

**Primär systemische Therapie des Mammakarzinoms:  
Untersuchungen zu Effektivität und Therapiemonitoring im Rahmen  
der HEDON-Studie (Herceptin® Docetaxel Neoadjuvant)**

**Carolin P. S. Schuri**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Marion B. Kiechle  
2. Prof. Dr. Angela Krackhardt

Die Dissertation wurde am 20.08.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.02.2020 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1 Einführung	6
1.2 Grundlagen der primär systemischen Therapie	7
1.3 Pathologische Komplettremission	8
1.3.1 Bedeutung	8
1.3.2 Definition	9
1.3.3 Vergleich von pCR-Raten auf Studienebene	11
1.4 Subtyp-spezifisches Therapieansprechen	12
1.5 Therapieregime der primär systemischen Chemotherapie	14
1.6 Therapiemonitoring	16
1.7 Argumentation für das Therapieregime der HEDON-Studie	18
1.7.1 Docetaxel Monotherapie – Studienarm B	18
1.7.2 Docetaxel und Trastuzumab	19
1.7.3 Zusammenfassung	20
1.8 Fragestellungen	21
<b>2 Patientinnen und Methoden</b>	<b>22</b>
2.1 Studiendesign	22
2.2 Weitere Untersuchungen innerhalb der HEDON-Studie	24
2.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien	25
2.4 Behandlungsplan	26
2.5 Diagnostik	27
2.5 Medikation	28
2.5.1 Docetaxel	28
2.5.2 Trastuzumab	29
2.5.3 Epirubicin	30
2.5.4 Cyclophosphamid	31
2.6 Untersuchung von Tumorausdehnung und Therapieansprechen	32
2.7 Gewebeuntersuchungen	33
2.8 Statistische Methoden	34
2.8.1 Definition der Endpunkte	34
2.8.2 Fallzahlkalkulation	35
2.8.3 Überprüfung der Studienendpunkte	36
<b>3 Auswertung</b>	<b>37</b>
3.1. Patientenkollektiv und klinische Tumorstadien	37
3.2 Durchführung	39

3.3 Pathologische Komplettremission – Primärer Endpunkt	40
3.4 Therapiemonitoring	44
3.5 Brusterhalt	46
3.6 Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben	47
3.6.1 Gesamtüberleben	47
3.6.2 Krankheitsfreies Überleben	48
3.7 Toxizität	49
<b>4 Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>52</b>
4.1 Pathologische Komplettremission	52
4.1.1 Pathologische Komplettremission in Studienarm B	53
4.1.2 Pathologische Komplettremission in Studienarm A	55
4.1.3 Zusammenfassung	56
4.2 Therapiemonitoring	57
4.2.1 Responder	57
4.2.2 Non-Responder	59
4.3 Brusterhalt	62
4.4 Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben	64
4.5 Toxizität	66
4.6 Stärken und Schwächen der HEDON-Studie	67
<b>5 Übersicht</b>	<b>69</b>
5.1 Ausblick	69
5.2 Zusammenfassung	71
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>86</b>
7.1 Abbildungsverzeichnis	86
7.2 Tabellenverzeichnis	87
<b>8 Anhang</b>	<b>88</b>
8.1 TNM - Klassifikation des Mammakarzinoms und Stadiengruppierung	88
8.2 UICC - Stadiengruppierung	89
8.3 HER2 neu - Status	89
8.4 ECOG - Status	89
<b>9 Danksagung</b>	<b>90</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AE	unerwünschtes Ereignis (adverse event)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.v.
BC	Mammakarzinom (breast cancer)
BET	Brusterhaltende Therapie
CA 15-3	Cancer Antigen 15-3
cCR	klinische Komplettremission (clinical complete remission)
CEA	Carcino-Embryonales Antigen
cNC	klinisch keine signifikante Veränderung (no change)
cPD	klinisch Progress (progressive disease)
cPR	klinisch partielle Remission (partial remission)
CR	Komplettremission
CRF	case report file
CTC	Common Toxicity Criteria
DCIS	duktales in situ Karzinom
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease free survival)
EC	Epirubicin und Cyclophosphamid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECHO	Echokardiogramm
EKG	Elektrokardiogramm
ER	Östrogenrezeptor
FDA	Food and Drug Administration
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz In Situ Hybridisierung
HEDON	<u>H</u> erceptin® <u>D</u> ocetaxel <u>N</u> oadjuvant
HER2	<u>h</u> uman <u>e</u> pidermal growth factor <u>r</u> eceptor 2
ICH	Internationale Konferenz zur Harmonisierung
iCR	sonographische Komplettremission
ICD	International Classification of Diseases
iNC	sonographisch keine signifikante Veränderung (no change)
iPR	sonographisch partielle Remission (partial remission)
iPD	sonographisch Progress (progressive disease)
i.v.	intravenös
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
MRI	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
NCI	National Cancer Institute
NYHA	New York Heart Association
OAS	Gesamtüberleben (overall survival)
pCR	pathologische Komplettremission
bpCR	ypT0/Tis ypNx (pCR in der Brust)
pCR	ypT0/Tis ypN0
p.o.	per os
PgR	Progesteronrezeptor
PR	partielle Remission
PST	primär systemische Therapie (syn. neoadjuvante Therapie)
q3w	3-wöchentlich
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (severe adverse event)

SOC	Klassifikation der SAE nach Organsystemen (system organ class)
TAC	Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid
TCH	Docetaxel, Cis-/Carboplatin und Herceptin®
TNBC	triple negatives Mammakarzinom
VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Selektive Erklärung von Stichwörtern:

accuracy	diagnostische Treffsicherheit
Docetaxel	Taxotere®
follow-up	Nachuntersuchung
nab-Paclitaxel	Nanopartikel Albumin gebundenes Paclitaxel ( <u>n</u> anoparticle <u>a</u> lbumin <u>b</u> ound)
neoadjuvante Therapie	primär systemische Therapie
no change	keine signifikante Veränderung
power	Trennschärfe
progressive disease	Progress, voranschreiten der Erkrankung
response	Ansprechen
response-guided therapy	nach der Ansprechrate ausgerichtete Therapie (syn. tailored therapy)
seriousness criteria	Einteilung der SAE´s nach ihrer Ernsthaftigkeit
solvent-based Paclitaxel	lösungsmittelbasiertes Paclitaxel
Trastuzumab	Herceptin®

# **1 Einleitung**

## **1.1 Einführung**

Dem Mammakarzinom kommt als häufigste maligne Erkrankung der Frau mit knapp 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland große Bedeutung zu (Robert Koch Institut, 2018). Um die Erkrankung zu behandeln wird ein individuelles Therapiekonzept bestehend aus Operation, Chemotherapie, zielgerichteter Therapie, Radiotherapie oder Antihormontherapie entworfen.

Bei präoperativer Applikation der Chemotherapie spricht man von einer primär systemischen Therapie (PST). Dieses Vorgehen dient unter anderem der in-vivo-Testung durch Messung des Tumoransprechens und erhebt damit wichtige Informationen bezüglich des individuellen Remissionsverhaltens unabhängig von Rezeptor-Ausprägungen, intrinsischen Subgruppen und Gen-Merkmalen. Simulationen unter in-vitro Bedingungen gelingt dies nur unzureichend (Forrest, A.P. et al. 1986).

Eine pathologische Komplettremission (pCR) liegt vor, wenn sich nach Abschluss der zytostatischen Therapie im Tumorbett keine vitalen malignen Zellen mehr befinden. Sie wird durch histopathologische Untersuchung am OP-Präparat nachgewiesen und ist bei Subtypen des Mammakarzinoms mit verbessertem Langzeitüberleben assoziiert (Cortazar, P. et al. 2014, Fisher, B. et al. 1998). In Studien mit primär systemischem Ansatz gelingt es durch Optimierung der pathologischen Komplettremissionsrate neue Medikamente und Therapiestrategien leichter zu überprüfen. Dabei ist es von zentraler Bedeutung, das Therapieansprechen unter primär systemischer Therapie zu überwachen und therapeutische Entscheidungen in Hinblick auf die Response zu treffen (response-guided therapy).

Grundlage dieser Arbeit ist die primär systemische Therapie im Rahmen der HEDON-Studie (Herceptin® Docetaxel Noadjuvant) mit Docetaxel gegenüber Docetaxel und Trastuzumab (Herceptin®) (Paepke, S. 2005 und 2015). Im Folgenden wird neben der prospektiven Untersuchung der Effektivität dieser Therapie das Therapiemonitoring unter primär systemischer Therapie mittels Palpation und Sonographie analysiert.

## **1.2 Grundlagen der primär systemischen Therapie**

Grundlegend für die Etablierung der primär systemischen Therapie ist der Nachweis, dass sie ebenso effektiv wie die adjuvante Therapie ist (Mauri, D. et al. 2005, Kaufmann, M. et al. 2006, Cortazar, P. et al. 2014). Zunächst kam die primär systemische Therapie nur bei inflammatorischen Mammakarzinomen und primär inoperablen Karzinomen zur Anwendung, da es über den Effekt der Tumorverkleinerung gelingt, Operabilität zu erzielen (Ueno, N.T. et al. 1997, AGO Leitlinie 2018). Hinsichtlich des Langzeitüberlebens sind die beiden Applikationsformen, adjuvant und primär systemisch, gleichwertig (Kaufmann, M. et al. 2006, Cortazar, P. et al. 2014, AGO Leitlinien 2018, AWMF Leitlinien 2018). Die primär systemische Therapie kann laut Leitlinien der AGO und AWMF immer dann erwogen werden, wenn auch eine adjuvante Chemotherapie aufgrund der Tumorbiologie und –ausdehnung erforderlich ist (AGO Leitlinien 2018, AWMF Leitlinien 2018).

Die primär systemische Therapie wird häufig im Rahmen von Studien verabreicht, jedoch kann die Applikation auch ohne Studienteilnahme erfolgen. Entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien wird sie dann, analog zur adjuvanten Chemotherapie über die Dauer von 18 Wochen verabreicht; ebenso wird ein Taxan- und Anthrazyklin- haltiges Regime empfohlen (AGO Leitlinien 2018, AWMF Leitlinien 2018). Bei frühem Therapieansprechen sollen die weiteren Zyklen, wie geplant, präoperativ verabreicht werden. Auf fehlendes Ansprechen kann mit einem Wechsel auf ein nicht-kreuzresistentes Regime reagiert werden; bei Progress wird empfohlen die zytostatische Therapie abzubrechen und den Tumor operativ zu entfernen (AGO Leitlinien 2018).

Da es möglich ist, den Resttumor innerhalb der neuen Tumorgrenzen zu exzidieren, profitieren die Patientinnen neben verbesserten kosmetischen Ergebnissen von einer etwa 10 % höheren Rate brusterhaltender Operationen nach abgeschlossener primär systemischer Therapie (Cortazar, P. et al. 2014, Fisher, B. et al. 1997 und 1998, Kuemmel, S. et al. 2014, AGO Leitlinien 2018, AWMF Leitlinien 2018). Notwendig ist dafür die prätherapeutische Clipmarkierung des Tumorbettes, um dieses auch nach Apoptose der Tumorzellen zuverlässig exzidieren und pathologisch untersuchen zu können (AGO Leitlinien 2018, AWMF Leitlinien 2018).

## **1.3 Pathologische Komplettremission**

### **1.3.1 Bedeutung**

Die pathologische Remissionsrate ist ein Maß für die Wirksamkeit der primär systemischen Therapie und beschreibt die Regression der Tumorzellen auf histopathologischer Ebene. Diese zeigt sich am histologischen Präparat durch Sklerose und Fibrose als Zeichen entzündlich-resorptiver Prozesse. Sind im Tumorbett keine vitalen malignen Zellen mehr zu finden, so spricht man von einer pathologischen Komplettremission (Sinn, H.P. et al. 1994).

Durch die systemische Verabreichung der Zytostatika ist ihre lokale Wirkung theoretisch auf die Peripherie und damit auf mögliche Mikrometastasen oder zirkulierende Tumorzellen übertragbar (Kuerer, H.M. et al. 1999). So erklärt sich auch das verbesserte Langzeitüberleben nach pathologischer Komplettremission. Die CTNeoBC Studie konnte dies als Metaanalyse, insbesondere für Subtypen des Mammakarzinoms, nachweisen (Cortazar, P. et al. 2014). Auch aktuelle Ergebnisse aus der GeparQuinto- und NeoALTO- Studie bestätigen die Korrelation von pCR und Langzeitüberleben (Huober, J.B. et al. 2017, Untch, M. et al. 2018).

Die histopathologische Komplettremission ist daher primärer Endpunkt zahlreicher Studien zur primär systemischen Therapie und erleichtert es, durch schnelleren Informationsgewinn, Therapiekonzepte zu überprüfen. Auch die Zulassung von Medikamenten und die Identifikation neuer Biomarker und Genprofile kann durch sie beschleunigt werden (Mamounas, E. et al. 2006).



### 1.3.2 Definition

Das Ziel von Studien mit primär systemischem Ansatz ist es, die pathologische Komplettremission (pCR) zu optimieren, da sie insbesondere bei aggressiven Typen des Mammakarzinoms ein Prädiktor für verbessertes Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben ist (Cortazar, P. et al. 2014).

Es existieren diverse Klassifikationen zur Einteilung der histopathologischen Ergebnisse. Um pCR-Raten miteinander vergleichen zu können ist jedoch das Vorliegen identischer Klassifikationen erforderlich. Im deutschsprachigen Raum wird mehrheitlich die Klassifikation nach Sinn verwendet. Diese wurde 1994 publiziert und beschreibt die regressiven Veränderungen mittels einer semiquantitativen Skala von 0-4 (Sinn, H.P. et al. 1994). Miller und Payne hingegen bestimmen in ihrer Klassifikation die residuale Tumorlast; weitere Klassifikationen kommen zur Anwendung und erschweren oder verhindern damit den Vergleich (Ogston, K.N. et al. 2003, Kaufmann, M. et al. 2006). In diesem Zusammenhang ist auch der Umgang mit in situ Komponenten oder mikroinvasiven Tumoren, sowie die Miteinbeziehung des Nodalstatus von Interesse.

Lymphknotenbefall ist ein unabhängiger prognostischer Faktor bezüglich des Langzeitüberlebens, dies gilt auch nach primär systemischer Therapie. Daher ist die pathologische Komplettremission vor allem bei Patienten ohne Nodalbefall mit verbessertem Langzeitüberleben assoziiert (Cortazar, P. et al. 2014, v. Minckwitz, G. et al. 2012a). In Analogie zum Remissionsscore 4b nach Sinn spiegelt ein Lymphknotenstatus von ypN0 unter Ausschluss von Gefäßinvasion dies am besten wieder (AGO Leitlinien 2018, AWMF Leitlinien 2018). Um das Therapiemonitoring zu evaluieren wurde in der HEDON-Studie aber auch die alleinige pCR in der Brust als bpCR (ypT0/Tis ypNx) ermittelt.

Der Nachweis über die Wirksamkeit einer systemischen Chemotherapie auf in situ Komponenten gelang in der GeparQuattro Studie. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Taxan- und Athrazyklin- basierte Therapie in Kombination mit Trastuzumab in 50 % der Fälle zu einer Reduktion oder kompletten Remission des DCIS führt (v. Minckwitz, G. et al. 2012b). Inwiefern dieser Effekt der zielgerichteten Therapie zuzuordnen ist, konnte bislang noch nicht geklärt werden. Jedoch wurde gezeigt, dass primär systemische Therapie auch gegenüber in situ Karzinomen wirksam sein kann.

Die Auswirkungen residueller intramammärer in situ Karzinome (DCIS) nach PST sind dennoch gering, wie in der CTNeoBC-Studie gezeigt werden konnte. Nach 5 Jahren wurde keine Veränderung bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesen und auch der Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben war gering (hazard ratio 0,44 vs. 0,48) (Cortazar, P. et al. 2014). Über eine entsprechend

längere Nachbeobachtungszeit von 20 Jahren gelang es in einer Kohortenstudie mit 108.196 Patientinnen nach Diagnose einer reinen DCIS-Erkrankung, eine Brustkrebs-spezifische Mortalität von 3,3 % zu belegen (Narod, S.A. et al. 2015). Bei Mikroinvasion hingegen stieg die Mortalität auf 6,9 % an und ist damit dem Risiko kleiner invasiver Karzinome (0,2-1,0 cm) ähnlicher, welches bei 6,8 % liegt (Sopik, V. et al. 2018).

Da Ereignisse bei residualem DCIS nach PST nur vereinzelt auftreten, können therapiespezifische Effekte hier nur schwer nachgewiesen werden. Ebenso muss berücksichtigt werden, dass die Testgrößen durch Ausschluss von DCIS so verändert werden, dass die Langzeitergebnisse der Patienten, welche keine pCR erreichen, verbessert werden (Mazouni, C. et al. 2007). Die Berücksichtigung von DCIS bei der Diagnose der pCR wird dennoch heterogen diskutiert (Cortazar, P. et al. 2014). In der HEDON Studie erfolgte der Nachweis einer pathologischen Komplettremission aber aus genannten Gründen unter Ausschluss von invasiven Tumorzellen, also ypT0/Tis (pCR) (AGO Leitlinien 2018, AWMF Leitlinien 2018, Cortazar, P. et al. 2015, Mazouni, C. et al. 2007).

### 1.3.3 Vergleich von pCR-Raten auf Studienebene

Trotz Zugrundelegung einer einheitlichen Klassifikation und Definition ist der Vergleich von pCR-Raten auf Studienebene nicht ohne weiteres möglich. Einerseits können mögliche Störfaktoren, wie der Einfluss einer post-neoadjuvanten Therapie oder Radiotherapie, die Langzeitergebnisse verändern (Parker, J.S. et al. 2009). Andererseits ist eine statistisch ausreichend große power, also Trennschärfe der Studienergebnisse erforderlich.

So konnte die Rolle der pCR als Surrogatmarker in der GeparSixto- Studie (nach Therapie mit Paclitaxel, nicht-pegyliertem Epirubicin und Bevacizumab für triple-negative Patientinnen oder Trastuzumab und Lapatinib bei HER2 positiven Patientinnen in Kombination mit und ohne Carboplatin) bestätigt werden (Untch, M. et al. 2017). Gleichsam wurde in der NOAH-Studie in einer weitgehend homogenen Population mit HER2 positiven Karzinomen und therapeutischer HER2-Blockade der Zusammenhang zwischen pCR und Langzeitüberleben manifest (Gianni, L. et al. 2012). Insbesondere Merkmale der Studienpopulation im Zusammenhang mit zielgerichteter Therapie und deren Einfluss auf die pCR-Rate wird an diesem Beispiel offensichtlich (Cortazar, P. et al. 2014).

In beiden Studien ergeben sich Hinweise darauf, dass pCR-Raten auch auf Studienebene miteinander verglichen werden können; dies ist jedoch Gegenstand weiterer Untersuchungen.

## **1.4 Subtyp-spezifisches Therapieansprechen**

Mammakarzinome weisen ein heterogenes Therapieansprechen auf; der Effekt primär systemischer Therapie ist bei aggressiven, hochproliferativen Tumoren besonders ausgeprägt. Zu diesen zählen insbesondere triple-negative, aber auch HER2 positive Karzinome ohne Hormonrezeptor Ausprägung. Weitere Faktoren, die sich positiv auf das primär systemische Therapieansprechen auswirken, sind: negativer Hormonrezeptor-Status oder Progesteronrezeptor Negativität bei gleichzeitig positivem Östrogenrezeptor, junges Alter, geringe Tumorgröße (T1/T2), negativer Nodalstatus sowie nicht lobuläre Histologie und frühe klinische Tumorresponse (AGO Leitlinien 2018, AWMF Leitlinien 2018).

Etwa 20-25 % der Mammakarzinome sind triple-negativ (TNBC); sie exprimieren also weder Hormonrezeptoren noch HER2 Rezeptoren, was die Optionen für die medikamentöse Therapie stark einschränkt. Zudem sind sie durch aggressives Verhalten mit hohem Rezidiv- und Mortalitätsrisiko gekennzeichnet (Liedtke, C. et al. 2008). Die Prognose des TNBC ist jedoch nach primär systemischer Therapie besser als nach adjuvanter Chemotherapie (Cortazar, P. et al. 2014). Insbesondere nach pathologischer Komplettremission ist das Langzeitüberleben bei TNBC ausgesprochen gut und mit dem anderer Mammakarzinome vergleichbar (Cortazar, P. et al. 2014, v. Minckwitz, G. et al. 2012a). Der Verlauf bei nicht Erreichen der pCR ist hingegen schlecht und mit einem hohen Rezidivrisiko, besonders innerhalb der ersten 3 Jahre nach der Diagnose, assoziiert (Liedtke, C. et al. 2008). Platinhaltige Substanzen verbessern das Therapieansprechen des TNBC unter Zunahme der Toxizität (v. Minckwitz, G. et al. 2014, AWMF Leitlinien 2018).

HER2 Überexpression findet sich in etwa 20-30 % der Fälle und ist ebenfalls durch aggressives Tumorverhalten charakterisiert (Rubin, I. et al. 2001). Häufig zeigen sich Resistenzen gegenüber Zytostatika und hohe Rezidiv- und Mortalitätsraten (Gusterson, B.A. et al. 1992). Besonders HER2 positive, Hormonrezeptor negative Karzinome profitieren von einem primär systemischen Therapieansatz, denn ihre Prognose verbessert sich nach Erreichen der pCR deutlich (Cortazar, P. et al. 2014, v. Minckwitz, G. et al. 2012a). Bei nicht Erreichen der pCR ist allerdings mit einem deutlich erhöhten Rezidivrisiko und verringertem Langzeitüberleben zu rechnen (Untch, M. et al. 2011a). HER2 positive, Hormonrezeptor positive Karzinome hingegen bieten durch HER2-Blockade und antihormonelle Therapie gute Behandlungsmöglichkeiten, was ihre Prognose verbessert. Ihr Nutzen von einer primär systemische Therapie ist als geringer einzustufen (Cortazar, P. et al. 2014).

Hormonrezeptor positive, niedrig-proliferative Karzinome haben grundsätzlich eine bessere Prognose und sprechen schlechter auf primär systemische Chemotherapie an. Sie erreichen seltener die pCR,

außerdem verbessert sich ihre Prognose auch nach pathologischer Komplettremission nur wenig (Cortazar, P. et al. 2014, v. Minckwitz, G. et al. 2012a). Eine Ausnahme bilden jedoch Hormonrezeptor positive Karzinome mit schlechtem Differenzierungsgrad. Diese sind als aggressiver einzustufen und mit einem schlechteren Verlauf assoziiert. Sie sprechen gut auf primär systemische Therapie an und nach pathologischer Komplettremission haben sie eine bessere Prognose (Cortazar, P. et al. 2014).

## **1.5 Therapieregime der primär systemischen Chemotherapie**

Die pCR-Raten ließen sich durch die Forschungsergebnisse der letzten Jahre für Subtypen des Mammakarzinoms deutlich anheben und liegen damit in Subgruppen teilweise über 50 %. Jedoch zeigt über die Hälfte der Patienten kein optimales Ansprechen. Diese Patienten profitieren nicht von einem mit der pCR assoziierten, verbesserten Langzeitüberleben. Unter dem Aspekt, pCR-Raten zu steigern, werden primär systemische Therapiestudien kontinuierlich initialisiert.

Durch die Studienergebnisse war es in der Vergangenheit wiederholt erforderlich, Therapieempfehlungen in den Leitlinien anzupassen. In der Fassung von 2006 wurde konstatiert, dass primär systemische Therapie und adjuvante Chemotherapie bezüglich ihrer Effektivität gleichzusetzen sind. Empfohlene Regime für die primär systemische Therapie sind in dieser Fassung:

- Doxorubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel
- Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid
- Doxorubicin und Paclitaxel gefolgt von Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil

Alternativ kommen in Frage:

- Paclitaxel weekly gefolgt von 5-Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid
- Epirubicin dosisdicht gefolgt von Paclitaxel

Die Anwendung von Trastuzumab wird primär systemisch, genauso wie adjuvant im Rahmen von Studien empfohlen [AGO Leitlinie 2006].

Wesentliche Therapieverbesserungen wurden unter anderem durch folgende Erfahrungen erzielt: Nachdem in einer Studie von Buzdar et al. der Kontrollarm aufgrund der klaren Überlegenheit der Therapie mit Trastuzumab geschlossen werden musste, erbrachten auch andere Studien, wie die TECHNO-Studie, den Nachweis, dass HER2 positive Patienten deutlich von der zielgerichteten Therapie profitieren (Buzdar, A.U. et al. 2005, Untch, M. et al. 2010, Untch, M. et al. 2007, Untch, M. et al. 2011a, Gianni, L. et al. 2010, Gianni, L. et al. 2014, v. Minckwitz, G. et al. 2011). Die NeoSphere Studie konnte darüber hinaus auch den Nutzen der dualen HER2-Blockade durch Trastuzumab und Pertuzumab verifizieren (Gianni, L. et al. 2012).

Gleichermaßen wurde die Therapie der triple-negativen Karzinome mit Hilfe der primär systemischen Therapie verbessert. Zum einen konnte die Therapie mit Platinsalzen etabliert werden (v. Minckwitz, G. et al. 2014a, v. Minckwitz, G. et al. 2015, v. Minckwitz, G. et al. 2014b, v. Minckwitz, G. et al. 2013a, Geyer, C.E. et al. 2017). Zum anderen führte die Anwendung von albumingebundenem nab-Paclitaxel beinahe zur Verdoppelung der pCR-Rate gegenüber der Therapie mit herkömmlichem Paclitaxel, wie in der GeparSepto Studie gezeigt wurde (Untch, M. et al. 2016).

Studien zu dosisdichten bzw. dosisintensivierten Regimen untersuchten, ob Effekte durch Verkürzung der Verabreichungsintervalle und Steigerung der kumulativen Dosis erzielt werden können. Als besonders wirksam zeigte sich das Regime Taxol weekly, welches im Vergleich zur 3-wöchentlichen Therapie zu einer deutlichen Verbesserung der pCR-Rate führt (Green, M.C. et al. 2005). Eine höhere Toxizität bei Zunahme der Effektivität ist unter intensivierter, dosis-dichter Therapie, beispielsweise mit Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid (IDD-ETC) oder Epirubicin, Paclitaxel und CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil) zu erwarten. Diese Therapie kann somit insbesondere im Hochrisikokollektiv empfohlen werden (Green, M.C. et al. 2005, Moebus, V. et al. 2010, Untch, M. et al. 2009).

Mit Hilfe weiterer Erkenntnisse über das subtyp-spezifische Tumoransprechen konnten die Leitlinien der AGO angepasst werden. Die aktuelle Version empfiehlt die primär systemische Therapie bei Hormonrezeptor-positiven, HER2 negativen Karzinomen nur noch im Hochrisikokollektiv. Dann sollte sie konventionell oder dosisdicht verabreicht werden und sowohl ein Anthrazyklin als auch ein Taxan enthalten. HER2 positive Tumore profitieren dagegen von einer Taxan- Anthrazyklin-haltigen, primär systemischen Therapie mit simultaner Gabe des Taxans und Trastuzumab. Bei hohem Rezidivrisiko ist eine duale HER2-Blockade zusätzlich mit Pertuzumab möglich. Triple-negative Karzinome werden primär systemisch ebenfalls mittels Taxan- Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie in einem dosisdichten Regime behandelt. Außerdem kann eine platinhaltige Chemotherapie verabreicht werden (AGO Leitlinien 2018).

## **1.6 Therapiemonitoring**

Für eine erfolgreiche primär systemische Therapie ist ein wirksames Therapiemonitoring Voraussetzung, welches der Erfolgskontrolle dient und die weitere Therapie beeinflussen kann. Die optimale Untersuchungsmethode sollte aus Sicht von Patientin und Arzt möglichst nicht-invasiv, kostengünstig und gut verfügbar sein, sowie eine hohe diagnostische Treffsicherheit aufweisen. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist im Gegensatz zu Palpation und Sonographie kostenintensiv und steht nur eingeschränkt zur Verfügung. Jedoch ist sie zur Erfassung des Remissionsverhaltens allen weiteren verfügbaren Verfahren methodisch überlegen.

Die Datenlage bezüglich der Vorhersage der pathologischen Komplettremission zeigt für die Palpation eine Sensitivität von bis zu 80 % und eine Spezifität von ca. 60 %, sowie für die Sonographie eine Sensitivität von 45-60 % bei einer Spezifität von etwa 90 % (v. Minckwitz, G. et al. 2005, Rauch, G.M. et al. 2018, Lee, M. et al. 2015). Schott, A.F. et al. (2005) und Shin, H.J. et al. (2011) konnten eine Accuracy für Palpation, Mammographie, Sonographie und MRT von 75 %, 89 %, 82 % und 89 % sowie von 67 %, 84 %, 81 % und 86 % nachweisen. Das MRT ist bezüglich seiner Sensitivität der klinischen Tastuntersuchung, Sonographie und Mammographie überlegen, jedoch weisen die Beobachtungen eine geringe Spezifität auf (Shin, H.J. et al. 2011, Marinovich, M.L. et al. 2015, Chagpar, A. et al. 2006). Dies führt mitunter zur Detektion falsch positiver Befunde und resultiert zugunsten der Sicherheit in radikaleren operativen Maßnahmen. In der Größenbestimmung der residualen Tumorlast liefert das MRT jedoch die genauesten Ergebnisse, was Bestätigung in einer Metaanalyse von Marinovich, M.L. et al fand (2015). Zusammenfassend bietet derzeit keine bildgebende Methode eine ausreichende diagnostische Sicherheit zur Vorhersage der pCR, so dass weitreichende therapeutische Entscheidungen auf deren Basis nicht getroffen werden können. Aktuelle Studien untersuchen deshalb, ob mittels Proben aus Vakuum-Aspirationsbiopsien die pathologische Komplettremission mit ausreichend hoher Sicherheit diagnostiziert werden kann (Heil, J. et al. 2018).

Die response-guided therapy (nach dem Tumoransprechen gerichtete Therapie) ist ein klinisches Instrument, welches auf das Erreichen der pCR abzielt. Therapeutische Schritte werden maßgeblich in Abhängigkeit von der Tumorresponse indiziert, welche mit Hilfe des Therapiemonitoring erfasst wird. Wesentliche Unterschiede für therapeutische Entscheidungen ergeben sich aus dem Zeitpunkt der Diagnostik sowie dem Erreichen oder Nicht-Erreichen der pathologischen Komplettremission. Im Gegensatz zur Prädiktion der pathologischen Komplettremission muss bezüglich der Therapieversager, neben der geeigneten Methode zur Diagnostik, der optimale Zeitpunkt für einen



Therapiewechsel berücksichtigt werden. Darüber hinaus sind alternative therapeutische Optionen Gegenstand von Untersuchungen.

Wenn möglich, sollten alle Therapieversager die Chance auf weitere primär systemische Therapie erhalten. Postoperativ ist eine in-vivo Kontrolle über das Ansprechen nicht mehr möglich und peripherer Progress bleibt zunächst unerkant. Auch eine post-neoadjuvante Systemtherapie unterliegt damit keiner direkten Erfolgskontrolle. Tumormarker können einen Progress der Erkrankung nur ungenau vorhersagen und die Bildgebung kann suspekte Läsionen meist erst ab der Größe von einem Zentimeter korrekt erfassen. Die primär systemische Therapie ist Voraussetzung für die response-guided therapy, da nur hier eine Überwachung des Therapieansprechens am Primarius möglich ist.

## **1.7 Argumentation für das Therapieregime der HEDON-Studie**

### **1.7.1 Docetaxel Monotherapie – Studienarm B**

Anthrazykline erzielen bei günstigem Nebenwirkungsprofil eine hohe Effektivität, wie unter anderem im NSABP B-15 Protokoll nachgewiesen wurde. Daher spielen sie seit Anfang der 90er Jahre eine große Rolle in adjuvanter und primär systemischer Therapie (Fisher, B. et al. 1990). Der ausgeprägte therapeutische Nutzen der Anthrazykline ist jedoch nur in Kombination mit anderen Zytostatika nachweisbar. Üblicherweise werden sie daher simultan mit Cyclophosphamid verabreicht. Mit dem Ziel der Therapieverbesserung werden kontinuierlich neue Kombinationspartner gesucht.

Geparduo- und NSABP B-27-Studie zeigten deutlich verbesserte Ansprechraten durch Kombination von Doxorubicin und Cyclophosphamid mit Docetaxel (v. Minckwitz, G. et al. 2005, Bear, H.D. et al. 2003). Auch die Aberdeen-Studie konnte dies in einem leicht abgeänderten Regime bestätigen (Smith, I.C. et al. 2002). Daher entwickelte sich die Gabe von Doxorubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel zu einem Standardregime der primär systemischen Therapie und entspricht der AGO Leitlinienempfehlung von 2006 (AGO Leitlinie 2006).

Docetaxel ist aber auch als Monotherapeutikum hoch aktiv; auf immunologischer Ebene wurde die Überlegenheit der Therapie mit Docetaxel gegenüber Paclitaxel unter 3-wöchentlicher Gabe beobachtet (Tsavaris, N. et al. 2002). In Studien am metastasierten Mammakarzinom konnte dies ebenfalls nachgewiesen werden (Bonnetterre, J. et al. 2002, Nabholz, J.M. et al. 1999). Im Vergleich zu Doxorubicin konnten mit Docetaxel bei günstigerem Nebenwirkungsprofil und gleichem Gesamtüberleben deutlich höhere Ansprechraten erzielt werden (Chan, S. et al. 1999). Auch mit Paclitaxel als Monotherapeutikum ließen sich im Vergleich mit einem FAC Schema (5-Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid) ähnliche Responseraten erzielen (Buzdar, A.U. et al. 1999). Taxane gelten daher als wirksamste Monotherapeutika beim metastasierten Mammakarzinom.

Entsprechend dem früheren Standard fiel die Wahl in Anlehnung an die NSABP B-27- und die Geparduo-Studie für die Untersuchungen in der HEDON-Studie auf Docetaxel.

### 1.7.2 Docetaxel und Trastuzumab

Trastuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen den HER2-Rezeptor richtet (Romond, E.H. et al. 2005). Es ist seit 1998 in den USA für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen. In einer Phase-III-Studie wurde nachgewiesen, dass Trastuzumab in Kombination mit Anthrazyklinen und Cyclophosphamid oder Paclitaxel die Responserate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung bei HER2 positiven, metastasierten Karzinomen ohne negativen Einfluss auf die Lebensqualität steigert (Slamon, D.J. et al. 2001). Darüber hinaus konnte die Wirksamkeit von Trastuzumab sowohl als Monotherapeutikum bei metastasiertem Mammakarzinom (Cobleigh, M.A. et al. 1999, Vogel, C.L. et al. 2002, Baselga, J. et al. 2005) als auch als Kombinationspartner bei frühem Mammakarzinom nachgewiesen werden (Romond, E.H. et al. 2005).

In-vitro Untersuchungen zeigen bei der Behandlung von Mammakarzinomzellen mit Docetaxel und Trastuzumab besonders hohe synergistische Effekte (Pegram, M. et al. 2004). Marty et al. konnten diesen Effekt auch in der Praxis bestätigen. In der first-line Therapie gelang es Ihnen unter geringer Zunahme der Toxizität deutlich höhere Ansprechraten für die Kombination von Docetaxel und Trastuzumab gegenüber der Docetaxel Monotherapie zu belegen (Extra, J.M. et al. 2003, Extra, J.M. et al. 2005, Marty, M. et al. 2005).

Eine primär systemische Studie mit Trastuzumab konnte eine Steigerung der pCR-Rate von 40 % (25 % vs. 65 %) nachweisen, weshalb der Kontrollarm einer Studie mit Paclitaxel, Epirubicin und Cyclophosphamid alleine oder mit Trastuzumab geschlossen werden musste. Zu berücksichtigen ist, dass diese Studie HER2 positive Patienten im Kontrollarm miteinschloss (Buzdar, A.U. et al. 2004).

### 1.7.3 Zusammenfassung

Im Regime der HEDON-Studie wurde die damalige Standardtherapie, also Doxorubicin mit Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel, aufgegriffen und in der Sequenz umgekehrt. Außerdem wurde die Operation zwischen den beiden Therapieabschnitten durchgeführt, so dass eine Hybrid-Studie entstand, in der prä- und postoperative Therapie jeweils ein eigenes Regime darstellt. Gemäß dem Prinzip das wirksamste Medikament zuerst zu verabreichen, wurde so die primär systemische Monotherapie mit Docetaxel untersucht. Der Effekt einer Kombinationschemotherapie wurde aber ebenfalls genutzt indem man Epirubicin und Cyclophosphamid post-neoadjuvant verabreichte.

Weiterer Untersuchungspunkt war die primär systemische Therapie HER2 positiver Karzinome mit Trastuzumab als Phase-IIb-Studie. Dies wurde durch Kombination von Docetaxel und Trastuzumab innerhalb eines separaten Studienarms realisiert. Besondere Bedeutung kommt hier dem Anthrazyklin-freien Regime zu, welches ein günstiges Nebenwirkungsprofil in Bezug auf die Kardiotoxizität aufweist. Dies gilt vor allem für Patientinnen mit entsprechender kardialer Disposition und HER2 positivem Mammakarzinom, die der Kardiotoxizität von Trastuzumab ausgesetzt werden.

Zu berücksichtigen ist, dass zum Zeitpunkt der Initialisierung der HEDON-Studie die Verabreichung von Zytostatika als primär systemische Therapie beim frühen Mammakarzinom ausschließlich im Rahmen von Studien erfolgte. Trastuzumab nahm damals – im Gegensatz zu heute – noch keinen festen Stellenwert in der Behandlung des frühen Mammakarzinoms ein. Zur Monotherapie mit Taxanen in der primär systemischen Therapie liegt auch bis heute nur wenig Literatur vor. Die Untersuchungen aus dem HEDON-Protokoll sind daher auch aus gegenwärtiger Sicht von aktuellem Interesse, denn ein großer Teil der Patientinnen erreicht noch immer keine pathologische Komplettremission und profitiert daher nicht von verbessertem Langzeitüberleben. Die HEDON-Studie liefert damit Informationen über die primär systemische Monotherapie in einem Anthrazyklin-freien Regime.

## **1.8 Fragestellungen**

In Anlehnung an die Studienendpunkte der HEDON-Studie werden in dieser Arbeit folgende Aspekte behandelt:

- Rate pathologischer Komplettremissionen nach primär systemischer Therapie in beiden Studienarmen entsprechend den primären Studienendpunkten der HEDON Studie:
  - pCR-Rate nach Therapie mit Docetaxel und Trastuzumab für HER2 positive Patientinnen in Studienarm A
  - pCR-Rate nach Monotherapie mit Docetaxel für HER2 negative Patientinnen in Studienarm B.
  
- Vorhersagekraft von klinischer Tastuntersuchung und Sonographie bezüglich der pathologischen Komplettremission sowie fehlendem Therapieansprechen
  
- Korrelation von pathologischer Komplettremission und der Rate brusterhaltender Operationen und Mastektomien
  
- Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben für Patientinnen mit pathologischer Komplettremission und fehlender pathologischer Komplettremission
  
- Evaluation der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

## **2 Patientinnen und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

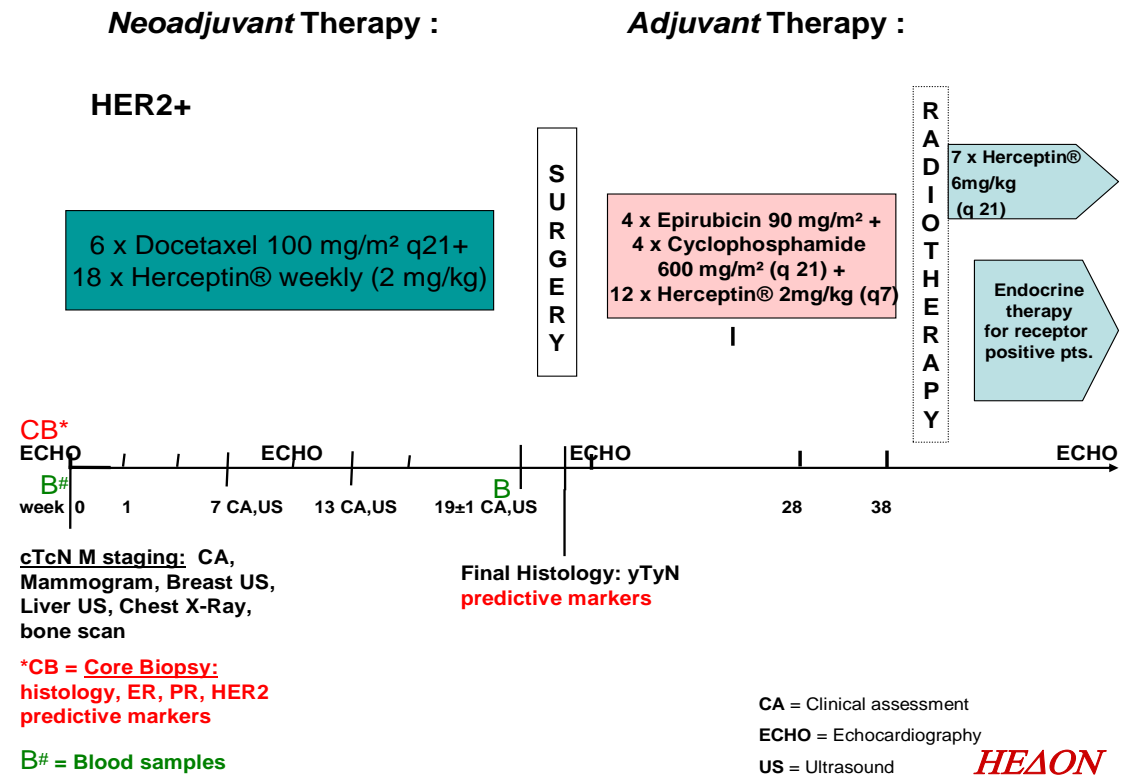
Die HEDON-Studie (Herceptin<sup>®</sup> Docetaxel Neoadjuvant) ist eine prospektive, multizentrische Phase-IIb-Studie, die das Therapieansprechen auf Docetaxel gegenüber Docetaxel und Trastuzumab evaluiert. Neben der Überprüfung der Wirksamkeit einer Therapie sind Dosisoptimierung und die Untersuchung kurzfristig auftretender Nebenwirkungen Ziele von Phase-IIb-Studien. Entsprechend der Studienmedikation erfolgte eine Schichtung gemäß HER2 Status in zwei Arme.

Untersucht wurden Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem bzw. HER2 positivem, primärem Mammakarzinom, deren Behandlung im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München und in kooperierenden Zentren erfolgte. Weiterhin wurden Fälle aus dem Mammazentrum Ost-Bayern in Deggendorf und den Universitätskliniken in Köln und Jena eingeschlossen. Eine Registrierung erfolgte im European Union Clinical Trials Register (EudraCT) unter 2005-000967-24 mit dem Protokoll Code HED-324-PAE-0090-I (Paepke, S. 2005, S. 1-10).

In Studiengruppe A erfolgte der Einschluss von 33 Patientinnen mit HER2 positiven Karzinomen, in Studiengruppe B von 61 Patientinnen mit HER2 negativen Karzinomen (Paepke, S. 2015, S. 44 - 45). Alle Patientinnen wurden mit Docetaxel therapiert, in Studienarm A erfolgte von Beginn der primär systemischen Therapie an, über den Zeitraum von einem Jahr zusätzlich die wöchentliche Gabe von Trastuzumab. Als post-neoadjuvante Chemotherapie wurden den Patientinnen 4 Zyklen Epirubicin und Cyclophosphamid verabreicht (Paepke, S. 2005, S. 10).

Der Behandlungsplan beinhaltete folgende Stufen: primär systemische Therapie (Woche 1 bis 19), Operation (Woche 19) und post-neoadjuvante Chemotherapie (Woche 21 bis 30). Eine Strahlentherapie wurde für alle Patientinnen nach brusterhaltender Therapie, Befall der Lymphabflusswege mit mehr als 3 Lymphknoten oder einer Tumorgröße von über 4 cm indiziert. Außerdem erfolgte die leitliniengerechte endokrine Therapie für Hormonrezeptor positive Patientinnen und die Fortsetzung der Behandlung mit Trastuzumab in Studienarm A für insgesamt ein Jahr. Die Studie endete nach Ablauf einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit (Paepke, S. 2005, S. 21).

**Gruppe A**



**Gruppe B**

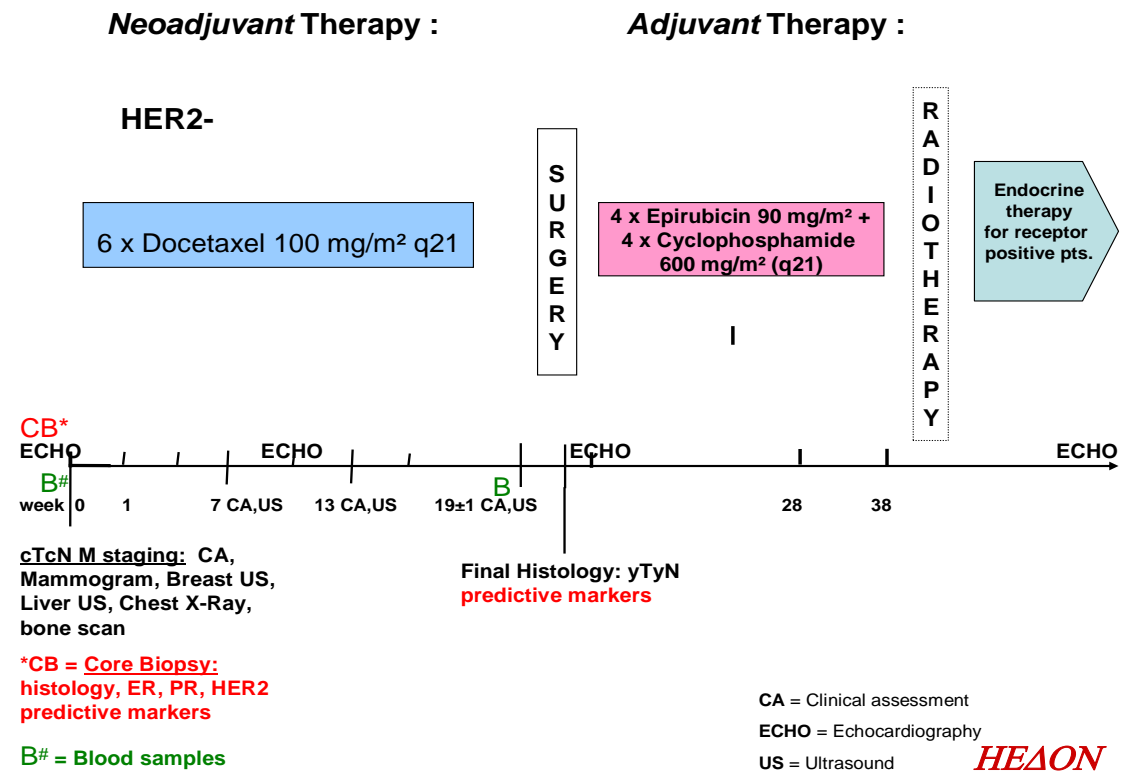


Abb. 1: Ablauf des HEDON-Studienprotokolls (Paepke, S. 2015, S. 24 - 25)

## **2.2 Weitere Untersuchungen innerhalb der HEDON-Studie**

Innerhalb des TransHEDON-Protokolls wurden prädiktive Marker auf molekularbiologischer Ebene untersucht. Sie beinhalten die Analyse von DNA-Methylierungen in Blutproben und Tumorgewebe, RNA-Microarrays des Tumorgewebes und Erfassung von zirkulierenden Tumorzellen. Da diese mit dem Therapieansprechen und dem Krankheitsverlauf korrelieren können, soll es durch prospektive Messung der Marker möglich sein, neue prognostisch relevante Muster zu entdecken. Mit deren Hilfe sollen in Zukunft individualisierte, klinische Therapieansätze entwickelt werden, die zu einer Verbesserung der Behandlung führen (Harbeck, N. 2005).

Weiterhin wurde zur Erfassung der Patientendaten der Einsatz einer integrierten elektronischen Studienplattform evaluiert. Mit Hilfe der Plattform gelingt es, klinische Daten oder Laborparameter aus dem Krankenhausinformationssystem, nach ihrer Bestätigung automatisch in das elektronische CRF (case report file) zu übertragen (Schwarz-Boeger, U. et al. 2009). Da sich diese Methode der Datenerfassung zu Beginn der Studie in der Erprobung befand, erfolgte die Dokumentation zunächst auch in Form von nicht-elektronischen Case Report Files.



### **2.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterium für die Aufnahme in das HEDON-Protokoll war ein stanziobiologisch gesichertes, primäres Mammakarzinom mit klinischer oder in der Bildgebung (Mammographie, MRT oder Sonographie) nachweisbarer Tumorausdehnung von  $\geq 2$  cm. Für inflammatorische Karzinome war ihre zweidimensionale Darstellbarkeit Voraussetzung. Multifokale Karzinome konnten innerhalb eines Quadranten oder mit weniger als 4 cm Abstand zueinander eingeschlossen werden. Die Studienaufnahme erfolgte nach Ausschluss von Fernmetastasen und unabhängig vom Lymphknotenstatus.

Patientinnen im Alter zwischen mindestens 18 Jahren und maximal 65 Jahren mit einer für die zytotoxische Therapie angemessenen Organfunktion, einschließlich einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von 55 % (LVEF) oder mehr, sowie mindestens ECOG 2 Leistungsstand konnten nach schriftlicher Einverständniserklärung an der Studie teilnehmen. Für nicht sicher postmenopausale Patientinnen war nach Ausschluss einer Schwangerschaft die Verwendung angemessener Methoden zur Kontrazeption Bedingung.

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss aus der Studie: motorische oder sensorische Neuropathie (Schweregrad  $\geq 2$  nach NCI Kriterien), vorausgegangene zytostatische Therapie, kardiale Erkrankungen (Herzinsuffizienz NYHA II-IV, Angina pectoris, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate, schlecht eingestellter Hypertonus, klinisch signifikante Herzklappenerkrankung, unkontrollierte Arrhythmien), Ruhedyspnoe oder Bedarf einer Sauerstofftherapie, schwere Infektionen, schlecht eingestellter Diabetes mellitus oder eine bekannte Überempfindlichkeit gegen die verabreichten Präparate oder deren Kombination sowie durch Laborparameter nachgewiesene unzureichende Knochenmarks-, Leber- oder Nierenfunktion.

Ein Abbruch der Studie war jederzeit möglich, insbesondere bei unzumutbarer Toxizität, starken Nebenwirkungen, Schwangerschaft, fehlender Compliance, auf Wunsch der Patientin sowie unter der Annahme, dass die Fortführung der Studie nicht zum Wohl der Patientin sei (Paepke, S. 2005, S. 19 – 20).

## **2.4 Behandlungsplan**

Nach Studieneinschluss erhielten alle Patientinnen 6 Zyklen Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> in 3-wöchentlichem Abstand. In Studienarm A, also bei HER2 positiven Karzinomen, erfolgte zusätzlich die Therapie mit Trastuzumab 2 mg/kg wöchentlich nach einer Ladedosis mit 4 mg/kg; die Gabe von Trastuzumab erfolgte über die Dauer eines Jahres. Nach Verabreichung von 6 Zyklen primär systemischer Therapie wurde die Operation durchgeführt. Postoperativ erhielten die Patientinnen 4 weitere Zyklen Chemotherapie in Form von Epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> und Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen (Paepke, S. 2015, S. 12).

Als Prämedikation und zur Supportivtherapie wurden Dexamethason, G-CSF und NeoRecormon® (Epoetin beta) eingesetzt. Eine Anämie wurde bei Hb-Werten unter 11 g/dl mit einer Dosis von 30.000 IU NeoRecormon pro Woche therapiert. Zur begleitenden Medikation konnten Antiemetika, Antihistaminika oder Antibiotika verabreicht werden; ausgeschlossen wurde die Therapie mit anderen Zytostatika oder Studienmedikationen. Die Einnahme von Sexualhormonen und Corticosteroiden, mit Ausnahme der Prämedikation, wurde nicht gestattet. Eine Therapie mit Bisphosphonaten war ausschließlich im Nachbeobachtungszeitraum zulässig (Paepke, S. 2015, S. 53).

Dosisanpassungen und Zyklus Verschiebungen erfolgten in Abhängigkeit von auftretenden Toxizitäten und unerwünschten Ereignissen (Paepke, S. 2005, S. 49 – 50).

## **2.5 Diagnostik**

Vor Einschluss in die Studie wurde eine ausführliche Anamneseerhebung mit körperlicher Untersuchung und Bestimmung von Laborparametern durchgeführt. EKG und Echokardiographie mit Ermittlung der LVEF erfolgten zur Überprüfung der kardialen Leistung.

Die Diagnose und klinische Klassifikation der Tumorerkrankung erfolgten durch Mammographie, Palpation, Sonographie und Stanzbiopsie (Bestimmung von Grading, HER2 neu Status und Hormonrezeptorstatus) sowie gegebenenfalls durch Magnetresonanztomographie (MRT). Fernmetastasen wurden durch Röntgenthorax, Leberultraschall und Skelettszintigraphie ausgeschlossen. Laborchemisch wurden die Tumormarker CA 15-3 und CEA bestimmt.

Jeweils im Abstand von 3 Wochen sowie präoperativ wurde die klinische Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung mit Bestimmung von Laborparametern durchgeführt. Die Toxizität der Therapie wurde nach NCI-Kriterien erhoben. In Studienarm A fand außerdem wöchentlich die Überprüfung der Vitalzeichen und Dokumentation der Toxizität statt. Studienteilnehmer des Studienarm A unterzogen sich zusätzlich in der 10. Woche einer Echokardiographie.

Alle 6 Wochen fand ein klinisches Assessment mit Ultraschalluntersuchung zur Einschätzung der klinischen Tumorresponse statt. Eine weitere Mammographie wurde präoperativ durchgeführt.

Während des adjuvanten Abschnitts der Studie erfolgten Anamnese und klinische Untersuchung mit Erhebung der Toxizitäten und Laborentnahmen in 3-wöchigem Abstand. Eine Echokardiographie wurde zu Beginn der adjuvanten Therapie sowie nach deren Abschluss durchgeführt. Follow-up Untersuchungen mit Anamnese, Dokumentation von Vitalzeichen und Toxizitäten, Echokardiographie (nach 12 Monaten) und Mammographie (im Abstand von 6 bzw. 12 Monaten) fanden bis zum Abschluss der Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren statt (Paepke, S. 2005, S. 57 - 61).

## **2.5 Medikation**

### **2.5.1 Docetaxel**

Docetaxel (Taxotere®) gehört zur Gruppe der Taxane, welche zu den Mikrotubuli-Inhibitoren und damit zu den Mitosehemmern gezählt werden. Es handelt sich um eine halbsynthetische Substanz, deren Präkursor zur Herstellung in Pilzkulturen aus der Europäischen Eibe (*Taxus baccata*) gewonnen wird. Die zytotoxische Wirkung wird durch Bindung an Tubulin und Förderung der Bildung von GDP- und GTP-Tubulin vermittelt. Durch spezifische Wirkung in der G<sub>2</sub>-/M-Phase des Zellzyklus entstehen stabile Mikrotubuli, deren Depolimerisation verhindert wird. Dies hemmt die Zellteilung und führt zum Zelltod. Außerdem sensibilisiert Docetaxel die Tumorzellen gegenüber radioaktiver Strahlung (Paepke, S. 2005, S. 27 - 31, Aktories, et al. 2005).

Seit 1995 ist Taxotere® für die Behandlung von Brustkrebs zugelassen. Es wird parenteral verabreicht, eine enterale Resorption erfolgt nicht. In geringen Mengen kann es die Blut-Hirn-Schranke überqueren. Seine Plasmaproteinbindung liegt bei 95 %. Docetaxel wird über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert. Es fallen keine aktiven Metabolite an. Aufgrund ungleicher Aktivität des Cytochrom P450 3A4 kann die Pharmakokinetik große individuelle Unterschiede aufweisen. Seine Ausscheidung erfolgt vor allem biliär und in geringen Mengen auch renal.

Patientinnen, die mit Docetaxel behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Nebenwirkungen bei eingeschränkter Leberleistung. Durch die verminderte Clearance erfolgt eine gesteigerte systemische Exposition gegenüber Docetaxel. Nebenwirkungen sind in Bezug auf die blutbildenden Zellen zu erwarten. Diese manifestieren sich als Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Außerdem können insbesondere febrile Neutropenie, Polyneuropathie, Hand-Fuß-Syndrom, Nagelveränderungen, Geschmacksveränderungen, Stomatitis, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Alopezie, Muskelschmerzen, Infektionen, Wassereinlagerungen, Dyspnoe, Fatigue-Syndrom, Schmerzen und allergische Reaktionen im Zusammenhang mit der Gabe von Docetaxel auftreten (Paepke, S. 2005, S. 27 - 31).

### 2.5.2 Trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin®) ist ein rekombinanter, monoklonaler, humanisierter Antikörper, der gegen HER2-Rezeptoren (human epidermal growth factor receptor 2) auf der Zelloberfläche von Mammakarzinomzellen gerichtet ist. Das Onkoprotein HER2 trägt auf seiner intrazellulären Domäne eine Tyrosinkinase über die Zellwachstum, Differenzierung und Überleben beeinflusst werden. In 20-30 % der Mammakarzinome wird HER2 überexprimiert; dies ist meist das Ergebnis einer Genamplifikation, welche mit einer schlechten klinischen Prognose verbunden ist (Rubin, I. et al. 2001).

Als Derivat des humanen Immunglobulin G (IgG) bindet Trastuzumab an den HER2-Rezeptor und induziert dessen Down-Regulation. Durch Aktivierung von Immunzellen kommt es zur antikörper-abhängigen, zellvermittelten Immunantwort. Außerdem hemmt es den Zellzyklus in der S-Phase und sorgt für eine verminderte Ausschüttung von VEGF (vascular endothelial growth factor), das für die Angiogenese essentiell ist (Paepke, S. 2005, S. 32 - 35, Rubin, I. et al. 2001).

Die Pharmakokinetik weist kaum individuelle Unterschiede auf. Vielmehr ist die Verfügbarkeit von Trastuzumab abhängig von der Menge an zirkulierenden HER2-Antigenen. Es verteilt sich innerhalb normaler Zellen, Tumorzellen und im Serum. Informationen über Plasmaproteinbindung oder Überschreiten der Blut-Hirn-Schranke liegen nicht vor. Der Abbau findet durch irreversible Rezeptorbindung statt. Daher entstehen weder aktive noch inaktive Metaboliten. Seine durchschnittliche Halbwertszeit beträgt 5,8 Tage bei einer Ladedosis von 4 mg/kg und wöchentlicher Gabe von 2 mg/kg.

Trastuzumab wurde 1998 in den USA und 2000 in der Europäischen Union für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zugelassen. Seit 2006 ist es zur adjuvanten Behandlung HER2 positiver Mammakarzinome zugelassen. Trastuzumab kann kardiale Nebenwirkungen hervorrufen und zu Herzinsuffizienz führen. Außerdem werden unter anderem Schmerzen, Infektionen und Fieber oder Schüttelfrost sowie kutane Irritationen in seinem Nebenwirkungsprofil beschrieben (Paepke, S. 2005, S. 32 - 35).

### 2.5.3 Epirubicin

Epirubicin ist ein Hydrochlorid und zählt zur Stoffgruppe der Anthrazykline. Seine zytotoxische Wirkung beruht auf Schädigung der DNA durch Interkalierung zwischen den Basenpaaren und somit einer Hemmung von Replikation und Transkription. Seine Wirkung ist unabhängig vom Zellzyklus (Minotti, G. et al. 2004).

Eine orale Resorption erfolgt nicht. Nach intravenöser Applikation verteilt sich Epirubicin rasch im Gewebe. Seine höchsten Konzentrationen können in Leber, Milz, Nieren und im Dünndarm nachgewiesen werden. Informationen zur Überschreitung der Blut-Hirn-Schranke liegen nicht vor. Epirubicin wird ausgedehnt in der Leber, aber auch anderen Geweben sowie in Erythrozyten, metabolisiert. Neben inaktiven Metaboliten fällt Epirubicinol als aktiver Metabolit an. Die Ausscheidung erfolgt primär hepatobiliär, aber auch renal.

Bezüglich der Nebenwirkungen ist besonders seine kardiotoxische Wirkung hervorzuheben. Diese ist typisch für die Anthrazykline und kumuliert innerhalb der Medikamentenklasse unabhängig vom eingesetzten Wirkstoff (Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin). Die genaue Überwachung der kardialen Leistung unter Therapie ist erforderlich, da dekompenzierte Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie die Folgen der kardiotoxischen Wirkung sein können. Es besteht eine Kontraindikation für Patientinnen mit schwerer kardiovaskulärer Vorerkrankung. Ebenso kontraindiziert ist Epirubicin bei Patientinnen mit Hyperbilirubinämie. Zu den weiteren Nebenwirkungen zählen: Alopezie, Übelkeit und Erbrechen, Stomatitis, Diarrhoe, Myelosuppression sowie allergische Reaktionen. Aufgrund seiner gewebeschädigenden Eigenschaften besteht besondere Gefahr bei Paravasaten (Paepke, S. 2005, S. 36 - 38).

### 2.5.4 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid zählt zu den Alkylantien und wird als Prodrug verabreicht. Durch enzymatische Veränderungen, unter Einfluss der Cytochrom P450 Enzyme in der Leber, entsteht sein aktiver alkylierender Metabolit, Phosphoramidmustard. Aufgrund der individuellen Aktivität des Cytochrom P450 Metabolismus unterliegt seine Verfügbarkeit großen Unterschieden. Die Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf der Bildung von Vernetzungsverbindungen der DNA-Stränge und Strangbrüchen, wodurch die Zellteilung verhindert wird.

Cyclophosphamid kann oral oder intravenös verabreicht werden; seine Bioverfügbarkeit beträgt 75 - 100 %. Es kann in den meisten Geweben nachgewiesen werden und auch die Passage der Blut-Hirn-Schranke ist möglich. Die Ausscheidung von Cyclophosphamid und seinen Metaboliten erfolgt renal.

Zu seinen Nebenwirkungen zählen unter anderem: Myelosuppression, Übelkeit und Erbrechen, Alopezie, hämorrhagische Zystitis, kardiale Dysfunktion sowie das Risiko an einer sekundären Leukämie oder einem Blasenkarzinom zu erkranken. Weiterhin können Amenorrhoe und Ovarsuppression als Begleiterscheinungen auftreten, wobei die gonadale Dysfunktion in der Regel reversibel ist; die reproduktive Kapazität bleibt jedoch unsicher. Selten kann es zu einer interstitiellen Pneumonie kommen (Paepke, S. 2005, S. 38 - 48).

## **2.6 Untersuchung von Tumorausdehnung und Therapieansprechen**

Die palpatorische und sonographische Überwachung der Tumorausdehnung erfolgte bei Eintritt in die Studie und im Verlauf alle 6 Wochen sowie präoperativ. Dabei wurde die klinische Remission nach Kriterien der WHO-2D klassifiziert. Bei multifokalen oder multizentrischen Mammakarzinomen wurde die größte Läsion beurteilt (Paepke, S. 2005, S. 19). Die sonographischen Befunde wurden mittels 7,5 - 13 MHz Linearsonde durch erfahrene Untersucher erhoben.

Gemäß WHO-2D Kriterien erfolgten zur Remissionsbeurteilung zweidimensionale Messungen mit Bestimmung des größten Durchmessers sowie des zweitgrößten, lotrechten Durchmessers und dem Produkt aus beiden. Die klinische Komplettremission (cCR) bzw. sonographische Komplettremission (iCR) wird gemäß WHO-Kriterien als das Fehlen von Anzeichen für einen residualen Tumor in der Brust definiert. Eine Reduktion der Tumorausdehnung um mindestens 50 % wird als partielle Remission (cPR oder iPR) klassifiziert. Weiterhin ist die klinisch nicht signifikante Größenveränderung (no-change, cNC und iNC) durch eine Tumorregression um weniger als 50 % oder Vergrößerung um weniger als 25 % charakterisiert. Eine Progression liegt bei Größenzunahme von mindestens 25 % oder Auftreten neuer Herde nach mindestens 2 Zyklen Chemotherapie vor (Miller, A.B. et al. 1981).

Die Beurteilung von Axilla und Mamma erfolgten getrennt voneinander, so dass die klinische Remissionsrate mit der bpCR-Rate (pathologische Komplettremission in der Brust) verglichen werden konnte. Das Vorhandensein von DCIS ist, wie auch außerhalb der primär systemischen Therapie, palpatorisch und sonographisch nur eingeschränkt nachweisbar (Peintinger, F. et al. 2006, Gruber, I. et al. 2013) und wurde beim Vergleich von klinischer Remissionsrate und bpCR-Rate daher nicht berücksichtigt.

In der HEDON-Studie wurde die Korrelation von klinischer und sonographischer Komplettremission nach dem letzten Zyklus primär systemischer Therapie mit der pathologischen Komplettremission als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Aufgrund der prospektiven Datenerhebung war es im Nachgang weiterhin möglich, die Identifikation von Therapieversagern zu untersuchen. Das Studienkollektiv wurde zu diesem Zweck in zwei Gruppen eingeteilt. Responder wurden definiert als Patientinnen, die nach Ablauf der primär systemischen Therapie eine Komplettremission erreicht hatten. Non-Responder waren Patientinnen, deren Karzinome, in Analogie zur GeparTrio-Studie, palpatorisch oder sonographisch ohne signifikante Größenveränderung oder als Progress befundet wurden (v. Minckwitz, G. et al. 2006). Es folgte der Vergleich von Respondern und Non-Respondern bezüglich eines Erreichens der pathologischen Komplettremission.



## **2.7 Gewebeuntersuchungen**

Alle Mammakarzinome wurden durch stanziobiopsische Sicherung und Auswertung in der Pathologie des jeweiligen Studienzentrums diagnostiziert. Zusätzliche Stanzzyylinder wurden nach der Entnahme eingefroren und postoperativ zusammen mit Mamma- und Axillagewebe, das zur Befundung nicht mehr benötigt wurde, in der Technischen Universität München aufbewahrt.

Neben der histologischen Zuordnung, Beschreibung der Resektionsränder, Diagnostik von Gefäßinvasion und Ausdehnung eines residualen Tumors oder duktaler in situ Karzinome, erfolgte die Einteilung in TNM-Klassifikation, UICC-Klassifikation, Grading nach WHO Kriterien und die Bestimmung der Hormonrezeptoren sowie des HER2 Status. Der HER2 Status wurde mittels Immunhistochemie untersucht und bei unsicherem Ergebnis durch zusätzliche Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH).

Darüber hinaus wurde die pathologische Remission nach Sinn H. P. et al. (1994) in einer Skala von 0 - 4 bewertet (Paepke, S. 2005, S. 65, Appendix 5). Score 4a und 4b nach Sinn wurden unter Zuhilfenahme der TNM-Klassifikation als pathologische Komplettremission gemäß der Stadien ypT0/Tis ypN0 als pCR und ypT0/Tis ypNx als bpCR (pathologische Komplettremission in der Brust) bezeichnet. DCIS-Residuen verändern Langzeitergebnisse allenfalls geringfügig und führen bei Nichtberücksichtigung als pCR zur Verbesserung des Kollektivs mit invasiven Tumorresten oder Lymphknotenbefall. Aus diesem Grund wurden sie, trotz heterogener Diskussion dieses Aspektes, in der Definition der pCR berücksichtigt (Mazouni, C. et al. 2007).

<b>Score</b>	<b>Definition</b>
0	Kein Effekt
1	Ver mehrt Tumorsklerose mit herdförmiger resorptiver Entzündung und/oder deutliche zytopathische Effekte
2	Weitgehende Tumorsklerose mit nur fokal nachzuweisendem, evtl. auch multifokalem, minimalinvasivem Resttumor ( $\leq 0,5$ cm), häufig ausgedehnte intraduktale Tumorausbreitung
3	Kein invasiver Resttumor
4a	Kein Resttumor in der Brust, aber Residuen in den Lymphknoten
4b	Kein Resttumor in Brust und Axilla

Tabelle 1: Klassifikation der pathologischen Remission nach Sinn (Sinn, H.P. et al. 1994)

## **2.8 Statistische Methoden**

Die Statistische Analyse der HEDON-Studie wurde nach den Vorgaben der Konsens-Guideline E9 (Statistische Prinzipien für klinische Studien) der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung (ICH) vorgenommen (Paepke, S. 2015, S. 43).

### **2.8.1 Definition der Endpunkte**

In der HEDON-Studie wurde die primär systemische Therapie mit Docetaxel bzw. mit Docetaxel und Trastuzumab bezüglich ihrer Effektivität und Nebenwirkungen untersucht. Aufgrund der Assoziation von pathologischer Komplettremission mit verbessertem Langzeitüberleben wurden die primären Studienendpunkte definiert (v. Minckwitz, G. et al. 2011, Cortazar, P. et al. 2014). Eine Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte nicht, da die Verteilung in Studienarm A und B durch den HER2-Rezeptorstatus definiert ist (Paepke, S. 2015, S. 45).

Primärer Endpunkt in Studienarm A ist die pathologische Komplettremission nach primär systemischer Therapie mit Docetaxel und Trastuzumab, in Studienarm B die pathologische Komplettremission nach primär systemischer Therapie mit Docetaxel als Monotherapie. Zweiter primärer Studienendpunkt sind Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (AE) sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE).

Sekundärer Endpunkt der HEDON-Studie ist die Korrelation von klinischem und sonographischem Ansprechen mit der pathologischen Komplettremission. Aufgrund der prospektiven Datenerhebung war es möglich auch das Erkennen von Non-Respondern zu untersuchen. Es wurde die Rate brusterhaltender Operationen und Mastektomien im Vergleich zur pCR-Rate ermittelt. Weiterhin wurde das krankheitsfreie- und Gesamtüberleben nach 2,5 und 5 Jahren bei Patientinnen nach Erreichen bzw. nicht Erreichen der pCR und bpCR als sekundäre Endpunkte definiert. Das Studienprotokoll enthält darüber hinaus noch weitere sekundäre Endpunkte, welche jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit sind (Paepke, S. 2015, S. 43 - 44).

### 2.8.2 Fallzahlkalkulation

Für die Kalkulation der Fallzahlen auf Basis der pathologischen Komplettremission als primärem Endpunkt wurden ein Signifikanzniveau von 5 % und eine Erfolgsrate (power) von mehr als 80 % vorausgesetzt. Für die beiden Studienarme wurden dabei folgende Hypothesen formuliert:

	Arm A	Arm B
angenommene tatsächliche pCR	30 %	20 %
Nullhypothese (H0)	12 %	8 %
Alpha	0.05	0.05
Beta	0,2	0,2

Tabelle 2: Grundlagen zur Fallzahlkalkulation (Paepke, S. 2005, S. 44 - 45)

Die Fallzahlenberechnung erfolgte mittels Bootstrap-Verfahren anhand der Entnahme von 100.000 zufälligen Proben aus einem Kollektiv, welches die angenommene tatsächliche pCR (30 % Studienarm A, 20 % Studienarm B) aufweist. Für jede dieser Proben wurde das zweiseitige Konfidenzintervall von 95 % durch mindestens 10.000 Wiederholungen berechnet. Durch Vergleich mit den Intervallen, die man unter Bedingungen der Normalverteilung mittels Binomialverteilung erhalten würde, wurde dies überprüft. Die niedrigste Fallzahl, für die das Kriterium  $\beta=0,2$  unter diesen Voraussetzungen zutrifft, definiert die erforderliche Fallzahl, was bedeutet dass die Nullhypothese in 80 % der Fälle verworfen wird.

Dieses Verfahren ergibt, dass 33 HER2 positive Patientinnen in Arm A und 61 HER2 negative Patientinnen in Arm B eingeschlossen werden müssen, um die Nullhypothese des primären Endpunktes pCR mit mindestens 80%iger Wahrscheinlichkeit zutreffend zurückzuweisen (Paepke, S. 2015, S. 44 - 45).

### 2.8.3 Überprüfung der Studienendpunkte

Die Effektivität der Therapie wurde mit Hilfe der pathologischen Komplettremission ermittelt. Die Fallzahlenberechnung erfolgte hierfür in jedem Arm unter Zugrundelegung zweiseitiger Konfidenzintervalle von 95 % in einer Bootstrap-Analyse. Bei Erreichen des primären Endpunktes (pCR) wurde der Vergleich mit der Nullhypothese geführt.

Die Überprüfung der sekundären Endpunkte, Korrelation von Palpation und Sonographie mit dem pathologischen Ergebnis sowie Korrelation der Mastektomieerate mit dem nicht Erreichen der pathologischen Komplettremission, erfolgte durch p-Wert Bestimmung nach Fisher's Exakt Test. Konfidenzintervalle hierfür wurden nach Pearson-Clopper berechnet.

Um das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben zu bestimmen wurden zwei follow-up Analysen 2,5 und 5 Jahre nach Abschluss der Rekrutierung durchgeführt. Gemäß dem Erreichen und nicht Erreichen der pCR erfolgte bei der weiteren Auswertung der Überlebensdaten die Einteilung der Patientinnen in zwei Gruppen. Mittels Log-Rank-Test wurden die beiden Gruppen miteinander verglichen. Kaplan-Meier-Kurven wurden zur Abbildung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens erstellt.

Unerwünschte Ereignisse (AE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) wurden nach Schweregrad und Dauer erhoben; ihre Klassifikation und Einteilung erfolgte nach NCI-CTC Kriterien (Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute). Gemäß CTC Kriterien sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch Toxizitäten mit einem Schweregrad III oder IV charakterisiert. Unerwünschte Ereignisse, die nicht nach CTC Kriterien erfasst werden konnten, wurden gemäß COSTART Grading Klassifikation der FDA als mild (I), moderat (II), schwerwiegend (III) oder lebensbedrohlich (IV) eingestuft. Es erfolgte die Ermittlung des Patientenkollektivs, in dem Toxizitäten Grad III oder IV (SAE) aufgetreten waren.

Deskriptive Statistik, einschließlich 95%iger Konfidenzintervalle falls möglich, wurde verwendet, um die Daten der Patientinnen bei Studienbeginn und über deren Verlauf auszuwerten (Paepke, S. 2015, S. 48 - 51).

## **3 Auswertung**

### **3.1. Patientenkollektiv und klinische Tumorstadien**

Insgesamt wurden 94 Patientinnen im Zeitraum von Februar 2006 bis Juli 2008 in die HEDON Studie eingeschlossen. Im Rahmen der Studie wurden 49 Patientinnen im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München und in kooperierenden Zentren, sowie jeweils 12 Patientinnen im Mammazentrum Ost-Bayern in Deggendorf und in der Universitätsklinik Jena behandelt. Weitere 21 Patientinnen nahmen in der Universitätsklinik Köln an der Studie teil. Insgesamt wurden 33 Patientinnen in Studienarm A und 61 Patientinnen in Studienarm B aufgenommen.

Die Daten von 5 Patientinnen konnten weder bezüglich der primären noch der sekundären Endpunkte ausgewertet werden. Gründe dafür waren in zwei Fällen mangelnde Compliance und in einem Fall der Wunsch der Patientin, aus der Studie auszusteigen sowie ein fehlender Datensatz und ein präoperativ vollzogener Suizid. Bezüglich des Suizids wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation hergestellt. Zwei Patientinnen waren an einem bilateralen Mammakarzinom erkrankt, wobei in der Studie die Befunde bezüglich des größeren Herdes berücksichtigt wurden. Alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden bei der Auswertung der Daten berücksichtigt (Paepke, S. 2015, S. 51).

Tumorgröße vor PST			
	Tumorstadium	Anzahl	Prozent
cT	1	2	2,10 %
	1c	1	3,20 %
	2	67	71,30 %
	3	13	13,80 %
	4	7	7,40 %
	4b	1	1,10 %
	4d	3	3,20 %
gesamt		94	100 %

Tabelle 3: Tumorgröße vor PST  
(Paepke, S. 2005, S. 52)

Nodalstatus vor PST			
	Nodalstatus	Anzahl	Prozent
cN	0	32	34 %
	1	48	51,10 %
	2	13	13,80 %
	3	1	1,10 %
gesamt		94	100 %

Tabelle 4: Nodalstatus vor PST  
(Paepke, S. 2005, S. 52)

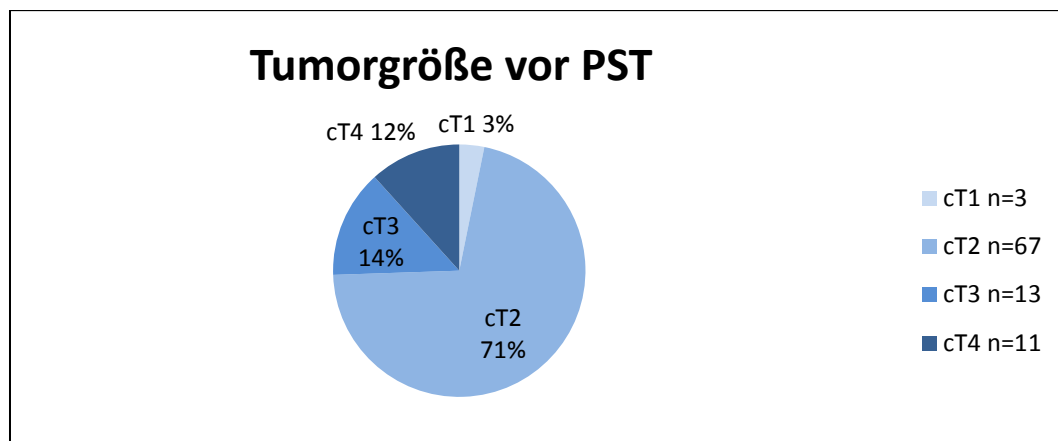


Abb. 2: Tumorgröße vor PST

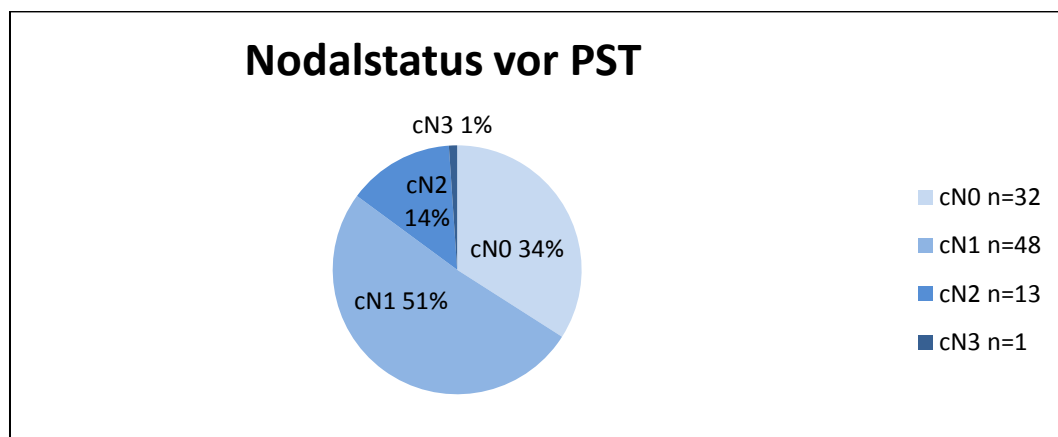


Abb. 3: Nodalstatus vor PST

## **3.2 Durchführung**

Die Studienmedikation bestehend aus Docetaxel, Trastuzumab, Epirubicin und Cyclophosphamid wurde primär systemisch und adjuvant verabreicht. Verabreicht wurden primär systemisch 6 Zyklen Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 3-wöchentlich und postoperativ 4 Zyklen Epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> und Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> 3-wöchentlich. HER2 positive Patientinnen wurden zusätzlich mit Beginn der primär systemischen Therapie für ein Jahr mit Trastuzumab 2 mg/kg nach einer Ladedosis von 4 mg/kg wöchentlich behandelt.

Falls erforderlich, wurden weitere Medikamente verabreicht. Ausgeschlossen war die Einnahme anderer Medikamente unter Studienbedingungen, zytostatischer Medikamente oder Sexualhormonen. Die begleitende Behandlung mit Bisphosphonaten war während der aktiven Phase der Studie nicht erlaubt, konnte jedoch innerhalb des Beobachtungszeitraums begonnen werden. Bestimmte Medikamente wurden vermieden, um ein Interferieren mit der Studienmedikation zu verhindern.

Zu Protokollabweichungen kam es hauptsächlich durch fehlende Laborentnahmen, fehlende klinische und sonographische Untersuchungen oder Verzögerungen bei geplanten Terminen. Bezüglich der Einschluss- und Ausschlusskriterien ergaben sich keine Protokollabweichungen und keine Patientin wurde aufgrund schwerwiegender Protokollverletzungen aus der Studie ausgeschlossen (Paepke, S. 2015, S. 53 - 54).

### **3.3 Pathologische Komplettremission – Primärer Endpunkt**

Primärer Endpunkt der HEDON-Studie ist die pathologische Komplettremission. Diese wurde in Brust und Axilla (pCR, Regressionsgrad 4b nach Sinn) sowie in der Brust alleine (bpCR, Regressionsgrad 4a nach Sinn) bestimmt (Sinn, H. P. et al. 1994). Während die Definition pCR am besten mit verbessertem Langzeitüberleben korreliert, konnte anhand der bpCR das Therapiemonitoring evaluiert werden.

89 Patientinnen konnten bei der Auswertung der pCR berücksichtigt werden. 27 Patientinnen erreichten eine pCR und 34 Patientinnen eine bpCR. Mit Verteilung auf die beiden Studienarme A und B waren dies für die pCR 44,8 % und 23,3 % ( $\chi^2(1) = 4,27, p = 0,050$ ) und 55,2 % bzw. 30 % ( $\chi^2(1) = 5,25, p = 0,035$ ) für die bpCR. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Ansprechen und Grading oder Hormonrezeptorstatus hergestellt werden (Paepke, S. 2015, S. 54).

Zusammenfassung auswertbarer Fälle						
	Fälle					
	gültig		fehlend		gesamt	
	n	Prozent	n	Prozent	n	Prozent
ypT * pCR	89	94,70 %	5	5,3 %	94	100,00 %
ypN * pCR	89	94,70 %	5	5,3 %	94	100,00 %
ypT * bpCR	89	94,70 %	5	5,3 %	94	100,00 %
ypN * bpCR	89	94,70 %	5	5,3 %	94	100,00 %

Tabelle 5: Zusammenfassung auswertbarer Fälle pCR (Paepke, S. 2015, S. 54)



Tumorstadien histologisch und Erreichen der pCR			
	pCR		gesamt
	nicht erreicht	erreicht	
ypT 0	5	20	25
is	2	7	9
1 mic	1	0	1
1a	8	0	8
1b	7	0	7
1c	10	0	10
2	20	0	20
3	8	0	8
4b	1	0	1
gesamt	62	27	89

Tabelle 6: Tumorgröße nach PST  
(Paepke, S. 2015, S. 55)

Nodalstatus histologisch und Erreichen der pCR			
	pCR		gesamt
	nicht erreicht	erreicht	
ypN 0	27	27	54
1 mic	1	0	1
1	8	0	8
1a	16	0	16
1c	1	0	1
2a	5	0	5
3	2	0	2
3a	2	0	2
gesamt	62	27	89

Tabelle 7: Nodalstatus nach PST  
(Paepke, S. 2015, S. 55 - 56)

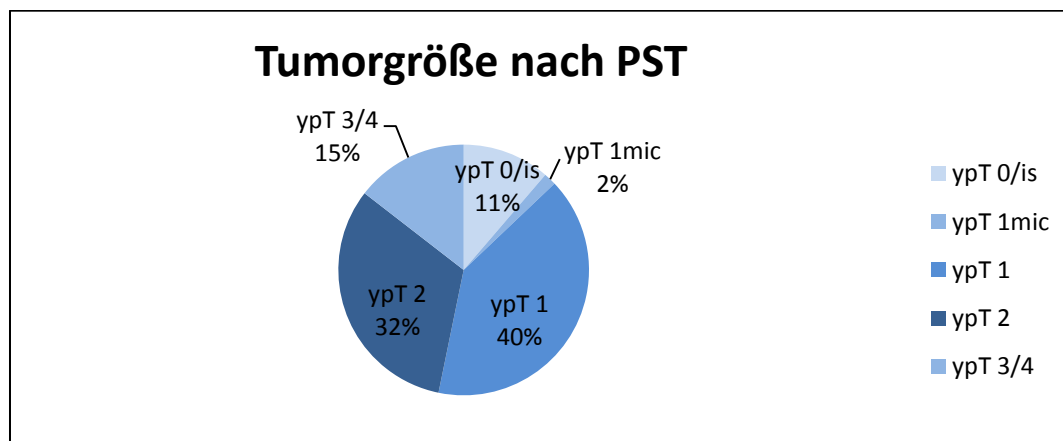


Abb. 4: Tumorgröße nach PST

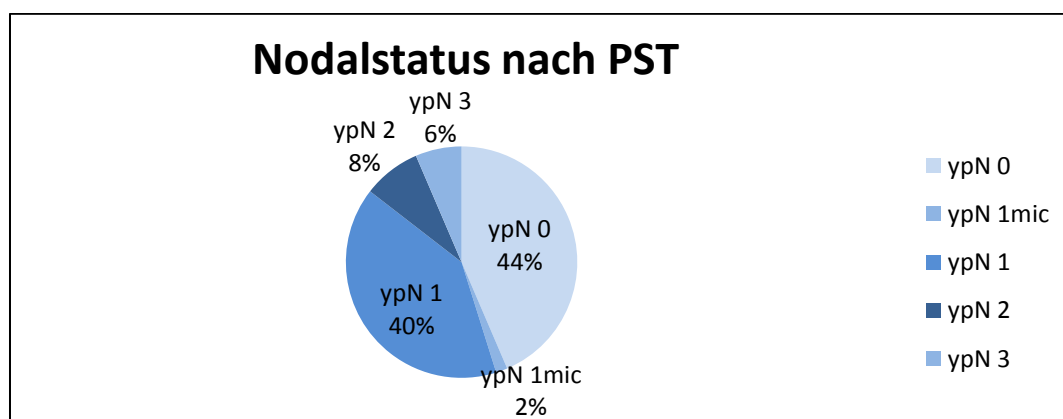


Abb. 5: Nodalstatus nach PST

pCR mit Verteilung auf Studienarm A und B				
		pCR		gesamt
		nicht erreicht	erreicht	
Gruppe A	Anzahl	16	13	29
	Prozent in A	55,20 %	44,80 %	100 %
Gruppe B	Anzahl	46	14	60
	Prozent in B	76,70 %	23,30 %	100 %
gesamt	Anzahl	62	27	89
	Prozent in A + B	69,70 %	30,30 %	100 %

Tabelle 8: Verteilung der pathologischen Komplettremission (pCR) auf Studienarm A und B (Paepke, S. 2015, S. 57 - 58)

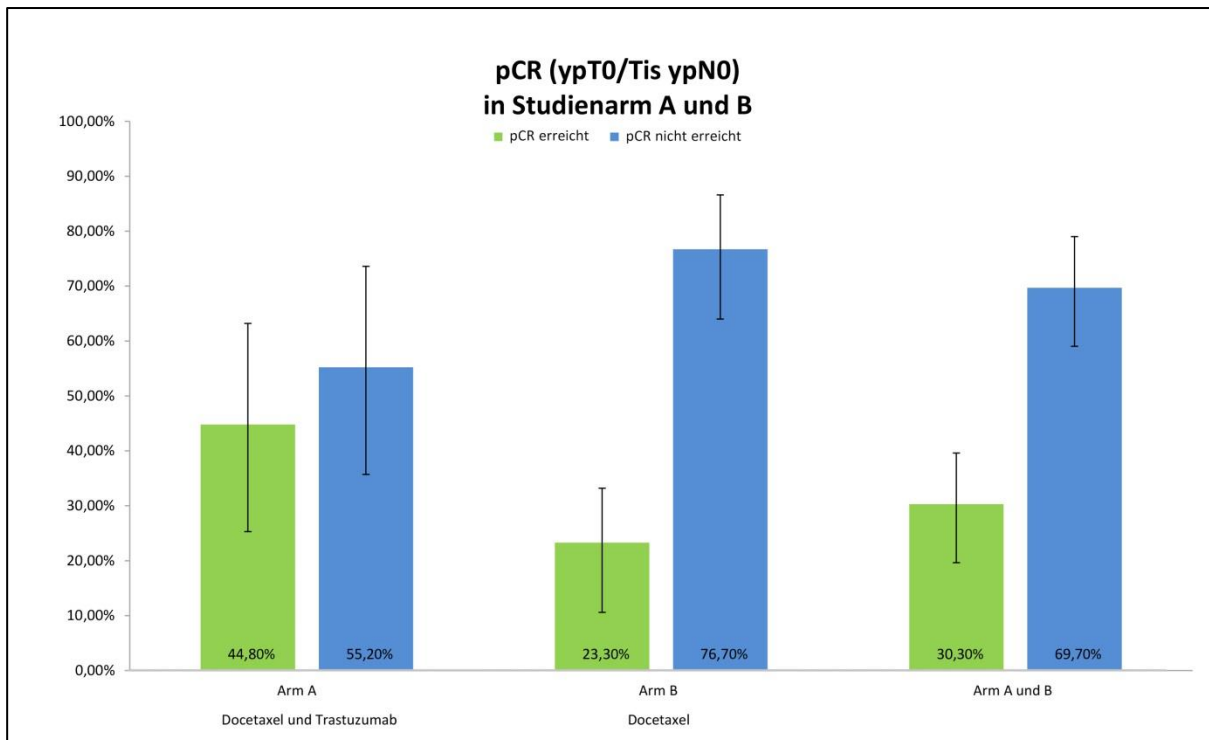


Abb. 6: Pathologische Komplettremission (pCR) in Studienarm A und B

bpCR mit Verteilung auf Studienarm A und B				
		pCR		gesamt
		nicht erreicht	erreicht	
Gruppe A	Anzahl	13	16	29
	Prozent in A	44,80 %	55,20 %	100 %
Gruppe B	Anzahl	42	18	60
	Prozent in B	70,00 %	30,00 %	100 %
gesamt	Anzahl	55	34	89
	Prozent in A + B	61,80 %	38,20 %	100 %

Tabelle 9: Verteilung der intramammären pathologischen Komplettremission (bpCR) auf Studienarm A und B (Paepke, S. 2015, S. 58 - 59)

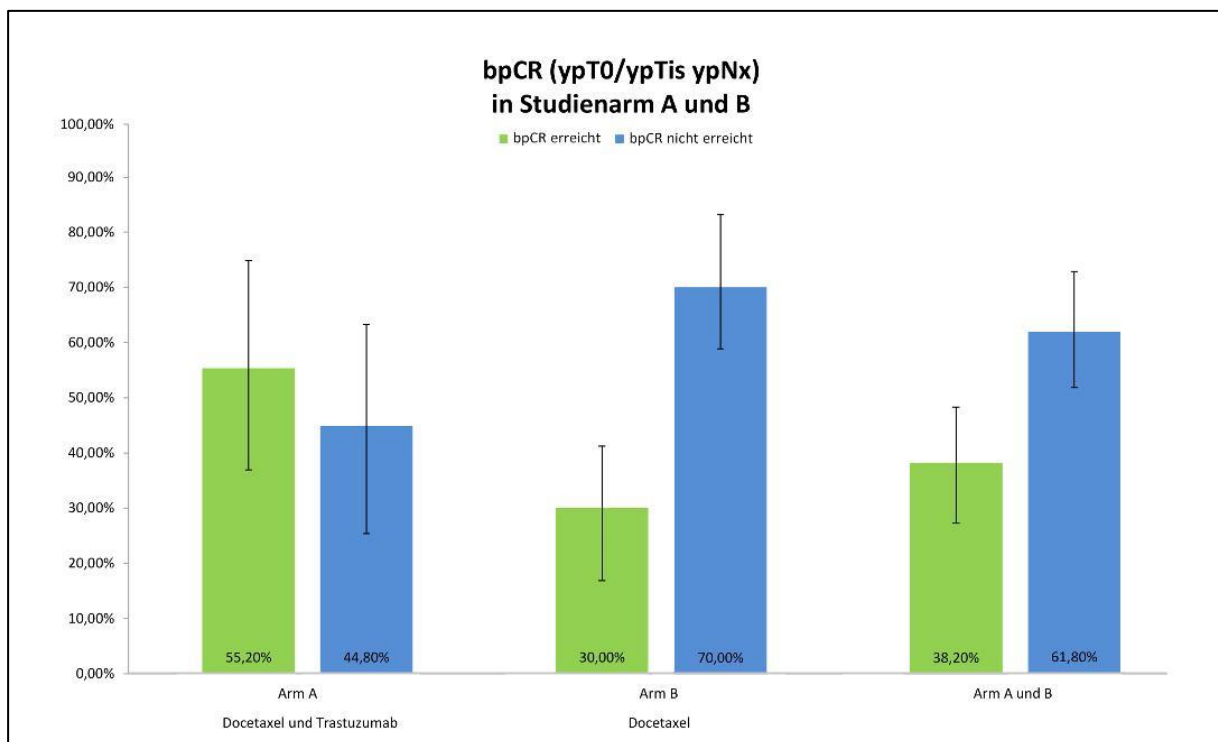


Abb. 7: Intramammäre Pathologische Komplettremission (bpCR) in Studienarm A und B

### **3.4 Therapiemonitoring**

Das Therapiemonitoring wurde in dieser Untersuchung mittels palpatorischer und sonographischer Beurteilung des intramammären Ansprechens evaluiert. Palpatorische und sonographische Remission konnten anhand von 68 bzw. 78 Patientendaten ausgewertet werden. Eine Übereinstimmung von palpatorisch nachgewiesener Komplettremission und bpCR konnte in 60 % [95 % KI 40,6 % - 77,4 %] der Fälle gefunden werden. In 65,4 % [95 % KI 44,3 % - 82,8 %] der Fälle waren sonographische und pathologische Komplettremission identisch (Paepke, S. 2015, S. 60 - 62). Eine bessere Korrelation von Klinik bzw. Sonographie und Pathologie konnte für Therapieversager ermittelt werden. Non-Responder konnten palpatorisch zu 100 % [95 % KI 73,5 % - 100 %] richtig erkannt werden (no change) und in der Sonographie lag die Übereinstimmung bei 94,11 % [95 % KI 71,3 % - 99,9 %] (no change und progressive disease).

Zusammenfassung auswertbarer Fälle						
	Fälle					
	gültig		fehlend		gesamt	
	n	Prozent	n	Prozent	N	Prozent
palpatorisches Ansprechen * bpCR	68	72,30 %	26	27,70 %	94	100,00 %
sonographisches Ansprechen * bpCR	78	83,00 %	16	17 %	94	100,00 %

Tabelle 10: Zusammenfassung auswertbarer Fälle Therapiemonitoring (Paepke, S. 2015, S. 59 - 60)

Klinische Beurteilung des Ansprechens				
Klinisches Ansprechen		bpCR		gesamt
		nicht erreicht	erreicht	
CCR	Anzahl	12	18	30
	Prozent	44,00 %	60,00 %	100 %
CPR	Anzahl	17	9	26
	Prozent	65,40 %	34,60 %	100 %
CNC	Anzahl	12	0	12
	Prozent	100,00 %	0,00 %	100 %
gesamt	Anzahl	41	27	68
	Prozent	60,30 %	39,70 %	100 %

Tabelle 11: Palpatorische Beurteilung des Ansprechens (Paepke, S. 2015, S. 60)

Sonographische Beurteilung des Ansprechens				
Sonographisches Ansprechen		bpCR		gesamt
		nicht erreicht	erreicht	
SONO CR	Anzahl	9	17	26
	Prozent	34,60 %	65,40 %	100 %
SONO PR	Anzahl	22	13	35
	Prozent	62,90 %	37,10 %	100 %
SONO NC	Anzahl	13	1	14
	Prozent	92,90 %	7,10 %	100 %
CPD	Anzahl	3	0	3
	Prozent	100,00 %	0,00 %	100 %
gesamt	Anzahl	47	31	78
	Prozent	60,30 %	39,70 %	100 %

Tabelle 12: Sonographische Beurteilung des Ansprechens (Paepke, S. 2015, S. 62)

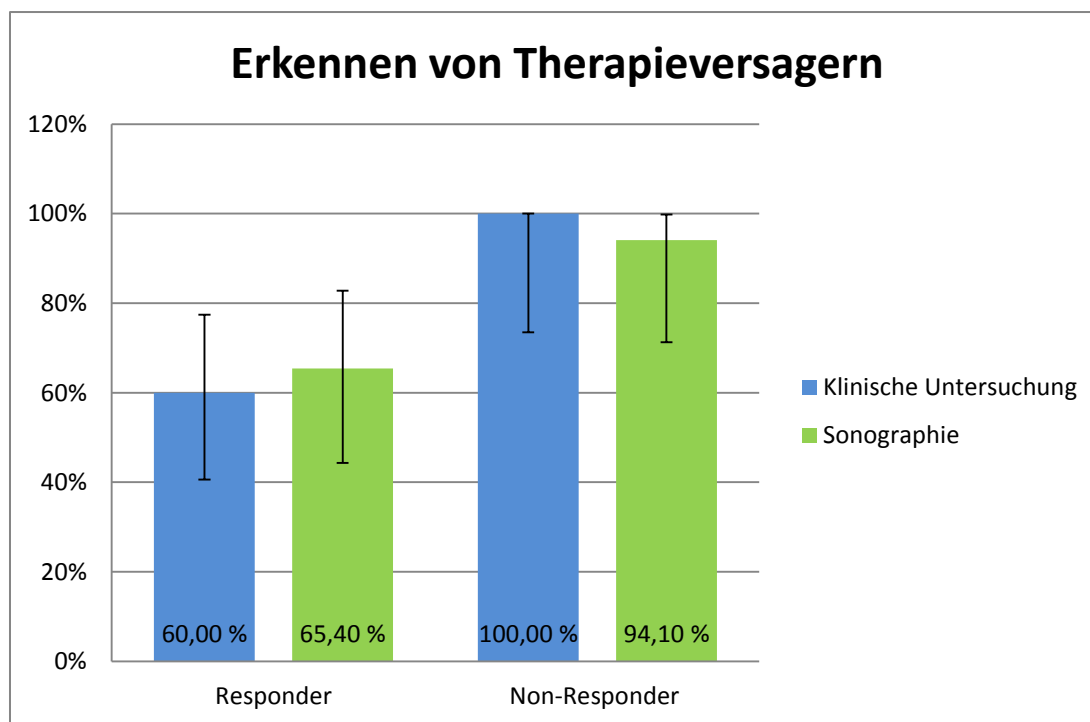


Abb. 8: Erkennen von Therapieversagern

### **3.5 Brusterhalt**

Das operative Vorgehen ließ sich anhand von 89 Patientendaten auswerten. 33,7 % des Patientenkollektivs unterzog sich einer Mastektomie, während in 66,3 % der Fälle die Brust erhalten blieb. Eine auf die Brust bezogene pathologische Komplettremission (bpCR) konnte bei 8 von 30 Patientinnen (26,7 %), deren Brust abladert worden war, festgestellt werden und bei 26 von 59 (44,1 %) nach brusterhaltender Therapie ( $p = 0,16$ ) (Paepke, S. 2015, S. 105).

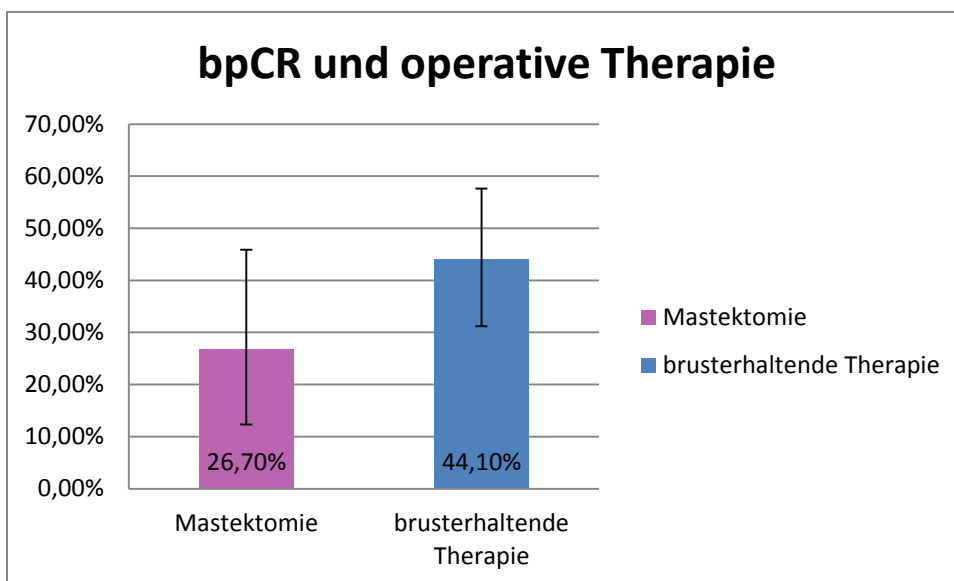


Abb. 9: Intramammäre pathologische Komplettremission und operative Therapie

## 3.6 Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Zur Berechnung der Überlebensraten konnten 88 Datensätze ausgewertet werden. Die letzte follow-up Untersuchung wurde nach einer Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten erhoben.

### 3.6.1 Gesamtüberleben

Nach 30 Monaten waren 5 Patientinnen verstorben, nach 60 Monaten weitere 13. Keine der Patientinnen, die nach 30 Monaten verstorben waren, hatte vormals eine pathologische Komplettremission erreicht. Die Rate des Gesamtüberlebens nach 60 Monaten lag bei 89,0 % für den Fall, dass eine pCR erreicht wurde, gegenüber 79,2 % für Patientinnen ohne pCR ( $\chi^2(1) = 0,32$ ). Auch das Gesamtüberleben mit bpCR war gegenüber dem ohne bpCR nicht signifikant verbessert (86,2 % vs. 80,4 %,  $\chi^2(1) = 0,32$ ) (Paepke, S. 2015, S. 100).

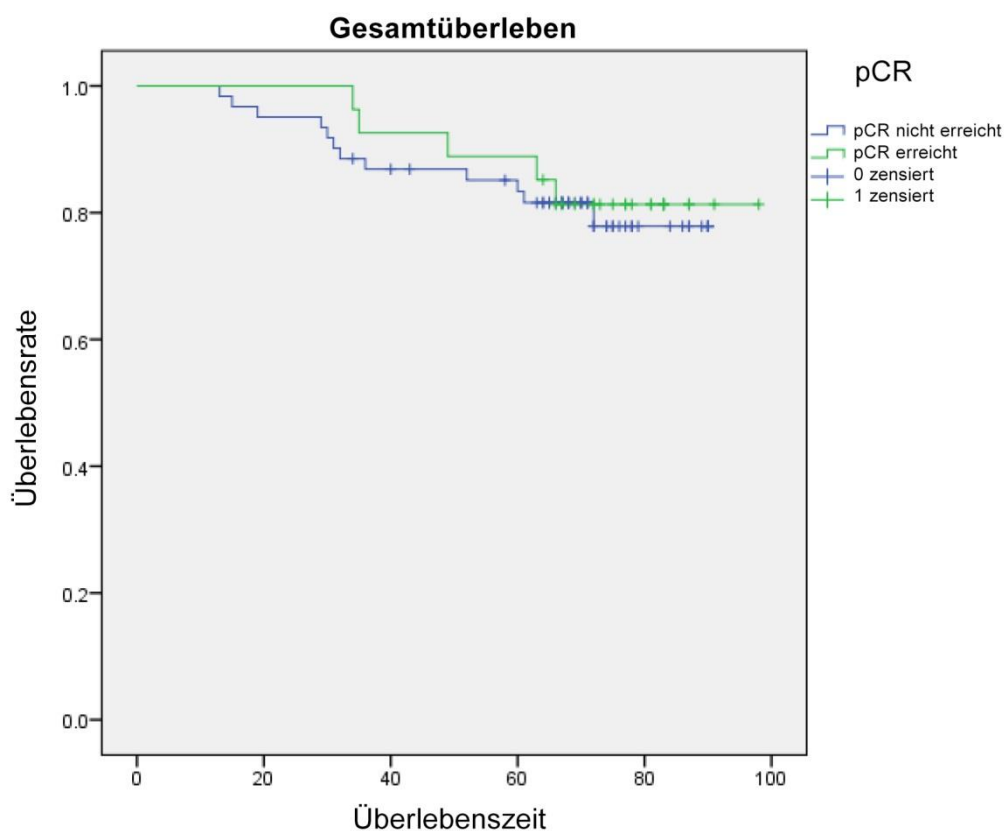


Abb. 10: Gesamtüberleben (Paepke, S. 2015, S. 103)

### 3.6.2 Krankheitsfreies Überleben

Rezidive waren nach 30 Monaten bei 8 Patientinnen in Form von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen aufgetreten. Nach 60 Monaten hatten 18 Patientinnen ein Rezidiv erlitten. Nach Erreichen der pCR blieben 82,8 % der Patientinnen krankheitsfrei, ohne pCR waren es 77,0 %. Ebenso konnte weder für die bpCR ein Zusammenhang mit dem krankheitsfreien Überleben nachgewiesen werden noch war dies bei getrennter Analyse der beiden Studienarme möglich (Paepke, S. 2015, S. 100).

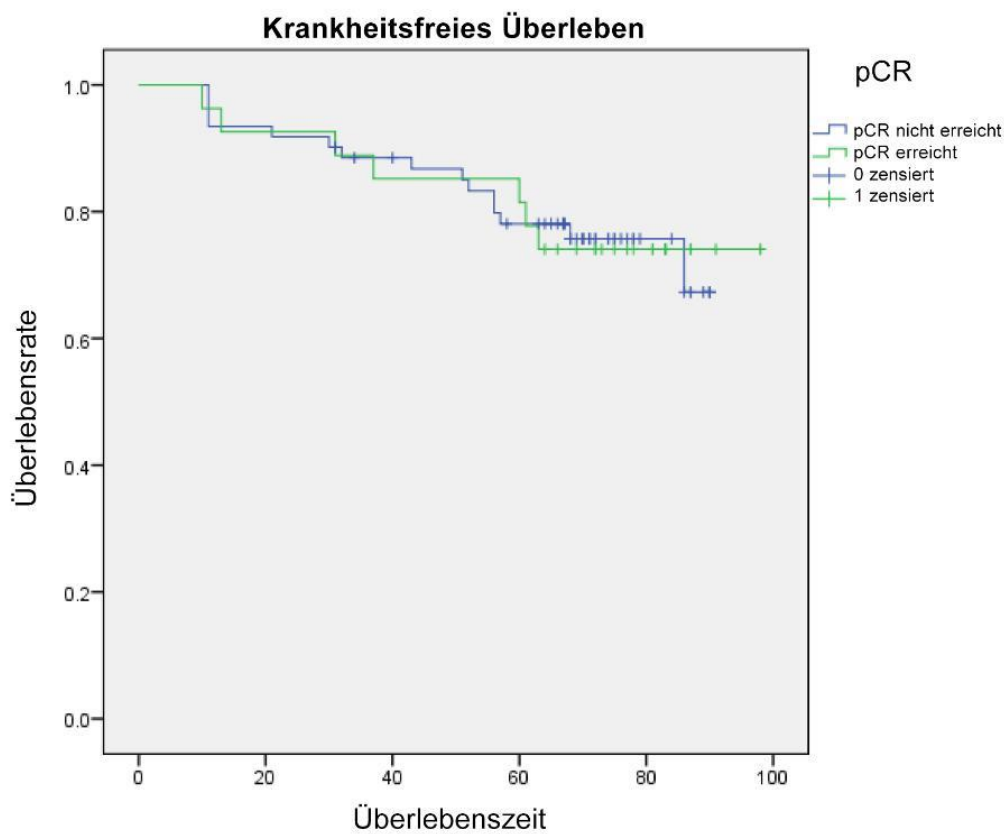


Abb. 11: Krankheitsfreies Überleben (Paepke, S. 2015, S. 105)



### **3.7 Toxizität**

57 der unerwünschten Ereignisse wurden als schwerwiegend (severe adverse events, SAE) bezeichnet. Alle unerwünschten Ereignisse konnten zu den bereits bekannten Nebenwirkungen der verwendeten Medikation gezählt werden. 11 der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse führten zum Tod. In einem Fall wurden 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse registriert, die zum Tod einer einzigen Patientin führten. In 20 Fällen traten die SAE in Bezug auf allgemeine Beschwerden auf. 14 Fälle beruhten auf Störungen der lymphatischen- und blutbildenden Organe und in 8 Fällen lagen Infektionen zugrunde (Paepke, S. 2015).

Zusammenfassung auswertbarer Fälle						
	Fälle					
	gültig		fehlend		Gesamt	
	n	Prozent	n	Prozent	n	Prozent
SAE nach seriousness Kriterien	57	100,00 %	0	0,00 %	57	100,00 %

Tabelle 13: Zusammenfassung auswertbarer Fälle SAE nach Kriterien der Ernsthaftigkeit (Paepke, S. 2015. S. 107)

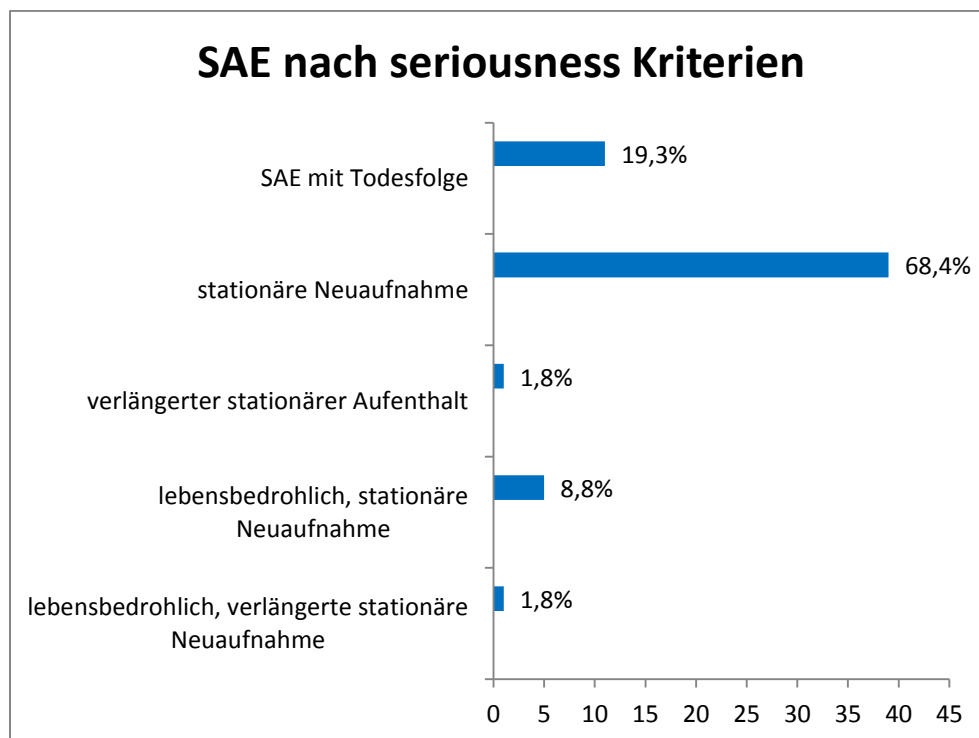


Abb. 12: Einstufung der SAE nach seriousness Kriterien

Zusammenfassung auswertbarer Fälle						
	Fälle					
	gültig		fehlend		Gesamt	
	n	Prozent	n	Prozent	n	Prozent
SAE nach SOC-Kriterien	57	100,00 %	0	0,00 %	57	100,00 %

Tabelle 14: Zusammenfassung auswertbarer Fälle SAE nach SOC-Kriterien (system organ class)  
(Paepke, S. 2015, S. 110)

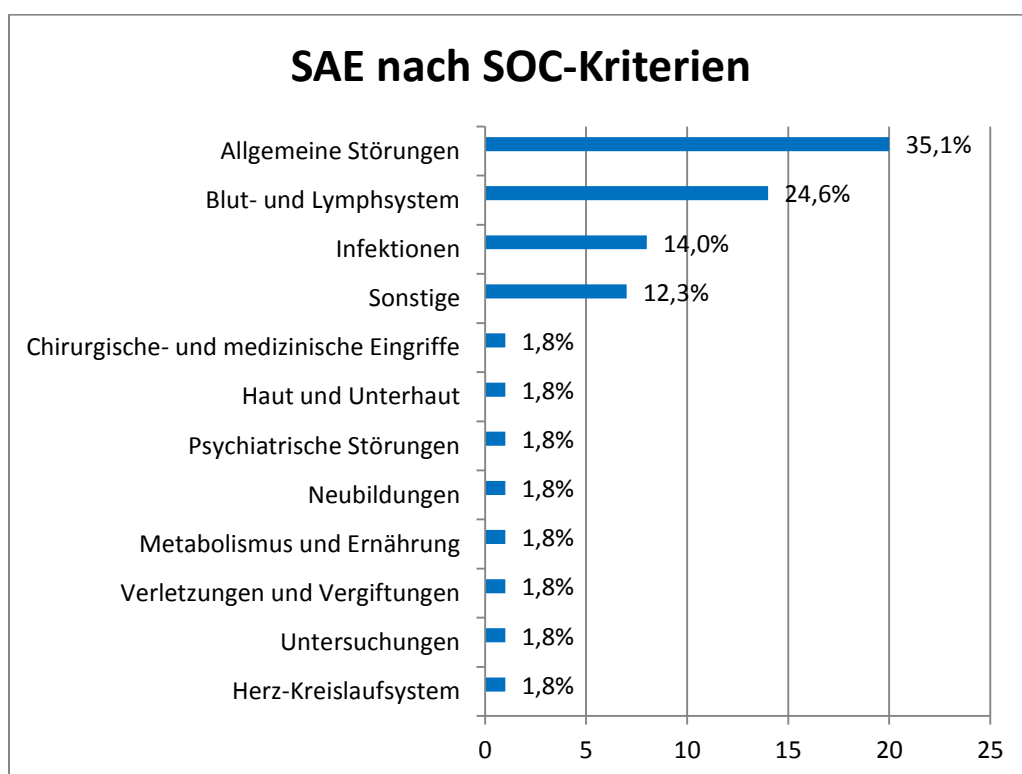


Abb. 13: SAE nach SOC-Kriterien (system organ class)

Zusammenfassung auswertbarer Fälle						
	Fälle					
	gültig		fehlend		gesamt	
	n	Prozent	n	Prozent	n	Prozent
kodierte Nebenwirkungen	93	100,00 %	0	0,00 %	93	100,00 %

Tabelle 15: Zusammenfassung auswertbarer Fälle nach kodierten Nebenwirkungen  
(Paepke, S. 2015, S. 114)

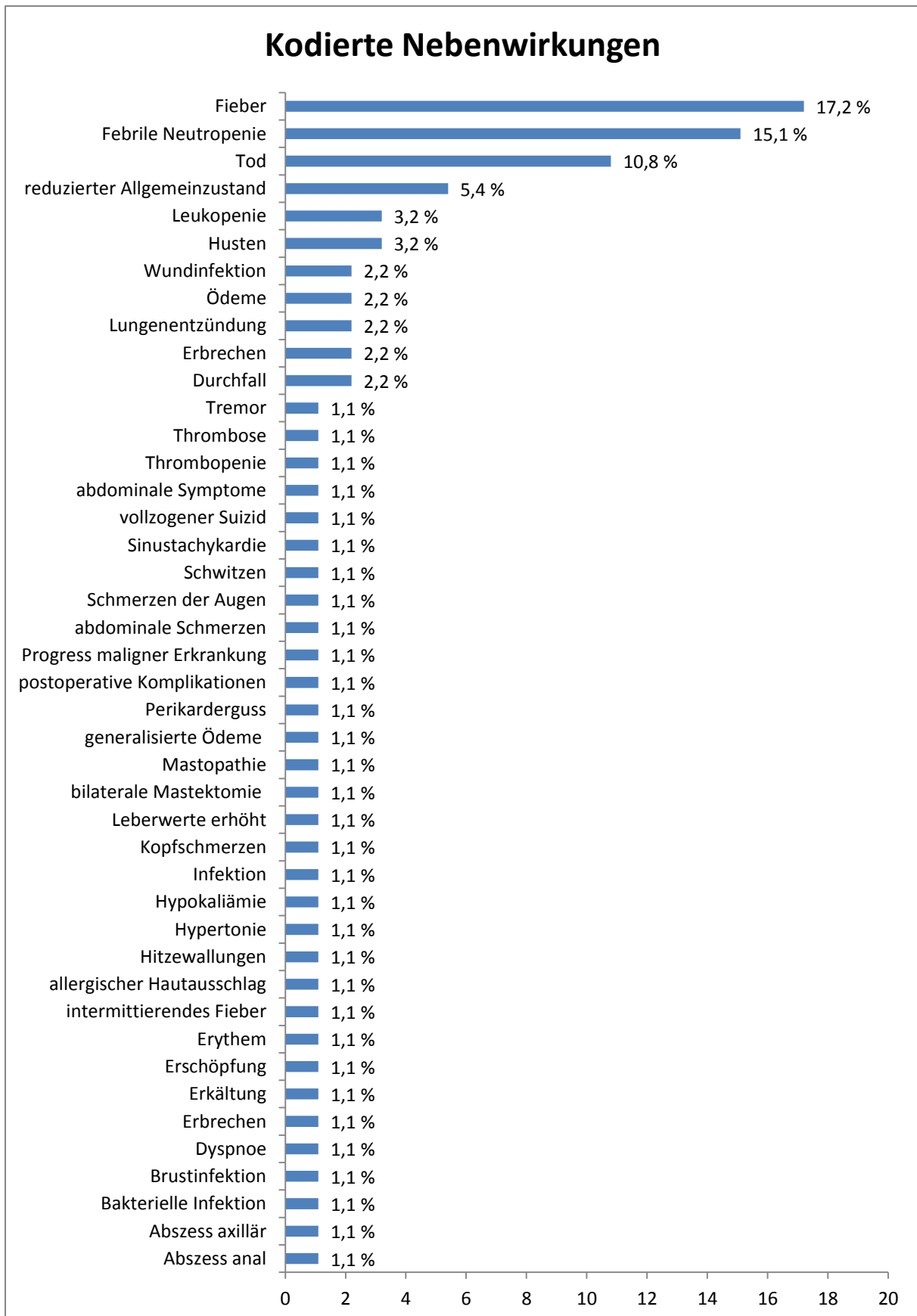


Abb. 14: Kodierte Nebenwirkungen

## **4 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.1 Pathologische Komplettremission**

Die HEDON-Studie ist eine prospektive, multizentrische Phase-IIb-Studie mit inzidenten Mammakarzinompatientinnen, die sich einer primär systemischen Chemotherapie mit Docetaxel unterzogen. Gemäß HER2 Status erfolgte die Verteilung auf zwei Studienarme sowie die zusätzliche Therapie mit Trastuzumab in einem der beiden Arme. Postoperativ erhielten die Studienteilnehmer 4 Zyklen Epirubicin und Cyclophosphamid, weshalb sich die Rate pathologischer Komplettremissionen ausschließlich auf ein Anthrazyklin-freies Regime bezieht.

Primärer Endpunkt ist die Untersuchung der Effektivität der Therapie durch Bestimmung der pathologischen Komplettremissionsrate. Diese wurde als pCR gemäß TNM-Stadium ypT0/Tis ypN0 sowie ausschließlich in der Brust als bpCR (ypT0/Tis ypNx) ermittelt. Das beste Langzeitergebnis wird erreicht, wenn Brust und Axilla frei von invasiver Tumordinfiltration sind (Cortazar, P. et al. 2014). In situ Residuen verändern die Langzeitergebnisse allenfalls geringfügig und führen bei Nichtberücksichtigung als pCR zur Verbesserung des Kollektivs mit invasiven Tumorresten oder Lymphknotenbefall (Mazouni, C. et al. 2007). Obwohl dies in der Literatur heterogen diskutiert wird, galt die pCR in der vorliegenden Studie auch bei DCIS-Residuen als erreicht.

Die pCR-Rate korreliert insbesondere bei aggressiven Subtypen des Mammakarzinoms mit einem verbesserten krankheitsfreien Überleben und verbessertem Gesamtüberleben (Cortazar, P. et al. 2014). Obwohl es Hinweise auf die Zulässigkeit des Vergleichs von pCR-Raten auf Studienebene gibt, ist dies Gegenstand weiterer Untersuchungen. Neben einheitlicher Klassifikation und Definition der pCR ist eine ausreichend große Power der Studien grundlegende Voraussetzung. Auch das Vorliegen unterschiedlicher Studienbedingungen muss in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden.

### 4.1.1 Pathologische Komplettremission in Studienarm B

Die pathologische Komplettremission (pCR) betrug in der HEDON-Studie 23,3 % nach Monotherapie mit Docetaxel. Intramammär wurde nach alleiniger Therapie mit Docetaxel eine pathologische Komplettremission von 30 % erzielt (Paepke, S. 2015, S. 54).

In der Literatur finden sich nur wenige Studien, die die Gabe von Docetaxel als Monotherapeutikum in der primär systemischen Therapie untersuchen. Anfang der 2000er Jahre wurden Studien zu diesem Therapieansatz unter deutlich abweichenden Voraussetzungen durchgeführt. Unterschiede ergaben sich durch unterschiedliche kumulative Dosen der Studienmedikation, Nichtberücksichtigung des HER2 Status, weiter fortgeschrittene Erkrankungsstadien sowie Zugrundelegung verschiedener Definitionen für die pCR und kleine Studienkollektive. Die pCR-Raten von 7 % und 16 % konnten nach 4 Zyklen Docetaxel bzw. Docetaxel weekly und 19,8 % nach 6 Zyklen Docetaxel erzielt werden (Gradishar, W.J. et al. 2005, Estévez, L. et al. 2003, Amat, S. et al. 2003).

Die grundlegenden Studien zur Entwicklung der Taxan-Anthrazyklin-haltigen Standardtherapie erzielten ohne Berücksichtigung des HER2 Status folgende Ergebnisse: in der GeparDuo-Studie konnte für die primär systemische Therapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von Docetaxel eine pathologische Komplettremission von 14,3 % nachgewiesen werden (v. Minckwitz, G. et al. 2005). Nach Verabreichung von 4 Zyklen Doxorubicin und Cyclophosphamid wurde in der NSABP B-27 Studie eine pCR von 13,7 % gegenüber 26,1 % mit 4 Zyklen Doxorubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel, erzielt (Bear, HD. Et al. 2003).

Ein Vorteil durch Veränderung der Sequenz mit Verabreichung des Taxans vor dem Anthrazyklin ließ sich in der NeoTango-Studie, ebenfalls ohne Berücksichtigung des HER2 Status, zeigen. Die primäre Gabe von Paclitaxel mit oder ohne Gemcitabine, gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid, führte zu einer Steigerung der pCR um 5 % (20 % vs. 15 %) gegenüber der umgekehrten Sequenz (Earl, H.M. et al. 2014).

In der NSABP-B40-Studie wurde, wie in Arm B der HEDON-Studie, ein HER2 negatives Kollektiv behandelt. Gleichsam untersuchte sie die Monotherapie mit Docetaxel bzw. die Kombination von Docetaxel und Gemcitabine oder Capecitabine mit oder ohne Bevacizumab. Die pCR-Rate von 25,8 % im Studienarm der Taxan Monotherapie ist dem Ergebnis der HEDON-Studie (pCR-Rate 23,3 %) sehr ähnlich (Bear, H.D. et al. 2012).

Durch Substitution von solvent-based Paclitaxel mit nab-Paclitaxel im weekly-Schema, gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid, ließ sich in der GeparSepto-Studie eine pCR-Rate (ypT0/Tis ypN0) von 34,5 % gegenüber 42,7 % nachweisen. Allerdings schließt die Untersuchung HER2 positive Karzinome mit ein, die nach dualer HER2-Blockade pCR-Raten (ypT0 ypN0) von 62 % mit nab-Paclitaxel erreichten, gegenüber 54 % mit solvent-based Paclitaxel (Untch, M. et al. 2016). Weiterhin profitierten in der GeparSixto-Studie Patientinnen mit triple-negativen Karzinomen von der zusätzlichen Therapie mit Carboplatin. 53,2 % erreichten die pathologische Komplettremission, gegenüber 36,9 % ohne platinhaltige Therapie (v. Minckwitz, G. et al. 2014a).

Der Vergleich mit der HEDON-Studie wird aufgrund der Selektion der Studienpopulationen und entsprechenden subtyp-spezifischen Therapien erschwert. Es zeigt sich, dass durch geeignete Therapiestrategien für aggressive Subtypen des Mammakarzinoms deutlich höhere pCR-Raten erzielt werden können. Anhand der Studienergebnisse wird klar, welchen Stellenwert die einheitliche Definition der pCR und die Eigenschaften des Patientenkollektivs einnehmen.

Durch Gegenüberstellung der pCR-Rate aus der HEDON-Studie mit den Ergebnissen der oben genannten Studien wird die Hypothese bestätigt, dass es sich bei der Monotherapie mit Docetaxel um ein wirksames, Anthrazyklin-freies Regime handelt, dessen Effektivität mit anderen Taxan- und Anthrazyklin-haltigen Kombinationschemotherapien bei HER2 negativen Patientinnen vergleichbar ist. Unsicher ist, in welchem Umfang in der HEDON-Studie Patientinnen primär systemisch therapiert wurden, deren Ansprechen aufgrund eines positiven Hormonrezeptorstatus, bei gleichzeitiger HER2 Negativität, deutlich geringer ist. Aus heutiger Sicht würde eine systemische Therapie in diesem Kollektiv nur bei Vorliegen von Risikofaktoren indiziert werden.

Die in der HEDON-Studie durchgeführten Untersuchungen zur Analyse des Ansprechens bezüglich des Hormonrezeptor-Status oder des Grading lieferten keine signifikante Korrelation. Jedoch wäre der Umfang des Patientenkollektivs nicht ausreichend, um eine Aussage darüber zu treffen. Günstig scheint die Behandlung mit einem Taxan als Monotherapeutikum zu Beginn einer primär systemischen Therapie, gemäß dem Prinzip, das wirksamste Medikament zuerst zu verabreichen. Weiterhin zeigen die Erkenntnisse zur Therapie mit Paclitaxel weekly und nab-Paclitaxel, dass durch diese Formen der Taxan-haltigen Therapie eine Steigerung der Effektivität möglich ist. Es besteht ein Bedarf an weiteren Untersuchungen bezüglich des therapeutischen Nutzens der Monotherapie mit Taxanen für bestimmte Subtypen des Mammakarzinoms.

### 4.1.2 Pathologische Komplettremission in Studienarm A

Innerhalb der HEDON-Studie wurde in Studienarm A die zielgerichtete Therapie HER2 positiver Patientinnen mit Trastuzumab als Phase-IIb-Studie untersucht. Neben der Überprüfung der Wirksamkeit einer Therapie sind Dosisoptimierung und die Untersuchung kurzfristig auftretender Nebenwirkungen Ziele von Phase-IIb-Studien. Durch die Kombination von Trastuzumab und Docetaxel wurde eine pathologische Komplettremission von 44,8 % erzielt (bpCR 55,2 %) erzielt. Im Vergleich dazu konnten durch die Monotherapie mit Docetaxel 23,3 % der Patientinnen eine pCR erreichen.

Der Anstieg pathologischer Komplettremissionen gegenüber Studienarm B ist aufgrund der identischen Basismedikation mit Docetaxel auf den zusätzlichen Nutzen der anti-HER2 gerichteten Therapie zurückzuführen.

Andere Studien, die die Kombination von Trastuzumab und Taxanen untersuchten, erzielten ebenfalls hohe pCR-Raten von 50 % und 44 % mit Paclitaxel weekly und Trastuzumab oder Carboplatin, Paclitaxel und Trastuzumab (Miolo, G. et al. 2014, Shinde, A. et al. 2015). Die TECHNO-Studie wies nach vier Zyklen Epirubicin und Cyclophosphamid sowie weiteren vier Zyklen mit Paclitaxel und Trastuzumab ebenfalls eine pCR von 38,7 % nach (Untch, M. et al. 2011a).

Auch weitere anti-HER2 gerichtete Therapien wurden in Studien verglichen. Dabei zeigte sich jedoch keine Medikation so effektiv wie Trastuzumab, wenn sie als alleinige anti-HER2 gerichtete Therapie verabreicht wurde. In der NeoSphere-Studie lag die pathologische Komplettremission nach 4 Zyklen Docetaxel und Pertuzumab, gegenüber Docetaxel und Trastuzumab, bei 24,0 % vs. 29,0 %. Durch Kombination der Therapie und Verabreichung von Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel ließ sich die pathologische Komplettremission auf 45,8 % anheben. Die Überlegenheit dieser Kombination konnte auch in der Langzeitüberlebensanalyse bestätigt werden (Gianni, L. et al. 2012).

In der NeoALTTO-Studie wurde ebenfalls der Effekt einer dualen HER2-Blockade untersucht. Durch Kombinationstherapie mit Lapatinib, Trastuzumab und Paclitaxel wurde eine pathologische Komplettremission von 51,3 % erzielt. Die Therapie mit Trastuzumab und Paclitaxel erreichte dabei eine pCR von 29,5 % gegenüber 24,7 % mit Lapatinib und Paclitaxel (Baselga, J. et al. 2012). Die Analyse des Langzeitüberlebens zeigte jedoch keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen (De Azambuja, E. et al. 2014). Auch in der GeparQuinto-Studie konnte die Überlegenheit der Therapie mit Trastuzumab

gegenüber Lapatinib bestätigt werden. Hier lag die pCR (ypT0/Tis, ypN0) nach Therapie mit Epirubicin, Cyclophosphamid, Docetaxel und Trastuzumab bei 44,6 % vs. 30,2 % mit Lapatinib unter Berücksichtigung von in situ Residuen bei der pathologischen Komplettremission (Untch, M. et al. 2012).

Die pathologische Komplettremission der Therapie mit Docetaxel und Trastuzumab in der HEDON-Studie entspricht damit dem Ergebnis anderer multizentrischer Studien und bestätigt die Wirksamkeit der zielgerichteten Therapie mit Trastuzumab. Es ist möglich, die pathologische Komplettremission durch duale HER2-Blockade zu steigern, was den Empfehlungen für das Hochrisikokollektiv entspricht (AGO Leitlinie 2018).

### 4.1.3 Zusammenfassung

Die zusätzliche Verabreichung von Trastuzumab zur Monotherapie mit Docetaxel resultierte in einer Steigerung der pCR-Rate gegenüber dem HER2 negativen Kollektiv um etwa 20 % (23,3 % vs. 44,8 %). Aufgrund des kleinen Studienkollektivs ist der Unterschied beider Therapien bezüglich des Erreichens der pCR jedoch nur geringfügig signifikant ( $p = 0,050$ ). Eine Steigerung der pCR-Rate um 20 % durch Gabe von Trastuzumab entspricht jedoch auch den Ergebnissen aus der NOAH-Studie, die eine Polychemotherapie mit Trastuzumab bei HER2 positiven Patientinnen gegenüber einem HER2 negativen Kollektiv untersuchte (Gianni, L. et al. 2010).

Im Vergleich mit pCR-Raten anderer Studien ist die Studienmedikation der HEDON-Studie ebenso wirksam, wie eine Taxan-Anthracyklin-haltige Kombinationstherapie (Bear, H. et al. 2012, Earl, H.M. et al. 2014). Die Indikation für eine Taxan Monotherapie ist, entgegen der Leitlinienempfehlungen (AGO Leitlinien 2018, AWMF Leitlinien 2018), bei kardial vorbelasteten Patientinnen möglich, insbesondere bei Indikation für Trastuzumab. Gegenüber einer wöchentlichen Taxan-haltigen Therapie mit Paclitaxel kann die Applikation von Docetaxel mit Vorteilen, bezüglich der Frequenz des Arzt-Patienten-Kontakts, einhergehen. Neben der leitliniengerechten Anwendung (Taxan-Anthracyklin-haltig) eignet sich die Medikation mit Docetaxel und Trastuzumab auch als Baustein in einem Therapiekonzept, das sich nach dem Therapieansprechen richtet.



## **4.2 Therapiemonitoring**

In dieser Arbeit wurde die palpatorische und sonographische Beurteilung des Ansprechens in der Brust (bpCR) nach Abschluss der primär systemischen Therapie untersucht. Weiterhin wurden zwei Patientengruppen, Responder und Non-Responder, gebildet, bei denen sich Besonderheiten in der Diagnostik des Ansprechens und den weiteren therapeutischen Optionen ergeben. Die Datenerhebung in der HEDON-Studie wurde zwar nicht darauf ausgerichtet, das Erkennen von Non-Respondern zu untersuchen, aufgrund des prospektiven Studiendesigns ist dies jedoch möglich. Das palpatorische Ansprechen konnte anhand von 68 Patientinnen ausgewertet werden. Zur Evaluation des sonographischen Ansprechens standen 78 Patientendaten zur Verfügung.

### **4.2.1 Responder**

In 60 % vs. 65,4 % der Fälle [95 % KI 40,6 % - 77,4 % vs. 44,3 % - 82,8 %] ließ sich mittels Palpation und Sonographie die intramammäre pathologische Komplettremission korrekt prognostizieren. Für die Palpation betragen Sensitivität und Spezifität 66 % und 71%, für die Sonographie 55 % und 81 %.

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien, die die Vorhersage der pathologischen Komplettremission unter primär systemischer Therapie mittels Bildgebung untersuchen. Insbesondere Palpation und Sonographie unterliegen aber einer hohen Interobserver-Variabilität, was zu einer hohen Spannweite der Ergebnisse bezüglich ihrer Treffgenauigkeit führt. Durch Kombination bildgebender Methoden lässt sich die pathologische Komplettremission wie in der Studie von Peitinger, F. et al. (2006) genauer vorhersagen.

	Sensitivität	Spezifität
<b>HEDON</b>		
<b>Palpation</b>	<b>66 %</b>	<b>71 %</b>
<b>Sonographie</b>	<b>55 %</b>	<b>81 %</b>
v. Minckwitz, G. et al. (2005)		
Palpation	82 %	62 %
Sonographie	61 %	90 %
Rauch, G.M. et al. (2018)		
Sonographie	47 %	95 %
Mammographie	53 %	90 %
Lee, M. et al. (2015)		
2D-Sonographie	55 %	93 %
3D-Sonographie	46 %	89 %
Evans, A. et al. (2018)		
Shearwave Elastographie	59 %	91 %
Peitinger, F. et al. (2006)		
Mammographie + Sonographie	79 %	93 %

Tabelle 16: Vergleich bildgebender Methoden zur Prädiktion der pCR

Wie mittels der Daten der HEDON-Studie bestätigt werden kann, liefern Palpation und Sonographie keine verlässlichen Aussagen zur Vorhersage der pathologischen Komplettremission. Bezüglich der Bildgebung darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass sie nur makroskopische Einblicke erlaubt, während der Untersucher hinsichtlich der Vorhersage der pathologischen Komplettremission eine Aussage auf mikroskopischer Ebene erwartet. Im Rahmen aktueller Studien wird daher die Entnahme von Vakuum-Aspirationsbiopsien zur Remissionskontrolle überprüft. Es ist anzunehmen, dass mit dem Goldstandard, einer histopathologischen Untersuchung, eine solide Entscheidungsgrundlage zur weiteren Therapieplanung geschaffen werden kann (Heil, J. et al. 2018). Aufgrund der Ergebnisse von Rauch, G.M. et al. (2018) ist mit einer hohen diagnostischen Treffsicherheit zu rechnen (Sensitivität, Spezifität, Accuracy: 100 %, 95 %, 98 %). Als invasive Maßnahme ist die Biopsie jedoch nicht uneingeschränkt durchführbar und unterliegt der Indikationsstellung auf Basis der Bildgebung.

Sobald sich die pathologische Komplettremission durch bioptische Sicherung zuverlässig diagnostizieren lässt, könnte in Zukunft auch der Verzicht auf weitere zytostatische Therapie oder

operative Maßnahmen nach Erreichen der pCR untersucht werden (Heil, J. et al. 2018, Kuemmel, S. et al. 2014). Dem wird zugrunde gelegt, dass gemäß Leitlinie die Entfernung des Primarius nach primär systemischer Therapie innerhalb der neuen Grenzen erfolgen kann (AGO Leitlinie 2018) und nach Erreichen der pathologischen Komplettremission keine vitalen Tumorzellen mehr nachweisbar sind. Gegenstand von Untersuchungen bleibt jedoch weiterhin welches Vorgehen zur Untersuchung der Lymphabflusswege eingesetzt werden kann.

### 4.2.2 Non-Responder

Therapieversagen, also die Diagnose von klinisch nicht signifikanten Veränderungen oder klinischem Progress ließ sich mittels Palpation zu 100 % [95 % KI 73,5 % - 100 %] korrekt als nicht Erreichen der intramammären pCR identifizieren. Sonographische Untersuchungen konnten eine fehlende bpCR zu 94,1 % [95 % KI 71,3 % - 99,9 %] richtig diagnostizieren. Gegenstand der Auswertung war es nicht, die kombinierte Untersuchung mittels beider Methoden zu untersuchen, jedoch ist ihre Vorhersagekraft dann noch höher einzuschätzen.

Es finden sich in der Literatur Studien, welche die Bestimmung der Tumorgröße nach primär systemischer Therapie untersuchen. Aus diesen Ergebnissen lässt sich die Einteilung der Response nach den Kriterien der WHO in Komplettremission, teilweises Ansprechen, keine signifikante Veränderung und Progress herleiten. Eine 2015 publizierte Metaanalyse zeigte, dass das MRT gegenüber Sonographie, Mammographie und klinischer Tastuntersuchung bei Tendenz zur Überschätzung die genauesten Ergebnisse erzielt (Marinovich, M.L. et al. 2015). Die Sonographie neigt im Gegensatz dazu zur Unterschätzung des Tumors, was insbesondere für invasiv lobuläre Karzinome zutrifft (Lee, M. et al. 2015, Gruber, I. et al. 2013, Peitinger, F. et al. 2006). Trotz ihrer Ungenauigkeit ist die Sonographie bezüglich der Größenbestimmung aber der Mammographie überlegen (Hieken, T. et al. 2001).

Darüber hinaus ist auch der Zeitpunkt für die Einschätzung der Response von Interesse um den verbleibenden therapeutischen Zeitraum auch in Hinblick auf die Toxizität optimal zu nutzen. In der ADAPT-Studie erfolgte nach 3-wöchiger Therapie das Abschätzen der Response sowie der zu erwartenden Prognose mittels Abfall von Ki-67 und Oncotype DX auf deren Grundlage die Patientinnen randomisiert wurden (Hofmann, D. et al. 2013). Ebenso fand in der GeparTrio-Studie nach 2 Zyklen eine Randomisierung durch sonographische Beurteilung des Ansprechens statt

(v. Minckwitz, G. et al. 2013b). Auch infiltrierende Lymphozyten können frühe Hinweise auf das Erreichen einer pCR liefern (Denkert, C. et al. 2015). Durch die genannten Methoden kann nach kurzer Therapiedauer das zu erwartende Ansprechen allerdings nur abgeschätzt werden.

Die Daten der HEDON-Studie liefern im Gegensatz dazu Hinweise darauf, dass es sich zu mindestens 94 % um tatsächliches Therapieversagen handelt, wenn nach 6 Zyklen PST palpatorisch oder sonographisch der Verdacht auf fehlende Response erhoben wird. Wahrscheinlich profitieren insbesondere Non-Responder mit partieller Remission von einer Fortführung der PST über die Standardtherapie hinaus. Da bereits eine Reduktion der Tumormasse um mindestens 50 % erzielt wurde, ist das Erreichen der pCR in diesen Fällen vorstellbar.

Im Kollektiv der Non-Responder enthalten sind weiterhin Patientinnen mit voranschreitender Erkrankung. Laut WHO ist eine Größenzunahme über 25 % oder das Auftreten weiterer Herde nach mindestens 2 Zyklen Chemotherapie als Progress zu werten. Hier fordern die Leitlinien die chirurgische Entfernung des Tumors (AGO Leitlinien 2018). Auf Basis aktueller Literatur liefert das MRT die zuverlässigste Prognose bezüglich der Größeneinschätzung (Marinovich, M. et al. 2015). Zu berücksichtigen ist, dass in einer Vielzahl der Fälle keine vergleichende MRT-Bildgebung vom Zeitpunkt der initialen Indikationsstellung vorliegt. Besondere Bedeutung kommt daher der prätherapeutischen Größendiagnostik mittels Palpation und Sonographie sowie deren Dokumentation und der Abschätzung der Response innerhalb des therapeutischen Zeitraums der PST zu. Einerseits können bei Verdacht auf fehlendes Ansprechen zu einem früheren Zeitpunkt MRT-Untersuchungen zur Größendiagnostik selektiv indiziert werden, andererseits kann die Möglichkeit eines Therapiewechsels unter PST erwogen werden.

Wie beschrieben, können histologische Tumorentitäten die Größenbestimmung beeinflussen (Gruber, I. et al. 2013, Peintinger, F. et al. 2006). Aus den Daten der HEDON-Studie wurden diese jedoch bei Anfertigung der Arbeit nicht ermittelt, sodass über deren Einfluss keine Aussage getroffen werden kann. Genauso können die Non-Responder in der histologischen Auswertung alle Remissionsgruppen, mit Ausnahme der Komplettremission, in ungewissen Anteilen enthalten. Dies sind die Kollektive ohne klinisch signifikante Veränderung, mit Progress und mit teilweisem Ansprechen. Weitere Parameter zur diagnostischen Treffsicherheit ließen sich daher nicht berechnen. Außerdem wurde ein Karzinom mit pathologischer Komplettremission in der Sonographie ohne klinisch signifikante Veränderung bewertet. Genauere Informationen zu diesem Fall konnten im Nachgang nicht mehr eingeholt werden.

Um die in der HEDON-Studie gewonnenen Erfahrungen in Hinblick auf das Therapiemonitoring zu untermauern sind weitere Studien mit ausreichend großen Studienpopulationen zur Reduzierung der Konfidenzintervalle und die Auswertung der Daten bezüglich der diagnostischen Treffsicherheit erforderlich. Außerdem können Studien, in denen Kombinationen verschiedener diagnostischer Methoden untersucht werden, zur Optimierung des Therapiemonitorings beitragen. Der optimale Zeitpunkt zur Indikation therapeutischer Konsequenzen sowie alternative Behandlungsstrategien sind weiterhin Gegenstand von Untersuchungen.

### **4.3 Brusterhalt**

33,7 % des Patientenkollektivs der HEDON-Studie wurden mastektomiert, während in 66,3 % der Fälle brusterhaltend operiert werden konnte. Eine auf die Brust bezogene pathologische Komplettremission (bpCR) konnte bei 8 von 30 Patientinnen (26,7 %) nach Mastektomie festgestellt werden. Nach brusterhaltender Therapie (BET) war dies bei 26 von 59 Patientinnen (44,1 %,  $p = 0,16$ ) der Fall (Paepke, S. 2015, S. 105). Brusterhaltende Therapie und pathologische Komplettremission stehen damit nicht in statistisch signifikantem Zusammenhang zueinander.

Die Rate brusterhaltender Operationen liegt in der HEDON-Studie bei 66,3 % und ist vergleichbar mit anderen Studien (Kuemmel, S. et al. 2014):

	Regime 1	Regime 2
NSABP-B27 (Bear H.D. et al. 2003) AC vs. AC-Doc	62 %	64 %
GeparDuo (Loibl S. et al. 2006) ADOC vs. AC-DOC	70 %	78 %
AGO (Untch M. et al. 2002) 4xET vs. dd 3xE-3xT	55 %	66 %
GeparTrio (v. Minckwitz G. et al. 2008) 6xTAC vs. 8xTAC	68 %	69 %

Tabelle 17: Vergleich BET-Raten (brusterhaltende Therapie) nach PST

Erst neuere Studien lieferten den Nachweis, dass es therapeutisch sicher ist, die Tumorresektion nach PST innerhalb der neuen Grenzen durchzuführen (AGO Leitlinien 2018, Ataseven, B. et al. 2016). Zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs in der HEDON-Studie konnte darüber noch keine sichere Aussage getroffen werden. Wie in einem Review von Kümmel, S. et al. (2014) zusammengefasst, liegt die Rate brusterhaltender Operationen in anderen Studien ebenfalls zwischen 65 - 70 %. Insbesondere bei invasiv-lobulärer Histologie ist die Mastektomierate wegen der geringeren Tumorremission erhöht (Kuemmel, S. et al. 2014, Ataseven, B., et al. 2016). Auch die ungenaue Vorhersagekraft der Bildgebung für die pathologische Komplettremission kann hier als ursächlich angesehen werden.

In der HEDON-Studie wurde jede vierte Patientin trotz Vorliegen einer pathologischen Komplettremission mastektomiert. Bestätigen sich diese Zahlen, so wäre eine Überprüfung des Stellenwerts der bioptischen Sicherung vor Indikationsstellung zur Mastektomie sinnvoll.

## **4.4 Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben**

Die pCR-Rate bezieht sich auf die primär systemische Therapie mit Docetaxel bzw. Docetaxel und Trastuzumab. Bezüglich der Überlebensraten ist jedoch zu berücksichtigen, dass ebenfalls eine postoperative Chemotherapie mit 4 Zyklen Epirubicin und Cyclophosphamid verabreicht wurde. Follow-up Analysen nach 30 bzw. 60 Monaten ergaben, dass nach Ablauf des Beobachtungszeitraums von 60 Monaten insgesamt 18 Frauen verstorben waren. Eine pathologische Komplettremission war von keiner der Patientinnen, die nach 30 Monaten verstorben waren, erreicht worden. Die Rate des Gesamtüberlebens nach 60 Monaten lag bei 89,0 % für Patientinnen, die die pCR erreicht hatten, gegenüber 79,2 % für Patientinnen ohne pCR ( $\chi^2(1) = 0,32$ ). Auch das Erreichen der bpCR wirkte sich nicht signifikant auf das Gesamtüberleben aus (86,2 % vs. 80,4 %, ( $\chi^2(1) = 0,32$ )).

Rezidive waren nach 30 Monaten bei 8 Patientinnen in Form von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen aufgetreten. Nach 60 Monaten erlitten weitere 18 Patientinnen ein Rezidiv. Berücksichtigt werden muss, dass bei der Ermittlung des krankheitsfreien Überlebens nicht unterschieden wurde, ob es sich um Lokalrezidive oder Fernmetastasen handelte, weshalb ein gleichzeitiges Auftreten möglich ist. Das Erreichen der pCR stand mit dem krankheitsfreien Überleben nicht in statistisch signifikantem Zusammenhang (pCR 82,8 %, pCR nicht erreicht 77,0 %). Ebenso konnte keine Korrelation zwischen krankheitsfreiem Überleben und bpCR (81,1 % vs. 77,9 %) oder bei getrennter Analyse der beiden Studienarme nachgewiesen werden (Paepke, S. 2015, S. 100).

Ebenso wie in zahlreichen früheren Studien konnte damit eine verbesserte Überlebensrate nach Erreichen der pCR nicht nachgewiesen werden. Vereinzelt Studien, wie beispielsweise die NeoALTTO-Studie, wiesen insbesondere bei Anwendung zielgerichteter Therapie auf einen Zusammenhang hin (Huober, J.B. et al. 2017). Neben der zielgerichteten Therapie kann sich aber auch unter subtyp-spezifischer Therapie, wie in der GeparSixto-Studie (Untch, M. et al. 2017), ein Hinweis auf einen Zusammenhang zeigen. Voraussetzung dafür ist allerdings eine ausreichend hohe power, also Trennschärfe, was sich durch den Vergleich mit der NOAH-Studie veranschaulichen lässt: wie in einem Arm der HEDON-Studie wurde auch in der NOAH-Studie die zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab untersucht. Aufgrund der kleinen Studienpopulation (HEDON Arm A: n = 33 vs. NOAH: n = 117) gelang der Nachweis in der NOAH-Studie, in der HEDON-Studie jedoch nicht (Gianni, L. et al. 2014, Pohlmann, B.K. 2016).

Die Gegenüberstellung der Überlebensraten der HEDON-Studie mit anderen multizentrischen Studien zeigt unter Berücksichtigung unterschiedlich langer follow-up Perioden und Größe der



Studienkollektive ähnliche Ergebnisse. Die GeparDuo-Studie erzielte 64 Monate nach Anthrazyklin- und Taxan-haltiger primär systemischer Therapie nach Erreichen der pCR ein DFS von 77,7 % und ohne Erreichen der pCR von 71,5 % sowie ein OAS nach pCR von 88,2 % und bei fehlender pCR von 82,9 % (Kaufmann, M. et al. 2010). Die GeparQuinto-Studie untersuchte die primär systemische Therapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von Paclitaxel, sowie simultaner Therapie mit Lapatinib oder Trastuzumab. Hier konnte innerhalb der 3-jährigen Nachbeobachtungszeit ein DFS von 83,1 % ohne Erreichen der pCR, gegenüber 89,5 % nach Erreichen der pCR, sowie ein OAS von 90,9 % ohne pCR und 97,9 % mit pCR nachgewiesen werden (Untch, M. et al. 2018). Ebenso zeigte die PREPARE-Studie 3 Jahre nach Therapie eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens nach pCR von 74,9 % auf 89,2 % sowie eine Steigerung des Gesamtüberlebens nach pCR von 88,6 % auf 96,5 %. Hier wurden Epirubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von Paclitaxel oder Epirubicin dosis-dicht, dosis-intensiviert, gefolgt von Paclitaxel, gefolgt von CMF verabreicht (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil) (Untch, M. et al. 2011a). In der NeoTango-Studie wurden Paclitaxel und Gemcitabine einer Anthrazyklin-haltigen Therapie vorangestellt. Damit wurde das Taxan, ebenso wie in der HEDON-Studie, vor dem Anthrazyklin verabreicht. Nach 47 Monaten follow-up konnte ein Gesamtüberleben von 91 % nach pCR und 78 % ohne pCR sowie ein krankheitsfreies Überleben von 87 % nach pCR und 69 % ohne pCR, nachgewiesen werden (Earl, H.M. et al. 2014).

## **4.5 Toxizität**

Unter der Therapie im HEDON Protokoll wurden 57 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) dokumentiert. 11 SAE mit Todesfolge wurden registriert, wobei bei einer Patientin simultan 3 SAE mit Todesfolge auftraten. 9 Patientinnen verstarben damit an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. In 46 Fällen führten die SAE zur stationären Aufnahme. Der Allgemeinzustand dieser Patientinnen wurde in 6 Fällen als lebensbedrohlich eingestuft.

In 20 Fällen lagen den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen allgemeine Beschwerden zugrunde. 14 Fälle beruhten auf Störungen der lymphatischen- und blutbildenden Organe und in 8 Fällen waren Infektionen die Auslöser. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis betraf das Herz-Kreislaufsystem. Die häufigsten kodierte Nebenwirkungen waren Fieber (17,2 %) und febrile Neutropenie (15,1 %). Alle unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse konnten den bereits bekannten Nebenwirkungen der verwendeten Medikation zugeordnet werden (Paepke, S. 2015, S. 106, 107, 138).

Innerhalb der HEDON-Studie wurde in Studienarm A die zielgerichtete Therapie HER2 positiver Patientinnen mit Trastuzumab als Phase-IIb-Studie untersucht. Neben der Überprüfung der Wirksamkeit einer Therapie sind Dosisoptimierung und die Untersuchung kurzfristig auftretender Nebenwirkungen Ziele von Phase-IIb-Studien. Eine geteilte Auswertung der Toxizität in beiden Studienarmen erfolgte bei der initialen Datenauswertung nicht und wurde auch im Nachgang nicht mehr durchgeführt. Deshalb ist eine Unterscheidung, welche Nebenwirkungen auf die zusätzliche Therapie mit Trastuzumab zurückzuführen sind, anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

## **4.6 Stärken und Schwächen der HEDON-Studie**

Die HEDON-Studie wurde 2006 initialisiert, besitzt jedoch auch heute noch klinische Relevanz. In der Behandlung des primären Mammakarzinoms haben sich durch aktuelle Forschungsergebnisse aus der primär systemischen Therapie bis dato einige Veränderungen ergeben. Diese sind aufgrund der Erkenntniszunahme im Bereich des subtyp-spezifischen Ansprechens auf eine zunehmend individualisierte Behandlung ausgelegt. Aus diesem Grund ist der Vergleich mit der HEDON-Studie erschwert, da hier, abgesehen vom HER2 Status, ein unselektiertes Kollektiv behandelt wurde. So beinhaltet das Kollektiv des Studienarms B mutmaßlich auch Patientinnen, bei denen, aufgrund ihres positiven Hormonrezeptorstatus, nach heutigen Maßstäben eine Indikation zur systemischen Therapie zurückhaltender gestellt werden würde. Die Effektivität der Therapie ist daher vergleichbar mit der Wirksamkeit anderer Studien aus dem Zeitraum der Initialisierung der HEDON-Studie. Neue Behandlungsansätze verbessern die pCR in Subgruppen deutlich.

Die Aussagekraft der HEDON-Studie unterliegt gewissen Einschränkungen. Als Phase-IIb-Studie ist die Fallzahl der HEDON-Studie bewusst gewählt, um die Wirksamkeit der Therapie nachzuweisen. Für die Auswertung der primären Endpunkte (Erreichen der pCR) standen die Daten von 5 Patientinnen jedoch nicht zur Verfügung. Der Vergleich der beiden Studienarme ist, aufgrund der niedrigeren Fallzahl und der dadurch zu geringen power, für das Erreichen der pCR nur knapp signifikant verschieden ( $p=0,050$ ). Ebenso kann aufgrund der unzureichenden power kein Unterschied bezüglich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens zwischen Respondern und Non-Respondern gezeigt werden. Daneben würde sich eine größere Fallzahl auch positiv auf die Konfidenzintervalle auswirken. Aussagen bezüglich des Nebenwirkungsspektrums oder Therapiemonitorings unterliegen ebenfalls systematischen Einschränkungen.

Zur Frage, ob nach Erreichen der pCR auf eine post-neoadjuvante Therapie verzichtet werden kann, konnten in der HEDON-Studie keine Daten gewonnen werden. Zu diskutieren ist, ob Patientinnen mit pCR durch die postoperative Verabreichung von Epirubicin und Cyclophosphamid übertherapiert wurden. Weiterhin beeinflusst die Therapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid das Krankheitsfreie sowie das Gesamtüberleben, nicht jedoch die pathologische Komplettremission. Die post-neoadjuvante Therapie kann daher als möglicher Störfaktor für den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen pathologischer Komplettremission und Langzeitüberlebensraten identifiziert werden.

Bezüglich der palpatorischen und sonographischen Einschätzung der Response muss eine hohe Interobserver-Variabilität berücksichtigt werden. Es ist daher möglich, dass hinsichtlich des

Therapiemonitorings in weiteren Studien Schwierigkeiten bezüglich der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse auftreten.

Durch die initiale Verwendung von case report files (CRF) in Papierform sowie der späteren Datenerhebung in einer digitalen Plattform konnten Informationslücken, welche erst zu einem späteren Zeitpunkt offensichtlich wurden, nicht mehr geschlossen werden. Die Auswirkungen dieser Umstände lassen sich retrospektiv nicht analysieren.

## **5 Übersicht**

### **5.1 Ausblick**

Pathologische Komplettremission und Langzeitüberleben korrelieren insbesondere bei aggressiven Subtypen des Mammakarzinoms miteinander (Cortazar, P. et al. 2014). Demgegenüber ist fehlendes Therapieansprechen als Risikofaktor zu werten. Unter Berücksichtigung der individuellen Risikokonstellation ist die Indikation spezieller therapeutischer Maßnahmen leitliniengerecht (AGO Leitlinie 2018). Beispielsweise kann eine Steigerung der pCR nachweislich durch Eskalation, unter Inkaufnahme erhöhter Toxizität, erzielt werden. Dabei handelt es sich um dosis-dichte, dosis-intensivierte Therapieansätze (Green, M.C. et al. 2005, Moebus, V. et al. 2010, Untch, M. et al. 2009). Auch die Erhöhung der Zykluszahl, wie in der GeparTrio-Studie, geht mit verbessertem Langzeitüberleben einher (v. Minckwitz, G. 2013b, v. Minckwitz, G. et al. 2008). Eine Indikationsstellung für diese Behandlung wird für das Hochrisikokollektiv empfohlen (AGO Leitlinie 2018).

Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass es mittels Palpation und Sonographie möglich ist, Non-Responder nach Abschluss von 6 Zyklen Chemotherapie in mindestens 94 % der Fälle korrekt zu identifizieren. Die Ergebnisse dieser Studie bedürfen der weiteren Überprüfung. Auch der optimale Zeitpunkt für die Diagnostik, einen daraus resultierenden Therapiewechsel und die Definition geeigneter therapeutischer Ansätze bleibt Gegenstand von Untersuchungen. Den Prinzipien einer response-guided therapy folgend, ist bei klinisch nicht signifikanten Veränderungen nach 6 bis 12 Wochen primär systemischer Therapie der Wechsel auf ein nicht-kreuzresistentes Regime leitliniengerecht (AGO Leitlinie 2018). Zur Wirksamkeit eines Therapiewechsels analog der Regime des Hochrisikokollektivs liegen bislang keine Daten vor. In zukünftigen Studien kann aber auch der Effekt einer höheren kumulativen Dosis bei unzureichendem Ansprechen auf eine Standardchemotherapie untersucht werden.

Neben effektiven Methoden des Therapiemonitorings sind in der primär systemischen Therapie geeignete therapeutische Ansätze erforderlich, um die pathologische Komplettremission zu erreichen. Die in der HEDON-Studie gesammelten Daten belegen die Effektivität der primär systemischen Therapie mit Docetaxel und der Kombination von Docetaxel und Trastuzumab durch eine pCR von 23,3 % bzw. 44,8 %. Dies ist mit einer Taxan-Anthracyklin-haltigen Therapie in einem, abgesehen vom HER2 Status, unselektierten Kollektiv, vergleichbar (Bear, H.D. et al. 2012, Earl, H.M. et al. 2014). Eine Indikationsstellung für eine Monotherapie mit einem Taxan ist beispielsweise bei

kardial vorbelasteten Patientinnen möglich. Insbesondere die Verabreichung von Trastuzumab stellt hier aufgrund des Nebenwirkungsprofils ein zusätzliches Risiko dar. Gegenüber Paclitaxel im weekly-Schema kann die 3-wöchentliche Applikation von Docetaxel bei etwas verringerter Effektivität durch eine geringere Frequenz des Arzt-Patienten-Kontakts vorteilhaft sein.

Die Verwendung der primär systemischen Studienmedikation der HEDON-Studie ist daher bei speziellen Indikationsstellungen sowie als Element einer sich am Therapieansprechen orientierenden Behandlung denkbar. Im Rahmen der response-guided-therapy bedarf es der Untersuchung ob bei Non-Respondern die Fortführung der primär systemischen Therapie über ein Standardschema hinaus unter dem Aspekt des Erreichens der pathologischen Komplettremission sinnvoll ist. Die besondere Situation, das individuelle Therapieansprechen am Primarius überwachen zu können, spricht dabei für selbiges Vorgehen.

## **5.2 Zusammenfassung**

Primäres Ziel der HEDON-Studie war es, durch einen prospektiven, multizentrischen Ansatz die Effektivität der Monotherapie mit Docetaxel sowie die Kombination von Docetaxel und Trastuzumab zu untersuchen. Die Monotherapie mit Docetaxel konnte eine pCR von 23,3 % erzielen. In einem HER2 negativen Patientenkollektiv ohne weitere Selektion ist dies mit der Effektivität eines Taxan-Anthracyklin-haltigen Regimes vergleichbar (Bear, H. et al. 2012, Earl, H.M. et al. 2014). Durch zusätzliche Gabe von Trastuzumab stieg die pCR-Rate um etwa 20 %, auf 44,8 % an. Dies findet ebenfalls in anderen Studien Bestätigung (Gianni, L. et al. 2010, Untch, M. et al. 2011a, Untch, M. et al. 2012). Weiterhin konnte die Verträglichkeit der Therapie nachgewiesen werden.

Die Mastektomierate betrug 33,7 %. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien nach primär systemischer Therapie (Kuemmel, S. et al. 2014). Nach Mastektomie ließ sich bei einem Viertel (26,7%) der Patientinnen eine pCR nachweisen. Es ist denkbar diese Zahl mittels Biopsieentnahme vor Indikationsstellung zur Mastektomie zu reduzieren, was jedoch weiterer Untersuchung bedarf (Heil, J, et al. 2018).

Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben lagen nach 60 Monaten bei 82,8 % nach pCR vs. 77,0 % ohne pCR und 89,0 % nach pCR vs. 79,2 % ohne pCR. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass allen Patientinnen post-neoadjuvant ein Anthrazyklin verabreicht wurde. Der therapeutische Effekt ist somit vergleichbar mit anderen Taxan-Anthracyklin-haltigen Therapien (Kaufmann, M. et al. 2010, Untch, M. et al. 2018, Earl, H.M. et al. 2014). Ein Zusammenhang von pCR und Langzeitüberleben ließ sich aufgrund unzureichender power nicht nachweisen. Er ist jedoch insbesondere für aggressive Subtypen des Mammakarzinoms belegt (Cortazar, P. et al. 2014). Für eine erfolgreiche Behandlung des primären Mammakarzinoms ist das Erreichen der pCR daher von zentraler Bedeutung.

Da über die Hälfte der Patientinnen die primär systemische Therapie beenden, ohne die pCR erreicht zu haben, müssen Behandlungsstrategien noch stärker individualisiert werden. Strategien, die sich am Therapieansprechen orientieren, können als klinisches Instrument dazu dienen und sind Gegenstand aktueller Untersuchungen. Voraussetzung hierfür ist jedoch ein effektives Therapiemonitoring. In der HEDON-Studie ergaben sich Hinweise darauf, dass ausgeprägte Therapieversager mittels Palpation und Sonographie nach 6 Zyklen PST zu 94,1 % korrekt identifiziert werden können. Ob eine Therapieverlängerung oder ein Therapiewechsel bei Non-Respondern nach Standardtherapie die pCR-Rate verbessert, bedarf der Untersuchung in zukünftigen Studien.

## **6 Literaturverzeichnis**

AGO Leitlinie (2006)

<https://www.ago-online.de/de/infotehek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/oktober-2006/>  
(Zugang am 20.12.2018)

AGO Leitlinien (2018)

[https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt\\_deutsch/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2018.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf)  
(Zugang am 20.12.2018)

**Aktories, K.**, Förstermann, U., Hofmann, F.B. und Starke, K. (2005)

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie  
*Elsevier, 9. Auflage*

**Amat, S.**, Bougnoux, P., Penault-Llorca, F., Fétissof, F., Curé, H., Kwiatkowski, F., Achard, J.L., Body, G., Dauplat, J. and Chollet, P. (2003)

Neoadjuvant docetaxel for operable breast cancer induces a high pathological response and breast-conservation rate  
*British Journal of Cancer, Vol 88: 1339-1345*

**Ataseven, B.**, v. Minckwitz, G. (2016)

The Impact of Neoadjuvant Treatment on Surgical Options and Outcomes  
*Annals of Surgical Oncology Vol 23, Iss 10: 3093-3099*

**AWMF Leitlinien** (2018)

[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2018-09.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2018-09.pdf)  
(Zugang am 20.12.2018)

**Baselga, J.**, Carbonell, X., Castaneda-Soto, N.J., Clemens, M., Green, M., Harvey, V., Morales, S., Barton, C. and Ghahramani, P. (2005)

Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule  
*Journal of Clinical Oncology Vol 23, Iss 10: 2162-2171*

**Baselga, J.**, Bradbury, I., Eidtmann, H., Di Cosimo, S., de Azambuja, E., Aura, C., Gomez, H., Dinh, P., Fauria, K., Van Dooren, V., Aktan, G., Goldhirsch, A., Chang, T.-W., Horvath, Z., Coccia-Portugal, M., Domont, J., Tseng, Ling-Min, Kunz, G., Sohn, J. H., Semiglazov, V., Lerzo, G., Marketa, P., Probachai, V., Puzstai, L., Untch, M., Gelber, R. D. and Piccart-Gebhart, M.

Lapatinib with Trastuzumab for Her2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomized, open-label, multicenter, phase III trial  
*The Lancet Vol 379, Iss 9816: 633-640*

**Bear, H.D.**, Anderson, S., Brown, A., Smith, R., Mamounas, E.P., Fisher, B., Margolese, R., Theoret, H., Soran, A., Wickerham, D.L. and Wolmark, N. (2003)

The effect on Tumor Response of Adding Sequential Preoperative Docetaxel to Preoperative Doxorubicin and Cyclophosphamide: Preliminary Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27  
*Journal of Clinical Oncology Vol 21, Issue 22: 4165-4174*



- Bear, H.D.**, Tang, G., Rastogi, P., Geyer, C.E., Robidoux, A., Atkins, J.N., Baez-Diaz, L., Brufsky, A.M., Mehta, R.S., Fehrenbacher, L., Young, J.A., Senecal, F.M., Gaur, R., Margolese, R.G., Adams, P.T., Gross, H.M., Costantino, J.P., Swain, S.M., Mamounas, E.P. and Wolmark, N. (2012)  
Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast Cancer  
*New England Journal of Medicine Vol 366, Iss 4: 310-320*
- Bonneterre, J.**, Roché, H., Monnier, A., Guastalla, J.P., Namer, M., Fargeot, P., Assadourian, S. (2002)  
Docetaxel vs. 5-Fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure  
*British Journal of Cancer Vol 87: 1210-1215*
- Buzdar, A.U.**, Singletary, E.S., Theriault, R.L., Booser, D.J., Valero, V., Ibrahim, N., Smith, T.L., Asmar, L., Frye, D., Manuel, N., Kau, S.W., McNeese, M., Strom, E., Hunt, K., Ames, F., and Hortobagyi, G.N. (1999)  
Prospective Evaluation of Paclitaxel Versus Combination Chemotherapy with Fluorouracil, Doxorubicin and Cyclophosphamide as Neoadjuvant Therapy in Patients with operable breast cancer  
*Journal of Clinical Oncology Vol 17: 3412-3417*
- Buzdar, A.U.**, Hunt, K., Smith, T., Francis, D., Ewer, M., Booser, D.J., Singletary, E., Buchholz, T., Sahin, A. and Hortobagyi, G.N. (2004)  
Significantly higher pathological complete remission (pCR) rate following neoadjuvant therapy with trastuzumab (H), paclitaxel (P), and anthracycline-containing chemotherapy (CT): Initial results of a randomized trial in operable breast cancer (BC) with HER/2 positive disease.  
*PASCO Vol 22: Abstract 520*
- Buzdar, A.U.**, Ibrahim, N.K., Francis, D., Booser, D.J., Thomas, E.S., Theriault, R.L., Puztai, L., Green, M.C., Arun, B.A., Giordano, S.H., Cristofanilli, M., Frye, D.F., Smith, T.L., Singletary, S.E., Sahin, A.A., Ewer, M.S., Buchholz, T.A., Berry, D. and Hortobagyi, G.N. (2005)  
Significantly Higher Pathological Complete Remission Rate After Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Paclitaxel, and Epirubicin Chemotherapy: Results of a Randomized Trial in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer  
*Journal of Clinical Oncology Vol 23, Iss 16: 3676-3685*
- Chagpar, A.**, Middleton, L., Sahin, A., Dempsey, P., Buzdar, A.U., Mirza, A.N., Ames, F.C., Babierra, G.V., Feig, B.W., Hunt, K.K., Kuerer, H.M., Meric-Bernstam, F., Ross, M.I. and Singletary, S.E. (2006)  
Accuracy of Physical Examination, Ultrasonography, and Mammography in Predicting Residual Pathologic Tumor Size in Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy  
*Annals of Surgery Vol 243, Iss 2 (2006): 257-264*
- Chan, S.**, Friedrichs, K., Noel, D., Pintér, T., Van Belle, S., Vorobiof, D., Duarte, R., Gil, M.G., Bodrogi, I., Murray, E., Yelle, L., von Minckwitz, G., Korec, S., Simmonds, P., Buzzi, F., Mancha, R.G., Richardson, G., Walpole, E., Ronzoni, M., Murawsky, M., Alakl, M., Riva, A. and Crown, J. (1999)  
Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Doxorubicin in Patients With Metastatic Breast Cancer  
*Journal of Clinical Oncology Vol 17, Iss 8: 2341-2354*
- Cobleigh M.A.**, Vogel C.L., Tripathy D., Robert, N.J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J.M., Paton, V., Shak, S., Liebermann, G. and Slamon, D.J. (1999)  
Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease  
*Journal of Clinical Oncology Vol 17, Iss 9: 2639-2648*

**Cortazar, P.**, Zhang, L., Untch, M. Mehta, K., Costantino, J.P., Wolmark, N., Bonnefoi, H., Cameron, D., Gianni, L., Valagussa, P., Swain, S.M., Prowell, T., Loibl, S., Wickerhom, D.L., Bogaerts, J., Baselga, J., Perou, C., Blumenthal, G., Blohmer, J., Mamounas, E.P., Bergh, J., Semiglazov, V., Justice, R., Eidtmann, H., Paik, S., Piccart, M., Sridhara, R., Fasching, P.A., Slaets, L., Tang, S.H., Gerber, B., Geyer, C.E., Pazdur, R., Ditsch, N., Rastogi, P., Eiermann, W. and v. Minckwitz, G. (2014)

Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis

*The Lancet Vol 384: 164-172*

**Cortazar P.**, Geyer C. E. (2015)

Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer

*Annals of Surgical Oncology Vol 22, Iss 5: 1441-1446*

**De Azambuja, E.**, Holmes, A., Piccart-Gebhart, M., Holmes, E., Di Cosimo, S., Swaby, R.F., Untch, M., Jackisch, C., Lang, I., Smith, I., Boyle, F., Xu, B.H., Barrios, C.H., Perez, E.A., Azim, H.A., Kim, S.B., Kuemmel, S., Huang, C.S., Vuylsteke, P., Hsieh, R.K., Gorbunova, V., Eniu, A., Dreosti, L., Tavartkiladze, N., Gelber, R.D., Eidtmann and Baselga, J. (2014)

Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response

*The Lancet Oncology Vol 15, Iss 10: 1137-1146*

**Denkert, C.**, v. Minckwitz, G., Brase, J.C., Sinn, B.V., Gade, S., Kronenwetter, R., Pfitzner, B.M., Salat, C., Loi, S., Schmitt, W.D., SChem, C., Fisch, K., Darb-Esfahani, S., Mehta, K., Sotiriou, C., Wienert, S., Klare, P., Andre, F., Klauschen, F., Blohmer, J.U., Krappmann, K., Schmidt, M., Tesch, H., Kuemmel, S., Sinn, P., Jackisch, C., Dietel, M., Reimer, T., Untch, M. and Loibl, S. (2015)

Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive and Triple-Negative Primary Breast Cancers

*Journal of Clinical Oncology Vol 33, Iss 9: 983 – 1000*

**Earl, H.M.**, Vallier, A.L., Hiller, L., Fenwick, N., Young, J., Iddawla, M., Abraham, J., Hughes-Davies, L., Gounaris, I., McAdam, K., Houston, S., Hickish, T., Skene, A., Chan, S., Dean, S., Ritchie, D., Laing, R., Harries, M., Gallagher, C., Wishart, G., Dunn, J., Provenzano, E. and Caldas, C. (2014)

Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (NeotAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial.

*Lancet Oncology Vol 15, Iss 2: 201-212*

**Estévez, L.**, Cuevas, J.M., Antón, A., Florian, J., Lopez-Vega, J.M., Velasco, A., Lobo, F., Herrero, A. and Fortes, J. (2003)

Weekly Docetaxel as Neoadjuvant Chemotherapy for Stage II and III Breast Cancer: Efficacy and Correlation with Biological Markers in a Phase II, Multicenter Study

*Clinical Cancer Research Vol 9: 686-692*

**Evans, A.**, Whelean, P., Thompson, A., Purdie, C., Joran, L., Macaskill, J., Waugh, S., Fuller-Pace, F., Brauer, K., Vinnicombe, S. (2018)

Prediction of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Primary Breast Cancer Comparing Interim Ultrasound, Shear Wave Elastography and MRI

*European Journal of Ultrasound Vol 39: 373-476*

**Extra, J.-M.,** Cognetti, F., Chan, S., Maraninchi, D., Snyder, R., Lluch, A., Grimes, K., Marty, M (2003)  
Randomized phase III trial (M77001) of trastuzumab (Herceptin®) plus docetaxel versus docetaxel  
alone as first-line therapy in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer  
*European Journal of Cancer Supplements Vol 1, Supplement 5: S202 (Abstr. 672)*

**Extra, J.-M.,** Cognetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L., Tubaina-Hulins, M., Chan, S.,  
Grimes, D., Anton, A. and Marty, M. (2005)  
Long-term survival demonstrated with Trastuzumab plus docetaxel: 24-month data from a  
randomized trial (M77001) in HER2-positive metastatic breast cancer  
*Journal of Clinical Oncology Vol 23, ASCO Annual Meeting Proceedings: 555*

**Fisher, B.,** Brown, A.M., Dimitrov, N.V., Poisson, R., Redmond, C., Margolese, R.G., Bowman, D.,  
Wolmark, N., Wickerham, D.L., Karndinal, C.G. (1990)  
2 months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared  
with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer  
patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast  
and Bowel Project B-15  
*Journal of Clinical Oncology Vol 8, Iss 9: 1483-1496*

**Fisher, B.,** Brown, A., Mamounas, E., Wieand, S., Robidoux, A., Margolese, R.G., Cruz, A.B., Fischer,  
E.R., Wickerham, D.L., Wolmark, N., DeCillis, A., Hoehn, J.L., Lees, A.W. and Dimitrov, N.V. (1997)  
Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast  
cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18  
*Journal of Clinical Oncology Vol 15, Iss 7: 2483-2493*

**Fisher, B.,** Bryant, J., Wolmark, N., Mamounas, E., Brown, A., Fisher, E.R., Wickerham, D.L., Begovic,  
A., DeCillis, A., Robidoux, A., Margolise, R.G., Cruz, A.B., Hoehn, J.L., Lees, A.W., Dimitrov, N.V. and  
Bear, H.D. (1998)  
Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast Cancer  
*Journal of Clinical Oncology Vol 16, Iss 8: 2672-2685*

**Forrest, A.P.,** Levack, P.A., Chetty, U., Hawkins, R.A., Miller, W.R., Smyth, J.F., Anderson, T.J. (1986)  
A human tumour model  
*Lancet Vol 328, Iss 8511: 840-842*

**Geyer, C.E.,** O'Shaughnessy, J., Untch, M., Sikov, W., Rugo, H.S., McKee, M.D., Huober, J.B., Golshan,  
M., Giranda, V.L., von Minckwitz, G., Maag, D., Sullivan, D.M., Wolmark, N., McIntyre, K., Ponce  
Lorenzo, J.J., Metzger Filho, O., Rastogi, P., Symmans, W.F., Liu, X. and Loibl, S. (2017)  
Phase 3 study evaluating efficacy and safety of veliparib (V) plus carboplatin (Cb) or Cb in  
combination with standard neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients (pts) with early stage triple-  
negative breast cancer (TNBC)  
*Journal of Clinical Oncology Vol 35, Supplement 15: Meeting Abstract 520*

**Gianni, L.,** Eiermann, W., Semiglazov, V., Manikhas, A., Lluch, A., Tjulandin, S., Zambetti, M., Vazquez,  
F., Byakhov, M., Lichinitser, M., Climent, M.A., Ciruelos, E., Ojeda, B., Mansutti, M., Bozhok, A.,  
Baronio, R., Feyereislova, A., Barton, C., Valagussa, P. and Baselga, J. (2010)  
Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant  
chemotherapy alone, in patients with Her2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial):  
a randomized controlled superiority trial with a parallel Her2-negative cohort  
*The Lancet Vol 375, Iss 9712: 377-384*

**Gianni, L.**, Pienkowski, T., Im, Y.-H., Roman, L., Tseng, L.M., Liu, M.C., Lluch, A., Staroslawska, E., de la Haba-Rodriguez, J., Im, S.-A., Pedrini, J.L., Poirier, B., Morandi, P., Semiglazov, V., Srimuninnimit, V., Bianchi, G., Szado, T., Ratnayake, J., Ross, G. and Valagussa, P. (2012)

Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial

*Lancet Oncology Vol 13, Iss 1: 25-32*

**Gianni, L.**, Eiermann, W., Semiglazov, V., Lluch, A., Tjulandin, S., Zambetti, M., Moliterni, A., Vazquez, F., Byakhov, M.J., Lichinitser, M., Climent, M.A., Ciruelos, E., Ojeda, B., Mansutti, M., Bozhok, A., Magazzù, D., Heinzmann, D., Steinseifer, J., Valagussa, P. and Baselga, J. (2014)

Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with Her2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomized controlled superiority trial with a parallel Her2-negative cohort

*Lancet Oncology Vol 15, Iss 6: 640-647*

**Gianni, L.**, Pienkowski, T., Im, Y.-H., Tseng, L.-M., Liu, M.-C., Lluch, A., Staroslawaska, E., de la Haba-Rodriguez, J., Im, S.-A., Pedrini, J.L., Poirier, B., Morandi, P., Semiglazov, V., Srimuninnimit V., Bianchi, V., Magazzù, D., McNally, V., Douthwaite, H., Ross, G. and Valagussa P. (2016)

5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial.

*Lancet Oncology Vol 17, Iss 6: 791-800*

**Gradishar, W.J.**, Wedam, S.B., Jahanzeb, M., Erban, J., Limentani, S.A., Tsai, K.T., Olsen, S.R., Swain, S.M. (2005)

Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patients with stage III breast cancer

*Annals of Oncology Vol 16, Iss 8: 1297-1304*

**Green, M.C.**, Buzdar, A.U., Smith, T., Ibrahim, N.K., Valero, V., Rosales, M.F., Cristofanilli, M., Booser, D.J., Pusztai, L., Rivera, D., Theriault, R.L., Carter, C., Frye, D., Hunt, K.K., Fraser Symmans, W., Strom, E.A., Sahin, A.A., Sikov, W. and Hortobagyi, G.N. (2005)

Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks

*Journal of Clinical Oncology Vol 23, Iss 25: 5983-5992*

**Gruber, I.**, Rueckert, M., Kagan, K., Staebler, A., Siegmann, K.C., Hartkopf, A., Wallwiener, D. and Hahn, M. (2013)

Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer

*BMC Cancer Vol 13, Article Number: 328*

**Gusterson, B.A.**, Gelber, R.D., Goldhirsch, A., Price, K.N., Säve-Söderborgh, J., Anbazhaganj Styles, R., Redenstam, C.M., Golouh, R. and Reed, R. (1992)

Prognostic importance of c-erB-2 expression in breast cancer.

*Journal of Clinical Oncology Vol 10: 1049-1056*

**Harbeck, N.** (2005)

TransHEDON Studienprotokoll

Zugang über das Studiensekretariat des Münchner Studienzentrums der Fakultät für Medizin des Klinikums Rechts der Isar, mail: muenchner.studienzentrum@mri.tum.de

EudraCT: 2005-000967-24, Protokoll Code: HED-324-PAE-0090-I

**Heil, J.,** Sinn, P., Richter, H., Pfob, A., Schaeffgen, B., Hennigs, A., Riedel, F., Thomas, B., Thill, M., Hahn, M., Blohmer, J.-U., Kuemmel, S., Karsten, M.M., Reinisch, M., Hackmann, J., Reimer, T., Rauch, G. and Golatta, M. (2018)

RESPONDER - diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast Cancer - a multicenter, confirmative, one-armed, intra-individually-controlled, open, diagnostic trial  
*BMC Cancer Vol 18, Article Number: 851*

**Hieken, T.,** Harrison, J., Herreros, J., Velasco, J.M. (2001)

Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size  
*American Journal of Surgery Vol 182: 351-354*

**Hofmann, D.,** Nitz, U., Gluz, O., Kates, R.E., Schinkoethe, T., Staib, P., Harbeck, N. (2013)

WSG ADAPT - adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial  
*Trials Vol 14, Article Number: 261*

**Huober, J.B.,** McCormick Holmes, E., Baselga, J., DeAzambuja, E., Untch, M., Fumagalli, D., Sarp, S., Lang, I., Smith, I.E., Boyle, F.M., Xu, B., Lecocq, C., de la Pena, L., Jackisch, C., Gelber, R.D., Piccart-Gebhart, M.J. and Di Cosimo, S. (2017)

Survival outcomes of the NeoALTTO study: Updated results of a randomized multicenter phase III neoadjuvant trial.  
*Journal of Clinical Oncology Vol 35, Supplement 15: Meeting Abstract 512*

**Hutcheon, A.W.,** Heys, S.D., Sarkar, T.K. (2003)

Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer  
*Breast Cancer Research and Treatment Vol 79, Supplement 1: S19-S24*

**Kaufmann, M.,** Hortobagyi, G.N., Goldhirsch, A., Scholl, S., Makris, A., Valagussa, P., Blohmer, J.-U., Eiermann, W., Jackesz, R., Jonat, W., Lebeau, A., Loibl, S., Miller, W., Seeber, S., Semiglazov, V., Smith, R., Souchon, R., Stearns, V., Untch, M. and v. Minckwitz, G. (2006)

Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update  
*Journal of Clinical Oncology Vol 24: 1940-1948*

**Kaufmann, M.,** Eiermann, W., Schuette, M., Hilfrich, J., Blohmer, J.U., Gerber, B., Costa, D., Loibl, S., Nekljudova, V. and v. Minckwitz, G. (2010)

Long-term results from the neoadjuvant GeparDuo trial: A randomized, multicenter, open phase III study comparing a dose-intensified 8-week schedule of doxorubicin hydrochloride and docetaxel (ADoc) with a sequential 24-week schedule of doxorubicin hydrochloride/cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-Doc) regimen as preoperative therapy (NACT) in patients (pts) with operable breast cancer (BC).

*Journal of Clinical Oncology Vol 28, Supplement 15: Meeting Abstract 537*

**Kuemmel, S.,** Holtschmidt, J., Loibl, S. (2014)

Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting  
*British Journal of Surgery Vol 101, Iss 8: 912-924*

**Kuerer, H.M.**, Newman, L.A., Smith, T.L., Ames, F.C., Hunt, K.K., Dhingra, K., Theriault, R.L., Singh, G., Binkley, S.M., Sneige, N., Buchholz, T.A., Ross, M.I., McNeese, M.D., Buzdar, A.U., Hortobagyi, G.N. and Singletary, S.E. (1999)

Clinical Course of Breast Cancer Patients With Complete Pathologic Primary Tumor and Axillary Lymph Node Response to Doxorubicin-Based Neoadjuvant Chemotherapy

*Journal of Clinical Oncology Vol 17: 460-469*

**Lee, M.**, Gonzalez, S.J., Lin, H., Zhao, X., Kiluk, J.V., Laronga, C., Mooney, B. (2015)

Prospective Trial of breast MRI versus 2D and 3D Ultrasound for Evaluation of Response to Neoadjuvant Chemotherapy

*Annals of Surgical Oncology Vol 22, Iss 9: 2888-2894*

**Liedtke, C.**, Mazouni, C., Hess, K.R., André, F., Tordai, A. Mejia, J. A., Fraser Symmans, W., Gonzalez-Angulo, A.M., Hennessy, B., Green, M., Cristofanilli, M., Hortobagyi, G.N. and Pusztai, L. (2008)

Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer

*Journal of Clinical Oncology Vol 26, Iss 8: 1275-1281*

**Loibl, S.**, v. Minckwitz, G., Raab, G., Blohmer, J.U., Costa, S.D., Gerber, B., Eidtmann, H., Petrich, S., Hilfrich, J., Jackisch, C., du Bois, A. and Kaufmann, M. (2006)

Surgical Procedures After Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Breast Cancer: Results of the GEPARUO Trial

*Annals of Surgical Oncology Vol 13, Iss 11: 1434-1442*

**Mamounas E.** (2006)

Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Breast Cancer: The Pros

*Breast Care Vol 1, Iss 6: 348-351*

**Marinovich, M.L.**, Macaskill, P., Irwig, L., Sardanelli, F., Mamounas, E., v. Minckwitz, G., Guarneri, V., Partridge, S.C., Wright, F., Choi, J.H., Bhattacharyya, M., Martincich, L, Yeh, E., Londero, V. and Houssami, N. (2015)

Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis

*BMC Cancer Vol 15, Article Number: 662*

**Marty, M.**, Cognetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L., Tubiana-Hulin, M., Chan, S., Grimes, D., Antón, A., Lluch, A., Kennedy, J., O'Byrne, K., Conte, P.F., Green, M., Ward, C., Mayne, K., Extra, J.-M. (2005)

Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M 77001 Study Group

*Journal of Clinical Oncology Vol 23, Iss 19: 4265-4274*

**Mauri, D.**, Pavlidis, N., Ioannidis, J. (2005)

Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis

*Journal of the National Cancer Institute Vol 97, Iss 3: 188-194*

**Mazouni, C.**, Peintinger, F., Wan-Kau, S., Andre, F., Gonzales-Angulo, A.M., Fraser Symmans, W., Meric-Bernstam, F., Valero, V., Hortobagyi, G.N. and Pusztai, L. (2007)

Residual Ductal Carcinoma In situ in Patients with Complete Eradication of Invasive Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy Does Not Adversely Affect Patient Outcome

*Journal of Clinical Oncology Vol 25, Iss 19: 2650-2655*

**Miller, A.B.**, Hoogstraten, B., Staquet, M., Winkler, A. (1981)  
Reporting Results of Cancer Treatment  
*Cancer Vol 47, Iss 1: 207-214*

**Minotti, G.**, Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G., Gianni, L. (2004)  
Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity  
*Pharmacological Reviews Vol 56, Iss 2: 185-229*

**Miolo, G.**, Muraro, E., Martorelli, D., Lombardi, D., Scalone, S., Spazzapan, S., Massarut, S., Perin, T., Viel, E., Comaro, E., Talamini, R., Bidoli, E., Turchet, E., Crivellari, D., and Dolcetti, R. (2014)  
Anthracycline-free neoadjuvant therapy induces pathological complete responses by exploiting immune proficiency in Her2 + breast cancer patients  
*BMC Cancer Vol 14: 954*

**Moebus, V.**, Jackisch, C., Lueck, H.J., du Bois, A., Thomssen, C., Kurbacher, C., Kuhn, W., Nitz, U., Schneeweiss, A., Huober, J., Harbeck, N., v. Minckwitz, G., Runnebaum, I.B., Hinke, A., Kreienberg, R., Konecny, G.E. and Untch, M. (2010)  
Intense Dose-Dense Sequential Chemotherapy With Epirubicin, Paclitaxel, and Cyclophosphamide Compared With Conventionally Scheduled Chemotherapy in High-Risk Primary Breast Cancer: Mature Results of an AGO Phase III Study  
*Journal of Clinical Oncology Vol 28, Iss 17: 2874 – 2881*

**Nabholz, J.M.**, Senn, H.J., Bezwoda, W.R., Melnychuk, D., Deschênes, L., Douma, J., Vandenberg, T.A., Rapoport, B., Rosso, R., Trillet-Lenoir, V., Drbal, J., Molino, A., Nortier, J.W., Richel, D.J., Nagykalnai, T., Siedlecki, P., Wilking, N., Genot, J.Y., Hupperets, P.S., Pannuti, F., Skarlos, D., Tomiak, E.M., Murawsky, M., Alakl, M., and Aapro, M. (1999)  
Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy  
*Journal of Clinical Oncology Vol 17: 1413-1424*

**Narod, S.A.**, Iqbal, J., Giannakeas, V., Sopik, V., Sun, P. (2015)  
Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ  
*Jama Oncology Vol 1, Iss 7 (2015): 888-896*

**Ogston, K.N.**, Miller, I.D., Payne, S., Hutcheon, A.W., Sarkar, T.K., Smith, I., Schofield, A. and Heys, S.D. (2003)  
A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival  
*The Breast Vol 12, Iss 5: 320-327*

**Ortmann, O.**(2016)  
Mammakarzinom der Frau  
*Gynäkologische Tumoren Elsevier, 1. Auflage*

**Paepke, S.** (2005 und 2015)  
HEDON Studienprotokoll (2005) und HEDON Case Study Report (2015)  
Zugang über das Studiensekretariat des Münchner Studienzentrums der Fakultät für Medizin des Klinikums Rechts der Isar, mail: muenchner.studienzentrum@mri.tum.de  
EudraCT: 2005-000967-24, Protokoll Code: HED-324-PAE-0090-I

**Parker, J.S.**, Mullins, M., Cheang, M.C., Leung, S., Voduc, D., Vickery, T., Davies, S., Fauron, C., He, X., Hu, Z., Quackenbush, J.F., Stijleman, I.J., Palazzo, J., Marron, J.S., Nobel, A.B., Mardis, E., Nielsen, T.O., Ellis, M.J., Perou, C.M. and Bernard, P.S. (2009)

Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes

*Journal of Clinical Oncology Vol 27, Iss 8: 1160-1167*

**Pegram, M.**, Konecny, G., O' Callaghan, C., Beryt, M., Pietras, R., Slamon, D.J. (2004)

Rational Combinations of Trastuzumab With Chemotherapeutic Drugs Used in the Treatment of Breast Cancer

*Journal of the National Cancer Institute Vol 96, Iss 10: 739-749*

**Peintinger, F.**, Kuerer, H.M., Anderson, K., Boughey, J.C., Meric-Bernstam, F., Singletary, S.E., Hunt, K.K., Whitman, G.J., Stephens, T., Buzdar, A.U., Green, M.C. and Fraser Symmans, W.F. (2006)

Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy

*Annals of Surgical Oncology Vol 13, Iss 11: 1443-1449*

**Petru, E.**, Jonat, W., Fink, D., Köchli, O.R. (2014)

Praxisbuch Gynäkologische Onkologie

*Springer, 4. Auflage*

**Rauch, G.M.**, Kuerer, H.M., Adrada, B., Santiago, L., Moseley, T., Candelaria, R.P., Arribas, E., Sun, J., Leung, J., Krishnamurthy, S. and Yang, W.T. (2018)

Biopsy Feasibility Trial for Breast Cancer Pathologic Complete Response Detection after Neoadjuvant Chemotherapy: Imaging Assessment and Correlation Endpoints

*Annals of Surgical Oncology Vol 25, Iss 7: 1953-1960*

**Robert Koch Institut,**

<https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html>

(Zugang am 20.12.2018)

**Romond, E.H.**, Perez, E.A., Bryant, J., Suman, V.J., Geyer, C.E., Davidson, N.E., Tan-Chiu, E., Martino, S., Paik, S., Kaufmann, P.A., Swain, S.M., Pisansky, T.M., Fehrenbacher, L., Kutteh, L.A., Vogel, V.G., Visscher, D.W., Yothers, G., Jenkins, R.B., Brown, A.M., Dakhil, S.R., Mamounas, E.P., Lingle, W.L., Klein, P.M., Ingle, J.N. and Wolmark, N. (2005)

Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer

*New England Journal of Medicine Vol 353, Iss 16: 1673-1684*

**Rubin, I.**, Yarden, Y. (2001)

The basic biology of HER2

*Annals of Oncology Vol 12, Supp 1: 3-8*

**Schott, A.F.**, Roubidoux, M.A., Helvie, M.A., Hayes, D.F., Kleer, C.G., Newman, L.A., Pierce, L.J., Griffith, K.A., Murray, S., Hunt, K.A., Paramagul, C. and Baker, L.H. (2005)

Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy

*Breast Cancer Research and Treatment Vol 92, Iss 3: 231-238*



**Schwarz-Boeger, U.**, Zahlmann, G., Paepke, S., Schmidt, M., Jacobs, V.R., Kiechle, M., and Harbeck, N. (2009)

The benefit using an integrated electronic trial platform for a neoadjuvant therapy trial (HEDON) in primary breast cancer – results of an evaluation study  
*Cancer Research Vol 69 (2 Supplement): 3114*

**Shin, H.J.**, Kim, H.H., Ahn, J.H., Kim, S-B., Jung, K.H., Gong, G., Son, B.H. and Ahn, S. H. (2011)  
Comparison of mammography, sonography, MRI and clinical examination in patients with locally advanced or inflammatory breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy  
*British Journal of Radiology Vol 84, Iss 1003: 612-620*

**Shinde, A.**, Zhai, J., Yu, K., Frankel, P., Yim, J.H., Luu, T., Kruper, L., Vito, C., Shaw, S., Vora, N.L., Kirschenbaum, M. and Somlo, G. (2015)  
Pathologic complete response rates in triple negative, HER2-positive, and hormone receptor positive breast cancers after anthracycline-free neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel with or without trastuzumab  
*The Breast Vol 24, Iss 1: 18-23*

**Sinn, H.P.**, Schmid, H., Junkermann, H., Huober, J., Leppien, G., Kaufmann, M., Bastert, G. und Otto, H.F. (1994)  
Histologische Regression des Mammakarzinoms nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie  
*Geburtshilfe und Frauenheilkunde Vol 54, Iss 10: 552-558*

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

**Smith, I.C.**, Heys, S.D., Hutcheon, A.W., Miller I.D., Payne, S., Gilbert, F.J., Ah-See, A.K., Eremin, O., Walker, L.G., Sarkar, T.K., Eggleton, S.P. and Ogston, K.N. (2002)  
Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel  
*Journal of Clinical Oncology Vol 20: 1456-1466*

**Sopik, V.**, Sun, P., Narod, S.A. (2018)  
Impact of microinvasion on breast cancer mortality in women with ductal carcinoma in situ  
*Breast Cancer Research and Treatment Vol 167, Iss 3: 787-795*

**Tsavaris, N.**, Kosmas, C., Vadiaka, M., Kanelopoulos, P., Boulamatsis, D. (2002)  
Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes  
*British Journal of Cancer Vol 87, Iss 1: 21-27*

**Ueno, N.T.**, Buzdar, A.U., Singletary, S.E., Ames, F.C., McNeese, M.D., Holmes, F.A., Theriault, R.L., Strom, E.A., Wasaff, B.J., Asmar, L., Frye, D and Hortobagyi, G.N. (1997)  
Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center  
*Cancer Chemotherapy and Pharmacology Vol 40, Issue 4: 321-329*

**Untch, M.**, Konecny, G., Ditsch, N., Sorokina, Y., Moebus, V., Muck, B., Kuhn, W., Baster, G., Werner, C., Thomssen, C., Wallwiener, D., Albert, U., Bothmann, G., Kreienberg, R. and Lück, H.J. (2002)  
Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomised AGO study.  
*Proc American Society of Clinical Oncology 21: Abstract 133*

**Untch, M.,** Rezai, M., Loibl, S., Fasching, P.A., Huober, J., Tesch, H., Bauerfeind, I., Hilfrich, J., Mehta, K. and v. Minckwitz, G. (2007)

Evaluating the efficacy and safety of trastuzumab given concomitantly to epirubicin/cyclophosphamide -> docetaxel +/- capecitabine as neoadjuvant treatment of HER2 overexpressing primary breast cancer. First analysis of the GBG/AGO intergroup-study "GeparQuattro"

*Breast Cancer Research and Treatment Vol 106, Supplement 1: S224-S224*

**Untch, M.,** Möbus, V., Kuhn, W., Muck, B.R., Thomssen, C., Bauerfeind, I., Harbeck, N., Werner, C., Lebau, A., Schneeweiss, A., Kahlert, S., v. Koch, F., Petry, K.U., Wallwiender, D., Kreienberg, R., Albert, U.-S., Lück, H.-J., Hinke, A., Jänicke, F. and Konecny, G.E. (2009)

Intensive Dose-Dense compared with Conventionally Scheduled Preoperative Chemotherapy for High-Risk Primary Breast Cancer

*Journal of Clinical Oncology Vol 27: 2938- 2945*

**Untch M.,** Rezai M., Loibl S., Fasching, P.A., Huober, J., Tesch, H., Bauerfeind, I., Hilfrich, J., Eidtmann, H., Gerber, B., Hanusch, C., Kühn, T., du Bois, A., Blohmer, J.-U., Thomssen, C., Costa, S.D., Jackisch, C., Kaufmann, M., Mehta, K. and v. Minckwitz, G. (2010)

Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results From the GeparQuattro Study

*Journal of Clinical Oncology Vol 28, Iss 12: 2024 – 2032*

**Untch, M.,** Fasching, P.A., Konecny, G.E., Hasmüller, S., Lebau, A., Kreienberg, R., Kamara, O., Müller, V., du Bois, A., Kühn, T., Stickeler, E., Harbeck, N., Höss, C., Kahlert, S., Beck, T., Fett, W., Mehta, K., v. Minckwitz, G. and Liobl, S. (2011a)

Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy Plus Trastuzumab Predicts Favorable Survival in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Overexpressing Breast Cancer: Results From the TECHNO Trial of the AGO and GBG Study Groups

*Journal of Clinical Oncology Vol 29, Iss 25: 3351- 3358*

**Untch, M.,** v. Minckwitz, G., Konecny, G.E., Conrad, U., Fett, W., Kurzeder, C., Lück, H.-J., Stickeler, E., Urbaczyk, H., Liedtke, B., Beckmann, M.W., Salat, C., Harbeck, N., Müller, V., Schmidt, M., Hasmüller, S., Lenhard, M., Nekljudova, V., Lebeau, A., Loibl, S. and Fasching, P.A. (2011b)

PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin–cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer—outcome on prognosis

*Annals of Oncology Vol 22, Iss 9: 1999–2006*

**Untch, M.,** Loibl, S., Bischoff, J., Eidtmann, H., Kaufmann, M., Blohmer, J.U., Hifrich, J., Strumberg, D., Fasching, P., Kreienberg, R., Tesch, H., Hanusch, C., Gerber, B., Rezai, M., Jackisch, C., Huober, J., Kühn, T., Nekljudova, V. and v. Minckwitz, G. (2012)

Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial

*Lancet Oncology Vol 13, Iss 2: 135-144*

**Untch, M.,** Jackisch, C., Schneeweiss, A., Conrad, B., Aktas, B., Denkert, C., Eidtmann, H., Wiebringhaus, H., Kümmel, S., Hilfrich, J., Warm, M., Paepke, S., Just, M., Hanusch, C., Hackmann, J., Blohmer, J.-U., Clemens, M., Darb-Esfahani, S., Schmitt, W.D., Costa, S.D., Gerber, B., Engels, K., Nekljudova, V., Loibl, S. and v. Minckwitz, G. (2016)

Nab-Paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): a randomised, phase 3 trial  
*Lancet Oncology Vol 17, Iss 3: 345-356*

**Untch, M.,** Schneeweiss, A., Salat, C., Rezai, M., Zahm, D-M., Klare, P., Blohmer, J.-U., Tesch, H., Khandan, F., Fasching, P.A., Jackisch, C., Nekljudova, V., v. Minckwitz, G. and Loibl, S. (2017)

Long-term survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative (TNBC) and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto)  
*Annals of Oncology Vol 28, Supp 5, Meeting Abstract: 163PD*

**Untch, M.,** v. Minckwitz, G., Gerber, B., Schem, C., Rezai, M., Fasching, P.A., Tesch, H., Eggmann, H., Hanusch, C., Huober, J., Solbach, C., Jackisch, C., Kunz, G., Blohmer, J.-U., Hauschild, M., Fehm, T., Nekljudova, V. and Loibl, S. (2018)

Survival Analysis After Neoadjuvant Chemotherapy With Trastuzumab or Lapatinib in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer in the GeparQuinto (G5) Study (GBG 44)

*Journal of Clinical Oncology Vol 36, Iss 13: 1308–1324*

**v. Minckwitz, G.,** Raab, G., Caputo, A., Schütte, M., Hilfrich, J., Blohmer, J.U., Gerber, B., Costa, S.D., Merkle, E., Eidtmann, H., Lampe, D., Jackisch, C., du Bois, A. and Kaufmann, M. (2005)

Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPAR DUO Study of the German Breast Group

*Journal of Clinical Oncology Vol 23, Iss 12: 2676-2685*

**v. Minckwitz, G.,** Kuemmel, S., du Bois, A., Hanusch, C., Eidtmann, H., Hilfrich, J., Gerber, B., Huober, J., Costa, S.D., Jackisch, C., Smeljanski, A. and Kaufmann, M. (2006)

Individualized treatment strategies according to in vivo-chemosensitivity assessed by response after 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy. Final results of the Gepartrio study of German breast group.  
*Breast Cancer Research and Treatment Vol 100, Supplement 1: S19-S19*

**v. Minckwitz, G.,** Kümmel, S., Vogel, P., Hanusch, C., Eidtmann, H., Hilfrich, J., Gerber, B., Huober, J., Costa, S.D., Jackisch, C., Loibl, S., Mehta, K. and Kaufmann, M. (2008)

Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: Phase III randomized GeparTrio study

*Journal of the National Cancer Institute Vol 100, Iss 8: 552-562*

**v. Minckwitz, G.,** Untch, M., Nuesch, E., Loibl, S., Kaufmann, M., Kümmel, S., Fasching, P.A., Eiermann, W., Blohmer, J.-U., Costa, S.D., Mehta, K., Hilfrich, J., Jackisch, C., Gerber, B., du Bois, A., Huober, J., Hanusch, C., Konecny, G., Fett, W., Stickeler, E., Harbeck, N., Müller, V. and Jüni, P. (2011)

Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials

*Breast Cancer Research and Treatment 125: 145-156*

- v. Minckwitz, G.,** Untch, M., Blohmer, J.U., Costa, S.D., Eidtmann, H., Fasching, P.A., Gerber, B., Eiermann, W., Hilfrich, J., Huober, J., Jackisch, C., Kaufmann, M., Konecny, G.E., Denkert, C., Nekljudova, V., Mehta, K. and Loibl, S. (2012a)  
Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis after Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes  
*Journal of Clinical Oncology Vol 30, Iss 15: 1796-1804*
- v. Minckwitz, G.,** Darb-Esfahani, S., Loibl, S., Huober, J., Tesch, H., Solbach, C., Holms, F., Eidtmann, H., Dietrich, K., Just, M., Clemens, M., Hanusch, C., Schrader, I., Henschen, S., Hoffmann, G., Tiemann, K., Diebold, K., Untch, M. and Denkert, C. (2012b)  
Responsiveness of adjacent ductal carcinoma in situ and changes in HER2 status after neoadjuvant chemotherapy/trastuzumab treatment in early breast cancer-results from the GeparQuattro study (GBG 40)  
*Breast Cancer Research and Treatment Vol 132, Iss 3, Special Issue: 863-870*
- v. Minckwitz, G.,** Schneeweiss, A., Salat, C., Rezai, M., Zahm, D.M., Klare, P., Blohmer, J.-U., Tesch, H., Khandan, F., Jud, S., Jackisch, C., Mehta, K., Loibl, S. and Untch, M. (2013a)  
A randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto)  
*Journal of Clinical Oncology Vol 31, Supplement 15: Meeting Abstract 1004*
- v. Minckwitz, G.,** Blohmer, J.U., Costa, S.D., Denkert, C., Eidtmann, H., Eiermann, W., Gerber, B., Hanusch, C., Hilfrich, J., Huober, J., Jackisch, C., Kaufmann, M., Kümmel, S., Paepke, S., Schneeweiss, A., Untch, M., Zahm, D.M., Mehta, K. and Loibl, S. (2013b)  
Response-Guided Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer  
*Journal of Clinical Oncology Vol 31, Iss 29: 3623 – 3632*
- v. Minckwitz, G.,** Schneeweiss, A., Loibl, S., Salat, C., Denkert, C., Rezai, M., Blohmer, J.-U., Jackisch, C., Paepke, S., Gerber, B., Zahm, D.M., Kümmel, S., Eidtmann, H., Klare, P., Huober, J., Costa, S.D., Tesch, H., Hanusch, C., Hilfrich, J., Khandan, F., Fasching, P.A., Sinn, B.F., Engels, K., Mehta, K., Nekljudova, V. and Untch, M. (2014a)  
Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial  
*Lancet Oncology Vol 15, Iss 7: 747-756*
- v. Minckwitz, G.,** Hahnen, E., Fasching, P.A., Hauke, J., Schneeweiss, A., Salat, C., Rezai, M., Blohmer, J.-U., Zahm, D.M., Jackisch, C., Gerber, B., Klare, P., Kümmel, S., Eidtmann, H., Paepke, S., Nekljudova, V., Loibl, S., Untch, M. and Schmutzler, R.K. (2014b)  
Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): Results from GeparSixto.  
*Journal of Clinical Oncology Vol 32, Supplement 15: Meeting Abstract 1005*
- v. Minckwitz, G.,** Timms, K., Untch, M., Elkin, E., Fasching, P., Schneeweiss, A., Salat, C., Rezai, M., Blohmer, J.-U., Zahm, D.M., Jackisch, C., Gerber, B., Klare, P., Kümmel, S., Eidtmann, H., Paepke, S., Reid, J.E., Nekljudova, V., Hartmann, A.-R., and Loibl, S. (2015)  
Prediction of pathological complete response (pCR) by Homologous Recombination Deficiency (HRD) after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with TNBC: Results from GeparSixto.  
*Journal of Clinical Oncology Vol 33, Supplement 15: Meeting Abstract 1004*

**Vogel, C.L.**, Cobleigh, M.A., Tripathy, D., Gutheil, J.C., Harris, L.N., Fehrenbacher, L., Slamon, D.J., Murphy, M., Novotny, W.F., Burchmore, M., Shak, S., Stewart, S.J. and Press, M. (2002)  
Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer  
*Journal of Clinical Oncology Vol 20, Iss 3: 719-726*

## **7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

### **7.1 Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Ablauf des HEDON-Studienprotokolls (Paepke, S. 2015, S. 24 - 25)	23
Abb. 2: Tumorgröße vor PST	39
Abb. 3: Nodalstatus vor PST	39
Abb. 4: Tumorgröße nach PST	42
Abb. 5: Nodalstatus nach PST	42
Abb. 6: Pathologische Komplettremission (pCR) in Studienarm A und B	43
Abb. 7: Intramammäre Pathologische Komplettremission (bpCR) in Studienarm A und B	44
Abb. 8: Erkennen von Therapieversagern	46
Abb. 9: Intramammäre pathologische Komplettremission und operative Therapie	47
Abb. 10: Gesamtüberleben (Paepke, S. 2015, S. 103)	49
Abb. 11: Krankheitsfreies Überleben (Paepke, S. 2015, S. 105)	49
Abb. 12: Einstufung der SAE nach Kriterien der Ernsthaftigkeit	50
Abb. 13: SAE nach SOC Kriterien (system organ class)	51
Abb. 14: Kodierte Nebenwirkungen	52

## **7.2 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Klassifikation der pathologischen Remission nach Sinn (Sinn, H.P. et al. 1994)	34
Tabelle 2: Grundlagen zur Fallzahlkalkulation (Paepke, S. 2005, S. 44 - 45)	36
Tabelle 3: Tumorstadium vor PST (Paepke, S. 2015, S. 52)	39
Tabelle 4: Nodalstatus vor PST (Paepke, S. 2015, S. 52)	39
Tabelle 5: Zusammenfassung auswertbarer Fälle pCR (Paepke, S. 2015, S. 54)	41
Tabelle 6: Tumorgröße nach PST (Paepke, S. 2015, S. 55)	42
Tabelle 7: Nodalstatus nach PST (Paepke, S. 2015, s. 55 - 56)	42
Tabelle 8: Verteilung der pathologischen Komplettremission auf Studienarm A und B (Paepke, S. 2015, S. 57 - 58)	43
Tabelle 9: Verteilung der intramammären pathologischen Komplettremission (bpCR) auf Studienarm A und B (Paepke, S. 2015, S. 58 - 59)	44
Tabelle 10: Zusammenfassung auswertbarer Fälle des Therapiemonitoring (Paepke, S. 2015, S. 59 - 60)	45
Tabelle 11: Palpatorische Beurteilung des Ansprechens (Paepke, S. 2015, S. 60)	45
Tabelle 12: Sonographische Beurteilung des Ansprechens (Paepke, S. 2015, S. 62)	46
Tabelle 13: Zusammenfassung auswertbarer Fälle SAE nach Kriterien der Ernsthaftigkeit (Paepke, S. 2015, S. 107)	50
Tabelle 14: Zusammenfassung auswertbarer Fälle SAE nach SOC-Kriterien (system organ class) (Paepke, S. 2015, S. 110)	51
Tabelle 15: Zusammenfassung auswertbarer Fälle kodierter Nebenwirkungen (Paepke, S. 2015, S. 114)	51
Tabelle 16: Vergleich bildgebender Methoden zur Prädiktion der pCR	59
Tabelle 17: Vergleich BET-Raten (brusterhaltende Therapie) nach PST	63

## **8 Anhang**

### **8.1 TNM - Klassifikation des Mammakarzinoms und Stadiengruppierung**

(Petru, et al. 2014, S. 8/9)

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Tumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm
T1 mic	< 0,1 cm
T1a	> 0,1 – 0,5 cm
T1b	> 0,5 – 1 cm
T1c	> 1 – 2 cm
T2	Tumor > 2 – 5 cm
T3	Tumor > 5 cm
T4	Befall von Brustwand/Haut
T4a	Brustwand
T4b	Hautödem/Ulzeration, Satellitenknötchen der Haut
T4c	T4a und T4b
T4d	entzündliches Karzinom
<b>N</b>	<b>regionale Lymphknoten</b>
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	bewegliche axilläre Lymphknoten (LK)
pN1 mic	Mikrometastasen > 0,2 mm, ≤ 2 mm
pN1a	1 bis 3 axilläre LK
pN1b	klinisch nicht erkennbare LK entlang der A. mammaria interna
pN1c	pN1a und pN1b
N2	N2a oder N2b
N2a	fixiert axilläre LK
pN2a	4 bis 9 axilläre LK
N2b	klinisch erkennbare LK im Verlauf der A. mammaria interna
pN2b	keine axillären LK
N3a/pN3a	> 10 axilläre oder infraklavikuläre LK
N3b	axillär und entlang der A. mammaria interna lokalisierte LK
pN3b	a) klinisch erkennbar b) >3 LK, klinisch nicht erkennbar
N3c/pN3c	supraklavikuläre LK befallen
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen



## **8.2 UICC - Stadiengruppierung**

(Orlando, E. et al. 2007, S. 106/107)

<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium I</b>	T1 <sup>1</sup>	N0	M0
<b>Stadium IIa</b>	T0, T1 <sup>1</sup>	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Stadium IIb</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadium IIIa</b>	T0, T1 <sup>1</sup>	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
<b>Stadium IIIb</b>	T4	N0, N1, N2	M0
<b>Stadium IIIc</b>	Jedes T	N3	M0
<b>Stadium V</b>	Jedes T	Jedes N	M1

<sup>1</sup>T1 schließt T1 mit ein

## **8.3 HER2 neu - Status**

(Petru, E. et al. 2014, S. 10)

0	nicht exprimiert (negativ)
1+	schwach exprimiert (negativ)
2+	mittelstark exprimiert (grenzwertig positiv)
3+	stark exprimiert (stark positiv)

Der Status gilt als positiv bei Score 3+ oder bei Score 2+ und Nachweis der Positivität mit FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung).

## **8.4 ECOG - Status**

(Ortmann, O. 2016, S. 28)

<u>Aktivitätszustand</u>	<u>ECOG-Skala</u>
Normale körperliche Aktivität	0
Einschränkung bei körperlicher Anstrengung	1
Weniger als 50 % am Tage bettlägerig, Selbstversorgung möglich	2
Mehr als 50 % am Tage bettlägerig, begrenzte Selbstversorgung möglich	3
Voll pflegebedürftig	4

Tod

5

## **9 Danksagung**

Ich danke Frau Prof. Dr. med. Marion B. Kiechle, Direktorin der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, für ihre Unterstützung als Doktormutter.

Mein Dank richtet sich außerdem an Herrn Dr. med. Dipl. med. Stefan Paepke, leitender Oberarzt des Brustzentrums der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, für die Überlassung der Daten und die Bereitstellung des Themas. Darüber hinaus möchte ich ihm für das Korrekturlesen des Manuskriptes genauso wie für seine Inspiration, Motivation, Ruhe und Geduld danken.

Ebenso gilt mein Dank allen Patientinnen, da sie durch ihre Teilnahme an der HEDON-Studie eine Grundlage für diese Arbeit geschaffen haben.

Und nicht zuletzt möchte ich den Personen aus meinem privaten Umfeld, die den langwierigen Prozess der Erstellung dieser Arbeit begleitet haben und mich stets mit Rat und Tat unterstützt haben, meinen ganz besonderen Dank aussprechen!