

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Kombinationschemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid
als Salvagetherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Annika Kurreck
aus Berlin

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	2
TABELLENVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1. ZUSAMMENFASSUNG	5
2. EINLEITUNG	7
2.1 EPIDEMIOLOGIE	7
2.2 SUBTYPEN DES MAMMAKARZINOMS	7
2.3 THERAPIE DES METASTASIIERTEN MAMMAKARZINOMS	9
2.3.1 <i>Zytostatikatherapie</i>	10
2.4 POLYCHEMOTHERAPIE MIT CISPLATIN/ETOPOSID/IFOSFAMID	12
2.4.1 <i>Anwendung von PEI/PI in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms</i>	13
2.5 ZIELSTELLUNG DER ARBEIT	14
3. METHODIK	15
4. ERGEBNISSE	18
4.1 PATIENTENKOLLEKTIV	18
4.2 APPLIZIERTES THERAPIEREGIME	20
4.3 THERAPIEANSPRECHEN	21
4.3.1 <i>Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben</i>	21
4.3.2 <i>Auswertung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach verschiedenen Subgruppen</i>	23
4.4 THERAPIEASSOZIIERTE TOXIZITÄTEN	25
4.5 DOSISREDUKTIONEN	26
4.6 GRÜNDE FÜR DIE BEENDIGUNG DER THERAPIE	27
5. DISKUSSION	28
5.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	28
5.2 PLATIN-HALTIGE REGIME IN DER BEHANDLUNG DES METASTASIIERTEN MAMMAKARZINOMS	28
5.3 VERGLEICH MIT DEN DATEN DER ERIBULIN-STUDIEN	34
5.4 KRITISCHE AUSEINANDERSETZUNG MIT DER EIGENEN ARBEIT	36
5.5 SCHLUSSFOLGERUNG	37
6. LITERATURVERZEICHNIS	38
7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	46
8. LEBENSLAUF	48
9. PUBLIKATIONSLISTE	49
10. DANKSAGUNG	50

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1:	<i>PATIENTENIDENTIFIKATION UND RETROSPEKTIVE DATENAUFARBEITUNG.</i>	16
ABBILDUNG 2:	<i>PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN ALLER PATIENTINNEN VON BEGINN DER PEI/PI-THERAPIE.</i>	22
ABBILDUNG 3:	<i>GESAMTÜBERLEBEN ALLER PATIENTINNEN VON BEGINN DER PEI/PI-THERAPIE.</i>	23
ABBILDUNG 4:	<i>GESAMTÜBERLEBEN DER RESPONDER UND NON-RESPONDER VON THERAPIEBEGINN.</i>	24

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1:	<i>DIE MOLEKULAREN TYPEN DES MAMMAKARZINOMS UND IHRE HÄUFIGKEITSVERTEILUNG.</i>	8
TABELLE 2:	<i>TUMORCHARAKTERISTIKA ZUM ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE.</i>	18
TABELLE 3:	<i>PATIENTENCHARAKTERISTIKA ZUM ZEITPUNKT DER INITIIERUNG VON PEI/PI.</i>	19
TABELLE 4:	<i>PRIMÄRES THERAPIEANSPRECHEN ALLER PATIENTINNEN.</i>	21
TABELLE 5:	<i>ÜBERLEBENS DATEN ALLER PATIENTINNEN.</i>	22
TABELLE 6:	<i>PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN UND GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRIMÄREN THERAPIEANSPRECHEN.</i>	24
TABELLE 7:	<i>PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN UND GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON VERSCHIEDENEN SUBGRUPPEN.</i>	25
TABELLE 8:	<i>THERAPIEASSOZIIERTE TOXIZITÄTEN</i>	26
TABELLE 9:	<i>GRÜNDE FÜR DIE BEEENDIGUNG DER PEI/PI-THERAPIE.</i>	27
TABELLE 10:	<i>VERGLEICH MIT DEN STUDIENERGEBNISSEN VON A. HALIM UND H. WAHBA (2012).</i>	31
TABELLE 11:	<i>VERGLEICH MIT DEN ERGEBNISSEN DER EMBRACE-STUDIE.</i>	35

Abkürzungsverzeichnis

BRCA-1	<i>Breast Cancer 1</i>
BRCA-2	<i>Breast Cancer 2</i>
CBR	<i>Clinical benefit rate</i>
CRC	<i>colorectal cancer</i> (Kolorektales Karzinom)
CTCAE	<i>Common Toxicity Criteria of Adverse Events</i>
d	Tag
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>
ER	Östrogenrezeptor
Her2/neu	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
MBC	<i>Metastatic breast cancer</i> (Metastasiertes Mammakarzinom)
Mo	Monate/n
NCI	National Cancer Institute
NHI	National Institutes of Health
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	<i>Objective response rate</i> (objektive Ansprechrater)
OS	<i>Overall survival</i> (Gesamtüberleben)
PEI	Platin/Etoposid/Ifosfamid
PFS	<i>Progression-free survival</i> (progressionsfreies Überleben)
PgR	Progesteronrezeptor
PI	Platin/Ifosfamid
RECIST	<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>
SAP	Systemanalyse und Programmentwicklung (Softwarehersteller)
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
TNBC	<i>Triple-negative breast cancer</i> (tripel-negatives Mammakarzinom)
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
WHO	World Health Organization
5-FU	5-Fluorouracil

1. Zusammenfassung

Einleitung: Das Mammakarzinom stellt mit etwa 25% aller malignen Primärtumoren das häufigste Malignom des weiblichen Geschlechtes dar. Trotz neuer Behandlungsoptionen und einer Zunahme der zielgerichteten und individualisierten Therapiemöglichkeiten haben Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (MBC) eine limitierte Prognose. Für Patientinnen mit progredienter metastasierter Erkrankung, die eine schnelle Remissionsinduktion erfordert, stellt die Chemotherapie weiterhin die effektivste Behandlung dar. Insbesondere in späteren Therapielinien existieren für diese Patientinnen mangels prospektiver Studien keine Therapiestandards. Cisplatin, Ifosfamid und Etoposid sind wirksame Substanzen in der Behandlung des Mammakarzinoms. Ihre Kombination ist aus der Therapie der Keimzelltumoren bekannt und gut etabliert. Die Wirksamkeit und Toxizität von Platin- und Ifosfamid-basierten Chemotherapien als Salvagebehandlung des MBC wurden bisher nicht ausreichend evaluiert.

Methodik: Alle MBC-Patientinnen, die sich an der Medizinischen Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie des Campus Charité Mitte einer Behandlung mit Cisplatin und Ifosfamid mit (PEI) oder ohne Etoposid (PI) zwischen April 2005 und April 2014 unterzogen, wurden retrospektiv hinsichtlich objektiver Ansprechrate (OR), progressionsfreien Überlebens (PFS), Gesamtüberlebens (OS) und therapieassoziierter Toxizitäten evaluiert.

Ergebnisse: Es wurden insgesamt 20 Patientinnen mit im Median vier zytostatischen Vortherapien identifiziert, von denen 18 bezüglich der OR ausgewertet werden konnten. Die Behandlung mit PEI beziehungsweise PI resultierte in einer kompletten Remission, neun partiellen Remissionen und zwei Krankheitsstabilisierungen. Das mediane PFS betrug vier (*Range* 0-18) Monate und das mediane OS von Therapiebeginn belief sich auf 8,5 (*Range* 0-50) Monate. Die Therapie mit PEI beziehungsweise PI verursachte bei 80% der Patientinnen Grad 3/4-Toxizitäten (überwiegend hämatologisch).

Schlussfolgerung: PEI/PI stellt eine effektive Salvagetherapie für MBC-Patientinnen dar, deren Anwendung jedoch aufgrund der schwerwiegenden Toxizität nicht generell empfohlen werden kann. Der Vergleich mit den Ergebnissen aus Platinmonotherapie-Studien legt den Schluss nahe, dass PEI oder PI bei Patientinnen mit tripel-negativem Mammakarzinom besonders effektiv ist. Eine weiterführende Untersuchung dieser Chemotherapie in prospektiven klinischen Studien erscheint gerechtfertigt.

Abstract

Background: Breast cancer is the most common cancer in women worldwide representing approximately 25% of all malignant tumors in females. Despite new treatment options and the increase of targeted and individualized therapies, patients with metastatic breast cancer (MBC) still have a limited prognosis. Chemotherapy remains the backbone of effective treatment in case of progressive metastatic disease requiring the induction of a rapid remission. In spite of effective treatment options in first- and second-line therapy of MBC, the best possible therapy thereafter remains controversial. Cisplatin, etoposide, and ifosfamide are each effective in breast cancer. Their combination is effective and well established in germ cell cancer treatment, whereas the efficacy and toxicity of platinum- and ifosfamide-based chemotherapy as salvage treatment in MBC has not yet been evaluated sufficiently. **Methods:** Patients with MBC treated with cisplatin plus ifosfamide with (PEI) or without (PI) etoposide in the Department of Hematology, Oncology and Tumor Immunology at the Charité - University Medicine Berlin, Campus Mitte between 04/2005 and 04/2014 were retrospectively analyzed with special attention to the objective response (OR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and treatment-related toxicities. **Results:** A total of 20 patients (median four prior chemotherapies) treated with PEI or PI were identified, of whom 18 were evaluable for OR. Treatment with PEI/PI resulted in one complete remission, nine partial remissions and two cases of stable disease. The median PFS was 4 (range 0-18) months and median OS from therapy initiation was 8.5 (range 0-50) months. PEI/PI therapy caused grade 3/4 toxicities (mainly hematological) in 80% of patients. **Conclusion:** PEI/PI is an effective salvage treatment for patients with MBC but cannot be recommended generally due to toxicity. However, comparison with platinum monotherapy trials suggests that PEI/PI might be a more effective treatment in triple-negative breast cancer. Prospective clinical trials should be performed to further evaluate the clinical value of this chemotherapy.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie

Mit etwa 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr stellt das Mammakarzinom in Deutschland das häufigste Malignom der Frau dar [51]. Circa ein Drittel aller malignen Primärtumoren des weiblichen Geschlechtes sind in der Brustdrüse lokalisiert [50]. Basierend auf den aktuellen Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland erkrankt jede achte Frau in Deutschland im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom [51].

Allein im Jahr 2013 verstarben insgesamt 17.853 Frauen in Deutschland an einem Mammakarzinom. Somit erliegen täglich etwa 49 Frauen dieser malignen Erkrankung [9].

Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Inzidenz des Mammakarzinoms deutlich an. Es zeigt sich eine starke Zunahme der Neuerkrankungsrate ab dem 45. Lebensjahr. Die höchste Inzidenz weist die Altersgruppe zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr auf, wobei das mittlere Manifestationsalter 64 Jahre beträgt. Allerdings ist jede zehnte Frau bei Erstdiagnose ihres Mammakarzinoms jünger als 45 Jahre, sodass die Therapie jüngerer Patientinnen von besonderer Relevanz ist [51].

Da circa 15-25% der Patientinnen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Fernmetastasierung aufweisen oder diese im Verlauf der Erkrankung entwickeln, kommt der Innovation, Erprobung und Weiterentwicklung von Zytostatika große medizinische und gesellschaftliche Bedeutung zu [24].

2.2 Subtypen des Mammakarzinoms

Obwohl maligne Erkrankungen des Brustgewebes grundsätzlich unter dem Begriff Mammakarzinom subsummiert werden, zeigen die Forschungsergebnisse der vergangenen Jahre und Jahrzehnte, dass es sich hierbei um keine homogene Krankheitsentität handelt. Vielmehr werden unter dem Begriff Mammakarzinom Subgruppen zusammengefasst, die in ihrem biologischen Verhalten stark variieren.

Von entscheidender Bedeutung für das biologische Verhalten invasiver Karzinome ist die Expression membran- und zellkernständiger Wachstumsrezeptoren [59]. Im Kontext des Mammakarzinoms beeinflussen das Vorhandensein oder Fehlen von Hormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptoren) sowie die mögliche Überexpression des transmembranösen Wachstumsrezeptors *human epidermal growth factor-receptor 2* (Her2/neu) maßgeblich die Tumorzellproliferation. Neben der prognostischen Bedeutung aufgrund des beschleunigten Zellwachstums ergibt sich aus den Möglichkeiten der antihormonellen und zielgerichteten Therapie eine ausgesprochene therapeutische Relevanz der Rezeptorexpression [47]. Daher ist im Rahmen der Primärdiagnostik eine Untersuchung des Rezeptorstatus obligat [55].

Darüber hinaus gewinnt die molekulare Charakterisierung der Karzinome zunehmend an Bedeutung. Mit dem Ziel einer Prognoseeinschätzung und individuellen Therapieoptimierung wurde auf der Konsensuskonferenz von St. Gallen eine Klassifikation des Mammakarzinoms in fünf Typen vorgenommen: *luminal-A*, *luminal-B*, *HER2-enriched*, *normal breast-like* und *basal-like* [37]. Bei den Einteilungskriterien handelt es sich um molekulare Charakteristika, die das Genexpressionsprofil der einzelnen Tumoren in Subtypen einteilt.

Eine zusammenfassende Übersicht der molekularen Charakteristika sowie der Häufigkeitsverteilung dieser Mammakarzinom-Typen enthält Tabelle 1. Es handelt sich dabei lediglich um eine Darstellung der häufigsten Konstellationen für jeden Typ. Es bleibt anzumerken, dass die besagte Einteilung im klinischen Alltag bislang nur eine untergeordnete Rolle spielt, aber aufgrund ihres molekularen Fokus und ihrer Innovativität dennoch Erwähnung finden soll.

Tabelle 1: Die molekularen Typen des Mammakarzinoms und ihre Häufigkeitsverteilung. Nach Voduc et al. 2010 [99], Carey et al. 2006 [13], Hu Z et al. 2006 [45], Fan et al. 2006 [25].

Typ	Subtyp	ER und/oder PgR	HER2/neu	Ki67-Antigen	Prävalenz
<i>Luminal-A</i>		positiv	negativ	< 14% (niedrig)	40%
<i>Luminal-B</i>		positiv			20%
	HER2 -		negativ	> 14% (hoch)	
	HER2 +		positiv	jedes Ki67	
<i>HER2-enriched</i>		negativ	positiv	jedes Ki67	10-15%
<i>Basal-like</i>		negativ	negativ	jedes Ki67	15-20%

ER: Östrogenrezeptor; PgR: Progesteronrezeptor; HER2: HER2/neu-Rezeptor; Ki-67: Proliferationsmarker

In klinischen Studien, die das Gesamtüberleben von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom untersuchten, zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil für Patientinnen mit Tumoren vom Typ *luminal-A*. Die mittlere Überlebenszeit der Betroffenen nach Diagnose der Fernmetastasierung lag in einer Studie von Kennecke et al. (2010) bei 2,2 Jahren [53]. Patientinnen, die sowohl eine Überexpression von Hormon- als auch von Her2/neu-Rezeptoren (*luminal-B*, Her2/neu-positiver Subtyp) aufwiesen, zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 1,3 Jahren. Bei Patientinnen, die dem *Her2-enriched* Typ der St. Gallen Klassifikation zuzuordnen waren, ließ sich eine mittlere Überlebenszeit von lediglich 0,7 Jahren feststellen [53]. Weiterhin konnte in diversen klinischen Studien gezeigt werden, dass Patientinnen mit einem *basal-like* Mammakarzinom die schlechteste Prognose besitzen [73]. Insbesondere die tripel-negativen Mammakarzinome (TNBC), die in 85% der Fälle mit dem *basal-like* Typ der St. Gallen Klassifikation korrespondieren, zeichnen sich durch ein biologisch aggressives Verhalten mit signifikant geringerem Gesamtüberleben aus [83].

2.3 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

In der Behandlung onkologischer Erkrankungen müssen grundsätzlich kurativ und palliativ intendierte Therapien, die vom jeweiligen Erkrankungsstadium der Patienten abhängig sind, unterschieden werden.

Während das primäre Ziel eines kurativ intendierten Therapiekonzeptes die vollständige Heilung der Erkrankung ist, stehen der Erhalt der Lebensqualität und die Verlängerung der Lebenszeit im Fokus des palliativen Therapiekonzeptes, das bei der prinzipiell nicht heilbaren, meist fernmetastasierten oder lokal sehr weit fortgeschrittenen Erkrankung Anwendung findet.

Das MBC ist als systemische Erkrankung zu begreifen, die folglich nur einer systemischen Therapie zugänglich ist. Diese setzt sich entsprechend der jeweiligen Erkrankungssituation aus beispielsweise einer endokrinen Behandlung, Antikörper- oder Zytostatikatherapie zusammen. Lokale chirurgische oder strahlentherapeutische Maßnahmen finden zur Kontrolle lokaler Problematiken (z. B. exulzerierte (Primär-)Tumoren/Metastasen, Frakturgefährdung oder Schmerzkontrolle bei ossärer Metastasierung) Anwendung. Neben der spezifischen Tumorthherapie stellen intensive Supportiv- und Palliativmaßnahmen, wie zum Beispiel eine adäquate Schmerztherapie oder eine begleitende Bisphosphonattherapie- im Falle einer ossären Metastasierung- essentielle Bestandteile in der Patientenversorgung dar [55].

Die individuelle Auswahl des geeigneten Therapieregimes erfolgt unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren, die neben der Tumorbiologie (einschließlich Rezeptorexpression sowie Wachstumskinetik) und den applizierten Vortherapien insbesondere die individuelle Erkrankungssituation und den Allgemeinzustand der Patientinnen einschließen. Die palliative Therapie sollte stets den individuellen Patientenvorteil gegenüber den therapieinduzierten Nebenwirkungen abwägen und neben der Überlebenszeit die Lebensqualität der Patienten in den Fokus rücken [55].

Da die vorliegende Arbeit die Wirksamkeit und Toxizität eines Chemotherapieprotokolls in der palliativen Situation des Mammakarzinoms untersucht, sollen im Folgenden primär palliative zytostatische Therapieoptionen im Kontext des Mammakarzinoms vorgestellt werden.

2.3.1 Zytostatikatherapie

Die chemotherapeutische Behandlung stellt einen Standard in der systemischen Therapie des MBC, unter anderem bei hohem Remissionsdruck der Erkrankung, nach Ausschöpfung rezeptorspezifischer Systemtherapien oder bei Vorliegen eines tripel-negativen Karzinoms, dar. Es besteht die Möglichkeit zur Durchführung einer Monochemotherapie oder einer Polychemotherapie. Aufgrund der vergleichsweise höheren Toxizität der Polychemotherapie wird in der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms in der palliativen Situation die Durchführung einer Monochemotherapie favorisiert [11, 14, 55]. Diese Einschätzung berücksichtigte jedoch noch nicht neuere Formen der Kombinationstherapie, in denen eine Chemotherapie zum Beispiel mit einem Antikörper oder einem Tyrosinkinaseinhibitor kombiniert wird. Bei diesen Kombinationen wurde, anders als bei der Polychemotherapie, eine Effektivitätssteigerung mit geringfügiger Zunahme an Toxizität erzielt [34, 60, 78].

Starke tumorbedingte Beschwerden sowie ein aggressives Tumorverhalten erfordern eine schnelle Remission und machen daher unter Umständen die Durchführung einer Polychemotherapie zur Wirksamkeitssteigerung der Behandlung im Sinne einer höheren Rate an kompletten oder partiellen Remissionen erforderlich.

Bei Her2/neu-Überexpression wird die Kombinationstherapie aus einem Taxan und der dualen Her2/neu-Blockade empfohlen, bei tripel-negativen Mammakarzinomen kommt neben der

Polychemotherapie auch eine Kombinationstherapie aus einem Taxan und dem *vascular endothelial growth factor* (VEGF)-Antikörper Bevacizumab in Betracht [7, 36, 78].

Die Notwendigkeit einer Polychemotherapie sollte im Behandlungsverlauf stets evaluiert werden, um eine Über- oder Untertherapie in der gegenwärtigen Erkrankungssituation zu vermeiden [30].

In der Monochemotherapie des MBC gelten Anthrazykline und Taxane als die wirksamsten Substanzen in der ersten Behandlungslinie [23, 40, 41, 49, 65, 71, 88].

Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie sowie nach Erkrankungsprogress können alternativ weitere Chemotherapeutika in der Behandlung eingesetzt werden: Alkylanzien, Vinorelbin, Pyrimidinanaloga, Platinkomplexe und Eribulin [55].

Bezüglich der Therapie von tripel-negativen Mammakarzinomen finden sich Hinweise darauf, dass aufgrund der nachweisbaren genetischen Instabilität der Einsatz von Platin und alkylierenden Substanzen sinnvoll ist [76, 93].

Besteht in der Erstlinienbehandlung die Indikation zur Durchführung einer Polychemotherapie, zeigt die Kombination aus einem Anthrazyklin und einem Taxan bei Zytostatika-naiven MBC-Patientinnen die besten Ergebnisse hinsichtlich objektiver Ansprechrates, progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens- diese ist allerdings mit einer signifikant gesteigerten Toxizität vergesellschaftet [5, 6, 56].

Es ist jedoch das Kennzeichen der metastasierten Erkrankungssituation, dass es bei nahezu allen Patientinnen im Therapieverlauf zu einer Resistenzentwicklung gegenüber der zytostatischen oder rezeptorspezifischen Therapie und somit zu einer Progression der Erkrankung kommt [80]. Bei einem Krankheitsprogress oder dem Auftreten dosislimitierender Toxizitäten im Rahmen Anthrazyklin- oder Taxan-haltiger Therapien sollte unter Berücksichtigung des individuellen Patientenprofils eine Chemotherapie mit alternativen zytostatischen Substanzen eingeleitet werden [3, 4, 8, 15, 21, 28, 32, 48, 52, 58, 66, 70, 82, 89, 91].

Aufgrund mangelnder Phase-III-Studien und der Heterogenität der Krankheitsverläufe kann für die sich der Erst- und Zweitlinientherapie anschließenden Therapielinien keine einheitliche Behandlungsstrategie vorgegeben werden [100].

Erwartungsgemäß zeigt sich in den späteren Therapielinien eine abnehmende Wirksamkeit der Zytostatika [2, 12]. Nach intensiver Vorbehandlung der Patientinnen kommt es vermehrt zu Resistenzentwicklungen bei gleichzeitiger Dezimierung der zur Verfügung stehenden

Chemotherapeutika, sodass die Behandlungsmöglichkeiten im fortgeschrittenen Therapieverlauf häufig stark limitiert sind [39].

2.4 Polychemotherapie mit Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid

Die Kombinationschemotherapie aus Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (PEI) stellt eine seit langem etablierte Standardtherapie in der Behandlung von Keimzelltumoren dar [20, 64]. Die Wirksamkeit und Toxizität von PEI in der Therapie stark vorbehandelter MBC-Patientinnen wurde bisher nur unzureichend untersucht.

Das PEI-Protokoll setzt sich aus einer Platin-haltigen Verbindung, dem Podophyllotoxin-Derivat Etoposid und dem Stickstofflost-Derivat Ifosfamid zusammen. Die reduzierte Form des PEI-Protokolls bildet die Kombination aus einer Platin-haltigen Verbindung und dem Stickstofflost-Derivat Ifosfamid (PI-Protokoll) [20].

Bei Cisplatin sind an das zentrale Platinatom jeweils zwei Chloratome und zwei Ammoniak-Gruppen gebunden. Intrazellulär werden die Chloratome schrittweise gegen Wasserreste oder Hydroxygruppen ausgetauscht. Es bilden sich hochreaktive Aquo- und Hydroxykomplexe, die durch Alkylierung zu einer Quervernetzung von DNS-Einzel- und Doppelsträngen führen. Platinverbindungen gehören zu den am stärksten wirksamen zytotoxischen Chemotherapeutika. Häufige Nebenwirkungen sind Myelosuppression, Nausea und Emesis, Polyneuropathie sowie Nephro- und Ototoxizität [20].

Das Podophyllotoxin-Derivat Etoposid gehört zur Gruppe der Topoisomerase-II-Hemmstoffe. Etoposid führt in der Zelle zu einer Stabilisierung des DNS-Enzym-Komplexes, sodass die Ligation der DNS verhindert wird. Die Topoisomerase-II kann den DNS-Doppelstrang zwar spalten, die entstehende Lücke allerdings nicht verschließen. Es entstehen Einzel- und Doppelstrangbrüche sowie DNS-Protein-Quervernetzungen, die zu einer Hemmung der Zytokinese führen. Etoposid ist damit besonders wirksam gegen Tumoren, die einen erhöhten Topoisomerase-II-Spiegel im Zellkern aufweisen. Zu den spezifischen Nebenwirkungen von Etoposid gehören ein starker Blutdruckabfall während der Infusion und anaphylaktoide Reaktionen. Dosislimitierend ist häufig die Myelosuppression [20].

Ifosfamid entstammt der Gruppe der Alkylanzien. Die zytostatische Wirkung liegt in der 2-Chlorethylgruppe begründet. Nach Eintritt des Zytostatikums in die Zelle wird das Chloratom von der Chlorethylgruppe abgespalten und die restliche Seitenkette bildet ein hochreaktives

Carbonium- beziehungsweise Aziridinium-Ion. Diese Verbindung bindet kovalent an nukleophile Gruppen. Durch die gleichzeitige Aktivierung einer zweiten Chlorethylgruppe im Zytostatikummolekül kommt es zur kovalenten Vernetzung der DNS und infolge dessen zu Intrastrang- und Interstrang-Quervernetzungen, sodass die Replikation der DNS entscheidend gestört wird. Häufige Nebenwirkungen dieser Verbindung sind Myelosuppression, Nausea und Emesis sowie die hämorrhagische Zystitis [20]. In der Literatur finden sich zudem zahlreiche Einzelfallberichte über das Auftreten Ifosfamid-induzierter Psychosen [1].

2.4.1 Anwendung von PEI/PI in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Für den Einsatz von PEI oder PI in der Behandlung des MBC existiert nur eine schwache wissenschaftliche Evidenz.

Aus dem stetigen Behandlungsfortschritt, der in den vergangenen Jahren zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebenszeit von MBC-Patientinnen geführt hat, resultiert ein konsekutiver Mangel an Behandlungsoptionen für ein zunehmend intensiv vorbehandeltes Patientenkollektiv [16]. Der dringende Therapiebedarf bei hohem Remissionsdruck der Erkrankung sowie der intensive Wunsch vieler Patientinnen nach weiteren Behandlungsmöglichkeiten haben dazu geführt, dass nach Ausschöpfung gängiger Therapieoptionen MBC-Patientinnen in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte unter anderem mit PEI oder PI behandelt wurden.

Die Rationale für den Einsatz von PEI und PI bei diesen Patientinnen lieferten die Ergebnisse unterschiedlicher klinischer Studien, die eine hohe antitumorale Aktivität der Einzelsubstanzen zeigten und auf eine hohe Wirksamkeit in der Kombination hindeuteten.

In diesem Kontext nehmen Platin-basierte Therapieregime eine besondere Rolle ein. Sie werden seit vielen Jahren standardmäßig unter anderem in der Behandlung von kolorektalen Karzinomen (CRC), Pankreaskarzinomen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) sowie Ovarial- und Zervixkarzinomen eingesetzt [33]. Die hohe antitumorale Aktivität der Platin-basierten Chemotherapien wird auch in der Behandlung des Anthrazyklin- und Taxan-vorbehandelten MBC und insbesondere des tripel-negativen Mammakarzinoms genutzt [42, 57, 65, 72, 90, 96].

Die klinische Erprobung von Ifosfamid- und Etoposid-basierten Regimen erfolgte dagegen bisher überwiegend an kleinen Patientenkollektiven [31, 54, 61, 81]. Dennoch legen diese Daten nahe, dass sich trotz der Resistenzentwicklung in den späteren Therapielinien des MBC durch

den Einsatz Ifosfamid- und Etoposid-basierter Therapieregime relativ hohe Ansprechraten und Überlebenszeiten erzielen lassen- auch wenn es sich um keine randomisierten Untersuchungen handelt und in diesen Studien stets von einer positiven Selektion der Patientinnen ausgegangen werden muss. Dem ungeachtet wird deutlich, dass neben der hohen antitumoralen Aktivität mit einer ausgeprägten Toxizität der Regime zu rechnen ist [31, 54, 61, 81].

Es existieren bis zum heutigen Zeitpunkt nur wenige klinische Studien, die die Wirksamkeit von Platinderivaten in Kombination mit Etoposid oder Ifosfamid hinreichend belegen.

2.5 Zielstellung der Arbeit

Da Platin-haltige Therapien, insbesondere beim tripel-negativen Mammakarzinom, aber auch bei anderen Subtypen des Mammakarzinoms in klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse erzielten und die Kombination von PEI oder PI zwar beim Keimzelltumor eine etablierte Therapie darstellt, beim Mammakarzinom jedoch nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen vorliegen, war eine weiterführende Untersuchung dieser Regime gerechtfertigt.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es somit, die Effektivität und Toxizität von PEI und PI bei allen MBC-Patientinnen, die in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte behandelt wurden, zu evaluieren, um Aufschluss über die Anwendbarkeit des Regimes als palliative Therapie zu erhalten und um als potentielle Grundlage für zukünftige prospektive Studien zu dienen.

3. Methodik

Mithilfe der SAP-Datenbank und der elektronisch hinterlegten Chemotherapieprotokolle wurden zunächst alle Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom identifiziert, die an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie des Campus Mitte der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von April 2005 bis April 2014 mit PEI oder PI behandelt wurden. Anschließend erfolgte anhand der aus dem klinischen Archiv der Charité angeforderten Akten sowie der im SAP-System befindlichen Arztbriefe und Befunde die retrospektive Aufarbeitung der individuellen Krankheits- und Therapieverläufe mit besonderem Augenmerk auf die applizierte Therapie. Die für die Auswertung relevanten Daten wurden erfasst und fehlende Informationen durch Rückfragen bei den mitbehandelnden ärztlichen Kollegen eingeholt.

Abbildung 1 enthält ein Flussdiagramm, das den Prozess der Patientenidentifikation und retrospektiven Datenaufarbeitung veranschaulicht.

Die registrierten allgemeinen Informationen beinhalteten die folgenden Angaben jeder Patientin: Alter, Aktivitätszustand gemäß der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG-PS), Tumorcharakteristika (Tumorgröße, regionaler Lymphknotenbefall, Hormonrezeptorstatus, Her2/neu-Status), Eigenschaften der Metastasierung (Lokalisation, Anzahl der Lokalisationen) und Vortherapien (Art und Anzahl, Therapieansprechen, Krankheitsprogression).

Im Kontext der spezifischen Evaluation der PEI- beziehungsweise PI-Therapie wurden die verabreichte Zyklenzahl, die Gesamtdosis der Chemotherapie sowie Dosisreduktionen, das Therapieansprechen, die Überlebenszeiten (Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben) und die chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen erfasst.

Die radiologischen Befunde wurden gemäß der aktuellen *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST) bewertet [22]. Als komplette Remission (*complete remission*, CR) galt hierbei das vollständige Verschwinden aller Zielläsionen inklusive einer Normalisierung der Tumormarkerlevel. Die partielle Remission (*partial remission*, PR) wurde dagegen als ein Rückgang der Summe aller Zielläsionen um mindestens 30% definiert, während ein Rückgang um weniger als 30% beziehungsweise eine Zunahme der Summe aller Zielläsionen um weniger als 20% als stabile Erkrankung (*stable disease*, SD) bezeichnet wurde. Unter dem Begriff der Krankheitsprogression (*progressive disease*, PD) wurden die Größenzunahme der Zielläsionen um mehr als 20%, der Nachweis neuer Metastasen und der Tod der Patientin zusammengefasst [22].

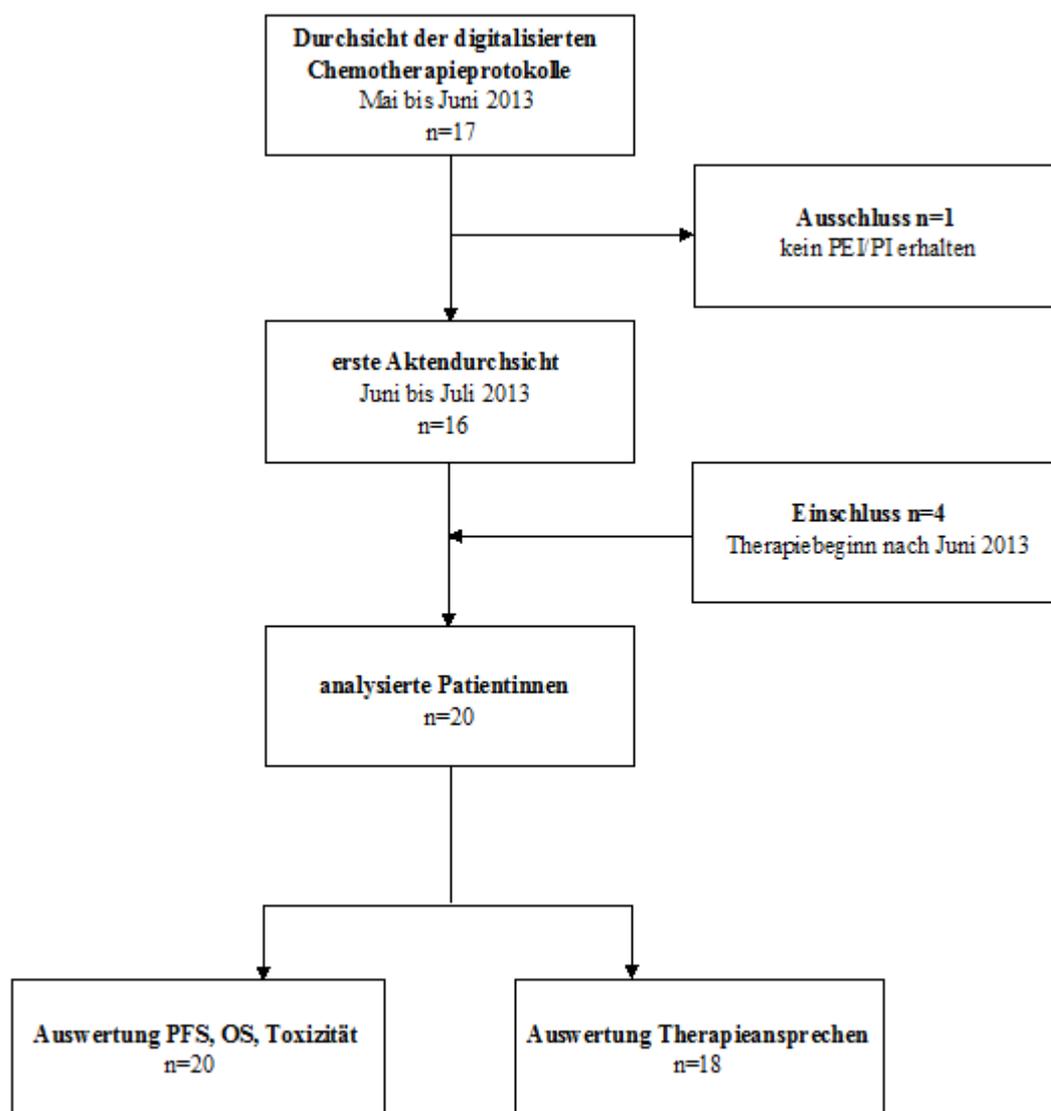


Abbildung 1: Patientenidentifikation und retrospektive Datenaufarbeitung.

Die Evaluation des primären Therapieansprechens ermöglichte die Zuordnung von in klinischen Studien gebräuchlichen Begriffen zu den entsprechenden Patientinnen. Das objektive Therapieansprechen (*objective response*, OR) fasst in diesem Kontext alle Patientinnen mit kompletter oder partieller Remission in der bildgebenden Verlaufskontrolle zusammen. Ein *Clinical Benefit* (CB) haben all jene Patientinnen erzielt, deren komplette beziehungsweise partielle Remission oder Stabilisierung der Erkrankung mindestens sechs Monate andauerte. Unabhängig von der Dauer der Remission oder Krankheitsstabilisierung werden diese Patientinnen auch als *responder* bezeichnet, während Patientinnen mit einer primären Krankheitsprogression unter Therapie als *non-responder* zu betrachten sind.

Im Rahmen der Überlebenszeitanalyse wurden in der vorliegenden retrospektiven Studie das mediane progressionsfreie Überleben (*progression free survival*, PFS) und das mediane Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) der Patientinnen evaluiert. Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als Zeit zwischen der Therapieinitiierung und der Feststellung einer Krankheitsprogression oder des Todes der Patientin; das Gesamtüberleben als Zeit zwischen dem Beginn der PEI- oder PI-Therapie und dem Tod der Patientin. Die exakte Todesursache war für die Auswertung des OS unerheblich. Patientinnen, die bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit im April 2014 nicht verstorben waren, wurden in die Berechnung einbezogen, indem die Zeit zwischen dem Therapiebeginn und dem Ende der Nachbeobachtungszeit als Gesamtüberleben gewertet wurde.

Die therapieassoziierten Toxizitäten wurden nachträglich gemäß der *Common Toxicity Criteria of Adverse Events* (CTCAE) bewertet, wenn dies nicht im Rahmen der Therapie geschah [95].

Die entsprechenden Daten der Patientinnen wurden anonymisiert und unter Zuhilfenahme des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) in Form einer Tabelle zusammengefasst und anschließend analysiert.

Die enthaltenen Überlebenskurven wurden unter Verwendung der statistischen Software MedCalc Version 12.5.0.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgien) nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt.

4. Ergebnisse

Im Ergebnisteil dieser Arbeit erfolgt zunächst die Vorstellung des Patientenkollektivs. Es werden Therapiecharakteristika aufgeführt und eine Darstellung des primären Ansprechens auf die PEI- und PI-Behandlung mit anschließender differenzierter Betrachtung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens hinsichtlich unterschiedlicher Patienten- und Therapiekriterien vorgenommen.

Im Anschluss werden die therapieassoziierten Toxizitäten dargestellt und die Ursachen für die unter der Behandlung mit PEI und PI erfolgten zusätzlichen Hospitalisationen, Dosisreduktionen und Therapieabbrüche ausgeführt.

4.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 20 MBC-Patientinnen identifiziert, die im oben genannten Zeitraum in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie des Campus Charité Mitte mit PEI oder PI behandelt wurden.

Das mediane Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms betrug 41 Jahre (*Range* 28-62 Jahre) und zum Zeitpunkt der Feststellung der Fernmetastasierung 43 Jahre (*Range* 29-63 Jahre). Bei 25% der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine primäre Metastasierung vor. Weitere Informationen bezüglich der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: *Tumorcharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n=20).*

Tumorcharakteristika	Patienten, n (%)
Tumorgröße	
T1	7 (35)
T2	5 (25)
T3	3 (15)
T4	3 (15)
Unbekannt	2 (10)
Regionärer Lymphknotenbefall	
Positiv	13 (65)
Negativ	5 (25)
Unbekannt	2 (10)

Tabelle 2 (Fortsetzung): Tumorcharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n=20).

Tumorcharakteristika	Patienten, n (%)
Fernmetastasierung	
Positiv	5 (25)
Negativ	15 (75)
Hormonrezeptor	
Positiv	7 (35)
Negativ	12 (60)
Unbekannt	1 (5)
Her2/neu-Rezeptor	
Positiv	3 (15)
Negativ	16 (80)
Unbekannt	1 (5)
TNBC	9 (45)

Das mediane Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung betrug 45,5 Jahre. Die Patientinnen wiesen im Median vier Metastasenlokalisationen auf, wobei Leber, Lunge und Knochen als häufigste Lokalisationen der Metastasierung zu nennen sind.

Im Median gingen der PEI- oder PI-Therapie vier zytostatische Therapien voraus, davon 3,5 im palliativen Setting. Fünf Patientinnen (25%) wurde die Chemotherapie mit PEI oder PI in der siebten oder einer späteren Therapielinie verabreicht. Vier Patientinnen (20%) erhielten die Therapie in der fünften oder sechsten und weitere fünf Patientinnen (25%) in der dritten oder vierten Linie. Bei lediglich sechs Patientinnen (30%) wurde PEI/PI als Erst- oder Zweitlinienbehandlung appliziert. Alle Patientinnen waren mit Taxanen vorbehandelt worden; 90% hatten vorab eine Therapie mit Anthrazyklinen erhalten.

Eine Darstellung der Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung mit PEI oder PI sowie eine Auflistung der Vortherapien enthält Tabelle 3. Es wird nach zytostatischer Therapie, endokriner Behandlung, Her2/neu-Antikörpertherapie und lokaler Bestrahlung unterschieden. Berücksichtigt wurden sowohl die palliativen als auch die adjuvanten und neoadjuvanten Vortherapien der Patientinnen.

Tabelle 3: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Initiierung von PEI/PI.

n=20		
Alter, Median (Range), Jahre	45,5	(30-63)
ECOG Leistungsstatus, n (%)		
0-1	14	(70)
2-4	6	(30)
Anzahl der Metastasenlokalisationen^a, Median (Range), n	4	(1-6)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Initiierung von PEI/PI.

Lokalisation der Metastasen*, n (%)		
Hepatisch	14	(70)
Pulmonal	13	(65)
Ossär	12	(60)
ZNS	8	(40)
Weichteil	7	(35)
Knochenmarkskarzinose	4	(20)
Distale Lymphknotenmetastasen	12	(60)
Weitere Lokalisationen	3	(15)
Zytostatische Vortherapien, Median (Range), n		
davon palliativ	3,5	(0-9)
Art der Vortherapie, n (%)		
Zytostatikatherapie	20	(100)
Taxane	20	(100)
Anthrazykline	18	(90)
Platin-haltige Therapieregime	12	(60)
Vinorelbin	11	(55)
5-Fluorouracil/Capecitabin	6	(30)
Endokrine Therapie	5	(25)
Her2/neu-Antikörpertherapie	4	(20)
Radiatio	18	(90)

* multiple Lokalisationen möglich

4.2 Appliziertes Therapieregime

Die Chemotherapie mit PEI und PI wurde in einem 21-Tage-Zyklus verabreicht und umfasste folgende Dosierungen der Einzelsubstanzen: Cisplatin (20 mg/m², Tag 1-5), Ifosfamid (1200 mg/m², Tag 1-5) mit oder ohne Etoposid (75 mg/m², Tag 1-5).

Den Patientinnen wurden im Median 4,5 Zyklen PEI beziehungsweise PI (*Range* 1-8 Zyklen) über einen medianen Zeitraum von drei Monaten (*Range* 0-9 Monate) appliziert.

Zehn Patientinnen (50%) wurden mit PEI behandelt, weitere zehn Patientinnen erhielten eine Therapie mit PI. Die Gründe für die Anwendung der Zweifachkombination (PI) bei der Hälfte der Patientinnen lagen sowohl in dem der fortgeschrittenen Erkrankung geschuldeten reduzierten Allgemeinzustand als auch der befürchteten kumulativen Toxizität in Folge der intensiven Vorbehandlung.

4.3 Therapieansprechen

Insgesamt konnten die Daten von 18 Patientinnen bezüglich des primären Therapieansprechens ausgewertet werden. Für zwei Patientinnen konnten keine entsprechenden Befunde erhoben werden, da bei einer Patientin nach Applikation des ersten Zyklus PEI die Verlegung in eine heimatnahe Klinik mit Umstellung der Therapie auf ein anderes Regime erfolgte und bei einer weiteren Patientin die Behandlung aufgrund einer chemotherapieassoziierten peripheren Polyneuropathie nach dem ersten Therapiezyklus beendet werden musste.

Das Therapieansprechen wurde durch die behandelnden Ärzte klinisch vor jedem Zyklus Chemotherapie sowie in regelmäßigen Abständen radiologisch (alle zwei bis drei Zyklen) evaluiert.

Von den insgesamt 18 Patientinnen, bei denen eine Evaluation des primären Therapieansprechens erfolgte, ergab sich bei zehn Patientinnen (55,6%) ein objektives Ansprechen und bei sechs Patientinnen (33,3%) ein *Clinical Benefit*. Eine detaillierte Aufstellung der Ergebnisse enthält Tabelle 4.

Tabelle 4: Primäres Therapieansprechen aller Patientinnen (n=18).

Ansprechen	Patienten, n (%)
Komplette Remission (CR)	1 (5,6)
Partielle Remission (PR)	9 (50)
Partielle Remission \geq 6 Monate	4 (22,2)
Stabile Erkrankung (SD)	2 (11,1)
Stabile Erkrankung \geq 6 Monate	1 (5,6)
Progression (PD)	6 (33,3)
Objektives Ansprechen (OR)	10 (55,6)
<i>Responder</i>	12 (66,7)
<i>Clinical Benefit</i>	6 (33,3)

4.3.1 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Unter der Therapie mit PEI oder PI betrug das progressionsfreie Überleben der evaluierten Patientinnen im Median vier (*Range* 0-18) Monate (Abbildung 2).

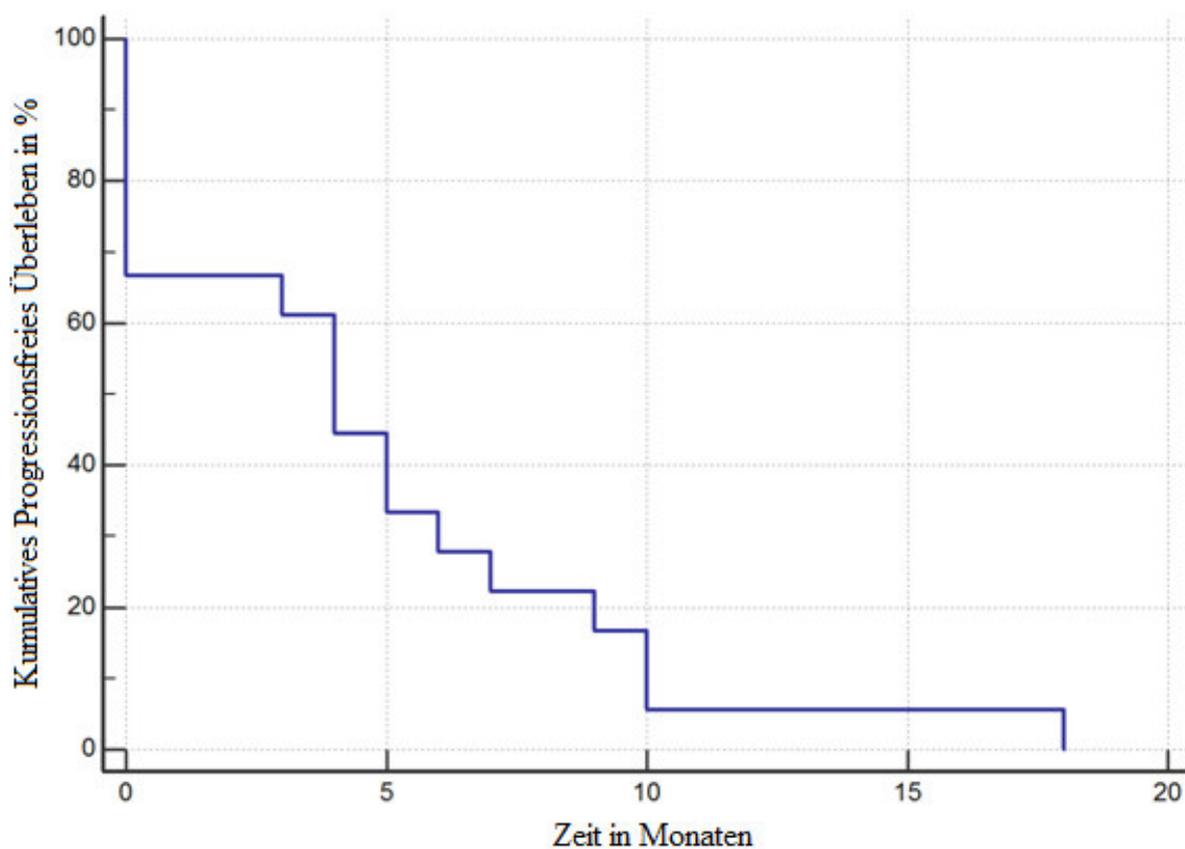


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben aller Patientinnen von Beginn der PEI/PI-Therapie (n=18).

Das mediane Gesamtüberleben (OS) ausgehend von unterschiedlichen Zeitpunkten des Erkrankungsverlaufes ist in Tabelle 5 aufgeführt. Das OS von Therapiebeginn mit PEI beziehungsweise PI belief sich auf 8,5 (Range 0-50) Monate (Abbildung 3). Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patientinnen betrug 7,5 Monate (Range 1-46 Monate).

Tabelle 5: Überlebensdaten aller Patientinnen (n=20).

Zeitpunkt	OS, Median (Range), Monate
Von Beginn der PEI/PI-Therapie	8,5 (0-50)
Von Erstdiagnose der Metastasierung	17,5 (6-126)
Von Erstdiagnose des Mammakarzinoms	34 (17-207)

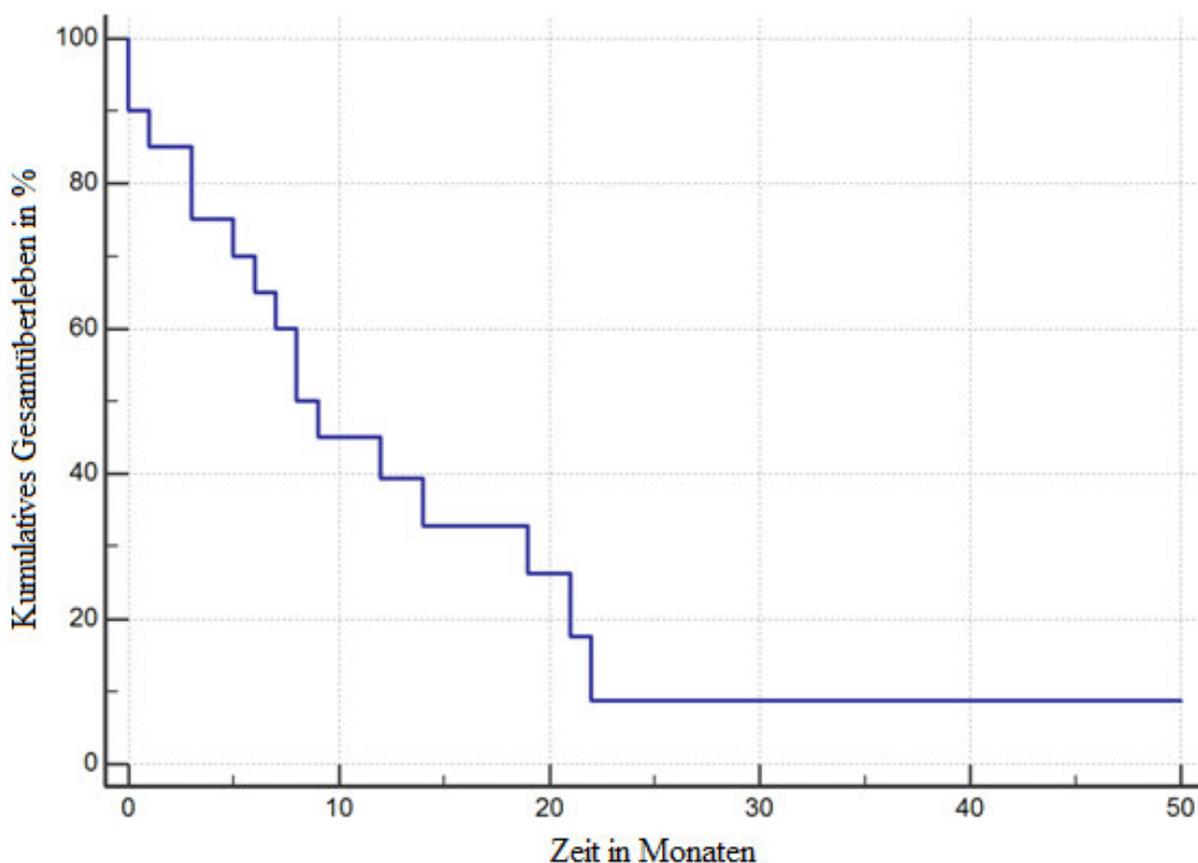


Abbildung 3: Gesamtüberleben aller Patientinnen von Beginn der PEI/PI-Therapie (n=20).

4.3.2 Auswertung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach verschiedenen Subgruppen

Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einem *Clinical Benefit* unter der PEI- oder PI-Therapie das längste mediane PFS (9,5 Monate) und OS (16,5 Monate) erzielten. Dass eine starke Abhängigkeit des OS vom primären Therapieansprechen besteht, wird insbesondere bei dem Vergleich des Gesamtüberlebens von *responder* (Median 12,5 Monate) und *non-responder* (Median 2, Range 0-9 Monate) deutlich (Abbildung 4). Eine zusammenfassende Darstellung der Überlebensdaten in Abhängigkeit vom primären Therapieansprechen der Patientinnen enthält Tabelle 6.

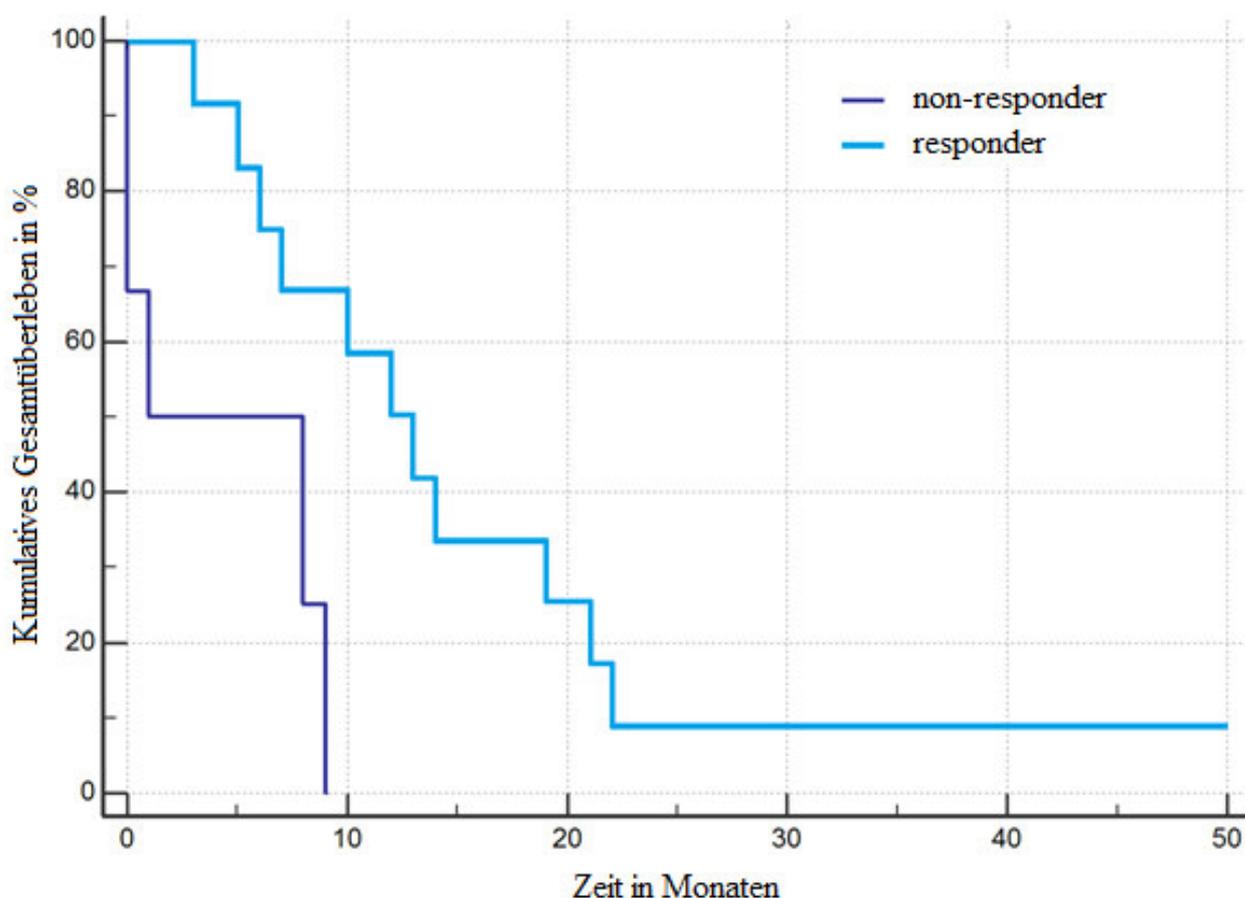


Abbildung 4: Gesamtüberleben der responder und non-responder von Therapiebeginn.

Tabelle 6: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom primären Therapieansprechen ($n=18$).

Therapieansprechen	n	PFS, Median (Range), Monate		OS, Median (Range), Monate	
Komplette Remission (CR)	1	6	(6)	14	(14)
Partielle Remission (PR)	9	5	(4-18)	12	(5-50)
Stabile Erkrankung (SD)	2	5	(3-7)	11	(3-19)
Progression (PD)	6	0	(0)	2	(0-9)
Objektives Ansprechen (OR)	10	5,5	(4-18)	12,5	(5-50)
Responder	12	5,5	(3-18)	12,5	(3-50)
Clinical Benefit	6	9,5	(6-18)	16,5	(10-50)

Die Ergebnisse der weiteren Subgruppenanalyse sind in Tabelle 7 dargestellt. Hierbei konnten insbesondere eine hohe Anzahl an Metastasenlokalisationen sowie eine fortgeschrittene Therapielinie als Faktoren für ein verringertes medianes PFS und OS der Patientinnen identifiziert werden.

Tabelle 7: *Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von verschiedenen Subgruppen.*

Subgruppe	PFS, n=18 Median (Range), Monate	OS, n=20 Median (Range), Monate
ECOG Leistungsstatus		
0-1 (n=14)	4 (0-10)	9,5 (0-22)
2-4 (n=6)	3 (0-18)	8 (0-50)
Therapielinie		
1-3 (n=9)	6 (0-18)	13 (0-50)
≥4 (n=11)	3 (0-10)	6 (0-22)
Metastasenlokalisierung/en		
1-3 (n=9)	6,5 (0-18)	14 (0-50)
4-6 (n=11)	1,5 (0-9)	6 (0-20)

Da bei einem hohen Anteil der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen ein tripel-negatives Mammakarzinom vorlag und sowohl Cisplatin als auch Ifosfamid als wirksame Substanzen in der Behandlung dieser Entität gelten, erschien ein Vergleich der Überlebensdaten von TNBC und nicht-TNBC-Patientinnen sinnvoll [76, 100].

Die ORR der TNBC-Patientinnen betrug 62,5%, während 44,4% der nicht-TNBC-Patientinnen ein objektives Ansprechen auf die Behandlung mit PEI oder PI zeigten. Das PFS betrug für beide Patientengruppen jeweils vier Monate. Die TNBC-Patientinnen erzielten ein medianes OS von acht Monaten (*Range* 0-21 Monate); das Gesamtüberleben der nicht-TNBC-Patientinnen betrug im Median 11,5 Monate (*Range* 0-50 Monate).

4.4 Therapieassoziierte Toxizitäten

Für alle 20 Patientinnen war eine Auswertung der unter PEI- und PI-Therapie aufgetretenen Toxizitäten möglich. Die Einordnung des Schweregrades der chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen erfolgte gemäß der *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) und der National Institutes of Health (NIH).

Unter der Behandlung wurden bei 16 Patientinnen (80%) hämatologische Nebenwirkungen CTCAE-Grad 3/4 registriert; am häufigsten traten schwerwiegende Thrombo- und Neutropenien auf. Nausea/Emesis stellte die häufigste nicht-hämatologische Nebenwirkung dar. Eine detaillierte Auflistung der unter Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen enthält Tabelle 8.

Tabelle 8: Therapieassoziierte Toxizitäten (n=20).

Toxizität	CTCAE-Grad 1/2, n (%)	CTCAE-Grad 3/4, n (%)
Hämatologisch		
Thrombopenie	3 (15)	15 (75)
Neutropenie	3 (15)	14 (70)
Anämie	8 (40)	6 (30)
Nicht-hämatologisch		
Polyneuropathie	4 (20)	1 (5)
Ototoxizität	1 (5)	0 (0)
Mukositis	4 (20)	0 (0)
Nausea/Emesis	8 (40)	3 (15)
Diarrhoe	1 (5)	1 (5)
Psychose	3 (15)	0 (0)
Akutes Nierenversagen	4 (20)	0 (0)

Bei sieben Patientinnen (35%) war eine zusätzliche Hospitalisation zur Behandlung behandlungsassoziiierter Komplikationen notwendig. Vier Patientinnen wurden aufgrund einer febrilen Neutropenie stationär zur antibiotischen Therapie aufgenommen. Hierbei wurde bei zwei Patientinnen eine Pneumonie als Ursache diagnostiziert, während bei den übrigen zwei Patientinnen kein primärer Infektfokus ausfindig gemacht werden konnte. Eine Patientin präsentierte im Behandlungsintervall ein *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS). Jeweils eine weitere Patientin wurde zur Transfusionstherapie einer symptomatischen Anämie beziehungsweise Thrombopenie stationär aufgenommen.

4.5 Dosisreduktionen

Bei 14 Patientinnen (70%) war im Behandlungsverlauf eine Reduktion der Zytostatikadosis erforderlich. Bei neun Patientinnen (45%) erfolgte dies aufgrund einer ausgeprägten Hämatotoxizität CTCAE-Grad 3/4. Bei vier Patientinnen (20%) veranlasste ein reduzierter Allgemeinzustand zum Zeitpunkt des Therapiebeginns zu einer Reduktion der intendierten Zytostatikadosis. Bei einer Patientin wurde die Dosis ab dem zweiten Zyklus aufgrund persistierender Nausea und Emesis CTCAE-Grad 3 reduziert.

Die Patientinnen, bei denen aus genannten Gründen eine Reduktion der Chemotherapeutikadosis erforderlich war, erhielten durchschnittlich 76,6% der intendierten Cisplatin-, 76,9% der Etoposid- und 75,9% der Ifosfamid-Dosis.

Die therapieassoziierten Nebenwirkungen veranlassten bei drei Patientinnen zu einem Substanzwechsel beziehungsweise dem Verzicht auf die Applikation eines dem PEI-Protokoll zugehörigen Zytostatikums. Bei einer Patientin erfolgte nach Gabe des zweiten Therapiezyklus aufgrund einer Ototoxizität CTCAE-Grad 2 der Substanzwechsel von Cisplatin auf Carboplatin. Eine Patientin erhielt als Reaktion auf eine prolongierte Hämatoxizität (Thrombopenie und Neutropenie CTCAE-Grad 4) ab dem vierten Behandlungszyklus eine Reduktion des Protokolls von PEI auf PI und bei einer weiteren Patientin wurde im sechsten Behandlungszyklus aufgrund einer peripheren Polyneuropathie CTCAE-Grad 2 auf die Gabe von Cisplatin verzichtet.

4.6 Gründe für die Beendigung der Therapie

Neben dem regulären Therapieende nach Applikation von insgesamt sechs Behandlungszyklen gab es verschiedene Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Therapie mit PEI oder PI. Bei der Mehrheit der Patientinnen (60%) veranlasste eine Erkrankungsprogression zum Abbruch der Behandlung. Weitere Gründe, die zur Beendigung der Behandlung mit PEI beziehungsweise PI führten, sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Gründe für die Beendigung der PEI/PI-Therapie (n=20).

Grund Therapieende	Patientenanzahl, n (%)
Erkrankungsprogression	12 (60)
Reguläres Therapieende	4 (20)
Patientenwunsch	3 (15)
Toxizität	1 (5)

Bei einer Patientin musste die Behandlung aufgrund einer progredienten peripheren Polyneuropathie (CTCAE-Grad 3) im Sinne einer chemotherapieassoziierten Neurotoxizität beendet werden. Eine Patientin wünschte aufgrund ihres reduzierten Allgemeinzustandes die Verlegung in ein wohnortnahes Krankenhaus, in dem die mit PEI begonnene Therapie nicht fortgeführt wurde. Wie aus Tabelle 9 ersichtlich, wurde die Behandlung bei zwei weiteren Patientinnen trotz klinischen oder radiologischen Ansprechens auf individuellen Wunsch beendet. Eine Patientin besaß den intensiven Wunsch nach einer chemotherapiefreien Phase und eine weitere Patientin beendete die Therapie mit PEI aufgrund einer subjektiv sehr belastenden Nausea und Emesis (CTCAE-Grad 2-3).

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass eine PEI- oder PI-Chemotherapie trotz starker Vorbehandlung bei MBC-Patientinnen relativ hohe Remissionsraten erzielt. Obwohl die Behandlung mit PEI und PI bei mehr als 50% der Patientinnen zu einer initialen Tumorkontrolle führte, ergab sich lediglich ein moderates medianes PFS von vier Monaten (*Range* 0-18 Monate) und OS von 8,5 Monaten (*Range* 0-50 Monate). Darüber hinaus kam es bei der Mehrheit der Patientinnen zu schwerwiegenden behandlungsassoziierten Toxizitäten. Neben den einzeln aufgeführten Nebenwirkungen waren Parameter, die die allgemeine Toxizität des Regimes unterstreichen, zum einen die hohe Anzahl an zusätzlichen Hospitalisationen bei 35% der Patientinnen, das heißt Hospitalisationen, die nicht allein zur Applikation der Therapie erfolgten, und zum anderen die notwendigen Dosisreduktionen bei 70% der Patientinnen.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die vorgestellten Daten auf der retrospektiven Analyse eines kleinen Patientenkollektivs basieren, das zudem intensiv vorbehandelt war und einen hohen Anteil an TNBC (45%) aufwies.

5.2 Platin-haltige Regime in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms

Trifft man keine Unterscheidung zwischen den molekularen Subtypen des Mammakarzinoms, ist die Bedeutung von Platin als Monotherapie in der Behandlung des MBC trotz hoher ORR in der ersten Therapielinie als gering einzuschätzen [87]. Gründe hierfür stellen die hohen Ansprechraten und relativ langen Überlebenszeiten dar, die mit Anthrazyklinen und Taxanen in der Erstlinienbehandlung des nicht in Subgruppen unterteilten MBC erzielt wurden. Diese Substanzen sind nach wie vor als wirksamste Chemotherapeutika in den frühen Behandlungslinien anzusehen [13, 23, 40, 41, 49, 65, 88]. Erst in den letzten Jahren erhielten Platinderivate wieder einen neuen Stellenwert in der Therapie des Mammakarzinoms, insbesondere in bestimmten Subgruppen- den tripel-negativen Mammakarzinomen. Es gibt Hinweise darauf, dass in der Behandlung von TNBC und hier wiederum bei BRCA1/2-mutierten Karzinomen, Platinderivate Docetaxel hinsichtlich der ORR überlegen sein könnten [94]. In einer Studie mit metastasierten TNBC-Patientinnen wurde Docetaxel gegen Carboplatin getestet.

Primärer Studienendpunkt war die Gesamtansprechrates. Sie war für beide Substanzen vergleichbar: Im Docetaxel-Arm lag sie bei 36%, im Carboplatin-Arm bei 31%. In einer Subgruppenanalyse der Patientinnen mit BRCA1- oder BRCA2-Mutationen war die Ansprechrates für Carboplatin jedoch signifikant höher (68% versus 33,3%) [94].

Bei Mammakarzinomen, die eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation aufweisen, kann eine verminderte oder aufgehobene Fähigkeit, DNA-Doppelstrangbrüche zu reparieren, vorliegen. Die Reparatur mittels homologer Rekombination kann ineffektiv verlaufen, weshalb die Tumoren empfindlicher für DNA-Schäden-induzierende Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Cis- oder Carboplatin, sind [26, 85]. Etwa 10-20% aller TNBC-Patientinnen weisen eine BRCA1/2-Mutation auf; häufig kann auch bei Abwesenheit der BRCA-Mutation in TNBC eine vergleichbare genetische Instabilität der Tumorzellen festgestellt werden, was die Anwendung Platin-haltiger Protokolle auch für diese Indikation sinnvoll erscheinen lässt [38, 43, 75, 93, 101]. Interessanterweise konnte in der Subgruppenanalyse einer Studie von Tutt et al. (2014) weder eine Überlegenheit noch eine Unterlegenheit von Carboplatin gegenüber Docetaxel bei Patientinnen mit TNBC ohne BRCA1/2-Mutation beobachtet werden [94]. Diese Ergebnisse müssen allerdings als vorläufig angesehen werden, da die analysierten Subgruppen nur geringe Patientenzahlen aufwiesen.

Klinische Studien zur Platin-haltigen Therapie des MBC liegen fast ausschließlich für die Erst- und zu deutlich geringerem Anteil für die Zweitlinientherapie vor [10, 17, 18, 27, 35, 44, 57, 62, 63, 65, 67, 69, 77, 97]. Bezüglich der Therapie mit Platin bei vorbehandelten Patientinnen gab es bis dato kaum systematische Untersuchungen in den fortgeschrittenen Behandlungslinien. Der Einsatz von Platinderivaten in einer der Zweitlinientherapie nachfolgenden Behandlungslinie des MBC findet sich nur in Studien mit geringer Patientenzahl oder in Subgruppen [79, 84, 86]. Jedoch besteht gerade nach Ausschöpfung Anthrazyklin- und Taxan-haltiger Behandlungen ein besonderer Bedarf nach neuen wirksamen Substanzen und Therapieregimen.

Die ORR bei vorbehandelten MBC-Patientinnen fallen unter Platinmonotherapie überwiegend gering aus (0%-31%) [29, 46, 94]. Eine Kombinationstherapie wie PEI oder PI, das heißt die Hinzunahme von Ifosfamid oder Etoposid zu Platin, kann die Effektivität der Therapie erhöhen. In der ersten Therapielinie erzielte die Kombination von Platin mit Anthrazyklinen, Taxanen oder Vinorelbin vielversprechende Ansprechrates von rund 60%, die deutlich höher lagen als jene, die mit Platin-haltigen Regimen in Kombination mit entweder Gemcitabin, Etoposid oder 5-FU erreicht wurden [10, 17, 27, 35, 44, 57, 62, 63, 65]. In den nachfolgenden Therapielinien

nahmen die Ansprechraten kontinuierlich ab, wobei Platin-haltige Regime mit Taxanen und Vinorelbin jenen mit Gemcitabin, Etoposid und 5-FU hinsichtlich ORR, PFS und OS überlegen zu sein schienen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Vergleichbarkeit der Studien insbesondere aufgrund der Heterogenität der Studiendesigns sowie der Patientenkollektive eingeschränkt ist. Das mediane progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben in diesen Studien belief sich in Abhängigkeit vom jeweiligen Regime und der medianen Therapielinie auf 3 bis 6 Monate und 7 bis 12 Monate [18, 68, 77, 79, 86, 92, 97, 98]. Hohe Raten an hämatologischen Toxizitäten CTCAE-Grad 3/4 und hierbei insbesondere Neutropenien (44%-78%) konnten vor allem in Kombination mit Vinorelbin oder Taxanen beobachtet werden [18, 68, 77, 79, 86, 92, 97, 98].

Auch wenn der Vergleich nicht-randomisierter Studien aufgrund der unterschiedlichen Studienbedingungen nur mit Vorsicht erfolgen darf, kann er in Abwesenheit randomisierter Studien dennoch eine Orientierung bieten. Die Ergebnisse bezüglich der ORR von Platin-basierten Therapieregimen in den späteren Behandlungslinien des MBC (z. B. Platin in Kombination mit Mitomycin und Vinblastin oder Everolimus) waren denen in der vorliegenden Studie nicht überlegen [84, 86]. Interessant erscheint dies vor dem Hintergrund, dass PEI und PI in der vorliegenden retrospektiven Analyse im Median in einer sehr späten Therapielinie verabreicht wurden, während die Applikation der Therapie in den oben vorgestellten Studien durchschnittlich in einer früheren Behandlungslinie erfolgte. Möglicherweise wäre das vergleichsweise intensive PEI- oder PI-Protokoll, in früheren Therapielinien getestet, den anderen Kombinationen bezüglich der ORR überlegen. Die in der vorliegenden Studie erzielten Ergebnisse unterscheiden sich somit nicht wesentlich hinsichtlich ORR, medianen PFS und OS von den Ergebnissen aus weiteren Studien zur Wirksamkeit und Toxizität Platin-haltiger Therapieregime in den späten Behandlungslinien des MBC.

Es liegen nach aktuellem Kenntnisstand lediglich zwei weitere Studien vor, die die Wirksamkeit einer Kombinationschemotherapie aus Platin und Ifosfamid in der Behandlung des MBC untersuchten [42, 90].

Halim und Wahba (2012) evaluierten im Rahmen einer prospektiven Phase-II-Studie die Wirksamkeit einer Kombination aus Cisplatin und Ifosfamid bei insgesamt 40 Patientinnen mit metastasiertem TNBC überwiegend in der zweiten Therapielinie nach Vorbehandlung mit Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Regimen. In der Studie erzielten 35% der Patientinnen ein objektives Therapieansprechen. Das progressionsfreie Überleben lag im Median bei 6 Monaten

(Range 3-10 Monate), während das Gesamtüberleben im Median 12 Monate betrug (Range 5-22 Monate). Bei 11 Patientinnen (27,5%) trat eine Neutropenie, bei 9 Patientinnen (22,5%) eine Thrombopenie CTCAE-Grad 3/4 auf. Die periphere Polyneuropathie stellte die häufigste schwerwiegende nicht-hämatologische Toxizität (10%) dar [42]. Einen detaillierten Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie enthält Tabelle 10.

Tabelle 10: Vergleich mit den Studienergebnissen von A. Halim und H. Wahba (2012) [42].

Kriterien	P. Habel, A. Kurreck et al.	A. Halim, H. Wahba (2012)
Patientenkollektiv	n=20	n=40
Alter, Median	45,5 Jahre	43 Jahre
Aktivitätszustand	alle ECOG-PS	ECOG-PS ≤ 2
Metastasenlokalisation/en	Median 4 (Range 1-6)	1
TNBC	9 (45%)	40 (100%)
Therapie		
Therapielinie, Median	4 (Range 1-10)	2 (Range 1-2)
Protokoll	jeweils 10 Patientinnen PEI/PI	nur PI
Intervall	alle 3 Wochen d1-5	alle 3 Wochen d1-5
Zyklenzahl, Median	4,5 (Range 1-8)	4 (Range 2-6)
Ergebnisse		
<u>Ansprechen</u>	n=18	n=40
CR	1 (5,6%)	2 (5%)
PR	9 (50%), davon 4 (22,2%) ≥ 6 Mo	12 (30%)
SD	2 (11,1%), davon 1 (5,6%) ≥ 6 Mo	2 (5%)
PD	6 (33,3%)	24 (60%)
Objektives Ansprechen	10 (55,6%)	14 (35%)
<u>Überleben</u>	n=20	n=40
Progressionsfreies Überleben	Median 4 Mo (Range 0-18 Mo)	Median 6 Mo (Range 3-10 Mo)
Gesamtüberleben	Median 8,5 Mo (Range 0-50 Mo)	Median 12 Mo (Range 5-22 Mo)
<u>Toxizität CTCAE-Grad 3/4</u>	n=20	n=40
Neutropenie	14 (70%)	11 (27,5%)
Thrombopenie	15 (75%)	9 (22,5%)
Anämie	6 (30%)	4 (10%)
Nausea/Emesis	3 (15%)	3 (7,5%)
Polyneuropathie	1 (5%)	4 (10%)

Mo: Monate; d: Tag

In einer retrospektiven Studie von Staudacher et al. (2011) wurden 143 MBC-Patientinnen (davon 93 mit TNBC) analysiert, die mit einer Platin-basierten Chemotherapie (70% mit Cisplatin und Ifosfamid) im Median in der dritten Therapielinie behandelt wurden [90]. 29% der Patientinnen zeigten ein Ansprechen, das mediane PFS und OS betrug 5 und 11 Monate. 73% der Patientinnen zeigten unter der Therapie eine Toxizität CTCAE-Grad 3/4, wobei die Neutropenie (57%) als häufigste hämatologische Nebenwirkung zu nennen ist. Schwerwiegende

Thrombopenien und Anämien wurden bei 32% und 28% der Behandelten festgestellt. Die häufigsten nicht-hämatologischen Toxizitäten waren erneut die periphere Polyneuropathie (CTCAE-Grad 2) bei 8% der Patientinnen und ein temporärer Tinnitus beziehungsweise Hörverlust bei 9% aller Patientinnen [90].

Beim Vergleich mit den oben vorgestellten Studienergebnissen von Halim und Wahba (2012) muss darauf hingewiesen werden, dass es sich bei den vorliegenden Studienergebnissen um retrospektiv erhobene Daten eines kleinen Patientenkollektivs handelt, während zumindest die Daten von Halim und Wahba (2012) prospektiv erhoben wurden und somit eine höhere Reliabilität besitzen. Auch die Daten von Staudacher et al. (2011) wurden retrospektiv, jedoch an einem wesentlich größeren Patientenkollektiv, evaluiert.

Trotz der eingeschränkten Vergleichbarkeit ist es bemerkenswert, dass in beiden vorgestellten Studien ein geringeres initiales Tumoransprechen als in der vorliegenden Untersuchung festgestellt wurde, während zumindest in der Studie von Halim und Wahba (2012) das mediane PFS und OS der Patientinnen länger ausfielen (4 versus 6 Monate und 8,5 versus 12 Monate). Als mögliche Erklärung für die höhere ORR in dem vorliegenden Kollektiv könnte das bei 50% der Patientinnen applizierte intensivere Therapieregime PEI dienen. Als Ursachen für das geringere mediane PFS und OS sowie den höheren Anteil schwerwiegender, insbesondere hämatologischer Toxizitäten kommen der reduzierte ECOG-PS der Patientinnen und die intensivere zytostatische Vorbehandlung (im Median vier Chemotherapien im Vergleich zur zweiten Therapielinie bei Halim und Wahba) mit Entstehung von Chemotherapieresistenzen und kumulativer Toxizität in Betracht. Ferner sei darauf hingewiesen, dass im vorliegenden Kollektiv 20% der Behandelten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns eine Knochenmarkskarzinose aufwiesen, sodass bei diesen Patientinnen zusätzlich von einer stark reduzierten Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks mit entsprechend gesteigerter hämatologischer Toxizität ausgegangen werden musste.

Interessanterweise konnten Staudacher et al. (2011) in ihrer Studie eine höhere ORR für TNBC-Patientinnen feststellen (33,3% versus 22%), was jedoch keinen Unterschied bezüglich des PFS und OS beider Patientengruppen (5 und 11 Monate) erbrachte. Dies wurde von den Autoren als Hinweis auf die Wirksamkeit Platin-basierter Chemotherapien insbesondere beim TNBC interpretiert, da diese Patientinnen üblicherweise eine schlechtere Prognose als non-TNBC-Patientinnen besitzen [90].

In einer weiteren Studie von Sirohi et al. (2008), die die Wirksamkeit einer Platin-haltigen Chemotherapie mit Mitomycin C, Vinblastin und Cisplatin beziehungsweise Carboplatin (im Median in der dritten Therapielinie) bei insgesamt 155 MBC-Patientinnen (davon 34 mit TNBC) mit besonderem Augenmerk auf die Unterschiede im Therapieansprechen von TNBC- und non-TNBC-Patientinnen retrospektiv untersuchte, konnte ebenfalls eine höhere ORR (41% versus 31%) sowie ein besseres medianes PFS und OS (6 versus 4 Monate und 11 versus 7 Monate) von TNBC- im Vergleich zu non-TNBC-Patientinnen festgestellt werden [86].

In der vorliegenden Studie zeigte sich ebenso ein Vorteil hinsichtlich der ORR (62,5% versus 44,4%) von TNBC-Patientinnen, der sich jedoch nicht auf das mediane PFS und OS übertragen ließ (PFS jeweils 4 Monate; OS 8 versus 11,5 Monate).

Entgegen der aus der Studie von Staudacher et al. (2011) abgeleiteten Hypothese, die Kombination aus Platin und Ifosfamid könne die schlechtere Prognose von TNBC-Patientinnen positiv beeinflussen, konnten die Daten der vorliegenden Studie dies nicht zeigen. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte jedoch die geringe Größe und Heterogenität des vorliegenden Patientenkollektivs sowie die intensivere Vortherapie (Median vier zytostatische Vortherapien) berücksichtigt werden.

Ungeachtet dessen, deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass PEI und PI auch bei non-TNBC-Patientinnen eine effektive Behandlungsoption in fortgeschrittenen Therapielinien darstellt.

Aus der vorhergehenden Analyse wird also deutlich, dass Platin-basierte Chemotherapien in der Behandlung von MBC-Patientinnen wirksam sind. Zudem legt der Vergleich mit Ergebnissen aus Platinmonotherapie-Studien die Hypothese nahe, dass sich durch die Kombination mit Ifosfamid eine zusätzliche Steigerung der Ansprechraten erzielen lässt [42, 46, 90, 94].

Die Auswertung der vorliegenden Daten und der Ergebnisse aus den vorgestellten Cisplatin/Ifosfamid-Studien unterstreicht ferner, dass sowohl die Dauer des PFS als auch des OS von MBC-Patientinnen mit zunehmender Anzahl der zytostatischen Vortherapien abnimmt. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse könnte die Evaluation einer Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und Ifosfamid mit oder ohne Etoposid in der Erstlinienbehandlung von TNBC-Patientinnen von großem Interesse sein- insbesondere, wenn man die Ergebnisse aus einer aktuellen Phase-III-Studie mit Cisplatin und Gemcitabin in der Erstlinientherapie von metastasierten TNBC-Patientinnen bedenkt, die ein medianes PFS von 7,7 Monaten (Vergleich Staudacher et al. (2011) medianes PFS 5 Monate in der dritten Therapielinie, Halim und Wahba (2012) medianes PFS 6 Monate in der zweiten Therapielinie) zeigte [44].

Die Durchführung weiterer prospektiver Studien ist notwendig, um die Wirksamkeit von Platin- und Ifosfamid-basierten Kombinationschemotherapien bei MBC-Patientinnen hinreichend zu evaluieren.

5.3 Vergleich mit den Daten der Eribulin-Studien

Die bereits in der Einleitung erwähnte Problematik, dass in den vergangenen Jahren kaum neue zytostatische Substanzen zur Behandlung des MBC Einzug in die klinische Praxis hielten, unterstreicht den Bedarf an chemotherapeutischen Optionen für Patientinnen, deren Tumore unter den aktuell verfügbaren Therapien progredient sind.

In diesem Kontext ist die Zulassung von Eribulin, einem synthetisch hergestellten Halichondrin B-Analogon, das intrazellulär an Mikrotubuli bindet und deren Polymerisation inhibiert, für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms in der Drittlinietherapie bemerkenswert [74].

Da es sich bei Eribulin um das zuletzt für die Behandlung des stark vorbehandelten MBC in Deutschland zugelassene Chemotherapeutikum handelt, die vorliegenden Daten und die Zulassungsstudie zudem ein vergleichbar intensiv vorbehandeltes Patientenkollektiv (im Median jeweils 4 zytostatische Vorbehandlungen) beinhalteten, lag es nahe, einen Vergleich der in der Zulassungsstudie EMBRACE erzielten Ergebnisse mit den vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Toxizität von PEI und PI für die entsprechende Indikation vorzunehmen [19]. Allerdings sei auch an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Vergleichbarkeit der Studien nicht nur durch die unterschiedlichen Methodiken und die Größe des Patientenkollektivs, sondern auch durch andere Kriterien eingeschränkt ist: Während die Mehrzahl der mit PEI und PI behandelten Patientinnen (55%) unter der zuvor verabreichten Chemotherapie primär progredient war, galt dies in der EMBRACE-Studie ebenso als Ausschlusskriterium wie eine progressive Hirnmetastasierung oder das Vorliegen einer Meningeosis carcinomatosa, die bei insgesamt 40% unseres Patientenkollektivs vorbestanden. Neben dem entsprechenden ECOG-PS stellten eine adäquate Organfunktion und eine Lebenserwartung von mehr als zwölf Wochen Voraussetzungen für den Einschluss von Patientinnen in die EMBRACE-Studie dar [19].

In der klinischen Phase-III-Studie EMBRACE wurde die Wirksamkeit und Toxizität von Eribulin bei 508 intensiv vorbehandelten MBC-Patientinnen (2-5 zytostatische Vortherapien) mit

der einer heterogenen Patientengruppe (n=254), die eine Therapie nach Ermessen des behandelnden Arztes (*treatment of physician's choice*) erhielt, verglichen [19].

Trotz einer lediglich moderaten objektiven Ansprechrates von 12,2% in der Eribulin-Gruppe, ließ sich ein signifikant besseres medianes PFS (3,7 versus 2,2 Monate) und OS (13,1 versus 10,6 Monate) im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen. Eine Neutropenie CTCAE-Grad 3/4 trat bei 45% der Patientinnen in der Eribulin-Gruppe auf. 9% der Behandelten entwickelten eine schwerwiegende periphere Polyneuropathie, welche die häufigste nicht-hämatologische Toxizität repräsentierte [19]. In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der Eribulin-Gruppe denen der vorliegenden Studie gegenübergestellt.

Tabelle 11: Vergleich mit den Ergebnissen der EMBRACE-Studie [19].

Kriterien	P. Habel, A. Kurreck et al.	Cortes et al. (2011)
Patientenkollektiv	n=20	n=508
Aktivitätszustand	alle ECOG-PS	ECOG-PS \leq 2
Metastasenlokalisationen	Median 4	Median 2
Zytostatische Vortherapien	Median 4 (<i>Range</i> 1-12)	Median 4 (<i>Range</i> 1-7)
Therapie		
Protokoll	jeweils 10 Patientinnen PEI/PI	Eribulin
Intervall	alle 3 Wochen an d1-5	alle 3 Wochen an d1 und d8
Ergebnisse		
<u>Ansprechen</u>	n=18	n=468
CR	5,6%	1%
PR	50,0%	12%
SD	11,1%	44%
PD	33,3%	41%
Nicht evaluiert	-	3%
Objektives Ansprechen	55,6%	12%
<i>Clinical Benefit</i>	33,3%	23%
<u>Überleben</u>		
Progressionsfreies Überleben	Median 4 Monate	Median 3,7 Monate
Gesamtüberleben	Median 8,5 Monate	Median 13,1 Monate
<u>Toxizität CTCAE-Grad 3/4</u>	n=20	n=503
Neutropenie	70%	45%
Anämie	30%	3%
Nausea/Emesis	15%	1%
Polyneuropathie	5%	9%

Mo: Monate; d: Tag

Im Vergleich mit den Daten der vorliegenden Studie lässt sich das bessere initiale Therapieansprechen im vorliegenden Patientenkollektiv (55,6% versus 12,2% und 11%) am ehesten anhand der Tatsache erklären, dass es sich bei PEI und PI im Gegensatz zu Eribulin um

eine Kombination verschiedener Zytostatika mit unterschiedlichen Angriffspunkten im Zellzyklus handelt. Da die Kombination unterschiedlicher Chemotherapeutika zu einer Steigerung der Toxizität führen kann, lässt sich auch das häufigere Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen unter PEI und PI begründen [14].

Es ist bemerkenswert, dass die Therapie mit PEI und PI bei stark vorbehandelten MBC-Patientinnen eine höhere objektive Ansprechrate als Eribulin in der Zulassungsstudie EMBRACE erzielen konnte. Im Kontext des *Clinical Benefit* (33,3% versus 23%) und des PFS (4 versus 3,7 und 4,1 Monate) zeigt die vorliegende Studie mit den Ergebnissen der Eribulin-Studien vergleichbare Werte [19]. Bei der Bewertung der Ergebnisse sollte jedoch berücksichtigt werden, dass sowohl PEI als auch PI häufiger schwerwiegende hämatologische Toxizitäten hervorruft, was in der vorliegenden Studie zu einer hohen Rate an zusätzlichen Hospitalisationen (35%) führte. Außerdem wird PEI und PI im Allgemeinen nur in einem stationären Setting verabreicht, während die Therapie mit Eribulin ambulant erfolgen kann. Hieraus ergibt sich im Hinblick auf die Lebensqualität der palliativen Patientinnen ein klarer Vorteil für die Behandlung mit Eribulin.

5.4 Kritische Auseinandersetzung mit der eigenen Arbeit

Selbstverständlich muss an dieser Stelle auf die eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der geringen Patientenzahl und des retrospektiven Charakters der Datenerhebung hingewiesen werden. So kann eine retrospektive Datenanalyse nur Hypothesen generieren oder bestehende Hypothesen stärken, jedoch keinen wissenschaftlich anerkannten Beweis für die Richtigkeit einer Hypothese liefern.

Hinzu kommt die Fehleranfälligkeit in der Datenerhebung durch die Unvollständigkeit von Unterlagen oder die mangelhafte Dokumentation während des Behandlungsverlaufes. Es besteht somit nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen aus groß angelegten prospektiven Studien, die eine höhere Reliabilität und auch Validität besitzen.

Weiterhin sei darauf hingewiesen, dass das mit PEI/PI behandelte Kollektiv Patientinnen umfasste, die die Einschlusskriterien der meisten prospektiven Studien aufgrund ihrer limitierten Lebenserwartung im Kontext der weit fortgeschrittenen Erkrankung nicht erfüllt hätten. Vor diesem Hintergrund ist die Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten mit den Studienergebnissen

eines vorselektierten Patientenkollektivs als eingeschränkt zu beurteilen und muss dementsprechend interpretiert werden.

Nichtsdestotrotz liefert die vorliegende Studie einen wichtigen Beitrag hinsichtlich der Wirksamkeit Platin- und Ifosfamid-basierter Kombinationstherapien bei MBC-Patientinnen in späten Therapielinien und kann zudem als Denkanstoß für weitere Studien betrachtet werden, welche die Wirksamkeit jener Therapieregime bei MBC-Patientinnen untersuchen.

5.5 Schlussfolgerung

In Zusammenschau mit der aktuellen Literatur liefert die vorliegende Studie Hinweise für die Wirksamkeit von PEI und PI in der Behandlung intensiv vortherapierter MBC-Patientinnen.

Trotz der bemerkenswerten Ansprechraten sind die Remissionszeiten unter der Therapie relativ kurz. Die schwerwiegenden therapieassoziierten Toxizitäten sowie die Notwendigkeit einer stationären Applikation sind in der palliativen Therapie des MBC als Nachteile anzusehen. Daher kann der Einsatz von PEI oder PI für die Behandlung von intensiv vorbehandelten MBC-Patientinnen nicht generell empfohlen werden.

Dennoch bleibt festzuhalten, dass sowohl das PEI- als auch das PI-Regime eine Behandlungsoption für Patientinnen mit rasch progressivem MBC und hohem Remissionsdruck darstellt und als solches weiter untersucht werden sollte.

Insgesamt ist die Datengrundlage sehr limitiert, weshalb prospektiv randomisierte Studien nötig wären um die Wirksamkeit und Toxizität der Behandlung bei MBC-Patientinnen im Vergleich zu anderen Regimen abschließend beurteilen zu können und überdies eine Dosierung der Einzelsubstanzen zu finden, die ein zufriedenstellendes Verhältnis zwischen therapeutischem Nutzen und therapieassoziierten Toxizitäten ermöglicht.

Interessant wäre in diesem Zusammenhang die Erprobung des Protokolls in früheren Therapielinien um feststellen zu können, ob sich das gute initiale Therapieansprechen unter PEI und PI in dieser Konstellation positiv auf das mediane PFS und OS der Patientinnen auswirkt. Insbesondere könnte PEI oder PI eine Alternative zu den wenigen in der Behandlung des TNBC getesteten Platin-haltigen Regimen darstellen.

6. Literaturverzeichnis

1. Anderson NR, Tandon DS. Ifosfamide extrapyramidal neurotoxicity. *Cancer* 1991; 68(1):72-5.
2. Barni S, Mandala M. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(4): 23-27.
3. Baweja M, Suman VJ, Fitch TR, Mailliard JA, Bernath A, Rowland KM, Alberts SR, Kaur JS, Perez EA, NCCTG. Phase II trial of oral vinorelbine for the treatment of metastatic breast cancer in patients > or = 65 years of age: an NCCTG study. *Ann Oncol* 2006; 17(4):623-9.
4. Blackstein M, Vogel CL, Ambinder R, Cowan J, Iglesias J, Melemed A. Gemcitabine as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer: a phase II trial. *Oncology* 2002; 62(1):2-8.
5. Blohmer JU, Schmid P, Hilfrich J, Friese K, Kleine-Tebbe A, Koelbl H, Sommer H, Morack G, Wischnewsky MB, Lichtenegger W, Kuemmel S. Epirubicin and cyclophosphamide versus epirubicin and docetaxel as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomised phase III trial. *Ann Oncol* 2010; 21(7):1430-5.
6. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, Bonnetterre ME, Delozier T, Mayer F, Culine S, Dohoulou N, Bendahmane B. Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 91(8):1466-71.
7. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, Rugo HS. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(32):4286-93.
8. Bruno S, Puerto VL, Mickiewicz E, Hegg R, Texeira LC, Gaitan L, Martinez L, Fernandez O, Otero J, Kesselring G, et al. Phase II trial of weekly i.v. vinorelbine as a single agent in first-line advanced breast cancer chemotherapy. The Latin-American experience. *Am J Clin Oncol* 1995; 18(5):392-6.
9. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle 2013 nach ausgewählten Todesursachen, Altersgruppen und Geschlecht. In: Statistisches Bundesamt, ed. *Todesursachen in Deutschland 2013*. Wiesbaden, Deutschland: Statistisches Bundesamt, 2014:46.
10. Burch PA, Mailliard JA, Hillman DW, Perez EA, Krook JE, Rowland KM, Veeder MH, Cannon MW, Ingle JN. Phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic breast cancer: a North Central Cancer Treatment Group Trial. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(2):195-200.
11. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, agani O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, Kyriakides S, Costa A, Cufer T, Albain KS, ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(17):1174-81.
12. Cardoso F, Di LA, Lohrisch C, Bernard C, Ferreira F, Piccart MJ. Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades? *Ann Oncol* 2002; 13(2):197-207.
13. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MC, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295(21):2492-502.

14. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Gherzi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; no. 2:CD003372.
15. Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin M, Schneeweiss A, Lluch A, Llombart A, du Bois A, Kreienberg R, Mayordomo JI, Anton A, Harrison M, Jones A, Carrasco E, Vaury AT, Frimodt-Moller B, Fumoleau P. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(11):1753-60.
16. Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, Coldman A, Gelmon KA, O'Reilly S E, Olivotto IA. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110(5):973-9.
17. Cocconi G, Bisagni G, Bacchi M, Boni C, Bartolucci R, Ceci G, Colozza MA, De Lisi V, Lottici R, Mosconi AM, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma: a prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 1991; 9(4):664-9.
18. Cocconi G, Tonato M, Di Costanzo F, Bisagni G, Belsanti V, Buzzi F, Ceci G. Platinum and etoposide in chemotherapy refractory metastatic breast cancer. A phase II trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22(7):761-4.
19. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Dieras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C, Embrace investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377(9769):914-23.
20. Culman J. Zytostatika. In: Herdegen T, ed. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie: 328 Tabellen*. 2nd ed. Stuttgart, Deutschland; New York, USA: Thieme, 2010:311-317.
21. Di Seri M, De Sanctis R, Quadrini S, Adua D, Stumbo L, Del Signore E, Gori B, Grassi P, Basile ML, Longo F. Safety and efficacy of oral vinorelbine and capecitabine combination for metastatic breast cancer. *J Chemother* 2011; 23(2):110-3.
22. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2):228-47.
23. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Langkjer ST, Andersen J, Sjostrom J, Kjaer M, Scandinavian Breast Group. Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). *J Clin Oncol* 2004; 22(12):2313-20.
24. Eucker J, Habel P, and Possinger K. Metastasiertes Mammakarzinom: Differenzierte, Möglichst Zielgerichtete Medikamentöse Therapie. *Der Onkologe* 2013; 19(6):487-493.
25. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, van't Veer LJ, Perou CM. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(6):560-9.
26. Fedier A, Steiner RA, Schwarz VA, Lenherr L, Haller U, Fink D. The effect of loss of Brcal on the sensitivity to anticancer agents in p53-deficient cells. *Int J Oncol* 2003; 22(5):1169-73.

27. Fernandez Hidalgo O, Gonzalez F, Gil A, Campbell W, Barrajon E, Lacave AJ. 120 hours simultaneous infusion of cisplatin and fluorouracil in metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989; 12(5):397-401.
28. Finek J, Holubec L, Jr., Svoboda T, Sefrhansova L, Pavlikova I, Votavova M, Sediva M, Filip S, Kozevnikova R, Kormunda S. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2009; 29(2):667-70.
29. Forastiere AA, Hakes TB, Wittes JT, Wittes RE. Cisplatin in the treatment of metastatic breast carcinoma: A prospective randomized trial of two dosage schedules. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(3):243-7.
30. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, Tinazzi A, Liberati A. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998; 16(10):3439-60.
31. Fried G, Stein ME, Haim N. Clinical activity of cisplatin and prolonged oral administration of etoposide in previously treated, anthracycline-resistant, metastatic breast cancer patients: a phase II study. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34(1):10-3.
32. Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, Monnier A, Gil Delgado MA, Kerbrat P, Garcia-Giralt E, Keiling R, Namer M, Closon MT, et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11(7):1245-52.
33. Galanski M, Keppler BK. Tumorhemmende Metallverbindungen: Entwicklung, Bedeutung und Perspektiven. *Pharmazie in unserer Zeit* 2006; 35(2):118-123.
34. Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, Huntsman DG, Manikhas A, Di Leo A, Martin M, Schwartzberg LS, Lemieux J, Aparicio S, Shepherd LE, Dent S, Ellard SL, Tonkin K, Pritchard KI, Whelan TJ, Nomikos D, Nusch A, Coleman RE, Mukai H, Tjulandin S, Khasanov R, Rizel S, Connor AP, Santillana SL, Chapman JA, Parulekar WR. Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol* 2015; 33(14):1574-83.
35. Gelmon KA, O'Reilly SE, Tolcher AW, Campbell C, Bryce C, Ragaz J, Coppin C, Plenderleith IH, Ayers D, McDermott B, Nakashima L, Healey D, Onetto N. Phase I/II trial of biweekly paclitaxel and cisplatin in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14(4):1185-91.
36. Gianni L, Romieu GH, Lichinitser M, Serrano SV, Mansutti M, Pivot X, Mariani P, Andre F, Chan A, Lipatov O, Chan S, Wardley A, Greil R, Moore N, Prot S, Pallaud C, Semiglazov V. AVEREL: a randomized phase III Trial evaluating bevacizumab in combination with docetaxel and trastuzumab as first-line therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(14):1719-25.
37. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, Panel members. 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):1736-47.
38. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, Lanchbury JS, Stemke-Hale K, Hennessy BT, Arun BK, Hortobagyi GN, Do KA, Mills GB, Meric-Bernstam F. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(5):1082-9.
39. Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu Rev Med* 2002; 53:615-27.
40. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with

- docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(22):3611-9.
41. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P, McGuire JR, Iglesias J. Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clin Breast Cancer* 2012; 12(5):313-21.
 42. Halim A, Wahba H. Cisplatin-ifosfamide combination chemotherapy in metastatic triple-negative, anthracycline- and taxane-pretreated breast cancer patients; a phase II study. *J BUON* 2012; 17(2):254-8.
 43. Hartman AR, Kaldate RR, Sailer LM, Painter L, Grier CE, Endsley RR, Griffin M, Hamilton SA, Frye CA, Silberman MA, Wenstrup RJ, Sandbach JF. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer. *Cancer* 2012; 118(11):2787-95.
 44. Hu XC, Zhang J, Xu BH, Cai L, Ragaz J, Wang ZH, Wang BY, Teng YE, Tong ZS, Pan YY, Yin YM, Wu CP, Jiang ZF, Wang XJ, Lou GY, Liu DG, Feng JF, Luo JF, Sun K, Gu YJ, Wu J, Shao ZM. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(4):436-46.
 45. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, Livasy C, Carey LA, Reynolds E, Dressler L, Nobel A, Parker J, Ewend MG, Sawyer LR, Wu J, Liu Y, Nanda R, Tretiakova M, Ruiz Orrico A, Dreher D, Palazzo JP, Perreard L, Nelson E, Mone M, Hansen H, Mullins M, Quackenbush JF, Ellis MJ, Olopade OI, Bernard PS, Perou CM. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7:96.
 46. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, Traina TA, Carey LA, Krag KJ, Rugo HS, Liu MC, Stearns V, Come SE, Timms KM, Hartman AR, Borger DR, Finkelstein DM, Garber JE, Ryan PD, Winer EP, Goss PE, Ellisen LW. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(17):1902-9.
 47. Jänicke F. Prognostische und prädiktive Faktoren bei Patientinnen mit Mammakarzinom. In: Kreienberg R, Volm T, Möbus V, and Alt D, eds. *Management des Mammakarzinoms*. 2nd ed. Berlin, Deutschland: Springer, 2002:147-151.
 48. Jones A, O'Brien M, Sommer H, Nowara E, Welt A, Pienkowski T, Rolski J, Pham ML, Perraud K, Trillet-Lenoir V. Phase II study of oral vinorelbine in combination with capecitabine as second line chemotherapy in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65(4):755-63.
 49. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, Laufman L, Sundaram S, Urba WJ, Pritchard KI, Mennel R, Richards D, Olsen S, Meyers ML, Ravdin PM. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(24):5542-51.
 50. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Cernaj J, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhofer K, Krieghoff-Henning E, Kunz B, Penzkofer A, Treml K, Wittenberg K, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Franke M, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U. Brustdrüse. In: *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9th ed. Berlin, Deutschland: Robert-Koch-Institut, 2013:68-71.
 51. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Cernaj J, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhofer K, Krieghoff-Henning E, Kunz B, Penzkofer A, Treml K, Wittenberg K, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger

- N, Dahm S, Franke M, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U. Übersichten zu den Krebsneuerkrankungs- und Krebssterbefällen. In: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010. 9th ed. Berlin, Deutschland: Robert-Koch-Institut, 2013:16.
52. Kaufmann M, Maass N, Costa SD, Schneeweiss A, Loibl S, Sutterlin MW, Schrader I, Gerber B, Bauer W, Wiest W, Tome O, Distelrath A, Hagen V, Kleine-Tebbe A, Ruckhaeberle E, Mehta K, von Minckwitz G, GBG-39 Trialists. First-line therapy with moderate dose capecitabine in metastatic breast cancer is safe and active: results of the MONICA trial. *Eur J Cancer* 2010; 46(18):3184-91.
 53. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28(20):3271-7.
 54. Kosmas C, Tsavaris N, Mylonakis N, Tsakonas G, Gassiamis A, Skopelitis H, Polyzos A, Malamos N, Karabelis A. Docetaxel-ifosfamide combination in patients with advanced breast cancer failing prior anthracycline-based regimens: results of a phase I-II study. *J Chemother* 2007; 19(3):322-31.
 55. Kreienberg R. Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom. In: Kreienberg R, ed. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 3rd ed. Germering bei München, Deutschland: Zuckschwerdt, 2012:191-223.
 56. Langley RE, Carmichael J, Jones AL, Cameron DA, Qian W, Uscinska B, Howell A, Parmar M. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *J Clin Oncol* 2005; 23(33):8322-30.
 57. Lin YC, Chang HK, Shen WC, Chen JS, Wang HM. An open-labeled phase II trial of docetaxel in combination with cisplatin as first-line cytotoxic therapy for anthracycline-naive patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2007; 18(10):1213-9.
 58. Martin M, Ruiz A, Munoz M, Balil A, Garcia-Mata J, Calvo L, Carrasco E, Mahillo E, Casado A, Garcia-Saenz JA, Escudero MJ, Guillem V, Jara C, Ribelles N, Salas F, Soto C, Morales-Vasquez F, Rodriguez CA, Adrover E, Mel JR, Spanish Breast Cancer Research Group. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007; 8(3):219-25.
 59. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321(7261):624-8.
 60. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(26):2666-76.
 61. Moon YW, Sohn JH, Choi HJ, Chang H, Park BW, Kim SI, Park S, Koo JS, Kim YT, Roh JK, Chung HC, Kim JH. Paclitaxel combined with ifosfamide in anthracycline- and docetaxel-pretreated metastatic breast cancer: activity independence of prior docetaxel resistance. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66(3):425-31.
 62. Mustacchi G, Muggia M, Milani S, Ceccherini R, Leita ML, Dellach C. A phase II study of cisplatin and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13(11):1730-6.
 63. Nagourney RA. Gemcitabine plus cisplatin in breast cancer. *Oncology* 2001; 15(2) Suppl 3:28-33.

64. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998; 16(4):1287-93.
65. Nielsen D, Dombernowsky P, Larsen SK, Hansen OP, Skovsgaard T. Epirubicin or epirubicin and cisplatin as first-line therapy in advanced breast cancer. A phase III study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 46(6):459-66.
66. Nielsen DL, Bjerre KD, Jakobsen EH, Cold S, Stenbygaard L, Sorensen PG, Kamby C, Moller S, Jorgensen CL, Andersson M. Gemcitabine plus docetaxel versus docetaxel in patients with predominantly human epidermal growth factor receptor 2-negative locally advanced or metastatic breast cancer: a randomized, phase III study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(36):4748-54.
67. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, Koo IC, Sherman BM, Bradley C. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(3):205-14.
68. Palacio I, Buesa JM, Baron FJ, Lopez R, Cueva JF, Esteban E, Estrada E, Gracia JM, Lacave AJ. Inefficiency of cisplatin plus 5-FU as second-or third line treatment in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1991; 2(7):521.
69. Palacio I, Buesa JM, De Sande L, Cueva JF, Esteban E, Estrada E, Gracia JM, Lacave AJ. Negative phase II study with carboplatin and 5-fluorouracil in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28(1):242.
70. Pallis AG, Boukovinas I, Ardavanis A, Varthalitis I, Malamos N, Georgoulis V, Mavroudis D. A multicenter randomized phase III trial of vinorelbine/gemcitabine doublet versus capecitabine monotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(5):1164-9.
71. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, Klijn JG, Gamucci T, Houston S, Coleman R, Schachter J, Van Vreckem A, Sylvester R, Awada A, Wildiers J, Piccart M. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000; 18(4):724-33.
72. Park SH, Cho EK, Bang SM, Shin DB, Lee JH, Lee YD. Docetaxel plus cisplatin is effective for patients with metastatic breast cancer resistant to previous anthracycline treatment: a phase II clinical trial. *BMC Cancer* 2005; 5:21.
73. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797):747-52.
74. Preston JN, Trivedi MV. Eribulin: a novel cytotoxic chemotherapy agent. *Ann Pharmacother* 2012; 46(6):802-11.
75. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109(1):25-32.
76. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008; 26(15):2568-81.
77. Ray-Coquard I, Biron P, Bachelot T, Guastalla JP, Catimel G, Merrouche Y, Droz JP, Chauvin F, Blay JY. Vinorelbine and cisplatin (CIVIC regimen) for the treatment of metastatic breast carcinoma after failure of anthracycline- and/or paclitaxel-containing regimens. *Cancer* 1998; 82(1):134-40.
78. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, Perez EA, Yardley DA, Chan SY, Zhou X, Phan SC, O'Shaughnessy J. RIBBON-1: randomized,

- double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(10):1252-60.
79. Rosati G, Riccardi F, Tucci A, De Rosa P, Pacilio G. A phase II study of paclitaxel/cisplatin combination in patients with metastatic breast cancer refractory to anthracycline-based chemotherapy. *Tumori* 2000; 86(3):207-10.
 80. Sanchez-Munoz A, Perez-Ruiz E, Ribelles N, Marquez A, Alba E. Maintenance treatment in metastatic breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8(12):1907-12.
 81. Saphner T, Weller EA, Tormey DC, Pandya KJ, Falkson CI, Stewart J, Robert NJ. 21-day oral etoposide for metastatic breast cancer: a phase II study and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2000; 23(3):258-62.
 82. Schmid P, Akrivakis K, Flath B, Grosse Y, Sezer O, Mergenthaler HG, Possinger K. Phase II trial of gemcitabine as prolonged infusion in metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 1999; 10(7):625-31.
 83. Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, Garber J, Perou CM, Richardson A, Sledge GW, Carey LA. Triple-negative breast cancer: risk factors to potential targets. *Clin Cancer Res* 2008; 14(24):8010-8.
 84. Schwarzlose-Schwarck S, Scholz CW, Regierer AC, Martus P, Neumann C, Habel P, Liu H, Zang C, Scheffe JH, Schulz CO, Possinger K, Eucker J. The mTOR inhibitor everolimus in combination with carboplatin in metastatic breast cancer--a phase I trial. *Anticancer Res* 2012; 32(8):3435-41.
 85. Severson TM, Peeters J, Majewski I, Michaut M, Bosma A, Schouten PC, Chin SF, Pereira B, Goldgraben MA, Bismeyer T, Kluin RJ, Muris JJ, Jirstrom K, Kerkhoven RM, Wessels L, Caldas C, Bernards R, Simon IM, Linn S. BRCA1-like signature in triple negative breast cancer: Molecular and clinical characterization reveals subgroups with therapeutic potential. *Mol Oncol* 2015; 9(8):1528-38.
 86. Sirohi B, Arnedos M, Popat S, Ashley S, Nerurkar A, Walsh G, Johnston S, Smith IE. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2008; 19(11):1847-52.
 87. Sledge GW, Loehrer PJ, Roth BJ, Einhorn LH. Cisplatin as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6(12):1811-4.
 88. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, Wood WC. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21(4):588-92.
 89. Spielmann M, Llombart-Cussac A, Kalla S, Espie M, Namer M, Ferrero JM, Dieras V, Fumoleau P, Cuvier C, Perrocheau G, Ponzio A, Kayitalire L, Pouillart P. Single-agent gemcitabine is active in previously treated metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 60(4):303-7.
 90. Staudacher L, Cottu PH, Dieras V, Vincent-Salomon A, Guilhaume MN, Escalup L, Dorval T, Beuzeboc P, Mignot L, Pierga JY. Platinum-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: the Institut Curie experience. *Ann Oncol* 2011; 22(4):848-56.
 91. Stemmler HJ, diGioia D, Freier W, Tessen HW, Gitsch G, Jonat W, Brugger W, Kettner E, Abenhardt W, Tesch H, Hurtz HJ, Rosel S, Brudler O, Heinemann V. Randomised phase II trial of gemcitabine plus vinorelbine vs gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine plus capecitabine in patients with pretreated metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2011; 104(7):1071-8.

92. Tas F, Guney N, Derin D, Camlica H, Aydiner A, Topuz E. Biweekly administration of gemcitabine and cisplatin chemotherapy in patients with anthracycline and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Invest New Drugs* 2008; 26(4):363-8.
93. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(10):814-9.
94. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Gilett C, Pinder SE, Abraham J, Barrett S, Barrett-Lee P, Chan S, Cheang M, Dowsett M, Fox L, Gazinska P, Grigoriadis A, Gutin A, Harper-Wynne C, Hatton M, Kernaghan S, Lanchbury J, Morden J, Owen J, Parikh J, Parker P, Rahman N, Roylance R, Shaw A, Smith I, Thompson R, Timms K, Tovey H, Wardley A, Wilson G, Harries M, Bliss J. The TNT Trial: A Randomized Phase III Trial of Carboplatin (C) Compared with Docetaxel (D) for Patients with Metastatic or Recurrent Locally Advanced Triple Negative or BRCA1/2 Breast Cancer (CRUK/07/012). San Antonio Breast Cancer Symposium 2014; abstract no.: S3-01.
95. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, and National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. (NIH publication no. 09-5410.) Bethesda, Maryland (USA): National Institutes of Health, 2010. (Accessed August 2, 2014, at http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
96. Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V, Demiri M, Panopoulos C, Chrissohoou M, Apostolikas N, Efremidis AP. First-line chemotherapy with docetaxel and cisplatin in metastatic breast cancer. *Breast* 2005; 14(2):136-41.
97. Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V, Demiri M, Pateras H, Efremidis AP. Vinorelbine and cisplatin in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines. *Ann Oncol* 2000; 11(9):1155-60.
98. Vassilomanolakis M, Koumakis G, Demiri M, Missitzis J, Barbounis V, Efremidis AP. Vinorelbine and cisplatin for metastatic breast cancer: a salvage regimen in patients progressing after docetaxel and anthracycline treatment. *Cancer Invest* 2003; 21(4):497-504.
99. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28(10):1684-91.
100. Wilcken N, Dear R. Chemotherapy in metastatic breast cancer: A summary of all randomised trials reported 2000-2007. *Eur J Cancer* 2008; 44(15):2218-25.
101. Wong-Brown MW, Meldrum CJ, Carpenter JE, Clarke CL, Narod SA, Jakubowska A, Rudnicka H, Lubinski J, Scott RJ. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150(1):71-80.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, *Annika Kurreck*, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Kombinationschemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid als Salvagetherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit meinem Betreuer *PD Dr. med. Jan Eucker*, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autorin bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Annika Kurreck hatte Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Habel P, Kurreck A, Schulz CO, Neumann C, Possinger K, and Eucker J. Combination chemotherapy with Cisplatin, etoposide, and ifosfamide as a salvage treatment in heavily pre-treated metastatic breast cancer patients. *Onkologie* 2013; 36(7):160 (abstract no. P548).

Beitrag im Einzelnen:

Retrospektive Datenaufarbeitung, Anfertigung von Tabellen und Grafiken, Anfertigung des Abstracts und des Posters

Publikation 2:

Habel P, Kurreck A, Schulz CO, Regierer AC, Kaul D, Scholz CW, Neumann C, Possinger K, and Eucker J. Cisplatin Plus Ifosfamide With/without Etoposide as Salvage Treatment in Heavily-Pre-Treated Patients with Metastatic Breast Cancer. *Anticancer Res* 2015; 35(9):5091–95.

Beitrag im Einzelnen:

Retrospektive Datenaufarbeitung, Anfertigung von Tabellen und Grafiken, Anfertigung des Abstracts, Textbeiträge zur Publikation

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. Publikationsliste

1. Habel P, Kurreck A, Schulz CO, Neumann C, Possinger K, and Eucker J. Combination chemotherapy with Cisplatin, etoposide, and ifosfamide as a salvage treatment in heavily pre-treated metastatic breast cancer patients. *Onkologie* 2013; 36(7):160 (abstract no. P548).
2. Habel P, Kurreck A, Schulz CO, Regierer AC, Kaul D, Scholz CW, Neumann C, Possinger K, and Eucker J. Cisplatin Plus Ifosfamide With/without Etoposide as Salvage Treatment in Heavily-Pre-Treated Patients with Metastatic Breast Cancer. *Anticancer Res* 2015; 35(9):5091–95.

10. Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Kurt Possinger und PD Dr. med. Jan Eucker für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas und die gut strukturierte Betreuung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Jan Piet Habel, der die Datenerhebung und -auswertung dieser Dissertation betreute und stets bereit war, die aufkommenden Fragen mit mir zu diskutieren.

Ein herzlicher Dank geht an meine Familie und meine Freunde für die bedingungslose Unterstützung während der Anfertigung und Fertigstellung der Dissertation.