nicht dokumentiert. Beschwerden im Sinne einer Neurotoxizität Grad 3 nannten drei der Patientinnen (8%) und damit erneut mehr Frauen als in der Studie.

Moebus et al. verglichen von November 1998 bis April 2003 an Hand der Daten von 1.284 Brustkrebspatientinnen im Stadium II bis IIIA mit mindestens vier befallenen Lymphknoten das Outcome unter Therapie mit intensivierter dosisdichter Gabe von ETC versus Gabe von EC/Taxol. Anders als im Licher Patientinnen-Kollektiv mit Gabe von 2000mg/m² Cyclophosphamid wurden in dieser Studie im intensivierten dosisdichten Arm 2500mg/m² gegeben. Alle weiteren Dosierungen stimmten mit den in Lich verwendeten Dosierungen überein. Vergleicht man nun das Auftreten

unerwünschter Wirkungen der Licher Patientinnen mit dem Auftreten im Studienkollektiv, zeigt sich von den zwölf Patientinnen unter ETC dosisdicht in Lich zum zweiten Auswertungszeitpunkt eine Frau mit Schmerzen dritten Grades, entsprechend 8,3% versus 15% der Studienpatientinnen unter ETC intensiviert dosisdicht im gesamten Auswertungszeitraum der Studie. Zum dritten Erfassungszeitpunkt gab in Lich ebenfalls eine der zwölf Patientinnen eine Neurotox Grad vier an. Im Studienkollektiv fand sich keine Frau mit viertgradiger Neurotox. Im zweiten Fragebogen gab zudem eine von 15 Frauen unter Therapie mit EC/Taxol (entsprechend 6,7%) Schmerzen vierten Grades an. Im Studienkollektiv war es ebenfalls nur eine der 1.284 Frauen. Zwei Patientinnen unter ETC dd (16,7%), sowie eine Patientin unter EC/Taxol (6,7%) äußerten zum dritten Befragungszeitpunkt Schmerzen dritten Grades, während dies im Rahmen der Studie bei 15% der Patientinnen unter ETC intensiviert dosisdicht, sowie bei 12% unter EC/Taxol angegeben wurde. Das Auftreten einer Übelkeit dritten Grades bei 7% der Studienpatientinnen unter ETC bzw. einer Stomatitis bei 8% konnte im Licher Kollektiv nicht abgebildet werden. Weitere unerwünschte Wirkungen wie Erbrechen, Diarrhoe und Fieber traten bei den Studienpatientinnen in maximal 5% der Fälle dritt- oder viertgradig auf (Moebus et al. 2010). Zu Übelkeit Grad 3 kam es bei insgesamt 12,1% der Licher Patientinnen, bei 9,3% zu Zeitpunkt 2 (entsprechend zehn Patientinnen unter Therapie mit FEC/Doc), sowie bei 2,8% zu Zeitpunkt 3 (entsprechend zwei Frauen unter FEC/Doc und einer Patientin unter EC/Doc). Eine drittgradige Diarrhoe bestand bei einer Patientin vor dem sechsten Zyklus mit EC + Avastin gefolgt von Doc + Avastin im Rahmen der Geparquinto-Studie.

Bereits 1986 versuchte M. T. Knobf an Hand der Daten von 78 Brustkrebspatientinnen unter laufender adjuvanter Chemotherapie mit CMF (50 Frauen) bzw. nach abgeschlossener Therapie mit CMF (28 Frauen), erhoben mit Hilfe der Symptom Distress Scale, der Psychiatric Status Schedule, sowie selbst entwickelter Fragen, psychische und physische Veränderungen quantifizierbar zu machen und somit die Veränderung in der Lebensqualität der Patientinnen zu beschreiben (Knobf 1986). Die untersuchten Patientinnen waren im Mittel 51 Jahre alt und somit vergleichbar mit dem Licher Kollektiv mit 49 Jahren im Median. 47% waren prä-, 49% postmenopausal ähnlich der 44,9% prä-, 5,6% peri- und 47,7% postmenopausalen Patientinnen der Licher Auswertung. Bis zur Umsetzung der Veronesi-Daten in die operative Praxis wurde noch deutlich invasiver operiert, was sich darin zeigt, dass 89% der eingeschlossenen Patientinnen eine modifizierte radikale Mastektomie erhalten hatten,

während lediglich 2% der Patientinnen brusterhaltend operiert worden waren. Physische Beeinträchtigung wurde gemessen an Hand der Kategorien Mobilität, Fatigue, Veränderung im Verdauungsmuster, Appetit, Schlaflosigkeit und Übelkeit jeweils angegeben in Stärkegraden von 1 (keine Beeinträchtigung) bis 5 (starke Beeinträchtigung) in der Likert-Skala, sowie Gewichtsveränderung. Insgesamt gaben die Patientinnen durchschnittlich geringgradige Beschwerden an, wobei Fatigue und Schlaflosigkeit als schwerste Beeinträchtigung empfunden wurden. Knobf hatte derart geringgradige physische Symptome nicht erwartet, wie auch die als vorwiegend 'leicht' bis 'mittelgradig' dokumentierten Nebenwirkungen der Licher Patientinnen im Rahmen der vorliegenden Untersuchung unerwartet waren. Psychologische Auswirkungen der Chemotherapie wurden ebenfalls mit einer 5-Punkte-Likert-Skala gemessen, welche die Kategorien Diagnose, Verlust der Brust, Überleben, finanzielle Belastung, Erscheinungsbild, Stimmung und Konzentration enthielt. Psychologische Beeinträchtigungen wurden von den Patientinnen in mildem bis moderaten Ausmaß angegeben. Der Zusammenhang zwischen physischen Symptomen unter Chemotherapie und den psychischen Auswirkungen der Diagnose ist komplex und schwierig zu evaluieren (vgl. auch Koller und Lorenz 2002). Eingeschränkte Mobilität, Übelkeit und Fatigue korrelierten in der Auswertung von 1986 signifikant mit depressiver Stimmung und Konzentrationsschwierigkeiten. Mit zunehmendem Abstand zur Operation besserten sich die psychischen Beschwerden der Patientinnen, so dass nach einem Jahr nur noch 20-30% signifikant beeinträchtigt waren, wobei 35% der Patientinnen zum Abschluss der adjuvanten Therapie gemischte Gefühle sowie ein Gefühl der Unsicherheit bezüglich des Therapieendes angaben. Die Autorin vermutet eine graduelle Abnahme der emotionalen Belastungen mit fortlaufender Zeit nach Therapieabschluss (Knobf 1986).

Daraus lässt sich ein möglicher Ausblick auch für die Licher Patientinnen ableiten. Indem man den Frauen zu Therapiebeginn mitteilen kann, dass sie wahrscheinlich eher mit leichteren Beschwerden unter Therapie werden rechnen müssen und dass die Aussicht auf eine Linderung der Beschwerden in den meisten Fällen schon innerhalb eines Jahres besteht, kann die Angst vor der bevorstehenden Chemotherapie möglicherweise ein wenig gemildert werden.

Hierzu passen die Ergebnisse der Moving Beyond Cancer-Studie von Ganz et al., die 1999 bis 2002 558 Brustkrebspatientinnen der Stadien I und II am Ende ihrer Primärtherapie, sowie nach zwei, sechs und zwölf Monaten mit Hilfe des RAND SF-36 zu ihrer Lebensqualität befragten. Beim genannten Fragebogen handelt es sich um ein

standardisiertes Instrument zur Ermittlung von Lebensqualitätsdaten, zusammengesetzt aus Unterkategorien zur Bewertung des physikalischen und psychischen Wohlbefindens. In die Studie eingeschlossen waren Patientinnen nach Mastektomie sowie nach brusterhaltender Operation jeweils mit oder ohne anschließende Chemotherapie. Die Auswertung zeigte im ersten Fragebogen einen gering erniedrigten Summenscore der psychischen Lebensqualität der Patientinnen nach Chemotherapie gegenüber den Patientinnen ohne Chemotherapie. Die Scores für die physische Lebensqualität hingegen waren gleich. Für beide Gruppen ließ sich eine signifikante Verbesserung aller Scores im Laufe der Zeit feststellen, ohne Bezug zu einer erfolgten Chemotherapie. Insgesamt hatten beide Gruppen geringere Vitalitäts-Scores als das gesunde Vergleichskollektiv, jedoch besserten sich die Scores im Laufe der Zeit. Mit Hilfe der Breast Cancer Prevention Trial Symptom Checklist wurden zudem Symptome der Patientinnen beurteilt. Hierbei zeigte sich für die Patientinnen, die zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten, eine stärkere Ausprägung von Übelkeit, vaginalen Problemen wie Lubrikationsstörungen, muskuloskelettalen Beschwerden und Gewichtsproblemen verglichen mit den Patientinnen ohne Chemotherapie. Für Übelkeit und kognitive Probleme zeigten die Chemo-Patientinnen zwar höhere Scores in den ersten vier Monaten nach Therapie, anschließend jedoch signifikant niedrigere Scores als die Frauen, die keine Chemotherapie erhalten hatten. Den erwarteten Unterschied in der Lebensqualität der Frauen mit oder ohne Chemotherapie innerhalb eines Jahres nach Therapieende mit einem schlechteren Outcome der Patientinnen nach Chemotherapie konnten die Autoren nicht zeigen. Ganz et al. schließen daraus, dass die gefundenen Unterschiede nicht so ausgeprägt und schwerwiegend waren, als dass sie die Vermeidung einer Chemotherapie rechtfertigen würden. Nichts desto trotz sollten Patientinnen über die möglichen unerwünschten Wirkungen und die mögliche Persistenz einzelner Beschwerden über die Dauer der Therapie hinaus aufgeklärt werden. Auch eine weiterführende prospektive Untersuchung der Nebenwirkungen unterschiedlicher Chemotherapieregime im zeitlichen Verlauf, sowie von Patientinnen unterschiedlicher Tumorstadien empfahlen Ganz et al. Sie wiesen jedoch darauf hin, dass die Ergebnisse einer Studie von Bardwell et al. nahelegen, dass der medizinische Befund wenig das subjektive Krankheitsempfinden von Brustkrebs-Patientinnen beeinflusst (Ganz et al. 2011).

Einen sehr interessanten Ansatz untersuchten Duric et al., die 97 Patientinnen, welche zuvor Chemotherapie mit CMF oder Doxorubicin/Cyclophosphamid erhalten hatten, fragten, welcher mögliche Benefit der Chemotherapie für sie die Nebenwirkungen unter

Therapie aufwiegen würde. 68-84% der Frauen gaben an, dass die Möglichkeit eines zusätzlichen Jahres an Lebenserwartung oder ein mögliches Plus von 3% in der Überlebensrate ausreichend wären. In 52-55% wurde geantwortet, dass gar ein Tag oder 0,1% ausreichend wären, ungeachtet der vorher angenommenen Überlebensrate. Auf der anderen Seite hielten 2-4% der befragten Frauen das Maximum an möglichem Benefit nicht für ausreichend ihre adjuvante Chemotherapie lohnenswert zu machen. In der Auswertung zeigte sich eine schwache Assoziation zwischen der Bereitschaft schon geringen möglichen Therapie-Benefit als ausreichend zu betrachten und dem Vorhandensein Angehöriger, einer Unterstützung unter Chemotherapie, der Möglichkeit während der Therapie zu Hause zu leben, sowie Angehörigen oder Freunden mit einer Krebserkrankung im Umfeld der Befragten. Frauen, „die für jemanden lebten oder jemanden hatten, der für sie lebte“, schienen weniger durch die Nebenwirkungen ihrer Chemotherapie beeinflusst. Demgegenüber beurteilten Patientinnen, die unter stärkeren unerwünschten Wirkungen der Therapie gelitten hatten, den benötigten Benefit, um die Therapie für lohnenswert zu erachten, als höher. Im untersuchten Kollektiv war zuvor nur eine taxanfreie Chemotherapie verabreicht worden, zudem wurden nur Patientinnen befragt, die ihre Therapie bereits absolviert hatten, so dass es hier zu einer Bias gekommen sein kann. 2001 hatten Duric et al. bereits die Daten von Brustkrebspatientinnen nach adjuvanter Chemotherapie zwischen 1980 und 1996 unter der gleichen Fragestellung ausgewertet. Im Vergleich zu diesem Kollektiv hatte sich die Bereitschaft, eine Chemo auch schon bei geringerem Benefit für lohnenswert zu erachten im neuen Kollektiv sogar vermehrte. Dies führten die Autoren auf eine Verbesserung der Begleitmedikation und eine damit verbundene Reduktion der unerwünschten Wirkungen und Unannehmlichkeiten zurück. Auch die Einstellung gegenüber einer Krebserkrankung und der Therapie könnte sich in den vergangenen Jahren gewandelt haben, so dass eine Chemotherapie 'weniger dramatisch' und somit 'akzeptabler' imponierte (Duric et al. 2005).

5.8 Schlussfolgerung

Vergleichbar mit den von Duric et al. veröffentlichten Ergebnissen hat auch im Licher Patientinnenkollektiv die Schwere der Nebenwirkungen subjektiv über die Jahre hinweg abgenommen. Vor allem mit der Einführung von Emend als Begleitmedikation bei hoch emetogener Chemotherapie konnte eine deutliche Besserung bezüglich Übelkeit und Erbrechen als unerwünschten Wirkungen erzielt werden. So führten immer weniger Chemotherapien zu einer stationären Aufnahme der Patientinnen. Da diese Aussage bisher auf den subjektiven Eindrücken der betreuenden Ärzte in der ambulanten Chemotherapie in Lich basiert, bietet sich hier die Möglichkeit für weitere statistische Untersuchungen bezüglich der Veränderung der Lebensqualität von Patientinnen unter Chemotherapie im Laufe der Zeit z.B. mit Betrachtung der Zeit vor Einführung von Emend in die standardisierte Begleitmedikation.

Zusammenfassend lässt sich zudem festhalten, dass die vorliegende Auswertung weniger höhergradige Nebenwirkungen zeigte als erwartet. Es wurden vor allem milde unerwünschte Wirkungen Grad 1 bis 2 dokumentiert, Nebenwirkungen Grad 3 bis 4 fanden sich deutlich seltener. Das Auftreten relativ geringgradiger unerwünschter Wirkungen ist jedoch kongruent zur aktuellen Datenlage der großen Studien.

Außerdem konnten keine stochastischen Zusammenhänge zwischen den unerwünschten Wirkungen und einzelnen Chemotherapieregimen aufgezeigt werden. Die Erwartungen der Patientinnen an die Therapie beeinflussen die erfasste Lebensqualität. So zeigte sich in einer Untersuchung mit Patienten unter Bestrahlung auf Grund eines Colon-Karzinomes, dass Patienten, die mit Heilung rechneten, eine signifikant bessere Lebensqualität angaben, als diejenigen, die sich lediglich eine Schmerzreduktion von der Bestrahlung erwarteten. Für die klinischen Belange ist es daher essentiell die Erwartungen der Patienten an die Therapie besser kennen zu lernen und zu erfragen (Koller und Lorenz 2002). Die Untersuchung von Koller und Lorenz macht deutlich, wie wichtig es ist, die erfragten Lebensqualitätsdaten nicht als 'nackte' Daten zu verstehen, sondern sie im Kontext mit den sie beeinflussenden psychologischen Aspekten zu betrachten. So wirken sich Sorge, Unruhe, Depression und geringes Selbstbewusstsein (zusammengefasst als 'negativer Affekt'), sowie das Gefühl sozialen Stigmas (wenn der Patient sich auf Grund seiner Erkrankung nicht länger als normales Mitglied der Gesellschaft behandelt fühlt), und die Sehnsucht nach sozialer Erwünschtheit auf die gegebenen Antworten aus. Letztgenanntes erklären die Autoren damit, dass Gesundheit ein hoch angesehenes Gut in der westlichen Welt

darstellt und Patienten mit dem Ziel sozialer Erwünschtheit geneigt sein könnten, im Fragebogen weniger Symptome und somit eine bessere Lebensqualität anzugeben. Möglicherweise findet sich auch hierin ein weiterer Grund dafür, dass die Patientinnen so wenige schwere Nebenwirkungen dokumentierten. Da es sich bei Lebensqualität zudem um ein abstraktes Konstrukt 'außerhalb biochemischer und molekularer Paradigmen' handelt, ist sie ebenso wie die erfassten somatischen Symptome praktisch ohne Bezug zu objektiv messbaren klinischen Kriterien wie Tumorstadium, Grading oder ähnlichem (Koller und Lorenz 2002). Dazu passen die Ergebnisse im Licher Patientinnen-Kollektiv, an Hand derer sich keine Häufungen bezüglich Nebenwirkungen und den einzelnen in Kapitel 4.4 formulierten Kategorien nachweisen ließen, wenngleich die explorative Datenanalyse Hinweise auf mögliche Zusammenhänge zwischen Übelkeit zu Zeitpunkt 2 und hoher Proliferation (MIB $\geq 14\%$), Obstipation zu Zeitpunkt 3 und Alter über 70 Jahren, sowie postmenopausaler Patientin, Schmerzen zu Zeitpunkt 2 und geringem Alter, sowie perimenopausaler Patientin, Hochrisikokategorie und negativem Hormonrezeptor lieferte. Auch eventuelle Zusammenhänge zwischen Schmerzen zum dritten Beobachtungszeitpunkt und der Altersgruppe der 35- bis 49-Jährigen, sowie prämenopausalen Patientinnen deuteten sich ebenso an wie die Möglichkeit eines Zusammenhanges von jungem Alter, prämenopausaler Patientin, negativen Hormonrezeptoren und high grade-Tumoren mit einer Mucositis zu Zeitpunkt 2. Diesen Hinweisen könnte mit einer Untersuchung an einem größeren Patientenkollektiv weiter nachgegangen werden.

Lebensqualitätsdaten, wie sie auch mit dem Licher Fragebogen erfasst wurden, sollten als Anregung verstanden werden, im direkten Arzt-Patienten-Gespräch näher auf die Bedürfnisse der Patienten hinter den reinen Daten eingehen zu können. Mögliche Ansatzpunkte zur Verbesserung der Lebensqualität sehen Koller und Lorenz in einer guten Aufklärung, psychologischer Intervention im Falle eines negativen Affektes und der Einbeziehung der Angehörigen, um der sozialen Stigmatisierung entgegen zu wirken. Dies könnte zum Beispiel gemäß den Vorgaben eines standardisierten Behandlungsplans erfolgen, womit sich bereits messbare Erfolge erzielen ließen (vgl. Klinkhammer-Schalke et al. 2012). Außerdem sollte in die klinischen Entscheidungen mit einfließen, welche Aspekte den Patienten unter Therapie wichtig sind (Koller und Lorenz 2002). Denn während für den behandelnden Arzt im Laufe einer neoadjuvanten Therapie die Reduktion der Tumorgröße ein wesentliches Kriterium darstellen mag, könnte für die Patientin in erster Linie von Bedeutung sein, dass sie durch

unerwünschte Wirkungen der Therapie nicht zu sehr in der Bewältigung ihrer täglichen Aufgaben eingeschränkt ist oder dass sie weiterhin am Familienleben teilhaben kann. In einem ausführlichen Aufklärungsgespräch vor Beginn der Therapie gilt es die Patientin mit ihren Erwartungen und Hoffnungen bezüglich der Chemotherapie besser kennen und verstehen zu lernen, sowie Ängste abzubauen und Chancen der Therapie zu besprechen. Die gewonnenen Erkenntnisse können dann mit in die Therapieplanung einfließen. Mit der Beurteilung der Fragebögen vor jedem Zyklus eröffnet sich für den betreuenden Arzt zudem die Möglichkeit im direkten Gespräch mit der Patientin Maßnahmen zur Verbesserung ihrer Lebensqualität unter Chemotherapie treffen zu können.

Zwar konnte der ursprünglich geplante Patientenratgeber auf Grund der fehlenden Häufungen nicht in die Tat umgesetzt werden, es kann den Frauen vor Beginn ihrer Chemotherapie aber an die Hand gegeben werden, dass mit großer Wahrscheinlichkeit mit eher milden unerwünschten Wirkungen zu rechnen sein wird unabhängig von ihrer Risikokonstellation oder dem Therapieregime. Welchen Anteil daran die effiziente standardisierte Begleitmedikation hat und was den beschriebenen psychologischen Effekten oder der Ausgangssituation der Patientin zuzuschreiben ist, muss aktuell noch unbeantwortet bleiben und sollte in weiterführenden Untersuchungen näher betrachtet werden.

6. Summary

The measurement of health-related quality of life from the patients' point of view, and its improvement as a criteria to evaluate the effects of therapy, has become more and more the center of attention.

In the present retrospective survey, quality of life questionnaires of 107 breast cancer patients at the Asklepios Klinik in Lich who had received adjuvant and neoadjuvant taxane and/or anthracycline based chemotherapy between 2009 and 2011 were evaluated. To describe the patients' quality of life during chemotherapy, changes in nausea, vomiting, diarrhoea, obstipation, appetite, pain (with or without medication), finger- and toenails, oral mucosa, fever, paraesthesia and job related/domestic activity were reported.

Data was collected at three given times: before beginning chemotherapy, before the third cycle and before the sixth cycle.

The research sought to determine if different chemotherapy-regimens influenced the changes in quality of life differently and if the patients' risk profiles played an additional role. To measure this, descriptive data analysis was done to determine patient characteristics, followed by frequency analysis and the examination for stochastic links with Fisher's exact test. The objective was to give the patients an outlook on the changes to expect during their therapy before getting started. The results of this study are meant to be used as a decision-making tool for patients and a helpful guide for patient care for the attending physicians.

In summary, the analysis showed considerably less severe adverse events than had been expected. There was no stochastic correlation between side effects of a certain chemotherapy regimen nor between adverse events and the patients' risk profiles.

However, indications for possible correlations could be found. There was a accumulation of nausea grade 3 and patients undergoing chemotherapy with FEC/Doc, whereas nail defects and mucositis second and third grade appeared mostly in patients under therapy with Docetaxel.

To conclude, it can be stated that according to the questionnaires, the patients' quality of life was relatively little decreased during therapy. To what extend the psychological aspects influenced the filling out of the questionnaire or the standardized co-medication play a role in these results, needs to be the concern for further investigations.

7. Zusammenfassung

Die Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität aus Sicht der Patienten und die Optimierung derselben gerät als Kriterium zur Bewertung des Therapieerfolges immer mehr in den Fokus. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Lebensqualitätsbögen von 107 Mammakarzinom-Patientinnen ausgewertet, die zwischen 2009 und 2011 an der Asklepios Klinik in Lich eine adjuvante oder neoadjuvante taxan- und/oder anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhielten. Als zu betrachtende Größe zur Beschreibung der Lebensqualität der Patientinnen unter Chemotherapie wurden die Veränderungen bezüglich Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Appetit, Schmerzen mit/ohne Medikation, Finger- und Fußnagelveränderungen, Mundschleimhautveränderungen, Fieber, Missempfindung/ Kribbeln und der beruflichen/häuslichen Aktivität beschrieben. Erhoben wurden dabei die Daten zu drei Zeitpunkten: vor Beginn der Chemotherapie, vor dem dritten und vor dem sechsten Zyklus. Es galt zu klären, ob zwischen einzelnen Chemotherapieregimen Unterschiede in der Veränderung der Lebensqualität bestehen und ob das Risikoprofil der Patientin die Lebensqualität zusätzlich beeinflusst.

Hierzu erfolgten nach deskriptiver Datenanalyse zur Erfassung der Patientencharakteristika Häufigkeitsanalysen und die Überprüfung auf stochastische Zusammenhänge mit Hilfe des exakten Fisher-Testes. Ziel war es, den Patientinnen vor Beginn der Therapie eine Perspektive geben zu können, mit welchen Veränderungen im Verlauf der Behandlung zu rechnen sein wird. Die Ergebnisse der Studie sollten den Patientinnen eine Entscheidungshilfe geben und den behandelnden Ärztinnen und Ärzten als Leitfaden der Patientenbetreuung nützlich sein.

Insgesamt zeigten sich in der Auswertung deutlich weniger höhergradige unerwünschte Wirkungen als erwartet. Ein stochastischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen und einem bestimmten Chemotherapieregime konnte ebenso wenig nachgewiesen werden wie ein Zusammenhang mit den Risikoprofilen der Patientinnen. Es fanden sich jedoch Hinweise auf mögliche Zusammenhänge. So zeigte sich eine Häufung von Übelkeit Grad 3 bei Patientinnen unter FEC/Doc, während Nagelschäden sowie das Auftreten einer Mucositis jeweils zweiten bis dritten Grades vor allem bei Patientinnen unter Docetaxel bemerkt werden konnten.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Lebensqualität der Patientinnen gemäß der ausgewerteten Fragebögen verhältnismäßig wenig eingeschränkt war unter Therapie. Inwiefern dieses Ergebnis auf psychologische Aspekte beim Ausfüllen der Bögen zurückzuführen ist und welchen Anteil die standardisierte Begleitmedikation hat, muss zunächst Gegenstand weiterer Untersuchungen bleiben.

8. Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
AI	Aromataseinhibitor
BET	Brusterhaltende Therapie
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
Doc	Docetaxel
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid
ED	Erstdiagnose
ER	Östrogenrezeptor
ETC dd	Epirubicin, Paclitaxel, Cyclophosphamid dosisdicht (q14)
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G	histopathologisches Grading
GCSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Her2neu	Human epidermal growth factor receptor 2
IHC-Score	Immunhistochemischer Score
IRS	Immunreaktiver Score
L	lymphogene Invasion
MIB-1	Proliferationsindex
MC-Simulation	Monte-Carlo-Simulation
PAI-1	Plasminogen Aktivator Inhibitor-1
PR	Progesteronrezeptor
RKI	Robert Koch Institut
SLNE	Sentinellymphonodektomie
TCHB	Taxol, Carboplatin, Trastuzumab, Bevacizumab
UICC	International Union Against Cancer
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator
V	vaskuläre Invasion

9. Tabellen-, Abbildungsverzeichnis

9.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Patientinnenfragebogen 1 der Asklepios Klinik Lich.....	17
Tab. 2:	Patientinnenfragebogen 2 der Asklepios Klinik Lich.....	18
Tab. 3:	Patientinnencharakteristika.....	24
Tab. 4:	Chemotherapieregime vor Zusammenfassung.....	28
Tab. 5:	Anteil neoadjuvante vs. adjuvante Chemotherapie im Patientenkollektiv.....	28
Tab. A:	Grading nach Elston und Ellis.....	81
Tab. B:	Immunreaktiver Score (IRS) (Remmele W. et al., 1987).....	82
Tab. C:	TNM-Klassifikation, UICC nach Sobin 2010.....	83
Tab. D:	UICC-Stadien nach Sobin 2010.....	85

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Verteilung der histol. Subtypen im Patientinnen-Kollektiv.....	26
Abb. 2:	Übelkeit unter Chemotherapie.....	30
Abb. 3:	Erbrechen unter Chemotherapie.....	30
Abb. 4:	Diarrhoe unter Chemotherapie	31
Abb. 5:	Obstipation unter Chemotherapie.....	31
Abb. 6:	Appetitveränderung unter Chemotherapie.....	32
Abb. 7:	Schmerzen unter Chemotherapie.....	32
Abb. 8:	Nagelveränderungen unter Chemotherapie.....	33
Abb. 9:	Mucosaschäden unter Chemotherapie.....	33
Abb. 10:	Fieber unter Chemotherapie.....	34
Abb. 11:	Neurotoxizität unter Chemotherapie.....	34
Abb. 12:	Aktivität unter Chemotherapie.....	35
Abb. 13:	Altersverteilung im Gesamtkollektiv (Angaben in %).	42
Abb. 14:	Menopausenstatus im Gesamtkollektiv (Angaben in %).	43
Abb. 15:	Proliferation im Gesamtkollektiv (Angaben in%).	43
Abb. 16:	Hormonrezeptoren im Gesamtkollektiv.....	43
Abb. 17:	Her2neu-Rezeptorstatus im Gesamtkollektiv.....	44
Abb. 18:	Risikogruppen bezüglich des Rezidivrisikos gemäß St. Gallen- Kriterien.....	44
Abb. A:	Her2neu-Rezeptor-Bestimmung.....	82

10. Literaturverzeichnis

- Aapro M., Link H. Update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis stimulating agents (ESAs). *The Oncologist* 2008; 13 Suppl. 3: 33-36.
- Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N. J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S. B., de Haes J. C. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QIQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
- AGO e.V. Kommission Mamma, Guidelines Breast Version 2015.1D, www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_20_Chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf
- Arzneimittelinformation Afinitor, <http://www.global.afinitor.com/globalassets/afinitor-esmpc1.pdf>
- Arzneimittelinormation Carboplatin, http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigmaaldrich/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/c2538pis.pdf
- Arzneimittelinformation Endoxan, http://www.baxter.at/downloads/aerzte_und_patienten/fachinfo/fi_endoxan_50mg_dragee.pdf
- Arzneimittelinformation Gemzar, <http://pi.lilly.com/us/gemzar.pdf>
- ASCO clinical notice. Her2 clinical notice. <http://www.asco.org/guidelines/her2> 2011.
- Basch E., Prestud A. A., Hesketh P. J., Kris M.G., Feyer P. C., Somerfield M. R., Chesney M., Clark-Snow R. A., Flaherty A. M., Freundlich B., Morrow G., Rao K. V., Rowena N., Gary H. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 4189-4198.
- Bedard P. L., Di Leo A., Piccart-Gebhart M. J. Taxanes: optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(1): 22-36.
- Blichert-Toft M., Smola M. G., Cataliotti L., O'Higgins N. Principles and guidelines for surgeons – management of symptomatic breast cancer. On behalf of the European Society of Surgical Oncology. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87(1): 101-109.
- Buzdar A. U., Ibrahim N. K., Francis D., Booser D. J., Thomas E. S., Theriault R. L., Frye D., Kau C., Arun B. K., Giordano S. H., Cristofanilli M., Frye D. K., Smith T.

- L., Hunt K. K., Singletary S. E., Sahin A. A., Ewer M. S., Buchholz T. A., Berry D., Hortobagyi G. N. Significant higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3676-3685.
- Cella D. F., Tulsky D. S., Gray G., Sarafian B., Linn E., Bonomi A., Silberman M., Yellen S. B., Winicour P., Brannon J. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11(3): 570-579.
- 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. Ki67 index, Her2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(10): 736-750.
- Clavarezza M., Del Mastro L., Venturini M. Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 7: vii22-vii26.
- Colagiuri B., Psych B., Roscoe J. A., Morrow G. R., Atkins J. N., Giguere J. K., Colman L. K. How Do Patient Expectancies, Quality of Life, and Post-Chemotherapy Nausea Interrelate? *Cancer* 2008 August 1; 113(3): 654-661.
- Colleoni M., Rotmensz N., Maisonneuve P., Sonzogni A., Pruneri G., Casadio C., Luini A., Veronesi P., Intra M., Galimberti V., Torrisi R., Andrighetto S., Ghisini R., Goldhirsch A., Viale G. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(10): 1632-1640.
- Cuzick J., Ambroisine L., Davidson N., Jakesz R., Kaufmann M., Regan M., Sainsbury R. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369(9574): 1711-1723.
- Davies C., Pan H., Godwin J., Gray R., Arriagada R., Raina V., Abraham M., Alencar V. H. M., Badran A., Bonfill X., Bradbury J., Clarke M., Collins R., Davis S. R., Delmestri A., Forbes J. F., Haddad P., Hou M.-F., Inbar M., Khaled H., Kielanowska J., Kwan W.-H., Mathew B. S., Müller B., Nicolucci A., Peralta O., Pernas F., Petruzelka L., Pienkowski T., Rajan B., Rubach M. T., Tort S., Urrutia G., Valentini M., Wang Y., Peto R. for the Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant

- tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2012 Dec 4. pii: S0140-6736(12)61963-1.
- Denoix P., *Bull Inst Nat Hyg, Paris* 1944.1: 69; 1944. 2: 82; 1950. 5: 81; 1952. 7: 743.
- Disease-Management-Programme in Nordrhein, Qualitätssicherungsbericht 2012
https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp12.pdf
- Duric V. M., Stockler M. R., Heritier S., Boyle F., Beith J., Sullivan A., Wilcken N., Coates A. S., Simes R. J. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: what makes AC and CMF worthwhile now? *Annals of Oncology* 2005; 16: 1786–1794.
- Drukker C. A., Nijenhuis M. V., Elias S. G., Wesseling J., Russell N. S., Whitworth P., Patel R., de Snoo F., van't Veer L. J., Beitsch P. D., Rutgers E. J. T. Gene expression profiling to predict the risk of locoregional recurrence in breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 4-8, 2012, Poster.
- EBCTCG. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333(22): 1444-1455.
- EBCTCG. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 352(9132): 930-942.
- EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
- EBCTCG. Comparison between different polychemotherapy regimes for early breast cancer: metaanalysis of long-term outcome among 100000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2011; Published online December 6, 2011.
- EBCTCG 2011: Darby S., McGale P., Correa C., Taylor C., Arriagada R., Clarke M., Cutter D., Davies C., Ewertz M., Godwin J., Gray R., Pierce L., Whelan T., Wang Y., Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804): 1707-1716.

- EBCTCG: Davies C., Godwin J. Gray R., Clarke M., Cutter D., Darby S., McGale P., Pan H. C., Taylor C., Wang Y. C., Dowsett M., Ingle J., Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793): 771-784.
- Elston C. W., Ellis I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5): 403-410.
- Fachinformation Taxotere. http://www.success-studie.de/b/downloads/Fachinfo/FI_Taxotere_20mg_FI_10Juli.pdf
- Fisher B., Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg* 1994; 18(1): 63-69.
- Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Robidoux A., Margolese R. G., Cruz A. B., Jr., Fisher E. R., Wickerham D. L., Wolmark N., DeCillis A., Hoehn J. L., Lees A. W., Dimitrov N. V. Effects of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15(7): 2483-2493.
- Franklin H. R., Simonetti G. P. C., Dubbelman A. C., ten Bokkel Huinink W. W., Taal B. G., Wigbout G., Mandjes I. A., Dalesio O. B., Aaronson N. K. Toxicity grading systems – A comparison between the WHO scoring system and the Common Toxicity Criteria when used for nausea and vomiting. *Ann Oncol* 1994. 5(2): 113-117.
- Ganz P. A., Kwan L., Stanton A. L., Bower J. E., Belin T. R. Physical and Psychosocial Recovery in the Year After Primary Treatment of Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 1101-1109.
- Gasparini G., Weidner N., Bevilacqua P., Maluta S., Dalla Palma P., Caffo O., Barbareschi M., Boracchi P., Marubini E., Pozza F. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12: 454-466.
- Gianni L., Dafni U., Gelber R. D., Azambuja E., Muehlbauer S., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Baselga J., Jackisch C., Cameron D., Mano M., Pedrini J. L., Veronesi A., Mendiola C., Pluzanska A., Semiglazov V., Vrdoljak E., Eckart M. J., Shen Z., Skiadopoulos G., Procter M., Pritchard K. I., Piccart-Gebhart M. J., Bell

- R. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(3): 236-244.
- Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Blumencranz P.W., Leitch A.M., Saha S., McCall L.M., Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011 Feb 9;305(6):569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90.
- Goldhirsch A., Ingle J. N., Gelber R. D., Coates A. S., Thurlimann B., Senn H. J. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20(8): 1319-1329.
- Goldhirsch A., Wood W. C., Coates A. S., Gelber R. D., Thurlimann B., Senn H. J. 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. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1736-1747.
- Goldhirsch A., Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1133-1144.
- Gøtzsche P. C., Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub4
- Haas S., Park T. W., Hahne J. C., Fischer H. P. Influence of preoperative core biopsies on uPA/PAI-1 expression in breast cancer tissue. *Virchows Arch* 2008; 452(3): 277-283.
- Haes J. C. J. M. de, Olschewski M., Fayers P., Visser M. R. M., Cull A. Hopwood P., Sanderman R. Measuring the quality of life of cancer patients with The Rotterdam Symptom Checklist, A manual, 1996, Northern Centre for Healthcare Research (NCH) University of Groningen, The Netherlands.
- Haes J. C. J. M. de, Pruyn J. F. A., Van Knippenberg F. C. E. Klachtenlijst voor kankerpatiënten, eerste ervaringen. *Ned Tijdschr Psychol*, 1983. 38, 403-422.
- Hammond M. E., Hayes D. F., Wolff A. C. Clinical Notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and Her2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): e458

- Harbeck N., Schmitt M., Meisner C., Friedel C., Untch M., Schmidt M., Lisboa B., Sweep C., Jänicke F., Thomssen C. Final 10-year analysis of prospective multicenter Chemo N0 trial for validation of ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; (27): 15s (suppl; abstr. 511)
- Hortobágyi G. N. Anthracyclines in the treatment of cancer. An overview. *Drugs* 1997; 54 Suppl 4: 1-7.
- Houssami N., Macaskill P., Marinovich M. L., Dixon J. M., Irwig L., Brennan M. E., Solin L. J. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010 Dec; 46(18):3219-3232.
- Howlander N., Noone A. M., Krapcho M., Garshell J., Miller D., Altekruse S. F., Kosary C. L., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D. R., Chen H. S., Feuer E. J., Cronin K. A. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.
- Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau, Eine nationale S3-Leitlinie, Version: Juli 2012; AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
- Jabir R. S., Ho G. F., Anuar M. A. A., Stanslas J. Docetaxel-induced mucositis in breast cancer patients: Association with plasma alpha-1-acid glycoprotein level and SLCO1B3 genotype. [abstract]. In: Proceedings of the 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2014 Apr 5-9; San Diego, CA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2014;74(19 Suppl):Abstract nr 5563. doi:10.1158/1538-7445. AM2014-5563
- Janni W., Kühn T., Schwentner L., Kreienberg R., Fehm T., Wöckel A.: Sentinel node biopsy and axillary dissection in breast cancer—the evidence and its limits. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(14): 244–249. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0244
- Kaufmann M., Hortobágyi G. N., Goldhirsch A., Scholl S., Makris A., Valagussa P., Blohmer J. U., Eiermann W., Jackesz R., Jonat W., Lebeau A., Loibl S., Miller W., Seeber S., Semiglazov V., Smith R., Souchon R., Stearns V., Untch M., von Minckwitz G. Recommendations from an international expert panel on the use

- of neoadjuvant (primary) systematic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24(12): 1940-1949.
- Kim T., Giuliano A. E., Lyman G. H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106(1): 4-16.
- Klinkhammer-Schalke M., Koller M., Steinger B., Ehret B., Wyatt J. C., Hostadter F., Lorenz W. Direct improvement of quality of life using a tailored quality of life diagnosis and therapy pathway: randomised trial in 200 women with breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 106(5): 826-838.
- Knobf M. T., Physical and Psychologic Distress Associated With Adjuvant Chemotherapy in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:678-684.
- Koller M., Lorenz W. Quality of life: A deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 2002; 95(10): 481-488.
- Leendertse F., Van Rockel G., Sparreboom T., Zuidema M. Slaapstoornissen bij kankerpatiënten in een ziekenhuis. Instituut voor Sociale en Preventieve Psychiatrie, Rotterdam, 1979.
- Link H., Buchheidt D., Maschmeyer G., Böhme A., Mahlberg R., Mousset S., Ostermann H., Penack O., Silling G., Dt. Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO), Sektion Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der Paul Ehrlicher Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), AG Supportivmaßnahmen in der Onkologie der Dt. Krebsgesellschaft e.V. (ASO), und Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e.V. (DmykG). Infektionen bei Neutropenie – Diagnostik und Therapie 2006 – Empfehlungen für die Praxis. 14-7-2006.
- Linssen A. C. G., Van Dam F. S. A. M., Engelsman E., Van Benthem J., Hanewald G. J. F. P. Leven met cytostatica. *Pharmaceut Weekbl*, 1979. 114, 501-515.
- Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., Birgegard G., Bokemeyer C., Gascon P., Kosmidis P., Krzakowski M., Nortier J., Olmi P. Schneider M., Schrijvers D. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40(15): 2293-2306.
- Luteijn F., Kok A. R., Hamel L. F., Poiesz A. Enige ervaringen met een klachtenlijst. *Ned Tijdschr Psychol*, 1979. 34, 167-179.
- Mamounas E. P., Tang G., Fisher B., Paik S., Shak S., Costantino J. P., Watson D., Geyer C. E. Jr, Wickerham D. L., Wolmark N. Association Between the 21-

- Gene Recurrence Score Assay and Risk of Locoregional Recurrence in Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol.* 2010.
- McCorkle R., Young K. Development of a symptom distress scale. *Cancer Nurs*, 1978. 373-380.
- Moebus V., Jackisch C., Lueck H. J., du Bois A., Thomssen C., Kurbacher C., Kuhn W., Nitz U., Schneeweiss A., Huober J., Harbeck N., von Minckwitz G., Runnebaum I. B., Hinke A., Kreienberg R., Konecny G. E., Untch M. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28(17): 2874-2880.
- Ortmann U., Salmen J., Hepp P., Beckmann M. W., Fehm T., Hindenburg H. J., Lichtenegger W., Rack B., Schneeweiss A., Janni W. The trial: SUCCESS C Interim analysis of toxicity evaluating the role of an anthracycline free chemotherapy-regimen in the adjuvant treatment of Her2-neu negative breast cancer. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, 2011.
- Perou C. M., Sorlie T., Eisen M. B., van den Rijn M., Jeffrey S. S., Rees C. A., Pollack J. R., Ross D. T., Johnsen H., Akslen L. A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S. X., Lonning P. E., Borresen-Dale A. L., Brown P. O., Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747-752.
- Pruyn J. F. A., Van den Heuvel W. J. A., Jonkers R., Verantwoording van de klachtenlijst voor kankerpatiënten. Studiecentrum Sociale Oncologie, Rotterdam, 1980.
- Pullarkat S. T., Stoehlmacher J., Ghaderi V., Xiong Y.-P., Ingles S. A., Sherrod A., Warren R., Tsao-Wei D., Groshen S., Lenz H.-J. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *The Pharmacogenomics Journal* 2001 1, 65-70.
- Reisdorf S., <https://www.rosenfluh.ch/media/congressselection/2016/01/Nagelschaeden-durch-Chemotherapien.pdf>; Quelle: Session «Nail disorders» beim 24. Kongress der European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), 9. Oktober 2015 in Kopenhagen.

- Remmele W., Stegner H. E. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologie* 1987; 8:138-140.
- Renneberg B., Hammelstein P. *Gesundheitspsychologie*, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006; pp 29-34.
- Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin
- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8. Ausgabe. Berlin, 2012 Statistisches Bundesamt, <http://www.destatis.de>
- Singla A. K., Garg A., Aggarwal D. Paclitaxel and its formulations, *International Journal of Pharmaceutics* 235 2002, 179-192.
- Sinn H. P., Schmid H., Junkermann H., Huober J., Leppien G., Kaufmann M., Bastert G., Otto H. F. Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54(10): 552-558.
- Slamon D., Swain S., Buysse M., Martin M., Geyer C., Im Y.-H., Pienkowski T., Kim S.-B., Robert N., Steger G., Crown J., Verma S., Eiermann W., Costantino J., Im S. A., Mamounas E., Schwartzberg L., Paterson A., Mackey J., Provencher L., Press M., Thirlwell M., Bee-Munteanu V., Henschel V., Crepelle-Flechas A., Wolmark N. BETH: A Randomized Phase III Study Evaluating Adjuvant Bevacizumab Added to Trastuzumab/Chemotherapy for Treatment of HER2+ Early Breast Cancer. TRIO -011 / NSABP B-44-1 / BO20906. San Antonio Breast Cancer Symposium 2013. www.sabcs.org
- Sloane J. P., Amendoeira I., Apostolikas N., Bellocq J. P., Bianchi S., Boecker W., Bussolati G., Coleman D., Connolly C. E., Eusebi V., De Miguel C., Dervan P., Drijkoningen R., Elston C. W., Faverly D., Gad A., Jacquemier J., Lacerda M., Martinez-Penuela J., Munt C., Peterse J. L., Rank F., Sylvan M., Tsakraklides V., Zafrani B. Consistency achieved by 23 European pathologists from 12 countries in diagnosing breast disease and reporting prognostic features of carcinomas. *European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Virchows Arch* 1999; 434 (1): 3-10.
- Sobin L. H., Gospodarowicz M. K., Wittekind C., UICC. *TNM classification of malignant tumours*, 7th ed. 2010, Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.

- Sorlie T., Perou C. M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., Johnsen H., Hastie T., Eisen M. B., van den Rijn M., Jeffrey S. S., Thorsen T., Quist H., Matese J. C., Brown P. O., Botstein D., Eystein Lonning P., Borresen-Dale A. L. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(19): 10869-10874.
- Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* IARC Press: Lyon 2003
- Untch M., Harbeck N., Huober J., von Minckwitz G., Gerber B., Kreipe H.-H., Liedtke C., Marschner N., Möbus V., Scheithauer H., Schneeweiss A., Thomssen C., Jackisch C., Beckmann M. W., Blohmer J.-U., Costa S.-D., Decker T., Diel I., Fasching P. A., Fehm T., Janni W., Lück H.-J., Maass N., Scharl A., and Loibl S. Primärtherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom: Evidenz, Kontroversen, Konsens. *Opinions of German Specialists to the 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015 (Vienna 2015).* *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 2015 June; 75(6): 556–565. Published online 2015 Jun 17. doi:10.1055/s-0035-1546120
- U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, Published May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010).*
- Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L., Greco M., Saccozzi R., Luini A., Aguilar M., Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1227-1232.
- Veronesi U., Paganelli G., Viale G., Luini A., Zurrada S., Galimberti V., Intra M., Veronesi P., Robertson C., Maisonneuve P., Renne G., De Cicco C., De Lucia F., Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(6): 546-553.
- von Minckwitz G., Eidtmann H., Rezai M., Fasching P., Tesch H., Eggemann H., Schrader I., Kittel K., Hanusch C., Kreienberg R., Solbach C., Gerber B., Jackisch C., Kunz G., Blohmer J. U., Huober J., Hauschild M., Fehm T., Loibl S., Nekljudova V., Untch M. for the GBG/AGO-B study groups. Neoadjuvant Chemotherapy with or without Bevacizumab: Primary Efficacy Endpoint Analysis of the Geparquinto Study (GBG 44). *San Antonio Breast Cancer Symposium - Cancer Therapy and Research Center at UT Health Science Center – December*

8-12, 2010; http://www.gbg.de/wAssets/docs/geparquinto/GeparQuinto_-_SABCS_2010_Bevacizumab.pdf

Winston J. H. Jr, Mathis P. L., Edwards M. D. Some Observations of the Effects of 5-Flurouracil in the Treatment of Malignant Tumors. *Journal of the National Medical Association*, March 1962; 54:194-197.

Wöckel A., Janni W., Porszolt F., Schmutzler R. Benefits and Risks of Breast Cancer Screening. *Oncol Res Treat* 2014; 37(suppl 3):21–28 Published online: August 29, 2014 DOI: 10.1159/000363595

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.: 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. *J Clin Oncol*. 2013; 31:3997-4013.

11. Anhang

11.1 Tabellen und Abbildungen

Tabelle A:

Merkmale	Kriterien	Scorewert
Tubulusausbildung	>75%	1
	10-75%	2
	<10%	3
Kernpolymorphie	gering	1
	mittelgradig	2
	stark	3
Mitoserate	0-5/10 HPF*	1
	6-11/10 HPF	2
	>12/10 HPF	3
Summenscore		3-9

Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3,4,5	gering	G1	gut differenziert
6,7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8,9	hoch	G3	schlecht differenziert

*HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis (Elston et al. 1991). O.g. Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45mm.

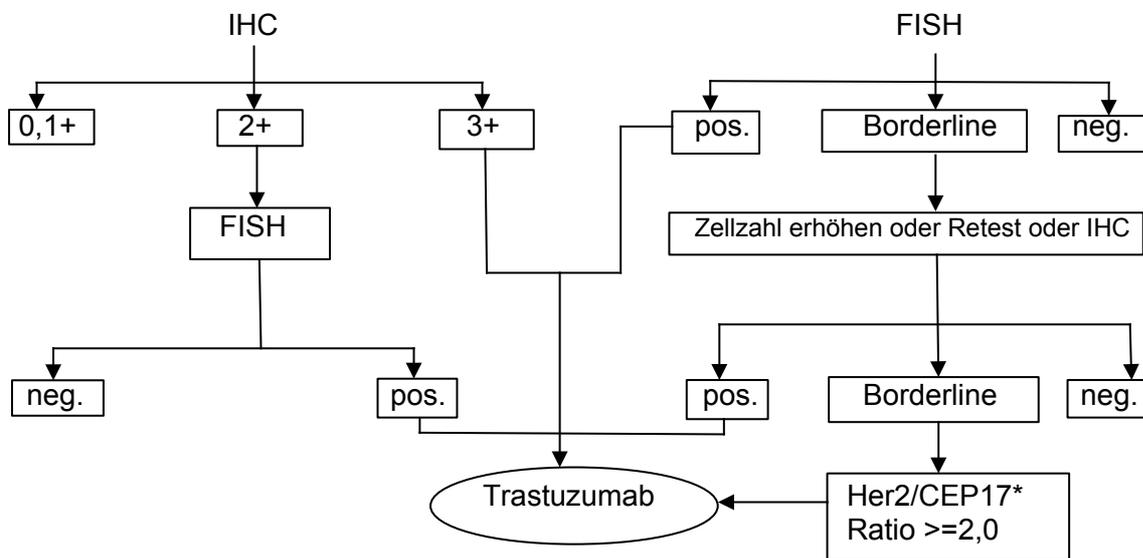
Tab. A: Grading nach Elston und Ellis

Tabelle B:

Prozentsatz positiver Zellkerne (PP)	Färbeintensität (staining intensity, SI)	Score PP x SI = IRS (0-12 Punkte)
Keine positiven Kerne: 0 Punkte	Keine Farbreaktion: 0 Punkte	
<10% pos. Kerne: 1 Punkt	Schwache Farbreaktion: 1 Punkt	
10-50% pos. Kerne: 2 Punkte	Mäßige Farbreaktion: 2 Punkte	
51-80% pos. Kerne: 3 Punkte	Starke Farbreaktion: 3 Punkte	
>80% pos. Kerne: 4 Punkte		

Tab. B: Immunreaktiver Score (IRS) (Remmele W. et al., 1987)

Abbildung A:



Borderline-Kategorie: FISH: Ratio 1,8-2,2

*CEP17 (Chromosome enumeration probe 17) dient als Marker für das Chromosom 17, indem es an dessen Zentromer-Region bindet.

Abb. A: Her2neu-Rezeptor-Bestimmung

Tabelle C:

T-Klassifikation

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ Tis (DCIS) Duktales Carcinoma in situ Tis (LCIS) Lobuläres Carcinoma in situ Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert)
T1	Tumor maximal 2cm im größten Durchmesser T1mic Mikroinvasion 0,1cm oder weniger im größten Durchmesser T1a größer 0,1cm bis max. 0,5cm im größten Durchmesser T1b größer 0,5cm bis max. 1cm im größten Durchmesser T1c größer 1cm bis max. 2cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2cm bis maximal 5cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut T4a Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur) T4b Ödem (einschließlich „peau d'orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust T4c Vorliegen von T4a und T4b T4d inflammatorisches Karzinom

N-Klassifikation

Nx	Regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden (z.B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären LK-Metastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren

	<p>ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer LK-Metastasen</p> <p>N2a Metastase(n) in ipsilateralen axillären LK, untereinander oder an andere Strukturen fixiert</p> <p>N2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer LK-Metastasen</p>
N3	<p>Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären LK (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären LK des Levels I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer LK-Metastasen des Levels I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären LK mit oder ohne Beteiligung der axillären LK oder der LK entlang der A. mammaria interna</p> <p>N3a Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären LK</p> <p>N3b Metastase(n) in ipsilateralen LK entlang der A. Mammaria interna in Anwesenheit axillärer LK-Metastasen</p> <p>N3c Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären LK</p>

pN-Klassifikation

pNx	Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich
pN0	Keine regionären LK-Metastasen
pN1 mi	Mikrometastasen (>0,2mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2cm)
pN1	Metastasen in 1-3 ipsilateralen LK und/oder mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten (SLN) entlang der ipsilateralen A. mammaria interna
pN1a	1-3 axilläre LK-Metastasen, mindestens eine >2mm
pN1b	Mikroskopische Metastasen in SLN entlang der A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar
pN1c	pN1a und pN1b
pN2	Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären LK oder in klinisch erkennbaren LK entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Metastasen
pN2a	Metastasen in 4-9 axillären LK, darunter mindestens eine >2mm
pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren LK entlang der A. mammaria interna ohne axilläre LK-Metastasen

pN3	Metastasen wie nachfolgend beschrieben:
pN3a	Metastasen in ≥ 10 ipsilateralen axillären LK (wenigstens eine $>2\text{mm}$) oder in ipsilateralen infraklavikulären LK
pN3b	Metastasen in klinisch erkennbaren LK entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären LK-Metastase oder LK-Metastasen in mehr als 2 axillären LK und in LK entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der SLN, aber nicht klinisch erkennbar
pN3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären LK

M-Klassifikation

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. C: TNM-Klassifikation, UICC nach Sobin 2010

Tabelle D:

Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I	A	T1mic, T1	N0	M0
	B	T0, T1mic, T1	N1mi	M0
Stadium II	A	T0, T1mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
Stadium III		T3	N0	M0
	A	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IV	C	Alle T	N3	M0
		Alle T	Alle N	M1

Tab. D: UICC-Stadien nach Sobin 2010

12. Ehrenwörtliche Erklärung

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

13. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich ganz herzlich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Andreas Sziegeleit danken für die Überlassung des Themas, seine gute Betreuung, die konstruktive Kritik und seine treue Unterstützung.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. med. Uwe Kullmer, der mein Interesse für die Arbeit mit Mammakarzinom-Patientinnen weckte und der mich in meiner Ausbildung in der Asklepios Klinik Lich stets förderte und forderte.

Ein herzliches Dankeschön gilt ebenso Herrn Helge Hudel von der Arbeitsgruppe medizinische Statistik des Institutes für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen für seine Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Arbeit, für den regen Gedanken- und Informationsaustausch und für seine Geduld.

Für die liebe Unterstützung und Beratung in fachlichen Fragen möchte ich mich bei Frau Dr. med. Alexandra Bender bedanken.

Ein Dankeschön gilt auch Frau Roswitha Rausch und Frau Iris Hense für ihre tatkräftige Hilfe bei der Datensammlung.

Ein besonderer Dank gebührt meinem Mann Marko und meinen Eltern für ihre immerwährende Liebe und Unterstützung und ihren Glauben an mich und diese Arbeit, unserem Schatz Carlson Wilhelm dafür, dass er so ein Sonnenschein ist, sowie meinen Freunden und meiner ganzen Familie, ohne die der Abschluss dieser Dissertation nicht denkbar gewesen wäre. Schön, dass es euch gibt!



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN**

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6590-4



9 17 8 3 8 3 5 19 6 5 9 0 4 1