

**Autologe
Stammzelltransplantation
bei der Indikation
Mammakarzinom**

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag N05-03E
Version 1.0
Stand: 08.06.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Autologe Stammzelltransplantation bei der Indikation Mammakarzinom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.03.2005

Interne Auftragsnummer:

N05-03E

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Schlagwörter: Brustkrebs, Mammakarzinom, Stammzelltransplantation, autologe Transplantation, Hochdosischemotherapie, Chemotherapie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	xi
Abkürzungsverzeichnis	xii
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	9
3 Projektablauf	10
4 Methoden	11
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	11
4.1.1 Population.....	11
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	11
4.1.3 Zielgrößen	11
4.1.4 Studientypen.....	12
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	12
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	12
4.2 Informationsbeschaffung	13
4.2.1 Literaturrecherche	13
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	13
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien	14
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	15
4.3 Informationsbewertung	15
4.3.1 Datenextraktion	15
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	15
4.3.3 Konsistenz der Informationen	16
4.4 Informationssynthese und -analyse	17
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	17
4.4.2 Meta-Analyse	17
4.4.3 Sensitivitätsanalysen	18
4.4.4 Subgruppenanalysen.....	18
4.4.5 Weitere projektspezifische Aspekte	18

4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	21
5	Ergebnisse	22
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	22
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	22
5.1.2	Ergebnisse der Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	24
5.1.3	Anfrage an Autoren relevanter Studien.....	24
5.1.4	Resultierender Studienpool	25
5.1.5	Spezifische Aspekte der Studien, die nicht in die Nutzenbewertung eingegangen sind	29
5.1.5.1	Nichtmetastasiertes Mammakarzinom	29
5.1.5.2	Metastasiertes Mammakarzinom.....	32
5.2	Ergebnisse zum nichtmetastasierten Mammakarzinom	34
5.2.1	Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien	34
5.2.1.1	Studiendesign	34
5.2.1.2	Studienpopulation.....	35
5.2.1.3	Wesentliche Therapiekomponenten	36
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität	59
5.2.3	Ergebnisse zu Therapiezielen.....	63
5.2.3.1	Gesamtüberleben.....	63
5.2.3.1.1	Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials	63
5.2.3.1.2	Studienergebnisse.....	65
5.2.3.2	Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt	71
5.2.3.2.1	Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials	72
5.2.3.2.2	Studienergebnisse.....	74
5.2.3.3	Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche therapiebedingte Komplikationen	82
5.2.3.3.1	Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials	82
5.2.3.3.2	Studienergebnisse.....	85
5.2.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	97
5.2.3.4.1	Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials	99
5.2.3.4.2	Studienergebnisse.....	100
5.2.3.5	Subgruppenanalysen.....	120
5.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zum nichtmetastasierten Mammakarzinom	133
5.3	Ergebnisse zum metastasierten Mammakarzinom	139
5.3.1	Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien	139

5.3.1.1	Studiendesign	139
5.3.1.2	Studienpopulation.....	140
5.3.1.3	Wesentliche Therapiekomponenten	141
5.3.2	Studien- und Publikationsqualität	156
5.3.3	Ergebnisse zu Therapiezielen.....	160
5.3.3.1	Gesamtüberleben.....	160
5.3.3.1.1	Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials	160
5.3.3.1.2	Studienergebnisse.....	161
5.3.3.2	Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt	165
5.3.3.2.1	Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials	166
5.3.3.2.2	Studienergebnisse.....	167
5.3.3.3	Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche therapiebedingte Komplikationen.....	172
5.3.3.3.1	Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials	172
5.3.3.3.2	Studienergebnisse.....	174
5.3.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	181
5.3.3.5	Subgruppenanalysen.....	181
5.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zum metastasierten Mammakarzinom	184
6	Diskussion	189
6.1	Datenlage und Datenqualität.....	191
6.1.1	Klinische Zielgrößen.....	191
6.1.1.1	Nichtmetastasiertes Mammakarzinom	191
6.1.1.2	Metastasiertes Mammakarzinom.....	193
6.1.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Q-TWiST-Analysen.....	194
6.1.3	Subgruppenanalysen.....	195
6.2	Krankheitsfreies Überleben: ein valides Surrogat für Gesamtüberleben?.....	196
6.3	Ergebnisse anderer systematischer Übersichten zur autologen Stammzelltransplantation beim Mammakarzinom und aktuelle Therapieempfehlungen	197
6.4	Dosisescalation als Therapie der Wahl für solide Tumoren?	199
6.5	Aktuelle Krebsregisterdaten	200
7	Fazit	201
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	202
9	Literatur.....	213
	Anhang A: Suchstrategien.....	229

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....	236
Anhang C: Liste der gescreenten systematischen und narrativen Übersichten.....	262
Anhang D: Sensitivitätsanalysen.....	265
Anhang E: Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	266

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms.....	2
Tabelle 2: Stadiengruppierung nach UICC ^a	3
Tabelle 3: Risikoklassifikation des Mammakarzinoms nach den Expertenkonsensus- konferenzen St. Gallen 2005/2007	5
Tabelle 4: Prüf- und Vergleichsinterventionen	11
Tabelle 5: Liste der primär identifizierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim nichtmetastasierten Mammakarzinom.....	25
Tabelle 6: Liste der primär identifizierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim metastasierten Mammakarzinom.....	28
Tabelle 7: Bewertete Studien zum nichtmetastasierten Mammakarzinom – Übersicht (einfach durchgeführte autologe Transplantation)	38
Tabelle 8: Bewertete Studien zum nichtmetastasierten Mammakarzinom – Übersicht (autologe Tandem-Transplantation)	41
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Einfach-ASZT).....	42
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Tandem-ASZT)	46
Tabelle 11: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Einfach-ASZT).....	47
Tabelle 12: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Tandem-ASZT)	52
Tabelle 13: Autologe Stammzelltransplantation des nichtmetastasierten Mammakarzinoms – wesentliche Therapiekomponenten	53
Tabelle 14: Studien- und Publikationsqualität (nichtmetastasiertes Mammakarzinom).....	61
Tabelle 15: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene – Gesamtüberleben	64
Tabelle 16: Gesamtüberleben – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT).....	66
Tabelle 17: Gesamtüberleben – autologe Tandem-Transplantation (Tandem-ASZT)	70
Tabelle 18: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt)	73
Tabelle 19: Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT)	74

Tabelle 20: Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt – autologe Tandem-Transplantation (Tandem-ASZT)	80
Tabelle 21: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (schwerwiegende Komplikationen).....	83
Tabelle 22: Therapieassoziierte Mortalität.....	85
Tabelle 23: Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen.....	90
Tabelle 24: Sekundäre Neoplasien.....	95
Tabelle 25: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – eingesetzte Instrumente	98
Tabelle 26: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (gesundheitsbezogene Lebensqualität).....	100
Tabelle 27: Übersicht zu statistisch signifikanten Unterschieden in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den einbezogenen Erfassungsinstrumenten: Einfach-ASZT versus CTx	101
Tabelle 28: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Funktionsskalen (ACCOG I – EORTC QLQ C-30, CALGB 9082/9066 – FLIC).....	107
Tabelle 29: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Funktionsskalen (PEGASE 01 – EORTC QLQ C-30)	110
Tabelle 30: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Symptomskalen (ACCOG I – EORTC QLQ C-30, CALGB 9092/9066 – FLIC).....	112
Tabelle 31: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Symptomskalen (PEGASE 01 – EORTC QLQ C-30)	113
Tabelle 32: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Sexualität	114
Tabelle 33: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei krankheitsfreien Patientinnen – Dutch SG 2003 (SF-36, RSCL).....	115
Tabelle 34: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei rezidivfreien Patientinnen – IBCSG 15-95 (IBCSG core form).....	118
Tabelle 35: Subgruppenanalysen zum nichtmetastasierten Mammakarzinom (Einfach-ASZT).....	125
Tabelle 36: Subgruppenanalysen zum nichtmetastasierten Mammakarzinom (Tandem-ASZT).....	130
Tabelle 37: Autologe Stammzelltransplantation beim nichtmetastasierten Mammakarzinom – Therapieeffekte und Verzerrungspotenzial.....	133
Tabelle 38: Bewertete Studien zum metastasierten Mammakarzinom – Übersicht.....	143
Tabelle 39: Charakterisierung der Studienpopulation (metastasiertes Mammakarzinom)	145

Tabelle 40: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien (metastasiertes Mammakarzinom).....	147
Tabelle 41: Einfach durchgeführte autologe Transplantation des metastasierten Mammakarzinoms – wesentliche Therapiekomponenten	151
Tabelle 42: Autologe Tandem-Transplantation des metastasierten Mammakarzinoms – wesentliche Therapiekomponenten	154
Tabelle 43: Studien- und Publikationsqualität (metastasiertes Mammakarzinom).....	158
Tabelle 44: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtüberleben	160
Tabelle 45: Gesamtüberleben – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT).....	162
Tabelle 46: Gesamtüberleben – autologe Tandem-Transplantation (Tandem-ASZT)	164
Tabelle 47: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Krankheits- / progressionsfreies Überleben	166
Tabelle 48: Krankheits- / progressionsfreies Überleben – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT).....	168
Tabelle 49: Progressionsfreies Überleben – autologe Tandem-Transplantation (Tandem-ASZT).....	170
Tabelle 50: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwerwiegende Komplikationen	173
Tabelle 51: Therapieassoziierte Mortalität.....	175
Tabelle 52: Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen – einfach durchgeführte autologe Transplantation.....	178
Tabelle 53: Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen – autologe Tandem-Transplantation.....	180
Tabelle 54: Subgruppenanalysen in den Studien NCIC MA.16 und PBT-1	183
Tabelle 55: Autologe Stammzelltransplantation beim metastasierten Mammakarzinom – Therapieeffekte und Verzerrungspotenzial	184
Tabelle 56: Vorzeitig beendete Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim Mammakarzinom.....	190
Tabelle 57: SBG 9401 – Gesamtdosis der eingesetzten Zytostatika in den Behandelungsarmen	193

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening	23
Abbildung 2: Meta-Analyse zum Gesamtüberleben zum 5-Jahres-Zeitpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation	71
Abbildung 3: Meta-Analyse zum krankheitsfreien Überleben oder zu einem vergleichbaren Endpunkt zum 5-Jahres-Zeitpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation	81
Abbildung 4: Meta-Analyse zur therapieassoziierten Mortalität – einfach durchgeführte autologe Transplantation	87
Abbildung 5: Meta-Analyse zu sekundären Neoplasien – einfach durchgeführte autologe Transplantation	97
Abbildung 6: Meta-Analyse zum Gesamtüberleben zum 3-Jahres-Zeitpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation	165
Abbildung 7: Meta-Analyse zum krankheitsfreien Überleben oder zu einem vergleichbaren Endpunkt zum 3-Jahres-Zeitpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation, Effektmaß: Differenz der Raten	172
Abbildung 8: Meta-Analyse zum krankheitsfreien Überleben oder zu einem vergleichbaren Endpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation, Effektmaß: Hazard Ratio	172
Abbildung 9: Nichtmetastasiertes Mammakarzinom: Meta-Analyse zur therapieassoziierten Mortalität (einfach durchgeführte Transplantation) – Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial	265
Abbildung 10: Nichtmetastasiertes Mammakarzinom: Meta-Analyse zur therapieassoziierten Mortalität (einfach durchgeführte Transplantation) – Studien mit hohem Verzerrungspotenzial	265
Abbildung 11: Metastasiertes Mammakarzinom: Meta-Analyse zum Gesamtüberleben zum 3-Jahres-Zeitpunkt (einfach durchgeführte Transplantation) – Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial	265

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie
AL	Akute Leukämie
ALT	Alaninaminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AST	Aspartataminotransferase
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
BL	Baseline
BMTS	Bone Marrow Transplantation Scale
BRCA-Gen	Brustkrebsgen (Breast cancer gene)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CR	Komplette Remission (complete remission)
CTx	Chemotherapie
DCCO	CO-Diffusionskapazität
DCIS	Duktales Karzinom in situ (ductal carcinoma in situ)
DD-CTx	Dosisdichte Chemotherapie
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease free survival)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben
EORTC (QLQ C-30)	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Quality of Life Questionnaire C-30)
FDA	Food and Drug Administration
FLIC	Functional Living Index-Cancer
G1-3	Grading-Gruppen 1-3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte colony stimulating factor)
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte macrophage colony stimulating factor)

Abkürzung	Bedeutung
GvT-Effekt	Graft-versus-Tumor-Effekt
HDT	Hochdosistherapie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ER	Östrogenrezeptor (estrogen receptor)
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HR	Hormonrezeptor
HR	Hazard ratio
HTA	Health Technology Assessment
I	Intervention
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
JÜ	Jahresüberleben
K	Kontrolle
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmark
LCIS	Lobuläres Karzinom in situ (lobular carcinoma in situ)
LK	Lymphknoten
LOCF-Methode	Last-observation-carried-forward-Methode
Max.	Maximal
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
Mo.	Monate
MW	Mittelwert
NED	No evidence of disease
Neg.	Negativ
NHL	Non-Hodgkin Lymphome
NHS	National Health Service (UK)
NIH	National Institute of Health (USA)
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PAIS	Psychological Adjustment to Illness Scale
Pat.	Patienten / Patientinnen

Abkürzung	Bedeutung
PBST	Stammzelltransplantation mit peripheren Blutstammzellen (peripheral blood stem cell transplantation)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PML	Promyelozytische Leukämie
Pos.	Positiv
PgR	Progesteronrezeptor
PR	Partielle Remission
pRBC	Packed red blood cells
PRNM	Partial remission in nonmeasurable disease
R	Randomisierung
RFS	Rezidivfreies Überleben
RSCL	Rotterdam Symptom Checklist
RTx	Strahlentherapie
QoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (quality of life)
R	Randomisierung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial)
RR	Relatives Risiko
SAQ	Sexual Activity Questionnaire
SD	Standardabweichung
SDS	Mc Corkle Symptom Distress Scale
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form – 36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Primary Tumour – regional lymph Nodes – distant Metastasis
TOP2A	Topoisomerase II alpha
Tox	Toxizität
TRM	Therapieassoziierte Mortalität (treatment related mortality)
TTP	Zeit bis zur Krankheitsprogression (time to progression)
TWiST	Time without symptoms and toxicity
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
USA	United States of America
VAS	Visual Analog Scale

Abkürzung	Bedeutung
VzP	Verzerrungspotenzial
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gem. § 91 Abs. 2 SGB V hat in seiner Sitzung am 15.03.2005 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur zu Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, bei den im Antrag (siehe unten) genannten Indikationen zu beauftragen. Dem Auftrag liegt ein Antrag an den G-BA gemäß § 91 Abs. 7 SGB V zur Beratung der Stammzelltransplantation nach § 137c SGB V vom 29.04.2004 zugrunde. Gegenstand dieses Berichts ist die Bewertung der autologen Stammzelltransplantation bei der Indikation Mammakarzinom.

Definition und Epidemiologie

Brustkrebs, synonym auch als Mammakarzinom bezeichnet, ist ein maligner Tumor der Brustdrüse, der von den Epithelzellen der terminalen duktulo-lobulären Einheit ausgeht. Die Karzinome können auf das Epithel beschränkt bleiben (Carcinoma in situ) oder das Gewebe infiltrieren (invasives Karzinom) [1]. Die Einteilung der Karzinome richtet sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation [2]. Der häufigste Tumortyp ist das invasive duktales Karzinom mit 41 bis 75 %, gefolgt vom invasiven lobulären Karzinom mit 5 bis 16 %. Die Daten repräsentieren die beobachteten relativen Häufigkeiten in 3 europäischen Ländern und den USA [3]. Die Spannweite in den prozentualen Angaben ist wahrscheinlich auf die unterschiedliche Auslegung der früheren WHO-Klassifikation zurückzuführen [4].

Mit über 25 % der Krebsneuerkrankungsfälle ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Nach Schätzung des Robert Koch-Instituts erkranken in Deutschland jährlich über 55 000 Frauen neu an einem Mammakarzinom, wobei über 40 % der Frauen jünger als 60 Jahre sind [5]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren und damit 7 Jahre unter dem mittleren Krebserkrankungsalter in Deutschland. Seit den ersten erfassten Daten der Krebsregister des Saarlands und der ehemaligen DDR steigt die Inzidenz in Deutschland kontinuierlich an, während die Mortalität seit den 90er-Jahren geringfügig abgenommen hat. Die geschätzte altersstandardisierte Brustkrebsinzidenz bzw. -mortalität in Deutschland lag 2002 bei ca. 100 bzw. 30/100 000 [5]. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Brustkrebspatientinnen betrug in diesem Jahr – über alle Stadien betrachtet – 79 % [5]. Nach neueren Erhebungen aus den USA nahm dort 2003 auch erstmals die Brustkrebsinzidenz ab [6]. Auch in Deutschland beobachten einzelne Krebsregister seit diesem Zeitpunkt einen Rückgang der Inzidenz [7]. Der Rückgang wird in Zusammenhang gebracht mit dem abnehmenden Einsatz der Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen, die mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergeht, insbesondere wenn diese langjährig durchgeführt wird [8,9].

Bei ca. 5–10 % der Brustkrebsfälle handelt es sich um hereditäre Tumoren, die sich von den spontan auftretenden Tumoren in ihren tumorbiologischen Eigenschaften unterscheiden. Bei ca. 40 % der hereditären Erkrankungen werden Mutationen in den BRCA1- bzw. BRCA2-Genen nachgewiesen, in über 50 % der Fälle spielen wahrscheinlich Veränderungen in bisher noch unbekanntem Brustkrebs-suszeptibilitätsgenen eine Rolle [10]. Der Mechanismus der Brustkrebsentstehung ist noch nicht abschließend geklärt. Einige zellbiologische Untersuchungen weisen z. B. darauf hin, dass Mutationen in den BRCA1/2-Genen zu einem Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen führen können, die darüber ihre Schutzfunktion verlieren [11].

Diagnose und Stadieneinteilung

Ein entscheidender Faktor für das therapeutische Vorgehen ist das Stadium, in dem das Mammakarzinom diagnostiziert wird. Die Stadieneinteilung erfolgt wie bei anderen malignen Tumoren über die TNM-Klassifikation (aktuelle Version TNM 6, gültig seit 2003) [12]. Erfasst werden von der Klassifikation die Größe des Primärtumors, die Ausbreitung des Tumors in die regionären Lymphknoten von Brust und Achselhöhle und das Vorliegen von Fernmetastasen. Ausgehend von den Ergebnissen der TNM-Klassifikation ergibt sich eine Einteilung des Mammakarzinoms in die Stadien 0 bis IV [12].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

T	Primärtumor
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
TX	Primärtumor lässt sich nicht beurteilen
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumorgröße bis zu 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumorgröße größer als 2 und bis zu 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
N	Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
NX	Regionäre Lymphknoten in der Umgebung des Tumors können nicht beurteilt werden
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert <i>oder</i> in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria in Abwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten <i>oder</i> in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen <i>oder</i> Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna

(Fortsetzung)

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (Fortsetzung)

M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadiengruppierung nach UICC^a

Stadium	Tumorgröße	T	N	M
0	Alle „In-situ“-Karzinome	Tis	N0	M0
I	< 2 cm	T1	N0	M0
IIA	2–5 cm	T0, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
IIB	> 5 cm	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
IIIA	< 5 cm	T0, T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
IIIB	< 5 cm	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Tumor jeder Größe	Jedes T	N3	M0
IV	Tumor jeder Größe	Jedes T	Jedes N	M1

a: Union Internationale Contre le Cancer
T: Primärtumor, N: Lymphknoten, M: Fernmetastasen

Das Stadium 0 umfasst die Carcinomata in situ, zu denen das duktales Karzinom in situ (DCIS) und das lobuläre Karzinom in situ (LCIS) gehören. Beide Karzinomvarianten können sich – mit unterschiedlichem Risiko – zu einem invasiven Tumor entwickeln [13,14].

In der nationalen S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau wurden die Methoden zur präoperativen Diagnostik bewertet und Empfehlungen für die Diagnostik sowohl des primären als auch des rezidierten Mammakarzinoms formuliert [15]. Die Basisdiagnostik bei symptomatischen Patientinnen sollte neben der klinischen Untersuchung (u. a. einer Tastuntersuchung von Mamma und Lymphabflusswegen) sowohl invasive als auch nicht invasive Verfahren umfassen. Zu den (nicht invasiven) bildgebenden Verfahren zählen die Mammographie, die Mamma-

sonographie und die Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel für das lokale Staging beim lobulären Mammakarzinom. Die Spezifizierung dieser Methoden und ihr differenzieller Einsatz sind der Leitlinie zu entnehmen. Bei Karzinomverdacht muss eine histologische Abklärung erfolgen, wobei zur besseren Therapieplanung eine Stanzbiopsie empfohlen wird. Im weiteren Verlauf sollten auch immunhistochemische Befunde (z. B. Östrogen-, Progesteronrezeptor- oder HER2/neu-Status) erhoben werden. Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen und bei Verdacht auf Metastasierung werden die Röntgen-Thorax-Untersuchung, die Leber-sonographie und die Skelettszintigraphie als geeignete Stagingverfahren empfohlen. Suspekter Herde sollten mit weiteren bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomographie, Computertomographie) überprüft werden.

Symptome und aktuelle Therapiekonzepte

Ca. 40 % der Mammakarzinome werden nach Erfassungen deutscher Länderkrebsregister in der T-Kategorie 1 der TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 1) diagnostiziert [16,17]. Tumoren von dieser Ausdehnung sind nicht immer ertastbar und die Erkrankung verläuft vielfach unauffällig. Dennoch gibt es einige Veränderungen im Bereich der Brust und der Achselhöhle, die einer weiteren diagnostischen Abklärung bedürfen. Dazu gehören beispielsweise neu auftretende Knoten in der Brust oder Achselhöhle oder auch Verhärtungen in der Brust. Das gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm in Deutschland sieht für Frauen ab dem Alter von 30 Jahren jährlich eine Früherkennungsuntersuchung auf Brustkrebs vor, in der u. a. eine Schulung zur Selbstuntersuchung durch die Frau erfolgt. Für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren wurde 2003 zusätzlich das Mammographiescreening in das gesetzliche Früherkennungsprogramm aufgenommen, nach dem jede Frau dieser Altersgruppe alle 24 Monate Anspruch auf die Durchführung einer Mammographie hat. Voraussetzung für das Angebot ist jedoch, dass in den entsprechenden Regionen die Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung des Mammographiescreenings umgesetzt worden sind [18].

Die generelle Strategie sieht für die Primärtherapie zunächst die operative Entfernung des Tumors vor. Die brusterhaltende Therapie mit nachfolgender Bestrahlungsbehandlung wird im Allgemeinen als gleichwertig zur radikalen Mastektomie betrachtet [15,19,20]. Die nationale S3-Leitlinie zum Mammakarzinom fordert daher eine gezielte Aufklärung der Patienten über die Behandlungsmöglichkeiten. Gegenindikationen für eine brusterhaltende Therapie sind beispielsweise sehr große Tumoren, Multizentrität, inkomplette Tumorentfernung oder der Subtyp des inflammatorischen Mammakarzinoms [15].

Der Nutzen einer neoadjuvanten präoperativen Chemotherapie wird heute kontrovers diskutiert [21]. Eine Meta-Analyse, welche die neoadjuvante mit der adjuvanten Therapie beim Brustkrebs verglich, ergab vergleichbare Ergebnisse für beide Therapien bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben und Progress. Jedoch war das Auftreten von lokoregionären Rezidiven signifikant erhöht, wenn Patienten neoadjuvant behandelt wurden [22]. Aktuelle Leitlinien sehen daher eine Indikation für die neoadjuvante Therapie nur für bestimmte

Patientengruppen. Übereinstimmend besteht eine Empfehlung für große inoperable Tumoren mit dem Ziel einer brusterhaltenden Operation, die andernfalls bei großen Tumoren nicht indiziert ist (siehe oben) [15,19,23]. Die neoadjuvante endokrine Therapie wird heute allgemein als Therapieoption für postmenopausale Frauen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs betrachtet, die nicht für eine neoadjuvante Chemotherapie und / oder eine sofortige Operation geeignet sind [21].

Gegenstand dieses Berichts ist die autologe Stammzelltransplantation als eine Option in der adjuvanten postoperativen systemischen Therapie. Die beiden Hauptsäulen der adjuvanten Therapie bilden die endokrine und die zytostatische Behandlung (ohne Stammzellsupport).

Die therapeutische Vorgehensweise erfolgt risikoadaptiert. In der Expertenkonferenz St. Gallen 2007 wurden die bisher festgelegten Risikogruppen bestätigt [24]:

Tabelle 3: Risikoklassifikation des Mammakarzinoms nach den Expertenkonferenzen St. Gallen 2005/2007

Niedriges Risiko:	
▪ Nodal-negativ und	≥ 35 Jahre und G1 und Tumor ≤ 2 cm und ER/PR pos. und HER2/neu neg. und keine vaskuläre Invasion und keine Lymphangiose
Mittleres Risiko:	
▪ Nodal-negativ und mind. 1 der nebenstehenden Kriterien	HER2/neu pos. oder < 35 Jahre oder G2-3 oder Tumor > 2 cm oder vaskuläre Invasion oder ER/PR neg.
▪ N1-3 und	ER/PR pos. und HER2/neu neg.
Hohes Risiko:	
▪ N 1-3 und	ER/PR neg. und HER2/neu pos.
▪ N ≥ 4	
G: (histopathologisches) Grading; ER/PR: Östrogen-, Progesteronrezeptor; HER2/neu: Human epidermal growth factor receptor 2.	

Seit Beginn 2007 sind von 3 großen Fachgesellschaften bzw. Expertenkommissionen Aktualisierungen zu Leitlinien / Empfehlungen zum operablen Mammakarzinom erschienen [19,20,24]. Im Folgenden sind die wesentlichen Empfehlungen zur Vorgehensweise zusammengefasst, Einzelheiten sind den entsprechenden Leitlinien zu entnehmen.

Die wichtigsten Entscheidungskriterien für das therapeutische Vorgehen, d. h. für die adjuvante Therapie, sind der Hormonrezeptorstatus und die Risikoklassifikation (siehe Tabelle 3). Die Hormontherapie ist beim endokrin ansprechbaren Mammakarzinom in der Regel die Therapiepräferenz der ersten Wahl, wobei bei Niedrigrisikopatienten auch keine

weitere adjuvante Therapie eine Option ist [20,24]. Bei erhöhtem Risiko besteht die Empfehlung zu einer zytostatischen Therapie gefolgt von einer Hormontherapie. Die Chemotherapie (ggf. in Kombination mit einer Hormontherapie) wird von der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) grundsätzlich für prämenopausale Frauen empfohlen [19]. Ähnlich lauten die Empfehlungen für das Mammakarzinom mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus.

Die Empfehlungen der European School of Medical Oncology [20] führen 8 verschiedene Chemotherapieprotokolle auf, die heute zur Therapie des Mammakarzinoms bei mittlerem bzw. hohem Risiko eingesetzt werden. Grundsätzlich besteht eine Empfehlung für eine Polychemotherapie mit einem Anthrazyklin. Der Stellenwert der Taxane ist noch umstritten.

2007 sind 2 weitere Leitlinien / Empfehlungen speziell zum metastasierten Mammakarzinom erschienen [25,26]. Die Entscheidung für eine Hormontherapie ist auch hier abhängig vom Hormonrezeptorstatus und wird bei endokrin ansprechbarem Mammakarzinom als erste Präferenz empfohlen. In anderen Fällen ist die Entscheidung zwischen einer zytostatischen Mono- und Polytherapie zu fällen. Da eine systematische Übersicht zum Vergleich von Mono- und Polychemotherapie zwar einen Vorteil für die Letztere bzgl. der allgemeinen Ansprechrates und der progressionsfreien Zeit ergeben hat – jedoch auf Kosten höherer Toxizität [27] –, empfiehlt die Leitlinie der Central European Cooperative Oncology Group [26], in der Therapieentscheidung auch den Allgemeinzustand und die Prognose der Patienten in Relation zum Toxizitätsprofil zu setzen und den Aspekt der Lebensqualität der Patienten nicht aus den Augen zu lassen. Die antikörperbasierte Therapie bleibt Patienten mit HER2/neu-Überexpression vorbehalten [25,26].

Dosisintensivierte und Hochdosis-Chemotherapie

Autologe Stammzelltransplantation

Gegenstand dieses Berichts ist die „Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation“ – im Folgenden kurz als „autologe Stammzelltransplantation“ bezeichnet. Das Konzept der Dosisescalation in der zytostatischen Behandlung in Form der autologen Stammzelltransplantation erscheint auch bei der Behandlung von Brustkrebspatienten in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium als eine Option, das Gesamtüberleben oder zumindest das krankheitsfreie Überleben dieser Patienten zu verlängern [28]. Ziel der adjuvant eingesetzten autologen Stammzelltransplantation beim Mammakarzinom ist die Eliminierung verborgener (Mikro-)Metastasen, die sich nach der Entfernung des Primärtumors und gegebenenfalls axillärer Lymphknoten im Körper befinden.

Bei der autologen Stammzelltransplantation werden dem Patienten selbst Stammzellen entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt reinfundiert. Die Entnahme erfolgt zu einem Zeitpunkt, zu dem sich der Patient möglichst in Remission befindet. Der eigentlichen

Transplantation der Stammzellen geht eine hoch dosierte Chemotherapie und / oder Strahlentherapie voraus. Die sich anschließende Stammzelltransplantation dient dazu, das durch die Hochdosistherapie zerstörte Knochenmark zu ersetzen und die therapiebedingte Aplasiephase zu verkürzen [29]. Eine extreme Intensivierung der Therapie stellt die autologe Tandem-Transplantation dar, bei der die Patienten nach einer ersten Transplantation und im Anschluss an eine Erholungsphase ein zweites Mal transplantiert werden.

Im Rahmen der autologen Transplantation unterscheidet man 2 Vorgehensweisen, die der sogenannten späten und frühen Intensivierung. Bei der späten Intensivierung, die am häufigsten eingesetzt wird, geht der Hochdosistherapie eine konventionell dosierte Induktionschemotherapie voraus, um den Patienten in den Zustand der Remission zu überführen. Bei der frühen Intensivierung wird der Patient direkt der Hochdosistherapie zugeführt.

Bis in die 80er-Jahre war das Knochenmark die einzige Quelle, um eine ausreichende Anzahl an Stammzellen zu gewinnen. Da die Anzahl von Stammzellen im Blut sehr gering ist, war eine ausreichende Mobilisierung dieser Zellen lange Zeit nicht möglich. Erst durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren in der Mobilisierungsphase erwies sich die autologe Transplantation mit peripheren Stammzellen als praktikable Alternative zur Knochenmarktransplantation [30].

Betrachtet man die Entwicklung der Transplantationszahlen in Europa, so stieg die Anzahl der autologen Ersttransplantationen beim Mammakarzinom von 1990 bis 1997 von 94 auf maximal 2626 an. Seit 2000 ist umgekehrt eine drastische Abnahme zu verzeichnen, 2002 wurden nur noch 316 Brustkrebspatienten autolog transplantiert [31]. Dieselbe Entwicklung wurde vom Deutschen Register für Stammzelltransplantation beobachtet [32]. Seit 2002 werden in Deutschland pro Jahr weniger als 10 Transplantationen registriert. Die drastische Abnahme der Transplantationen lässt sich im Wesentlichen mit der Entwicklung der Studienergebnisse in den 90er-Jahren erklären.

Auf dem jährlichen Kongress der American Society of Clinical Oncology 1999 wurden die ersten Studienergebnisse von 4 randomisierten Studien zum Vergleich der autologen Stammzelltransplantation mit der konventionellen Chemotherapie vorgestellt, wobei sich nur in einer Studie einer südafrikanischen Studiengruppe eine Überlegenheit der Transplantation bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom zeigte [33]. Diese Daten hielten einem On-site-Audit jedoch nicht stand [34]. Ebenfalls ergab ein späterer Vergleich der Krankenakten mit 1995 veröffentlichten Daten zum metastasierten Mammakarzinom [35] massive Unstimmigkeiten zwischen publizierten Daten und den zur Verfügung stehenden Krankenakten [36]. Die nachfolgend veröffentlichten Daten aus weiteren randomisierten Studien wurden bisher in 2 systematischen Übersichtsarbeiten inklusive 1 Update zusammengefasst [37-39]. – Die Studien aus der Arbeitsgruppe von Bezwoda [33,35] wurden aus den o. g. Gründen aus den Meta-Analysen ausgeschlossen. – Sowohl für Patienten mit

lokal fortgeschrittenem als auch mit metastasiertem Mammakarzinom ergab sich kein Vorteil der Hochdosistherapie mit autologer Transplantation bzgl. des Gesamtüberlebens. In beiden Patientengruppen war das krankheitsfreie Intervall im Transplantationsarm verlängert, jedoch war die Toxizität in diesem Studienarm jeweils höher. Die Autoren der beiden systematischen Übersichtsarbeiten empfehlen daher [37-39], die autologe Transplantation nur im Rahmen klinischer Studien durchzuführen.

Dosisdichte Chemotherapie

Eine andere Möglichkeit der Dosisintensivierung, die nicht mit einer Myeloablation einhergeht, ist die sogenannte dosisdichte Chemotherapie. Bei diesem Behandlungsregime werden die Intervalle zwischen den Behandlungszyklen verkürzt mit dem Ziel, die Dosisdichte weitestgehend ohne Toxizitätszunahme zu erhöhen. Die Rationale für diese Therapieform basiert auf der Norton-Simon-Hypothese, dass eine kurz aufeinanderfolgende Dosierung der Chemotherapie die Dosisdichte gegenüber der alternierenden Dosierung erhöht und das Ergebnis der Therapie verbessert [40]. Die dosisdichte Chemotherapie beim Mammakarzinom findet insbesondere bei nodal-positiven Patienten Anwendung und ist Gegenstand verschiedener klinischer Studien [41,42]. Eine abschließende Empfehlung für den Einsatz außerhalb von klinischen Studien fehlt bisher.

Mammakarzinom beim Mann

Die bisherigen Ausführungen bezogen sich in weiten Teilen auf das Mammakarzinom der Frau. Weitaus seltener tritt Brustkrebs beim Mann auf, das Verhältnis beträgt ca. 1:100 [43]. Die aktuellen epidemiologischen Daten und Therapiestrategien wurden kürzlich von Cutuli zusammengefasst [44]. Das mediane Erkrankungsalter beträgt ca. 65 Jahre. Das Mammakarzinom wird bei Männern häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (T4), ca. 90 % gehören zur Gruppe der invasiven duktaalen Karzinome. Die grundsätzliche Vorgehensweise bei der Behandlung unterscheidet sich nicht von der bei Frauen mit Brustkrebs. Als Primärtherapie wird in der Regel die radikale Mastektomie, ggf. mit Entfernung der Lymphknoten in der Achselhöhle, eingesetzt. In der adjuvanten Therapie bei Patienten mit hormonrezeptorpositivem Status ist die Hormonbehandlung die Therapie der Wahl, junge Patienten mit Lymphknotenbefall in der Achselhöhle und / oder hormonrezeptornegativem Status sollten chemotherapeutisch behandelt werden. Die Prognose des Mammakarzinoms bei Männern und Frauen ist vergleichbar, wenn man die Stadien bei Diagnosestellung in den Vergleich einbezieht. Die Mortalitätsrate bei Männern ist jedoch aufgrund häufiger auftretender Komplikationen und sekundärer Neoplasien höher [44].

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die

- Bewertung von Studien zu bestimmten Formen der autologen Stammzelltransplantation bei Brustkrebspatienten im Vergleich zur zytostatischen Therapie ohne Stammzellsupport und die
- Bewertung von Studien zu bestimmten Formen der autologen Stammzelltransplantation bei Brustkrebspatienten im Vergleich untereinander

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele (siehe Abschnitt 4.1.3).

3 Projektablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat gemäß § 91 Abs. 2 SGB V in seiner Sitzung am 15.03.2005 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur zu Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, bei den im Antrag (siehe unten) genannten Indikationen zu beauftragen. Dem Auftrag liegt ein Antrag an den G-BA gem. § 91 Abs. 7 SGB V zur Beratung der Stammzelltransplantation nach § 137c SGB V vom 29.04.2004 zugrunde. Entsprechend der Indikationsliste des Antrags sollen die Indikationen zu den soliden Tumoren gemäß Beschluss vom 20.12.2005 als dritte Priorität bearbeitet werden. Die Auftragskonkretisierung für die Indikation Mammakarzinom wurde am 08.11.2005 abgeschlossen.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Der Berichtsplan in der Version 0.1 vom 06.08.2007 wurde am 14.08.2007 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 11.09.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Die Stellungnahmen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 08.10.2007) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Die Zielpopulation der zu bewertenden Studien bildeten Patienten mit Brustkrebs. Eingeschlossen wurden nur Studien, bei denen der Anteil an Brustkrebspatienten mehr als 80 % beträgt oder bei denen Subgruppenanalysen für diese Patientengruppe durchgeführt wurden. Weitere Einschränkungen hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten wurden nicht vorgenommen.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfenden Interventionen und zugehörigen Vergleichsinterventionen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 4: Prüf- und Vergleichsinterventionen

Prüfintervention	Vergleichsintervention
Autologe Stammzelltransplantation – einfach oder mehrfach durchgeführt	Zytostatische Therapie ohne Stammzellsupport
Autologe Stammzelltransplantation – mehrfach durchgeführt	Autologe Stammzelltransplantation – einfach durchgeführt

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Überlebenszeit (Gesamtüberleben)
- krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt
- relevante therapiebedingte Komplikationen:
 - transplantationsassoziierte Mortalität
 - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen
 - ggf. weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen
 - Auftreten von Sekundärneoplasien
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.1.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht wurden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine weitere Eingrenzung der in die Nutzenbewertung eingehenden Studien erfolgte nicht. Auf eine Bewertung der beiden randomisierten Studien aus der Arbeitsgruppe von Bezwoda [33,35] zum Vergleich der autologen Stammzelltransplantation mit der Chemotherapie ohne Stammzellsupport wurde allerdings verzichtet, da die Daten beider Studien in entscheidenden Punkten nicht verifizierbar waren [34,36].

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit Mammakarzinom
E2	Prüfinterventionen siehe Tabelle 3 (Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsinterventionen siehe Tabelle 3 (Abschnitt 4.1.2)
E4	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Randomisierte kontrollierte Studien
Ausschlusskriterien	
A1	Studien mit einem Anteil an Brustkrebspatienten von $\leq 80\%$, bei denen keine Subgruppenanalyse für dieses Patientenkollektiv durchgeführt wurde
A2	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die <u>nicht</u> vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die <u>nicht</u> vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über eine Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [45] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zu den o. g. Fragestellungen wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien und Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Bibliografische Datenbanken (BIOSIS Previews, EMBASE, MEDLINE; The Cochrane Library (Wiley) [Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register (CMR), Health Technology Assessment Database (HTA), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)])
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, aktuelle narrative Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 3 Schritten:

- Primärrecherche in BIOSIS Previews, MEDLINE und EMBASE (Ovid) im Juli 2007
- Primärrecherche in The Cochrane Library im September 2007
- Nachrecherchen im Oktober 2008 (BIOSIS Previews, MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library)

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Folgende Fachgesellschaften und internationale Studienregister wurden angeschrieben und um eine Auflistung ggf. noch nicht abgeschlossener oder noch nicht publizierter Studien gebeten: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research.

Darüber hinaus wurden folgende Schritte zur Identifizierung weiterer publizierter und nicht publizierter Studien unternommen:

- Suche in Referenzen in für die Fragestellung relevanten Übersichtsarbeiten und eingeschlossenen Studien. Da nur wenige systematische Übersichtsarbeiten zur autologen

Stammzelltransplantation beim Mammakarzinom existieren, wurden auch neuere ausführliche Übersichtsarbeiten berücksichtigt. Eine Liste der gescreenten Übersichtsarbeiten findet sich in Anhang C.

- Suche in Abstractbänden bzw. auf den Internetseiten folgender internationaler Kongresse:
 1. Jahrestreffen der American Society of Hematology für die Jahre 2004 bis 2008
 2. Jahrestreffen der European Group for Bone and Marrow Transplantation für die Jahre 2004 bis 2008
 3. Annual San Antonio Breast Cancer Symposium für die Jahre 2004 bis 2008
- Suche in online zugänglichen internationalen Studienregistern:
 1. US NIH ClinicalTrials.gov
 2. UK NHS National Research Register
 3. National Cancer Institute (Clinical Trials)
 4. Studienregister der European Organisation for Research and Treatment of Cancer
 5. Studienregister der European Group for Blood and Marrow Transplantation
 6. Studienregister des Center for International Blood and Marrow Transplant Research

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihrer Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die mindestens von einem der beiden Reviewern als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Um zusätzliche Informationen zu erhalten bzw. unklare Darstellungen in relevanten Studien zu klären, wurden die Autoren folgender Studien angeschrieben:

- Studien zum nichtmetastasierten Mammakarzinom: ACCOG I, CALGB 9082, Dutch SG 1998, Dutch SG 2003, ICCG 2005, IGP 0121, JCOG 9208, PEGASE 01, SWOG 9623
- Studien zum nichtmetastasierten Mammakarzinom: Kröger 2006, NCIC MA.16, PBT-1, PEGASE 03, PEGASE 04, Schmid 2005

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse sowie der Validität der Messinstrumente, überprüft.

4.3.1 Datenextraktion

Die Extraktion der Daten wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. In einem 1. Schritt extrahierte ein Reviewer systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen und bewertete anschließend das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sowie die Validität der Messinstrumente. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion und Bewertung. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst.

4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisstesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisstesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde mit „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt sind. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial ist eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen. Unter einer relevanten Verzerrung ist hier zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „hoch“ erfolgt, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung. Weitere Erläuterungen finden sich in den entsprechenden Abschnitten der Ergebnisteile zum nichtmetastasierten bzw. metastasierten Mammakarzinom (5.2, 5.3).

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt in „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.3.3 Konsistenz der Informationen

An die Datenextraktion schloss sich gegebenenfalls ein Abgleich mit Informationen an, die durch die in Abschnitt 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche zu publizierten Studien gewonnen wurden. Sofern sich hieraus – oder aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst – Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse beziehungsweise die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Die Studien wurden entsprechend den Krankheitsbildern (nichtmetastasiertes / metastasiertes Mammakarzinom) und Prüfinterventionen (einfach und mehrfach durchgeführte autologe Transplantation) zugeordnet. Die Aspekte des Studiendesigns, der Studienqualität und die Ergebnisse wurden für die jeweiligen Gruppen zusammengefasst dargestellt.

4.4.2 Meta-Analyse

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar waren, erfolgten quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen. Für die statistische Auswertung wurden die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben wurden, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [46]. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung aus den Publikationen nicht entnehmbar waren, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für Meta-Analysen von Überlebenszeitdaten wird die Verwendung von Hazard Ratios empfohlen [47]. Für den Vergleich der Prüfinterventionen dieses Vorberichts erschien die dabei notwendige Annahme eines konstanten Hazard Ratios nicht gegeben, da sich in den meisten Studien die Kaplan-Meier-Kurven kreuzten. Die Meta-Analysen wurden daher zu bestimmten Zeitpunkten der Überlebenszeitdaten durchgeführt. Die Meta-Analyse zum nichtmetastasierten Mammakarzinom erfolgte für den 5-Jahres-Zeitpunkt, zum metastasierten Mammakarzinom für den 3-Jahres-Zeitpunkt. Aufgrund der schlechteren Prognose des metastasierten Mammakarzinoms waren gesicherte Aussagen nur für den 3-Jahres-Zeitpunkt möglich. Als Effektmaß wurden die Differenz der jeweiligen Überlebenswahrscheinlichkeiten (Kaplan-Meier-Schätzer) und deren Standardfehler verwendet. Die Bestimmung der Standardfehler erfolgte dabei ggf. mithilfe der Peto-Varianz-Formel [48], in die die Patienten unter Risiko zum Auswertungszeitraum eingehen. Falls die Anzahl der Patienten unter Risiko zu diesem Zeitpunkt nicht angegeben war, wurde diese über die Anzahlen zu benachbarten Zeitpunkten interpoliert [49].

Meta-Analysen zu binären Endpunkten wurden anhand des Odds Ratios durchgeführt. Traten in einer Studie in einer der Gruppen keine Ereignisse auf, wurde in jeder Zelle der Vier-

Felder-Tafel 0,5 addiert. Studien ohne Ereignisse in beiden Gruppen gingen nicht in die Meta-Analysen ein.

Mittels Forest-Plots wurden die Effektschätzer und Konfidenzintervalle der Studien zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 [50] und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [51]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Ansonsten wurden die Ergebnisse zum einen nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt, zum anderen hinsichtlich potenziell Heterogenität erzeugender Faktoren untersucht. Dazu zählen sowohl methodische als auch klinische Faktoren.

4.4.3 Sensitivitätsanalysen

Bei Heterogenität der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ wird hierfür verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen wird die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Zusatznutzen attestiert wird.

4.4.4 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren gemäß Berichtsplan – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen: Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, prognostische Faktoren (z. B. Zytogenetik, Hormonrezeptorstatus). Für alle genannten Merkmale – bis auf das Geschlecht – konnten Subgruppenanalysen, die in den Studien durchgeführt wurden, in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Das Merkmal Geschlecht wurde nicht berücksichtigt, da bis auf einen Mann nur Frauen in die Studien eingeschlossen wurden. Eigene Subgruppenanalysen wurden darüber hinaus nicht durchgeführt, da entweder lediglich eine Studie Subgruppenergebnisse berichtete oder die notwendigen Schätzer für Lage- und Streuungsparameter aus den Publikationen nicht entnehmbar waren.

4.4.5 Weitere projektspezifische Aspekte

Verblindung der Patienten, der behandelnden Ärzte und der Befunderheber

Da ein vollständig verblindetes Studiendesign bei dem in diesem Vorbericht bewerteten Therapieverfahren nicht realisierbar erscheint, war in diesem Bericht nur eine verblindete Erhebung der Zielgrößen als ein Aspekt der Studienbewertung geplant. Insbesondere betrifft dies die Zielgröße krankheitsfreies Überleben oder einen vergleichbaren Endpunkt. Im

Rahmen der Vorabrecherche wurde jedoch deutlich, dass auch eine Verblindung der Endpunkterheber bei diesem Therapieverfahren nicht üblich ist. Eine Meta-Analyse von Wood et al. [52] zeigt, dass auch in Studien mit adäquater Zuteilungsverdeckung bei der Erfassung subjektiv erfasster Endpunkte, d. h. Endpunkte mit Ausnahme der Mortalität, die beispielsweise vom behandelnden Arzt erhoben werden, eine Tendenz zu positiveren Ergebnissen besteht. Das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Auf eine Einbeziehung der nichtverblindeten Endpunkterhebung wurde daher bei der Bewertung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials verzichtet. Nichtsdestotrotz ist eine Verzerrung durch diesen Faktor nicht auszuschließen.

Mediane Nachbeobachtungszeit und zeitabhängige Endpunkte

Um die in einer Publikation angegebene Dauer der Remission bzw. des krankheitsfreien Überlebens eindeutig interpretieren zu können, ist es erforderlich, dass das komplette Kollektiv ausreichend lang nachbeobachtet wird [53]. So ist es im Allgemeinen nicht sinnvoll, Überlebensdaten nach einem Zeitraum zu erheben, der deutlich länger als die mediane Beobachtungsdauer ist, da die Ergebnisse aufgrund der dann nur noch geringen Anzahl von Patienten unter Risiko mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet sind. Im umgekehrten Fall, bei zu kurzen Beobachtungszeiträumen, werden sich ggf. vorhandene Unterschiede noch nicht manifestiert haben können.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass es keine einheitliche Definition der medianen Nachbeobachtungszeit gibt. So stellte Schuster [54] exemplarisch die folgenden Definitionen vor:

- das mediane Follow-up unter den Patienten, die noch kein Ereignis hatten
- das mediane Follow-up aller Patienten, unabhängig davon, ob das Ereignis bereits eingetreten ist oder nicht
- die Zeit zwischen der medianen Patientenrekrutierung bis zum Analysezeitpunkt
- die Verwendung einer Kaplan-Meier-Kurve unter Vertauschung von Zensierung und Ereignis. Das mediane Follow-up entspricht dem 50 %-Wert dieser Kurve.

Systematische Übersichten [53,55] zeigten, dass die zugrunde liegenden Definitionen in Publikationen mit Überlebenszeitanalysen nur unzureichend angegeben werden. Die Angabe der medianen Nachbeobachtungszeit jeder Studie hat daher nur orientierenden Charakter.

Vergleichbarkeit der Gruppen

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Beurteilung des Behandlungsergebnisses ist die Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn bezüglich wesentlicher prognostischer Merkmale. Dies betrifft insbesondere das Alter, das Stadium der Erkrankung, den

Remissionsstatus, den Hormonrezeptorstatus und die bis dahin erhaltene Therapie. Darüber hinaus ist zu überprüfen, ob alle Patienten eine, bis auf die zu untersuchenden Interventionen, vergleichbare Begleittherapie und / oder Nachbehandlung erhielten und alle Phasen der Therapie ausreichend beschrieben wurden.

Kombinierte Endpunkte

Der Endpunkt krankheitsfreies Überleben oder verwandte Endpunkte wie progressionsfreies, rezidivfreies oder ereignisfreies Überleben sind in der Literatur nicht einheitlich definiert. Die meisten Definitionen beinhalten das Auftreten eines Rezidivs. Insbesondere beim krankheitsfreien oder ereignisfreien Überleben ist auch oft der Tod aus jedem Grunde als Endpunkt einbezogen. Eine neuere systematische Literaturrecherche zu adjuvanten Studien beim Kolonkarzinom ergab beispielsweise, dass auch die Zeiträume, die durch diese Endpunkte erfasst werden, nicht einheitlich sind [56]. Eine Beurteilung eines der genannten Endpunkte ist daher nur möglich, wenn diese Endpunkte bezüglich ihrer einzelnen Komponenten und der Zeiträume, die damit erfasst werden, eindeutig definiert sind.

Toxizitätsbewertung

In der Regel folgen die Auswertungen der Toxizitäten in hämato-onkologischen Studien dem „As treated“-Prinzip, d. h. es werden immer die Patienten in die Auswertung einbezogen, die tatsächlich die entsprechende Therapie erhalten haben. Es wurde daher für diesen Endpunkt auf die Bewertung des ITT-Prinzips verzichtet und stattdessen beurteilt, ob die Angabe der ausgewerteten Patienten nachvollziehbar war. Es wurden nur Daten in die Nutzenbewertung aufgenommen, wenn sich die Ergebnisse auf mindestens 70 % der randomisierten Patienten eines Behandlungsarms bezogen. Die Festlegung auf 70 % ist zwar willkürlich, kann aber als vergleichsweise liberal angesehen werden. Schulz et al. betrachten beispielsweise bereits Ausfallraten größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig [57].

Bewertung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Ein häufiges Problem von Erhebungen zur Lebensqualität ist die niedrige Rücklaufquote nach längeren Zeiträumen. In den European Regulatory Issues on Quality of Life Assessment wird ein adäquates Ersetzen der fehlenden Daten gefordert, beispielsweise nach der LOCF-Methode oder bei progredienten Erkrankungen ggf. mit komplexeren Verfahren [58]. Wurden die fehlenden Werte in den Erhebungen nicht ersetzt oder wurde keine ITT-Analyse durchgeführt, wurden – wie auch bei der Toxizitätserhebung – nur Ergebnisse in die Nutzenbewertung aufgenommen, wenn sie sich auf mindestens 70 % der zum jeweiligen Zeitpunkt theoretisch zu erwartenden Rückläufe bezogen. Wurde bereits zu Beginn ein relevanter Teil der Studienpatienten aus der Erhebung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgeschlossen, war eine Voraussetzung für eine Aufnahme in die Nutzenbewertung, dass die Nichtaufnahme von Studienpatienten nachvollziehbar begründet wurde. Des Weiteren mussten die Patientencharakteristika der einbezogenen Patienten separat für die

Therapiearme dargestellt sein. Nur so war eine Beurteilung möglich, ob die Teilmenge der Patienten repräsentativ für die Gesamtstudienpopulation sein könnte.

Soweit für Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Studien nichtvalidierte Erfassungsinstrumente eingesetzt wurden, wurden Ergebnisse aus solchen Instrumenten in die Nutzenbewertung aufgenommen, wenn sie bereits publiziert und damit in einem anderen Studienkontext eingesetzt wurden.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Es haben sich keine relevanten Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik ergeben. Die Beschreibung der Methodik wurde durch eine ausführlichere Darstellung erweitert und durch projektspezifische Aspekte, die sich im Rahmen der Bearbeitung des Vorberichts ergeben haben, ergänzt.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliographischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

Die Primär- und Nachrecherche ergab nach der Dublettenbereinigung insgesamt 2089 Treffer. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang A dargestellt. Des Weiteren wurde 1 Publikation berücksichtigt [31], die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens des G-BA zur autologen Stammzelltransplantation beim Mammakarzinom zitiert wurde. Diese war jedoch auch schon im Rahmen der bibliographischen Recherche identifiziert worden. Von den Treffern wurden im ersten Screening 1740 als nicht relevant ausgeschlossen. Bei der Suche nach weiteren publizierten Studien (siehe Abschnitt 4.2.2) wurden zusätzlich 14 Publikationen identifiziert. Zusammengefasst resultierten daraus 363 potenziell relevante Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Davon wurden 231 als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der im Volltext geprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen finden sich mit Angabe des jeweils wichtigsten Ausschlussgrunds in Anhang B. Formal erfüllten 25 vergleichende Studien die für diesen Vorbericht definierten Einschlusskriterien. Davon waren 6 allerdings aus verschiedenen Gründen nicht interpretierbar (siehe 5.1.5), sodass letztlich 19 Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten. 13 Studien hatten die autologe Stammzelltransplantation des nichtmetastasierten Mammakarzinom zum Gegenstand, 6 Studien die des metastasierten Mammakarzinoms.

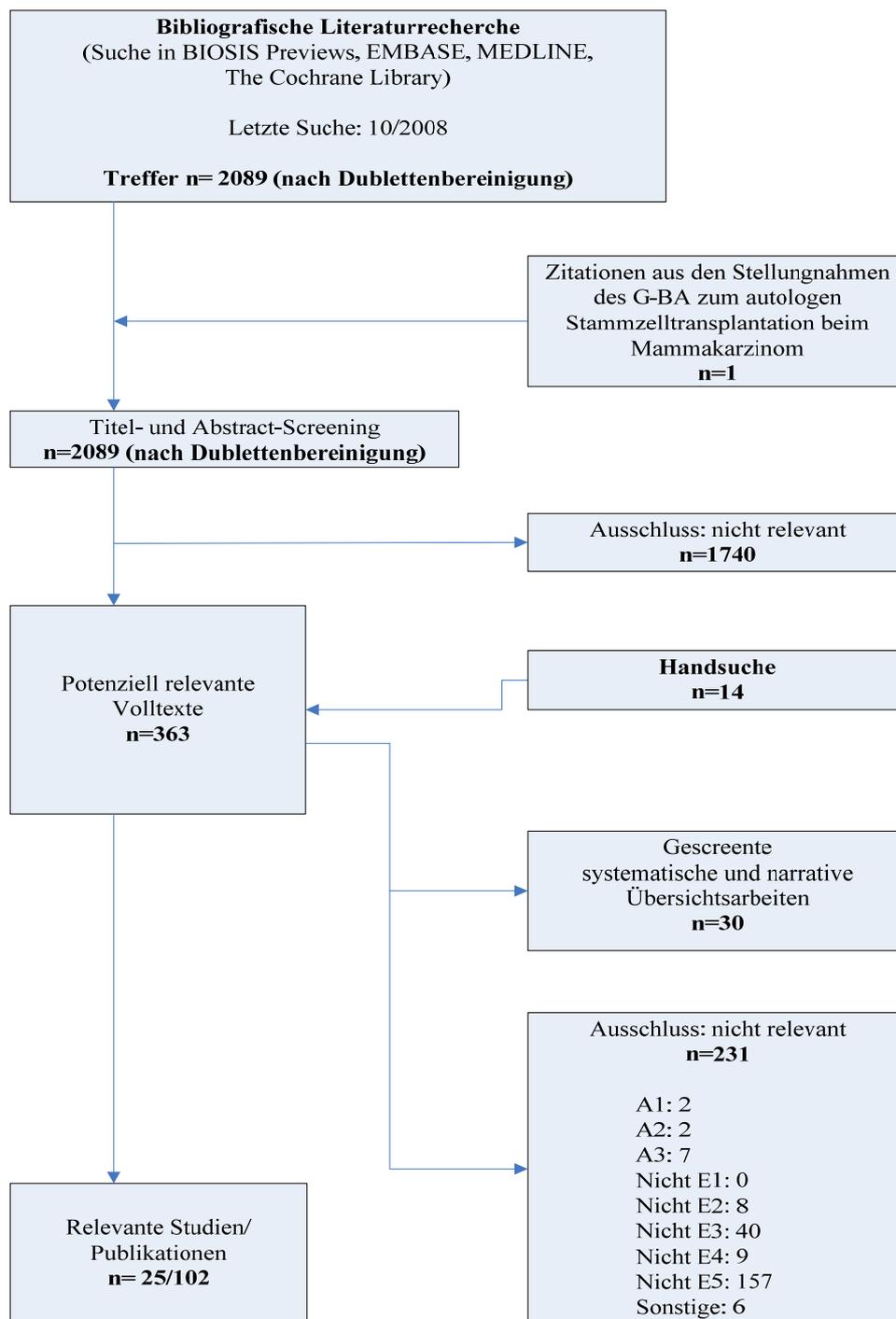


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

Dargestellt ist der resultierende Studienpool, der aus den systematischen Literaturrecherchen und der durchgeführten Handsuche resultiert. Die Ausschlussgründe sind Abschnitt 4.1.6 zu entnehmen. Unter „sonstige Ausschlussgründe“ sind die Arbeiten der Arbeitsgruppe von Bezwoda et al. erfasst, deren Daten nicht verifiziert werden konnten (siehe Abschnitt 4.1.5).

5.1.2 Ergebnisse der Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Bis dato liegen die Antworten von 3 von 7 Fachgesellschaften vor, die angeschrieben wurden (siehe auch 4.2.2). Es wurden keine laufenden bzw. abgeschlossene, aber noch nicht publizierte Studien benannt.

Im Rahmen der Suche nach weiteren unveröffentlichten Studien wurden über die Sichtung der Internetseiten internationaler Kongresse 4 Studien identifiziert (siehe auch 4.2.2), die bisher nur in Abstract-Form publiziert wurden:

1. IBDIS-I [59-61]: Studie zur autologen Tandem-Transplantation vs. konventionell dosierte Chemotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Eine Anfrage nach einer Vollpublikation blieb bis dato unbeantwortet.
2. MCG 2001 [62]: Studie zur einfach durchgeführten autologen Transplantation vs. konventionell dosierte Chemotherapie bei Patientinnen mit nichtmetastasiertem Mammakarzinom. Eine Anfrage nach einer Vollpublikation blieb bis dato ebenfalls unbeantwortet.
3. IPD-Analyse [63] zu randomisierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim nichtmetastasiertem Mammakarzinom. Eine Veröffentlichung als Vollpublikation ist laut Aussage der Autoren für 2009 geplant.
4. IPD-Analyse [64] derselben Arbeitsgruppe (siehe [63]) zu randomisierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim metastasierten Mammakarzinom. Eine Vollpublikation steht für die Analyse bis dato ebenfalls noch nicht zur Verfügung.

Die Sichtung der Literaturverzeichnisse der in Anhang C aufgeführten Übersichtsarbeiten ergab keine weiteren Hinweise auf unpublizierte Studien.

5.1.3 Anfrage an Autoren relevanter Studien

Die Anfragen nach zusätzlichen Informationen relevanter Studien betraf primär folgende Aspekte: Randomisierung / Zuteilungsverdeckung, zusätzliche Daten zu einzelnen Zielgrößen, u. a. mit dem Ziel, Meta-Analysen durchführen zu können. Informationen wurden zur Verfügung gestellt von den Autoren von 5 Studien zum nichtmetastasierten Mammakarzinom und von 3 Studien zum metastasierten Mammakarzinom. In diesem Rahmen wurde von den Autoren der ACCOG I-Studie ein erweiterter Datensatz zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und von den Autoren der PEGASE 04-Studie ein Datensatz zu schwerwiegenden Komplikationen überlassen. Zusätzliche Daten wurden in den Ergebnisteil (siehe 5.2, 5.3) aufgenommen und sind als Zusatzinformation der Autoren jeweils gekennzeichnet.

5.1.4 Resultierender Studienpool

In den beiden folgenden Tabellen sind die primär identifizierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim nichtmetastasierten (Tabelle 5) bzw. metastasierten Mammakarzinom (Tabelle 6). Soweit in der systematischen Literaturrecherche oder Handsuche identifiziert, wurden die zur Studie gehörigen Abstract-Publikationen den Volltexten zugeordnet und auf ihre inhaltliche Konsistenz in sich und zu den Volltexten überprüft. Studien, für die ausschließlich Informationen auf Abstract-Basis zur Verfügung standen, wurden nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen.

Tabelle 5: Liste der primär identifizierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim nichtmetastasierten Mammakarzinom

Studie	Zugeordnete Volltext- und Abstract-Publikationen	Ref.	Studie in Nutzenbewertung eingeschlossen
Einfache autologe Transplantation			
ACCOG I	Leonard RC et al. J Natl Cancer Inst 2004; 96(14): 1076-1083 Malinovsky KM et al. Br J Cancer 2006; 95(12): 1626-1631	[65,66]	ja
	<u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Forbes et al. Breast Cancer Res Treat 2000; 64(1): 129 Crown JP et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 166 Malinovsky K et al. EJC Suppl 2005; 3(2 (Suppl S)): 98	[67-69]	
Bhalla 2000	Bhalla KS et al. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 17-25.	[70]	nein
CALGB 9082	Hurd DD, Peters WP. J Natl Cancer Inst Monogr 1995; (19): 41-44 Peppercorn J et al. Cancer 2005; 104(8): 1580-1589 Peters WP et al. J Clin Oncol 2005; 23(10): 2191-2200	[71-73]	ja
	<u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Winer EP et al. Breast Cancer Res Treat 1999; 57(1): 65	[74]	
Dutch SG 1998	Rodenhuis S et al. Lancet 1998; 352(9127): 515-521 Schrama JG et al. Ann Oncol 2002; 13(5): 689-698	[75,76]	ja
	<u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Rutgers EJT et al. Eur J Cancer 1996; 32A (Suppl 2): 34 Rodenhuis S et al. Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res 1997; 38: 438	[77,78]	

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Liste der primär identifizierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim nichtmetastasierten Mammakarzinom (Fortsetzung)

Studie	Zugeordnete Volltext- und Abstract-Publikationen	Ref.	Studie in Nutzenbewertung eingeschlossen
Einfache autologe Transplantation			
Dutch SG 2003	Van Dam FS et al. J Natl Cancer Inst 1998; 90(3): 210-218 Schagen SB et al. J Neurooncol 2001; 51(2): 159-165 Schagen SB et al. Ann Oncol 2002; 13(9): 1387-1397 Rodenhuis S et al. N Engl J Med 2003; 349(1): 7-16 Faneyte IF et al. Clin Cancer Res 2004; 10(13): 4457-4463 Nieboer P et al. J Clin Oncol 2005; 23(33): 8296-8304 Hannemann J et al. Br J Cancer 2006; 95(10): 1334-1341 Kreukels BPC et al. Clin Breast Cancer 2006; 7(1): 67-78 Schagen SB et al. J Natl Cancer Inst 2006; 98(23): 1742-1745 Rodenhuis S et al. Ann Oncol. 2006;17(4): 588-596 Buijs C et al. J Clin Oncol 2007; 25(34): 5403-5409 <u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Rodenhuis S et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 286	[79-89]	ja
GABG 2004	Zander AR et al. J Clin Oncol 2004; 22(12): 2273-2283 Kröger N et al. Clin Cancer Res 2006; 12(1): 159-168 Scherwath et al. Ann Oncol 2006; 17(3): 415-423 Mehnert A et al. Patient Educ Couns 2007; 66(1): 108-118 Zander AR et al. Ann Oncol 2008; 19(6): 1082-1089 <u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Zander A et al. Onkologie 2002; 25(Suppl 4): 284-285 Zander AR et al. J Clin Oncol 2006; 24(18S Suppl): 672	[91-95]	ja
IBCSG 15-95	International Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 2006; 24(3) : 370-378 Basser RL et al. J Clin Oncol 1999 ; 17(1): 82-92 Basser RL et al. Clin Cancer Res 1995; 1: 715-721 Bernhard J et al. Br J Cancer 2008; 98(1): 25-33	[98-101]	ja
ICCG 2005	Coombes RC et al. Ann Oncol 2005; 16: 726-734 <u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Murphy K et al. Br J Haematol 1998; 101(Suppl 1): 92	[102] [103]	ja
IGP 0121	Tallman MS et al. N Engl J Med 2003; 349(1): 17-26	[104]	ja
JCOG 9208	Tokuda Y et al. Cancer Sci 2008 ; 99(1) : 145-151 <u>Zugeordnete Abstract-Publikationen :</u> Tokuda Y et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2001 ; 20 : 148	[105] [106]	ja
PEGASE 01	Roche H et al. Cancer Control 2003; 10(1): 42-47 Marino P et al. Value Health 2008; Epub Jan 8 Marino P et al. Am J Clin Oncol 2008; 31(2): 117-124 <u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Roche HH et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 102	[107-109] [110]	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Liste der primär identifizierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim nichtmetastasierten Mammakarzinom (Fortsetzung)

Studie	Zugeordnete Volltext- und Abstract-Publikationen	Ref.	Studie in Nutzenbewertung eingeschlossen
Einfache autologe Transplantation			
SBG 9401	Bergh J et al. Lancet 2000; 356(9239): 1384-1391 Bergh J. Lancet 2000; 356 (Suppl): 2196 Erselcan T et al. Br J Cancer 2000; 82(4): 777-781 Sundby Hall K et al. Breast Cancer Res Treat 2001; 67(3): 235-244. Hernberg M et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52(1): 128-136 Brandberg Y et al. J Clin Oncol 2003; 21(19): 3659-3664 Drageset V et al. Int J Cancer 2006; 118(11): 2877-2881 Tanner M et al. J Clin Oncol 2006; 24(16): 2428-2436 Wilking N et al. Ann Oncol 2007; 18(4): 694-700 <u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Bergh J. Eur J Cancer 1999; 35 (Suppl 4): S219 Brandberg Y. Eur J Cancer 2001; 37 (Suppl 6): S353	[111-119] [120,121]	nein
SWOG 9623	Moore HC et al. J Clin Oncol 2007; 25(13): 1677-1682	[122]	ja
Autologe Tandem-Transplantation			
MDACC 2000	Hortobagyi GN et al. J Natl Cancer Inst 2000; 92(3): 225-233 Hanrahan EO et al. Cancer 2006; 106(11): 2327-2336	[123,124]	ja
WSG AM-01	Nitz UA et al. Lancet 2005; 366(9501): 1935-1944 Diallo R et al. Verh Dtsch Ges Pathol 2006; 90: 177-185 Diallo Danebroek R et al. Clin Cancer Res 2007; 13(2 Pt 1): 488-497 Gluz O et al. Ann Oncol 2008; 19(5): 861-870 <u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Frick M et al. Ann Hematol 1998; 76(Suppl II): S10 Frick M et al. Ann Hematol 1998; 77(Suppl 2): S13 Nitz U et al. J Cancer Res Clin Oncol 1998; 124(Suppl 1): R84 Frick M et al. Breast Cancer Res Treat 1999; 57(1): 66 Nitz UA et al. J Clin Oncol 2006; 24(18S suppl): 665	[125-128] [129-133]	ja
Zugeordnete Abstract-Publikationen dienen lediglich als Zusatzinformation und wurden auf ihre inhaltliche Konsistenz zu den identifizierten Volltexten überprüft.			

Tabelle 6: Liste der primär identifizierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim metastasierten Mammakarzinom

Studie	Zugeordnete Volltext- und Abstract-Publikationen	Ref.	Studie in Nutzenbewertung eingeschlossen
Einfache autologe Transplantation			
Dunphy 1990	Dunphy FR et al. J Clin Oncol 1990; 8(7): 1207-1216 Dunphy FR et al. Cancer 1994; 73(8): 2157-2167	[134,135]	nein
Kritz 1993	Kritz A et al. Cancer 1993; 71(8): 2515-2521 <u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Kritz A et al. Blood 1991; 78: 7a	[136] [137]	nein
NCIC MA.16	Crump M et al. J Clin Oncol 2008; 26(1): 37-43 <u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Crump M et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: Abstract 82 Gluck S et al. Eur J Cancer 2001; 37 (Suppl 6): S285 Dancey J et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:3010	[138] [139-141]	ja
PBT-1	Stadtmauer EA et al. N Engl J Med 2000; 342(15): 1069-1076 <u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Daly M et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 20: 327 Stadtmauer EA et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 169	[142] [143,144]	ja
PEGASE 03	Roche H et al. Cancer Control 2003; 10(1): 42-47 Biron P et al. Bone Marrow Transplant 2008 ;41(6): 555-562 <u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Biron P et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 167	[107,145] [146]	ja
PEGASE 04	Lotz JP et al. Hematol Cell Ther 1999; 41(2): 71-74 Roche H et al. Cancer Control 2003; 10(1): 42-47 Lotz JP et al. Eur J Cancer 2005; 41(1): 71-80	[107,147,148]	ja
Vredenburgh 2006	Vredenburgh JJ et al. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12(2): 195-203 <u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Peters WP et al. Breast Cancer Res Treat 1996; 37 (Suppl): 35 Dansey R, Peters WP. TJ Mol Med 1997; 75(Suppl): B245	[149] [150,151]	nein
Vredenburgh 2006_KMM	Vredenburgh JJ et al. Bone Marrow Transplant 2006; 37(11): 1009-1015	[152]	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Liste der primär identifizierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim metastasierten Mammakarzinom (Fortsetzung)

Studie	Zugeordnete Volltext- und Abstract-Publikationen	Ref.	Studie in Nutzenbewertung eingeschlossen
Autologe Tandem-Transplantation			
Kröger 2006	Kröger N et al. J Clin Oncol 2006; 24(24): 3919-3926 <u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Frick M et al. J Cancer Res Clin Oncol 1998; 124(Suppl 1): R83 Kröger N et al. Ann Hematol 1998; 77(Suppl 2): S116 Nitz U et al. Ann Hematol 1998; 76(Suppl II): S10 Jackisch C et al. Breast Cancer Res Treat 1999; 57(1): 66 Kröger N et al. J Cancer Res Clin Oncol 2000; 126(Suppl 1): R22 Nitz UA et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 596 Mohrman S et al. Breast 2005; 14 (Suppl 1): S40-S41	[153] [154-160]	ja
Schmid 2005	Schmid P et al. J Clin Oncol 2005; 23(3): 432-440 <u>Zugeordnete Abstract-Publikationen:</u> Lüftner D et al. Eur Bone Marrow Transplant 2000; 25(Suppl 1): S249 Schmid P et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: Abstract 171 Schmid P et al. Onkologie 2002; 25(Suppl 2): 18 Schmid P et al. Breast Cancer Res Treat 2003; 82 (Suppl 1): S152 Schmid P et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 37	[161] [162-166]	ja
Zugeordnete Abstract-Publikationen dienen lediglich als Zusatzinformation und wurden auf ihre inhaltliche Konsistenz zu den identifizierten Volltexten überprüft.			

5.1.5 Spezifische Aspekte der Studien, die nicht in die Nutzenbewertung eingegangen sind

5.1.5.1 Nichtmetastasiertes Mammakarzinom

Bhalla 2000

Bei dieser monozentrischen amerikanischen Studie handelt es sich um eine Teilauswertung eines RCT zur autologen Stammzelltransplantation versus konventionelle Chemotherapie von insgesamt 150 Patientinnen für pulmonologische Zielgrößen. Hauptfragestellung war jedoch nicht der Vergleich der beiden Therapieregime, sondern die Wirkung der Induktionstherapie, die in beiden Therapiearmen identisch war, auf die Lungenfunktion zu untersuchen. Die Veränderung der zellulären und biochemischen Komponenten der bronchoalveolären Flüssigkeit stand im Mittelpunkt des Interesses.

Es fehlten jegliche Angaben zum Studiendesign des RCT, die Randomisierung wurde nicht beschrieben und die Zuteilungsverdeckung war somit auch nicht beurteilbar. Ebenso fehlten Angaben zum Patientenkollektiv der Hauptpublikation. Die untersuchten Zielgrößen bezogen sich nur auf Diffusionsparameter, dynamische Atemvolumina und die o. g. biochemischen Größen, die lediglich als Surrogate für patientenrelevante Endpunkte angesehen werden können.

Trotz ausführlicher Recherche konnte – auch über die Sichtung der Homepage der Institution – keine Hauptpublikation dieser Auswertung zugeordnet werden. Aufgrund der Nichtzuordenbarkeit zur Hauptstudie und der reinen Auswertung von Surrogatzielgrößen wurde die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Untersuchungen zur kognitiven Funktion an Teilkollektiven der Dutch SG 2003-Studie

Van Dam et al. [79] publizierten 1998 eine Arbeit zur kognitiven Funktion bei Frauen mit nichtmetastasiertem Brustkrebs, die entweder eine autologe Stammzelltransplantation oder eine konventionelle Chemotherapie erhielten. Eingeschlossen wurden 83 Patientinnen aus der Dutch SG 2003-Studie. Von den Patientinnen aus der Dutch SG 2003-Studie nahmen letztendlich 34 aus der Gruppe der transplantierten und 36 Patientinnen aus der Gruppe der chemotherapeutisch behandelten Patientinnen an der Untersuchung teil, was einer Stichprobe von weniger als 10 % entspricht. – Zwischen 1993 und 1999 wurden 885 Patienten in die Studie eingeschlossen. – Die Darstellung der Patientencharakteristika beschränkte sich auf wenige Parameter und lässt keine Rückschlüsse auf die klinische Vergleichbarkeit und die Repräsentativität der Patientinnen im Vergleich zur Originalstudie zu. Angaben zu den Auswahlkriterien für die Patientinnen fehlten. Die neuropsychologischen Messungen und Erhebungen zur Lebensqualität wurden einmalig – im Durchschnitt 2 Jahre nach der letzten Hormontherapie – durchgeführt. Weitere 2 Jahre später wurde bei einem Teil dieser Patientinnen (23 transplantierte und 22 chemotherapeutisch behandelte Patientinnen) eine erneute Messung durchgeführt und die mit der ersten verglichen [81]. Aufgrund der kleinen Stichprobe im Vergleich zur Gesamtstudie, der nicht nachvollziehbaren Vergleichbarkeit und Repräsentativität der Gruppen wurden diese Untersuchungen aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Darüber hinaus wurde an einer weiteren Subgruppe der Patientinnen von Van Dam 1998 [79] (17 transplantierte und 16 chemotherapeutisch behandelte Patientinnen) eine neurophysiologische Untersuchung der Langzeiteffekte der adjuvanten (Hochdosis-)Chemotherapie auf die kognitive Funktion durchgeführt [80]. Die o. g. biometrischen Mängel treffen auch auf diese Untersuchung zu, sodass diese Erhebung ebenfalls aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurde.

Schagen et al. [87] führten im Anschluss eine weitere Untersuchung durch, in der sie 28 Patientinnen aus der Chemotherapie- und 39 Patientinnen aus der Transplantationsgruppe der Dutch SG 2003-Studie einschlossen. Auch in diesem Fall blieben die Auswahlkriterien

unklar, und die Vergleichbarkeit der Gruppen war aufgrund einer unzureichenden Darstellung der Patientinnencharakteristika nicht beurteilbar. Eine weitere Untersuchung von Kreukels [86] war darauf ausgerichtet, Veränderungen im EEG mit der kognitiven Fähigkeit an einem Teilkollektiv der Patientinnen der Dutch SG 2003-Studie (12 transplantierte und 17 chemotherapeutisch behandelte Patientinnen) zu korrelieren. Beide Untersuchungen wurden aus o. g. Gründen ebenfalls aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Untersuchungen zur kognitiven Funktion an Teilkollektiven der GABG 2004

Scherwath et al. [93] bzw. Mehnert et al. 2007 [94] führten ca. 5 Jahre nach Beendigung der Therapie neuropsychologische Untersuchungen zur kognitiven Funktion bei Frauen mit nicht-metastasiertem Brustkrebs, die an der GABG 2004-Studie teilgenommen hatten, durch. In der Arbeit von Mehnert et al. 2007 [94] wurden diese Untersuchungen durch Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergänzt. Eingeschlossen wurde nur ein Bruchteil (16 %) der ursprünglichen Studienteilnehmer: 24 Patientinnen aus der Transplantationsgruppe und 23 aus der Chemotherapiegruppe. Aufgrund einer Überlebensrate nach 5 Jahren in der Hauptstudie von über 60 % entsprach die Anzahl der Teilnehmer an dieser Untersuchung ca. 25 % der überlebenden Patienten. Die sehr kurze Darstellung der Patientinnencharakteristika lässt keine Beurteilung zu, ob die Gruppen klinisch vergleichbar sind. Darüber hinaus lässt sich nicht beurteilen, ob die wesentlichen Patientencharakteristika dieses Teilkollektivs denen des Gesamtkollektivs entsprechen. Wie ähnliche Untersuchungen an Teilkollektiven der Dutch SG 2003-Studie wurden auch diese Untersuchungen aufgrund der kleinen Stichprobe im Vergleich zur Gesamtstudie, der nicht nachvollziehbaren Vergleichbarkeit und Repräsentativität der Gruppen aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

SBG 9401

Die multizentrische randomisierte Studie der Scandinavian Breast Group schloss Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom ein, bei denen ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von maximal 30 % erwartet wurde. 525 Patientinnen wurden randomisiert [111,112,119]. Verglichen wurde ein individuell angepasstes FEC-Protokollⁱ mit einer Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation nach dem STAMP V-Schemaⁱⁱ. Das FEC-Protokoll umfasste 6 Dosisstufen, wobei die Dosis in Abhängigkeit von der auftretenden Toxizität entweder weiter erhöht oder beibehalten wurde. Das Ziel dieses Vorgehens war es, eine maximale Dosisintensivierung zu erreichen, ohne dass der Einsatz einer nachfolgenden Stammzelltransplantation notwendig war. Bei dieser Vorgehensweise überstieg die mediane Dosis der eingesetzten Zytostatika in der FEC-Gruppe allerdings die der Transplantationsgruppe [111]. Damit lässt die Studie keine Schlussfolgerungen über den

ⁱ FEC: Fluorouracil-Epirubicin-Cyclophosphamid

ⁱⁱ STAMP V: Cyclophosphamide 1,5 g/m², Thiotepa 125 mg/m², Carboplatin 200 mg/m² Dauerinfusion über 4 Tage

Nutzen und Schaden der Hochdosistherapie mit autologer Transplantation im Vergleich zu einem niedriger dosierten Chemotherapieschema zu. Ebenso lassen sich aus dieser Studie keine Schlussfolgerungen über den Stellenwert der zusätzlichen Gabe von autologen Stammzellen ableiten. Für diesen Vergleich hätte in beiden Studienarmen ein Chemotherapieregime mit äquivalenter Dosis eingesetzt werden müssen. Die Studie wurde daher – analog zur Vorgehensweise in anderen systematischen Übersichtsarbeiten [38,39] – aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

5.1.5.2 Metastasiertes Mammakarzinom

Dunphy 1994

In diese monozentrische amerikanische Studie wurden 80 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in der Zeit von 1985 bis 1990 eingeschlossen. Nach einer vorgeschalteten Induktionsphase wurden die Patientinnen zwischen zwei Studienarmen mit hoch dosierter Chemotherapie +/- Stammzellsupport randomisiert. Da sowohl Angaben zur Randomisierung fehlen als auch die Patientencharakteristika nicht nach Therapiearmen getrennt dargestellt wurden, sind weder der Randomisierungsprozess und die Zuteilungsverdeckung noch die Vergleichbarkeit der Gruppen beurteilbar. Ebenso fehlen Angaben zur Fallzahlplanung und zur Hypothesenbildung, sodass – ohne weitere Angaben der Autoren – das Verzerrungspotenzial zunächst als hoch einzustufen ist. Die Studie wurde aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, da die Studie nicht nach Studienarmen getrennt ausgewertet wurde. In ihrer ersten Publikation 1990 [134] betrachteten die Autoren der Studie die mediane Nachbeobachtungszeit von 60 Wochen als zu kurz für eine detaillierte Auswertung. In der 1994 erschienenen Publikation [135] mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von mindestens 83 Wochen wurde jedoch auch keine getrennte Bewertung der Therapiearme durchgeführt.

Kritz 1993

Ziel dieser ebenfalls monozentrischen amerikanischen Studie war es, die Wirkung einer Hochdosischemotherapie mit Stammzellsupport unter zusätzlicher Gabe eines Wachstumsfaktors (GM-CSF) mit demselben Therapieregime (einschließlich GM-CSF) ohne Stammzellsupport zu vergleichen. Die Studie wurde 1993 publiziert, Angaben zum Rekrutierungs- bzw. Behandlungszeitraum fehlen. Ebenso fehlen Angaben zur Studienplanung wie Fallzahlplanung und Hypothesenbildung sowie zum Randomisierungsverfahren, sodass sich nicht beurteilen lässt, ob die Ergebnisse der Studie möglicherweise relevant verzerrt sind.

Die Randomisierung wurde bereits nach 10 Patientinnen eingestellt, da im Therapiearm ohne Stammzellsupport keine ausreichende Rekonstitution der Hämatopoese erfolgte und alle Patientinnen der Kontrollgruppe eine Reinfusion autologen Knochenmarks benötigten. Die Angaben zu Zielgrößen, die gemäß Berichtplan für diesen Vorbericht festgelegt wurden, sind

lückenhaft. Beispielsweise rezidierten 4 bzw. 1 Patient in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe, wobei Angaben zum Beobachtungszeitraum fehlen.

Aufgrund des frühzeitigen Abbruchs der Studie nach Einschluss von nur 10 Patientinnen, der mangelnden Ausgeglichenheit der Behandlungsgruppen und der lückenhaften Darstellung der patientenrelevanten Zielgrößen wurde die Studie daher aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Vredenburgh 2006_CR, Vredenburgh 2006_KMM

Von Vredenburgh et al. wurden in der Zeit von 1988 bis 1995 bzw. 1992 bis 1997 2 multizentrische amerikanische Studien zum metastasierten Mammakarzinom durchgeführt. Beide Studien wurden 2006 publiziert, in beiden Studien fehlen Angaben zum Randomisierungsverfahren, sodass die Zuteilungsverdeckung nicht beurteilbar ist. Darüber hinaus wurde in [149] die Fallzahlplanung nicht beschrieben, und es fehlt eine nach Therapiegruppen getrennte Darstellung der Patientencharakteristika. Somit ist auch für diese beiden Studien das Verzerrungspotenzial möglicherweise hoch.

In der 1. Studie wurden nur Patientinnen mit kompletter Remission eingeschlossen [149], in der 2. Studie wurde die Gruppe der Patientinnen, die ausschließlich Knochenmetastasen aufweisen, untersucht [152]. In beiden Fällen war die einfach durchgeführte autologe Transplantation die Prüfintervention. Im Kontrollarm wurden die Patientinnen in regelmäßigen Abständen klinisch untersucht und erhielten bei Krankheitsprogression ebenfalls eine autologe Transplantation. Letztendlich erhielten auch in der Kontrollgruppe 43 von 51 Patientinnen [149] – 3 weitere lehnten eine Transplantation ab – und 27 von 34 Patientinnen [152] – 7 weitere wurden trotz Krankheitsprogression aus verschiedenen Gründen nicht transplantiert – eine autologe Transplantation. Bei der Kontrolle handelt es sich damit um eine zeitlich verzögerte Transplantation, die nicht den festgelegten Einschlusskriterien für die Kontrollintervention dieses Berichts entspricht (siehe Tabelle 4).

5.2 Ergebnisse zum nichtmetastasierten Mammakarzinom

In diesem Berichtsabschnitt werden die Ergebnisse zur autologen Stammzelltransplantation beim nichtmetastasierten Mammakarzinom vorgestellt. Unter „Nichtmetastasierung“ ist das Fehlen von Fernmetastasen gemäß der TNM-Klassifikation [12] zu verstehen.

5.2.1 Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1.1 Studiendesign

Zur Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation beim nichtmetastasierten Mammakarzinom“ wurden 15 Studien identifiziert, von denen 13 in die Nutzenbewertung aufgenommen wurden. Die Studien wurden geordnet nach der Prüfintervention, bei der zwischen der einfach durchgeführten und autologen Tandem-Transplantation differenziert wurde. Alle Studien waren als Überlegenheitsstudien angelegt.

Die Studien wurden in den Jahren zwischen 1990 und 2002 durchgeführt, wobei 4 erst in der 2. Hälfte der 90er-Jahre zwischen 1995 und 1996 begonnen wurden. Die minimale Rekrutierungszeit betrug 4 Jahre (PEGASE 01), die längste lag bei 7 Jahren und 10 Monaten (MDACC 2000). Nur 2 Studien waren monozentrisch angelegt (Dutch SG 1998, MDACC 2000), 6 Studien wurden (überwiegend) außerhalb Europas durchgeführt.

In den Studien zum Vergleich der einfach durchgeführten Transplantation mit der Chemotherapie wurden 2393 Patientinnen in der Prüfintervention und 2377 im Kontrollarm untersucht. In der kleinsten Studie (Dutch 1998) wurden 81 Patientinnen, in der größten Studie (Dutch SG 2003) 885 Patientinnen randomisiert. Beide Studien wurden von derselben Studiengruppe durchgeführt, wobei die Studie aus dem Jahr 1998 als Pilotstudie bezeichnet wird. Die Kontrollintervention war in der Regel eine konventionell dosierte Chemotherapie. In der CALGB 9082-Studie wurde dagegen ein intermediär dosiertes Chemotherapieregime eingesetzt, die Patientinnen in der SWOG 9623-Studie erhielten eine dosisdichte Chemotherapie.

Die 2 Studien zur Tandem-Transplantation unterschieden sich in ihrer Kontrollintervention. Während die Vergleichsgruppe in der MDACC 2000-Studie mit der konventionell dosierten Chemotherapie behandelt wurde, wurde in der WSG AM-01-Studie die dosisdichte Chemotherapie eingesetzt. In den Prüfinterventionsgruppen wurden insgesamt 240 Patientinnen randomisiert, in den Kontrollgruppen 241, wobei die MDACC 2000-Studie mit 78 Patientinnen mit Abstand die kleinste Studie war. Die mediane Beobachtungszeit betrug 49 (WSG AM-01) beziehungsweise 143 Monate (MDACC 2000). In den Studien zur einfach durchgeführten Transplantation variierte diese zwischen 60 und 88 Monaten.

Das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben bzw. ein vergleichbarer Endpunkt wurden in allen Studien als Zielgrößen erfasst. Unerwünschte Ereignisse in Form von

schwerwiegenden Toxizitäten wurden ebenfalls in jeder Studie berichtet, teilweise waren diese als sekundäre Endpunkte definiert. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fanden sich nur in 5 Studien zur einfach durchgeführten autologen Transplantation.

5.2.1.2 Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Patientinnen mit operablem Mammakarzinom und mindestens 4 befallenen Lymphknoten, die in den meisten Studien histologisch bestätigt werden mussten. In 3 Studien betrug die Mindestanzahl der befallenen Lymphknoten 4, in 8 Studien 10, darunter die Studien zur autologen Tandem-Transplantation. Lediglich in der Dutch SG 1998-Studie gab es dazu keine Angaben. In der IBCSG 15-95-Studie wurde die Mindestanzahl auf 5 heruntersetzt, wenn die Patientinnen Östrogenrezeptor-negativ waren oder der Primärtumor als T3 klassifiziert wurde. In allen Studien waren Fernmetastasen ein Ausschlusskriterium. Darüber hinaus waren in einigen Studien Patientinnen mit vorausgegangener Mammakarzinomerkkrankung oder einer onkologischen Therapie wie Chemo- oder Strahlentherapie von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die untere Altersgrenze betrug – soweit angegeben – 15 Jahre. Mit Ausnahme von 2 Studien (IBCSG 15-95, MDACC 2000) lag die obere Altersgrenze, soweit sie spezifiziert wurde, zwischen 55 und 60 Jahren. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien jeder einzelnen Studie, die sich beispielsweise auf den Allgemeinzustand oder weitere Erkrankungen beziehen, sind Tabelle 11 und Tabelle 12 zu entnehmen.

Mit Ausnahme eines Mannes, der in die WSG AM-01-Studie eingeschlossen wurde, wurden ausschließlich Frauen in den Studien behandelt, sodass auf eine Darstellung des Geschlechts in den Tabellen zu den Studienpopulationen (Tabelle 9, Tabelle 10) verzichtet wurde.

Das Alter der Patientinnen lag im Median zwischen 45 und 48 Jahren. In den Studien, in denen der Anteil der Patientinnen unter 40 Jahren angegeben war, betrug der Anteil zwischen 19 und 32 %, d. h. es handelte sich bezogen auf die Indikation Mammakarzinom um ein relativ junges Patientenkollektiv. Sowohl für die Verteilung der Patientinnen innerhalb der Studien auf die Behandlungsgruppen als auch im Vergleich der Studien untereinander ergab sich eine homogene Altersverteilung.

Die Darstellung der Tumorgöße richtete sich in den meisten Studien nach der TNM-Klassifikationⁱⁱⁱ oder ggf. nach der UICC^{iv}-Stadieneinteilung. Patientinnen mit einer Tumorgöße von 2 bis 5 cm bildeten den Hauptanteil der Patientinnen in den Studien (49 bis 62 %). Der Anteil der Patientinnen mit einer Tumorgöße über 5 cm variierte zwischen 12 und 38 %, wobei die JCOG 9208- und die MDACC 2000-Studien mit über 30 % deutlich über dem Prozentsatz der anderen Studien lagen. Eine Ausnahme bildete die Dutch SG 1998-Studie, in der der Anteil der Patientinnen mit sehr großen Tumoren 61 % betrug. Die

ⁱⁱⁱ T(umorgöße), N(odalstatus), M(etastasierung)

^{iv} Union Internationale Contre le Cancer

Verteilung zwischen den Studienarmen war bis auf die MDACC 2000-Studie im Wesentlichen ausgeglichen. In dieser Studie war der Anteil von Patientinnen mit Tumoren > 5 cm zuungunsten der Transplantationsgruppe verteilt. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten variierte stark zwischen den Studien, was zum Teil auch auf die unterschiedlichen Einschlusskriterien der Studien zurückzuführen ist (siehe Tabellen 8, 9). In allen Studien war ein hoher Anteil von Patientinnen mit einer Anzahl von mindestens 10 befallenen Lymphknoten vertreten, wobei die Dutch SG 2003-Studie mit 36 % den geringsten Anteil verzeichnete. In allen anderen Studien lag dieser zwischen 44 und 100 %.

Der prämenopausale Status wurde in 11 von 13 Studien erfasst, wobei überwiegend prämenopausale Frauen in die Studien eingeschlossen wurden. In allen Studien wurde der Östrogenrezeptorstatus erfasst, in einigen darüber hinaus der Progesteronrezeptorstatus. Innerhalb der Studien ergab sich eine weitestgehend ausgeglichene Verteilung zwischen den Therapiegruppen. Tendenziell war der Anteil der hormonrezeptornegativen Patientinnen in den Studien geringer als der der Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus. Es ist jedoch zu beachten, dass der Anteil der Patientinnen, bei denen der Rezeptorstatus unbekannt war, in den Studien stark variierte.

In alle Studien wurden nur Patientinnen eingeschlossen, die ein operables Mammakarzinom hatten, und die in diesem Bericht betrachteten Therapien wurden adjuvant nach dem chirurgischen Eingriff eingesetzt. Beim überwiegenden Anteil der Patientinnen wurde eine Mastektomie durchgeführt, während nur in 14 bis 47 % eine brusterhaltende Chirurgie erfolgte.

Zusammengefasst sind die Studien mit einigen wenigen Ausnahmen bzgl. der Patientencharakteristika balanciert. Ein Vergleich der Studien untereinander ist im Wesentlichen erschwert durch die starke Variationsbreite beim Nodalstatus.

5.2.1.3 Wesentliche Therapiekomponenten

Mit Ausnahme der IBCSG 15-95 ging in allen Studien der Hochdosistherapie eine Anthrazyklin-basierte Induktionstherapie voraus, die zusätzlich Cyclophosphamid als weiteres Zytostatikum enthielt. Lediglich in der ACCOG I-Studie wurde in der Induktionstherapie ausschließlich Doxorubicin eingesetzt. In 2 Studien (Dutch SG 1998, MDACC 2000) wurden die Patientinnen bzw. ein Teil der Patientinnen darüber hinaus neoadjuvant behandelt. Im Hochdosiszyklus wurde durchgängig ein hoch dosiertes Cyclophosphamid-Regime verwandt, das in den meisten Studien bei einer Dosis von ca. 6000 mg/m² und höher lag. In den Studien zur autologen Tandemtransplantation wurde die Dosis auf maximal 10500 mg/m² gesteigert (MDACC 2000). In allen Studien wurde die autologe Transplantation mit peripheren Stammzellen durchgeführt, darüber hinaus wurden in einigen Studien die Stammzellen auch aus dem Knochenmark gewonnen. Im überwiegenden

Teil der Studien wurde supportiv G-CSF^v eingesetzt, die weitere supportive Therapie (z. B. Antibiotikaprophylaxe) wurde in den Studien in unterschiedlicher Ausführlichkeit beschrieben und ist Tabelle 13 zu entnehmen.

In der Kontrolle wurden die Patientinnen entweder mit einer konventionell dosierten Chemotherapie behandelt, in einer Studie (CALGB 9082) mit einem intermediär dosierten Regime oder in 2 Studien (SWOG 9623, WSG AM-01) mit einer dosisdichten Chemotherapie. Die Therapieregime waren ebenfalls Anthrazyklin-basiert, teilweise entsprachen sie der Induktionstherapie des Hochdosistherapiearms. Insbesondere in den Studien zur einfach durchgeführten autologen Transplantation variierte die eingesetzte Cyclophosphamid-Dosis stark.

Mit Ausnahme der JCOG 9208-Studie wurden alle Patientinnen strahlentherapeutisch nachbehandelt. In allen Studien erhielten Frauen eine Hormonbehandlung, die in der Regel mit Tamoxifen durchgeführt wurde. In einigen Studien bezog sich diese ausschließlich auf Frauen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus.

^v Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

Tabelle 7: Bewertete Studien zum nichtmetastasierten Mammakarzinom – Übersicht (einfach durchgeführte autologe Transplantation)

Studie	Studiendesign	Zahl der Zentren	Hypothese	Rekrutierungszeitraum	Mediane Beobachtungsdauer Monate	Zahl der randomisierten / ausgewerteten Patientinnen	Land der Durchführung	Relevante Zielkriterien
ACCOG I ASZT vs. CTx	RCT mit zentraler R	34	Überlegenheit	02/1995–06/1999	60	ASZT: 307 / 305 CTx: 298 / 298	Belgien, Großbritannien, Irland, Neuseeland	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Ereignisfreies Überleben ▪ Rezidivfreies Überleben ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität
CALGB 9082 ASZT vs. CTx	RCT mit zentraler ^a R, R nach Induktionstherapie	35 (40 ab 1995)	Überlegenheit	01/1991–05/1998	88 ^b	ASZT: 394 / 394 CTx: 391 / 391	Kanada, USA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Ereignisfreies Überleben ▪ Rezidivrate ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Dutch SG 1998 ASZT vs. CTx	RCT, R nach neoadjuvanter CTx	1 (7 Pat. aus 2. Zentrum)	Überlegenheit	04/1991–12/1995 ^c	83	ASZT: 41 / 41 CtX: 40 / 40	Niederlande	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Krankheitsfreies Überleben ▪ Rezidivfreies Überleben

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Bewertete Studien zum nichtmetastasierten Mammakarzinom – Übersicht (einfach durchgeführte autologe Transplantation) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Zahl der Zentren	Hypothese	Rekrutierungszeitraum	Mediane Beobachtungsdauer Monate	Zahl der randomisierten / ausgewerteten Patientinnen	Land der Durchführung	Relevante Zielkriterien
Dutch SG 2003 ASZT vs. CTx	RCT mit zentraler ^a R	10	Überlegenheit	08/1993–07/1999	87	ASZT:442 / 442 CTx: 443 / 443	Niederlande	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Rezidivfreies Überleben ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität
GABG 2004 ASZT vs. CTx	RCT mit zentraler R	33	Überlegenheit	11/1993–09/2000	74 (ASZT) 73 (CTx)	ASZT:150 / 150 CTx: 152 / 152	Deutschland	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Ereignisfreies Überleben
IBCSG 15-95 ASZT vs. CTx	RCT mit zentraler R	21	Überlegenheit	07/1995–03/2000	70	ASZT:173 / 173 CTx: 171 / 171	Australien, China, Europa, Neuseeland	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Krankheitsfreies Überleben
ICCG 2005 ASZT vs. CTx	RCT mit zentraler R	8	Überlegenheit	11/1993–07/2001	70	ASZT:143 / 142 CTx: 138 / 137	Großbritannien, Italien, Spanien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Ereignisfreies Überleben ▪ Rezidivfreies Überleben

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Bewertete Studien zum nichtmetastasierten Mammakarzinom – Übersicht (einfach durchgeführte autologe Transplantation) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Zahl der Zentren	Hypothese	Rekrutierungszeitraum	Mediane Beobachtungsdauer Monate	Zahl der randomisierten / ausgewerteten Patientinnen	Land der Durchführung	Relevante Zielkriterien
IGP 0121 ASZT vs. CTx	RCT	10	Überlegenheit	08/1991– 08/1998	73	ASZT: 270 / 254 CTx: 270 / 257	USA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Krankheitsfreies Überleben ▪ Rezidivfreies Überleben
JCOG 9208 ASZT vs. CTx	RCT	8	Überlegenheit	05/1993– 03/1999	n. g.	ASZT: 49 / 49 ^d / 48 ^e CTx: 48 / 48 ^d / 47 ^e	Japan	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Rezidivfreies Überleben
PEGASE 01 ASZT vs. CTx	RCT	29	Überlegenheit	12/1994– 12/1998	61	ASZT: 159 / 159 CTx: 155 / 155	Frankreich	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Krankheitsfreies Überleben ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität
SWOG 9623 ASZT vs. DD-CTx	RCT mit zentraler R	9	Überlegenheit	07/1996– 02/2001	70	Tandem-ASZT: 265 / 265 DD-CTx: 271 / 271	USA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Krankheitsfreies Überleben

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Bewertete Studien zum nichtmetastasierten Mammakarzinom – Übersicht (einfach durchgeführte autologe Transplantation) (Fortsetzung)

a: Zusatzinformationen der Autoren.
 b: Angaben bezogen sich auf die Zielgröße „Ereignisfreies Überleben“.
 c: Leichte Inkonsistenzen in den Publikationen: Beginn 04- oder 05-1991.
 d: Gesamtüberleben.
 e: Rezidivfreies Überleben.
 ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; Beob: Beobachtung; CTx: Chemotherapie; R: Randomisierung.

Tabelle 8: Bewertete Studien zum nichtmetastasierten Mammakarzinom – Übersicht (autologe Tandem-Transplantation)

Studie	Studiendesign	Zahl der Zentren	Hypothese	Rekrutierungszeitraum	Mediane Beobachtungsdauer Monate	Zahl der randomisierten / ausgewerteten Patientinnen	Land der Durchführung	Relevante Zielkriterien
MDACC 2000 Tandem-ASZT vs. CTx	RCT mit zentraler R	1	Überlegenheit	01/1990–11/1997	143	Tandem-ASZT: 39 / 39 CTx: 39 / 39	USA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Rezidivfreies Überleben
WSG AM-01 Tandem-ASZT vs. DD-CTx	RCT mit zentraler R	72	Überlegenheit	05/1995–06/2002	49	Tandem-ASZT: 201 / 201 DD-CTx: 202 / 202	Deutschland	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Ereignisfreies Überleben

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; (DD-)CTx: (Dosisdichte) Chemotherapie; R: Randomisierung.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Einfach-ASZT)

Studie Gruppe	Ausgewertete Pat.	Therapie- abbrecher	Alter Median (Range)	Tumorgröße	Anzahl befallener Lymphknoten	Meno- pausaler Status	Hormon- rezeptorstatus ^a	Chirurgie Mastektomie / Brusterhaltende
	N	%	Jahre	cm		%	%	%
ACCOG I				Median:				
Intervention ASZT	305	9	45 (22–63)	3, 0 (0,5–13,0)	4–9: 56 % ≥ 10: 44 %	n. g.	ER neg. 24 ER pos. 28	83 / 17
Kontrolle CTx	298	4	46 (25–64)	3, 0 (0,5–20,0)	4–9: 54 % ≥ 10: 46 %	n. g.	ER neg. 26 ER pos. 35	86 / 14
CALGB 9082			< 40: 29 %	(> 2)–5: 49 %	10–19: 80 %			
Intervention ASZT	394	6	≥ 40: 71 %	> 5: 23 %	≥ 20: 20 %	Prä 70	ER/PgR pos. 69	78 / n. g.
Kontrolle CTx	391	5	< 40: 29 %	(> 2)–5: 52 %	10–19: 82 %	Prä 69	ER/PgR pos. 70	76 / n. g.
			≥ 40: 71 %	> 5: 19 %	≥ 20: 18 %			
Dutch SG 1998								
				(> 2)–5: 27 %			ER neg. 27 ^b ER pos. 17 ^b PgR neg. 24 ^b	83 / 17
Intervention ASZT	41	15	45 (25–57)	> 5: 61 %	n. g.	Prä 76	PgR pos. 12 ^b	82 / 18
Kontrolle CTx	40	0	48 (28–59)	(> 2)–5: 33 %	n. g.	Prä 83	ER neg. 25 ^b ER pos. 15 ^b PgR neg. 33 ^b PgR pos. 8 ^b	
				> 5: 50 %				

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	Ausgewertete Pat.	Therapie- abbrecher	Alter Median (Range)	Tumorgröße	Anzahl befallener Lymphknoten	Meno- pausaler Status	Hormon- rezeptorstatus ^a	Chirurgie Mastektomie / Brusterhaltende
	N	%	Jahre	cm		%	%	%
Dutch SG 2003				(> 2)–5: 62 %	4–9: 64 %	Prä 83	ER/PgR neg. 29/40	
Intervention ASZT	442	11	46 (23–55)	> 5: 16 %	≥ 10: 36 %	Post 11	ER/PgR pos. 65/53	76 / 24
Kontrolle CTx	443	n. g.	45 (25–55)	(> 2)–5: 59 %	4–9: 64 %	Prä 83	ER/PgR neg. 28/39	80 / 20
				> 5: 16 %	≥ 10: 36 %	Post 13	ER/PgR pos. 65/54	
GABG 2004			< 40: 19 %	≤ 3: 46 %	10–15: 48 %	Prä 55	ER/PgR neg. 39/42	
Intervention ASZT	150	18	≥ 40: 81 %	> 3: 54 %	≥ 16: 52 %	Post 45	ER/PgR pos. 61/58	77 / 23
Kontrolle CTx	152	15	< 40: 25 %	≤ 3: 57 %	10–15: 62 %	Prä 62	ER/PgR neg. 40/32	68 / 32
			≥ 40: 75 %	> 3: 43 %	≥ 16: 38 %	Post 38	ER/PgR pos. 60/68	
IBCSG 15-95			< 40: 25 %	2–5: 49 %	5–9: 31 %	Prä 67	ER neg. 52	
Intervention ASZT	173	13	≥ 40: 75 %	> 5: 17 %	≥ 10: 69 %	Post 33	ER pos. 47	72 / 28
Kontrolle CTx	171	8	< 40: 23 %	2–5: 54 %	5–9: 22 %	Prä 67	ER neg. 56	65 / 35
			≥ 40: 77 %	> 5: 19 %	≥ 10: 78 %	Post 33	ER pos. 43	
ICCG 2005				(> 2)–5: 55 %	4–9: 55 %	Prä 68	ER/PgR neg. 16/22	
Intervention ASZT	142	20 ^c	46 (27–60)	> 5: 12 %	≥ 10: 45 %	Post 32	ER/PgR pos. 44/34	33 / n. g.
Kontrolle CTx	137	24	48 (24–60)	(> 2)–5: 54 %	4–9: 54 %	Prä 72	ER/PgR neg. 24/30	36 / n. g.
				> 5: 12 %	≥ 10: 46 %	Post 28	ER/PgR pos. 42/30	

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	Ausgewertete Pat.	Therapie- abbrecher	Alter Median (Range)	Tumorgröße	Anzahl befallener Lymphknoten	Meno- pausaler Status	Hormon- rezeptorstatus ⁷⁵	Chirurgie Mastektomie / Brusterhaltende
	N	%	Jahre	cm		%	%	%
IGP 0121								
Intervention ASZT	254	23	45 (n. g.) [< 40: 30 %]	(> 2)–5: 53 % > 5: 25 %	> 14: 44 %	Post 28	ER pos. 61 PgR pos. 62	n. g. / 16
Kontrolle CTx	257	11	43 (n. g.) [< 40: 32 %]	(> 2)–5: 49 % > 5: 25 %	> 14: 47 %	Post 28	ER pos. 59 PgR pos. 57	n. g. / 21
JCOG 9208								
Intervention ASZT	49 ^d /48 ^e	31	46 (29–55)	2–5: 24 % ^f > 5: 33 % ^f	10–19: 57 % ≥ 20: 43 %	Prä 78 Post 22	ER/PgR neg. 45/49 ER/PgR pos. 51/45	n. g.
Kontrolle CTx	48 ^d /47 ^e	10	47 (27–55)	< 5: 37 % ^g 2–5: 17 % ^f > 5: 38 % ^f < 5: 42 % ^g	10–19: 58 % ≥ 20: 42 %	Prä 71 Post 29	ER/PgR neg. 40/46 ER/PgR pos. 60/52	n. g.
PEGASE 01								
Intervention ASZT	159	9	48 (25–59)	(> 2)–5: 57 % > 5: 13 %	Median (Range): 11 (8–36) LK	Prä 69 Post 31	ER pos. 66 PgR pos. 54	n. g. / 47
Kontrolle CTx	155	n. g.	47 (29–60)	(> 2)–5: 45 % > 5: 18 %	13 (8–36) LK	Prä 70 Post 30	ER pos. 59 PpR pos. 56	n. g. / 39

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	Ausgewertete Pat.	Therapie- abbrecher	Alter Median (Range)	Tumorgröße	Anzahl befallener Lymphknoten	Meno- pausaler Status	Hormon- rezeptorstatus ⁷⁵	Chirurgie Mastektomie / Brusterhaltende
	N	%	Jahre	cm		%	%	%
SWOG 9623								
Intervention ASZT	265	n. g.	< 40: 27 % ≥ 40: 73 %	≤ 5: 78 % > 5: 22 %	n. g.	Prä 72 Post 20	ER/PgR neg. 22 ER/PgR pos. 71	73 / 26
Kontrolle DD-CTx	271	n. g.	< 40: 21 % ≥ 40: 79 %	≤ 5: 83 % > 5: 17 %	n. g.	Prä 64 Post 26	ER/PgR neg. 31 ER/PgR pos. 61	73 / 27
<p>a: Hormonrezeptorstatus: HR Hormonrezeptor (nicht spezifiziert), ER Östrogenrezeptor, PgR Progesteronrezeptor. b: Inkonsistenzen zwischen den Publikationen, entnommen aus [75]. c: Inkonsistenz von +/- 1 Pat. d: Gesamtüberleben. e: Rezidivfreies Überleben. f: UICC-Stadium II. g: UICC-Stadium III. ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTx: Chemotherapie; LK: Lymphknoten; Pat.: Patientin(nen). Anmerkung: In der Spalte zur Tumorgröße addieren sich die Prozentangaben teilweise nicht zu 100 %, da nur Tumoren ≥ 2 cm aufgeführt wurden. Dies trifft ebenso auf die Spalte zum Hormonrezeptorstatus zu, wenn entweder der Status nicht erhoben wurde oder unbekannt blieb.</p>								

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Tandem-ASZT)

Studie Gruppe	Ausgewertete Pat.	Therapie- abbrecher	Alter Median (Range)	Tumorgröße	Anzahl befallener Lymphknoten	Meno- pausaler Status	Hormon- rezeptorstatus ^a	Chirurgie Mastektomie / Brusterhaltende
	N	%	Jahre	cm		%	%	%
MDACC 2000								
Intervention	39	31/44 ^b	45 (25–66)	2–5: 8 % ^c > 5: 23 % ^c < 5: 33 % ^d	n. g.	n. g.	ER neg. 44 ER pos. 51	54 / 10
Tandem-ASZT								
Kontrolle CTx	39	18	46 (22–60)	2–5: 0 % ^c > 5: 21 % ^c < 5: 38 % ^d	n. g.	n. g.	ER neg. 46 ER pos. 49	54 / 5
WSG AM-01								
Intervention	202	14/15 ^b	47 (9,5) ^e	Median: 3,0	Median: 15,5 LK	Prä 51 Post 45	ER pos. 59 PgR pos. 61	n. g./ 34
Tandem-ASZT								
Kontrolle DD-CTx	201	6	48 (8,6) ^e	3,0	15,0 LK	Prä 50 Post 46	ER pos. 64 PgR pos. 63	n.. g./ 38
<p>a: Hormonrezeptorstatus: HR Hormonrezeptor (nicht spezifiziert), ER Östrogenrezeptor, PgR Progesteronrezeptor. b: bis 1./2. ASZT-Zyklus. c: UICC-Stadium II. d: UICC-Stadium III. e: Mittelwert (Standardabweichung). ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; (DD-)CTx: (Dosisdichte) Chemotherapie; LK: Lymphknoten; Pat.: Patientin(nen). Anmerkung: In der Spalte zum Hormonrezeptorstatus addieren sich die Prozentangaben teilweise nicht zu 100 %, da entweder der Status nicht erhoben wurde oder unbekannt blieb. Dies trifft ebenso auf die Spalte zur Tumorgröße zu, da nur Tumoren ≥ 2 cm aufgeführt wurden.</p>								

Tabelle 11: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Einfach-ASZT)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
ACCOG I ASZT vs. CTx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammakarzinom mit mehr als 4 befallenen LK (histologisch bestätigt): Stadium II–IIIa, pT1–3 ▪ Entfernung des Brusttumors und von mindestens 4 makroskopisch auffälliger ipsilateraler Lymphknoten ▪ Alter: >18 Jahre ▪ Allgemeinzustand: ECOG-Status 0–1 ▪ Hämatologische und sonstige Laborwerte im Normbereich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fernmetastasen ▪ Vorausgegangene maligne Erkrankung mit Ausnahme des In-situ-Karzinoms der Zervix und des Basalzellkarzinoms
CALGB 9082 ASZT vs. CTx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammakarzinom mit mehr als 10 befallenen LK: Stadium IIA, IIB oder IIIA ▪ Tumorfremie Resektionsränder ▪ Alter: ≥18 Jahre und < 55 Jahre (physiologisches Alter) ▪ Allgemeinzustand: Karnofsky-Index ≥ 80 %^a ▪ Adäquate Nieren- und Lungenfunktion ▪ Adäquate Blut- und Leberwerte ▪ Behandlungsbeginn innerhalb von 8 Wochen seit einer Operation für Mammakarzinom mit axillärem Lymphknotenbefall ▪ Keine vorausgehende CTx oder RTx ▪ Voraussetzungen für R: krankheitsfrei nach dem 3. Zyklus der Induktionstherapie ▪ Nachweis finanzieller Absicherung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inflammatorisches Mammakarzinom ▪ Fernmetastasen
Dutch SG 1998 ASZT vs. CTx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Operables Mammakarzinom mit axillärem LK-Befall (histologisch bestätigt): Stadium II^p–III ▪ Alter: < 60 Jahre ▪ Allgemeinzustand: WHO-Status 0–1 ▪ Adäquate Nieren- und Leberfunktion ▪ Voraussetzungen für R: CR, PR 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fernmetastasen ▪ Knochenmarkinfiltration

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Dutch SG 2003 ASZT vs. CTx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Operables Mammakarzinom mit axillärem LK-Befall (≥ 4 LK) ▪ Alter: < 56 Jahre ▪ Allgemeinzustand: ECOG 0–1 ▪ Adäquate Blutwerte ▪ Beginn der Induktionstherapie innerhalb von 6 W nach chirurgischem Eingriff 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fernmetastasen ▪ Krebserkrankung außer In-situ-Karzinome der Zervix oder Basalzellkarzinome der Haut
GABG 2004 ASZT vs. CTx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Primäres Mammakarzinom (histologisch bestätigt): Stadium pT1–3, pT4b, pN > 9, M0) ▪ Alter: ≤ 60 Jahre ▪ Allgemeinzustand: Karnofsky-Index ≥ 70 ▪ Adäquate Nierenfunktion ▪ Adäquate Blut- und Leberwerte 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fernmetastasen ▪ Patientinnen mit Herzerkrankungen oder reduzierter Lungenfunktion
IBCSG 15-95 ASZT vs. CTx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hochrisikopatientinnen mit axillärem LK-Befall: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 10 befallene axilläre Knoten und ER-positiv - ≥ 5 befallene axilläre Knoten und ER-negativ - ≥ 5 befallene axilläre Knoten und operabler T3 Tumor ▪ Alter: < 66 Jahre ▪ ECOG Performance Status: 0–2 ▪ Normale Herz-, Nieren- und Leberfunktion ▪ Normale Blutwerte ▪ Behandlungsbeginn innerhalb von 10 Wochen nach chirurgischem Eingriff 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fernmetastasen in Brust, Knochen und Leber ▪ Lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom ▪ Bilaterales Mammakarzinom ▪ Vorausgegangene Behandlung für Mammakarzinom ▪ Vorausgegangene Krebserkrankungen (ausgenommen Basalzellkarzinom oder In-situ Zervixkarzinom) ▪ Andere gravierende medizinische oder psychiatrische Erkrankung ▪ Schwangerschaft

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
ICCG 2005 ASZT vs. CTx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammakarzinom (histologisch bestätigt) mit mehr als 4 befallenen LK ▪ Alter: ≤ 60 Jahre ▪ Komplette chirurgische Resektion des Tumors ▪ Entfernung der axillären Knoten ▪ Normale Nieren- oder Leberfunktion ▪ Normale Blutwerte 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fernmetastasen ▪ Allgemeinzustand: WHO-Status > 1
IGP 0121 ASZT vs. CTx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammakarzinom (histologisch bestätigt) mit mindestens 10 befallenen LK: Stadium II–III ▪ Mastektomie oder brusterhaltende Operation (Resektionsränder histologisch unauffällig) ▪ Alter: 15–60 Jahre ▪ Adäquate Nieren-, Herz- und Lungenfunktion ▪ Normale Blutwerte ▪ Leberfunktionswerte: max 1,2 x Normal <p><u>Zusätzliche Einschlusskriterien ASZT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allgemeinzustand: EORTC-Status 0–1 ▪ Keine aktive Infektion ▪ CR („absence of evidence of disease“) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fernmetastasen ▪ Apokrines, adenozytisches Schwammzell-Karzinom ▪ T4-Tumoren oder bilaterales infiltrierendes Karzinom in den letzten 6 Wochen vor Studieneinschluss ▪ Knochenmarkinfiltration ▪ Therapie innerhalb von 21 Tagen vor Studieneinschluss mit Ausnahme von Tamoxifen (oder 1 Zyklus CAF ab 1994 bzw. 1–2 Zyklen Doxorubicin-basierter CTx ab 1995) ▪ ZNS-Erkrankung ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
JCOG 9208 ASZT vs. CTx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammakarzinom mit ≥ 10 befallenen LK (histologisch bestätigt): Stadium I–IIIB ▪ Alter: 15–55 Jahre ▪ Allgemeinzustand: ECOG 0-1 ▪ Adäquate Nieren-, Herz- und Lungenfunktion ▪ Normale Blut- und Leberwerte 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fernmetastasen ▪ Kontralaterales Mammakarzinom ▪ Aktive andere Krebserkrankung ▪ Vorausgegangene CTx, RTx, Hormontherapie ▪ Bakterielle oder Pilzinfektion ▪ Magen-, Zwölffingerdarmgeschwür ▪ Serologisch positiv für Hepatitis-B-Virus-Antigen ▪ Serologisch positiv für Hepatitis-C-Virus-Antikörper ▪ Serologisch positiv für HIV-Antikörper ▪ Leberzirrhose ▪ Insulinpflichtiger Diabetes ▪ Pulmonale Fibrose oder COPD ▪ Nichtkontrollierbarer Bluthochdruck ▪ Vorausgegangenes Herz-, Nierenversagen ▪ Hypercalcaemie ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit ▪ Schwerwiegende psychiatrische Erkrankung
PEGASE 01 ASZT vs. CTx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammakarzinom mit mehr als 7 befallenen LK ▪ Alter: < 60 Jahre ▪ Allgemeinzustand: WHO ≤ 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fernmetastasen

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
SWOG 9623 ASZT vs. DD-CTx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammakarzinom mit 4–9, ≥10 (ab 2000) befallenen LK (histologisch bestätigt) ▪ Mastektomie oder brusterhaltende Operation, abgeschlossen 12 Wochen vor Studieneinschluss ▪ Tumorfremie Resektionsränder ▪ Adäquate Organfunktion, insbesondere Nieren-, Herz- und Lungenfunktion ▪ Adäquate Blut- und Leberwerte 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fernmetastasen ▪ Ipsilaterale intramammäre oder supraklavikuläre LK ▪ Vorhergehende maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren mit Ausnahme anderer synchroner Brustkrebserkrankungen, des In-situ-Karzinoms der Brust oder Zervix sowie des adäquat behandelten weißen Hautkrebs ▪ Schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen ▪ HIV-positive Pat. ▪ Vorausgegangene CTx ▪ Vorausgegangene RTx der Brust ▪ Hormontherapie für Brustkrebs
<p>a: Nur erwähnt in [72]. b: Nur erwähnt in [77,78]. Allgemeinzustand: ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, WHO World Health Organization; Hormonrezeptorstatus: ER Östrogenrezeptor, PgR Progesteronrezeptor; Remissionsstatus: CR komplette Remission, PR partielle Remission. ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CAF: Cyclophosphamid, Doxorubicin, 5-Fluorouracil; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CTx: Chemotherapie; HDT: Hochdosistherapie; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LK: Lymphknoten; Pat.: Patientin(nen); R: Randomisierung; RTx: Strahlentherapie; W: Wochen; ZNS: Zentralnervensystem.</p>		

Tabelle 12: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien (nichtmetastasiertes Mammakarzinom – Tandem-ASZT)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
MDACC 2000 Tandem-ASZT vs. CTx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammakarzinom mit ≥ 10 befallenen LK (histologisch bestätigt): Stadium II–III ▪ Mammakarzinom mit ≥ 4 befallenen LK (Stadium III) mit neoadjuvanter CTx ▪ Mastektomie oder brusterhaltende Operation ▪ Alter: < 65 Jahre ▪ Adäquate Nieren-, Herz- und Lungenfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fernmetastasen ▪ Vorausgegangene CTx oder RTx ▪ HIV positiv ▪ Schwerwiegende Komorbiditäten
WSG AM-01 Tandem-ASZT vs. DD-CTx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammakarzinom mit mehr als 9 befallenen LK (histologisch bestätigt) ▪ Mastektomie oder brusterhaltende Operation mit freien Resektionsrändern und Entfernung von mind. 10 LK ▪ Alter: 18–60 Jahre ▪ Allgemeinzustand: ECOG-Status < 2 ▪ Adäquate Nieren-, Herz- und Lungenfunktion ▪ Adäquate Blut- und Leberwerte 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fernmetastasen ▪ Vorhergehende maligne Erkrankung mit Ausnahme des In-situ-Karzinoms der Zervix, des Basalzellkarzinoms, Paget’s Karzinoms und des inflammatorischen Mammakarzinoms ▪ Komplexe schwere Erkrankung ▪ Nichtkontrollierte Infektion ▪ Nichtadäquate psychologische Funktion ▪ Vorausgegangene CTx ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit ▪ Einschluss in andere Studie
CTx: Chemotherapie; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LK: Lymphknoten; Pat.: Patientin(nen); R: Randomisierung; RTx: Strahlentherapie; ZNS: Zentralnervensystem.		

Tabelle 13: Autologe Stammzelltransplantation des nichtmetastasierten Mammakarzinoms – wesentliche Therapiekomponenten

	ACCOG I	CALGB 9082	Dutch SG 1998	Dutch SG 2003	GABG 2004
Intervention / Kontrolle – neoadjuvante Therapie	Keine	Keine	Anthrazyklin-basierte CTx	Keine	Keine
Intervention – Induktions-therapie	Anthrazyklin-basierte CTx: Doxorubicin 300 mg/m ²	Anthrazyklin-basierte CTx: Cyclophosphamid 2400 mg/m ² Doxorubicin 240 mg/m ² Fluorouracil 4800 mg/m ²	Anthrazyklin-basierte CTx: Cyclophosphamid 500 mg/m ² Epirubicin 120 mg/m ² Fluorouracil 500 mg/m ²	Anthrazyklin-basierte CTx: Cyclophosphamid 2000 mg/m ² Epirubicin 360 mg/m ² Fluorouracil 2000 mg/m ²	Anthrazyklin-basierte CTx: Cyclophosphamid 2400 mg/m ² Epirubicin 360 mg/m ²
Intervention – HDT	Cyclophosphamid 6000 mg/m ² Thiotepa 800 mg/m ²	Carmustin 600 mg/m ² Cisplatin 165 mg/m ² Cyclophosphamid 5625 mg/m ²	Carboplatin 1600 mg/m ² Cyclophosphamid 6000 mg/m ² Thiotepa 480 mg/m ²	Carboplatin 1600 mg/m ² Cyclophosphamid 6000 mg/m ² Thiotepa 480 mg/m ²	Cyclophosphamid 6000 mg/m ² Mitoxantron 40 mg/m ² Thiotepa 600 mg/m ²
Stammzellen	KM, PBST	KM, PBST	PBST	PBST	n. g.
Intervention – supportive Therapie	Mesna	Antibiotika	G-CSF Antiemetika Antibiotika Antivirale Therapie bei Herpes simplex	Institutionsabhängig ^a	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Autologe Stammzelltransplantation des nichtmetastasierten Mammakarzinoms – wesentliche Therapiekomponenten (Fortsetzung)

	ACCOG I	CALGB 9082	Dutch SG 1998	Dutch SG 2003	GABG 2004
Kontrolle – CTx	1. Doxorubicin 300 mg/m ² 2. Cyclophosphamid 4800 mg/m ² Fluorouracil 4800 mg/m ² Methotrexat 400 mg/m ²	1. Cyclophosphamid 2400 mg/m ² Doxorubicin 240 mg/m ² Fluorouracil 4800 mg/m ² 2. Carmustin 90 mg/m ² Cisplatin 90 mg/m ² Cyclophosphamid 900 mg/m ²	Cyclophosphamid 500 mg/m ² Epirubicin 120 mg/m ² Fluorouracil 500 mg/m ²	Cyclophosphamid 2500 mg/m ² Epirubicin 450 mg/m ² Fluorouracil 2500 mg/m ²	1. Cyclophosphamid 2400 mg/m ² Epirubicin 360 mg/m ² 2. Cyclophosphamid 3000 mg/m ² Fluorouracil 3600 mg/m ² Methotrexat 240 mg/m ²
Kontrolle – supportive Therapie	n. g.	Ggf. G-CSF	G-CSF Antiemetika Antibiotika Antimykotika Antivirale Prophylaxe bei Herpes simplex-Antikörpern	Institutionsabhängig ^a	n. g.
Intervention / Kontrolle – Nachbehandlung	ggf. Strahlentherapie ER+, ER _{unbekannt} Pat.: Hormontherapie ER- Pat.: ggf. Hormontherapie	Strahlentherapie ER+, PR+, ER _{unbekannt} Pat.: Hormontherapie	Strahlentherapie Hormontherapie	Strahlentherapie Hormontherapie	Strahlentherapie Seit 1998: Strahlentherapie ER+ , PgR+ Pat.: Hormontherapie

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Autologe Stammzelltransplantation des nichtmetastasierten Mammakarzinoms – wesentliche Therapiekomponenten (Fortsetzung)

	IBCSG 15-95	ICCG 2005	IGP 0121	JCOG 9208	PEGASE 01
Intervention / Kontrolle – neoadjuvante Therapie	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
Intervention – Induktions-therapie	Keine	Anthrazyklin-basierte CTx: Cyclophosphamid 600 mg/m ² Epirubicin 50 mg/m ² Fluorouracil 600 mg/m ²	Anthrazyklin-basierte CTx: Cyclophosphamid 8400 mg/m ² Doxorubicin 360 mg/m ² Fluorouracil 6000 mg/m ²	Anthrazyklin-basierte CTx: Cyclophosphamid 3000 mg/m ² Doxorubicin 240 mg/m ² Fluorouracil 3000 mg/m ²	Anthrazyklin-basierte CTx: Cyclophosphamid 2000 mg/m ² Epirubicin 400 mg/m ² Fluorouracil 2000 mg/m ²
Intervention – HDT	Cyclophosphamid 12000 mg/m ² Epirubicin 120 mg/m ²	1. Cyclophosphamid 2400 mg/m ² Epirubicin 100 mg/m ² Fluorouracil 2400 mg/m ² 2. Carboplatin 800 mg/m ² Cyclophosphamid 6000 mg/m ² Thiotepa 500 mg/m ²	Cyclophosphamid 6000 mg/m ² Thiotepa 800 mg/m ²	Cyclophosphamid 6000 mg/m ² Thiotepa 600 mg/m ²	Cyclophosphamid 120 mg/kg Mitoxantron 45 mg/m ² Melphalan 140 mg/m ²
Stammzellen	PBST	PBST	KM, PBST (ab 1994)	PBST	PBST

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Autologe Stammzelltransplantation des nichtmetastasierten Mammakarzinoms – wesentliche Therapiekomponenten (Fortsetzung)

	IBCSG 15-95	ICCG 2005	IGP 0121	JCOG 9208	PEGASE 01
Intervention – supportive Therapie HDT	n. g.	Ggf. G-CSF Mesna Antiemetika Antibiotika	G-CSF	G-CSF Antibiotika Antifungale Prophylaxe Antivirale Prophylaxe	G-CSF
Kontrolle – CTx	1. Cyclophosphamid 2400 mg/m ² Doxorubicin 240 mg/m ² oder Epirubicin 360 mg/m ² 2. Cyclophosphamid 4200 mg/m ² Fluorouracil 3600 mg/m ² Methotrexat 240 mg/m ²	Cyclophosphamid 6000 mg/m ² Epirubicin 250 mg/m ² Fluorouracil 6000 mg/m ²	Cyclophosphamid 8400 mg/m ² Doxorubicin 360 mg/m ² Fluorouracil 6000 mg/m ²	Cyclophosphamid 3000 mg/m ² Doxorubicin 240 mg/m ² Fluorouracil 3000 mg/m ²	Cyclophosphamid 2000 mg/m ² Epirubicin 400 mg/m ² Fluorouracil 2000 mg/m ²
Kontrolle – supportive Therapie	n. g.	Mesna Antibiotika	n. g.	n. g.	n. g.
Intervention / Kontrolle – Nachbehandlung	Strahlentherapie Hormontherapie	Strahlentherapie Hormontherapie	Strahlentherapie ER+ , PgR+ Pat.: Hormontherapie (ab 1994 nur ER+ Pat.)	Hormontherapie	Strahlentherapie HR+ Pat.: Hormontherapie

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Autologe Stammzelltransplantation des nichtmetastasierten Mammakarzinoms – wesentliche Therapiekomponenten (Fortsetzung)

	SWOG 9623	MDACC 2000	WSG AM-01
Intervention / Kontrolle – neoadjuvante Therapie	Keine	Pat. im Stadium III oder mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom: Anthrazyklin-basierte CTx	Keine
Intervention – Induktionstherapie	Cyclophosphamid 2400 mg/m ² Doxorubicin 320 mg/m ²	<u>Neoadjuvant behandelte Pat.</u> Cyclophosphamid 2000 mg/m ² Doxorubicin 600 mg/m ² Fluorouracil 4000 mg/m ² <u>Nichtneoadjuvant behandelte Pat.</u> Cyclophosphamid 4000 mg/m ² Doxorubicin 1200 mg/m ² Fluorouracil 8000 mg/m ²	Cyclophosphamid 1200 mg/m ² Epirubicin 180 mg/m ²
Intervention – HDT	Cisplatin 165 mg/m ² Cyclophosphamid 5550 mg/m ² Carmustin 600 mg/m ² oder Carboplatin 800 mg/m ² Cyclophosphamid 6000 mg/m ² Thiotepa 500 mg/m ²	<u>Tandem-ASZT:</u> Cisplatin 330 mg/m ² Cyclophosphamid 10500 mg/m ² Etoposid 2400 mg/m ²	<u>Tandem-ASZT:</u> Cyclophosphamid 6000 mg/m ² Epirubicin 180 mg/m ² Thiotepa 800 mg/m ²
Stammzellen	KM, PBST	KM, PBST	PBST
Intervention – supportive Therapie	Mesna (Empfehlung) Antibiotika (institutionsabhängig)	Mesna Ggf. Antibiotikaprophylaxe Ggf. Breitbandantibiotika	G-CSF Mesna

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Autologe Stammzelltransplantation des nichtmetastasierten Mammakarzinoms – wesentliche Therapiekomponenten (Fortsetzung)

	SWOG 9623	MDACC 2000	WSG AM-01
Kontrolle – (DD-)CTx	<u>DD-CTx:</u> Cyclophosphamid 9000 mg/m ² Paclitaxel 600 mg/m ² Doxorubicin 240 mg/m ²	<u>Neoadjuvant behandelte Pat.</u> Cyclophosphamid 2000 mg/m ² Doxorubicin 600 mg/m ² Fluorouracil 4000 mg/m ² <u>Nichtneoadjuvant behandelte Pat.</u> Cyclophosphamid 4000 mg/m ² Doxorubicin 1200 mg/m ² Fluorouracil 8000 mg/m ²	<u>DD-CTx:</u> 1. Cyclophosphamid 2400 mg/m ² Epirubicin 360 mg/m ² 2. Cyclophosphamid 1800 mg/m ² Fluorouracil 1800 mg/m ² Methotrexat 120 mg/m ²
Kontrolle – supportive Therapie	G-CSF Antibiotika	n. g.	G-CSF Mesna
Intervention / Kontrolle – Nachbehandlung	Strahlentherapie Postmenopausal oder ER+, PgR+ Pat. und prämenopausal: Hormontherapie	Strahlentherapie ≥ 50 Jahre, ER+ Pat.: Hormontherapie	Strahlentherapie HR+, HR _{unbekannt} Pat.: Hormontherapie
Die genannte Dosis der Zytostatika entspricht der kumulativen Gesamtdosis. a: Zusatzinformation der Autoren. Stammzellen: KM Knochenmark, PBST periphere Stammzellen. Hormonrezeptoren: HR Hormonrezeptor, ER Östrogenrezeptor, PgR Progesteronrezeptor. ASZT: Autologe Stammzelltransplantation, CTx: Chemotherapie, G-CSF Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, HDT: Hochdosistherapie, Pat.: Patientin(nen).			

5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Wie in Abschnitt 4.3.2 dargestellt, war die Beurteilung der Zuteilungsverdeckung von zentraler Bedeutung, um das Verzerrungspotenzial einer Studie zu beurteilen. Deshalb reichte bereits die Nichtbeurteilbarkeit der Zuteilungsverdeckung aus, das studienübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen. Waren diese Informationen nicht aus den Studienpublikationen zu entnehmen, wurde grundsätzlich eine Autorenanfrage gestellt.

In 2 von 13 Studien fehlten Angaben zur randomisierten Gruppenzuteilung bzw. zur Zuteilungsverdeckung (IGP 0121, PEGASE 01). In der GABG 2004-Studie wurde zwar das Randomisierungsverfahren beschrieben, jedoch konnte auf Basis dieser Angaben eine alternierende Zuteilung nicht ausgeschlossen und damit die Zuteilungsverdeckung nicht beurteilt werden. In weiteren 2 Studien (CALGB 9082, Dutch SG 2003) war es durch Zusatzinformationen im Rahmen einer Autorenanfrage möglich, die Zuteilungsverdeckung als adäquat einzustufen.

In 4 Studien war die Fallzahlplanung unklar bzw. in 1 Studie wurde sie als nicht adäquat eingestuft. In einigen Studien mit Rekrutierungsproblemen wurde die Fallzahlplanung angepasst. Mit Ausnahme der Dutch SG 2003-Studie erfolgte die Anpassung adäquat. In dieser Studie wurde die Fallzahlplanung – nach Zusatzinformationen der Autoren – mehrmals angepasst. Eine Beschreibung der Fallzahlplanung und der Anpassung konnte nicht zur Verfügung gestellt werden.

In der Dutch SG 1998-Studie war die Fallzahlplanung auf den Endpunkt des progressionsfreien Überlebens ausgerichtet. Dieser wurde jedoch nicht als Endpunkt in der Studie benannt. Grundsätzlich wurde in dieser Studie die Benennung der Endpunkte rezidiv-, progressions- und krankheitsfreies Überleben nicht konsistent verwandt. In den IBCSG 15-95- und ICCG 2005-Studien war aufgrund einer ungenauen Beschreibung des Endpunkts in der Fallzahlplanung nicht klar, auf welchen Endpunkt sich die Fallzahlplanung bezog.

In 11 von 13 Studien wurden die Therapieabbrecher nachvollziehbar unter Angabe der Abbruchgründe dargestellt. Lediglich in der PEGASE 01- und in der SWOG 9623-Studie fehlten diese Angaben.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung fanden sich in 7 Studien. In 6 Studien (Dutch SG 1998, Dutch SG 2003, IBCSG 15-95, ICCG 2005, IGP 0121, PEGASE 01) waren diese allein auf eine unklare oder nicht beschriebene Fallzahlplanung zurückzuführen. In der SWOG 9623-Studie wurde das Hazard Ratio für die Zielgrößen Gesamt- und krankheitsfreies Überleben für verschiedene Faktoren, die mit den Zielgrößen assoziiert waren, adjustiert. Es wurde jedoch nicht beschrieben, wie diese Faktoren festgelegt worden waren.

Weitere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, fanden sich in 6 Studien. In 3 Studien (Dutch SG 1998, IBCSG 15-95, PEGASE 01) war der Patientenfluss nicht

ausreichend nachvollziehbar dargestellt. Weitere Gründe waren unvollständige oder fehlende Angaben zur Durchführung bzw. zur Konsequenz der berichteten Interimsanalysen. Die IBCSG 15-95-, IGP 0121- und SWOG 9623-Studien wurden auf Basis von Interimsanalysen vorzeitig abgebrochen. Dabei blieb unklar, welche Methodik diesen Analysen zugrunde lag. Auch wurden die finalen Analysen nicht entsprechend adjustiert. In der ICCG 2005-Studie wurden regelmäßig Interimsanalysen bereitgestellt. Es ist den Publikationen aber nicht zu entnehmen, ob diese Konsequenzen für die weitere Studienplanung hatten.

Die Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen war mit wenigen Einschränkungen gegeben. Lediglich in der Dutch SG 1998-Studie waren größere Inkonsistenzen bezüglich der Angaben zum Hormonrezeptorstatus zwischen den Publikationen zu verzeichnen.

Wie bereits im Methodenteil dargestellt, war eine Verblindung von Patientinnen und behandelnden Ärzten bei den durchgeführten Therapien nicht zu erwarten. Angaben zur Verblindung von Personen, die an der Erhebung der Zielkriterien beteiligt waren, fehlten jedoch auch in allen Studien.

Unter Berücksichtigung der o. g. Aspekte ergab sich damit auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial in 8 Studien.

Tabelle 14: Studien- und Publikationsqualität (nichtmetastasiertes Mammakarzinom)

Studie	Randomisierte Gruppenzuteilung / Zuteilungsverdeckung adäquat	Fallzahlplanung adäquat	Therapieabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Verzerrungspotenzial
Einfache autologe Transplantation							
ACCOG I	Ja / Ja	Ja	Ja / Ja	Keine	Keine	Ja	Niedrig
CALGB 9082	Ja / Ja ^a	Ja	Ja / Ja	Keine	Keine	Ja ^b	Niedrig
Dutch SG 1998	Ja / Ja	Ja ^c	Ja / Ja	Ja ^c	Ja ^d	Nein ^e	Hoch
Dutch SG 2003	Ja / Ja ^a	Nein ^f	Ja / Ja	Ja ^f	Keine	Ja ^g	Hoch
GABG 2004 ^h	Unklar / Unklar ⁱ	Ja	Ja / Ja	Keine	Keine	Ja	Hoch
IBCSG 15-95 ^h	Ja / Ja	Unklar ^j	Ja / Ja	Ja ^j	Ja ^{d,k}	Ja	Hoch
ICCG 2005 ^h	Ja / Ja	Unklar ^j	Ja / Ja	Ja ^j	Ja ^l	Ja ^m	Hoch
IGP 0121 ^h	Unklar / Unklar ⁿ	Unklar ^o	Ja / Ja	Ja ^o	Ja ^k	Ja	Hoch
JCOG 9208	Ja / Ja	Ja	Ja / Ja	Nein	Keine	Ja	Niedrig
PEGASE 01	Unklar / Unklar ⁿ	Unklar ^p	Nein / Nein	Ja ^p	Ja ^d	Ja	Hoch
SWOG 9623 ^h	Ja / Ja	Ja	Nein / Nein	Ja ^r	Ja ^k	Ja	Hoch

(Fortsetzung)

Fortsetzung von Tabelle 14: Studien- und Publikationsqualität (nichtmetastasiertes Mammakarzinom)

Studie	Randomisierte Gruppenzuteilung / Zuteilungsverdeckung adäquat	Fallzahlplanung adäquat	Therapieabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Verzerrungspotenzial
Autologe Tandem-Transplantation							
MDACC 2000	Ja / Ja	Ja	Ja / Ja	Keine	Keine	Ja	Niedrig
WSG AM-01	Ja/ ja	Ja	Ja / Ja	Keine	Keine	Ja	Niedrig
<p>a: Zusatzinformation der Autoren: zentrale Randomisierung. b: Einschränkung: unterschiedliche Angaben zur ursprünglichen Fallzahlplanung. c: Zielgröße für Fallzahlplanung unzureichend definiert. d: Intransparenter Patientenfluss. e: Nicht konsistente Patientencharakteristika bzgl. Hormonstatus. f: Änderung der Fallzahlplanung ohne ausreichende Begründung (Zusatzinformation der Autoren). g: Einschränkung: geringe Abweichung in der Anzahl der Patientinnen mit HER2/neu-negativen Tumoren. h: Autorenanfrage bis dato nicht beantwortet. i: Aufgrund unvollständiger Angaben zur Randomisierung kann eine alternierende Zuteilung nicht ausgeschlossen werden. j: Primärer Endpunkt unklar. k: Studienabbruch auf Basis unzureichend beschriebener Interimsanalyse. l: Keine Angaben zu durchgeführten Interimsanalysen. m: Einschränkung: geringfügige Dateninkonsistenz zwischen Publikationstext und -abbildung zum Patientenfluss. n: Keine Angaben zu Randomisierung und Zuteilungsverdeckung. o: Keine Angaben zur Fallzahlplanung. p: Keine ausreichenden Angaben zur Fallzahlplanung. r: Festlegung der Adjustierungsfaktoren für Hazard Ratio unklar.</p>							

5.2.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Im Folgenden werden die Therapieziele für die autologe Stammzelltransplantation beim nichtmetastasierten Mammakarzinom dargestellt. Die folgenden Zielgrößen wurden untersucht: Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt, schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen^{vi} sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht allen Studien erhoben. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt jeweils getrennt für die Prüfinerventionen „Einfache autologe Transplantation“ und „Autologe Tandem-Transplantation“.

5.2.3.1 Gesamtüberleben

5.2.3.1.1 Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials

Ergebnisse zur Zielgröße Gesamtüberleben wurden in allen eingeschlossenen Studien dargestellt. In keiner Studie wurden relevante Abweichungen vom ITT-Prinzip beobachtet. Für die Dutch 1998-Studie beruht diese Einschätzung auf einer Zusatzinformation der Autoren. In der IGP 0121-Studie wurden 5 % der randomisierten Patientinnen in der Auswertung nicht berücksichtigt. Es handelte sich bei diesen Patientinnen um Studienteilnehmer mit schwerwiegenden Protokollverletzungen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sind in 3 Studien (Dutch SG 2003, IGP 0121, PEGASE 01) darauf zurückzuführen, dass der Einfluss einer unklaren bzw. nicht berichteten Fallzahlplanung auf das Ergebnis für diesen Endpunkt nicht einzuschätzen ist. In der SWOG 9623-Studie blieb die Auswahl der Faktoren zur Adjustierung des Hazard Ratio unklar. Darüber hinaus ergaben sich in 2 Studien weitere „sonstige“ Aspekte (siehe Tabelle 15), die möglicherweise das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der IGP 0121-Studie wurde eine Analyse aller randomisierten Patientinnen geplant, aber nicht berichtet. In der PEGASE 01-Studie bleibt für diese Zielgröße unklar, ob der Zeitraum von der Randomisierung oder von einem anderen Zeitpunkt bis zum Tod erfasst wurde.

Insgesamt ergab sich damit ein hohes endpunktbezogenes Verzerrungspotenzial für 8 Studien.

^{vi} gemäß Schweregrad 3-5 der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 15: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene – Gesamtüberleben

Studie	Relevante Abweichungen vom ITT-Prinzip	Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial
Einfache autologe Transplantation				
ACCOG I	Keine	Keine	Keine	Niedrig
CALGB 9082	Keine	Keine	Keine	Niedrig
Dutch SG 1998	Keine ^a	Keine	Keine ^a	Hoch ^b
Dutch SG 2003	Keine	Ja ^c	Keine	Hoch ^b
GABG 2004	Keine	Keine	Keine	Hoch ^b
IBCSG 15-95	Keine	Keine	Keine ^d	Hoch ^b
ICCG 2005	Keine	Keine	Keine	Hoch ^b
IPG 0121	Keine ^e	Ja ^f	Ja ^g	Hoch
JCOG 9208	Keine	Keine	Keine	Niedrig
PEGASE 01	Keine	Ja ^f	Ja ^h	Hoch
SWOG 9623	Keine	Ja ⁱ	Keine	Hoch ^b
Autologe Tandem-Transplantation				
MDACC 2000	Keine	Keine	Keine	Niedrig
WSG AM-01	Keine	Keine	Keine	Niedrig
<p>a: Zusatzinformation der Autoren. b: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene: hoch. c: Fallzahlplanung unklar. d: Intransparenter Patientenfluss: Verbleib von 8 registrierten Pat. (2 %) unklar. e: ITT-Prinzip nur bedingt eingehalten: 5 % Pat. der randomisierten Patientinnen nicht berücksichtigt. f: Fallzahlplanung nicht berichtet g: Analyse aller randomisierten Pat. geplant, aber nicht berichtet. h: Zielgröße (beobachteter Zeitraum) nicht definiert. i: Auswahl der Adjustierungsfaktoren für Hazard Ratio unklar. Pat.: Patientin(nen)</p>				

5.2.3.1.2 Studienergebnisse

In allen eingeschlossenen Studien wurden das mediane Überleben und die Kaplan-Meier-Schätzer für das 5-Jahres-Überleben berichtet oder die Schätzer konnten aus den zugehörigen Überlebenskurven abgelesen werden. Allein in der MDACC 2000-Studie, in der die autologe Tandem-Transplantation mit der konventionell dosierten Chemotherapie verglichen wurde, wurden darüber hinaus noch 10-Jahres-Daten berichtet.

In allen Studien zum Vergleich der einfach durchgeführten autologen Transplantation mit der konventionellen Chemotherapie war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen zu verzeichnen (siehe p-Werte des Log-rank-Tests bzw. des Hazard Ratio in (Tabelle 16)). Die 1-Jahres-Schätzer betragen mindestens 90 %. Die 5-Jahres-Schätzer lagen in allen Studien relativ homogen zwischen 60 und 74 % – mit minimalen Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Einzig in der IBCSG 15-95-Studie ergab sich ein Unterschied zwischen den Therapiearmen von 9 % zuungunsten der Chemotherapie. In 4 Studien lebten bei Analyse der Daten in beiden Studienarmen noch mehr als 50 % der Patientinnen, wobei die längste mediane Beobachtungszeit 87 Monate (Dutch SG 2003) betrug. Die kürzeste mediane Überlebenszeit betrug in der PEGASE 01-Studie 72 Monate in der Transplantationsgruppe und 70 Monate in der Kontrolle.

Der Vergleich der autologen Tandem-Transplantation mit der konventionellen Chemotherapie (MDACC 2000) zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen. In der 2. Studie zur Tandem-Transplantation (WSG AM-01), in der die Patientinnen in der Kontrollgruppe mit einer dosisdichten Chemotherapie behandelt wurden, ergab sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der autologen Tandem-Transplantation. Größere Unterschiede im Gesamtüberleben (14 %) waren ab einem Zeitpunkt von 5 Jahren zu beobachten.

Tabelle 16: Gesamtüberleben – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention (Einfach-ASZT)	Kontrolle (CTx)	p-Wert	
ACCOG I (298/305)	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 60 Monate</u>				
		Median ^a	73,9 Monate	80,6 Monate		
		1-JÜ	95,7 % ^a (95 %-KI [93,7; 97,7]) ^b	96,3 % ^a (95 %- KI[94,3; 98,3]) ^b		
		5-JÜ	62 % (95 %-KI[56; 68])	64 % (95 %-KI[57; 70])	0,38 (Log-rank-Test ^c)	
		HR	n. g.			
CALGB 9082 (394/391)	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 88 Monate^d</u>				
		Median ^e	Nicht erreicht	132 Monate		
		1-JÜ	90 % ^e (95 %-KI [86,1; 93,9]) ^b	98 % ^e (95 %-KI [96,5; 99,5]) ^b		
		5-JÜ	71 % (95 %-KI[66; 75])	71 % (95 %-KI[66; 75])	0,75 (Log-rank-Test)	
		HR	1,04 (95 %-KI [0,82; 1,30])		n. g.	
Dutch SG 1998 (4140) ^a	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 80 Monate</u>				
		Median ^e	74 Monate	79 Monate		
		1-JÜ ^e	93 %	93 %		
		5-JÜ ^f	61 %	62,5 %	0,85 (Log-rank-Test)	
		HR	n. g.			

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Gesamtüberleben – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention (Einfach-ASZT)	Kontrolle (CTx)	p-Wert
Dutch SG 2003 (442/443)	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 87 Monate</u>			
		Median ^e	Nicht erreicht	Nicht erreicht	
		1-JÜ ^e	96 %	96 %	
		5-JÜ ^f	73 %	70 %	n. g.
		HR	0,87 (95 %-KI n. g.)		0,22
GABG 2004 (150/152)	Zeitraum von Primärchirurgie bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 74 Monate (Einfach-ASZT), 73 Monate (CTx)</u>			
		Median ^e	Nicht erreicht	84 Monate	
		1-JÜ ^e	97 %	100 %	
		5-JÜ	64 % (95 %-KI[56; 72])	62 % (95 %-KI[54; 70])	n. g.
		HR	0,84 (95 %-KI [0,59; 1,20])		0,33
IBCSG 15-95 (173/171)	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 70 Monate</u>			
		Median ^e	Nicht erreicht	Nicht erreicht	
		1-JÜ ^e	95 %	98 %	
		5-JÜ	70 % (95 %-KI[62; 78]) ^b	61 % (95 %-KI[53; 69]) ^b	n. g.
		HR	0,79 (95 %-KI[0,56; 1,11])		0,17
		HR ^g	0,87 (95 %-KI[0,61; 1,24])		0,45

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Gesamtüberleben – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention (Einfach-ASZT)	Kontrolle (CTx)	p-Wert
ICCG 2005 (142/137)	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 70 Monate^h</u>			
		Median ^e	Nicht erreicht	Nicht erreicht	
		1-JÜ ^e	94 %	94 %	
		5-JÜ	66 % (95 %-KI[57; 74])	67 % (95 %-KI[58; 74])	0,40 (Log-rank-Test)
		HR	1,18 (95 %-KI[0,80; 1,75])		0,40
IGP 0121 (254/257)	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 73 Monate</u>			
		Median ^e	Nicht erreicht	Nicht erreicht	
		1-JÜ ^e	95 %	97 %	
		5-JÜ ^e	65 %	68 %	
		6-JÜ ^f	58 %	62 %	0,32 (Log-rank-Test)
		HR	n. g.		
JCOG 9208 (49/48)	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: n. g.</u>			
		Median	110 Monate (95 %-KI[57; -])	87 Monate (95 %-KI[55; -])	
		1-JÜ ^e	98 %	90 %	
		5-JÜ	63 % (95 %-KI[50; 77])	62 % (95 %-KI[48; 76])	0,78 (Log-rank-Test)
		HR	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Gesamtüberleben – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie	Definition der Zielgröße	Operationalisierung und Bewertungsmethode	Intervention (Einfach-ASZT)	Kontrolle (CTx)	p-Wert
PEGASE 01 ⁱ (159/155)	n. g.	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 61 Monate</u>			
		Mittelwert	71,8 Monate (95 %-KI [67,8; 75,7])	70,3 Monate (95 %-KI [65,5; 75,1])	
		5-JÜ	73,7 %	67,8 %	n. g.
		HR	n. g.		
SWOG 9623 (265/271)	Zeitraum von Registrierung bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 70 Monate</u>			
			Einfach-ASZT	DD-CTx	
		Median	Nicht erreicht	Nicht erreicht	
		1-JÜ ^e	99 %	99 %	
		5-JÜ	84 % (95 %-KI[79; 88])	88 % (95 %-KI[84; 92])	0,40 (Log-rank-Test)
HR ^c	1,23 (95 %-KI[0,80; 1,92])		0,34		
<p>a: Zusatzinformation der Autoren. b: Eigene Berechnung. c: Adjustiert für: Lymphknotenstatus. d: Angaben bezogen sich auf die Zielgröße „Ereignisfreies Überleben“. e: Werte aus Abb. abgelesen (KI n. g.). f: KI n. g. g: Adjustiert für: Art des chirurgischen Eingriffs, Alter, menopausaler Status, Hormonrezeptorstatus, Tumorgröße, histologisches Grading, Nodalstatus. h: 68 Monate gemäß Abstract der Publikation. i: Keine Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven, sodass Ablesung weiterer Schätzer nicht möglich. ASZT: Autologe Stammzelltransplantation, CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; I/K: Intervention / Kontrolle; KI: Konfidenzintervall; Pat.: Patientin(nen), R: Randomisierung; SE: Standardfehler. 1-, 5-, 6-JÜ: 1-, 5-, 6-Jahres-Überleben.</p>					

Tabelle 17: Gesamtüberleben – autologe Tandem-Transplantation (Tandem-ASZT)

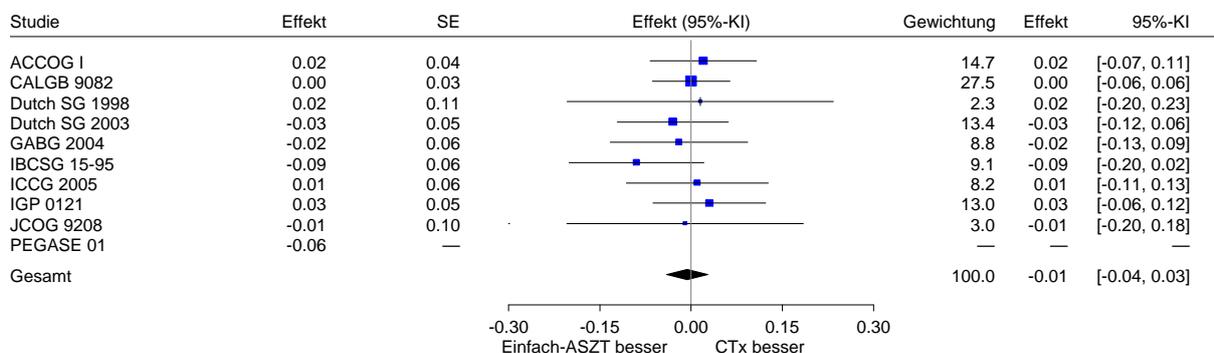
Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention	Kontrolle	p-Wert	
MDACC 2000 (39/39)	Zeitraum von Tag 1 der Induktions- therapie bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 143 Monate</u>				
			Tandem-ASZT	CTx		
		Median	76,2 Monate	119,8 Monate		
		1-JÜ ^a	98 %	92 %		
		5-JÜ	53,5 % (95 %-KI [39,8; 71,8])	66,7 % (95 %-KI [53,4; 83,2])		
	10-JÜ	42,2 % (95 %-KI [29,0; 61,4])	47,3% (95 %-KI [33,6; 66,5])	0,13 (Log-rank-Test)		
		HR ^b	1,56 (95 %-KI[0,87; 2,79])		0,13	
WSG AM-01 (201/202)	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 49 Monate</u>				
			Tandem-ASZT	DD-CTx		
		Median	Nicht erreicht	75,9 Monate		
		1-JÜ ^a	98 %	95 %		
		4-JÜ	75 % (95 %-KI[69; 82])	70 % (95 %-KI[64; 77])		
	5-JÜ ^a	73 %	59 %	0,02 (Log-rank-Test)		
		HR	n. g.			
<p>a: Werte aus Abb. abgelesen (KI n. g.). b: Adjustiert für: Tumorstadium (II vs. III). c: Adjustiert für: Art des chirurgischen Eingriffs, menopausaler Status, Tumorgröße (T3), Nodalstatus (N2). ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; (DD-)CTx: Dosisdichte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; I/K: Intervention / Kontrolle; KI: Konfidenzintervall; Pat.: Patientin(nen), R: Randomisierung. 1-, 4-, 5-, 10-JÜ: 1-, 4-, 5-, 10-Jahres-Überleben.</p>						

Meta-Analysen zum Gesamtüberleben für die einfach durchgeführte Transplantation wurden zum 5-Jahres-Zeitpunkt durchgeführt. Sofern angegeben, wurden die jeweiligen Raten und ihre Standardfehler verwendet. Bei fehlenden Standardfehlern wurden diese aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt (siehe Abschnitt 4.4.2). Die SWOG 9623-Studie wurde nicht in die Meta-Analyse einbezogen, da in dieser Studie die Patientinnen in der Kontrollgruppe mit einer dosisdichten Chemotherapie behandelt wurden und damit die Vergleichbarkeit zu den anderen Studien bezüglich der Kontrollbehandlung nicht gegeben war. Damit konnten 9 von 11 Studien für die Meta-Analyse berücksichtigt werden. Der gepoolte gemeinsame Effekt, gemessen anhand der Differenz der Raten, betrug

-0,01 (95 %-KI [-0,04; 0,03], $p = 0,714$) und ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit wird das Ergebnis der Einzelstudien bestätigt.

Eine Meta-Analyse für die beiden Studien zur autologen Tandem-Transplantation wurde aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit der Kontrollbehandlungen nicht durchgeführt: MDACC 2000 – konventionell dosierte Chemotherapie, WSG AM-01 – dosisdichte Chemotherapie. Auch bei einer Intensivierung der Therapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Transplantation und konventioneller Chemotherapie. In der WSG AM-01-Studie ergab der Log-Rank-Test allerdings einen statistisch signifikanten Vorteil für die autologe Tandem-Transplantation, wobei größere Unterschiede in den Überlebensraten (14 Prozentpunkte) ab einem Zeitpunkt von 5 Jahren auftraten (siehe auch Tabelle 17). Da es sich um eine Studie mit niedrigem endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial handelt, kann man für diese Transplantationsform von einem Hinweis auf einen Nutzen für die autologe Tandem-Transplantation gegenüber einer dosisdichten Chemotherapie für den 5-Jahres-Zeitpunkt ausgehen. Theoretisch wäre dieser Effekt auch zu erwarten, wenn die Patienten in der Vergleichsgruppe mit einer konventionell dosierten Chemotherapie behandelt würden (siehe MDACC 2000). Daher muss man davon ausgehen, dass der beobachtete Effekt möglicherweise durch die eingesetzte Zytostatika-Zusammensetzung bedingt ist. Der Hinweis auf einen Nutzen ist damit auf das verwendete Therapieregime der WSG AM-01-Studie beschränkt.

Einfach-ASZT vs. CTx - Nicht-metastasiertes Mammakarzinom
5-Jahres Überleben
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=3.59$, $df=8$, $p=0.892$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.37$, $p=0.714$, $\tau=0$

Abbildung 2: Meta-Analyse zum Gesamtüberleben zum 5-Jahres-Zeitpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation

5.2.3.2 Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (DFS) bzw. einem vergleichbaren Endpunkt zusammengefasst. Dazu gehören das rezidiv- und ereignisfreie Überleben (RFS / EFS). Wurden mehrere solcher Endpunkte in den Studien

berichtet, wurden diese in den Tabellen zu diesem Berichtsabschnitt dargestellt. Wie schon im Abschnitt 4.4.5 problematisiert, handelte es sich um ähnliche Zielgrößen, in die immer die Zeit bis zum Krankheitsprogress eingeschlossen wurde. In vielen Fällen wurde zusätzlich das Auftreten eines sekundären Mammakarzinoms oder eines anderen sekundären Tumors erfasst.

5.2.3.2.1 Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials

Wie das Gesamtüberleben wurde auch das krankheitsfreie Überleben (oder vergleichbare Endpunkte) in allen Studien erhoben. Das Verzerrungspotenzial stellt sich vergleichbar dem des Gesamtüberlebens dar. In der PEGASE 01-Studie wurde für diesen Endpunkt der beobachtete Zeitraum nicht beschrieben. Für die Dutch SG 1998-Studie wurden die Endpunkte im Rahmen einer Autorenanfrage konkretisiert, da sie in den Publikationen nicht konsistent verwandt wurden.

Die Einschränkungen im ITT-Prinzip in der IGP 0121-Studie gelten auch für diese Zielgröße. Darüber hinaus wurden für diesen Endpunkt in der JCOG 9208-Studie nur die Patientinnen in die Auswertung einbezogen, die den Einschlusskriterien entsprachen. Da jedoch nur eine Patientin jeder Behandlungsgruppe weniger ausgewertet wurde, wurde diese Abweichung nicht als relevante Abweichung vom ITT-Prinzip gewertet.

Der Einfluss der unklaren bzw. nicht beurteilbaren, da nicht genannten Fallzahlplanung einiger Studien bleibt auch für diese Endpunkte nicht einschätzbar. Ebenso bleibt die Auswahl der Faktoren zur Adjustierung des Hazard Ratio in der SWOG 9623-Studie auch in diesem Fall unklar. Die geplante Auswertung aller randomisierten Patientinnen in der IGP 0121-Studie wurde auch für diesen Endpunkt nicht durchgeführt.

Eine verblindete Zielgrößenerhebung erfolgte in keiner Studie. Diese wurde jedoch nicht in die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zielgröße aufgenommen (siehe 4.4.5).

Insgesamt ergab sich damit ein hohes endpunktbezogenes Verzerrungspotenzial für 8 Studien.

Tabelle 18: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt)

Studie	Relevante Abweichungen vom ITT-Prinzip	Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial
Einfache autologe Transplantation				
ACCOG I	Keine	Keine	Keine	Niedrig
CALGB 9082	Keine	Keine	Keine	Niedrig
Dutch SG 1998	Keine ^a	Keine	Keine ^a	Hoch ^b
Dutch SG 2003	Keine	Ja ^c	Keine	Hoch ^b
GABG 2004	Keine	Keine	Keine	Hoch ^b
IBCSG 15-95	Keine	Keine	Keine ^d	Hoch ^b
ICCG 2005	Keine	Keine	Keine	Hoch ^b
IPG 0121	Keine ^e	Ja ^f	Ja ^g	Hoch
JCOG 9208	Keine ^h	Keine	Keine	Niedrig
PEGASE 01	Keine	Ja ^f	Ja ⁱ	Hoch
SWOG 9623	Keine	Ja ^j	Keine	Hoch ^b
Autologe Tandem-Transplantation				
MDACC 2000	Keine	Keine	Keine	Niedrig
WSG AM-01	Keine	Keine	Keine	Niedrig
<p>a: Zusatzinformation der Autoren. b: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene: hoch. c: Fallzahlplanung unklar. d: Intransparenter Patientenfluss: Verbleib von 8 registrierten Pat. (2 %) unklar. e: ITT-Prinzip nur bedingt eingehalten: 5 % Pat. der randomisierten Patientinnen nicht berücksichtigt. f: Fallzahlplanung nicht berichtet. g: Analyse aller randomisierten Pat. geplant, aber nicht berichtet. h: 2 Patientinnen in jedem Behandlungsarm als nicht protokollkonform ausgeschlossen. i: Zielgröße nicht definiert. j: Auswahl der Adjustierungsfaktoren für Hazard Ratio unklar. Pat.: Patientin(nen)</p>				

5.2.3.2.2 Studienergebnisse

Wie für die Zielgröße Gesamtüberleben wurden in allen eingeschlossenen Studien 5-Jahres-Daten berichtet. Darüber hinaus lagen in 4 Studien Schätzer für längere Zeiträume vor, wobei die MDACC 2000-Studie zum Vergleich der autologen Tandem-Transplantation mit der Chemotherapie die längste Beobachtungszeit hatte. Aus dieser Studie konnten 10-Jahres-Daten extrahiert werden.

In der PEGASE 01-Studie zeigte sich bei der mittleren Überlebenszeit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Transplantationsgruppe. In allen anderen Studien, in denen die einfach durchgeführte autologe Transplantation mit der Chemotherapie verglichen wurde, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen. Lediglich in 2 Studien (Dutch SG 2003, IBCSG 15-95) ließ sich eine schwache Tendenz zugunsten der autologen Transplantation erkennen, die p-Werte aus den Log-rank-Tests lagen bei 0,08 bzw. 0,07.

Beim Vergleich der autologen Tandem-Transplantation mit einer konventionellen Chemotherapie (MDACC 2000) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie WSG AM-01, die die Tandem-Transplantation mit der dosisdichten Chemotherapie verglich, zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit der autologen Tandem-Transplantation.

Tabelle 19: Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention (Einfach-ASZT)	Kontrolle (CTx)	p-Wert
ACCOG I (298/305)	<u>RFS</u> Zeitraum von R bis zum Zeitpunkt: Rezidiv, Tod durch Mamma- karzinom	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 60 Monate</u>			
		Median ^a	Nicht erreicht	71 Monate	
		1-J-RFS	92,7 % ^b (95 %-KI [89,8; 95,6]) ^c	89,9 % ^b (95 %-KI [86,6; 93,2]) ^c	
	5-J-RFS	57 % (95 %-KI[51; 63])	54 % (95 %-KI[48; 61])	0,73 ^c (Log-rank-Test)	
	HR	n. g.			

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention (Einfach-ASZT)	Kontrolle (CTx)	p-Wert
ACCOG I ff	<u>EFS</u> Zeitraum von R bis zum Zeitpunkt: Rezidiv, Tod	Median ^b	67 Monate	72 Monate	
		1-J-EFS	91,5 % ^b (95 %-KI [88,4; 94,6]) ^c	89,9 % ^b (95 %-KI [86,6; 93,2]) ^c	
		5-J-EFS	55 % (95 %-KI[49; 61])	54 % (95 %-KI[48; 61])	0,89 ^d (Log-rank-Test)
		HR	n. g.		
CALGB 9082 (394/391)	<u>EFS</u> Zeitraum von R bis zum Zeitpunkt: Rezidiv, sek. AML/MDS, Tod durch Mamma- karzinom, Tod (aus jedem Grunde)	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 88 Monate^e</u>			
		Median ^a	104 Monate	86 Monate	
		1-J-EFS	85 % ^a (95 %-KI [81,5; 88,5]) ^c	88 % ^a (95 %-KI [84,6; 91,4]) ^c	
		5-J-EFS	61 % (95 %-KI[56; 65])	58 % (95 %-KI[53; 63])	
		7-J-EFS ^f	54	50	0,24 (Log-rank-Test)
		HR	0,89 (95 %-KI[0,72; 1,09])		n. g.
Dutch SG 1998 (41/ 40)	<u>RFS^g</u> Zeitraum von R bis zum Zeitpunkt: Rezidiv, Auftreten von Fernmeta- stasen, Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 49 Monate</u>			
		HR	1,05 (95 %-KI [0,55; 1,98])		n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention (Einfach-ASZT)	Kontrolle (CTx)	p-Wert	
Dutch SG 1998 ff	<u>DFS</u> = RFS + Zeitraum von R bis zum Zeitpunkt: Kontralatera- les Mamma- karzinom, sek. Tumor	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 80 Monate</u>				
		Median ^a	50 Monate	49 Monate		
		1-J-DFS ^a	88 %	85 %		
		5-J-DFS ^f	49 %	47,5 %	0,37 (Log-rank-Test)	
		HR	n. g.			
Dutch SG 2003 (442/443)	<u>RFS^g</u> Zeitraum von R bis zum Zeitpunkt: Rezidiv, Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 87 Monate</u>				
		Median	Nicht erreicht	91 Monate		
		1-J-RFS ^a	93 %	90 %		
		5-J-RFS ^f	64,3 %	58,9 %	n. g.	
		HR	0,84 (95 %-KI n. g.)		0,076	
GABG 2004 (150/152)	<u>EFS</u> Zeitraum von Primärchirur- gie bis zum Zeitpunkt: Rezidiv, Tod ohne Rezidiv	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 74 Monate (Einfach-ASZT), 73 Monate (CTx)</u>				
		Median	53 Monate	43 Monate		
		1-J-EFS ^a	86 %	87 %		
		5-J-EFS	49 % (95 %-KI[40; 57])	42 % (95 %-KI[34; 50])		
		HR	0,80 (95 %-KI [0,59; 1,08])		0,15	

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention (Einfach-ASZT)	Kontrolle (CTx)	p-Wert
IBCSG 15-95 (173/171)	<u>DFS</u>	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 70 Monate</u>			
	Zeitraum von R bis zum Zeitpunkt:	Median ^a	72 Monate	46 Monate	
	Rezidiv, sek. Tumor ≠ Mammakar- zinom, Tod	1-J-DFS ^a	88 %	88 %	
		5-J-DFS	52 % (95 %-KI[44; 60]) ^h	43 % (95 %-KI[35; 51]) ^h	
		HR	0,77 (95 %-KI [0,58; 1,02])		0,07
		HR ⁱ	0,81 (95 %-KI [0,61; 1,10])		0,17
ICCG 2005 (142/137)	<u>RFS</u>	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 70 Monate</u>			
	Zeitraum von R bis zum Zeitpunkt:	Median ^a	Nicht erreicht	Nicht erreicht	
	Rezidiv, kon- tralaterales Mamma- karzinom, Tod durch Mammakar- zinom	1-J-RFS ^a	93 %	90 %	
		5-J-RFS	57 % (95 %-KI [48; 65])	59 % (95 %-KI [50; 67])	0,76 (Log-rank-Test)
		HR	1,06 (95 %-KI [0,74; 1,52])		0,76
	<u>EFS</u> = RFS + Zeitraum von R bis Tod (aus jedem Grund)	HR	1,07 (95 %-KI [0,75; 1,52])		0,70

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention (Einfach-ASZT)	Kontrolle (CTx)	p-Wert	
IGP 0121 (254/257)	<u>RFS</u> Zeitraum von R bis zum Zeitpunkt: Rezidiv, weiteres primäres Mamma- karzinom	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 73 Monate</u>				
		Median ^a	Nicht erreicht	63 Monate		
		1-J-RFS ^a	91 %	88 %		
		5-RFS ^a	59 %	50 %		
		6-J-RFS ^f	55 %	48 %		0,12 (Log-rank-Test)
		HR	n. g.			
	<u>DFS</u> = RFS + Zeitraum von R bis Tod ohne Rezidiv	Median ^a	68 Monate	60 Monate		
		1-J-DFS ^a	91 %	91 %		
		5-J-DFS ^a	54 %	50 %		
		6-J-DFS ^f	49 %	47 %		0,55 (Log-rank-Test)
HR		n. g.				
JCOG 9208 (48/47)	<u>RFS</u> Zeitraum von R bis zum Zeitpunkt: Rezidiv, Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: n. g.</u>				
		Median	70 Monate (95 %-KI [36; -])	32 Monate (95 %-KI [23; 79])		
		1-J-RFS ^a	79 %	76 %		
		5-J-RFS	52 % (95 %-KI [37; 66])	37 % (95 %-KI [23; 51])		0,17 (Log-rank-Test)
		HR	n. g.			

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie	Definition der Zielgröße	Operationalisierung und Bewertungsmethode	Intervention (Einfach-ASZT)	Kontrolle (CTx)	p-Wert
PEGASE 01 ^j (159/155)	DFS n. g.	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 61 Monate</u>			
		Mittelwert	61,1 Monate (95 %-KI [56,1; 65,8])	49,5 Monate (95 %-KI [44,1; 54,8])	< 0,001
		5-J-DFS ^f	60,0 %	40,7 %	n. g.
		HR	n. g.		
SWOG 9623 (265/271)	DFS Zeitraum von Registrierung bis zum Zeitpunkt: Rezidiv, Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 70 Monate</u>			
			Einfach-ASZT	DD-CTx	
		Median	Nicht erreicht	Nicht erreicht	
		1-J-DFS ^a	95 %	95 %	
	5-J-DFS	75 % (95 %-KI [69; 80])	80 % (95 %-KI [76; 85])	0,35 (Log-rank-Test)	
	HR ^c	0,8 (95 %-KI[0,59; 1,19])		0,32	
<p>a: Werte aus Abb. abgelesen (KI n. g.) b: Zusatzinformation der Autoren. c: Eigene Berechnung auf Basis der Zusatzinformation der Autoren. d: Adjustiert für: Lymphknotenstatus. e: Angaben bezogen sich auf ereignisfreies Überleben. f: KI n. g. g: Zusatzinformation der Autoren: RFS, PFS synonym verwandt. h: Eigene Berechnung. i: Adjustiert für: Art des chirurgischen Eingriffs, Alter, menopausaler Status, Hormonrezeptorstatus, Tumorgröße, histologisches Grading, Nodalstatus. j: Keine Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven, sodass Angabe weiterer Schätzer nicht möglich. ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Pat.: Patientin(nen); R: Randomisierung. 1-, 5-, 6, 7-DFS/EFS/RFS: Krankheitsfreies/ereignisfreies/rezidivfreies Überleben nach 1, 5, 6, 7 Jahren.</p>					

Tabelle 20: Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt – autologe Tandem-Transplantation (Tandem-ASZT)

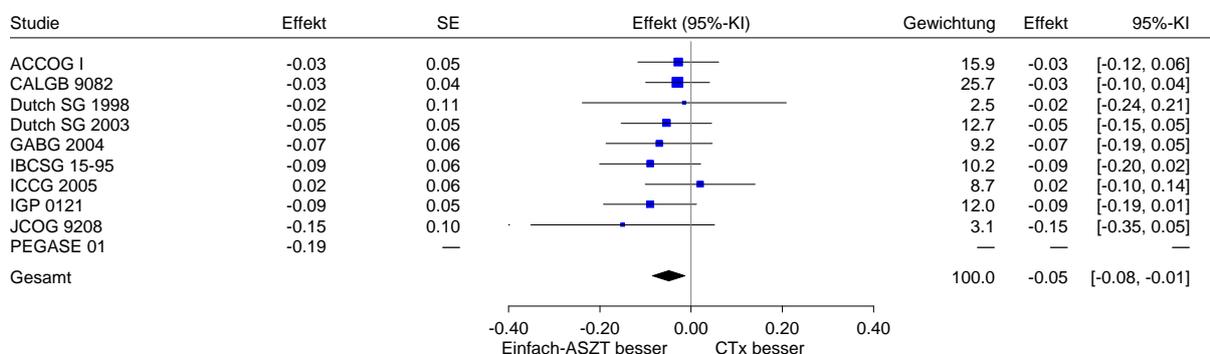
Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention	Kontrolle	p-Wert
MDACC 2000 (39/39)	<u>RFS</u>	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 143 Monate</u>			
	Zeitraum von Tag 1 der Induktions- therapie bis zum Zeitpunkt: Rezidiv, letzter Beob- achtungszeit punkt	Median	Tandem-ASZT 34,4 Monate	Einfach-ASZT 72,8 Monate	
	1-J-RFS ^a	89 %	85 %		
	5-J-RFS	44,9 % (95 %-KI [31,5; 63,8])	51,3 % (95 %-KI [37,8; 69,6])		
	10-J-RFS	26,2 % (95 %-KI [14,9; 46,1])	40,3 % (95 %-KI [27,4; 59,4])		0,11 (Log-rank-Test)
		HR ^b	1,55 (95 %-KI[0,90; 2,69])		0,12
WSG AM-01 (201/202)	<u>EFS</u>	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 49 Monate</u>			
	Zeitraum von R bis zum Zeitpunkt: Rezidiv, therapie- assoziierte Mortalität	Median	Tandem-ASZT 40,6 Monate	DD-CTx 76,1 Monate	
	1-J-EFS ^b	91 %	86 %		
	4-J-EFS	60 % (95 %-KI [53; 67])	44 % (95 %-KI [37; 52])		
	5-J-EFS ^b	55 %	37 %		< 0,001 (Log-rank-Test)
		HR	n. g.		
a: Werte aus Abb. abgelesen (KI n. g.)					
b: Adjustiert für: Tumorstadium (II vs. III).					
c: Adjustiert für: Art des chirurgischen Eingriffs, menopausaler Status, Tumorgröße (T3), Nodalstatus (N2).					
ASZT: Autologe Stammzelltransplantation, (DD-)CTx: (Dosisdichte) Chemotherapie; HR: Hazard Ratio;					
KI: Konfidenzintervall; Pat.: Patientin(nen), R: Randomisierung.					
1-, 4-, 5-, 10- DFS/EFS/RFS: Krankheitsfreies/ereignisfreies/rezidivfreies Überleben nach 1, 4, 5, 10 Jahren.					

Eine Meta-Analyse für die einfach durchgeführte Transplantation zum 5-Jahres-Zeitpunkt ließ sich auch für diese Zielgröße durchführen. Auf Basis der vorhandenen Informationen konnten 9 von 11 Studien in die Meta-Analyse einbezogen werden. Die SWOG 9623-Studie wurde wiederum aufgrund der Nichtvergleichbarkeit des Therapieregimes im Kontrollarm (dosisdichte Chemotherapie) mit dem der anderen Studien aus der Meta-Analyse ausgeschlossen. In der Mehrzahl der Studien konnte das RFS einbezogen werden. Lediglich in der CALGB 9082- und in der GABG 2004-Studie standen ausschließlich Ergebnisse zum EFS bzw. in der Dutch SG 1998-Studie nur Ergebnisse zum DFS zur Verfügung. Die Meta-Analyse wies eine hohe Homogenität auf. Der gepoolte Effektschätzer, gemessen anhand der Differenz der Raten, betrug -0,05 (95 %-KI[-0,08; -0,01], p = 0,007), sodass sich zum 5-

Jahres-Zeitpunkt eine Überlegenheit der einfach durchgeführten Transplantation gegenüber einer konventionellen Chemotherapie ergibt. Damit kann ein Beleg für einen Nutzen der einfach durchgeführten Transplantation zum 5-Jahres-Zeitpunkt abgeleitet werden.

Wie für die Zielgröße Gesamtüberleben wurde für die autologe Tandem-Transplantation aufgrund der Nichtvergleichbarkeit der Therapieregime in der Kontrollgruppe keine Meta-Analyse durchgeführt. Beim Vergleich der Tandem-Transplantation mit der konventionell dosierten Chemotherapie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Wie beim Gesamtüberleben zeigte sich allerdings in der WSG AM-01-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für die autologe Tandem-Transplantation. Zum 5-Jahres-Zeitpunkt betrug dieser 18 Prozentpunkte. Da es sich um eine Studie mit niedrigem endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial handelt, kann auch für diese Zielgröße ein Hinweis auf einen Nutzen der autologen Tandem-Transplantation gegenüber einer dosisdichten Chemotherapie zum 5-Jahres-Zeitpunkt abgeleitet werden. Da die unterschiedlichen Ergebnisse in den beiden Studien zur Tandem-Transplantation möglicherweise durch die Zytostatika-Zusammensetzung bedingt sind, ist auch dieser Hinweis auf einen Nutzen auf das verwendete Therapieregime der WSG-AM 01-Studie beschränkt.

Einfach-ASZT vs. CTx - Nicht-metastasiertes Mammakarzinom
5-Jahres Krankheitsfreies Überleben
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=4.10$, $df=8$, $p=0.848$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-2.70, $p=0.007$, $\tau=0$

Abbildung 3: Meta-Analyse zum krankheitsfreien Überleben oder zu einem vergleichbaren Endpunkt zum 5-Jahres-Zeitpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation

5.2.3.3 Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche therapiebedingte Komplikationen

5.2.3.3.1 Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials

Die Komplikationen wurden in 3 Kategorien unterteilt: therapieassoziierte Mortalität, weitere schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche therapiebedingte Komplikationen der Toxizitätsgrade 3 bis 5^{vii} sowie sekundäre Neoplasien. Die Aufteilung entspricht damit der Darstellung der verschiedenen Komplikationen in den Studien.

In allen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien fanden sich zwar Angaben zu schwerwiegenden Komplikationen, die Darstellung in den einzelnen Studien unterschied sich jedoch hinsichtlich ihrer Ausführlichkeit und Qualität der Auswertung. Die in den Publikationen dargestellten Ergebnisse wurden immer auf die Patientinnen bezogen, die tatsächlich die entsprechende Therapie erhielten, d. h. es wurde eine „As treated“-Analyse durchgeführt. Es wurde daher bei diesem Endpunkt auf die Bewertung des ITT-Prinzips verzichtet. Stattdessen wurde beurteilt, ob die Anzahl der ausgewerteten Patientinnen nachvollziehbar war. Eine Ausnahme bildete die Auswertung der sekundären Neoplasien. Für diese Zielgröße bezogen sich die Studien immer auf die Anzahl der dem jeweiligen Studienarm zugeteilten Patientinnen.

Wie im Methodenteil (siehe Abschnitt 4.1.5) beschrieben, wurden nur Studienergebnisse in die Nutzenbewertung aufgenommen, die sich auf mindestens 70 % der randomisierten Patientinnen bezogen. In den meisten Studien lag der Anteil der ausgewerteten Patientinnen bei mindestens 80 %. Lediglich in den Transplantationsarmen der CALGB 9082- und der JCOG 9208-Studie betrug der Anteil der ausgewerteten Patientinnen nur 68 bzw. 69 % und liegt damit im Grenzbereich der einzubeziehenden Daten. Die Daten wurden dennoch in die Nutzenbewertung aufgenommen.

In 6 Studien war der Anteil der ausgewerteten Patientinnen im Kontrollarm unklar, in der PEGASE 01-Studie darüber hinaus auch in der Intervention. Dies war entweder darauf zurückzuführen, dass die Ergebnisse nicht berichtet wurden, dass die Toxizitäten nicht regelhaft erfasst wurden (GAGB 2004) oder dass unklar blieb, wie viele Patientinnen tatsächlich die Vergleichstherapie erhalten haben (IGP 0121). In der SWOG 9523-Studie fehlten die Angaben zu Therapieabbruchern. Da eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen ist, wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für diese Studien als hoch bewertet.

In den Studien zur autologen Tandem-Transplantation bezieht sich die angegebene Zahl der ausgewerteten Patientinnen in den folgenden Tabellen immer auf den 1. Transplantations-

^{vii} gemäß Schweregrad 3-5 der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

zyklus. In der MDACC 2000-Studie war die angegebene Anzahl der ausgewerteten Patientinnen nicht nachvollziehbar. Die Anzahl der Patientinnen wurde der tabellarischen Darstellung der Hauptpublikation [123] entnommen, da die Angaben in den zur Studie gehörenden Publikationen leicht differierten [123,124]. In dieser Studie wurde entsprechend das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Zusammengefasst ergibt sich damit für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial in 10 Studien.

Tabelle 21: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (schwerwiegende Komplikationen)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Anzahl ausgewer- teter Pat. in % (I/K)	As-treated- Auswertung nachvoll- ziehbar	Hinweise auf eine ergebnisge- steuerte Bericht- erstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungs- potenzial beeinflussen	Verzerrungs- potenzial
Einfache autologe Transplantation					
ACCOG I (298/305)	100/99	Ja	Unklar ^a	Keine	Niedrig
CALGB 9082 ^b (≥ 267/≥ 278)	≥ 68/≥ 71	Nein ^c	Unklar ^c	Keine	Hoch
Dutch SG 1998 (35/unklar)	85/unklar	Ja	Ja ^d	Keine	Hoch
Dutch SG 2003 (397/unklar)	90/unklar	Ja	Ja ^d	Keine	Hoch
GABG 2004 (124/unklar)	83/unklar	Ja	Ja ^c	Keine	Hoch
IBCSG 15-95 (150/157)	87/92	Ja	Keine	Keine	Niedrig
ICCG 2005 (120/128) ^f	84/93	Nein ^g	Keine	Keine	Hoch
IGP 0121 (208/unklar)	77/unklar	Nein ^h	Keine	Keine	Hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (schwerwiegende Komplikationen) (Fortsetzung)

Studie	Anzahl ausgewerteter Pat. in % (I/K)	As-treated-Auswertung nachvollziehbar	Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial
Einfache autologe Transplantation					
JCOG 9208 (34/unklar)	69/unklar	Ja	Ja ^{a, d}	Keine	Hoch
PEGASE 01 (unklar /unklar)	(unklar /unklar)	Nein ⁱ	Ja ⁱ	Ja ⁱ	Hoch
SWOG 9623 (263 ^k /268)	99/99	Nein ^l	Keine	Keine	Hoch
Autologe Tandem-Transplantation					
MDACC 2000 (36 ^m /42) ⁿ	92/108	Nein ^l	Keine	Keine	Hoch
WSG AM-01 (188 ^o /194)	94/96	Ja	Keine	Keine	Niedrig
<p>a: Keine Angaben zu sekundären Neoplasien. b: Zusatzdaten aus Autorenanfrage. c: Anzahl der einbezogenen Patientinnen bei verschiedenen Grad-3/4-Toxizitäten unterschiedlich. d: Daten für Kontrolle nicht berichtet. e: Toxizitäten im Kontrollarm nicht regelhaft erfasst. f: Anzahl Patientinnen im 2. CTx-Zyklus bzw. Hochdosiszyklus des Transplantationsarms. g: Anzahl der Pat. im Kontrollarm gemäß Flowchart: 132. h: Anzahl der ausgewerteten Pat. im Kontrollarm unklar. i: Anzahl der ausgewerteten Pat. unklar. j: Lediglich vorläufige Toxizitätsbewertung in [107]. k: 226 Pat. (85 %) während des Hochdosis-Zyklus des Transplantationsarms. l: Keine Therapieabbrecher angegeben. m: 31 Pat. (79 %) im 2. Transplantationszyklus. n: Anzahl der Pat. aus tabellarischer Darstellung übernommen [123]. Widersprüchliche Angaben zum Pat.-Fluss in Publikationen [123,124]. o: 173 Pat. (86 %) im 2. Transplantationszyklus (Abweichung von 1 Pat. in Publikation [125]). I: Intervention, K: Kontrolle, Pat.: Patientin(nen).</p>					

5.2.3.3.2 Studienergebnisse

5.2.3.3.2.1 Therapieassoziierte Mortalität

In allen Studien mit einer Toxizitätsauswertung wurde auch die therapiebedingte Mortalität erfasst. Jedoch nur in 3 Studien (CALGB 9082, Dutch SG 2003, IGP 0121) wurde der Zeitrahmen, in denen die Patientinnen verstorben sind, beschrieben. Die Bedeutung dieser Angabe wird durch einen Vergleich der 100-Tages-Mortalität mit der Mortalität, die über den gesamten Beobachtungszeitraum therapiebedingt aufgetreten ist, deutlich. Diese erhöhte sich in der CALGB 9082-Studie von 3,8 auf 9 %.

In allen anderen Studien betrug die therapiebedingte Mortalität zwischen 0 und 4 % im Transplantationsarm, wobei sich keine auffälligen Unterschiede zwischen der einfach und zweifach durchgeführten Transplantation ergaben. Nur in 3 Studien (IBCSG 15-95, ICCG 2005, SWOG 9623) wurden therapiebedingte Todesfälle in der Chemotherapiegruppe berichtet. Der Anteil mit maximal 2 % lag unter dem der Transplantationsregime. In 3 Studien wurden keine Daten zu diesem Endpunkt für den Vergleichstherapiearm erwähnt, sodass nicht einzuschätzen ist, ob keine therapiebedingten Todesfälle auftraten oder diese nur nicht berichtet wurden.

Tabelle 22: Therapieassoziierte Mortalität

Studie Anzahl ausgewer- teter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Intervention	Kontrolle
Einfache autologe Transplantation			
		Einfach-ASZT	CTx
ACCOG I (298/305)	n. g.	2 % (5 Pat.)	0 %
CALGB 9082 (370/373)	100-Tage TRM	3,8 % (95 %-KI [2,1; 6,3]) (14 Pat.)	0 %
	Gesamt-TRM	9 % (33 Pat.)	0 %
Dutch SG 1998 (35/unklar)	n. g.	0 %	n. g.
Dutch SG 2003 (397/unklar)	100-Tage TRM	1 % (4 Pat.)	n. g.
GABG 2004 (124/unklar)	n. g.	2 % (3 Pat.)	n. g.

(Fortsetzung)

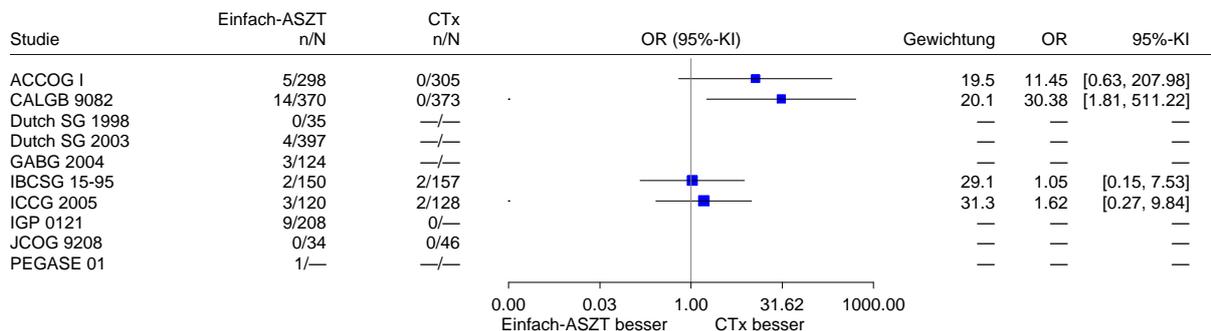
Tabelle 22: Therapieassoziierte Mortalität (Fortsetzung)

Studie Anzahl ausgewer- teter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Intervention	Kontrolle
Einfache autologe Transplantation			
		Einfach-ASZT	CTx
IBCSG 15-95 (150/157)	n. g.	1 % (2 Pat.)	1 % (2 Pat.)
ICCG 2005 (120/128)	n. g.	3 % (3 Pat.)	2 % (2 Pat.)
IGP 0121 (208/unklar)	≤ 55 Tage nach Transplantation	4 % (9 Pat.)	0 %
JCOG 9208 (34/46)	n. g.	0 %	0 %
PEGASE 01 (unklar/unklar)	n. g.	n. g. (1 Pat.)	n. g.
		Einfach-ASZT	DD-CTx
SWOG 9623 (263 ^c /268)	n. g.	1 % (3 Pat.)	< 1 % (1 Pat.)
Autologe Tandem-Transplantation			
		Tandem-ASZT	CTx
MDACC 2000 (36 ^a /42) ^b	n. g.	3 % (1 Pat.)	0 %
		Tandem-ASZT	DD-CTx
WSG AM-01 (188 ^d /194)	n. g.	0 %	0 %
<p>a: 31 Pat. (79 %) im 2. Transplantationszyklus.</p> <p>b: Anzahl der Pat. aus tabellarischer Darstellung übernommen [123]. Widersprüchliche Angaben zum Pat.-Fluss in Publikationen [123,124].</p> <p>c: 226 Pat. (85 %) während des Hochdosis-Zyklus des Transplantationsarms.</p> <p>d: 173 Pat. (86 %) im 2. Transplantationszyklus (Abweichung von 1 Pat. in Publikation [125]).</p> <p>(DD-)CTx: (Dosisdichte) Chemotherapie; (Tandem-)ASZT: Autologe (Tandem-)Transplantation; Pat.: Patientin(nen); (100-Tage) TRM: Therapieassoziierte Mortalität (innerhalb von 100 Tagen nach der Transplantation).</p> <p>Ein inferenzstatistischer Test zum Gruppenvergleich wurde in keiner Studie durchgeführt.</p>			

Eine Meta-Analyse für die einfach durchgeführte autologe Transplantation wurde primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. Es zeigt sich eine hohe Heterogenität ($I^2 = 49, 8 \%$; $p = 0,113$), sodass die Angabe eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll ist. Dabei ist zu beachten, dass einerseits lediglich 4 Studien einbezogen werden konnten, von denen 2 ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen. Die SWOG 9623-Studie, in der sich nur ein geringfügiger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab, wurde ebenfalls nicht berücksichtigt, da die Kontrollbehandlung in Form der dosisdichten Chemotherapie von den anderen Studien abwich. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden jeweils nur die beiden Studien mit niedrigem bzw. hohem Verzerrungspotenzial gepoolt. Die hohe Heterogenität blieb erhalten (siehe Anhang D, Abbildung 9 und Abbildung 10). Insbesondere aufgrund der vielen fehlenden Angaben in den übrigen 6 Studien bleibt die Datenlage unklar, sodass kein Beleg oder Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden der Intervention abgeleitet werden kann.

Auf eine Meta-Analyse zur autologen Tandem-Transplantation wurde wiederum verzichtet, da eine Vergleichbarkeit der Therapieregime in den Kontrollen nicht gegeben war. Die Risikodifferenz in der WSG AM-01-Studie betrug 0, in der MDACC 2000-Studie 3 %, was einer Patientin entsprach. Somit ergibt sich auch für diese Therapievergleiche kein Beleg oder Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden der Intervention.

Einfach-ASZT vs. CTx - Nicht-metastasiertes Mammakarzinom
Therapieassoziierte Mortalität



Heterogenität: $Q=5.97$, $df=3$, $p=0.113$, $I^2=49.8\%$

Abbildung 4: Meta-Analyse zur therapieassoziierten Mortalität – einfach durchgeführte autologe Transplantation

5.2.3.3.2 Weitere schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche therapiebedingte Komplikationen

Alle eingeschlossenen Studien enthielten Informationen zu schwerwiegenden therapiebedingten Komplikationen. Nicht in allen Studien wurden diese jedoch nach Therapiearmen getrennt ausgewertet oder detailliert nach Art der Toxizität und Toxizitätsgrad dargestellt. In der PEGASE 01-Studie gab es lediglich die Aussage, dass keine langfristigen Toxizitäten (ohne Angabe des Schweregrades) aufgetreten sind. Diese Studie wurde daher nicht in die nachfolgende Tabelle aufgenommen. Weiterhin wurden der Übersichtlichkeit

halber in den folgenden Tabellen nur die Toxizitäten erfasst, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem Therapiearm auftraten.

In der Dutch SG 1998-Studie wurden die Toxizitäten nicht nach Therapiearmen getrennt dargestellt. In der Dutch SG 2003-Studie wurde für die Chemotherapie auf eine schwerwiegende / lebensbedrohliche Nausea / Emesis und Mukositis hingewiesen. Die Angabe war jedoch nicht patientenbezogen, sondern bezog sich auf die Anzahl der durchgeführten Chemotherapiezyklen. Für die Transplantationsgruppe wurden lediglich 6 Fälle berichtet, bei denen die Therapie – bedingt durch schwerwiegende Komplikationen – abgebrochen werden musste. In der GABG 2004-Studie war der Anteil aller schwerwiegenden Komplikation kleiner als 5 %, wobei die orale Mukositis am häufigsten beobachtet wurde. Eine explizite Auflistung der einzelnen Toxizitäten fehlte. Für die ICCG 2005-Studie konnten nur die Toxizitäten im 2. Zyklus der Chemotherapie bzw. Hochdosiszyklus der Transplantationsgruppe ausgewertet werden, da nur für diese Zyklen die Daten der Anzahl der Patientinnen zugeordnet werden konnten. Da sich die Therapieregime auch nur in diesen späteren Zyklen voneinander unterschieden, sollten sich in dieser Phase auch ggf. Unterschiede zwischen den Therapiearmen manifestieren. Diese Daten wurden aufgrund dessen in die Nutzenbewertung aufgenommen.

Von den in der folgenden Tabelle dargestellten Studien zur einfach durchgeführten Transplantation fehlten in der JCOG 9208-Studie Angaben für die Chemotherapiegruppe. In der IGP 0121-Studie wurden nicht alle erfassten Toxizitäten für den Chemotherapiearm berichtet.

In einigen Studien wurden die Toxizitäten vom Grad 3 und 4 getrennt berichtet. Hier erfolgte die Darstellung als Summation beider Prozentpunkte. Dabei ist zu beachten, dass es zu einer Überschätzung des Anteils der betroffenen Patientinnen kommen kann, da ggf. Patientinnen doppelt berücksichtigt wurden.

In allen Studien zur einfach durchgeführten autologen Transplantation, die für den Vergleich der Toxizitäten in den Therapiearmen ausgewertet werden konnten, war der Anteil der Toxizitäten in der Transplantationsgruppe deutlich erhöht. Sofern eigene Berechnungen möglich waren (ACCOG I, ICCG 2005), zeigten sich für den überwiegenden Teil der Toxizitäten statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zwischen den Therapiearmen (nicht tabellarisch dargestellt). Für die anderen Studien waren keine Berechnungen möglich, da die Toxizitäten nicht patientenbezogen angegeben wurden. Lediglich für einige hämatologische Toxizitäten wurden ähnliche Werte in beiden Behandlungsgruppen erreicht (Neutropenie: ACCOG I, IBCSG 15-95; Thrombozytopenie: CALGB 9082, IGP 0121).

In der SWOG 9623-Studie zum Vergleich der einfach durchgeführten Transplantation mit der dosisdichten Chemotherapie wurden die Toxizitäten separat nach der Induktions- und Hochdosisphase des Transplantationsarms berichtet. Die größten Unterschiede ergaben sich bei den hämatologischen Toxizitäten zugunsten der dosisdichten Chemotherapie. Der

Unterschied für die meisten nichthämatologischen Toxizitäten war relativ gering. Lediglich das Fatigue-Syndrom war in der Vergleichsgruppe deutlich erhöht.

In den Studien zur autologen Tandem-Transplantation wurden die Toxizitäten entweder separat nach der Induktions- und Hochdosisphase des Transplantationsarms berichtet (MDACC 2000) oder getrennt nach den Transplantationszyklen (WSG AM-01). In der MDACC 2000-Studie zum Vergleich der Tandem-Transplantation versus konventionelle Chemotherapie war während der Induktionsphase für die Mukositis und febrile Neutropenie ein höherer Prozentsatz in der Chemotherapiegruppe zu verzeichnen, während der Anteil für die anderen aufgeführten Toxizitäten (Diarrhöe, Nausea, Emesis) in der Transplantationsgruppe erhöht war. Die im Hochdosiszyklus aufgeführten Grad-3/4-Toxizitäten (kardiale, pulmonale, renale) lagen unter 6 % (jeweils 1 bis 2 Patientinnen), sodass kein Schaden durch die Hochdosistherapie abgeleitet werden kann. In der WSG AM-01-Studie waren 2 der 3 berichteten nichthämatologischen Toxizitäten in den Behandlungsgruppen ebenfalls weitgehend vergleichbar. Eine Ausnahme bildete die Mukositis / Stomatitis, die seltener in der Vergleichsgruppe auftrat. Auf Basis der berichteten Toxizitäten kann weder ein Nutzen noch ein Schaden für einen der Behandlungsarme in den Studien zur autologen Tandem-Transplantation abgeleitet werden.

Meta-Analysen für diese Zielgröße(n) wurden aufgrund der heterogenen Berichterstattung der einzelnen Toxizitäten und unterschiedlicher Darstellung der Toxizitätsgrade sowie teilweise fehlender Angaben in der Kontrollgruppe nicht durchgeführt. In 2 Studien (ACCOG I, ICCG 2005) ergab sich allerdings ein statistisch signifikant erhöhtes Schadenpotenzial der einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie. In den CALGB 9082-, IBCSG 15-95- und IGP 0121-Studien zeigte sich eine ähnliche Tendenz. Insgesamt ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Schaden der einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation gegenüber einer konventionellen Chemotherapie. Aufgrund der ebenfalls erhöhten hämatologischen Toxizität in der Hochdosisphase der SWOG 9623-Studie ist dieser Hinweis auf einen Schaden auch auf den Vergleich der einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation gegenüber einer dosisdichten Chemotherapie zu übertragen.

Tabelle 23: Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen

Studie	ACCOG I				CALGB 9082 ^a				IBCSG 15-95			
	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox- Grad	I (Einfach- ASZT) %	K (CTx) %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox- Grad	I (Einfach- ASZT) %	K (CTx) %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox- Grad	I (Einfach- ASZT) %	K (CTx) %
Definition der Zielgröße												
Hämatologische Tox	298/305 ^b				372/373 ^c	3, 4	99	56	150/157 ^b	3, 4	80	4
Granulozytopenie					338/334 ^d	3, 4	60	15				
Lymphopenie					333/332 ^d	3, 4	72	46				
Neutropenie		≥ 4	21	22					3, 4	100	84	
Leukopenie					347/345 ^d	3, 4	56	7				
Thrombozytopenie		≥ 3	19	1	346/346 ^d	3, 4	39	37	3, 4	99	0	
Gastro-intestinale Tox												
Emesis		≥ 4	14	2								
Diarrhöe		≥ 3	23	1	372/369 ^c	3, 4	22	< 1				
Nausea		≥ 3	30	3								
Nausea / Emesis					372/375 ^c	3, 4	40	5	3	13	7	
Stomatitis / Mukositis									3	26	1	
Infektionen		≥ 3	28	4								
Hepatitis					366/369 ^c	3, 4	14	1				
Kardiale Tox					371/373 ^c	3, 4, 5	16	< 1				
Pulmonale Tox					371/371 ^c	3, 4, 5	20	1				
DLCO					267/278 ^d	3	10	1				
Sepsis									3, 4	18	4	
ZNS-Tox					370/370 ^c	3, 4	12	2				

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen (Fortsetzung)

Studie	ICCG 2005 ^c				IGP 0121				JCOG 9208			
	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox- Grad	I (Einfach- ASZT) %	K (CTx) %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox- Grad	I (Einfach- ASZT) %	K (CTx) %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox- Grad	I (Einfach- ASZT) %	K (CTx) %
Definition der Zielgröße												
Hämatologische Tox	120/128 ^b				208/unklar ^b				34/unklar ^b			
Anämie						3, 4	62	n. g.				
Granulozytopenie						3, 4	94	90				
Lymphopenie												
Neutropenie									4	100	n. g.	
Leukopenie		3-4	100	14		3, 4	98	n. g.	4	100	n. g.	
Thrombozytopenie		3-4	100	0		3, 4	97	90	3, 4	100	n. g.	
Diabetes						3, 4	14	n. g.				
Gastro-intestinale Tox												
Emesis						3, 4	16	8				
Diarrhöe						3, 4	20	n. g.	3, 4	29	n. g.	
Nausea						3, 4	32	11	3	65	n. g.	
Nausea / Emesis		3-4	46	5								
Mukositis		3-4	22	2		3, 4	37	4	3	15	n. g.	
Infektionen						3, 4, 5	23	n. g.				
Febrile Neutropenie		3-4	24	3								
Lebertox						3, 4	13	n. g.				
ALT									3, 4	24	n. g.	
AST									3	15	n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen (Fortsetzung)

Studie	ICCG 2005 ^c				IGP 0121				JCOG 9208			
	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox- Grad	I (Einfach- ASZT) %	K (CTx) %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox- Grad	I (Einfach- ASZT) %	K (CTx) %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox- Grad	I (Einfach- ASZT) %	K (CTx) %
Definition der Zielgröße												
Weitere nichthäma- tologische Tox												
Haarverlust		3-4	100	9								
	SWOG 9623				MDACC 2000				WSG AM-01			
	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox- Grad	I ^f (Einfach- ASZT) %	K (DD- CTx) %	Anzahl ausgewerteter Pat. ^g (I/K)	Tox- Grad	I ^f (Tandem- ASZT) %	K (CTx) %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox- Grad	I ^h (Tandem- ASZT) %	K (DD- CTx) %
Hämatologische Tox	263 ⁱ /268 ^a				36 ^j /42 ^a				188 ^k /194 ^a			
Anämie		3, 4	12/37	42								
Lymphopenie		3, 4	45/75	58								
Neutropenie		3, 4	74/84	59								
Leukopenie		3, 4	76/90	63								
Thrombo- zytopenie		3, 4	17/85	26								
Blutungen												
pRBC- Transfusion		3, 4	6/23	19								
Thrombozyten- Transfusion		3, 4	<1-2/<28	< 4								

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen (Fortsetzung)

Studie	SWOG 9623				MDACC 2000				WSG AM-01			
	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K) ^a	Tox- Grad	I ^f (Einfach- ASZT) %	K (DD- CTx) %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K) ^g	Tox- Grad	I ^f (Tandem- ASZT) %	K (CTx) %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K) ^a	Tox- Grad	I ^h (Tandem- ASZT) %	K (DD- CTx) %
Definition der Zielgröße												
Gastro-intestinale Tox												
Emesis										3, 4	10/8	7
Diarrhöe						3	14/0	2				
Nausea		3, 4	12/19	15		3	11/n. g.	7		3, 4	14/9	8
Emesis		3, 4	11/< 8	10		3	11/0	5				
Mukositis		3, 4	7/13	7		3	8/0	12				
Stomatitis / Mukositis										3, 4	12/11	2
Infektionen		3,4	9/21	< 14								
Febrile Neutropenie		3,4	< 9/< 35	11		3	3/n. g.	10				
Weitere nichthäma- tologische Tox												
Fatigue		3,4	3, < 4	< 15								

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen (Fortsetzung)

- a: Zusatzinformationen der Autoren.
- b: Anzahl ausgewerteter Pat. bezieht sich auf alle in der Studie ausgewerteten Toxizitäten.
- c: Toxizitäten während des Krankenhausaufenthalts.
- d: ≤ 6 Wochen nach Krankenhausaufenthalt.
- e: Toxizitäten in CTx-Zyklus 4–6 bzw. Hochdosiszyklus im Transplantationsarm.
- f: Induktions-/Hochdosiszyklus des Transplantationsarms.
- g: Anzahl der Pat. aus tabellarischer Darstellung übernommen [123]. Widersprüchliche Angaben zum Pat.-Fluss in Publikationen [123,124].
- h: 1./2. Transplantationszyklus.
- i: 226 Pat. (85 %) während des Hochdosis-Zyklus des Transplantationsarms.
- j: 31 Pat. (79 %) im 2. Transplantationszyklus.
- k: 173 Pat. (86 %) im 2. Transplantationszyklus.

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; (DD-)CTx: (Dosisdichte) Chemotherapie; I: Intervention; K: Kontrolle; Pat.: Patientin(nen); pRBC: „Packed Red Blood Cells“; (Tandem-)ASZT: Autologe (Tandem-)Transplantation; Tox: Toxizität.

Grad x, y: Toxizitätsgrade getrennt erfasst; Grad x–y: Toxizitätsgrade nicht getrennt erfasst. (Bei separater Angabe von Toxizitätsgraden wurde deren Summe berichtet.)

Fehlende Werte indizieren, dass die Toxizität entweder nicht berichtet wurde oder dass sie bei weniger als 10 % der Patientinnen in beiden Behandlungsarmen auftrat. Die PEGASE-01-Studie wurde aufgrund der fehlenden Angaben zum Schweregrad der Toxizitäten nicht in die Tabelle aufgenommen. Ein inferenzstatistischer Test zum Gruppenvergleich wurde in keiner Studie durchgeführt.

5.2.3.3.2.3 Sekundäre Neoplasien

Mit Ausnahme der ACCOG I-, JCOG 9208- und PEGASE 01-Studien wurde in allen anderen Studien das Auftreten von sekundären Neoplasien berichtet. In den meisten Fällen wurden sekundäre Leukämien (AML/MDS) und / oder ein weiteres sekundäres Mammakarzinom beobachtet. Zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen waren bis auf die Dutch SG 1998-Studie keine relevanten Unterschiede zu verzeichnen. In dieser Studie betrug der prozentuale Unterschied an sekundären Neoplasien zwischen den Therapiegruppen 9 %. In dieser Studie wurde auch mit 12 % in der Transplantationsgruppe der höchste Anteil berichtet.

Tabelle 24: Sekundäre Neoplasien

Studie Anzahl ausgewer- teter Pat. (I/K)	Neoplasie	Intervention		Kontrolle
		Einfach-ASZT		CTx
Einfache autologe Transplantation				
CALGB 9082 (394/391)	AML/MDS, sek. Mammakarzinom	4 % (16 Pat.)		5 % (20 Pat.)
Dutch SG 1998 (41/40)	MDS, Basalzellkarzinom, Kolonadenom	12 % (5 Pat.)		3 % (1 Pat.)
Dutch SG 2003 (442/443)	AML/MDS, Endometrium- karzinom, Hautkrebs, Kopf- / Halstumoren, Lungenkarzinom, Magenkarzinom, sek. Mamma- karzinom (invasiv, in situ), Ovarialkarzinom, Ösophagus- karzinom, Pankreaskarzinom, Karzinom der Papilla Vateri	6 % (28 Pat.)		6 % (26 Pat.)
GABG 2004 ^a (150/152)	Sek. Mammakarzinom, weitere nicht näher bezeichnete Neoplasien	5 % (7 Pat.)		5 % (8 Pat.)
IBCSG 15-95 (173/171)	Endometriumkarzinom, Kopf- / Halstumoren, Melanom, Ovarialkarzinom	2 % (4 Pat.)		< 1 % (1 Pat.)
ICCG 2005 (142/137)	Sek. Mammakarzinom, Ovarialkarzinom	0 %		1 % (2 Pat.)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Sekundäre Neoplasien (Fortsetzung)

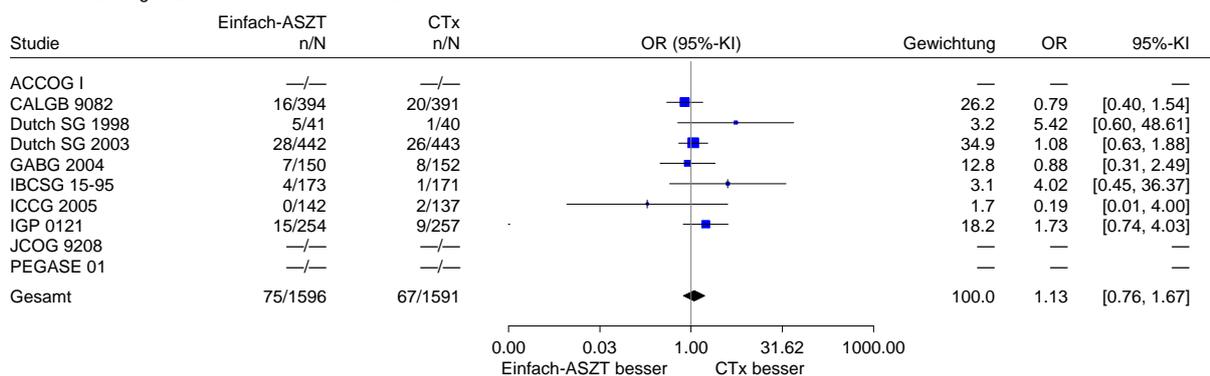
Studie Anzahl ausgewer- teter Pat. (I/K)	Neoplasie	Intervention	Kontrolle
Einfache autologe Transplantation			
		Einfach-ASZT	CTx
IGP 0121 (254/257)	AML/MDS, NHL, Myelom, Endometriumkarzinom, Hautkrebs, Nierenkarzinom, Ovarialkarzinom, Sarkom, Schilddrüsenkarzinom, Zervixkarzinom	6 % (15 Pat.)	4 % (9 Pat.)
		Einfach-ASZT	DD-CTx
SWOG 9623 (265/271)	AML/MDS, PML, Myelofibrose	1 % (3 Pat.)	1 % (4 Pat.)
Autologe Tandem-Transplantation			
		Tandem-ASZT	CTx
MDACC 2000 (39/39)	AML/MDS	3 % (1 Pat.)	0 %
		Tandem-ASZT	DD-CTx
WSG AM-01 (201/202)	AL	0 %	< 1 % (1 Pat.) ^b
<p>a: Neoplasien, die im Rahmen der Rezidive aufgelistet wurden. b: Therapiewechsel zur Tandem-ASZT. AML: Akute myeloische Leukämie; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; Pat.: Patientin(nen); PML: Promyelozytische Leukämie. Studien, in denen Angaben zu sekundären Neoplasien fehlten, wurden nicht aufgeführt. Ein inferenzstatistischer Test zum Gruppenvergleich wurde in keiner Studie durchgeführt.</p>			

In eine Meta-Analyse für den Vergleich der einfach durchgeführten autologen Transplantation mit der konventionell dosierten Chemotherapie konnten alle 7 Studien mit Daten zu sekundären Neoplasien einbezogen werden. Dabei ergab sich ein gepoolter Effektschätzer von 1,13 (95 %-KI [0,76; 1,67]; $I^2 = 12,9\%$, $p = 0,559$), sodass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu verzeichnen war.

Für alle anderen Therapievergleiche betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen 0 bis 3 %, was jeweils der Anzahl von einer Patientin entsprach. Ein Nutzen oder Schaden für einen der Therapiearme war daher nicht abzuleiten.

Zusammengefasst ergab sich damit für die Neoplasien weder ein Vorteil noch ein Nachteil für einen der Behandlungsarme.

Einfach-ASZT vs. CTx - Nicht-metastasiertes Mammakarzinom
Sekundäre Neoplasien
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=6.89$, $df=6$, $p=0.331$, $I^2=12.9\%$
Gesamteffekt: $Z\ Score=0.58$, $p=0.559$, $Tau=0.194$

Abbildung 5: Meta-Analyse zu sekundären Neoplasien – einfach durchgeführte autologe Transplantation

5.2.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In 5 Studien zum Vergleich der einfachen autologen Transplantation mit der Chemotherapie wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben (ACCOG I, CALGB 9082/9066, Dutch SG 2003, IBCSG 15-95, PEGASE 01). In der IBCSG 15-95-Studie wurden nur Patientinnen in die Auswertung einbezogen, die innerhalb der ersten 18 Monate nach Randomisierung nicht rezidierten. In der Dutch SG 2003-Studie wurden nur Patientinnen ausgewertet, die zum jeweiligen Erhebungspunkt krankheitsfrei waren. Da diese Auswertungen damit auf ein eingeschränktes Patientinnenkollektiv ausgerichtet waren, wurden diese Daten im Abschnitt Studienergebnisse (5.2.3.4.2) getrennt dargestellt. Zur Prüferintervention autologe Tandem-Transplantation wurden in der WSG AM-01-Studie Ergebnisse zur Lebensqualität kurz berichtet. Da sich diese Auswertung jedoch auf weniger als 30 % der eingeschlossenen Patientinnen pro Studienarm bezog und Angaben zu den Patientencharakteristika des stark reduzierten Behandlungskollektivs fehlten, wurden die Ergebnisse – wie in Abschnitt 4.4.5 beschrieben – nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen.

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden folgende Instrumente eingesetzt: Short Form-36 Health Survey (SF-36) als generisches Erfassungsinstrument,

EORTC QLQ C-30, Functional Living Index-Cancer (FLIC), IBCSG Core Form und Rotterdam Symptom Checklist (RSCL) sowie Symptom Distress Scale (SDS) als krebsbezogene Instrumente sowie speziell ausgerichtete Instrumente wie Psychological Adjustment to Illness Scale (PAIS) zur psychischen Lebensqualität und Sexual Activity Questionnaire (SAQ) zur Sexualität, wobei Letzteres speziell für Brustkrebspatientinnen entwickelt wurde.

In der IBCSG 15-95-Studie war der Aufwand für die Bewältigungsstrategie („coping effort“) der primäre Endpunkt der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dieser Indikator war Bestandteil eines Erfassungsinstruments (IBCSG Core Form), das von der Studiengruppe entwickelt und bereits in anderen Studien validiert wurde [167]. Zusätzlich wurde ein studienspezifisches Modul zur Erfassung der Lebensqualität in den ersten 9 Monaten nach Randomisierung eingesetzt, das sich aus verschiedenen Indikatoren eines anderen Erfassungsinstruments zusammensetzte und speziell für diese Studie durch 2 weitere Items ergänzt wurde. Da dieses Instrument in dieser Zusammensetzung der Indikatoren bisher nicht in einer anderen Studie eingesetzt wurde und eine Validierung des Instruments nicht erkennbar war, erfolgte keine Darstellung der Ergebnisse aus diesem Instrument.

Darüber hinaus wurde in der ACCOG I-Studie ein selbst entwickeltes Instrument zur Erfassung menopausaler Symptome eingesetzt. Da das Instrument weder im Detail vorgestellt wurde noch der Auswertungsalgorithmus beurteilbar war, wurden Ergebnisse aus diesem Instrument ebenfalls nicht dargestellt.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die in den Studien eingesetzten Erhebungsinstrumente. Detailinformationen zu den einzelnen Instrumenten sind Anhang E zu entnehmen.

Tabelle 25: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – eingesetzte Instrumente

Instrument	Krankheitsübergreifend		Krebsbezogen					
	SF-36	PAIS	EORTC QLQ C-30	FLIC	IBCSG Core Form	RSCL	SAQ	SDS
ACCOC I			X				X	
CALGB 9082/9066		X		X				X
Dutch SG 2003	X					X		
IBCSG 15-95					X			
PEGASE 01			X					

EORTC QLQ C-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C-30, FLIC: Functional Living Index-Cancer, IBCSG Core Form: QoL-Instrument der International Breast Cancer Study Group, PAIS: Psychological Adjustment to Illness Scale, RSCL: Rotterdam Symptom Checklist, SDS: Symptom Distress Scale, SF-36: Short Form-36 Health Survey, SAQ: Sexual Activity Questionnaire.

5.2.3.4.1 Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials

Während die Lebensqualitätsdaten in der ACCOG I-, Dutch SG 2003-, IBCSG 15-95- und PEGASE 01-Studie im Rahmen der Hauptstudie erfasst wurden, wurde für die Erfassung der Lebensqualität der Patientinnen in der CALGB 9082-Studie eine eigenständige Studie konzipiert (CALGB 9066). Dabei wurden die Teilnehmer jedoch aus der CALGB 9082-Studie rekrutiert. Für die Studie wurde eine eigene Fallzahlplanung durchgeführt, die als adäquat eingestuft werden kann. Eingeschlossen wurden 28 % der Patientinnen der Hauptstudie, wobei 24 % in die Auswertung einbezogen wurden. Die Patientinnencharakteristika sind – soweit die Darstellung in Haupt- und QoL-Studie vergleichbar ist – mit Ausnahme des Nodalstatus weitestgehend vergleichbar. Dieser ist in der Hauptstudie zuungunsten eines höheren Nodalstatus verschoben.

In der Dutch SG 2003-Studie war die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Patientinnen ausgerichtet, die zum Zeitpunkt der Erhebung krankheitsfrei waren. Die Erhebung begann, nachdem 47 von 885 Patientinnen für die Studie rekrutiert worden waren. 804 Patientinnen (91 %), davon 399 im Transplantationsarm, nahmen letztendlich an der Studie teil. Nicht nachvollziehbar ist die Anzahl der Patientinnen für das Charakteristikum des menopausalen Status, welche sich für die transplantierten Patientinnen auf 416 statt 399 addiert.

In die folgende Nutzenbewertung wurden nur Daten bis zu einem Erhebungszeitpunkt von 1 Jahr nach Studieneinschluss oder Randomisierung bzw. Therapieende eingeschlossen. Nur in diesem Zeitraum betrug die Responserate der zu erwartenden Rückläufe minimal 68 %. Lediglich in 2 Studien konnte die angegebene Rücklaufquote einem oder mehreren Instrumenten zugeordnet werden: in der ACCOG I-Studie aufgrund eines zusätzlich zur Verfügung gestellten Datensatzes den Funktionsskalen des EORTC QLQ C-30 und in der Dutch SG 2003-Studie 2 symptombezogenen Items der RSCL. In keiner Studie wurden die fehlenden Daten adäquat ersetzt. In der IBCSG 15-95- und PEGASE 01-Studie wurden zwar im Rahmen eines statistischen Modells fehlende Daten von Patientinnen, die mindestens 1 Fragebogen ausgefüllt hatten, berücksichtigt. Patientinnen, die generell nicht an der Erhebung teilnahmen, wurden jedoch nicht ausgewertet.

In der CALGB 9082/9066- und der PEGASE 01-Studie wurden die Scores für die globale Lebensqualität (EORTC QLQ C-30) bzw. der Gesamtscore des FLIC und die zugehörigen Scores für die Funktionsskalen mit Ausnahme der Skala für die soziale Funktionsfähigkeit (ACCOG I) vollständig dargestellt. In der ACCOG I-Studie wurden diese Daten für den EORTC QLQ C-30 auf Anfrage zur Verfügung gestellt. Ebenso erfolgte in der IBCSG 15-95-Studie eine vollständige Darstellung der Ergebnisse aller Items des IBCSG Core-Instruments. In der Dutch SG 2003-Studie wurden die Ergebnisse für 8 von 9 Skalen des SF-36 berichtet.

In ACCOG I wurden für die Symptomskalen und weitere einzelne Items des EORTC QLQ C-30 nur die Daten für das Fatigue-Syndrom berichtet, das auch als eines der primären

Zielkriterien genannt wurde. Ansonsten wurden nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt. Ebenso wurden in der CALGB 9082/9066-Studie nur selektiv die Ergebnisse für einzelne Symptomskalen bzw. Items und in der Dutch SG 2003-Studie für einzelne Symptome der RSCL berichtet.

Das Verzerrungspotenzial wurde insbesondere aufgrund relevanter Abweichungen vom ITT-Prinzip in allen Studien als hoch eingestuft.

Tabelle 26: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Studie	Relevante Abweichung vom ITT-Prinzip	Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial
Einfache autologe Transplantation				
ACCOG I	Ja ^a	Ja ^b	Ja ^{c, d}	Hoch
CALGB 9082/9066	Ja ^a	Ja ^c	Ja ^d	Hoch
Dutch SG 2003 ^f	Ja ^a	Ja ^c	Ja ^d	Hoch
IBCSG 15-95 ^g	Ja ^a	Nein	Ja ^c	Hoch
PEGASE 01	Ja ^a	Nein	Nein	Hoch
a: Anzahl der nicht in die Analyse einbezogenen Patientinnen $\geq 16\%$ ohne Ersatz der fehlenden Werte. b: Nur statistisch signifikante Ergebnisse für einzelne Items berichtet. c: Neben anderen QoL-Instrumenten Einsatz eines selbst entwickelten, nichtvalidierten Erfassungsbogens. d: Keine Angabe der Responseraten zu einzelnen Skalen bzw. Items oder Erfassungsinstrumenten. e: Selektive Darstellung einzelner Skalen bzw. Items. f: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von zum Zeitpunkt der Erhebung krankheitsfreien Patientinnen. g: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von im Zeitraum der Erhebung rezidivfreien Patientinnen.				

5.2.3.4.2 Studienergebnisse

In allen eingeschlossenen Studien wurden die Lebensqualitätsinstrumente zu unterschiedlichen Zeitpunkten bis zu einer Beobachtungszeit von 1 Jahr eingeschlossen. Daten zu späteren Zeitpunkten wurden zwar in einigen Studien erhoben, allerdings kann – wie bereits dargestellt – aufgrund der zum Teil sehr niedrigen Rücklaufquoten nicht von validen, belastbaren Ergebnissen ausgegangen werden. Auf eine Darstellung dieser Ergebnisse wurde daher verzichtet. Grundsätzlich wurden in der Tabellendarstellung zu diesem Berichtsabschnitt aus Gründen der Übersichtlichkeit in der Regel nur Skalen und einzelne

Items dargestellt, die in ähnlicher Weise in den verschiedenen Instrumenten erhoben wurden. Weitere relevante Ergebnisse sind den folgenden Textabschnitten zu entnehmen.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die statistisch signifikanten Unterschiede, die sich in den Studien ACCOG I, CALGB 9082/9066 und PEGASE 01 bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entweder kurz nach der Therapie, in der Regel 3 bis 6 Monate nach Randomisierung, oder langfristig nach ca. 1 Jahr ergeben haben. Ergebnisse von Studien, in denen die Indikatoren nicht erhoben wurden oder die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu keinem der genannten Zeitpunkte statistisch signifikant waren, werden nicht genannt. Nicht dargestellt sind die Ergebnisse der Dutch SG 2003 und IBCSG 15-95, in denen nur krankheits- bzw. rezidivfreie Patientinnen in die Analyse aufgenommen wurden. Eine ausführliche tabellarische Darstellung aller Ergebnisse findet sich am Ende dieses Abschnitts.

Tabelle 27: Übersicht zu statistisch signifikanten Unterschieden in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den einbezogenen Erfassungsinstrumenten: Einfach-ASZT versus CTx

Studie	Erhebungsbogen	Skala / Dimension / Item	(Statistisch signifikante) Unterschiede	
			3–6 Monate nach Randomisierung / Therapieende	Ca. 12 Monate nach Randomisierung / Therapieende
ACCOG I	EORTC QLQ C-30	Globale LQ	↓	↔
CALGB 9082/9066	FLIC	Gesamtscore	↓	↔
<u>Funktionsskalen</u>				
ACCOG I	EORTC QLQ C-30	Körperliche Funktionsfähigkeit	↓	↔
CALGB 9082/9066	FLIC		↓	↔
PEGASE 01	EORTC QLQ C-30		Interaktionseffekt: ↓	
ACCOG I	EORTC QLQ C-30	Körperliche Rollenfunktion	↓	↔
PEGASE 01	EORTC QLQ C-30		Interaktionseffekt: ↓	

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Übersicht zu statistisch signifikanten Unterschieden in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den einbezogenen Erfassungsinstrumenten: Einfach-ASZT versus CTx (Fortsetzung)

Studie	Erhebungsbogen	Skala / Dimension / Item	(Statistisch signifikante) Unterschiede	
			3–6 Monate nach Randomisierung / Therapieende	12 Monate nach Randomisierung / Therapieende
<u>Funktionsskalen</u> ff.				
CALGB 9082/9066	FLIC	Soziale Funktionsfähigkeit	↓	↔
CALGB 9082/9066	PAIS	Social subscale	↓	↔
<u>Symptomskalen</u>				
ACCOG I	EORTC QLQ C-30	Obstipation	↑	↔
	EORTC QLQ C-30	Appetitverlust	↓	↔
PEGASE 01	EORTC QLQ C-30	Schmerz	Interaktionseffekt: ↓	
<u>Sexualität</u>				
ACCOG I	SAQ	Sexuelle Aktivität	↓	↓
Einfach-ASZT: Einfach durchgeführte autologe Stammzelltransplantation, CTx: Chemotherapie, EORTC QLQ C-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C-30, FLIC: Functional Living Index-Cancer, PAIS: Psychological Adjustment to Illness Scale, SAQ: Sexual Activity Questionnaire.				
↔: Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle.				
↑ (↓): Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle).				

Im EORTC QLQ C-30 (ACCOG I) war die globale Lebensqualität 6 Monate nach der Therapie in der Transplantationsgruppe statistisch signifikant schlechter als in der Chemotherapiegruppe. Auch ergab sich im Vergleich zu den Baseline-Werten ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Transplantationsarms. In der PEGASE 01-Studie wurde der Interaktionseffekt für Zeit und Behandlung berechnet, der jedoch keinen statistisch signifikanten Vorteil für einen der beiden Therapiearme ergab. Für FLIC und SDS wurde jeweils der Gesamtscore des Instruments angegeben. Jeweils 3 Monate nach der Therapie war

dieser in der Transplantationsgruppe statistisch signifikant schlechter als in der Chemotherapiegruppe.

Die verschiedenen Skalen und Items der Instrumente EORTC QLQ C-30 und FLIC können zumindest teilweise einander zugeordnet werden [168]. In beiden Erfassungsinstrumenten war die körperliche Funktionsfähigkeit in der Transplantationsgruppe nach der Therapie deutlich stärker eingeschränkt. Statistisch signifikant schlechter waren die körperliche Rollenfunktion (ACCOG I: EORTC QLQ C-30) und die soziale Funktionsfähigkeit (CALGB 9066: FLIC) im Transplantationsarm. Letztere wurde auch im PAIS-Instrument erhoben und das Ergebnis bestätigt (im Folgenden nicht tabellarisch dargestellt). In der PEGASE 01-Studie (EORTC QLQ C-30) war der Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Zeit für die körperliche Funktionsfähigkeit und Rollenfunktion statistisch signifikant zuungunsten des Transplantationsarms verschoben.

Für das Fatigue-Syndrom ergaben sich in keinem Erfassungsinstrument, in dem dieser Faktor getestet wurde, statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Behandlungsgruppen. In der ACCOG I-Studie erwies sich Obstipation (EORTC QLQ C-30) als statistisch signifikanter Faktor zugunsten der Transplantationsgruppe, während der Appetitverlust statistisch signifikant in der Transplantationsgruppe erhöht war. Schmerz belastete in der PEGASE 01-Studie die Gruppe der transplantierten Patientinnen nach der Therapie statistisch signifikant stärker als die chemotherapierten Patientinnen.

Ein Erfassungsinstrument zur psychischen Lebensqualität (PAIS) wurde nur in der CALGB 9082/9066-Studie eingesetzt. Der Gesamtscore (nicht tabellarisch dargestellt) ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Mit dem PAIS-Instrument (CALGB 9082/9066) und mit dem SAQ-Erhebungsbogen (ACCOG I) wurde auch das Sexualverhalten der Patientinnen vor und nach der Therapie erfasst. Die sexuelle Aktivität war 6 Monate nach der Therapie im Vergleich zu den Baseline-Werten statistisch signifikant in der Gruppe der transplantierten Patientinnen erniedrigt – im Gegensatz zu den chemotherapeutisch behandelten Patientinnen. Bei allen weiteren erfassten Symptomen und auch im Summenscore zur Sexualität des PAIS-Instruments ergaben sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (CALGB 9082/9066).

Die Ergebnisse zu menopausalen Symptomen, die in der ACCOG I-Studie erhoben wurden, wurden, wie zu Beginn dieses Abschnitts beschrieben, nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen, da das zugehörige Messinstrument nicht beurteilbar war. Auch außerhalb der Lebensqualitätserfassung wurde das therapiebedingte Einsetzen der Menopause in 4 Studien (CALGB 9082, Dutch SG 1998, Dutch SG 2003, IBCSG 15-95) beschrieben. Die therapieinduzierte Rate der Amenorrhoe variierte zwischen 58 und 100 % (ASZT) und 46 % und 100 % (CTx), wobei in der Dutch SG 2003- und IBCSG 15-95-Studie die Rate bei den transplantierten Patientinnen um 19 bzw. 15 % höher war. Ob die therapieinduzierte

Menopause die Lebensqualität der betroffenen Frauen beeinflusste, kann nach der derzeitigen Studienlage nicht beurteilt werden.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen – trotz der zuvor beschriebenen Limitationen – ableiten, dass die globale Lebensqualität, die körperliche Funktionsfähigkeit und Rollenfunktion, die soziale Funktionsfähigkeit sowie die sexuelle Aktivität deutlich stärker in der Gruppe der transplantierten Patientinnen nach der Therapie eingeschränkt sind. In einzelnen Messinstrumenten wurden darüber hinaus auch weitere statistisch signifikante Unterschiede für einzelne Symptome zuungunsten der Transplantationsgruppe berichtet. Gemeinsam ist allen Ergebnissen, dass sich diese Unterschiede mit zunehmendem Abstand (> 6 Monate) zur Therapie relativieren.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen, die zur Zeit der Erhebung krankheitsfrei waren

In der Dutch SG 2003-Studie wurden in die Auswertung nur Patientinnen einbezogen, die zum Erhebungspunkt krankheitsfrei waren [89]. Die Rotterdam Symptom Checklist (RSCL) wurde als krebsbezogenes Instrument sowie die Short Form-36 Health Survey (SF-36) als generisches Messinstrument eingesetzt.

Berichtet wurden 8 von 9 Subskalen des SF-36 über alle Erhebungszeitpunkte bis zu 5 Jahren. Die Ergebnisse zur Subskala Veränderung der Gesundheit des SF-36 wurden nicht erhoben oder dargestellt. Für eine Beobachtungsdauer von ≥ 3 Jahren betragen die Rücklaufquoten jedoch weniger als 70 %. Mit Ausnahme der Subskala des SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und / oder zu den Baseline-Werten unmittelbar nach der Therapie zum Erfassungszeitpunkt von 3 Monaten. Die Signifikanzangabe bezog sich auf das Ergebnis einer Varianzanalyse, die beide Aspekte berücksichtigte. Für die Subskalen des SF-36 erstreckten sich diese Unterschiede bis zu folgenden Zeitpunkten: körperliche Funktionsfähigkeit ≥ 3 Jahre, körperliche Rollenfunktion 2 Jahre, soziale Funktionsfähigkeit 6 Monate, Vitalität ≥ 3 Jahre.

Für die RSCL wurden nur ausgewählte Ergebnisse berichtet. Die stärksten Symptome wurden in beiden Behandlungsgruppen für Ermüdung, reduziertes sexuelles Interesse, Schwitzen und Muskelschmerz berichtet, wobei nur die Ergebnisse zu Ermüdung und reduziertem sexuellen Interesse gruppenspezifisch dargestellt wurden. Wie im SF-36 ergaben sich die größten Unterschiede nach 3 Monaten Nachbeobachtungszeit. Diese Unterschiede blieben deutlich vergrößert für die Ermüdung bis zum 1 Jahr, für das reduzierte sexuelle Interesse bis zu 6 Monaten. Inferenzstatistische Angaben fehlten.

Die Ergebnisse zu dieser speziellen Gruppe von Patientinnen, die zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten krankheitsfrei blieben, ähneln den Ergebnissen der Untersuchungen in den anderen beschriebenen Studien in der Weise, indem die größten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen unmittelbar nach der Therapie (ca. 3 Monate) beobachtet wurden.

Unterschiede in der körperlichen Funktionsfähigkeit, der körperlichen Rollenfunktion und der Vitalität, wobei in das angewandte Modell sowohl longitudinale als auch Intergruppeneffekte einfließen, manifestierten sich allerdings über Zeiträume von mindestens 2 Jahren.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen, die innerhalb des Erhebungszeitraums nicht rezidierten

In der IBCSG 15-95-Studie war die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenfalls auf ein eingeschränktes Patientenkollektiv ausgerichtet. Es wurden nur Patientinnen ausgewertet, die innerhalb der ersten 18 Monate nach Randomisierung nicht rezidierten. Als Erhebungsinstrument wurde ein von der Studiengruppe selbst entwickeltes Instrument eingesetzt (IBCSG Core Form).

Zum 3-Monats-Zeitpunkt ergaben sich für die Indikatoren körperliche Funktionsfähigkeit, Gemütszustand, Ermüdung und Appetit statistisch signifikant schlechtere Werte in der Transplantationsgruppe, während die Ergebnisse für die Indikatoren Hitzewellen und „Feel supported“ statistisch signifikant zugunsten der Transplantationsgruppe ausfielen. Soweit sich statistisch signifikante Unterschiede zum 6-Monats-Zeitpunkt ergaben, zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ein Vorteil für die Transplantationsgruppe (körperliche Funktionsfähigkeit, Gemütszustand, Ermüdung, Nausea / Emesis, „coping effort“). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass im Transplantationsarm die Therapie nach ca. 3 Monaten abgeschlossen war und in der Chemotherapiegruppe erst nach ca. 6 Monaten. Für alle genannten Indikatoren relativierten sich die Unterschiede mit zunehmendem Abstand zur Therapie. Somit sind die Ergebnisse im Wesentlichen mit denen der zuvor beschriebenen Lebensqualitätsuntersuchungen vergleichbar, soweit ähnliche Indikatoren erhoben wurden.

Allein in der IBCSG 15-95-Studie wurde die subjektive Einschätzung des eigenen Gesundheitszustands („subjective health estimation“) erfasst. Patientinnen in der Transplantationsgruppe schätzten ihren eigenen Gesundheitszustand zu einem Zeitpunkt von 6 Monaten besser ein als die Patientinnen in der Vergleichsgruppe ($p < 0,01$). Im Gegensatz zu anderen Indikatoren manifestierte sich diese bessere Einschätzung bis zum Ende der Erhebung (18 Monate).

In Tabelle 33 und Tabelle 34 werden zum Vergleich zu den zuvor beschriebenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur die Ergebnisse bis zum Erhebungszeitpunkt von 1 Jahr dargestellt.

Zusammenfassende Bewertung

In allen Studien war die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach der Therapie deutlich stärker in der Transplantationsgruppe eingeschränkt im Vergleich zu den Patientinnen, die mit einer konventionell dosierten Chemotherapie behandelt wurden. Ein Hinweis auf einen Schaden – für den Zeitraum bis zu 6 Monaten nach der Randomisierung oder

Therapiebeginn – lässt sich aus den vorliegenden Daten jedoch nicht unmittelbar ableiten. Grund dafür ist, dass sich die Daten nur auf wenige Studien beziehen, in denen zudem unterschiedliche Erhebungsinstrumente eingesetzt wurden. Darüber hinaus sind die Erhebungszeitpunkte und auch die Patientenkollektive nur bedingt vergleichbar. Der Nutzen oder Schaden für die Tandem-ASZT ist aufgrund fehlender Daten nicht beurteilbar.

Tabelle 28: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Funktionsskalen (ACCOG I – EORTC QLQ C-30, CALGB 9082/9066 – FLIC)

Zielgröße	Behandlungsarm	ACCOG I (EORTC QLQ C-30) ^a					CALGB 9082/9066 (FLIC)		
		Richtung der Skala		Score [MW (SD)]	Score [MW (SD)]	Score [MW (SD)]	Score [MW (SE)]	Score [MW (SE)]	Score [MW (SE)]
		BL vor Randomisierung	6 Mo nach Randomisierung	12 Mo nach Randomisierung	6 Mo Δ BL	12 Mo Δ BL	BL Studieneinschluss	3 Mo nach Therapieende ^b	12 Mo nach Therapieende ^b
Globale Lebensqualität (EORTC QLQ C-30) oder Gesamtscore (FLIC)	ASZT	Median: 83 ^b	Median: 58 ^c	Median: 75 ^d	Median: -17 ^c	Median: 0	116,19 (1,91)	113,24 ^c (2,65)	134,94 (2,18)
	▲ CTx	Median: 75 ^b	Median: 67 ^c	Median: 75 ^d	Median: -8 ^c	Median: 0	115,39 (1,89)	119,50 ^c (2,25)	132,87 (2,22)
<u>Funktionsskalen</u>									
Körperliche Funktionsfähigkeit	ASZT	90,19 ^c (14,84)	69,55 ^c (25,34)	81,76 (20,72)	-19,79 ^c (24,25)	-8,19 (20,13)	64,87 (1,21)	60,91 ^c (1,67)	74,61 (1,37)
	▲ CTx	83,78 ^c (21,63)	75,69 ^c (23,78)	81,49 (20,61)	-8,88 ^c (27,62)	-2,66 (25,52)	64,80 (1,24)	66,11 ^c (1,43)	74,57 (1,32)
Körperliche Rollenfunktion	ASZT	71,51 (26,86)	51,04 ^c (32,94)	76,72 (25,03)	-19,52 ^c (32,41)	5,4 (31,90)	n. g.	n. g.	n. g.
	▲ CTx	66,67 (31,39)	59,17 ^c (32,75)	75,40 (28,71)	-9,08 ^c (35,29)	8,33 (40,44)	n. g.	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Funktionsskalen (ACCOG I – EORTC QLQ C-30, CALGB 9082/9066 – FLIC) (Fortsetzung)

Zielgröße	Behandlungsarm	ACCOG I (EORTC QLQ C-30) ^a					CALGB 9082/9066 (FLIC)		
		Richtung der Skala		Score [MW (SD)]	Score [MW (SD)]	Score [MW (SD)]	Score [MW (SE)]	Score [MW (SE)]	Score [MW (SE)]
		BL vor Randomisierung	6 Mo nach Randomisierung	12 Mo nach Randomisierung	6 Mo Δ BL	12 Mo Δ BL	BL Studieneinschluss	3 Mo nach Therapieende ^b	12 Mo nach Therapieende ^b
Emotionale Rollenfunktion	ASZT	70,63 (22,29)	76,99 (22,10)	77,04 (23,60)	8,29 (20,67)	6,53 (25,22)	24,59 (0,57)	24,71 (0,67)	28,29 (0,56)
	▲ CTx	68,03 (21,37)	75,06 (19,88)	77,53 (18,08)	6,49 (23,00)	8,33 (21,40)	23,72 (0,54)	24,53 (0,58)	26,69 (0,65)
Kognitive Funktionsfähigkeit	ASZT	82,90 (21,06)	77,78 (21,32)	80,15 (22,55)	-4,99 (19,85)	-2,22 (22,18)	Nicht erhoben		
	▲ CTx	82,31 (20,57)	78,25 (23,73)	83,47 (18,49)	-4,72 (23,93)	0,72 (21,95)			
Soziale Funktionsfähigkeit	ASZT	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	12,39 (0,24)	11,41 ^c (0,31)	12,96 (0,20)
	▲ CTx	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	12,05 (0,30)	12,12 ^c (0,30)	13,31 (0,19)

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Funktionsskalen (ACCOG I – EORTC QLQ C-30, CALGB 9082/9066 – FLIC) (Fortsetzung)

a: Zusatzinformation der Autoren.

b: Exakter Erhebungszeitpunkt unklar.

c: Ergebnis signifikant schlechter in der ASZT-Gruppe ($p < 0,05$).

d: Werte aus Abb. abgelesen.

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation, BL: Baseline; CTx: Chemotherapie, FLIC: Functional Living Index-Cancer; Mo: Monat(e).

▲: Richtung der Skala – größere Werte entsprechen einer geringeren Beeinträchtigung.

Anmerkung: Da für das Erhebungsinstrument FLIC der CALGB 9082/9066-Studie exakte p-Wert-Angaben fehlten, wurde auf eine explizite Darstellung der p-Werte in der ACCOG I-Studie ebenfalls verzichtet.

Tabelle 29: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Funktionsskalen (PEGASE 01 – EORTC QLQ C-30)

Zielgröße Richtung der Skala	Behandlungsarm	PEGASE 01 (EORTC QLQ C-30) Score [MW (SD)]									
		BL Ende der Induktionsth.	1 Mo Ende der Transplantationsphase	2 Mo Ende der Strahlenth. CTx	3 Mo 1 Monat nach Strahlenth. CTx	4 Mo Ende der Strahlenth. ASZT	5 Mo 3 Monate nach Strahlenth. CTx	7 Mo 3 Monate nach Strahlenth. ASZT	10 Mo 1 Jahr nach Studieneinschluss	Interaktionseffekt für Zeit x Beh	Interaktionseffekt p-Wert
Globale Lebensqualität ▲	ASZT	59,13 (1,77)	35,61 (1,99)			61,84 (1,54)		63,88 (1,73)	65,91 (2,14)	-0,49	0,16
	CTx	60,19 (1,76)		60,62 (2,11)	63,71 (1,56)		66,05 (1,63)		71,92 (2,35)		
<u>Funktionsskalen</u>											
Körperliche Funktionsfähigkeit ▲	ASZT	76,42 (2,18)	48,53 (2,39)			76,51 (1,76)		76,58 (1,73)	76,65 (1,98)	-0,80	0,021
	CTx	77,28 (2,16)		79,39 (2,48)	80,25 (1,83)		81,89 (1,77)		85,99 (2,20)		
Körperliche Rollenfunktion ▲	ASZT	53,95 (3,30)	24,21 (3,79)			56,84 (2,66)		59,00 (2,95)	61,17 (3,75)	-1,54	0,022
	CTx	53,27 (3,20)		54,46 (4,00)	60,05 (2,71)		64,58 (2,78)		75,89 (4,14)		

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Funktionsskalen (PEGASE 01 – EORTC QLQ C-30) (Fortsetzung)

Zielgröße	Behandlungsarm	PEGASE 01 (EORTC QLQ C-30)									
		Score [MW (SD)]									
Richtung der Skala		BL	1 Mo	2 Mo	3 Mo	4 Mo	5 Mo	7 Mo	10 Mo	Interaktionseffekt für Zeit x Beh	Interaktionseffekt p-Wert
		Ende der Induktionsth.	Ende der Transplantationsphase	Ende der Strahlenth. CTx	1 Monat nach Strahlenth. CTx	Ende der Strahlenth. ASZT	3 Monate nach Strahlenth. CTx	3 Monate nach Strahlenth. ASZT	1 Jahr nach Studieneinschluss		
Emotionale Rollenfunktion	ASZT	66,53 (2,30)	59,20 (2,51)			67,79 (1,98)		68,73 (2,10)	69,67 (2,49)	0,06	0,87
	▲ CTx	69,54 (2,27)		70,03 (2,66)	70,29 (2,02)		70,79 (2,05)		72,04 (2,73)		
Kognitive Funktionsfähigkeit	ASZT	72,55 (2,50)	51,94 (2,70)			73,87 (2,18)		74,87 (2,26)	75,86 (2,59)	-0,31	0,43
	▲ CTx	73,02 (2,48)		73,21 (2,84)	74,94 (2,23)		76,22 (2,24)		79,42 (2,82)		
Soziale Funktionsfähigkeit	ASZT	65,03 (2,70)	36,81 (2,98)			68,70 (2,28)		71,45 (2,35)	74,20 (2,73)	0,15	0,73
	▲ CTx	74,08 (2,64)		76,24 (3,08)	76,36 (2,33)		77,89 (2,34)		81,70 (3,04)		

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation, Beh: Behandlung, BL: Baseline; CTx: Chemotherapie; Mo: Monat(e).
▲: Richtung der Skala – größere Werte entsprechen einer geringeren Beeinträchtigung.

Tabelle 30: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Symptomskalen (ACCOG I – EORTC QLQ C-30, CALGB 9092/9066 – FLIC)

Zielgröße Richtung der Skala	Behandlungsarm	ACCOG 1 (EORTC QLQ C-30) ^a Score [Median]			CALGB 9082/9066 (SDS) Anteil Patientinnen mit Score ≥ 3 [%]		
		BL vor Randomisierung	6 Mo nach Randomisierung	12 Mo nach Randomisierung	BL Studieneinschluss	3 Mo nach Therapieende	12 Mo nach Therapieende
Fatigue	ASZT	67 ^b	56 ^b	67 ^c	27	61	34
	▲ CTx	67 ^b	67 ^b	72 ^c	24	47	32
Nausea (Häufigkeit / Ausmaß)	ASZT	0 ^b	n. g.	n. g.	8 ^d / 20 ^e	10 ^d / 15 ^e	3 ^d / 7 ^e
	▲ CTx	0 ^b	n. g.	n. g.	8 ^d / 19 ^e	4 ^d / 30 ^e	4 ^d / 1 ^e
Schmerz (Häufigkeit / Ausmaß)	ASZT	0 ^b	n. g.	n. g.	9 ^d / 2 ^e	20 ^d / 10 ^e	14 ^d / 5 ^e
	▲ CTx	17 ^b	n. g.	n. g.	11 ^d / 4 ^e	21 ^d / 10 ^e	14 ^d / 6 ^e

a: Ergebnis des Scores als 100 minus Messwert dargestellt.
 b: Zusatzinformationen der Autoren.
 c: Werte aus Abb. abgelesen.
 d: nach Häufigkeit.
 e: nach Schweregrad.
 ASZT: Autologe Stammzelltransplantation, CTx: Chemotherapie, Mo: Monat(e), SDS: McCorkle Symptom Distress Scale
 ▲: Richtung der Skala – größere Werte entsprechen einer geringeren Beeinträchtigung.
 Anmerkung: In der ACCOG I-Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten. Für das Erhebungsinstrument SDS fehlten in der CALGB 9082/9066-Studie inferenzstatistische Angaben.

Tabelle 31: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Symptomskalen (PEGASE 01 – EORTC QLQ C-30)

Zielgröße (Richtung der Skala)	Behandlungsarm	PEGASE 01 (EORTC QLQ C-30) Score [MW (SD)]									
		BL Ende der Induktions- th.	1 Mo Ende der Transplanta- tionsphase	2 Mo Ende der Strahlenth. CTx	3 Mo 1 Monat nach Strahlenth. CTx	4 Mo Ende der Strahlenth. ASZT	5 Mo 3 Monate nach Strahlenth. CTx	7 Mo 3 Monate nach Strahlenth. ASZT	10 Mo 1 Jahr nach Studien- einschluss	Interak- tionseffekt für Zeit x Beh.	Interak- tionseffekt p-Wert
Fatigue	ASZT ▲	50,64 (2,37)	80,90 (2,64)			44,91 (2,04)		40,62 (2,19)	36,32 (2,64)	0,73	0,08
	CTx	48,26 (2,33)		46,69 (2,84)	41,76 (2,07)		37,43 (2,12)		26,60 (2,91)		
Nausea / Emesis	ASZT ▲	23,27 (2,48)	61,09 (2,75)			15,50 (1,57)		9,67 (1,30)	3,85 (1,60)	-0,01	0,97
	CTx	18,94 (2,40)		11,07 (2,92)	13,16 (1,74)		9,31 (1,50)		0,32 (1,99)		
Schmerz	ASZT ▲	21,07 (2,49)	47,14 (2,88)			23,97 (2,08)		26,14 (2,22)	28,32 (2,70)	1,32	0,004
	CTx	21,94 (2,43)		22,43 (3,00)	20,15 (2,12)		18,96 (2,16)		15,97 (3,03)		

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation, Beh: Behandlung, CTx: Chemotherapie, Mo: Monat(e).
▲: Richtung der Skala – größere Werte entsprechen einer geringeren Beeinträchtigung.

Tabelle 32: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Sexualität

Zielgröße Richtung der Skala	Behandlungsarm	ACCOG I (SAQ)					CALGB 9082/9066 (PAIS)		
		BL vor Randomisierung	6 Mo nach Randomisierung	Δ BL 6 Mo p-Wert	12 Mo nach Randomisierung	Δ BL 12 Mo p-Wert	BL Studieneinschluss	3 Mo nach Therapieende	12 Mo nach Therapieende
		Anteil sexuell aktiver Patientinnen [%]					Score [MW (SE)]		
Sexuelle Aktivität (SAQ)	ASZT	73 ^a	48 ^b	< 0,001	62 ^b	0,03	4,11 (0,44)	6,27 (0,41)	5,62 (0,47)
oder Dimension Sexualität (PAIS)	CTx	68 ^a	62 ^b	0,24	81 ^b	0,45	3,74 (0,41)	5,01 (0,43)	4,82 (0,50)
		Score [Median]					Nicht erhoben		
Dimension „Pleasure“	ASZT	13 ^c	9	0,55 ^d	11	0,91 ^d			
	▲ CTx	12 ^c	9		11				
Dimension „Discomfort“	ASZT	0 ^c	2	0,23 ^d	1	0,63 ^d			
	▲ CTx		1		1				
Dimension „Habit“	ASZT	n. g.	0	0,53 ^d	0	0,74 ^d			
	▲ CTx	n. g.	0		1				

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Sexualität (Fortsetzung)

a: Zusatzinformation der Autoren.
 b: Ergebnis signifikant schlechter in der ASZT-Gruppe ($p < 0,05$).
 c: Werte aus Abb. abgelesen.
 d: Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
 e: Nicht getrennt für Behandlungsgruppen dargestellt.
 ASZT: Autologe Stammzelltransplantation, CTx: Chemotherapie, PAIS: Psychological Adjustment to Illness Scale, SAQ: Sexual Activity Questionnaire.
 ▲: Richtung der Skala – größere größere Werte entsprechen einer geringeren Beeinträchtigung.
 Anmerkung: Für die Dimension Sexualität (PAIS) in der CALGB 9082/9066-Studie ergaben sich zu den angegebenen Erhebungszeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine explizite Angabe von p-Werten fehlte.

Tabelle 33: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei krankheitsfreien Patientinnen – Dutch SG 2003 (SF-36, RSCL)

Zielgröße	Behandlungsarm	Richtung der Skala	Score [MW] ^a			
			BL ^b vor Randomisierung.	3 Mo ^b Ende der ASZT / CTx	6 Mo ^b Ende der Strahlenth.	12 Mo ^b
SF-36						
Körperliche Funktionsfähigkeit	ASZT		76	42 ^c	68 ^c	77 ^c
	CTx	▲	76	70 ^c	78 ^c	82 ^c
Körperliche Rollenfunktion	ASZT		32	11 ^c	35 ^c	58 ^c
	CTx	▲	32	28 ^c	45 ^c	68 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei krankheitsfreien Patientinnen – Dutch SG 2003 (SF-36, RSCL)
(Fortsetzung)

Zielgröße	Behandlungsarm	Richtung der Skala	Score [MW] ^a			
			BL ^b vor Randomisierung.	3 Mo ^b Ende der ASZT / CTx	6 Mo ^b Ende der Strahlenth.	12 Mo ^b
Körperliche Schmerzen	ASZT		72	72 ^c	74	80
	CTx	▲	72	60 ^c	74	80
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	ASZT		64	59	65	69
	CTx	▲	64	61	71	71
Vitalität	ASZT		66	35 ^c	56 ^c	66 ^c
	CTx	▲	66	52 ^c	60 ^c	68 ^c
Soziale Funktionsfähigkeit	ASZT		78	40 ^c	78 ^c	85
	CTx	▲	78	68 ^c	81 ^c	85
Psychisches Wohlbefinden	ASZT		70	66 ^c	74	78
	CTx	▲	70	72 ^c	74	78

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei krankheitsfreien Patientinnen – Dutch SG 2003 (SF-36, RSCL)
(Fortsetzung)

Zielgröße	Behandlungsarm	Score [MW] ^a			
		BL ^b vor Randomisierung.	3 Mo ^b Ende der ASZT / CTx	6 Mo ^b Ende der Strahlenth.	12 Mo ^b
Emotionale Rollenfunktion	ASZT	61	49 ^c	71	78
	▲ CTx	61	69 ^c	74	82
RSCL					
Ermüdung	ASZT	26	80	52	32
	CTx	27	60	43	60
Reduziertes sexuelles Interesse	ASZT	27	68	42	28
	CTx	26	46	29	24
<p>a: Werte aus Abb. abgelesen. b: Exakter Erhebungszeitpunkt unklar. c: Ergebnis signifikant schlechter in der ASZT-Gruppe ($p < 0,05$): Varianzanalyse für longitudinale und Intergruppeneffekte. Eine explizite Angabe von p-Werten fehlte. ASZT: Autologe Stammzelltransplantation, BL: Baseline, CTx: Chemotherapie, Mo: Monate, SDS: McCorkle Symptom Distress Scale. ▲: Richtung der Skala – größere Werte entsprechen einer geringeren Beeinträchtigung.</p>					

Tabelle 34: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei rezidivfreien Patientinnen – IBCSG 15-95 (IBCSG core form)

Zielgröße Richtung der Skala	Behand- lungsarm	IBCSG 15-95 (IBCSG Core Form) Score [MW (SE) ^a]											
		<u>Item</u>											
		Zeit nach Randomisierung											
		0 Mo	p-Wert	3 Mo	p-Wert	6 Mo	p-Wert	9 Mo	p-Wert	12 Mo	p-Wert		
Körperliche Funktionsfähigkeit	ASZT	87 (2)	0,24	52 (4)	<0,01	84 (3)	0,01	87 (2)	0,76	89 (2)	0,90		
	▲ CTx	84 (2)		73 (3)		75 (3)		88 (2)		89 (2)			
Gemütszustand	ASZT	74 (3)	0,95	64 (4)	0,01	84 (3)	0,02	83 (2)	0,51	87 (2)	0,71		
	▲ CTx	74 (3)		74 (3)		76 (3)		85 (2)		86 (2)			
Ermüdung	ASZT	78 (3)	0,42	46 (5)	0,05	73 (4)	<0,01	75 (3)	0,12	76 (3)	0,94		
	▲ CTx	76 (3)		56 (4)		59 (4)		69 (3)		76 (3)			
Appetit	ASZT	90 (2)	0,60	58 (4)	<0,01	88 (2)	0,27	92 (2)	0,84	93 (2)	0,97		
	▲ CTx	89 (2)		81 (3)		85 (2)		92 (2)		94 (2)			
Hitzewellen	ASZT	94 (2)	0,65	90 (3)	0,05	79 (4)	0,60	71 (4)	0,44	77 (4)	0,05		
	▲ CTx	93 (2)		84 (3)		76 (4)		68 (4)		68 (4)			

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei rezidivfreien Patientinnen – IBCSG 15-95 (IBCSG core form)
(Fortsetzung)

Zielgröße Richtung der Skala	Behand- lungsarm	IBCSG 15-95 (IBCSG Core Form) Score [MW (SE) ^a]											
		<u>Item</u>											
		<u>Zeit nach Randomisierung</u>											
		0 Mo	p-Wert	3 Mo	p-Wert	6 Mo	p-Wert	9 Mo	p-Wert	12 Mo	p-Wert		
Nausea / Emesis	ASZT	98 (1)	0,23	74 (3)	0,83	96 (1)	< 0,01	97 (1)	0,46	98 (1)	0,56		
	▲	CTx		96 (1)		74 (3)		84 (2)		98 (1)		97 (1)	
„Coping effort“	ASZT	61 (4)	0,94	51 (4)	0,06	76 (3)	< 0,01	78 (3)	0,12	78 (3)	0,83		
	▲	CTx		60 (4)		60 (4)		62 (4)		73 (3)		77 (3)	
„Feel supported“	ASZT	97 (1)	0,87	96 (1)	0,04	96 (1)	0,07	94 (1)	0,91	94 (1)	0,40		
	▲	CTx		97 (1)		93 (1)		93 (1)		94 (1)		93 (1)	
„Arm restriction“	ASZT	71 (3)	0,84	81 (3)	0,49	82 (3)	0,44	81 (3)	0,49	82 (3)	0,51		
	▲	CTx		71 (3)		83 (2)		85 (2)		83 (2)		80 (3)	
„Subjective health estimation“	ASZT	73 (3)	0,65	61 (4)	0,30	79 (3)	< 0,01	83 (2)	0,01	84 (2)	0,06		
	▲	CTx		75 (2)		65 (3)		67 (3)		75 (3)		79 (2)	

a: Streuungsmaß nicht explizit in Publikation definiert.
Mo: Monat(e)

5.2.3.5 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden aus 5 Studien zur einfach durchgeführten und 1 Studie zur autologen Tandem-Transplantation in die Nutzenbewertung aufgenommen. In den meisten Fällen handelt es sich um Post-hoc-Analysen. Nur die Subgruppenanalysen in der Dutch SG 2003-Studie zum Nodalstatus, die Analysen in der GABG 2004-Studie zum menopausalen und Östrogenrezeptorstatus sowie zum Tumor-Grading und die Subgruppenanalysen in der IBCSG 15-95-Studie zu verschiedenen prognostischen Faktoren waren vorab geplant.

Alter

Einfache autologe Transplantation: In der CALGB 9082-Studie wurden Subgruppenanalysen für das Alter (< 50 vs. \geq 50 Jahre) bzgl. der Zielgrößen ereignisfreies Überleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität durchgeführt. Für das ereignisfreie Überleben ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen Behandlung und Alter. Wurde dagegen die Altersgrenze bei 40 Jahren gezogen, war der Interaktionseffekt nicht mehr statistisch signifikant. Rezidive traten in der Gruppe der autolog transplantierten Patientinnen, die jünger als 50 Jahre waren, seltener auf als in der Kontrollgruppe, in der höheren Altersgruppe war die Rezidivhäufigkeit jedoch identisch in den Behandlungsgruppen. Die therapieassoziierte Mortalität war in beiden Altersgruppen in der Gruppe der transplantierten Patientinnen erhöht, wobei der Anteil in der Altersgruppe \geq 50 Jahre im Verhältnis höher war. Ein Interaktionstest wurde für diese beiden Zielgrößen nicht berichtet.

In der Dutch SG 2003-Studie ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Therapie und Alter ($p = 0,047$) für die Zielgröße rezidivfreies Überleben, wenn die Altersgrenze bei 40 Jahren gezogen wurde. Frauen unter 40 Jahren profitierten von der autologen Stammzelltransplantation. Detaillierte Informationen zu den Ergebnissen in den einzelnen Subgruppen fehlten [88].

Eine weitere Subgruppenanalyse zum Alter wurde in der IBCSG 15-95-Studie durchgeführt, wobei die Altergrenze ebenfalls bei 40 Jahren gezogen wurde. In keiner Altersgruppe zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für einen der Therapiearme. Ebenfalls ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, wenn die Subgruppenanalyse jeweils auf die Östrogenrezeptor-positiven bzw. -negativen Patientinnen eingeschränkt wurde. Ein Interaktionstest wurde nicht durchgeführt.

Autologe Tandem-Transplantation: In der WSG AM-01-Studie zum Vergleich der autologen Tandem-Transplantation zur dosisdichten Chemotherapie wurde die Altersgrenze bei 35 Jahren gezogen und der Therapieeffekt auf das ereignisfreie Überleben untersucht. Für die Altersgruppe unter 35 Jahren zeigte sich ein Vorteil zugunsten der Tandem-Transplantation. Auch in dieser Studie wurde kein Interaktionstest durchgeführt.

Tumorgröße

Einfache autologe Transplantation: In der IBCSG 15-95-Studie wurde eine Subgruppenanalyse für 3 verschiedene Tumorgrößen durchgeführt: < 2 cm, 2 bis 5 cm, > 5 cm. Nur für Patientinnen mit einer Tumorgröße von 2 bis 5 cm ergab sich für das krankheitsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Transplantationsgruppe. Ein Interaktionstest wurde nicht durchgeführt.

Autologe Tandem-Transplantation: In der WSG AM-01-Studie ergab sich ein deutlicher Vorteil für Patientinnen mit einer Tumorgröße von mindestens 4 cm für die Zielgröße ereignisfreies Überleben, wenn sie mit der autologen Stammzelltransplantation behandelt wurden, im Vergleich zur dosisdichten Chemotherapie. Ein Vorteil ergab sich auch für Tumoren unter einer Größe von 4 cm, dieser war jedoch wesentlich geringer ausgeprägt. Ein Interaktionstest erfolgte nicht.

Histologisches Grading

Einfache autologe Transplantation: Eine Subgruppenanalyse zum histologischen Grading des Primärtumors wurde in der GAGB 2004-Studie durchgeführt. In beiden Grading-Gruppen (G1 / G2 sowie G3) zeigten sich sowohl für die Zielgröße Gesamtüberleben als auch für das ereignisfreie Überleben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Patienten in der Grading-Gruppe 3 ergab sich allerdings für das ereignisfreie Überleben ein deutlich besseres Hazard Ratio im Vergleich zu den niedrigeren Grading-Gruppen. Für diese Zielgröße zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion von Therapie und Tumorgrad ($p = 0,11$). Dieses Ergebnis bezieht sich auf eine Nachbeobachtungszeit von 46 Monaten. Nach einem veröffentlichten Kongress-Abstract [97], in dem weitere Subgruppenanalysen bei einer medianen Beobachtungszeit von 73 Monaten vorgestellt wurden, betrug der p-Wert des Interaktionstests 0,049. Dieses Ergebnis wurde jedoch nicht in die später erschienene Vollpublikation aufgenommen [95].

In der IBCSG 15-95-Studie ergaben sich in den verschiedenen Grading-Gruppen keine statistisch signifikanten Vorteile für einen der Transplantationsarme bezogen auf die Zielgröße krankheitsfreies Überleben. Ein Interaktionstest wurde nicht durchgeführt. In der Dutch SG 2003-Studie wurde auf eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Grading-Gruppe – ohne nähere Angabe – für das rezidivfreie Überleben hingewiesen, wobei nach Aussage der Autoren die Patientinnen in der niedrigeren Grading-Gruppe von der autologen Transplantation profitierten. Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen in den einzelnen Subgruppen fehlten.

Autologe Tandem-Transplantation: In der Gruppe der Grading-3-Tumoren zeigte sich ein deutlich längeres medianes ereignisfreies Überleben in der WSG AM-01-Studie, wenn die Patientinnen mit der autologen Tandem-Transplantation behandelt wurden, im Vergleich zur

dosisdichten Chemotherapie. Die statistische Signifikanz dieses Ergebnisses bleibt ungeklärt, da kein Interaktionstest durchgeführt wurde.

Nodalstatus

Einfache autologe Transplantation: Subgruppenanalysen zum Nodalstatus wurden in der Dutch SG 2003-Studie unter Einbeziehung des Endpunkts rezidivfreies Überleben durchgeführt. Im Gegensatz zur Gruppe der Patientinnen mit einer Anzahl von 4 bis 9 befallenen Lymphknoten ergab sich bei Patientinnen mit höherem Lymphknotenbefall ein statistisch signifikanter Vorteil für die autologe Transplantation. Dieser statistisch signifikante Effekt zeigte sich jedoch erst nach einer längeren medianen Nachbeobachtungszeit von 57 Monaten. Das Ergebnis des Interaktionstests gibt einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Therapie und Nodalstatus ($p = 0,073$).

Ebenfalls wurden in der IBCSG 15-95- und ICGC-Studie Subgruppenanalysen für den Nodalstatus durchgeführt. In keiner Studie ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine der Subgruppen bezüglich eines Therapiearms. Ein Interaktionstest wurde nicht beschrieben.

Menopausaler Status

Einfache autologe Transplantation: In einer Subgruppenanalyse zum menopausalen Status (GABG 2004) war das Hazard Ratio in der prä- und postmenopausalen Gruppe für die Zielgröße Gesamtüberleben identisch. Für die Zielgröße ereignisfreies Überleben zeigten sich dagegen Unterschiede zwischen der prä- und postmenopausalen Gruppe zugunsten der autologen Transplantation, der p-Wert des Interaktionstests betrug 0,11. In der IBCSG 15-95 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in einer der beiden Gruppen. Ein Interaktionstest fehlte. In der CALGB 9082-Studie wurde darüber hinaus erwähnt, jedoch ohne weitere Detailangaben, dass es zwischen Therapie und menopausalem Status keine statistisch signifikante Interaktion gab.

Hormonrezeptorstatus

Einfache autologe Transplantation: In der GABG 2004-Studie wurde eine Subgruppenanalyse für den Östrogenrezeptorstatus durchgeführt unter Einbeziehung der Endpunkte Gesamt- und ereignisfreies Überleben. Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Therapie und Östrogenrezeptorstatus ($p = 0,17$), wobei Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus mehr von der autologen Transplantation profitierten. In der IBCSG 15-95-Studie ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der autologen Transplantation für Östrogenrezeptor-positive Patientinnen bzgl. des krankheitsfreien Überlebens. Ein Interaktionstest fehlte jedoch. In der IGP 0121-Studie wurde lediglich erwähnt, dass sich keine Unterschiede im Gesamt- oder krankheitsfreien Überleben

zwischen den Behandlungsgruppen ergeben haben, wenn der Östrogenrezeptorstatus berücksichtigt wurde.

Autologe Tandem-Transplantation: In der WSG AM-01-Studie wurde die Subgruppenanalyse für den Hormonrezeptorstatus nicht getrennt für Östrogen- und Progesteronrezeptoren durchgeführt. Bei Frauen mit einem negativen Hormonrezeptorstatus war die Zeit des ereignisfreien Überlebens deutlich verlängert, wenn sie sich einer autologen Tandemtransplantation unterzogen, als wenn sie eine dosisdichte Therapie erhielten. Ein Interaktionstest wurde jedoch wiederum nicht berichtet.

HER2/neu-Status

Einfache autologe Transplantation: Für den HER2/neu-Status wurde in der Dutch SG 2003-Studie eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Für das rezidivfreie Überleben ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0,004$) zugunsten der autologen Transplantation für die Gruppe der HER2/neu-negativen Patientinnen. Weitere Angaben zu den Effekten in den einzelnen Subgruppen fehlten allerdings. In dem Kollektiv der HER2/neu-negativen Patientinnen wurden weitere Subgruppenanalysen durchgeführt. Da es sich um weitere Post-hoc-Analysen – für die die Auswahlkriterien nicht genannt wurden – bereits zuvor nicht geplanter Subgruppenanalysen handelte, wurde auf einen Einschluss in die weitere Nutzenbewertung in diesem Bericht verzichtet.

Über die genannten Subgruppenanalysen hinaus wurde in der IBCSG IBCSG-15-95-Studie auch der Effekt des chirurgischen Eingriffs vor der chemotherapeutischen Behandlung untersucht. Weder für die Mastektomie noch für brusterhaltende Therapie zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen autologer Transplantation und konventioneller Chemotherapie. Ein Interaktionstest wurde nicht berichtet.

Insgesamt lassen sich auf Basis der durchgeführten Interaktionstests für die einfach durchgeführte autologe Transplantation Vorteile für Patientinnen jüngeren Alters ableiten, wobei unklar bleibt, ob die Altersgrenze bei 40 oder 50 Jahren zu ziehen ist. Als Zielgröße wurde jeweils das rezidivfreie bzw. ereignisfreie Überleben betrachtet. Auf Basis jeweils einer Studie zeichnete sich darüber hinaus ein Vorteil für prämenopausale Patientinnen, für Patientinnen mit einer höheren Grading-Gruppe, einem höheren Nodalstatus, einem positivem Östrogenrezeptorstatus oder einem negativem HER2/neu-Status ab. Die Ergebnisse zur Interaktion von Grading-Gruppe und Therapie sind widersprüchlich. Da in den anderen Studien, die diese Subgruppenmerkmale untersucht haben, kein Interaktionstest durchgeführt wurde, bleibt die Relevanz dieser Ergebnisse unklar. Für die autologe Tandemtransplantation wurden lediglich Subgruppenanalysen in 1 Studie durchgeführt, wobei Angaben zur Interaktion von Subgruppenmerkmal und Therapie fehlten.

Die o. g. Zielgrößen wurden mit Verfahren der Überlebenszeitanalyse ausgewertet, sodass eine adäquate Untersuchung von Interaktionen über geeignete Regressionsmodelle wie z. B.

das Cox-Modell erfolgen sollte. Da dazu die individuellen Patientendaten benötigt werden und diese nicht zur Verfügung standen, war die Durchführung eigener zusätzlicher Interaktionstests nicht möglich.

Folgende Analysen wurden nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen:

In der ACCOG I-Studie wurden nach Aussage der Autoren mehrere, im Studienprotokoll nicht spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Berichtet wird lediglich für 3 Analysen (Alter, Nodalstatus und menopausaler Status) ohne weitere Detailangaben, dass sich kein Vorteil der autologen Transplantation gegenüber der konventionellen Chemotherapie ergeben hat. Da jegliche Angaben zur Durchführung der Subgruppenanalysen fehlen und auch nur selektiv bestimmte Ergebnisse berichtet wurden, wurde diese Analyse nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen.

In der Dutch SG 2003-Studie wurde wie berichtet (siehe oben) eine ungeplante Subgruppenanalyse zum HER2/neu-Status durchgeführt. Für die Gruppe der HER2/neu-positiven Patientinnen wurden Ergebnisse einer weiteren explorativen Analyse von 194 Patientinnen (22 % des Gesamtstudienkollektivs) publiziert, bei denen Daten zum TOP2A^{viii}-Amplifikationsstatus vorlagen [85]. Da es sich – wie bei den weiteren Subgruppenanalysen im Kollektiv der HER2/neu-negativen Patientinnen – um zusätzliche ungeplante Analysen handelte, für die die Auswahlkriterien auch in diesem Fall unklar blieben, wurden diese aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

In der GAGB 2004-Studie wurden über die bereits in diesem Abschnitt beschriebenen Analysen hinaus weitere explorative Subgruppenanalysen für verschiedene molekulare Marker durchgeführt [92]. Einbezogen wurden 62 % der Patienten der Hauptstudie, bei denen Gewebeproben vorlagen. Das Kollektiv wurde im Laufe der Analyse erneut eingeschränkt (52 %), da nur für diese Patientinnen eine komplette immunhistochemische Analyse durchgeführt werden konnte. Die Auswahlkriterien für diese zusätzlichen Faktoren wurden nicht genannt. Auf einen Einschluss in die Nutzenbewertung wurde daher verzichtet.

In der WSG AM-01-Studie wurden ebenfalls zusätzliche explorative Subgruppenanalysen durchgeführt für ein Patientenkollektiv, bei dem Gewebeproben vorlagen [126-128]. Es bleibt unklar, bei welchen Patientinnen und nach welchen Kriterien Gewebeproben entnommen wurden. Die Patientencharakteristika in diesem reduzierten Kollektiv sind in den Behandlungsgruppen weitgehend vergleichbar. Es ergeben sich jedoch deutliche Unterschiede in einigen Charakteristika im Vergleich zum ursprünglichen Patientenkollektiv. Der Anteil der Hormonrezeptor-positiven Frauen ist in der Transplantationsgruppe um 12 und im Chemotherapiearm um 20 Prozentpunkte reduziert, der Anteil der Patientinnen mit Tumoren der Grading-Gruppe 3 ist um 16 im Transplantationsarm und um 22 Prozentpunkte in der

^{viii} Topoisomerase II alpha

Chemotherapiegruppe reduziert. Der Anteil von Patientinnen in den Grading-Gruppen 1 und 2 nahm entsprechend zu. Da sich gerade für diese Patientensubgruppen in der ursprünglichen Analyse ein deutlicher Vorteil zugunsten der autologen Tandem-Transplantation ergeben hat, kann nicht mehr von einer Vergleichbarkeit mit dem Gesamtpatientenkollektiv der Studie ausgegangen werden. Die Daten dieser zusätzlichen Subgruppenanalysen wurden daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 35: Subgruppenanalysen zum nichtmetastasierten Mammakarzinom (Einfach-ASZT)

Studie	Subgruppen	Zielgröße	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Intervention (Einfach-ASZT)	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Kontrolle (CTx)	p-Wert
Alter							
CALGB 9082	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 88 Monate</u>						
	Alter < 50 J	5-J-EFS	285 (72)	62 % ^a	304 (78)	55 % ^a	
	Alter ≥ 50 J	5-J-EFS	109 (28)	57 % ^a	87 (22)	62 % ^a	
	Interaktionstest ^b						0,05
	Alter < 50 J	Rezidive	285 (72)	34 %	304 (78)	50 %	
	Alter ≥ 50 J	Rezidive	109 (28)	37 %	87 (22)	37 %	
	Alter < 50 J	TRM	285 (72)	6 %	304 (78)	0 %	
	Alter ≥ 50 J	TRM	109 (28)	14 %	87 (22)	0 %	
Dutch SG 2003	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 87 Monate</u>						
	Alter < vs. ≥ 40 Jahre	RFS	Interaktionstest				0,047

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Subgruppenanalysen zum nichtmetastasierten Mammakarzinom (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie	Subgruppen	Zielgröße	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Intervention (Einfach-ASZT)	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Kontrolle (CTx)	p-Wert
Alter ff							
IBCSG 15-95	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 87 Monate</u>						
	Alter < 40 J	DFS	83 (24)	HR	0,73 (95 %-KI[0,41; 1,29])		
	Alter > 39 J	DFS	261 (76)	HR	0,79 (95 %-KI[0,57; 1,11])		
Tumorgröße (Primärtumor)							
IBCSG 15-95	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 87 Monate</u>						
	< 2 cm	DFS	104 (30)	HR	1,23 (95 %-KI[0,72; 2,12])		
	2–5 cm	DFS	175 (51)	HR	0,51 (95 %-KI[0,34; 0,78])		
	> 5 cm	DFS	63 (18)	HR	1,10 (95 %-KI[0,57; 2,11])		
Histologisches Grading (Primärtumor)							
GABG 2004	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 73 Monate</u>						
	G1 / G2	OS	66 (47) ^c / 53 (39) ^d	HR	0,95 (99 %-KI[0,41; 2,18])		
	G3	OS	73 (53) ^c / 82 (61) ^d	HR	0,71 (99 %-KI[0,38; 1,33])		
Interaktionstest							0,48

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Subgruppenanalysen zum nichtmetastasierten Mammakarzinom (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie	Subgruppen	Zielgröße	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Intervention (Einfach-ASZT)	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Kontrolle (CTx)	p-Wert
Histologisches Grading (Primärtumor)							
GABG 2004 ff.	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 46 Monate</u>						
	G1 / G2	EFS	66 (47) ^c / 53 (39) ^d	HR	1,08 (99 %-KI[0,49; 2,38])		
	G3	EFS	73 (53) ^c / 82 (61) ^d	HR	0,59 (99 %-KI[0,33; 1,06])		
Interaktionstest							0,11
Dutch SG 2003	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 87 Monate</u>						
	Niedriger vs. hoher Grad	RFS	Interaktionstest				0,004
IBCSG 15-95	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 87 Monate</u>						
	G1 / G2	DFS	140 (41)	HR	0,79 (95 %-KI[0,50; 1,26])		
	G3	DFS	201 (58)	HR	0,79 (95 %-KI[0,54; 1,14])		
Nodalstatus							
Dutch SG 2003	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 57 Monate</u>						
	LK 4-9	5-J-RFS	284 (64)	67 % ^a	284 (64)	63 % ^a	
	LK ≥ 10	5-J-RFS	158 (36)	61 %	159 (36)	51 %	
HR				0,68 (KI n. g.)			
Interaktionstest							0,073

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Subgruppenanalysen zum nichtmetastasierten Mammakarzinom (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie	Subgruppen	Zielgröße	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Intervention (Einfach-ASZT)	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Kontrolle (CTx)	p-Wert
Nodalstatus ff.							
IBCSG 15-95	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 87 Monate</u>						
	LK 4-9	DFS	91 (26)	HR	0,92 (95 %-KI[0,51; 1,68])		
	LK ≥ 10	DFS	253 (74)	HR	0,73 (95 %-KI[0,52; 1,02])		
ICCG	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 68 Monate</u>						
	LK 4-9	RFS	152 (54)	HR	1,33 (95 %-KI[0,76; 2,30])		
	LK ≥ 10	RFS	253 (46))	HR	1,06 (95 %-KI[0,73; 1,52])		
	LK 4-9	OS	152 (54)	HR	1,49 (95 %-KI[0,79; 2,81])		
	LK ≥ 10	OS	253 (46))	HR	1,01 (95 %-KI[0,61; 1,68])		
Menopausaler Status							
GABG 2004	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 73 Monate</u>						
	Prä	OS	82 (55) ^c / 92 (62) ^d	HR	0,79 (99 %-KI[0,41; 1,55])		
	Post	OS	67 (45) ^c / 57 (38) ^d	HR	0,79 (99 %-KI[0,38; 1,65])		
	Interaktionstest						0,99
	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 46 Monate</u>						
Prä	EFS	82 (55) ^c / 92 (62) ^d	HR	0,58 (99 %-KI[0,32; 1,05])			
Post	EFS	67 (45) ^c / 57 (38) ^d	HR	1,05 (99 %-KI[0,50; 2,21])			
Interaktionstest						0,11	

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Subgruppenanalysen zum nichtmetastasierten Mammakarzinom (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie	Subgruppen	Zielgröße	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Intervention (Einfach-ASZT)	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Kontrolle (CTx)	p-Wert
Menopausaler Status ff.							
IBCSG 15-95	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 87 Monate</u>						
	Prä	DFS	232 (67)	HR	0,76 (95 %-KI[0,53; 1,07])		
	Post	DFS	112 (33)	HR	0,79 (95 %-KI[0,47; 1,31])		
Hormonrezeptorstatus							
GABG 2004	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 73 Monate</u>						
	ER+	OS	89 (61) ^c / 90 (60) ^d	HR	0,60 (99 %-KI[0,29; 1,24])		
	ER-	OS	58 (39) ^c / 60 (40) ^d	HR	1,02 (99 %-KI[0,51; 2,04])		
	Interaktionstest						0,17
	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 46 Monate</u>						
	ER+	EFS	89 (61) ^c / 90 (60) ^d	HR	0,66 (99 %-KI[0,34; 1,26])		
ER-	EFS	58 (39) ^c / 60 (40) ^d	HR	0,81 (99 %-KI[0,42; 1,56])			
Interaktionstest						0,55	
IBCSG 15-95	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 87 Monate</u>						
	ER+	DFS	154 (45)	HR	0,58 (95 %-KI[0,36; 0,94])		
	ER-	DFS	187 (54)	HR	0,96 (95 %-KI[0,67; 1,38])		

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Subgruppenanalysen zum nichtmetastasierten Mammakarzinom (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie	Subgruppen	Zielgröße	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Intervention (Einfach-ASZT)	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Kontrolle (CTx)	p-Wert
Her2/neu-Status							
Dutch SG 2003	Mediane Beobachtungsdauer: 87 Monate						
	HER2/neu negativ vs. positiv	RFS	Interaktionstest				0,006
<p>a: Werte aus Abb. abgelesen. b: Stratifiziert nach: Stadium der Erkrankung, Hormonrezeptorstatus, menopausaler Status. c: Einfach-ASZT. d: CTx. DFS /EFS / RFS: Krankheitsfreies / Ereignisfreies / Rezidivfreies Überleben; ER: Östrogenrezeptorstatus; KI: Konfidenzintervall; LK: Lymphknoten; OS: Gesamtüberleben; Pat.: Patientin(nen); TRM: Therapieassoziierte Mortalität. 5-J-EFS / 5-J-OS: Ereignisfreies Überleben / Gesamtüberleben nach 5 Jahren.</p>							

Tabelle 36: Subgruppenanalysen zum nichtmetastasierten Mammakarzinom (Tandem-ASZT)

Studie	Subgruppen	Zielgröße	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Intervention (Tandem-ASZT)	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Kontrolle (DD-CTx)	p-Wert
Alter							
WSG AM-01	Alter < 35 J	Medianes EFS	n. g.	40,7 Monate	n. g.	27,1 Monate	
	Alter ≥ 35 J	Medianes EFS	n. g.	90,7 Monate	n. g.	43,5 Monate	
	Alter < 35 J	3-J-EFS	n. g.	61 % (95 %-KI [44; 85])	n. g.	30 % (95 %-KI [11; 80])	
	Alter ≥ 35 J	3-J-EFS	n. g.	66 % (95 %-KI [59; 73])	n. g.	55 % (95 %-KI [48; 64])	

Tabelle 36: Subgruppenanalysen zum nichtmetastasierten Mammakarzinom (Tandem-ASZT) (Fortsetzung)

Studie	Subgruppen	Zielgröße	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Intervention (Tandem-ASZT)	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Kontrolle (DD-CTx)	p-Wert
Tumorgröße (Primärtumor)							
WSG AM-01	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 49 Monate</u>						
	< 4 cm	Medianes EFS	n. g.	79,0 Monate	n. g.	54,3 Monate	
	≥ 4 cm	Medianes EFS	n. g.	76,1 Monate	n. g.	25,1 Monate	
	< 4 cm	3-J-EFS	n. g.	66 % (95 %-KI [58; 75])	n. g.	59 % (95 %-KI [51; 68])	
≥ 4 cm	3-J-EFS	n. g.	68 % (95 %-KI [57; 82])	n. g.	42 % (95 %-KI [31; 58])		
Histologisches Grading (Primärtumor)							
WSG AM-01	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 49 Monate</u>						
	G1 / G2	Medianes EFS	78 (39)	79,0 Monate	82 (41)	53,4 Monate	
	G3	Medianes EFS	121 (60)	68,7 Monate	118 (58)	28,8 Monate	
	G1 / G2	3-J-EFS	78 (39)	77 % (95 %-KI [68; 87])	82 (41)	70 % (95 %-KI [60; 82])	
G3	3-J-EFS	121 (60)	57 % (95 %-KI [49; 68])	118 (58)	43 % (95 %-KI [35; 54])		

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Subgruppenanalysen zum nichtmetastasierten Mammakarzinom (Tandem-ASZT) (Fortsetzung)

Studie	Subgruppen	Zielgröße	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Intervention (Tandem-ASZT)	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Kontrolle (DD-CTx)	p-Wert
Hormonrezeptorstatus							
WSG AM-01	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 49 Monate</u>						
	HR+	Medianes EFS	66 (131)	76,1 Monate	72 (143)	45,9 Monate	
	HR-	Medianes EFS	33 (66)	68,7 Monate	26 (53)	21,9 Monate	
	HR+	3-J-EFS	66 (131)	67 % (95 %-KI [60; 77])	72 (143)	60 % (95 %-KI [52; 70])	
HR-	3-J-EFS	33 (66)	61 % (95 %-KI [50; 75])	26 (53)	36 % (95 %-KI [25; 53])		
DD-CTx: Dosisdichte Chemotherapie; DFS / EFS: Krankheitsfreies / Ereignisfreies Überleben; HR: Hormonrezeptorstatus; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; Pat.: Patientin(nen). 3, 5-J-DFS / EFS / OS: Krankheitsfreies / Ereignisfreies Überleben / Gesamtüberleben nach 3 bzw. 5 Jahren.							

5.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zum nichtmetastasierten Mammakarzinom

Tabelle 37: Autologe Stammzelltransplantation beim nichtmetastasierten Mammakarzinom – Therapieeffekte und Verzerrungspotenzial

Studie	Gesamt- überleben (VzP)	DSF / ESF / RSF (VzP)	TRM (VzP)	Tox ≥ Grad 3 (VzP)	Sekundäre Neoplasien (VzP)	QoL ^a (VzP)	QoL ^b (VzP)
Einfache autologe Transplantation vs. konventionelle Chemotherapie							
ACCOG I	↔ (n)	↔ (n)	⊃ (n)	↓ (n)	n. g.	↓ (h)	↔ (h)
CALGB 9082	↔ (n)	↔ (n)	⊃ (h)	⊃ (h)	↗ (h)	↓ (h)	↔ (h)
Dutch SG 1998	↔ (h)	↔ (h)	Unklar ^c (h)	Unklar ^d (h)	⊃ (h)	n. g.	n. g.
Dutch SG 2003	↔ (h)	↔ (h)	Unklar ^c (h)	Unklar ^d (h)	↔ (h)	↓ (h)	↔ ^e (h)
GABG 2004	↔ (h)	↔ (h)	Unklar ^b (h)	Unklar ^d (h)	↔ (h)	n. g.	n. g.
IBCSG 15-95	↔ (h)	↔ (h)	↔ (n)	⊃ (n)	⊃ (n)	↓ (h)	↔ ^f (h)
ICCG 2005	↔ (h)	↔ (h)	↔ (h)	↓ (h)	↗ (h)	n. g.	n. g.
IGP 0121	↔ (h)	↔ (h)	⊃ (h)	⊃ (h)	⊃ (h)	n. g.	n. g.
JCOG 9208	↔ (n)	↔ (n)	↔	Unklar ^c	n. g.	n. g.	n. g.
PEGASE 01	↔ (h)	⊃ (h)	Unklar ^c (h)	n. g.	n. g.	↔ (h)	
SWOG 9623	↔ (h)	↔ (h)	⊃ (h)	⊃ (h)	↔ (h)	n. g.	n. g.
Gesamtaussage	↔	↑↑ ^g	(↔) ^h	↓	(↔)	(↔)	(↔)
Autologe Tandem-Transplantation vs. konventionelle Chemotherapie							
MDACC 2000	↔ (n)	↔ (n)	⊃ (h)	⊃ (h)	⊃ (h)	n. g.	n. g.
Gesamtaussage	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	Keine Daten	
Autologe Tandem-Transplantation vs. dosisdichte Chemotherapie							
WSG AM-01	↑ (n)	↑ (n)	↔ (n)	↔ (n)	↔ (n)	Nicht in Nutzen- bewertung	Nicht in Nutzen- bewertung
Gesamtaussage	↑ ⁱ	↑ ⁱ	(↔)	(↔)	(↔)	Keine Daten	

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Autologe Stammzelltransplantation beim nichtmetastasierten Mammakarzinom – Therapieeffekte und Verzerrungspotenzial (Fortsetzung)

<p>a: Kurzfristige Effekte. b: Langfristige Effekte. c: Ergebnisse für Kontrollgruppe n. g. d: Daten nicht nach Therapiearmen getrennt ausgewertet oder unzureichend beschrieben. e: Ausnahme: statistisch signifikante Unterschiede (≥ 2 Jahre) zugunsten der CTx für die Indikatoren körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion und Vitalität (QoL-Analyse für krankheitsfreie Patientinnen). f: Ausnahme: statistisch signifikanter Unterschied (≥ 6 Monate) zugunsten der ASZT für den Indikator „subjective health estimation“ (QoL-Analyse für rezidivfreie Patientinnen). g: Beleg für einen Nutzen zum 5-Jahres-Zeitpunkt aufgrund statistisch signifikanter Ergebnisse in Meta-Analyse. h: Meta-Analyse nicht interpretierbar aufgrund zu hoher Heterogenität. i: Hinweis auf einen Nutzen zum 5-Jahres-Zeitpunkt. (n) / (h): niedriges / hohes endpunktbezogenes Verzerrungspotenzial. \leftrightarrow: Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle. \uparrow(\downarrow): Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle). \nearrow (\searrow): Numerischer Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle) ohne Angabe der Signifikanz. (\Leftrightarrow): Kein Hinweis auf einen Unterschied (auf Basis weniger Daten). $\uparrow\uparrow$ ($\downarrow\downarrow$): Beleg für einen Nutzen (Schaden) bezüglich der Intervention. \uparrow (\downarrow): Hinweis auf einen Nutzen (Schaden) bezüglich der Intervention. DSF/ESF/RFS: Krankheits-/Ereignis-/Rezidivfreies Überleben; QoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; Tox: Toxizität; TRM: Therapieassoziierte Mortalität; VzP: Verzerrungspotenzial.</p>
--

- In die Nutzenbewertung zum nichtmetastasierten Mammakarzinom, d. h. es lagen keine Fernmetastasen vor, wurden 11 randomisierte Studien zur einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation (Einfach-ASZT) und 2 Studien zur autologen Tandem-Transplantation (Tandem-ASZT) aufgenommen. Alle Studien waren als Überlegenheitsstudien gegenüber einer konventionellen bzw. dosisdichten Chemotherapie angelegt. Bis auf 2 Studien wurden alle Studien multizentrisch durchgeführt.
- In den Studien zur Einfach-ASZT wurden 2393 Patientinnen in der Prüfintervention und 2377 Patientinnen im Kontrollarm, in den Studien zu Tandem-ASZT 240 Patientinnen in der Prüfintervention und 241 Patientinnen im Kontrollarm untersucht.
- In die Studien eingeschlossen wurden Patientinnen mit operablem Mammakarzinom und mindestens 4 befallenen axillären Lymphknoten. Die Interventions- und Kontrollgruppen waren bzgl. der Patientencharakteristika weitestgehend balanciert.
- Alle Patientinnen in den Interventionsgruppen erhielten eine Hochdosis-Chemotherapie, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. In der Kontrolle wurden die Patientinnen entweder mit einer konventionell dosierten Chemotherapie oder in je einer Studie zur Einfach- bzw. zur Tandem-ASZT mit einer dosisdichten Chemotherapie behandelt.

- Wesentliche Aspekte für die Beurteilung der Studien- und Publikationsqualität waren folgende Aspekte: adäquate Zuteilungsverdeckung, Nachvollziehbarkeit des Patientenflusses, ergebnisunabhängige Berichterstattung, Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial in 8 der 13 eingeschlossenen Studien (7 zur Einfach-ASZT, 1 zur Tandem-ASZT).
- Ergebnisse zur Zielgröße Gesamtüberleben wurden in allen eingeschlossenen Studien dargestellt. Ein hohes endpunktbezogenes Verzerrungspotenzial ergab sich in 8 Studien. In allen Studien zum Vergleich der Einfach-ASZT mit der konventionellen oder dosisdichten Chemotherapie war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiarmen zu verzeichnen. Dieses Ergebnis wurde durch eine Meta-Analyse zum 5-Jahres-Zeitpunkt, in der 9 von 11 Studien berücksichtigt werden konnten, bestätigt. Der gepoolte gemeinsame Effekt, gemessen anhand der Differenz der Raten, betrug -0,01 (95 %-KI [-0,04; 0,03], $p = 0,714$) und ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ebenfalls zeigte sich in der einzigen Studie (MDACC 2000), in der die Tandem-ASZT mit der konventionellen Chemotherapie verglichen wurde, kein statistisch signifikanter Unterschied. In der WSG AM-01-Studie zum Vergleich der Tandem-ASZT mit der dosisdichten Chemotherapie zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Tandem-ASZT, wobei größere Unterschiede in den Überlebensraten (14 Prozentpunkte) ab einem Zeitpunkt von 5 Jahren auftraten. Da es sich um eine Studie mit niedrigem endpunktbezogenem Verzerrungspotenzial handelt, kann man für diese Transplantationsform von einem Hinweis auf einen Nutzen für die autologe Tandem-Transplantation gegenüber einer dosisdichten Chemotherapie für den 5-Jahres-Zeitpunkt ausgehen. Da nicht auszuschließen ist, dass dieser Effekt durch die eingesetzte Zytostatika-Zusammensetzung bedingt ist, ist der Hinweis auf einen Nutzen jedoch auf das verwendete Therapieregime der WSG-AM 01-Studie beschränkt.
- Ergebnisse zur Zielgröße krankheitsfreies Überleben oder einem vergleichbaren Endpunkt wurden ebenfalls in allen eingeschlossenen Studien dargestellt. Das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial wurde in 8 der 13 Studien als hoch eingestuft. Eine Meta-Analyse zum 5-Jahres-Zeitpunkt unter Einbeziehung von 9 von 11 Studien ergab zum 5-Jahres-Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Einfach-ASZT, sodass sich hiermit ein Beleg für einen Nutzen der Einfach-ASZT für diesen Zeitpunkt ergibt. In der Studie, in der die Tandem-ASZT mit einer konventionellen Chemotherapie verglichen wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Wie beim Gesamtüberleben zeigte sich allerdings in der WSG AM-01-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für die autologe Tandem-Transplantation. Zum 5-Jahres-Zeitpunkt betrug dieser 18 Prozentpunkte, sodass man aufgrund des niedrigen endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials auch für diese Zielgröße einen Hinweis auf einen Nutzen der autologen Tandem-Transplantation gegenüber einer dosisdichten Chemotherapie zum 5-

Jahres-Zeitpunkt ableiten kann. Da die unterschiedlichen Ergebnisse in den beiden Studien zur Tandem-Transplantation möglicherweise durch die Zytostatika-Zusammensetzung bedingt sind, ist auch dieser Hinweis auf einen Nutzen auf das verwendete Therapieregime der WSG-AM 01-Studie beschränkt.

- Schwerwiegende Komplikationen wurden in 3 Kategorien unterteilt und bewertet: therapieassoziierte Mortalität, weitere schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche therapiebedingte Komplikationen der Toxizitätsgrade 3 bis 5^{ix} sowie sekundäre Neoplasien. Das Verzerrungspotenzial wurde für alle 3 Kategorien gemeinsam bewertet und ergab die Einstufung hoch in 10 der 13 Studien.
 - Die therapiebedingte Mortalität lag in 12 von 13 Studien zwischen 0 und 4 % im Transplantationsarm, wobei sich keine auffälligen Unterschiede zwischen der einfach und zweifach durchgeführten Transplantation ergaben. Lediglich in der CALGB 9082-Studie war sie auf 9 % erhöht. Aufgrund fehlender oder unzureichender Informationen konnten nur 4 Studien zur Einfach-ASZT in eine Meta-Analyse einbezogen werden. Dabei zeigte sich eine hohe Heterogenität der Ergebnisse ($p = 0,113$). Insgesamt bleibt insbesondere aufgrund der vielen fehlenden Angaben in den übrigen 6 Studien die Datenlage unklar, sodass kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der therapieassoziierten Mortalität abgeleitet werden kann. Auf eine Meta-Analyse zur autologen Tandem-Transplantation wurde aufgrund der Nichtvergleichbarkeit der Therapieregime in der Kontrolle verzichtet.
 - In 6 Studien zur Einfach-ASZT vs. konventionell dosierte Chemotherapie, die für den Vergleich der Toxizitäten in den Therapiearmen ausgewertet werden konnten, war der Anteil der Toxizitäten in der Transplantationsgruppe deutlich erhöht. In 2 Studien (ACCOG I, ICGG 2005) ergab sich ein statistisch signifikant erhöhtes Schadenpotenzial der einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie. Eine ähnliche Tendenz zeigte sich in den anderen 4 ausgewerteten Studien zur Einfach-ASZT im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie. Meta-Analysen für diese Zielgröße(n) wurden aufgrund der heterogenen Berichterstattung der einzelnen Toxizitäten und teilweise fehlender Angaben in der Kontrollgruppe nicht durchgeführt. Auf Basis der Daten der zuvor dargestellten Ergebnisse der einzelnen Studien ergibt sich insgesamt ein Hinweis für ein Schadenspotenzial der Einfach-ASZT im Vergleich zu einer konventionell dosierten Chemotherapie für diese Zielgröße. Aufgrund der ebenfalls erhöhten hämatologischen Toxizität in der Hochdosisphase der SWOG 9623-Studie ist dieser Hinweis auf einen Schaden auch auf den Vergleich der einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation gegenüber einer dosisdichten Chemotherapie zu übertragen. In den Studien zur autologen Tandem-Transplantation wurden die

^{ix} gemäß Schweregrad 3-5 der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Toxizitäten entweder separat nach der Induktions- und Hochdosisphase des Transplantationsarms berichtet (MDACC 2000) oder getrennt nach den Transplantationszyklen (WSG AM-01). Die in der MDACC 2000-Studie zum Vergleich der Tandem-Transplantation versus konventionelle Chemotherapie im Hochdosiszyklus aufgeführten Grad-3/4-Toxizitäten (kardiale, pulmonale, renale) lagen unter 6 % (jeweils 1 bis 2 Patientinnen), sodass kein Schaden durch die Hochdosistherapie abgeleitet werden kann. In der WSG AM-01-Studie waren 2 der 3 berichteten nichthämatologischen Toxizitäten in den Behandlungsgruppen ebenfalls weitgehend vergleichbar. Auf Basis der berichteten Toxizitäten kann weder ein Nutzen noch ein Schaden für einen der Behandlungsarme in den Studien zur autologen Tandem-Transplantation abgeleitet werden.

- In 10 Studien wurde das Auftreten von sekundären Neoplasien berichtet. Zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen waren keine relevanten Unterschiede zu verzeichnen. Ebenfalls ergaben die durchgeführten Meta-Analysen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, woraus sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil der autologen Stammzelltransplantation gegenüber einer Chemotherapie ableiten lässt. Ebenfalls ergibt sich kein Hinweis auf einen Schaden oder Nutzen für den Vergleich der Tandem-Transplantation gegenüber der einfach durchgeführten autologen Transplantation.
- Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten 5 Studien zur Einfach-ASZT in die Nutzenbewertung aufgenommen werden. Das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial wurde in allen Studien als hoch bewertet. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse war aufgrund der unterschiedlich eingesetzten Erhebungsinstrumente und der unterschiedlichen Darstellung der Ergebnisse nicht möglich. Zusammengefasst lässt sich aus den Ergebnissen ableiten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität für einzelne Funktionen bzw. Symptome deutlich stärker – zum Teil statistisch signifikant – in der Gruppe der transplantierten Patientinnen nach der Therapie eingeschränkt ist. Gemeinsam ist allen Ergebnissen, dass sich diese Unterschiede mit zunehmendem Abstand zur Therapie relativieren, sodass sich aus diesen Ergebnissen langfristig betrachtet kein Nachteil für die Einfach-ASZT ableiten lässt. Eine Ausnahme bilden einige wenige Indikatoren in Analysen, in die nur krankheits- bzw. rezidivfreie Patientinnen in die Auswertung einbezogen wurden. Ein Hinweis auf einen Schaden – für den Zeitraum bis zu 6 Monaten nach der Randomisierung oder Therapie – kann aus den vorliegenden Daten jedoch nicht unmittelbar abgeleitet werden. Grund dafür ist, dass sich die Daten nur auf wenige Studien beziehen, in denen zudem unterschiedliche Erhebungsinstrumente eingesetzt wurden. Darüber hinaus sind die Erhebungszeitpunkte und auch die Patientenkollektive nur bedingt vergleichbar. Der Nutzen oder Schaden für die Tandem-ASZT ist aufgrund fehlender Daten nicht beurteilbar.

- Subgruppenanalysen konnten aus 5 Studien zur Einfach-ASZT und 1 Studie zur Tandem-ASZT in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Zusammengefasst lassen sich auf Basis der durchgeführten Interaktionstests für die einfach durchgeführte autologe Transplantation Vorteile für Patientinnen jüngeren Alters ableiten, wobei unklar bleibt, ob die Altersgrenze bei 40 oder 50 Jahren zu ziehen ist. Auf Basis jeweils einer Studie zeichnete sich darüber hinaus ein Vorteil für prämenopausale Patientinnen, für Patientinnen mit einer höheren Grading-Gruppe, mit höherem Nodalstatus oder positivem Östrogenrezeptorstatus negativem HER2/neu-Status ab. Da in den anderen Studien, die diese Subgruppenmerkmale untersucht haben, kein Interaktionstest durchgeführt wurde, bleibt die Relevanz dieser Ergebnisse unklar. Für die autologe Tandem-Transplantation wurden lediglich Subgruppenanalysen in 1 Studie durchgeführt, wobei Angaben zur Interaktion von Subgruppenmerkmal und Therapie fehlten. Auf Basis dieser Ergebnisse lässt sich ein Nutzen der autologen Transplantation für einzelne Subgruppen nicht ableiten.
- Zusammengefasst ergibt sich für das krankheitsfreie Überleben oder einen vergleichbaren Endpunkt ein Beleg für einen Nutzen der einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation gegenüber einer konventionell dosierten Chemotherapie zum 5-Jahres-Zeitpunkt beim nichtmetastasierten Mammakarzinom. Dem gegenüber steht ein Hinweis auf einen potenziellen Schaden der Einfach-ASZT gegenüber einer konventionellen oder dosisdichten Chemotherapie, bedingt durch das Auftreten schwerwiegender, lebensbedrohlicher Komplikationen. Ebenfalls zum 5-Jahres-Zeitpunkt zeigt sich ein Hinweis auf einen Nutzen der Tandem-Transplantation für die Zielgrößen Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben beim Vergleich mit der dosisdichten Chemotherapie, wobei dieser Effekt auf das eingesetzte Therapieprotokoll der WSG AM-01-Studie beschränkt ist.

5.3 Ergebnisse zum metastasierten Mammakarzinom

Im Folgenden werden die Ergebnisse der autologen Stammzelltransplantation beim metastasierten Mammakarzinom dargestellt. Unter Metastasierung ist ein Vorliegen von Fernmetastasen gemäß der TNM-Klassifikation [12] zu verstehen.

5.3.1 Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

5.3.1.1 Studiendesign

Zur Fragestellung „Autologe Stammzelltransplantation beim metastasierten Mammakarzinom“ wurden 8 Studien identifiziert, von denen 6 in die Nutzenbewertung aufgenommen wurden, darunter 2 zur autologen Tandem-Transplantation.

Die Studien wurden zwischen 1990 und 2002 durchgeführt. Die PBT-1- und die PEGASE 04-Studie wurden bereits zwischen 1990 und 1992 begonnen, während in den anderen Studien die Patientinnen ab 1995 bis maximal 2002 rekrutiert wurden. Alle Studien waren multizentrisch angelegt, 2 (NCIC MA.16 und PBT-1) wurden außerhalb Europas in Kanada bzw. den USA durchgeführt.

In den 4 Studien zur einfach durchgeführten Transplantation wurden 342 Patientinnen in der Prüfintervention und 321 im Kontrollarm untersucht. In der kleinsten Studie (PEGASE 04) wurden 61 Patientinnen, in der größten Studie (NCIC MA.16) 224 Patientinnen randomisiert. Zu beachten ist in der PEGASE 03-Studie, dass die Patientinnen im Kontrollarm nach der Randomisierung, die nach einer vorausgehenden Induktionschemotherapie erfolgte, keine weitere Chemotherapie erhielten und lediglich weiter beobachtet wurden.

Auch die beiden Studien zur Tandem-Transplantation unterschieden sich in ihrer Kontrollintervention. In der Studie von Kröger 2006 wurde die einfach durchgeführte autologe Transplantation als Kontrolle verwandt, in der Studie von Schmid 2005 die Chemotherapie ohne Stammzellsupport. In den Prüfinterventionsgruppen wurden insgesamt 142 Patientinnen randomisiert, in den Kontrollgruppen 138, wobei in der Kröger 2006-Studie ca. doppelt so viel Patientinnen wie in Schmid 2005 eingeschlossen wurden.

In der PBT-1-Studie wurde eine größere Anzahl von 8 % der Patientinnen nach der Randomisierung aus der Studie ausgeschlossen, da bei weiteren klinischen Untersuchungen festgestellt wurde, dass sie nicht den Einschlusskriterien entsprachen. Diese Patientinnen wurden auch nicht in der weiteren Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt.

Die mediane Beobachtungszeit variierte zwischen 48 und maximal 92 Monaten (Transplantationsarm der PEGASE 04-Studie). Es ließen sich grundsätzlich 3 Beobachtungszeiträume differenzieren: 48 bis 52 Monate (NCIC MA.16, PEGASE 03, Schmid 2005), 63 bis 68 Monate (PBT-1, Kröger 2005) und ca. 90 Monate (PEGASE 04). In Kröger 2006

wurde darauf hingewiesen, dass sich die mediane Beobachtungszeit auf die überlebenden Patientinnen bezog.

In allen Studien war entweder das Gesamt- oder das krankheitsfreie Überleben bzw. ein vergleichbarer Endpunkt die primär relevante Zielgröße. Unerwünschte Ereignisse in Form von Toxizitäten wurden ebenfalls in jeder Studie berichtet, teilweise waren diese als sekundäre Endpunkte definiert. Nur in 2 Studien (PBT-1, NCIC MA.16) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Zielgröße erfasst.

5.3.1.2 Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Mammakarzinompatientinnen mit Fernmetastasen, die in einigen Studien histologisch bestätigt werden mussten. Mit Ausnahme der PEGASE 03-Studie waren ZNS-Metastasen ein Ausschlusskriterium. Der Allgemeinzustand durfte nach dem ECOG^x- oder WHO^{xi}-Status maximal 2 betragen. Soweit angegeben, lag die obere Altersgrenze bei 60 Jahren. Die untere Altersgrenze variierte zwischen 16 und 18 Jahren oder war nicht definiert. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien jeder einzelnen Studie, die sich beispielsweise auf die Vorbehandlungen oder weitere Erkrankungen beziehen, sind Tabelle 40 zu entnehmen.

Das Alter der Patientinnen lag im Median zwischen 44 und 52 Jahren, d. h. es handelte sich bezogen auf die Indikation Mammakarzinom wiederum um ein relativ junges Patientenkollektiv. Die Verteilung der Patientinnen bezüglich des Alters war innerhalb der Studien als auch im Vergleich der Studien untereinander ausgeglichen.

Der Allgemeinzustand war in der Regel ein Bestandteil der Einschlusskriterien. Allein in der Studie von Schmid 2005 fehlten dazu Angaben. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit einem Allgemeinzustand bis zum sog. ECOG- oder WHO-Status 2, welcher aber nur in der NCIC MA.16- und in der PEGASE 03-Studie zugelassen war. Aus den Detailangaben der NCIC MA.16-Studie war jedoch zu entnehmen, dass nur max. 3 % der Patientinnen zu dieser Gruppe gehörten. Somit kann man mit Ausnahme der PEGASE 03- und der Schmid 2005-Studie, bei denen (Detail-)Angaben fehlten, davon ausgehen, dass die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen bzgl. ihres Allgemeinzustandes vergleichbar waren.

In allen Studien gab es Angaben über die Metastasenorte und den Anteil der Patientinnen in den Behandlungsgruppen. Einheitlich wurde die Metastasierung in Knochen, Lunge und Leber berichtet. Lediglich in der Studie von Kröger 2006 wurde übergreifend nur die viszerale Metastasierung dargestellt. Der Anteil der Patientinnen mit Metastasierung der entsprechenden Organe schwankte stark in den Studien. Beispielsweise variierte der Anteil der Patientinnen mit einer Metastasierung der Lunge zwischen 13 % (NCIC MA.16) und 50 % (Schmid 2005). Auch ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen zum Teil

^x Eastern Cooperative Oncology Group

^{xi} World Health Organization

Unterschiede von über 10 % Prozentpunkten (PEGASE 04 und Schmid 2005). Zusammengefasst zeigten die Studien ein heterogenes Bild bzgl. der Metastasierung von Knochen, Lunge und Leber, was teilweise auch auf die Behandlungsgruppen innerhalb der Studien zutraf.

Der menopausale Status wurde nur in 3 Studien differenziert erfasst. Er variierte zwischen einem Anteil von 36 und 69 % prämenopausaler Frauen. Abgesehen von der Studie von Kröger 2006 variierte der Anteil auch zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in den Studien PEGASE 04 und Schmid 2005 um ca. 10 Prozentpunkte.

In allen Studien fanden sich zwar Angaben zum Hormonrezeptorstatus, die Darstellung war jedoch sehr unterschiedlich. Entweder wurde nur der Hormonrezeptorstatus allgemein erfasst (NCIC MA. 16, Schmid 2005) oder nur der Östrogenrezeptorstatus (PBT-1) oder es erfolgte eine differenzierte Darstellung nach Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus. Ein Vergleich der Patientenpopulationen zwischen den Studien ist damit praktisch ausgeschlossen. Auch waren einige Studien bezüglich der Verteilung auf die Behandlungsgruppen nicht balanciert. In den Studien PEGASE 03, PEGASE 04 und Kröger 2006 betragen die Unterschiede pro erfasstem Status größtenteils mehr als 10 Prozentpunkte. Weitere Angaben zu prognostisch relevanten molekularen Markern fehlten in den Studien. Lediglich in der Kröger 2006-Studie wurde der Anteil Patientinnen mit HER2/neu-Status berichtet.

Die Verteilung auf die Behandlungsgruppen, d. h. die Randomisierung, erfolgte mit Ausnahme von Schmid 2005 in allen anderen Studien nach einer Induktionstherapie, mit dem Ziel die Patientinnen mindestens in die partielle Remission zu überführen. In diesen Studien war die partielle oder komplette Remission auch Voraussetzung für die Randomisierung. Diese Studien zeichneten sich durch einen hohen Anteil an Patientinnen in partieller Remission aus (71 bis 88 %). Die Verteilung auf die Studienarme war in der Regel balanciert. Nur in der PBT-1-Studie war der Anteil an Patientinnen in kompletter Remission um 10 % zugunsten der Interventionsgruppe verschoben.

5.3.1.3 Wesentliche Therapiekomponenten

Soweit in einer vorausgegangenen Chemotherapie noch nicht eine bestimmte kumulative Dosis an Anthrazyklinen erreicht wurde, wurde in den meisten Studien eine Anthrazyklinbasierte Induktionstherapie durchgeführt oder zumindest empfohlen. Lediglich bei Schmid 2005 erfolgte eine Up-front autologe Stammzelltransplantation bzw. eine konventionell dosierte Chemotherapie in der Kontrolle. In 2 Studien (NCIC MA.16) erhielt ein Teil der Patientinnen auch eine Taxan-basierte Induktionstherapie.

In den Studien zur einfach durchgeführten autologen Transplantation erhielten die Patientinnen in der Kontrollgruppe nach denselben o. g. Kriterien eine konventionell dosierte Chemotherapie, die in der Zusammensetzung der eingesetzten Zytostatika der der Induktionstherapie entsprach. Lediglich in der PEGASE 03-Studie wurden die Patientinnen in

der Kontrollgruppe nur weiter beobachtet. Die Anzahl der Zyklen und damit die kumulative Gesamtdosis waren in den Studien sehr unterschiedlich. In der PBT-1- und in der PEGASE 04-Studie war das Erreichen einer mindestens partiellen Remission das Kriterium für die Anzahl der eingesetzten Zyklen.

In der Interventionsgruppe wurde durchgängig ein hoch dosiertes Cyclophosphamid-Regime eingesetzt, das mit Ausnahme in 3 Studien mit Carboplatin kombiniert wurde (NCIC MA.16, PBT-1, Kröger 2006). In allen Studien wurde die autologe Transplantation mit peripheren Stammzellen – in der PBT-1-Studie auch mit Stammzellen, die aus dem Knochenmark gewonnen wurden – durchgeführt. Supportiv wurde G-CSF^{xii} eingesetzt, in 3 Studien (NCIC MA.16, PEGASE 04, Kröger 2006) wurde eine Antibiotikaprophylaxe beschrieben.

Die Beschreibung der Nachbehandlung war unterschiedlich ausführlich. In 3 Studien (NCIC MA.16, PEGASE 04, Schmid 2005) erfolgte bei Hormonreceptor-positiven Patientinnen eine Hormontherapie, in 2 Studien (NCIC MA.16, PEGASE 04) wurde bei einigen Patientengruppen eine Strahlentherapie eingesetzt.

Zusammengefasst unterscheiden sich die Studien hinsichtlich zahlreicher Therapiekomponenten, was die vergleichende Evaluation der Studien erschwert.

^{xii} Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

Tabelle 38: Bewertete Studien zum metastasierten Mammakarzinom – Übersicht

Studie	Studiendesign	Zahl der Zentren	Hypothese	Rekrutierungszeitraum	Mediane Beobachtungsdauer Monate	Zahl der randomisierten / ausgewerteten Patientinnen	Land der Durchführung	Relevante Zielkriterien
Einfache autologe Transplantation								
NCIC MA.16 ASZT vs. CTx	RCT, R nach Induktions- therapie	n. g. (multi- zentrisch)	Überlegenheit	04/1997– 12/2000	48	ASZT: 112 / 112 CTx: 112 / 111	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Progressionsfreies Überleben ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität
PBT-1 ASZT vs. CTx	RCT mit zentraler ^a R, R nach Induktions- therapie	n. g. (multi- zentrisch)	Überlegenheit	12/1990– 12/1997	68 ^b	ASZT: 110 / 101 CTx: 89 / 83	USA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Progressionsfreies Überleben ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität
PEGASE 03 ASZT vs. CTx ^c	RCT, R nach Induktions- therapie	23	Überlegenheit	01/1995– 06/2001	48	ASZT: 88 / 88 Beob: 91 / 91	Frankreich, Italien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Krankheitsfreies Überleben
PEGASE 04 ASZT vs. CTx	RCT mit zentraler ^a R, R nach Induktions- therapie	7	Überlegenheit	09/1992– 12/1996	ASZT: 92 CTx: 87	ASZT: 32 / 32 Beob: 29 / 29	Frankreich	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Zeit bis zur Progression

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Bewertete Studien zum metastasierten Mammakarzinom – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Zahl der Zentren	Hypothese	Rekrutierungszeitraum	Mediane Beobachtungsdauer Monate	Zahl der randomisierten / ausgewerteten Patientinnen	Land der Durchführung	Relevante Zielkriterien
Autologe Tandem-Transplantation								
Kröger 2006 Tandem- vs. Einfach- ASZT	RCT, R nach Induktions- therapie	32 ^d	Überlegenheit	02/1997– 06/2001	63 ^e	Tandem-ASZT: 94 / 94 Einfach-ASZT: 93 / 93	Deutschland	- Gesamtüberleben - Progressionsfreies Überleben
Schmid 2005 Tandem- ASZT vs. CTx	RCT mit zentraler R	19	Überlegenheit	04/1998– 02/2002	52	Tandem-ASZT: 48 / 48 CTx: 45 / 45	Deutschland Österreich	- Gesamtüberleben - Zeit bis zur Progression
<p>a: Zusatzinformationen der Autoren. b: Update 2002 [144]. c: Induktionschemotherapie + Beobachtung. d: Nur 15 klinische Zentren aufgeführt. e: Bezogen auf überlebende Patientinnen. ASZT: autologe Transplantation; Beob: Beobachtung; CTx: Chemotherapie; R: Randomisierung.</p>								

Tabelle 39: Charakterisierung der Studienpopulation (metastasiertes Mammakarzinom)

Studie Gruppe	Ausgewertete Pat.		Therapie- abbrecher	Alter Median (Range)	Allgemein- zustand ^a	Fernmetastasen (Knochen / Lunge / Leber)	Meno- pausaler Status	Hormon- rezeptorstatus ^b	Remissionsstatus bei Randomi- sierung ^c
	N	%	%	Jahre	%	%	%	%	%
Einfache autologe Transplantation									
NCIC MA.16									
Intervention ASZT	112	19		46 (25–67)	ECOG 0/1/2: 62/35/2	59/13/27	Keine Angaben	HR neg. 34	CR/NED 12
Kontrolle CTx	111	3		48 (25–64)	ECOG 0/1/2: 59/38/3	57/21/28		HR pos. 59	PR/PRNM 88
PBT-1									
Intervention ASZT	101	6		46 (30–60)	ECOG 0–1 ^d (nicht spezifiziert)	9/37 ^e /26	Prä/Post (nicht spezifiziert)	ER neg. 46	CR 29
Kontrolle CTx	83	17		47 (32–61)		10/31 ^e /31		ER pos. 50	PR 71
PEGASE 03									
Intervention ASZT	88	10		46 (n. g.)	ECOG 0–2 ^d (nicht spezifiziert)	51/30/57	Keine Angaben	ER/PgR pos. 66/60	CR 7
Kontrolle CTx	91	3		47 (n. g.)		49/34/50		ER/PgR pos. 53/42	PR 93
PEGASE 04									
Intervention ASZT	32	16		44 (29–59)	0–1 ^d (nicht spezifiziert)	38/47/28	Prä 59	ER/PgR neg. 34/22	PR 78
Kontrolle CTx	29	0		44 (31–60)		55/21/38	Post 41	ER/PgR pos. 25/34	SD 3
							Prä 69	ER/PgR neg. 48/45	CR 24
							Post 31	ER/PgR pos. 28/31	PR 76

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Charakterisierung der Studienpopulation (metastasiertes Mammakarzinom) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	Ausgewertete Pat.	Therapie- abbrecher	Alter Median (Range)	Allgemein- zustand ^a	Fernmetastasen (Knochen / Lunge / Leber)	Meno- pausaler Status	Hormon- rezeptorstatus ^b	Remissionsstatus bei Randomi- sierung ^c
	N	%	Jahre	%	%	%	%	%
Autologe Tandem-Transplantation								
Kröger 2006					Viszerale			
Intervention	93	9/36 ^f	46 (28–61)	ECOG 0–1 ^d (nicht spezifiziert)	Metastasen:	Prä 55	ER/PgR pos. 43/40	CR 18
Tandem-ASZT					61		ER/PgR neg. 57/60	PR 82
Kontrolle	94	9	45 (28–62)		62	Prä 55	ER/PgR pos. 49/50	CR 12
(Einfach-)ASZT							ER/PgR neg. 51/50	PR 88
Schmid 2005								
Intervention	48	15/19 ^f	49 (30–60)	Keine Angaben	46/50/58	Prä 46	HR neg. 25	Keine Angaben
Tandem-ASZT						Post 54	HR pos. 71	
Kontrolle CTx	45	18/56 ^g	52 (27–60)		51/33/62	Prä 36	HR neg. 29	
						Post 64	HR pos. 71	
<p>a: Allgemeinzustand: ECOG Eastern Cooperative Oncology Group. b: Hormonrezeptorstatus: HR Hormonrezeptor (nicht spezifiziert), ER Östrogenrezeptor, PR Progesteronrezeptor. c: Remissionsstatus: CR komplette Remission, NED „no evidence of disease“, PR partielle Remission, PRNM partielle Remission ohne nachweisbare Erkrankung im Knochen, SD „stable disease“. d: Einschlusskriterium e: Lunge + Pleura f: bis 1./2. ASZT-Zyklus g: bis 6. Zyklus/Zusatzzyklus ASZT: (Einfach durchgeführte) autologe Transplantation; CTx: Chemotherapie; Pat.: Patientinnen. Anmerkung: In der Spalte zum Hormonrezeptorstatus addieren sich die Prozentangaben teilweise nicht zu 100 %, da entweder der Status nicht erhoben wurde oder unbekannt blieb.</p>								

Tabelle 40: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien (metastasiertes Mammakarzinom)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Zusätzliche Voraussetzung für Randomisierung
Einfache autologe Transplantation			
NCIC MA.16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammakarzinom mit Fernmetastasen oder regionären Lymphknotenmetastasen nach Mastektomie ▪ Alter: ≥16 Jahre ▪ Allgemeinzustand: ECOG-Status ≤ 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ZNS-Metastasen ▪ Vorausgegangene adjuvante CTx für metastasiertes Mammakarzinom ▪ Progress innerhalb von 3 Monaten nach adjuvanter Chemotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CR, PR, PRNM, NED
PBT-1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammakarzinom mit Fernmetastasen oder rezidivierenden regionären Lymphknotenmetastasen ▪ Alter: 18–60 Jahre (prä-/postmenopausal) ▪ Allgemeinzustand: ECOG-Status ≤ 1 ▪ Normale Nieren-, Herz- und Lungenfunktion ▪ Adäquate Leberwerte ▪ ER+ Pat.: mindestens 1 Hormontherapie, ausgenommen bei lebensbedrohlichen Viszeralerkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ZNS-Metastasen ▪ Vorausgegangene adjuvante CTx für metastasiertes Mammakarzinom ▪ Adjuvante Chemotherapie nach Resektion des Primärtumors vor weniger als 6 Monaten ▪ Unkontrollierte Infektion ▪ (Psycho-)somatische Erkrankung, die eine nachfolgende HDT ausschließen würde 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CR oder PR nach ≤ 6 Zyklen Induktionstherapie, einhergehend mit einer Verbesserung des ECOG-Status und/oder einer Reduktion der Schmerztherapie

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien (metastasiertes Mammakarzinom) (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Zusätzliche Voraussetzung für Randomisierung
PEGASE 03	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammakarzinom mit histologisch nachgewiesenen Fernmetastasen und/oder lokalem, regionärem Rezidiv nach kurativer Behandlung ▪ Mindestens 1 messbare Läsion ▪ Progression nach max. 1 Monat nach Studieneinschluss ▪ Alter: < 60 Jahre ▪ Allgemeinzustand: WHO-Status ≤ 2 ▪ Lebenserwartung ≥ 3 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Knochen, Pleura oder Lunge als einzige Metastaseorte ▪ Klinisch nachweisbare meningeale oder zerebrale Metastasen ▪ Vorausgegangene palliative CTx ▪ Vorausgegangene CTx mit Anthrazyklinen mit einer kumulativen Dosis an Epirubicin (> 450 mg/m²) oder Doxorubicin (> 300 mg/m²) oder Mitoxantron (> 60 mg/m²) ▪ Strahlentherapie innerhalb von 6 Wochen vor Studieneinschluss ▪ Herzerkrankung ▪ Inadäquate Knochenmarkfunktion ▪ Serum Bilirubin > 35 mmol/l und/oder Serum Kreatinin > 130 mmol/l ▪ Infektion ▪ Schwangerschaft ▪ Gleichzeitige maligne Erkrankung mit Ausnahme von In-situ-Karzinomen ▪ Psychiatrische Erkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CR oder PR (> 50 %) nach 4 Zyklen Induktionstherapie

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien (metastasiertes Mammakarzinom) (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Zusätzliche Voraussetzung für Randomisierung
PEGASE 04	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemosensibles Mammakarzinom mit histologisch nachgewiesenen Fernmetastasen ▪ Pat. mit Fernmetastasen bei Diagnose oder im 1. metastatischen Rezidiv ▪ Pat. mit Knochenmetastasen, wenn alle anderen Fernmetastasen chemosensitiv sind ▪ CTx-sensitive Pat. ▪ Alter: ≤ 60 Jahre ▪ Allgemeinzustand: Status < 2 ▪ Normale Nieren-, Herz- und Leberfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ZNS-Metastasen, die behandlungsbedürftig, lebensbedrohlich oder nicht chemosensitiv sind ▪ Vorausgegangene CTx mit Anthrazyklinen mit einer kumulativen Dosis an Doxorubicin ≥ 450 mg/m², Epirubicin ≥ 800 mg/m² und Mitoxantron ≥ 100 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CR oder PR nach ≤ 9 Zyklen Induktionstherapie
Autologe Tandem-Transplantation			
Kröger 2006	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammakarzinom mit Fernmetastasen (Stadium IV) ▪ Alter: 18–60 Jahre ▪ Allgemeinzustand: ECOG-Status < 2 ▪ Prä-/postmenopausal ▪ Bei ER+ oder PgR+ Pat.: Versagen mindestens 1 Hormontherapie ▪ Normale Lungenfunktion ▪ Adäquate Blut- und Leberwerte 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ZNS-Metastasen ▪ Isolierte Metastasen, die allein lokal therapiert werden können ▪ „Second line“-CTx 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CR oder PR nach ≤ 6 Zyklen Induktionstherapie

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien (metastasiertes Mammakarzinom) (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Zusätzliche Voraussetzung für Randomisierung
Schmid 2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metastasiertes Mammakarzinom mit mindestens 1 zweidimensional messbaren Läsion ▪ Alter: 18–60 Jahre ▪ Normale Nieren- und Herzfunktion ▪ Adäquate Blut- und Leberwerte ▪ Minimale Lebenserwartung von 12 Wochen ▪ Adäquate Kontrazeption bei prämenopausalen Frauen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ZNS-Metastasen ▪ Knochenmetastasen als einzige Fernmetastasen ▪ Vorausgegangene CTx für metastasiertes Mammakarzinom ▪ Vorausgegangene adjuvante HDT ▪ Vorausgegangene andere adjuvante CTx ≤ 6 Monate vor Studienbeginn ▪ Vorausgegangene andere maligne Erkrankung ▪ Klinisch relevante Lungenerkrankung ▪ Myokardialer Infarkt ≤ 6 Monate vor Studienbeginn ▪ Herzrhythmusstörungen > Grad 2 ▪ Kongestive Herzinsuffizienz ▪ Aktive Infektion ▪ Schwangerschaft ▪ Stillende Frauen ▪ Andere medizinische oder psychiatrische Gründe, die die Patientinnen in die Situation versetzen, der Studienteilnahme nicht zustimmen zu können oder die Studienbehandlung unmöglich machen 	Keine
<p>Allgemeinzustand: ECOG Eastern Cooperative Oncology Group. Hormonrezeptorstatus: ER Östrogenrezeptor, PgR Progesteronrezeptor. Remissionsstatus: CR komplette Remission, PR partielle Remission. CTx: Chemotherapie; HDT: Hochdosistherapie; Pat.: Patientin(nen); ZNS: Zentralnervensystem.</p>			

Tabelle 41: Einfach durchgeführte autologe Transplantation des metastasierten Mammakarzinoms – wesentliche Therapiekomponenten

	NCIC MA.16	PBT-1	PEGASE 03	PEGASE 04
Intervention – Induktionstherapie	<p>Pat. mit vorausgegangener Anthrazyklin-basierter CTx Taxan-basierte CTx: Paclitaxel 175 mg/m² oder Docetaxel 100 mg/m²</p> <p>Andernfalls Anthrazyklin-basierte CTx: Cyclophosphamid 600 mg/m² Fluorouracil 600 mg/m² Epirubicin 700 mg/m² oder Doxorubicin 60 mg/m²</p>	<p>Pat. mit vorausgegangener CTx und einer Gesamtdosis an Doxorubicin von 400–500 mg/m²: Cyclophosphamid 1400 mg/m² Fluorouracil 1200 mg/m² Methotrexat: 80 mg/m²</p> <p>Pat. mit vorausgegangener CTx und einer Gesamtdosis an Doxorubicin < 400 mg/m² Anthrazyklin-basierte CTx: Cyclophosphamid 1400 mg/m² Doxorubicin 60 mg/m² Fluorouracil 1000 mg/m²</p>	<p>Anthrazyklin-basierte CTx: Cyclophosphamid 2000 mg/m² Epirubicin 400 mg/m² Fluorouracil 2000 mg/m²</p>	<p>Empfehlung zur Anthrazyklin-basierten CTx (≤ 9 Zyklen)</p>
Intervention – HDT	<p>Carboplatin 1800 mg/m² Cyclophosphamid 6000 mg/m² Mitoxantron 70 mg/m²</p>	<p>Carboplatin 800 mg/m² Cyclophosphamid 6000 mg/m² Thiotepa 500 mg/m²</p>	<p>Cyclophosphamid 6000 mg/m² Thiotepa 800 mg/m²</p>	<p>Cyclophosphamid 120 mg/kg Melphalan 140 mg/m² Mitoxantron 45 mg/m²</p>
Stammzellen	PBST	KM, PBST	PBST	PBST
Intervention – supportive Therapie	<p>G-CSF Ggf. Antibiotikaprophylaxe</p>	G-CSF	<p>G-CSF Mesna</p>	<p>G-CSF Mesna Antiemetika Antibiotika zur Darmentkeimung, Ggf. Breitbandantibiotika</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Einfach durchgeführte autologe Transplantation des metastasierten Mammakarzinoms – wesentliche Therapiekomponenten (Fortsetzung)

	NCIC MA.16	PBT-1	PEGASE 03	PEGASE 04
Kontrolle – CTx	<p>Pat. mit vorausgegangener Anthrazyklin-basierter CTx: Paclitaxel 350 mg/m² oder Docetaxel 200 mg/m²</p> <p>Andernfalls: Cyclophosphamid 1200 mg/m² Fluorouracil 1200 mg/m² Epirubicin 140 mg/m² oder Doxorubicin 120 mg/m²</p> <p>+ Doxorubicin ≤ 450 mg/m² oder Epirubicin ≤ 840 mg/m² oder 8 Zyklen Taxan-Monotherapie</p>	<p><u>Erhaltungstherapie:</u> ≤ 24 Zyklen (Toxizität als limitierender Faktor) Cyclophosphamid 1400 mg/m² Fluorouracil 1200 mg/m² Methotrexat: 80 mg/m² optional Prednison</p>	<p>Beobachtung</p>	<p>2–4 Zyklen Anthrazyklin-basierte CTx mit einer maximalen Gesamtdosis für: Doxorubicin ≥ 450 mg/m² Epirubicin ≥ 800 mg/m² Mitoxantron ≥ 100 mg/m²</p> <p>Wenn o. g. Gesamtdosis überschritten: Anthrazyklin-freie CTx</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Einfach durchgeführte autologe Transplantation des metastasierten Mammakarzinoms – wesentliche
Therapiekomponenten (Fortsetzung)

	NCIC MA.16	PBT-1	PEGASE 03	PEGASE 04
Kontrolle – supportive Therapie	n. g.	n. g.	entfällt	n. g.
Intervention / Kontrolle – Nachbehandlung	ER+ , PgR+ Pat.: Hormontherapie Ggf. chirurgische Entfernung des Primärtumors Ggf. Strahlentherapie (Pat. mit isolierten Knochen- oder Lymphknotenmetastasen) <u>Kontrolle:</u> Ggf. Erhaltungstherapie	n. g.	Behandlung bei Krankheitsprogression (Behandlung institutionsabhängig)	Ggf. Strahlentherapie ER+ Pat.: Hormontherapie Ggf. Rezidivbehandlung (Behandlung institutionsabhängig)
<p>Stammzellen: KM Knochenmark, PBST periphere Stammzellen. Hormonrezeptoren: ER Östrogenrezeptor, PgR Progesteronrezeptor. CTx: Chemotherapie; G-CSF Granulozyten-Kolonie-stimulierenderFaktor; Pat.: Patientin(nen).</p>				

Tabelle 42: Autologe Tandem-Transplantation des metastasierten Mammakarzinoms – wesentliche Therapiekomponenten

	Kröger 2006	Schmid 2005
Intervention – Induktionstherapie	Induktionstherapie außerhalb der Studie (≤ 6 Zyklen): Anthrazyklin-/Taxan-basierte CTx (69 %) Anthrazyklin-/Cyclophosphamid-basierte CTx (20 %) Andere CTx (11 % Pat.)	Keine
Intervention – HDT	≤ 6 Zyklen Induktionstherapie Autologe Tandem-Transplantation: Carboplatin 1600 mg/m ² Cyclophosphamid 12000 mg/m ² Thiotepa 1000 mg/m ²	Autologe Tandem-Transplantation: Cyclophosphamid 6800 mg/m ² Etoposid 5000 mg/m ² Mitoxantron 90 mg/m ² (Mitoxantron 70 mg/m ² bei Anthrazyklin- oder Anthracenedion-basierter Induktionstherapie oder vorangegangener linksseitiger parasternaler Strahlentherapie)
Stammzellen	PBST	PBST
Intervention – supportive Therapie	G-CSF Mesna Ggf. Antibiotikaprophylaxe	G-CSF Antibiotikaprophylaxe Antiemetika Pamidronat (bei Pat. mit Knochenmetastasen)

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Autologe Tandem-Transplantation des metastasierten Mammakarzinoms – wesentliche Therapiekomponenten (Fortsetzung)

	Kröger 2006	Schmid 2005
Kontrolle – CTx	<p>≤ 6 Zyklen Induktionstherapie Einfache autologe Transplantation: Carboplatin 800 mg/m² Cyclophosphamid 6000 mg/m² Thiotepa 500 mg/m²</p>	<p>≤ 6 Zyklen CTx: Doxorubicin 60 mg/m² Paclitaxel 200 mg/m²</p> <p>Pat. in partieller Remission: + ≤ 3 Zyklen Paclitaxel 200 mg/m²</p>
Kontrolle – supportive Therapie	<p>G-CSF Mesna Ggf. Antibiotikaprophylaxe</p>	<p>G-CSF Anaphylaxieprophylaxe ggf. Antiemetika Pamidronat (bei Pat. mit Knochenmetastasen)</p>
Nachbehandlung	n. g.	Hormontherapie bei HR+ Pat. mit Therapieansprechen oder stabiler Erkrankung
<p>Die genannte Dosis der Zytostatika entspricht der kumulativen Gesamtdosis. Stammzellen: PBST periphere Stammzellen. Hormonrezeptoren: HR Hormonrezeptor. CTx: Chemotherapie; G-CSF Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; Pat.: Patientin(nen).</p>		

5.3.2 Studien- und Publikationsqualität

Von zentraler Bedeutung war die Beurteilung der Zuteilungsverdeckung, um das Verzerrungspotenzial einer Studie zu beurteilen. Deshalb reichte – wie zuvor beschrieben – die Nichtbeurteilbarkeit der Zuteilungsverdeckung aus, das studienübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen. Alle Autoren von Studien, in denen diese Informationen nicht aus den Studienpublikationen zu entnehmen waren, wurden im Rahmen einer Autorenanfrage um zusätzliche Informationen gebeten. Ggf. unter Einbeziehung dieser zur Verfügung gestellten Zusatzinformationen konnte die Zuteilungsverdeckung in 3 Studien als adäquat bezeichnet werden.

Obwohl es sich um randomisierte Studien handelte, fehlten in 5 von 6 Studien detaillierte Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz. In den Studien NCIC MA.16 und Kröger 2006 war das Randomisierungsverfahren zwar als stratifiziert beschrieben, aus den Angaben ließ sich aber keine Aussage zur Zuteilungsverdeckung ableiten. In den Studien PBT-1 und PEGASE 04 fehlten detaillierte Angaben zur Generierung der Randomisierungssequenz, jedoch wurde auf Nachfrage von den Autoren bestätigt, dass die Randomisierung zentral durchgeführt wurde, sodass auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gegeben sein sollte. Für die PBT-1-Studie ist jedoch einschränkend zu vermerken, dass die Koordination der Studie bei einer Rekrutierungszeit von 7 Jahren nach ca. 4 Jahren von einer zweiten Studiengruppe übernommen wurde, die auch der Ansprechpartner für die zugehörige Publikation ist. Die Autoren gehen jedoch von einer zentralen Randomisierung in den ersten Jahren der Rekrutierung aus. Eine Bestätigung durch die erste Studiengruppe ist bisher nicht erfolgt.

Nur in einer Studie (PEGASE 03) war die Fallzahlplanung unzureichend beschrieben, da das verwendete Signifikanzniveau nicht genannt wurde. Therapieabbrecher wurden in jeder Studie gelistet und die Abbruchgründe aufgeführt.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung fanden sich in 3 Studien, wobei die Auswirkung in 1 Studie unklar war. In der NCIC MA.16-Studie wurden für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität nur statistisch signifikante Ergebnisse berichtet ohne Angaben der konkreten Schätzer. Darüber hinaus wurde der Endpunkt progressionsfreies Überleben vorab nicht definiert, jedoch wurde er nach einem vorab festgelegten Algorithmus ausgewertet. In der Studie von Kröger 2006 wurde eine multifaktorielle Analyse durchgeführt, in die alle Faktoren einbezogen werden sollten, die unifaktoriell statistisch signifikant waren. Die Auswahl dieser Adjustierungsfaktoren blieb jedoch unklar. In der Studie von Schmid 2005 wurde in der Einleitung zwar erwähnt, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität bewertet werden sollte, dieser Endpunkt wird jedoch in der weiteren Publikation nicht mehr erwähnt. Die Handsuche nach weiteren Publikationen zu diesem Endpunkt verlief ergebnislos.

Weitere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, fanden sich in 2 Studien. In der PEGASE 03-Studie wurde das verwendete inferenzstatistische Verfahren nicht genannt. In der Studie von Schmid 2005 wurde auf 2 nicht geplante Interimsanalysen hingewiesen. Unmittelbar nach der 2. Interimsanalyse wurde die Studie wegen Rekrutierungsproblemen vorzeitig geschlossen. Es ist nicht auszuschließen, dass dies in Kenntnis der Ergebnisse der Interimsanalyse geschah, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft wurde.

Die Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen war mit wenigen Einschränkungen (siehe Tabelle 43) gegeben.

Wie bereits im Methodenteil dargestellt, war eine Verblindung von Patientinnen und behandelnden Ärzten bei den durchgeführten Therapien nicht zu erwarten. Angaben zur Verblindung von Personen, die an der Erhebung der Zielkriterien beteiligt waren, fehlten jedoch auch in den Studien.

In fast allen Studien wurden Rekrutierungsprobleme beschrieben. Die Fallzahlplanung wurde in 2 Studien angepasst (PBT-1, Kröger 2006). In der NCIC MA.16-Studie wurde zwar zunächst eine Erhöhung der Fallzahl angestrebt, diese wurde jedoch aufgrund mangelnder Rekrutierung rückgängig gemacht. Sowohl die Studie von Schmid 2005 als auch die PEGASE 04-Studie wurden vorzeitig abgebrochen, nachdem nach einer Zeit von ca. 4 Jahren nur 21 % bzw. 39 % der ursprünglich geplanten Patientinnen eingeschlossen wurden. Die Autoren dieser Studien weisen selbst darauf hin, dass die Ergebnisse aufgrund dessen rein explorativ sind.

Zusammengefasst ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial in 3 von 6 Studien.

Tabelle 43: Studien- und Publikationsqualität (metastasiertes Mammakarzinom)

Studie	Randomisierte Gruppenzuteilung / Zuteilungsverdeckung adäquat	Fallzahlplanung adäquat	Therapieabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Verzerrungspotenzial
Einfache autologe Transplantation							
NCIC MA.16 ^a	Unklar / Unklar	Ja	Ja / Ja	Ja ^b	Keine	Ja ^c	Hoch
PBT-1	Unklar / Ja ^d	Ja	Ja / Ja	Keine	Keine	Ja	Niedrig
PEGASE 03 ^a	Unklar / Unklar	Unklar ^e	Ja / Ja	Keine	Keine	Ja ^f	Hoch
PEGASE 04	Unklar / Ja	Ja	Ja / Ja	Keine	Keine	Ja	Niedrig
Autologe Tandem-Transplantation							
Kröger 2006	Unklar / Unklar	Ja	Ja / Ja	Ja ^g	Keine	Ja	Hoch
Schmid 2005	Ja/ Ja	Ja	Ja / Ja	Unklar ^h	Ja ⁱ	Ja	Niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Studien- und Publikationsqualität (metastasiertes Mammakarzinom) (Fortsetzung)

- a: Autorenanfrage bis dato nicht beantwortet.
 - b: Progressionsfreies Überleben nicht vorab als Endpunkt definiert; für die Zielgröße QoL werden nur statistisch signifikante Ergebnisse ohne Angaben von Schätzern berichtet.
 - c: Geringe Diskrepanzen zwischen Daten aus Hauptpublikation [138] und Kongress-Abstracts [139,140].
 - d: Einschränkungen siehe Text Seite 156.
 - e: Signifikanzniveau n. g.
 - f: Einschränkung: Dateninkonsistenz zwischen Publikationstext und -abbildung für den Endpunkt medianes Gesamtüberleben.
 - g: Auswahlkriterien für Faktoren in unifaktorieller Analyse unklar.
 - h: QoL als Endpunkt in Einleitung der Publikation erwähnt, jedoch im Weiteren nicht mehr erwähnt.
 - i: 2 nicht geplante Interimsanalysen, eine davon unmittelbar vor Studienabbruch.
- QoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität.

5.3.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

In den folgenden Abschnitten werden die Therapieziele für die autologe Transplantation beim metastasierten Mammakarzinom dargestellt. Wie beim nichtmetastasierten Mammakarzinom wurden die folgenden Zielgrößen untersucht: Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt, schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Mit Ausnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die genannten Zielgrößen in allen eingeschlossenen Studien berichtet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt wiederum jeweils getrennt für die Prüflnterventionen „Einfache autologe Transplantation“ und „Autologe Tandem-Transplantation“.

5.3.3.1 Gesamtüberleben

5.3.3.1.1 Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials

Ergebnisse zur Zielgröße Gesamtüberleben konnten aus allen eingeschlossenen Studien extrahiert werden. In keiner Studie wurden relevante Abweichungen vom ITT-Prinzip beobachtet. In der PBT-1-Studie wurden zwar 8 % der randomisierten Patientinnen nicht in die Auswertung einbezogen. Dies wurde jedoch nicht als relevante Abweichung bewertet, da der Grund für den Ausschluss aus der Analyse darin bestand, dass diese Patientinnen nicht den Einschlusskriterien der Studie genügten. In 2 Studien wurden weitere Aspekte identifiziert, die möglicherweise das Verzerrungspotenzial beeinflussen: In der PEGASE 03-Studie sind die Angaben zum medianen Überleben im Text und der dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurve um ca. 10 Prozentpunkte diskrepant. In der Studie von Kröger 2006 blieb die Auswahl der Adjustierungsfaktoren unklar. Da sich die Auswahl dieser Faktoren auch auf diesen Endpunkt auswirkt, beeinflusst diese Intransparenz auch die Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials. Insgesamt ergibt sich damit ein hohes Verzerrungspotenzial für 3 Studien hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben.

Tabelle 44: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtüberleben

Studie	Relevante Abweichungen vom ITT-Prinzip	Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial
Einfache autologe Transplantation				
NCIC MA.16	Keine	Keine	Keine	Hoch ^a
PBT-1	Keine ^b	Keine	Keine	Niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtüberleben (Fortsetzung)

Studie	Relevante Abweichungen vom ITT-Prinzip	Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial
Einfache autologe Transplantation				
PEGASE 03	Keine	Keine	Ja ^c	Hoch ^a
PEGASE 04	Keine	Keine	Keine	Niedrig
Autologe Tandem-Transplantation				
Kröger 2006	Keine	Keine	Ja ^d	Hoch ^a
Schmid 2005	Keine	Keine	Keine	Niedrig
a: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene: hoch. b: ITT-Prinzip nur bedingt eingehalten: 7 % der randomisierten Patientinnen, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, nicht berücksichtigt. c: Diskrepante Angaben zum medianen Überleben. d: Auswahlkriterien für Faktoren in unifaktorieller Analyse unklar.				

5.3.3.1.2 Studienergebnisse

Aus allen eingeschlossenen Studien konnten die Kaplan-Meier-Schätzer für das 3-Jahres-Überleben extrahiert werden. In 3 weiteren Studien (PBT-1, PEGASE 04, Kröger 2006) wurden darüber hinaus 5-Jahres-Daten berichtet. Mit Ausnahme der PEGASE 04-Studie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen. Auch durch Intensivierung der Therapie in Form der Tandem-Transplantation ergab sich kein Vorteil für den Transplantationsarm.

Bereits 3 Jahre nach Randomisierung bzw. Therapiebeginn lag das Gesamtüberleben in allen Studien lediglich zwischen 18 und 59 %. In den Studien, die 5-Jahres-Daten berichteten, reduzierte sich dieses zum Zeitpunkt 5 Jahre nochmals auf 13 bis 37 %. Um einen Eindruck über den Therapieeffekt in der frühen Phase nach der Transplantation zu erhalten, wurden auch die 1-Jahres-Daten analysiert. Die Daten für das 1-Jahres-Überleben waren mit Ausnahme des Kontrollarms in der PEGASE 04-Studie in den Interventions- und Kontrollgruppen sehr ähnlich und betragen zwischen 72 und 85 %. D. h. die deutliche Verringerung des Gesamtüberlebens, die bereits nach 3 Jahren beobachtet wird, ist nicht auf die frühe Phase nach der Transplantation zurückzuführen.

Mit Ausnahme der PEGASE 04-Studie, in der das mediane Überleben in der Transplantationsgruppe 44 Monate betrug, lag das mediane Überleben in allen anderen Studien bei ca. 23 bis 29 Monaten.

Die einzige Studie, die über alle Analysezeitpunkte einen Vorteil der autologen Transplantation gegenüber einer konventionell dosierten Chemotherapie beschrieb, war die PEGASE 04-Studie. Auffällig ist, dass sich in dieser Studie – im Gegensatz zu den anderen Studien – schon ein deutlicher Unterschied zwischen den Therapiegruppen im 1-Jahres-Überleben ergab (ASZT 85 % vs. CTx 66 %). Die PEGASE 04-Studie gehört zu den Studien, die aufgrund mangelnder Rekrutierung vorzeitig geschlossen wurde. Die Autoren selbst verweisen auf die geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten und interpretieren das Ergebnis der Studie mit großer Zurückhaltung (siehe 6.1.1.2).

Tabelle 45: Gesamtüberleben – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention (Einfach-ASZT)	Kontrolle (CTx)	p-Wert	
NCIC MA.16 (112/111)	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 48 Monate</u>				
		Median	24 Monate (95 %-KI[21; 35])	28 Monate (95 %-KI[22; 33])		
		1-JÜ ^a	76 %	81 %		
		3-JÜ	37 % (95 %-KI [28; 47])	38 % (95 %-KI [29; 48])	0,43 (Log-rank-Test ^b)	
		HR	0,9 (95 %-KI[0,6; 1,2])		0,43	
PBT-1 (101/83)	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 37 Monate</u>				
		Median	24 Monate	26 Monate		
		1-JÜ	79 % ^c (95 %-KI[71; 87]) ^d	85 % ^c (95 %-KI[77; 93]) ^d		
		3-JÜ	32 % (95 %-KI[21; 42])	38 % (95 %-KI[26; 50])	0,23 (Log-rank-Test ^e)	
		HR	1,27 (95 %-KI [0,85; 1,89])		n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Gesamtüberleben – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention (Einfach-ASZT)	Kontrolle (CTx)	p-Wert
PBT-1 (101/83) ff.	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 68 Monate</u>			
		Median	25,8 Monate	26,1 Monate	0,62
		5-JÜ ^f	14 %	13 %	n. g.
		HR	n. g.		
PEGASE 03 (91/88)	Zeitraum von Tag 1 der Induktions- therapie bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 48 Monate</u>			
		Median ^g	23,9 Monate	22,9 Monate	
		1-JÜ ^a	83 %	84 %	
		3-JÜ ^f	33,6 %	24,3 %	0,8 (Log-rank-Test)
		HR	n. g.		
PEGASE 04 (32/29)	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 92 Monate (Einfach-ASZT), 87 Monate (CTx)</u>			
		Median	44,1 Monate	19,3 Monate	
		1-JÜ ^a	82 %	66 %	
		2-JÜ	65,6 % (95 %-KI [49,2; 82,1])	37,9 % (95 %-KI [20,3; 55,6])	
		3-JÜ ^c	59,4 % (95 %-KI [42,2; 76,4])	27,6 % (95 %-KI [11,3; 43,9])	
		5-JÜ	36,8 % (95 %-KI [19,9; 53,7])	13,8 % (95 %-KI [1,2; 26,3])	0,029 (Log-rank-Test)
		HR	0,53(95 %-KI[0,29; 0,94])		

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Gesamtüberleben – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

a: Werte aus Abb. abgelesen (KI n. g.)

b: Adjustierungsfaktoren unklar.

c: Zusatzinformation der Autoren.

d: Eigene Berechnung auf Basis der Zusatzinformation der Autoren.

e: Adjustiert für: Response für Induktionstherapie.

f: KI n. g.

g: Median gemäß Kaplan-Meier-Kurve (Abb.): > 25 Monate.

HR: Hazard Ratio; I/K: Intervention / Kontrolle; KI: Konfidenzintervall; Pat.: Patientin(nen); R: Randomisierung; SE: Standardfehler.

1-JÜ, 2-JÜ, 3-JÜ, 5-JÜ: 1-, 2-, 3-, 5-Jahres-Überleben.

Tabelle 46: Gesamtüberleben – autologe Tandem-Transplantation (Tandem-ASZT)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention	Kontrolle	p-Wert	
Kröger 2006 (93/94)	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 63 Monate</u>				
			Tandem-ASZT	Einfach-ASZT		
		Median	23,5 Monate	29,5 Monate		
		1-JÜ ^a	80 %	72 %		
		3-JÜ ^a	44 %	35 %		
	5-JÜ	20 % (95 %-KI [14; 31])	20 % (95 %-KI [13;31])	0,40 (Log-rank-Test)		
	HR ^b	1,10 (95 %-KI[0,79; 1,53])		0,57		
Schmid 2005 (48/45)	Zeitraum von R bis zum Tod	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 52 Monate</u>				
			Tandem-ASZT	CTx		
		Median	26,9 Monate (95 %-KI [21,6; 32,1])	23,4 Monate (95 %-KI [12,4; 34,5])		
		1-JÜ ^a	79 %	73 %		
		3-JÜ ^c	20,8 %	18,2 %		
	4-JÜ ^c	8,3 %	13,6 %	0,60 (Log-rank-Test)		
	HR	n. g.				

a: Werte aus Abb. abgelesen (KI n. g.).

b: Adjustiert für: ≥ 3 Metastaseorte, komplette Remission nach Induktionstherapie.

c: KI n. g.

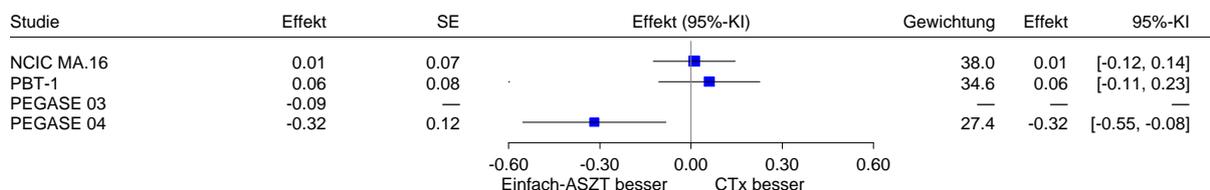
HR: Hazard Ratio; I/K: Intervention / Kontrolle; KI: Konfidenzintervall; Pat.: Patientin(nen); R: Randomisierung.

1-JÜ, 3-JÜ, 4-JÜ, 5-JÜ: 1-, 3-, 4-, 5-Jahres-Überleben.

Für eine Meta-Analyse wurden – soweit angegeben – die Raten zum 3-Jahres-Zeitpunkt und ihre Standardfehler verwendet (siehe auch Abschnitt 4.4.2). Bei fehlenden Angaben wurden wie in den Meta-Analysen zum nichtmetastasierten Mammakarzinom die Daten aus den zur Verfügung stehenden Informationen berechnet oder abgeschätzt. Damit konnten von den 4 Studien zur einfach durchgeführten autologen Transplantation 3 in eine Meta-Analyse einbezogen werden. Die Heterogenität war hoch ($I^2 = 72,2 \%$, $p \leq 0,027$), sodass die Angabe eines gemeinsamen Effektes nicht sinnvoll war. Eine Sensitivitätsanalyse für den 3-Jahreszeitpunkt unter Berücksichtigung der 2 Studien mit niedrigem endpunktbezogenem Verzerrungspotenzial (PBT-1, PEGASE 04) führte zu vergleichbarer Heterogenität ($I^2 = 84,9 \%$, $p = 0,010$) (siehe Anhang D, Abbildung 11). Die Heterogenität kommt durch den Einschluss der PEGASE 04-Studie zustande, die als einzige einen statistisch signifikanten Vorteil für die einfach durchgeführte autologe Transplantation zeigte. Auf Basis des Ergebnisses dieser Studie lässt sich jedoch kein Hinweis auf einen Nutzen ableiten, da die anderen 3 eingeschlossenen Studien – davon eine Studie mit niedrigem endpunktbezogenem Verzerrungspotenzial – konsistent keine Überlegenheit der Stammzelltransplantation gegenüber einer konventionellen Chemotherapie erkennen lassen.

Auf eine Meta-Analyse der Daten zur autologen Tandemtransplantation wurde verzichtet, da die Vergleichbarkeit der Behandlungen in den Kontrollgruppen in diesen Studien nicht gegeben war.

Einfach-ASZT vs. CTx - Metastasiertes Mammakarzinom
3-Jahres Überleben



Heterogenität: $Q=7.21$, $df=2$, $p=0.027$, $I^2=72.2\%$

Abbildung 6: Meta-Analyse zum Gesamtüberleben zum 3-Jahres-Zeitpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation

5.3.3.2 Krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zu den Zielgrößen „Krankheitsfreies Überleben“ (DFS) und „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) beschrieben. Wie schon im entsprechenden Abschnitt zum nichtmetastasierten Mammakarzinom dargestellt, handelt es sich um ähnliche Zielgrößen, in die immer die Zeit bis zum Krankheitsprogress eingeschlossen wurde.

5.3.3.2.1 Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials

Wie das Gesamtüberleben wurden Ergebnisse für diese Zielgrößen in allen Studien berichtet. Das Verzerrungspotenzial ist vergleichbar mit dem des Gesamtüberlebens. Die Einschränkung des ITT-Prinzips in der PBT-1-Studie, die jedoch von den Autoren nachvollziehbar begründet wurde, gilt auch für diesen Endpunkt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergaben sich in 2 Studien. In der NCIC MA.16-Studie handelte es sich beim PFS nach Aussage der Autoren nicht um einen vorab definierten Endpunkt. Da die Auswertung jedoch nach einem zuvor festgelegten Analyseplan erfolgte, gibt es keinen eindeutigen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Einfluss auf das Verzerrungspotenzial ist daher als gering einzustufen. In der Studie von Kröger 2006 bleibt auch für diesen Endpunkt unklar, nach welchen Kriterien die Faktoren für die unifaktorielle Analyse ausgewählt wurden.

Wie beim nichtmetastasierten Mammakarzinom erfolgte auch in diesen Studien keine verblindete Erhebung der Zielgröße, wobei dieser Faktor bei der Berücksichtigung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials keine Berücksichtigung fand (siehe 4.1.5). Insgesamt ergibt sich ein hohes endpunktbezogenes Verzerrungspotenzial in 3 von 6 Studien.

Tabelle 47: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Krankheits- / progressionsfreies Überleben

Studie	Zielgröße	Relevante Abweichungen vom ITT-Prinzip	Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial
Einfache autologe Transplantation					
NCIC MA.16	PFS	Keine	Unklar ^a	Keine	Hoch ^b
PBT-1	PFS	Keine ^c	Keine	Keine	Niedrig
PEGASE 03	DFS	Keine	Keine	Keine	Hoch ^b
PEGASE 04	PFS	Keine	Keine	Keine	Niedrig
Autologe Tandem-Transplantation					
Kröger 2006	PFS	Keine	Keine	Ja ^d	Hoch
Schmid 2005	PFS	Keine	Keine	Keine	Niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Krankheits- / progressionsfreies Überleben (Fortsetzung)

a: Kein vorab definierter Endpunkt, aber Auswertung nach einem zuvor festgelegten Analyseplan.
b: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene: hoch
c: ITT-Prinzip nur bedingt eingehalten: 7 % der randomisierten Patientinnen, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, nicht berücksichtigt.
d: Auswahlkriterien für Faktoren in univariante Analyse unklar.
DFS: Krankheitsfreies Überleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; TTP: Zeit bis zur Krankheitsprogression

5.3.3.2.2 Studienergebnisse

Auch für diese Zielgröße konnten aus allen Studien die Kaplan-Meier-Schätzer für das 1- und 3-Jahres-DFS bzw. -PFS extrahiert werden. Darüber hinaus wurden in 3 Studien (PBT-1, PEGASE 04, Kröger 2006) 5-Jahres-Daten berichtet. Mit Ausnahme der PBT-1-Studie ergab sich in den Studien zum Vergleich der einfach durchgeführten Stammzelltransplantation zur konventionellen Chemotherapie ein statistisch signifikanter Vorteil im PFS für Patientinnen im Transplantationsarm. In den beiden Studien, in denen die autologe Tandem-Transplantation mit der Einfach-ASZT bzw. der Chemotherapie verglichen wurde, zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen. Ein p-Wert von 0,04 wurde jedoch für das Hazard Ratio in der multivariaten Analyse der Studie von Kröger 2006 erreicht. In die Cox-Regression wurden dabei neben den Therapiearmen auch univariante signifikante Faktoren einbezogen. Dabei bleibt unklar, welche Faktoren a priori als relevant eingestuft worden waren (siehe oben) als auch welche Analyse als primär anzusehen ist. Unter Einbeziehung der o. g. Gesichtspunkte bleibt die Relevanz dieses Ergebnis unklar.

Das PFS bzw. DFS nimmt zwischen den Beobachtungszeitpunkten von 1 und 3 Jahren deutlich ab. Die Schätzer lagen in den 3 Studien zum Vergleich der einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation mit einer Chemotherapie, in denen sich statistisch signifikante Unterschiede ergaben, bereits zum 1-Jahres-Zeitpunkt in der Kontrollgruppe 17 bis 30 Prozentpunkte unter dem des Interventionsarms. In der PBT-1-Studie lag der Unterschied zum Vergleich bei ca. 8 Prozentpunkten.

Deutliche Unterschiede im medianen DFS bzw. PFS ergaben sich nur in den PEGASE-Studien, in denen das mediane DFS/PFS in der Kontrolle etwa 4,5 bis 6 Monate unter dem der Transplantationsgruppe lag. In den anderen 4 Studien betrug dieses in beiden Therapiearmen 9 bis 11 Monate.

In der Einzelbetrachtung der Studien ergibt sich damit aus den eingeschlossenen Studien zum Vergleich der einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation zur Chemotherapie ohne Stammzellsupport mehrheitlich eine Tendenz für einen Vorteil für den Transplantationsarm. Dieser lässt sich jedoch nicht auf die intensiviertere Therapie in Form der

Tandem-Transplantation übertragen. Es ist zu beachten, dass das Verzerrungspotenzial in den beiden Studien, in denen sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab, niedrig war.

Tabelle 48: Krankheits- / progressionsfreies Überleben – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention (Einfach-ASZT)	Kontrolle (CTx)	p-Wert	
NCIC MA.16 (112/111)	<u>PFS</u> Zeitraum von R bis zum Zeitpunkt: Krankheits- progression, Tod ohne Krankheits- progression	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 48 Monate</u>				
			Tandem-ASZT	Einfach-ASZT		
		1-J-PFS ^a	51 %	34 %		
		3-J-PFS ^a	22 %	14 %	0,006 (Log-rank-Test)	
	HR ^b	unklar ^c (95 %-KI[0,5; 0,9])		0,006		
PBT-1 (101/83)	<u>PFS</u> Zeitraum von R bis zur Krankheits- progression	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 37 Monate</u>				
			Tandem-ASZT	CTx		
		1-J-PFS	45 % ^d (95 %-KI [0,35; 0,55]) ^c	37 % ^d (95 %-KI [0,27; 0,47]) ^c		
		3-J-PFS	6 % (95 %-KI [0,1; 11])	12 % (95 %-KI [4; 19])	0,31 (Log-rank-Test ^f)	
		HR	n. g.			
		<u>Mediane Beobachtungsdauer: 68 Monate</u>				
		Median	9,6 Monate	9,1 Monate	0,29	
5-J-PFS ^g	4 %	3 %	n. g.			
	HR	n. g.				

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Krankheits- / progressionsfreies Überleben – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention (Einfach-ASZT)	Kontrolle (CTx)	p-Wert	
PEGASE 03 (91/88)	<u>DFS</u> Zeitraum von Tag 1 der Induktions- therapie bis zur Krank- heits- progression	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 48 Monate</u>				
		Median	11,0 Monate	6,6 Monate		
		1-J-DFS ^g	46,2 %	16,7 %		
		2-J-DFS ^g	25,2 %	4,2 %		
		3-J-DFS ^g	8,8 %	2,1 %		< 0,001 (Log-rank-Test)
	HR	n. g.				
PEGASE 04 (32/29)	<u>PFS</u> Zeitraum von R bis zur Krankheits- progression	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 92 Monate (Einfach-ASZT), 87 Monate (CTx)</u>				
		Median	12,0 Monate	6,0 Monate		
		1-J-PFS ^a	50 %	20 %		
		2-J-PF ^{d, h}	37,5 % (95 %-KI [20,7; 53,3])	13,8 % (95 %-KI [1,2; 26,3])		
		3-J-PFS ^{d, h}	21,9 % (95 %-KI [7,5; 36,2])	3,4 % (95 %-KI [0; 10,1])		
		5-J-PFS ^h	18,7 % (95 %-KI [5,2; 32,2])	0 %		0,006 (Log-rank-Test)
	HR	0,47 (95 %-KI [0,27; 0,81])				

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Krankheits- / progressionsfreies Überleben – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Einfach-ASZT) (Fortsetzung)

a: Werte aus Abb. abgelesen (KI n. g.)
 b: Adjustierungsfaktoren unklar.
 c: Diskrepante Angaben in Publikation: 0,6 bzw. 0,8.
 d: Zusatzinformation der Autoren.
 e: Eigene Berechnung auf Basis der Zusatzinformation der Autoren.
 f: Adjustiert für: Response für Induktionstherapie.
 g: KI n. g.
 h: Berechnet aus Rezidivrate.
 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; R: Randomisierung.
 1-DFS/PFS, 2- DFS/PFS, 3- DFS/PFS, 5- DFS/PFS: 1-, 2-, 3-, 5-Krankheitsfreies/Progressionsfreies Überleben nach 1 bis 5 Jahren.

Tabelle 49: Progressionsfreies Überleben – autologe Tandem-Transplantation (Tandem-ASZT)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Definition der Zielgröße	Operationali- sierung und Bewertungs- methode	Intervention	Kontrolle	p-Wert	
Kröger 2006 (93/94)	PFS Zeitraum von R bis zum Zeitpunkt: Krankheitspro- gression, Rezidiv, Tod aus jedem Grund	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 63 Monate</u>				
			Tandem-ASZT	Einfach-ASZT		
		Median	11,2 Monate	9,4 Monate		
		1-J-PFS ^a	44 %	37 %		
		2-J-PFS	19,6 % (95 %-KI [12; 29])	10 % (95 %-KI [5; 18])		
		3-J-PFS ^a	8 %	12 %		
	5-J-PFS	8 % (95 %-KI [4; 16])	6 % (95 %-KI [3; 14])	0,12 (Log-rank-Test)		
	HR ^b	0,71 (95 %-KI[0,52; 0,98])		0,04		
Schmid 2005 (48/45)	PFS Zeitraum von R bis zur Krankheits- progression	<u>Mediane Beobachtungsdauer: 52 Monate</u>				
			Tandem-ASZT	CTx		
		Median	11,1 Monate (95 %-KI [6,8; 15,4])	10,6 Monate (95 %-KI [7,8; 13,3])		
		1-J-PFS ^a	46 %	39 %		
		2-J-PFS ^c	26,7 %	20,9 %		
		3-J-PFS ^c	8,9 %	9,3 %		0,67 (Log-rank-Test)
	HR	0,82 (95 %-KI [0,52; 1,29])		n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 49: Progressionsfreies Überleben – autologe Tandem-Transplantation (Tandem-ASZT) (Fortsetzung)

a: Werte aus Abb. abgelesen

b: Adjustiert für: ≥ 3 Metastaseorte, komplette Remission nach Induktionstherapie.

c: KI n. g.

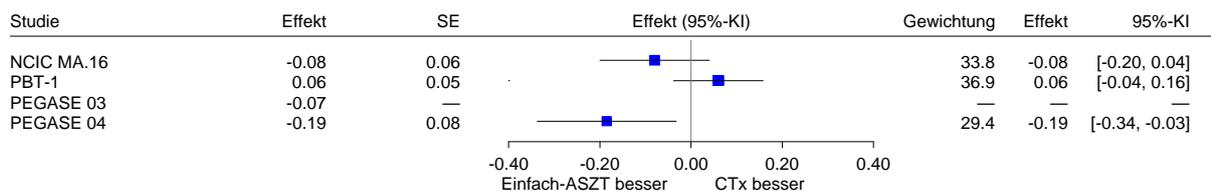
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Pat.: Patientin(nen); R: Randomisierung

1-PFS, 2-PFS, 3-PFS, 5-PFS: 1-, 2-, 3-, 5-Progressionsfreies Überleben nach 1 bis 5 Jahren

Die Vorgehensweise für die Durchführung der Meta-Analyse entsprach derjenigen für die Zielgröße Gesamtüberleben. Auf Basis der verfügbaren Informationen ließen sich 3 Studien (NCIC MA.16, PBT-1, PEGASE 04) in die Meta-Analyse zum 3-Jahres-Zeitpunkt einbeziehen. Dabei zeigte sich wiederum eine hohe Heterogenität ($I^2 = 74,6 \%$, $p = 0,019$), sodass die Angabe eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass die hohe Heterogenität auf die Wahl des Effektmaßes Differenz der Raten zurückzuführen ist. Es wurde daher eine weitere Meta-Analyse mit dem Effektmaß Hazard Ratio durchgeführt. Mit den zur Verfügung stehenden Informationen konnten auf diese Weise 3 Studien einbezogen werden (NCIC MA.19, PEGASE 03, PEGASE 04), die alle einen Vorteil für die autologe Stammzelltransplantation zeigten. Diese Meta-Analyse zeigte eine niedrige Heterogenität ($I^2 = 0 \%$, $p = 0,426$), der gepoolte Effektschätzer ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für die autologe Stammzelltransplantation: 0,59 (95 %-KI [0,48; 0,71], $p < 0,001$). Dabei ist insbesondere zu beachten, dass die einzige Studie, die keinen Vorteil der autologen Stammzelltransplantation zeigte, nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden konnte, da sich ein valides Hazard Ratio aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht berechnen ließ. Da der gepoolte Effekt sehr groß ist und die zur Verfügung stehenden Daten andererseits nicht erkennen lassen, dass die Einbeziehung der PBT-1-Studie den beschriebenen Vorteil aufheben würde, kann bei der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ein Beleg für einen Nutzen der einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation gegenüber einer Chemotherapie abgeleitet werden.

Auf eine Meta-Analyse der Daten zur autologen Tandem-Transplantation wurde wiederum verzichtet, da die Vergleichbarkeit der Behandlungen in den Kontrollgruppen in diesen Studien nicht gegeben war.

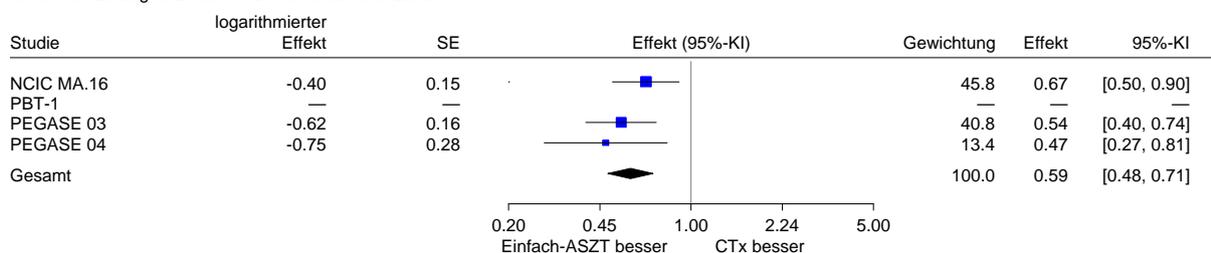
Einfach-ASZT vs. CTx - Metastasiertes Mammakarzinom
 Effektmaß: Differenz der 3-Jahres-Raten für Krankheits-/Progressionsfreies Überleben



Heterogenität: $Q=7.88$, $df=2$, $p=0.019$, $I^2=74.6\%$

Abbildung 7: Meta-Analyse zum krankheitsfreien Überleben oder zu einem vergleichbaren Endpunkt zum 3-Jahres-Zeitpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation, Effektmaß: Differenz der Raten

Einfach-ASZT vs. CTx - Metastasiertes Mammakarzinom
 Effektmaß: Hazard Ratio
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.71$, $df=2$, $p=0.426$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-5.28$, $p<0.001$, $\tau=0$

Abbildung 8: Meta-Analyse zum krankheitsfreien Überleben oder zu einem vergleichbaren Endpunkt – einfach durchgeführte autologe Transplantation, Effektmaß: Hazard Ratio

5.3.3.3 Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche therapiebedingte Komplikationen

5.3.3.3.1 Einstufung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials

Angaben zu schwerwiegenden Komplikationen fanden sich in jeder der eingeschlossenen Studien. Lediglich in der PEGASE 03-Studie fehlten die Daten für die Kontrollgruppe. Die in den Publikationen dargestellten Ergebnisse wurden immer auf die Patientinnen bezogen, die tatsächlich die entsprechende Therapie erhielten, d. h. es wurde eine „As treated“-Analyse durchgeführt. Es wurde daher bei diesem Endpunkt auf die Bewertung des ITT-Prinzips verzichtet. Stattdessen wurde beurteilt, ob die Anzahl der ausgewerteten Patientinnen nachvollziehbar war.

In den Studien zum Vergleich der autologen Transplantation mit einer konventionell dosierten Chemotherapie bezogen sich die Angaben auf einen hohen Anteil der zuvor randomisierten Patientinnen. Der höchste Anteil von Patientinnen wurde mit 99 % im Kontrollarm der NCIC MA.16-Studie, der niedrigste mit 59 % für einige Toxizitäten im Interventionsarm der

PEGASE 04-Studie angegeben. Wie im Methodenteil (siehe Abschnitt 4.4.5) beschrieben, wurden nur Studienergebnisse in die Nutzenbewertung aufgenommen, die sich auf mindestens 70 % der randomisierten Patientinnen bezogen. Bei PBT-1 liegt der Anteil bei 66 bis 72 % und wurde daher aufgenommen. Der Anteil von > 70 % wurde bei PEGASE 04 mit einer Ausnahme für alle Toxizitäten im Kontrollarm erreicht. Dabei bleiben die Gründe für die Einbeziehung unterschiedlicher Anzahlen von Patientinnen in die Auswertung der einzelnen Toxizitäten unklar.

In den Studien zur Tandem-Transplantation waren die Therapieabbrucherquoten sehr hoch. In der Studie von Kröger 2006 nahmen nur noch 56 % der Patientinnen am 2. Transplantationszyklus teil, in der Studie von Schmid 2005 nur noch 27 % am letzten Chemotherapiezyklus in der Kontrollgruppe. Nichtsdestotrotz wurden die Ergebnisse in die Nutzenbewertung aufgenommen, da die Ergebnisse teilweise in den Publikationen für alle Phasen der Therapiearme zusammengefasst wurden und der Anteil der ausgewerteten Patientinnen im 1. Transplantationszyklus (Kröger 2006) und vorletztem Chemotherapiezyklus (Schmid 2005) 91 bzw. 82 % betrug. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wurde aufgrund des niedrigen Anteils an Patientinnen zum Ende der Therapien als hoch eingestuft.

Diskrepante Angaben fanden sich bzgl. der Ergebnisse zur Mukositis in Publikation und zusätzlich zur Verfügung gestellten Daten in der PEGASE 04-Studie. Dargestellt werden die Daten aus der Autorenanfrage, da in der Publikation lediglich Angaben für den Transplantationsarm gemacht wurden.

Unter Berücksichtigung o. g. Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial in allen Studien als hoch eingestuft, wobei die Einstufung in der NCIC MA.16-Studie ausschließlich auf studienübergreifende Aspekte zurückzuführen ist.

Tabelle 50: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwerwiegende Komplikationen

Studie Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Anzahl ausgewerteter Pat. in % (I/K)	As-treated-Auswertung nachvollziehbar	Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial
Einfache autologe Transplantation					
NCIC MA.16 (91/111)	81/99	Ja	Keine	Keine	Hoch ^a
PBT-1 (99-102/55-60)	98-101/66-72	Nein ^b	Unklar ^c	Keine	Hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwerwiegende Komplikationen (Fortsetzung)

Studie Anzahl aus- gewerteter Pat. (I/K)	Anzahl ausgewer- teter Pat. in % (I/K)	As-treated- Auswertung nachvoll- ziehbar	Hinweise auf eine ergebnis- gesteuerte Bericht- erstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzer- rungspotenzial beeinflussen	Verzerrungs- potenzial
Einfache autologe Transplantation ff.					
PEGASE 03 (79/n. g.)	90/n. g.	Ja	Ja ^{c, d}	Keine	Hoch
PEGASE 04 ^c (≥ 19/≥ 19)	≥ 59/≥ 66	Nein ^f	Unklar ^c	Ja ^e	Hoch
Autologe Tandem-Transplantation					
Kröger 2006 (85 ^g /84 ^h)	91 ⁱ /89	Ja ^j	Unklar ^c	Ja ^g	Hoch
Schmid 2005 (39/37 ^k)	81/82 ^j	Ja	Keine	Ja ^l	Hoch
<p>a: Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene: hoch. b: Unklare Darstellung der Therapiewechsler. c: Keine Angaben zu sekundären Neoplasien. d: Ergebnisse für Kontrollgruppe nicht dargestellt. e: Diskrepante Darstellung in Publikation und zusätzlich zur Verfügung gestellten Daten. f: Anzahl der einbezogenen Pat. bei verschiedenen Toxizitäten unterschiedlich. g: Hohe Therapieabbrucherquote im 2. Transplantationszyklus. h: Daten aus tabellarischer Darstellung zur Toxizität übernommen [153]. i: 52 Pat. (56 %) im 2. Transplantationszyklus. j: Einschränkung: Diskrepanz von 2 Pat. in tabellarischer Darstellung zur Toxizität und zum Patientenfluss [153]. k: Hohe Therapieabbrucherquote im vorletzten CTx-Zyklus im Kontrollarm. l: 12 Pat. (27 %) im vorletzten CTx-Zyklus. I: Intervention; K: Kontrolle; Pat.: Patientin(nen).</p>					

5.3.3.3.2 Studienergebnisse

5.3.3.3.2.1 Therapieassoziierte Mortalität

Obwohl Ergebnisse zu dieser Zielgröße in allen Studien berichtet wurden, wurde sie nur in den NCIC MA.16- und PBT-1-Studien näher als therapiebedingte 100-Tages-Mortalität definiert. Insgesamt ist die therapiebedingte Mortalität als niedrig einzustufen, wobei nur in den Transplantationsarmen therapiebedingte Todesfälle registriert wurden. Die therapiebedingte Mortalität war in den Therapiegruppen, die eine Tandem-Transplantation erhielten,

vergleichbar der der einfach durchgeführten autologen Transplantation. In 5 von 6 Studien betrug der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen maximal 1 %. Lediglich in der NCIC MA.16-Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Chemotherapie (6 % [ASZT] vs. 0 % [CTx]), was einer Patientenzahl von 7 entsprach.

Aufgrund unzureichender bzw. fehlender Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen war es nicht möglich, Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchzuführen. Ein Schaden oder ein Hinweis auf einen Schaden der autologen Stammzelltransplantation ist aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht ableitbar.

Tabelle 51: Therapieassoziierte Mortalität

Studie	Definition der Zielgröße	Intervention	Kontrolle
Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)			
Einfache autologe Transplantation			
		Einfach-ASZT	CTx
NCIC MA.16 (112/112)	100-Tage-TRM	6 % (7 Pat.) (95 %-KI[2; 11]) ^a	0 %
PBT-1 (99–102/55–60) ^b	100-Tage-TRM	1 % (1 Pat.)	0 %
PEGASE 03 ^c (79/n. g.)	n. g.	1 % (1 Pat.)	n. g.
PEGASE 04 (27/29)	n. g.	0 %	0 %
Autologe Tandem-Transplantation			
		Tandem-ASZT	Einfach-ASZT
Kröger 2006 (85 ^d /84 ^e)	n. g.	4 % ^f (3 Pat.)	4 % (3 Pat.)
		Tandem-ASZT	CTx
Schmid 2005 (41/45 ^g)	n. g.	3 % (1 Pat.)	0 %

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Therapieassoziierte Mortalität (Fortsetzung)

a: ITT-Auswertung.
b: Unklare Darstellung der Therapiewechsler.
c: 1 TRM während der Induktionstherapie vor der Randomisierung.
d: 52 Pat. (56 %) im 2. Transplantationszyklus.
e: Daten aus tabellarischer Darstellung zur Toxizität übernommen [153].
f: Bezogen auf 85 Pat. im 1. Transplantationszyklus.
g: 12 Pat. (27 %) im vorletzten CTx-Zyklus.
I: Intervention; K: Kontrolle; Pat.: Patientin(nen).
Ein inferenzstatistischer Test zum Gruppenvergleich wurde in keiner Studie durchgeführt.

5.3.3.3.2 Weitere schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche therapiebedingte Komplikationen

Alle eingeschlossenen Studien enthielten Informationen zu schwerwiegenden therapiebedingten Komplikationen. Die Darstellung der Toxizitäten war in den Studien unterschiedlich ausführlich. Der Übersichtlichkeit halber wurden in den folgenden Tabellen nur die Toxizitäten erfasst, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem Therapiearm auftraten.

Von den Autoren der PEGASE 04-Studie wurden zusätzliche Daten zur Verfügung gestellt. Grund der Anfrage war, dass in der Studienpublikation die Toxizitäten für den Kontrollarm nicht berichtet wurden. Bezüglich der Mukositis ergab sich ein großer Unterschied zwischen den Publikations- und zusätzlich zu Verfügung gestellten Daten (22 vs. 10 % in der Intervention). Dargestellt wurden hier die detaillierteren zusätzlich zur Verfügung gestellten Daten.

Wie auch in den Studien zum nichtmetastasierten Mammakarzinom wurden in einigen Studien die Toxizitäten vom Grad 3 und 4 getrennt berichtet. Hier erfolgte die Darstellung als Summation beider Prozentpunkte. Dabei ist zu beachten, dass es zu einer Überschätzung des Anteils der betroffenen Patientinnen kommen kann, da ggf. Patientinnen doppelt berücksichtigt wurden.

In allen Studien zum Vergleich der einfach durchgeführten autologen Transplantation mit einer konventionellen Chemotherapie waren die schwerwiegenden Toxizitäten im Transplantationsarm erhöht, wobei inferenzstatistische Angaben fehlten. Soweit eigene Berechnungen möglich waren (PBT-1), zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zwischen den Behandlungsgruppen (nicht tabellarisch dargestellt). Ebenfalls war in der NCIC MA.16-Studie in der Transplantationsgruppe die Anzahl der auftretenden Toxizitäten deutlich erhöht (Δ 9 bis 52 % im Vergleich zur Kontrolle). In der PEGASE 04-Studie ergab sich in 4 der 6 berichteten Toxizitäten ebenfalls eine erhöhte Anzahl in der Transplantationsgruppe, wobei die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen geringer

waren als in NCIC MA.16. In der PEGASE 03-Studie wurde die Toxizität in der Kontrollgruppe nicht berichtet und damit nicht beurteilbar.

Wie beim nichtmetastasierten Mammakarzinom wurden Meta-Analysen für diese Zielgröße(n) aufgrund der heterogenen Berichterstattung der einzelnen Toxizitäten und unterschiedlicher Darstellung der Toxizitätsgrade sowie teilweise fehlender Angaben in der Kontrollgruppe nicht durchgeführt. Aus den vorliegenden Daten der einzelnen Studien kann allerdings ein Hinweis auf einen Schaden der einfach durchgeführten autologen Transplantation im Vergleich zu einer konventionell dosierten Chemotherapie abgeleitet werden. Ebenfalls ergaben sich für die Tandem-Transplantation statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zur Chemotherapie. Da bei einer Intensivierung der Therapie eine Abnahme des Schadens nicht zu erwarten ist und die Effekte groß sind, kann daher auch auf Basis einer einzigen Studie ein Hinweis auf einen Schaden abgeleitet werden. Für den Vergleich der Tandem-Transplantation mit der einfach durchgeführten Transplantation ergaben sich lediglich statistisch signifikante Unterschiede für die Dyspnoe, sodass sich für diesen Vergleich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden der autologen Tandem-Transplantation ergibt.

Tabelle 52: Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen – einfach durchgeführte autologe Transplantation

Studie	NCIC MA.16				PBT-1				PEGASE 03				PEGASE 04 ^a			
	Definition der Zielgröße	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox-Grad	I %	K %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox-Grad	I %	K %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox-Grad	I %	K %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox-Grad	I %
Hämatologische Toxizitäten	91/ 111 ^b				99–102/ 55–60 ^{b,c}				79/ n.g. ^b							
Anämie																
Neutropenie									4 ^d Ja, nicht spezifiziert n. g.				19/25 3, 4 63 68			
Leukopenie																
Thrombozytopenie									4 Ja, nicht spezifiziert n. g.				19/25 3, 4 21 8			
Gastro-intestinale Toxizitäten																
Anorexie																
Emesis																
Diarrhöe																
Nausea													19/24 3 21 13			
Nausea/Emesis									3–4 49 n. g.							
Mukositis									3–4 54 n. g.				20/25 3, 4 10 4			
Stomatitis	3, 4, 5 22 2															
Infektionen	3, 4, 5 20 1				3–4 31 3				3–4 30 n. g.				21/25 3 10 8			
Febrile Neutropenie	3, 4, 5 56 4												19/19 n. g. ^e 26 32			

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen – einfach durchgeführte autologe Transplantation (Fortsetzung)

Studie	NCIC MA.16				PBT-1				PEGASE 03				PEGASE 04 ^d				
	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox- Grad	I %	K %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox- Grad	I %	K %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	NCI- Grad	I %	K %	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox- Grad	I %	K %	
Weitere nichthämato- logische Toxizitäten																	
Lethargie	3		13	2													

a: Zusatzinformationen der Autoren.

b: Anzahl ausgewerteter Pat. bezieht sich auf alle Zielgrößen der jeweiligen Studie.

c: Unklare Darstellung der Therapiewechsler.

d: Neutropenie (Grad 3–4) während Induktionstherapie vor der Randomisierung: 50 %.

e: Keine Schweregradeinteilung.

I: Intervention (einfach durchgeführte autologe Transplantation); K: Kontrolle (Chemotherapie); Pat.: Patientin(nen); Tox: Toxizität

Grad x, y: Toxizitätsgrade getrennt erfasst; Grad x–y: Toxizitätsgrade nicht getrennt erfasst. (Bei separater Angabe von Toxizitäten wurde deren Summe berichtet.)

Fehlende Werte indizieren, dass die Toxizität entweder nicht berichtet wurde oder dass sie bei weniger als 10 % der Patientinnen in beiden Behandlungsarmen auftrat.

Ein inferenzstatistischer Test zum Gruppenvergleich wurde in keiner Studie durchgeführt.

Tabelle 53: Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen – autologe Tandem-Transplantation

Studie	Kröger 2006					Schmid 2005				
	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox-Grad	I (Tandem-ASZT) ^a %	K (Einfach-ASZT) %	p-Wert	Anzahl ausgewerteter Pat. (I/K)	Tox-Grad	I (Tandem-ASZT) %	K (CTx) %	p-Wert
Hämatologische Toxizitäten						39/37 ^{b, c}				
Anämie							3–4	49	16	0,001
Leukopenie							3–4	100	71	0,001
Thrombozytopenie							3–4	85	24	< 0,001
Gastro-intestinale Toxizitäten	85 / 84 ^{b, d}									
Emesis		3–4	14	14	n. s.					
Diarrhöe		3–4	8	12	n. s.		3–4	16	0	0,007
Nausea		3–4	34	25	n. s.					
Nausea/ Emesis							3–4	66	20	< 0,001
Mukositis		3–4	36	23	n. s.					
Stomatitis							3–4	26	5	0,006
Infektionen							3–4	50	9	< 0,001
Febrile Neutropenie							3–5	50	9	< 0,001
Pulmonale Toxizitäten										
Dyspnoe		3–4	11	1	0,018					

a: 1. Transplantationszyklus.
b: Anzahl ausgewerteter Pat. bezieht sich auf alle in der Studie ausgewerteten Toxizitäten.
c: 12 Pat. (27 %) im vorletzten CTx-Zyklus.
d: 52 Pat. (56 %) im 2. Transplantationszyklus.
CTx: Chemotherapie; Einfach-ASZT: Einfach durchgeführte autologe Transplantation; I: Intervention; K: Kontrolle; Pat.: Patientin(nen); Tandem-ASZT: Autologe Tandem-Transplantation; Tox: Toxizität
Grad x, y: Toxizitätsgrade getrennt erfasst; Grad x–y: Toxizitätsgrade nicht getrennt erfasst. (Bei separater Angabe von Toxizitäten wurde deren Summe berichtet.)
Fehlende Werte indizieren, dass die Toxizität entweder nicht berichtet wurde oder dass sie bei weniger als 10 % der Patientinnen in beiden Behandlungsarmen auftrat.

5.3.3.3.2.3 Sekundäre Neoplasien

Sekundäre Neoplasien wurden nur bei NCIC MA.16 und Schmid 2005 berichtet. In der NCIC MA.16-Studie erkrankte 1 Patient aus der Transplantationsgruppe an einem Ovarialkarzinom, während bei 2 Patientinnen in der Chemotherapiegruppe ein Nierenzellkarzinom bzw. ein weiteres Mammakarzinom (zweiter Primärtumor) auftrat. In der Schmid 2005-Studie erkrankte 1 Patient aus dem Transplantationsarm 16 Monate nach der Behandlung an einer sekundären AML, Angaben für den Kontrollarm fehlen. Ein Schaden oder ein Hinweis auf einen Schaden der autologen Stammzelltransplantation ist aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht ableitbar.

5.3.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nur in 2 Studien zum Vergleich der einfachen autologen Transplantation mit der Chemotherapie wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben (NCIC MA.16, PBT-1). In der PBT-1-Studie wurden diese bisher nur im Rahmen eines Kongresses vorgestellt, d. h. die Ergebnisse liegen nur in Form eines Abstracts vor [143], der gemäß Berichtsplan nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen wurde. Eine Autorenanfrage, ob eine Volltext-Publikation in Planung sei, blieb bis dato unbeantwortet.

In der NCIC MA.16-Studie wurden die QoL-Ergebnisse kurz in der Hauptpublikation zusammengefasst [138]. Einige weitergehende Informationen waren einer Abstract-Publikation zu entnehmen [141]. Zur Erfassung der QoL-Daten wurden 3 krebspezifische Instrumente (EORTC QLQ C-30, FACT-BMT, „5 studienspezifische Fragen“) eingesetzt, wobei das letzte Instrument nicht beurteilbar war, da die entsprechenden Fragen nicht vorgestellt wurden. Fast alle randomisierten Patientinnen (94 bzw. 99 %) beteiligten sich an der QoL-Befragung zum Baseline-Zeitpunkt. Beim 6-Monate-Follow-up betrug die Teilnahme jedoch nur noch 56 % (Einfach-ASZT) bzw. 44 % (CTx) der erwarteten Responserate [141]. Die Angabe aus der Hauptpublikation, dass 82 % Patientinnen aus der Transplantationsgruppe an der letzten Befragung teilgenommen haben, ist daher nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus wurden lediglich statistisch signifikante Ergebnisse berichtet. Das Verzerrungspotenzial wurde aufgrund der hohen Abbrecherquote und der möglicherweise ergebnisgesteuerten Berichterstattung als hoch eingestuft. Da nur Angaben zur Signifikanz der beobachteten Unterschiede erfolgten und somit die Größenordnung des Effekts nicht einschätzbar ist, wurden die Daten nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen. Eine Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom bei den in diesem Bericht bewerteten Therapieverfahren ist damit nicht möglich.

5.3.3.5 Subgruppenanalysen

In 2 Studien zum Vergleich der einfach durchgeführten Transplantation zur Chemotherapie wurden Subgruppenanalysen durchgeführt: NCIC MA.16 und PBT-1. Es fanden sich keine Anhaltspunkte, dass die Subgruppenanalysen vorab geplant waren. In der PBT-1-Studie

entsprach die Subgruppenanalyse für den Remissionsstatus den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Es erfolgten weitere Analysen für die Subgruppen Alter, Östrogenrezeptorstatus und Metastasierung. Bei diesen gab es jedoch nur den Hinweis, ob die Unterschiede für einen bestimmten Endpunkt statistisch signifikant waren oder nicht. Da weder beurteilt werden konnte, ob diese Analysen ergebnisgesteuert post hoc geplant und durchgeführt wurden, noch Schätzer für einzelne Endpunkte berichtet wurden, wurden diese nicht in die Darstellung der Subgruppenergebnisse aufgenommen.

Die PBT-1-Studie, die eine Subgruppenanalyse zum Remissionsstatus berichtete, zeichnete sich durch einen hohen Anteil von Patientinnen aus, der mit der Induktionstherapie nur in eine partielle Remission gebracht werden konnte. Im direkten Vergleich sieht man, dass sowohl das Gesamtüberleben als auch das krankheitsfreie Überleben bei Patientinnen in partieller Remission – im Vergleich zu Patientinnen in kompletter Remission – deutlich verringert ist, es ergeben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf die Therapiearme. Ein Interaktionstest wurde nicht durchgeführt.

In der NCIC MA.16-Studie wurde eine weitere Subgruppenanalyse durchgeführt für Patientinnen, die entweder eine Anthrazyklin- bzw. eine Taxan-haltige Induktionstherapie erhalten haben. Die Analyse bezog sich auf den Endpunkt medianes Gesamtüberleben. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ein Interaktionstest fehlte. Subgruppenanalysen für das progressionsfreie Überleben wurden in der NCIC MA.16-Studie nicht berichtet.

Da in beiden Studien keine Interaktionstests für die durchgeführten Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, bleibt unklar, ob bestimmte Patientengruppen von der autologen Stammzelltransplantation profitieren. Eine eigene Durchführung von Interaktionstests war wie bei den Subgruppenanalysen zum nichtmetastasierten Mammakarzinom nicht möglich, da dazu die individuellen Patientendaten benötigt werden (siehe auch Abschnitt 5.2.3.5).

Tabelle 54: Subgruppenanalysen in den Studien NCIC MA.16 und PBT-1

Studie	Subgruppen	Zielgröße	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Intervention (Einfach-ASZT)	Anzahl ausgewerteter Pat. (Anteil an der Gesamtstudie [%])	Kontrolle (CTx)
Remissionsstatus						
PBT-1	CR	3-J-OS	29 (29)	42 % (95 %-KI[22; 62])	16 (19)	49 % (95 %-KI[21; 77])
	PR	3-J-OS	72 (71)	27 % (95 %-KI[14; 40])	67 (81)	36 % (95 %-KI[22; 49])
	CR	3-J-PFS	29 (29)	16 % (95 %-KI[0,7; 32])	16 (19)	25 % (95 %-KI[2; 48])
	PR	3-J-PFS	72 (71)	0 %	67 (81)	8 % (95 %-KI[0,7; 16])
Anthrazyklin- vs. Taxan-haltige Induktionstherapie						
NCIC MA.16	Anthrazykline	Medianes OS	76 (68)	36 Monate	74 (66)	30 Monate
	Taxane	Medianes OS	36 (32)	16,8 Monate	38 (34)	18 Monate
<p>CR: Komplette Remission; KI: Konfidenzintervall; NED: „no evidence of disease“; OS: Gesamtüberleben; Pat.: Patientin(nen); PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; PRNM: partielle Remission, nicht messbare Erkrankung</p> <p>3-J-OS / 3-J-PFS: Gesamtüberleben / progressionsfreies Überleben nach 3 Jahren.</p>						

5.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zum metastasierten Mammakarzinom

Tabelle 55: Autologe Stammzelltransplantation beim metastasierten Mammakarzinom – Therapieeffekte und Verzerrungspotenzial

Studie	Gesamt- überleben (VzP)	DSF / PSF (VzP)	TRM (VzP)	Tox ≥ Grad 3 (VzP)	Sekundäre Neoplasien (VzP)	QoL (VzP)
Einfache autologe Transplantation						
NCIC MA.16	↔ (h)	↑ (h)	↘ (h)	↘ (h)	Nicht in Nutzenbewertung	Nicht in Nutzenbewertung
PBT-1	↔ (n)	↔ (n)	↔ (h)	↓ (h)	n. g.	n. g.
PEGASE 03	↔ (h)	↑ (h)	Unklar ^a (h)	Unklar ^a (h)	n. g.	n. g.
PEGASE 04	↑(n)	↑ (n)	↔ (h)	↘ (h)	n. g.	n. g.
Gesamtaussage	↔ ^b	↑↑ ^c	(↔)	↓	Keine Daten	Keine Daten
Autologe Tandem-Transplantation vs. konventionelle Chemotherapie						
Schmid 2005	↔ (n)	↔ (n)	↔ (h)	↓ (h)	Unklar ^a (h)	n. g.
Gesamtaussage	(↔)	(↔)	(↔)	↓	Unklar	Keine Daten
Autologe Tandem-Transplantation vs. einfache autologe Transplantation						
Kröger 2006	↔ (h)	↔ (h)	↔ (h)	↔ (h)	n. g.	n. g.
Gesamtaussage	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	Keine Daten	Keine Daten
<p>a: Daten für Kontrolle n. g. b: Meta-Analyse nicht interpretierbar aufgrund zu hoher Heterogenität. c: Beleg für einen Nutzen zum 3-Jahres-Zeitpunkt. (n) / (h): niedriges / hohes endpunktbezogenes Verzerrungspotenzial. ↔: Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle. ↑ (↓): Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle). ↗ (↘): Numerischer Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle) ohne Angabe der Signifikanz. (↔): Kein Hinweis auf einen Unterschied (auf Basis weniger Daten). ↑↑ (↓↓): Beleg für einen Nutzen (Schaden) bezüglich der Intervention. ↑ (↓): Hinweis auf einen Nutzen (Schaden) bezüglich der Intervention. DSF/PSF: Krankheits-/Progressionsfreies Überleben; QoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; Tox: Toxizität; TRM: Therapieassoziierte Mortalität; VzP: Verzerrungspotenzial.</p>						

- In die Nutzenbewertung zum metastasierten Mammakarzinom wurden 4 randomisierte Studien zur einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation (Einfach-ASZT) und 2 Studien zur autologen Tandem-Transplantation (Tandem-ASZT) aufgenommen. Alle Studien waren als Überlegenheitsstudien angelegt. Alle Studien wurden multizentrisch durchgeführt.
- In die Studien zur Einfach-ASZT wurden 342 Patientinnen in der Prüfintervention und 321 Patientinnen im Kontrollarm, in den Studien zu Tandem-ASZT 142 Patientinnen in der Prüfintervention und 138 Patientinnen im Kontrollarm untersucht.
- Eingeschlossen wurden Mammakarzinompatientinnen mit Fernmetastasen. Die Studien zeichnen sich durch einen hohen Anteil an Patientinnen mit partieller Remission aus (71 bis 88 %). Die Studien sind mit einigen wenigen Ausnahmen bzgl. der Patientencharakteristika balanciert.
- Alle Patientinnen in den Interventionsgruppen erhielten eine Hochdosis-Chemotherapie, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. In der Kontrolle wurden die Patientinnen entweder mit einer konventionell dosierten Chemotherapie behandelt oder in 1 Studie zur Tandem-ASZT (Kröger 2006) mit einer einfach durchgeführten autologen Transplantation.
- Wesentliche Aspekte für die Beurteilung der Studien- und Publikationsqualität waren folgende Aspekte: adäquate Zuteilungsverdeckung, Nachvollziehbarkeit des Patientenflusses, ergebnisunabhängige Berichterstattung, Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial in 3 der 6 eingeschlossenen Studien (2 zur Einfach-ASZT, 1 zur Tandem-ASZT).
- Ergebnisse zur Zielgröße Gesamtüberleben wurden in allen eingeschlossenen Studien berichtet. Ein hohes endpunktbezogenes Verzerrungspotenzial ergab sich für 3 Studien. Lediglich in 1 Studie (PEGASE 04, niedriges Verzerrungspotenzial) zum Vergleich der Einfach-ASZT mit der konventionellen Chemotherapie war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der autologen Stammzelltransplantation zu verzeichnen. In der Meta-Analyse, in der 3 von 4 Studien für den 3-Jahres-Zeitpunkt einbezogen werden konnten, zeigte sich eine hohe Heterogenität, sodass die Angabe eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war. Aus der einzigen Studie, die einen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten der autologen Stammzelltransplantation zeigte, lässt sich kein Hinweis auf einen Nutzen ableiten, da dieses Ergebnis nicht in einer weiteren Studie bestätigt wurde und die anderen 3 eingeschlossenen Studien konsistent keine Überlegenheit der Stammzelltransplantation gegenüber einer konventionellen Chemotherapie erkennen lassen. Zu beachten ist auch, dass in diese Studie nur eine sehr kleine Patientenzahl eingeschlossen wurde. In den beiden Studien zur Tandem-ASZT ergaben sich weder im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie noch zur Einfach-

ASZT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auf eine Meta-Analyse wurde verzichtet, da die Vergleichbarkeit der Behandlungen in den Kontrollgruppen nicht gegeben war. Zusammengefasst lässt sich damit weder ein Vorteil noch ein Nachteil der autologen Stammzelltransplantation bezüglich der Zielgröße Gesamtüberleben ableiten.

- Ergebnisse zur Zielgröße krankheitsfreies Überleben oder einem vergleichbaren Endpunkt wurden ebenfalls in allen eingeschlossenen Studien dargestellt. Das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial wurde in 3 Studien als hoch eingestuft. In 3 von 4 Studien zur Einfach-ASZT ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die autologe Transplantation (Log Rank-Test). Auf Basis der verfügbaren Informationen ließen sich 3 von 4 Studien in die Meta-Analysen zum 3-Jahres-Zeitpunkt einbeziehen. Dabei zeigte sich eine hohe Heterogenität, sodass die Angabe eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass die hohe Heterogenität auf die Wahl des Effektmaßes Differenz der Raten zurückzuführen ist. In eine weitere Meta-Analyse mit dem Effektmaß Hazard Ratio konnten die 3 Studien einbezogen werden, die alle einen Vorteil für die autologe Stammzelltransplantation zeigten. Der gepoolte Effektschätzer ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für die autologe Stammzelltransplantation: 0,59 (95 %-KI [0,48; 0,71], $p < 0,001$). Da der gepoolte Effekt sehr groß ist und die zur Verfügung stehenden Daten andererseits nicht erkennen lassen, dass die Einbeziehung der Studie, die nicht in die Meta-Analyse einbezogen werden konnte, den beschriebenen Vorteil aufheben würde, kann bei der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ein Beleg für einen Nutzen der einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation gegenüber einer konventionell dosierten Chemotherapie abgeleitet werden. Für die Tandem-ASZT war in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen zu verzeichnen. Auf eine Meta-Analyse wurde wiederum wegen der unterschiedlichen Behandlungsregime in der Kontrolle verzichtet.
- Schwerwiegende Komplikationen wurden in 3 Kategorien unterteilt und bewertet: therapieassoziierte Mortalität, weitere schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche therapiebedingte Komplikationen der Toxizitätsgrade 3 bis 5^{xiii} sowie sekundäre Neoplasien. Das Verzerrungspotenzial wurde für alle 3 Kategorien gemeinsam bewertet und ergab die Einstufung hoch in allen Studien.
 - Insgesamt ist die therapiebedingte Mortalität als niedrig einzustufen. Lediglich in den Transplantationsarmen wurden therapiebedingte Todesfälle registriert, wobei sich keine auffälligen Unterschiede zwischen der einfach und zweifach durchgeführten Transplantation ergaben. Die höchste Rate wurde in der NCIC MA.16-Studie NCIC-MA.16-Studie berichtet mit 6 %, in allen anderen betrug sie

^{xiii} gemäß Schweregrad 3-5 der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

maximal 4 %, was einer Patientenzahl von maximal 7 entsprach. Aufgrund unzureichender bzw. fehlender Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen war es nicht möglich, Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchzuführen. Ein Nutzen oder ein potenzieller Schaden lässt sich aus den zur Verfügung stehenden Daten für die autologe Stammzelltransplantation nicht ableiten.

- In allen Studien zum Vergleich der einfach durchgeführten autologen Transplantation mit der Chemotherapie waren die schwerwiegenden Toxizitäten im Transplantationsarm erhöht. Soweit eigene Berechnungen möglich waren, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit liegt ein Hinweis auf einen Schaden der einfach durchgeführten autologen Transplantation für diesen Vergleich vor. Ebenfalls ergaben sich für die Tandem-Transplantation statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zur Chemotherapie. Da bei einer Intensivierung der Therapie eine Abnahme des Schadens nicht zu erwarten ist und die Effekte groß sind, kann daher auch auf Basis einer einzigen Studie ein Hinweis auf einen Schaden abgeleitet werden. Für den Vergleich der Tandem-Transplantation mit der einfach durchgeführten Transplantation ergaben sich lediglich statistisch signifikante Unterschiede für die Dyspnoe, sodass sich für diesen Vergleich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden ergibt. Meta-Analysen für diese Zielgröße(n) wurden aufgrund der heterogenen Berichterstattung der einzelnen Toxizitäten und teilweise fehlender Angaben in der Kontrollgruppe nicht durchgeführt.
 - Sekundäre Neoplasien wurden nur in 2 Studien (NCIC MA.16, Schmid 2005) berichtet, wobei nur in der NCIC MA.16-Studie auch Angaben für die Kontrollgruppe vorlagen. Der Anteil der Patientinnen war in beiden Behandlungsarmen gering. Aus diesen Angaben lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil der autologen Stammzelltransplantation für diesen Endpunkt ableiten.
- Für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte keine Studie in die Nutzenbewertung aufgenommen werden.
 - Subgruppenanalysen wurden in 2 Studien zur Einfach-ASZT (NCIC MA.16, PBT-1) durchgeführt. Da in keiner der in die Nutzenbewertung einbezogenen Subgruppenanalysen (Remissionsstatus, Zusammensetzung der Induktionstherapie) Interaktionstests durchgeführt wurden, bleibt unklar, ob bestimmte Patientengruppen von der autologen Stammzelltransplantation profitieren.
 - Damit ergibt sich für das krankheitsfreie Überleben bzw. einen vergleichbaren Endpunkt ein Beleg für einen Nutzen der einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation gegenüber einer konventionell dosierten Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom. Dem gegenüber steht ein Hinweis auf einen potenziellen

Schaden der Einfach- bzw. Tandem-ASZT gegenüber einer konventionellen Chemotherapie, bedingt durch das Auftreten schwerwiegender, lebensbedrohlicher Komplikationen.

6 Diskussion

Die Entwicklung und Einführung der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation beim Mammakarzinom wird ausführlich in dem von Rettig et al. 2007 publizierten Buch „False hope – bone marrow transplantation for breast cancer“ beschrieben [169] und ist Gegenstand zahlreicher narrativer Übersichtsarbeiten (z. B. [28,170,171]). Die Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation schien in den 80er-Jahren eine vielversprechende Therapie zunächst für das metastasierte und später auch für das fortgeschrittene nichtmetastasierte Mammakarzinom. Die Basis dieser Datenlage waren jedoch nichtvergleichende Studien, als Zielgröße wurden überwiegend Remissionsraten und nicht das Gesamtüberleben verwendet. Die Therapie wurde trotzdem ohne weitere klinische Prüfung in die Versorgung eingeführt und die Kosten in vielen Ländern von den Krankenkassensystemen erstattet. Eine solche Einführung ohne medizinischen Nutzenbeleg erscheint ethisch problematisch, da das Behandlungsverfahren zu diesem Zeitpunkt als „last chance“-Therapie betrachtet wurde und bei Patientinnen eine andere Gewichtung von Risiken – zugunsten einer Akzeptanz höherer Risiken – zumindest zu erwarten ist. Anfang der 90er-Jahre wurden die ersten RTCs zum Vergleich der Hochdosis- mit der konventionell dosierten Chemotherapie begonnen. Da die Therapie zu diesem Zeitpunkt schon in die Versorgung eingeführt war, hatten fast alle Studien Rekrutierungsprobleme. Rettig et al. [169] schätzen, dass zwischen 1989 und 2001 zwischen 25 000 und 40 000 Patientinnen außerhalb von Studien behandelt und 1000 Frauen in RCTs eingeschlossen wurden. Die Rekrutierungsprobleme verstärkten sich, als 2001 bekannt wurde, dass die Daten der einzigen beiden randomisierten Studien (derselben Studiengruppe), die bis zu diesem Zeitpunkt einen Vorteil im Gesamtüberleben für die Transplantationsgruppe zeigten, nicht verifiziert werden konnten [34,36]. Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation gilt seitdem als problematische Therapie, der sowohl Ärzte als auch Patientinnen skeptisch gegenüberstehen. Dennoch wurden bis zum heutigen Zeitpunkt 25 randomisierte Studien abgeschlossen, von denen 19 in die Nutzenbewertung des vorliegenden Berichts aufgenommen werden konnten: 13 zum nichtmetastasierten und 6 zum metastasierten Mammakarzinom. Darunter sind 4 Studien zur autologen Tandem-Transplantation.

Ein großer Teil der Studien wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen vorzeitig abgebrochen (siehe Tabelle 56). Davon waren insbesondere die Studien zum metastasierten Mammakarzinom betroffen. 4 von 6 Studien zum metastasierten Mammakarzinom wurden vorzeitig geschlossen, wobei in 3 Studien die erreichte Fallzahl im Vergleich zur Planung um mehr als 50 % reduziert war. Ebenfalls in 2 Studien zum nichtmetastasierten Mammakarzinom wich die Anzahl der rekrutierten Patientinnen deutlich von der geplanten Fallzahl ab: 28 % der ursprünglich geplanten Patientinnen in ICGG 2005, 54 % in SWOG 9623. In der JCOG 9208-Studie wurde die Rekrutierungsperiode verlängert, um die geplante Anzahl von Patientinnen zu erreichen. In 3 anderen Studien war die Abweichung geringer oder aufgrund von fehlenden Angaben nicht beurteilbar (siehe Tabelle 56). Bei den vorzeitig abgebrochenen Studien, in denen die Fallzahlplanung nicht

angepasst wurde, sind insbesondere nichtstatistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit Vorsicht zu interpretieren.

Tabelle 56: Vorzeitig beendete Studien zur autologen Stammzelltransplantation beim Mammakarzinom

Studie	Vorzeitiger Studienabbruch	Anpassung der Fallzahlplanung	Anmerkungen
Nichtmetastasiertes Mammakarzinom: einfache autologe Transplantation			
ICCG 2005	Ja	Ja	Erste Fallzahlplanung: 1000 Pat. Erreichte Fallzahl: 281 Pat.
IGP 0121	Unklar	Unklar	Keine Angaben zur Fallzahlplanung Studienabbruch bei 92 % der geplanten Ereignisse Erreichte Fallzahl: 540 Pat.
JCOG 9208	Nein	Entfällt	Rekrutierung von 100 Patientinnen über 5,8 anstatt 3 Jahre, wie zuvor geplant.
PEGASE 01	Unklar	Unklar	Keine Angaben zur Fallzahlplanung
SWOG 9623	Ja	Ja	Ursprünglich geplante Fallzahl: 1000 Pat. Erreichte Fallzahl: 536 Pat.
Metastasiertes Mammakarzinom: einfache autologe Transplantation			
NCIC MA.16	Nein	Entfällt	1. Amendment zur Erhöhung der Fallzahl 2. Rückkehr zur ursprünglich geplanten Fallzahl aufgrund von Rekrutierungsproblemen
PBT-1	Ja	Ja	Erste Fallzahlplanung: 99 Pat. in CR, 247 in PR Erreichte Fallzahl: 199 Pat.
PEGASE 04	Ja	Nein	Erste Fallzahlplanung: 156 Pat. Erreichte Fallzahl: 61 Pat.
Metastasiertes Mammakarzinom: autologe Tandem-Transplantation			
Kröger 2006	Ja	Ja	Erste Fallzahlplanung: 400 Pat. Erreichte Fallzahl: 187 Pat.
Schmid 2005	Ja	Nein	Erste Fallzahlplanung: 220 Pat. Erreichte Fallzahl: 93 Pat.
CR: komplette Remission; Pat.: Patientinnen; PR: partielle Remission.			

6.1 Datenlage und Datenqualität

6.1.1 Klinische Zielgrößen

6.1.1.1 Nichtmetastasiertes Mammakarzinom

In die Nutzenbewertung zum nichtmetastasierten Mammakarzinom wurden 11 Studien zur einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation (Einfach-ASZT) aufgenommen. Es handelte sich nach den heutigen Empfehlungen von St. Gallen [24] um Hochrisikopatientinnen: Alle Patientinnen hatten einen ausgedehnten Lymphknotenbefall, bei mindestens 36 % der Patientinnen pro Studie waren mehr als 10 Lymphknoten betroffen.

In einer Studie wurde die Hochdosistherapie als Upfront-Therapie durchgeführt (IBCSG 15-95), in den übrigen Studien wurde in der Kontrolle eine Anthrazyklin-basierte Polychemotherapie eingesetzt. Zu beachten ist allerdings die unterschiedliche Zusammensetzung und Dosierung der Zytostatika. Sehr heterogen stellen sich die eingesetzten Hochdosisprotokolle dar. In 5 Studien wurden Platinkomplexe, in 1 Studie eine Anthrazyklin-basierte Therapie eingesetzt, in allen anderen Studien bestand die Zytostatikazusammensetzung aus Alkylantien. Cyclophosphamid, das im Wesentlichen die Höhe der Dosis in den Chemotherapieprotokollen bestimmte, war Bestandteil aller Protokolle, in 8 Studien in einer Dosis von ca. 6000 mg/m². In 2 Studien wurde diese Dosis weiter erhöht, bis auf maximal 12 000 mg/m². Trotz dieser unterschiedlichen Protokolle ergab sich ein sehr einheitliches Bild des Behandlungsergebnisses: In keiner Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine der Therapieformen bzgl. des Gesamtüberlebens. Dieses Ergebnis wurde im Rahmen der durchgeführten Meta-Analysen bestätigt. Für den 5-Jahres-Zeitpunkt ergab sich jedoch ein Beleg für einen Nutzen der einfach durchgeführten Transplantation gegenüber der konventionell dosierten Chemotherapie hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens bzw. eines vergleichbaren Endpunkts. Dem steht ein Schadenspotenzial, bedingt durch das Auftreten schwerwiegender und zum Teil lebensbedrohlicher Toxizitäten, gegenüber. Insgesamt war die Anzahl der sekundären Neoplasien – sofern sie berichtet wurden – gering und die durchgeführten Meta-Analysen zeigten keinen Vorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die Häufigkeit aufgrund der relativ kurzen Nachbeobachtungszeiten unterschätzt wird. Hierzu wäre eine langfristige Beobachtung notwendig.

In 2 Studien zum nichtmetastasierten Mammakarzinom wurde die autologe Tandem-Transplantation entweder mit der konventionell dosierten oder mit der dosisdichten Chemotherapie verglichen. Die MDACC 2000-Studie kam zu demselben Ergebnis, dass die Tandem-Transplantation für die Zielgrößen Gesamt- oder krankheitsfreies Überleben der konventionellen oder dosisdichten Chemotherapie nicht überlegen war. Dagegen ergab sich in der WSG AM-01-Studie, in der die dosisdichte Therapie in der Kontrolle eingesetzt wurde, ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das ereignisfreie Überleben für die Gruppe der Patientinnen, die eine Tandem-Transplantation

erhielten. Die Studie wurde unter biometrischen Gesichtspunkten adäquat durchgeführt und beschrieben. Vergleicht man die verschiedenen Hochdosisregime der beiden Studien zur Tandem-Transplantation, so unterscheiden sie sich sowohl in Intervention als auch in der Kontrolle in der Zytostatikazusammensetzung und in der Höhe der jeweils eingesetzten Dosis. Während in der Hochdosistherapie in der MDACC 2000-Studie zum Beispiel Platinkomplexe eingesetzt wurden, war das Regime in der WSG AM-01-Studie Anthrazyklin-basiert. Es stellt sich auch die Frage, ob die unterschiedlichen Therapieregime in den Kontrollgruppen zu den unterschiedlichen Studienergebnissen geführt haben. Die Autoren der WSG AM-01-Studie haben diesen Gesichtspunkt ebenfalls in ihrer Diskussion aufgenommen. Als Vorteil des in der WSG AM-01-Studie benutzten Hochdosisregimes betrachten die Autoren, dass eine maximale Dosisescalation nur für die am besten untersuchten Zytostatika Cyclophosphamid und Thiotepa erfolgt ist und damit die Toxizität des Regimes minimiert wurde. Eine therapieassoziierte Mortalität trat in der WSG AM-01-Studie in keiner Behandlungsgruppe auf. Das Ausmaß der schwerwiegenden Toxizitäten lässt sich zwischen den beiden Studien nur schwerlich vergleichen, da die Darstellung der Toxizitäten in unterschiedlicher Ausführlichkeit erfolgte. Aus den vorausgehenden Ausführungen lässt sich ableiten, dass wahrscheinlich das effektivere Therapieregime in der Transplantationsgruppe zu einem statistisch signifikanten Vorteil gegenüber einer dosisdichten Therapie geführt hat. Da das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben in der WSG AM-01-Studie niedrig war, ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen Nutzen für die beiden genannten Zielgrößen, wobei dieser auf den 5-Jahres-Zeitpunkt (siehe 5.2.3.2.2) und das verwendete Therapieregime begrenzt ist.

Nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde die SBG 9401-Studie der Scandinavian Breast Group. In dieser Studie wurde eine Chemotherapie mit individuell angepasster Dosiserhöhung ohne Stammzellsupport mit einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation verglichen. Die Dosis in den Chemotherapiezyklen wurde in Abhängigkeit von der auftretenden Toxizität entweder beibehalten oder individuell angepasst erhöht. Die resultierende mediane Dosis der eingesetzten Zytostatika war jedoch in der Chemotherapie ohne Stammzellsupport deutlich höher als in der Transplantationsgruppe [111], sodass die Studie keine Schlussfolgerungen über den Stellenwert einer Hochdosistherapie im Vergleich zu einer niedriger dosierten zytostatischen Therapie zulässt. Nach ca. 5 Jahren Beobachtungszeit war die Rezidivrate in der Chemotherapiegruppe statistisch signifikant erniedrigt. Deutlich erhöht war dagegen die Rate der sekundären Neoplasien in der Chemotherapiegruppe. Innerhalb von 3 Jahren nach Beginn der Therapie entwickelten 9 Patientinnen (4 %) eine sekundäre AML/MDS, während bei den transplantierten Patientinnen keine Fälle auftraten. Schlussfolgerungen über den Stellenwert der zusätzlichen Gabe von autologen Stammzellen lassen sich aus dieser Studie nicht ableiten. Dazu hätte in beiden Studienarmen ein Chemotherapie regime mit äquivalenter Dosis eingesetzt werden müssen.

Tabelle 57: SBG 9401 – Gesamtdosis der eingesetzten Zytostatika in den Behandlungsarmen

Zytostatika	Mediane Gesamtdosis der eingesetzten Zytostatika (mg/m ²)	
	ASZT	CTx
Cyclophosphamid	8400	10238
Epirubicin	181	780
Fluorouracil	1803	5369

Die Daten wurden [111] entnommen.
ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CTx: Chemotherapie

6.1.1.2 Metastasiertes Mammakarzinom

In die Nutzenbewertung zum metastasierten Mammakarzinom wurden 4 Studien zur einfach durchgeführten autologen Transplantation eingeschlossen. Mit Ausnahme einer Studie wurde in der Kontrolle eine konventionell dosierte Polychemotherapie durchgeführt. Nur in der PEGASE 03-Studie wurden die Patientinnen nach der Induktionstherapie lediglich weiter beobachtet. In allen Studien konnte in der Kontrolle eine Anthrazyklin-basierte Chemotherapie eingesetzt werden, jedoch waren Alternativen möglich. In 2 Studien war alternativ der Einsatz von Taxanen möglich, in der PEGASE 04-Studie wurde lediglich festgelegt, dass die Alternative nicht Anthrazyklin-basiert sein durfte. Zu beachten sind auch für diese Studien die unterschiedlichen Hochdosis-Chemotherapie-Protokolle in der Intervention. In allen Protokollen wurde hoch dosiert Cyclophosphamid verwendet. Während in der NCIC MA.16- und PBT-1-Studie zusätzlich Platinkomplexe – in unterschiedlichen Konzentrationen – eingesetzt wurden, enthielten die Hochdosisprotokolle der PEGASE-Studien nur Alkylanzien. Trotz dieser Unterschiede sind die Studienergebnisse auch für das metastasierte Mammakarzinom wiederum sehr ähnlich. In allen Studien, in denen die Grad-3–5-Toxizität beurteilt werden konnte, war diese im Transplantationsarm erhöht, wobei Signifikanzangaben fehlten. Therapieassoziierte Todesfälle traten ausschließlich in der Transplantationsgruppe in 3 Studien auf. Diesem potenziellen Schaden steht in 3 von 4 Studien eine statistisch signifikante Verlängerung des krankheits- oder progressionsfreien Überlebens (DFS/PFS) gegenüber (NCIC MA.16, PEGASE 03, PEGASE 04). Nur in der PEGASE 04-Studie manifestierte sich das verlängerte krankheitsfreie Überleben auch in einem statistisch verlängerten Gesamtüberleben. Ein Vorteil dieser Studie ist sicherlich, dass sie mit einer medianen Beobachtungsdauer von ca. 90 Monaten über die längste Nachbeobachtungszeit aller eingeschlossenen Studien verfügt. Auffällig in dieser Studie ist jedoch, dass bereits nach 1 Jahr das Gesamtüberleben in der Kontrolle um 16 % niedriger lag als in der Transplantationsgruppe, während es in allen anderen Studien zu diesem Beobachtungszeitpunkt um maximal 6 % differierte. Die Autoren dieser Studie selbst interpretieren dieses Ergebnis mit großer Zurückhaltung. Unter anderem verweisen sie auf die geringe Patientenzahl von 61 Patientinnen. Damit ist die Studie mit Abstand die kleinste Studie, die eingeschlossen wurde. Ursprünglich geplant war eine Anzahl von 159

Patientinnen, die Studie wurde jedoch nach ca. 3,5 Jahren aufgrund von Rekrutierungsproblemen geschlossen. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ist daher das Ergebnis einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, das in keiner anderen ausgewerteten Studie bestätigt wurde, mit einer hohen Ergebnisunsicherheit behaftet.

6.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Q-TWiST-Analysen

Sowohl beim nichtmetastasierten noch beim metastasierten Mammakarzinom steht einem potenziellen Nutzen durch die autologe Transplantation in der überwiegenden Anzahl der Studien ein Schaden gegenüber, bedingt durch eine höhere Toxizität der Transplantation, welche die Patientinnen während und auch nach der Therapie – möglicherweise langfristig – belastet. Es stellt sich damit die Frage, ob und in welcher Weise die gesundheitsbezogene Lebensqualität davon beeinflusst wird. 5 Studien zur einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation beim nichtmetastasierten Mammakarzinom konnten in die Nutzenbewertung aufgenommen werden. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse war aufgrund der unterschiedlich eingesetzten Erhebungsinstrumente und der unterschiedlichen Darstellung der Ergebnisse nicht möglich. Die Erhebungszeitpunkte waren in den verschiedenen Studien nicht identisch. Teilweise wurden die Ergebnisse in den Behandlungsgruppen zum aktuellen Erhebungszeitpunkt verglichen, in anderen Studien bezog sich der Vergleich auf die Veränderung der Werte während des Therapieverlaufs. Trotz aller Unterschiede zeigte sich in allen Studien, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität bezüglich einzelner Faktoren in den ersten Monaten nach der Therapie bei den transplantierten Patientinnen statistisch signifikant stärker eingeschränkt war als in den Kontrollgruppen. Diese Unterschiede relativierten sich mit zeitlichem Abstand zur Therapie. Lediglich in einigen Analysen, bei denen sich die Auswertung ausschließlich auf krankheitsfreie bzw. rezidivfreie Patientinnen bezog, traten bei einigen Indikatoren langfristig statistisch signifikante Unterschiede auf, in der Regel zugunsten der Chemotherapiegruppe. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Ausnahme, dass die subjektive Gesundheitswahrnehmung, die aber nur in einer Studie erhoben wurde, in der Transplantationsgruppe nach der Therapie besser war im Vergleich zur Chemotherapiegruppe und dass sich diese bessere Einschätzung bis zum Ende der Erhebung, d. h. 18 Monate nach Randomisierung, manifestierte. Ein Hinweis auf einen Schaden – insbesondere für den Zeitraum bis zu 6 Monaten nach der Randomisierung oder Therapiebeginn – lässt sich aus den vorliegenden Daten jedoch nicht unmittelbar ableiten. Grund dafür ist, dass sich die Daten nur auf wenige Studien beziehen, in denen zudem unterschiedliche Erhebungsinstrumente eingesetzt wurden. Darüber hinaus sind wie beschrieben die Erhebungszeitpunkte nur bedingt vergleichbar. Der Nutzen oder Schaden für die autologe Tandem-Transplantation ist aufgrund fehlender Daten nicht beurteilbar.

In der IBCSG 15-95- und PEGASE 01-Studie wurde im Rahmen der Erfassung der Lebensqualität eine sogenannte Q-TWiST-Analyse^{xiv} zur Berechnung des qualitätsadjustierten Gesamtüberlebens durchgeführt [101,109]. Das Modell teilt die Überlebenszeit der Patienten in 3 Zeitabschnitte nach der Therapie ein: TOX (Zeit mit Nebenwirkungen), TWiST (Zeit ohne Symptome oder Behandlung oder Krankheitszeichen), REL (Zeitspanne vom 1. Rezidiv bis zum Tod). Q-TWiST berechnet sich als lineare Kombination dieser Zeitabschnitte ($Q\text{-TWiST} = u_t \cdot \text{TOX} + \text{TWiST} + u_r \cdot \text{REL}$), wobei die Wahl der sogenannten Utility-Koeffizienten (u_t und u_r) davon abhängig ist, wie die Patienten die Lebensqualität in diesen Zeitabschnitten beurteilen. Ein Wert von 1 repräsentiert dabei die Lebensqualität, die im TWiST-Zustand erreicht wird. In der IBCSG 15-95-Studie lag der durchschnittliche Q-TWiST-Wert in der Transplantationsgruppe um ca. 2 Monate über dem der konventionellen Chemotherapiegruppe, wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war. Somit ergibt sich auch im Rahmen dieser Analyse kein Vorteil für eine der Behandlungsgruppen. In der PEGASE 01-Studie wurden zwar die Überlebenszeiten innerhalb der verschiedenen Zeitabschnitte des zugrunde liegenden Patientenkollektivs berücksichtigt, es wurden allerdings keine Versuche unternommen, die Werte der Utility-Koeffizienten zu schätzen. Damit sind die Ergebnisse für dieses Studienkollektiv nicht valide interpretierbar. Auf eine Einbeziehung der Q-TWiST-Analysen in die Nutzenbewertung wurde auch aufgrund ihres Modellcharakters grundsätzlich verzichtet.

6.1.3 Subgruppenanalysen

Wie in den vorangehenden Abschnitten dargestellt, lässt sich sowohl beim nichtmetastasierten als auch beim metastasierten Mammakarzinom nur ein Hinweis für einen Nutzen der einfach durchgeführten autologen Transplantation für das krankheitsfreie Überleben oder einen vergleichbaren Endpunkt zu jeweils einem bestimmten Zeitpunkt ableiten. Es stellt sich die Frage, ob darüber hinaus einzelne Subgruppen von der autologen Transplantation profitieren.

Nach der Risikoklassifikation der Expertenkonsensuskonferenzen von St. Gallen [24] werden Patientinnen mit einem hohen Nodalstatus ($N \geq 4$) oder einem Nodalstatus (N1-3) in Verbindung mit einem negativen Hormonrezeptorstatus und einem positiven HER2/neu-Status der Gruppe der Hochrisikopatientinnen zugeordnet. Darüber hinaus sind bei niedrigeren Risikogruppen Alter, die Tumorgröße und das Tumor-Grading von prognostischer Bedeutung (siehe auch Tabelle 3).

Subgruppenanalysen wurden in nur wenigen Studien durchgeführt. Lediglich beim nichtmetastasierten Mammakarzinom zeichneten sich möglicherweise Vorteile für einzelne Patientengruppen ab. Zusammengefasst lassen sich Vorteile für Patientinnen jüngeren Alters ableiten, wobei unklar bleibt, ob die Altersgrenze bei 40 oder 50 Jahren zu ziehen ist. Auf Basis jeweils einer Studie zeichnete sich darüber hinaus ein Vorteil für prämenopausale

^{xiv} Q-TWiST: Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease and Toxicity

Patientinnen, für Patientinnen mit einer höheren Grading-Gruppe, mit höherem Nodalstatus oder positivem Östrogenrezeptorstatus bzw. negativem HER2/neu-Status ab. In den anderen Studien, die diese Subgruppenmerkmale untersucht haben, wurde kein Interaktionstest durchgeführt. Nach Oxman & Gyatt [172] ist die Konsistenz der Ergebnisse der Subgruppenanalysen über verschiedene Studien ein wichtiges Kriterium für deren Reliabilität. Diese Konsistenz ist bei den vorliegenden Daten nicht gegeben. Darüber hinaus bleibt in vielen Studien die statistische Signifikanz der Subgruppenunterschiede unklar. Daher lässt sich auch für einzelne Risikogruppen kein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Nutzen ableiten.

6.2 Krankheitsfreies Überleben: ein valides Surrogat für Gesamtüberleben?

Das krankheitsfreie Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt wird in onkologischen Studien vielfach als primärer Endpunkt definiert und dient zum Teil als Surrogat für das Gesamtüberleben. Wie auch schon in diesem Bericht mehrfach problematisiert, existiert für diese Endpunkte keine einheitliche Definition, sodass die Ergebnisse zu diesen Zielgrößen aus verschiedenen Studien oft nur bedingt vergleichbar sind. Miksad et al. [173] untersuchten den Zusammenhang zwischen den Zielgrößen Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben in RCTs zum fortgeschrittenen Brustkrebs, sofern die Patientinnen eine Anthrazyklin- oder Taxan-basierte Chemotherapie erhalten haben. Zusätzlich mussten die Studien die Bedingung erfüllen, dass das progressionsfreie Überleben nach Vorgabe der FDA^{xv} definiert war: Zeitraum von der Randomisierung bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Tod aus jedem Grunde [174]. In 27 von 31 eingeschlossenen Studien wurden Patientinnen mit Fernmetastasen behandelt. Für beide Behandlungsregime ergab sich eine hohe Übereinstimmung für die Effektrichtung. Eine weitere Untersuchung von Burzykowski et al. [175] beschränkte sich ausschließlich auf RCTs mit Mammakarzinompatientinnen mit Fernmetastasen, die ebenfalls eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben. Es handelte sich um eine Analyse individueller Patientendaten, in die Patientinnen aus 11 RTCs einbezogen wurden. 5 dieser Studien wurden auch in die Analyse von Miksad et al. [173] eingeschlossen. Das progressionsfreie Überleben war wie bei Miksad et al. [173] definiert. Während die Therapieansprechraten eng mit dem Gesamtüberleben korreliert waren, fanden die Autoren für dieses Patientenkollektiv nur eine schwache Korrelation zwischen dem progressionsfreien und dem Gesamtüberleben. Dass diese Korrelation möglicherweise vom Krankheitsstadium und / oder Therapieregime abhängig ist, wird an den für diesen Bericht eingeschlossenen Studien zum metastasierten Mammakarzinom deutlich. In 3 Studien war das progressionsfreie Überleben in der Transplantationsgruppe statistisch signifikant erhöht, jedoch manifestierte sich nur in 1 Studie dieser Effekt auch im Gesamtüberleben, wobei dieses Ergebnis mit einer hohen Ergebnisunsicherheit behaftet war. Die Hochdosisregime waren zwar nicht Anthrazyklin- oder Taxan-basiert, wohl aber die Induktionstherapien und Kontrollinterventionen. In 2 Studien war jedoch nicht die Definition der FDA für das

^{xv} U. S. Food and Drug Administration

progressionsfreie Überleben erfüllt, da nur der Zeitraum bis zur Krankheitsprogression, aber nicht der Tod aus jedem Grunde erfasst wurde. Diese Ergebnisse machen damit nochmals deutlich, dass neben dem krankheitsfreien Überleben oder einem vergleichbaren Endpunkt auch die Erfassung des Gesamtüberlebens essenziell ist, um den patientenrelevanten Nutzen mit hinreichender Sicherheit zu bestimmen.

6.3 Ergebnisse anderer systematischer Übersichten zur autologen Stammzelltransplantation beim Mammakarzinom und aktuelle Therapieempfehlungen

Bisher sind 2 Cochrane-Reviews zur autologen Stammzelltransplantation beim fortgeschrittenen Mammakarzinom mit und ohne Fernmetastasen erschienen, wobei der Bericht zum nichtmetastasierten Mammakarzinom 2007 aktualisiert wurde [37-39]. Für das nichtmetastasierte Karzinom wurde die Literatur bis 09/2006 und für das metastasierte Karzinom bis 11/2004 berücksichtigt, sodass neuere Publikationen zu Langzeitdaten, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, noch nicht in die Analyse einbezogen werden konnten. Darüber hinaus lagen einige Studien nur in Form von Kongress-Abstracts vor. Die Meta-Analysen ergaben für beide Krankheitsbilder ein statistisch signifikant verlängertes krankheitsfreies Überleben, das sich jedoch nicht in einem verlängerten Gesamtüberleben manifestierte und dem eine erhöhte therapieassoziierte Mortalität und Toxizität gegenüberstand. Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.

Berry et al. publizierten 2007 eine Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten aus verfügbaren RTCs zur autologen Stammzelltransplantation beim fortgeschrittenen, nichtmetastasierten Mammakarzinom, die bisher jedoch nur als Kongress-Abstract veröffentlicht wurde [63]. Nach Adjustierung der Daten für Alter und Studie ergab sich ein statistisch signifikant verlängertes krankheitsfreies Überleben mit einem Hazard Ratio von 0,83 (95%-KI[0,77; 0,90]; $p < 0,001$), das aber wiederum kein verlängertes Gesamtüberleben zur Folge hatte. Wurde die Meta-Analyse auf den Hormonrezeptorstatus adjustiert, so ergab sich auch ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben, wobei die obere Grenze des Konfidenzintervalls nahe bei 1 lag.

2008 veröffentlichten Berry et al. eine weitere Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten aus RTCs zur autologen Stammzelltransplantation beim metastasierten Mammakarzinom [64]. Auch diese Daten wurden bisher nur als Kongress-Abstract publiziert. Nach Adjustierung der Daten für Alter und Studie ergab sich ebenfalls für diese Patientinnen ein statistisch signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben mit einem Hazard Ratio von 0,73 (95%-KI[0,63; 0,84]; $p < 0,001$). Der p-Wert des Hazard Ratio für das Gesamtüberleben lag bei 0,05 (HR = 0,86 (95%-KI[0,73; 1,00])).

Beide Arbeitsgruppen kommen abschließend zu dem Ergebnis, dass der Nutzen der Hochdosistherapie mit autologem Stammzellsupport sowohl für das metastasierte als auch das nichtmetastasierte Mammakarzinom unklar [37-39] bzw. gering sei [63,64]. Insbesondere

stellt sich die Frage, welchen Stellenwert die Hochdosistherapie heute angesichts aktueller Chemotherapieregime und Antikörpertherapien hat.

Nach den Empfehlungen der Expertenkonsensuskonferenzen von St. Gallen 2005/2007 [24] sollte die therapeutische Vorgehensweise risikoadaptiert erfolgen, wobei derzeit eine Aufteilung in 3 Risikoklassen existiert: Patientinnen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko. Die in diesem Bericht berücksichtigten Studien schlossen ausnahmslos Patientinnen mit mindestens 4 befallenen Lymphknoten oder Fernmetastasen ein, sodass sie der hohen Risikoklasse zuzuordnen sind. Nach der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [15] ist bei Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko immer eine adjuvante Chemotherapie indiziert, wobei Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall eine adjuvante Kombinationstherapie mit Taxanen erhalten sollten. Die Empfehlung zur Taxan-basierten Chemotherapie bezieht sich auf Patientinnen, die noch keine Fernmetastasen entwickelt haben. Nodal-positive Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren sollten darüber hinaus eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab erhalten. Die Empfehlungen beruhen auf Studien des Evidenzgrads 1b, d. h. es liegt ein Nutzenbeleg auf Basis mindestens 1 hochqualitativen RCTs vor. Des Weiteren weist die Leitlinie auf die höhere Wirksamkeit dosisintensivierter Chemotherapien beim nodal-positiven nichtmetastasierten Mammakarzinom hin, spricht aber keine Empfehlung dafür aus. Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei dieser Patientengruppe sollte nach Meinung der Autoren weiterhin nur in klinischen Studien zur Anwendung kommen.

Da mit den zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen beim metastasierten Mammakarzinom bisher keine Heilung erzielt werden konnte, fordert die S3-Leitlinie insbesondere bei dieser Patientengruppe, dass die Therapie krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Wertevorstellungen und Wünschen der Patientinnen erfolgen sollte. Generell sollte einer Hormontherapie vor Einsatz einer Chemotherapie der Vorzug gegeben werden. Basierend auf einer systematischen Übersicht von randomisierten Studien [176] kann eine Polychemotherapie gegenüber einer Monotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen. Gemäß dieser Arbeit werden die höchsten Remissionsraten mit einem Anthrazyklin oder einem Antimetaboliten erreicht. In einer neueren Meta-Analyse, die noch nicht in die S3-Leitlinie einbezogen wurde, mit 8 RCTs, in denen die Chemotherapie mit Taxanen und – ggf. in Kombination mit Anthrazyklinen – mit Anthrazyklin-basierten Chemotherapien ohne Taxane verglichen wurde, ergab sich sowohl für die Taxan-Mono- als auch Polychemotherapie kein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens [177]. In der Monotherapie waren die Taxane bezüglich des progressionsfreien Überlebens unterlegen, in der Polychemotherapie dagegen den Anthrazyklin-Kombinationen überlegen. Weder für dosisintensivierte noch für Hochdosistherapien sprechen die Autoren der S3-Leitlinie eine Empfehlung aus, da die Intensivierung der Therapie nicht zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führt.

Zusammengefasst kommen alle aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten und auch Meta-Analysen, die auf individuellen Patientendaten beruhen, zu dem Ergebnis, dass die Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation nur einen geringen Vorteil gegenüber konventionellen oder dosisdichten Chemotherapien hat, indem sie das krankheitsfreie Überleben verlängert. Dem steht die erhöhte Toxizität dieser Therapie gegenüber. Auch in aktuellen Leitlinien, von denen hier nur exemplarisch die deutsche S3-Leitlinie [15] zitiert wird, geht die Hochdosistherapie entweder nicht in die Empfehlungen ein oder wird nur im Rahmen klinischer Studien empfohlen.

6.4 Dosiseskulation als Therapie der Wahl für solide Tumoren?

Die Rationale für die Verwendung von Hochdosisprotokollen in der Krebstherapie liegt in der Annahme begründet, dass mit der Dosisintensivierung die potenzielle Resistenz von verbleibenden Tumorzellen überwunden werden kann. Voraussetzung für den klinischen Einsatz ist eine günstige Dosis-Wirkungs-Beziehung, sodass die Dosis so hoch wie möglich eingesetzt werden kann und die Applikationszeit der hoch dosierten Zytostatika so kurz wie möglich ist. Nieboer et al. [178] diskutierten in ihrem Artikel zur Relevanz der Hochdosistherapie bei soliden Tumoren, warum vielversprechende Ergebnisse aus der experimentellen Forschung zur Dosis-Wirkungs-Beziehung von Zytostatika oft nicht in einer erfolgreichen therapeutischen Anwendung resultieren. Die Autoren geben im Wesentlichen 4 Gründe an: 1. Eine hohe intratumorale Dosis der verabreichten Zytostatika wird wahrscheinlich nur kurzfristig erreicht. 2. Die maximal eingesetzte Dosis wird limitiert durch ihre Toxizität auf andere Organe. 3. Potenziell vorhandene Tumorstammzellen und auch Tumorzellen selbst können resistent gegenüber Zytostatika sein. 4. Das Tumorgewebe weist eine höhere Heterogenität als isolierte Tumorzelllinien auf. Angesichts der oft mangelnden Effizienz der Dosisintensivierung bei soliden Tumoren stellt sich daher die Frage, ob andere Wirkungsmechanismen wie der Graft-versus-Tumor-Effekt (GvT) gegebenenfalls eine größere Rolle spielen. Dieser Effekt ist jedoch eher bei der allogenen Transplantation zu erwarten. Diese Transplantationsform findet im Gegensatz zu hämatologischen Neoplasien bei soliden Tumoren nur selten Anwendung. Ueno et al. [179] publizierten 2008 eine Registerauswertung von 15 Zentren, in denen Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom allogenen transplantiert wurden. 66 Patientinnen wurden zwischen 1992 und 2000 erfasst, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 40 Monate. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben mit 15 % war deutlich niedriger als in den Studien zur autologen Transplantation, die in diesen Bericht eingeschlossen wurden. Die transplantationsassoziierte Mortalität war dagegen mit 33 % in der Gruppe der myeloablativ behandelten Patientinnen und mit 16 %, die eine dosisreduzierte Konditionierung erhalten hatten, deutlich erhöht. Die Autoren fordern daher weitere präklinische und klinische Studien, um den Nutzen des GvT-Effekts beim Mammakarzinom zu untersuchen.

6.5 Aktuelle Krebsregisterdaten

Das Alter der Patientinnen, die in die randomisierten Studien zum nichtmetastasierten Mammakarzinom eingeschlossen wurden, lag im Median zwischen 45 und 48 Jahren, in den Studien zum metastasierten Mammakarzinom zwischen 44 und 52 Jahren. Vergleicht man diese Daten mit aktuellen Registerdaten, so wird deutlich, dass das durchschnittliche Erkrankungsalter für Patientinnen mit Mammakarzinom deutlich darüberliegt. Nach einer aktuellen Auswertung des epidemiologischen Krebsregisters NRW für den Regierungsbezirk Münster betrug beispielsweise das mediane Erkrankungsalter für Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom 64 Jahre [180]. Die Patientinnen, die in die randomisierten Studien dieses Vorberichts eingeschlossen wurden, sind zudem den höheren UICC-Stadien III und IV zuzuordnen. In den Jahren 2002 bis 2004 betrug der Anteil dieser Patientinnen im Krebsregister NRW nur ca. 20 %. Der Vergleich zum Zeitraum 1992 bis 1994 zeigte darüber hinaus vor allem eine deutliche Zunahme der prognostisch günstigen Stadien 0 und I. In anderen deutschen Krebsregistern ergab sich für die Jahre 2002 bis 2004 eine ähnliche Verteilung der UICC-Stadien [180]. Damit wird deutlich, dass das in diesem Bericht eingeschlossene Patientenkollektiv nicht der Mehrheit der Patientinnen entspricht, die heute an einem Mammakarzinom erkranken. Es handelt sich nach der Klassifikation der Konsensuskonferenz von St. Gallen 2007 [24] um Hochrisikopatientinnen, die aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums des Brustkrebs eine intensiviertere Therapie erhalten.

7 Fazit

Für das *nichtmetastasierte Mammakarzinom* – d. h. es liegen keine Fernmetastasen vor – ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen der *einfach durchgeführten* autologen Stammzelltransplantation gegenüber einer konventionellen Chemotherapie für das krankheitsfreie Überleben bzw. einen vergleichbaren Endpunkt zum 5-Jahres-Zeitpunkt. Es existiert allerdings auch ein Hinweis auf einen Schaden bedingt durch das Auftreten schwerwiegender, lebensbedrohlicher Komplikationen. Dieser Hinweis auf einen Schaden ist auch auf den Vergleich mit einer dosisdichten Chemotherapie zu übertragen. Für die *autologe Tandem-Transplantation* im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie können weder Belege noch Hinweise für einen Nutzen oder Schaden bezüglich der in diesem Bericht bewerteten Zielgrößen abgeleitet werden. Wird dagegen die *autologe Tandem-Transplantation* mit einer dosisdichten Chemotherapie verglichen, ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen für die Zielgrößen Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben. Dieser Hinweis ist allerdings auf das Therapieregime der WSG AM-01-Studie beschränkt, aus der dieser Nutzen abgeleitet wurde.

Für das *metastasierte Mammakarzinom* – d. h. es liegen Fernmetastasen vor – ergibt sich für das krankheitsfreie Überleben bzw. einen vergleichbaren Endpunkt ein Beleg für einen Nutzen der *einfach durchgeführten autologen Stammzelltransplantation* gegenüber einer konventionell dosierten Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom. Dem gegenüber steht ein Hinweis auf einen Schaden, bedingt durch das Auftreten schwerwiegender, lebensbedrohlicher Komplikationen. Für die autologe *Tandem-Transplantation* im Vergleich zu einer konventionell dosierten Chemotherapie liegt ebenfalls ein Hinweis auf einen Schaden durch das Auftreten schwerwiegender, lebensbedrohlicher Komplikationen vor. Ein Beleg oder Hinweis für einen Nutzen lässt sich für die autologe *Tandem-Transplantation* für keine der in diesem Bericht bewerteten Zielgrößen ableiten.

Es ist nicht auszuschließen, dass einzelne Subgruppen von Patientinnen mit Mammakarzinom von der autologen Stammzelltransplantation profitieren. Subgruppenanalysen wurden jedoch nur in wenigen Studien an selektierten Patientenkollektiven durchgeführt, und die statistische Signifikanz der Subgruppenunterschiede bleibt unklar. Es kann daher kein Beleg für oder einen Hinweis auf einen Nutzen abgeleitet werden.

Insbesondere für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, für die es nach wie vor keine kurativen Behandlungsoptionen gibt, sind alternative Therapieansätze – gegebenenfalls in Verbindung mit der autologen Transplantation – notwendig. Da die autologe Stammzelltransplantation in ihren Anfängen auf Basis einer unsicheren Datenlage in die Versorgung eingeführt wurde, sollte die Evaluierung weiterer Therapieansätze nur im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

1. Basser RL, To LB, Begley CG, Juttner CA, Maher DW, Szer J et al. Adjuvant treatment of high-risk breast cancer using multicycle high-dose chemotherapy and filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cells. *Clin Cancer Res* 1995; 1(7): 715-721.
2. Basser RL, To LB, Collins JP, Begley CG, Keefe D, Cebon J et al. Multicycle high-dose chemotherapy and filgrastim-mobilized peripheral-blood progenitor cells in women with high-risk stage II or III breast cancer: five-year follow-up. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 82-92.
3. Bergh J. High dose chemotherapy in the adjuvant setting for high risk breast cancer patients: results from a randomized study. *Eur J Cancer* 1999; 35(Suppl 4): S219.
4. Bergh J. Erratum: "Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomized trial" (*Lancet* 2000; 356(9239): 1384-1391). *Lancet* 2000; 356(Suppl): 2196.
5. Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, Lidbrink E, Lindman H, Malmström P et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial; Scandinavian Breast Group 9401 study. *Lancet* 2000; 356(9239): 1384-1391.
6. Bernhard J, Zahrieh D, Zhang JJ, Martinelli G, Basser R, Hurny C et al. Quality of life and quality-adjusted survival (Q-TWiST) in patients receiving dose-intensive or standard dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 98(1): 25-33.
7. Bhalla KS, Wilczynski SW, Abushamaa AM, Petros WP, McDonald CS, Loftis JS et al. Pulmonary toxicity of induction chemotherapy prior to standard or high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic support. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1): 17-25.
8. Biron P, Durand M, Roché H, Delozier T, Battista C, Fargeot P et al. High dose thiotepa (TTP), cyclophosphamide (CPM) and stem cell transplantation after 4 FEC 100 compared with 4 FEC alone allowed a better disease free survival but the same overall survival in first line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of the PEGASE 03 French Protocole. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 167.
9. Biron P, Durand M, Roché H, Delozier T, Battista C, Fargeot P et al. Pegase 03: a prospective randomized phase III trial of FEC with or without high-dose thiotepa, cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation in first-line treatment of metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(6): 555-562.
10. Brandberg Y, Michelson H, Bergh J. Quality of life in women with breast cancer randomised to adjuvant treatment with marrow supported high dose chemotherapy with CTCb (BMT) or tailored FEC therapy: the SBG-9401 Study. *Eur J Cancer* 2001; 37(Suppl 6): S353.

11. Brandberg Y, Michelson H, Nilsson B, Bolund C, Erikstein B, Hietanen P et al. Quality of life in women with breast cancer during the first year after random assignment to adjuvant treatment with marrow-supported high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin or tailored therapy with Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide: Scandinavian Breast Group Study 9401. *J Clin Oncol* 2003; 21(19): 3659-3664.
12. Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve CM, Van Hoesel QG, Van der Wall E, Smit WJM et al. Prospective study of long-term impact of adjuvant high-dose and conventional-dose chemotherapy on health-related quality of life. *J Clin Oncol* 2007; 25(34): 5403-5409.
13. Coombes RC, Howell A, Emson M, Peckitt C, Gallagher C, Bengala C et al. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as adjuvant therapy for primary breast cancer patients with four or more lymph nodes involved: long-term results of an international randomised trial. *Ann Oncol* 2005; 16(5): 726-734.
14. Crown JP, Lind M, Gould A, Verrill M, Twelves C, Coleman R et al. High-dose chemotherapy (HDC) with autograft (PBP) support is not superior to cyclophosphamide (CPA), methotrexate and 5-FU (CMF) following doxorubicin (D) induction in patients (pts) with breast cancer (BC) and 4 or more involved axillary lymph nodes (4+LN): the Anglo-Celtic I study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 166.
15. Crump M, Gluck S, Stewart D, Levine M, Pritchard K, Kirkbride P et al. A randomized trial of high-dose chemotherapy (HDC) with autologous peripheral blood stem cell support (ASCT) compared to standard therapy in women with metastatic breast cancer: a National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 82.
16. Crump M, Gluck S, Tu D, Stewart D, Levine M, Kirkbride P et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous peripheral-blood stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in women with metastatic breast cancer: NCIC MA.16. *J Clin Oncol* 2008; 26(1): 37-43.
17. Daly M, Goldstein L, Topolsky D, Klumpp T, Ross E, Gillespie D et al. Quality of life experience in women randomized to high-dose chemotherapy (HDC) and stem cell support (SCT) or standard dose chemotherapy for responding metastatic breast cancer in Philadelphia Intergroup Study (PBT-1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 20: 327.
18. Dancey J, Crump M, Gluck S, Tu D, Marlin S, Shepherd L. Quality of life (QOL) analysis of a randomized trial of high-dose chemotherapy (HDCT) with peripheral stem cell transplant (PSCT) versus standard chemotherapy (SCT) in women with metastatic breast cancer (MBC): National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study (NCIC CTG) MA-16. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 3010.

19. Dansey R, Peters WP. The influence of timing of high dose chemotherapy with haematopoietic rescue on disease-free and overall survival in patients with chemo-sensitive metastatic breast cancer. *J Mol Med* 1997; 75(Suppl): B245.
20. Diallo Danebrock R, Ting E, Gluz O, Herr A, Mohrmann S, Geddert H et al. Protein expression profiling in high-risk breast cancer patients treated with high-dose or conventional dose-dense chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13(2 Pt 1): 488-497.
21. Diallo R, Ting E, Gluz O, Herr A, Schütt G, Geddert H et al. C-kit expression in high-risk breast cancer subgroup treated with high-dose or conventional dose-dense chemotherapy. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2006; 90: 177-185.
22. Drageset V, Nesland JM, Erikstein B, Skovlund E, Sommer H, Anker G et al. Monitoring of disseminated tumor cells in bone marrow in high-risk breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Int J Cancer* 2006; 118(11): 2877-2881.
23. Dunphy FR, Spitzer G, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Horwitz LJ, Yau JC et al. Treatment of estrogen receptor-negative or hormonally refractory breast cancer with double high-dose chemotherapy intensification and bone marrow support. *J Clin Oncol* 1990; 8(7): 1207-1216.
24. Dunphy FR, Spitzer G, Fornoff JE, Yau JC, Huan SD, Dicke KA et al. Factors predicting long-term survival for metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow support. *Cancer* 1994; 73(8): 2157-2167.
25. Erselcan T, Kairemo KJ, Wiklund TA, Hernberg M, Blomqvist CP, Tenhunen M et al. Subclinical cardiotoxicity following adjuvant dose-escalated FEC, high-dose chemotherapy, or CMF in breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 82(4): 777-781.
26. Faneyte IF, Peterse JL, Van Tinteren H, Pronk C, Bontenbal M, Beex LV et al. Predicting early failure after adjuvant chemotherapy in high-risk breast cancer patients with extensive lymph node involvement. *Clin Cancer Res* 2004; 10(13): 4457-4463.
27. Forbes AJ, Foster E, Lind MJ, Twelves C, Wilson CB, Crown JP et al. Quality of life in the anglo-celtic randomised trial of high dose adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64(1): 129.
28. Frick M, Adomeit A, Fiebrich C, Kirchner H, Eimermacher M, Ziske C et al. Results from the first regular interim analysis of a phase-III trial of tandem high dose chemotherapy vs conventional therapy in high-risk breast cancer. *Ann Hematol* 1998; 77(Suppl 2): S13.
29. Frick M, Kröger N, Adomeit A, Ziske C, Naumann R, Fiebrich C et al. Single vs. tandem high-dose chemotherapy (HDC) with stem-cell support for chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer (MBC): first results from an ongoing multicenter phase-III MeZ trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124(Suppl 1): R83.

30. Frick M, Nitz U, Adomeit A, Eimermacher M, Ziske C, Kienast J et al. Tandem high dose chemotherapy versus conventional chemotherapy for patients with high risk breast cancer: interim results from an ongoing randomized trial. *Ann Hematol* 1998; 76(Suppl 2): S10.
31. Frick M, Jaskisch C, Schwenkhagen A, Mohrmann S, Eimermacher H, Hofmann U et al. Phase III trial of tandem high dose chemotherapy (HDC) versus intensified control arm for patients with high-risk breast cancer (BC): second regular interim analysis. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57(1): 66.
32. Gluck S, Crump M, Stewart D, Levine M, Pritchard K, Kirkbride P et al. A randomized trial of high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous peripheral blood stem cell support (ASCT) compared to standard chemotherapy (CT) in women with metastatic breast cancer: a National Cancer Institute of Canada (NCIC) clinical trials group study. *Eur J Cancer* 2001; 37(Suppl 6): S285.
33. Gluz O, Wild P, Meiler R, Diallo-Danebrock R, Ting E, Mohrmann S et al. Nuclear karyopherin alpha 2 expression predicts poor survival in patients with advanced breast cancer irrespective of treatment intensity. *International Journal of Cancer* 2008; 123(6): 1433-1438.
34. Hannemann J, Kristel P, Van Tinteren H, Bontenbal M, Van Hoesel QG, Smit WM et al. Molecular subtypes of breast cancer and amplification of topoisomerase II alpha: predictive role in dose intensive adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2006; 95(10): 1334-1341.
35. Hanrahan EO, Broglio K, Frye D, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell support for high-risk primary breast carcinoma: follow-up at 12 years. *Cancer* 2006; 106(11): 2327-2336.
36. Hernberg M, Virkkunen P, Maasilta P, Keyrilainen J, Blomqvist C, Bergh J et al. Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(1): 128-136.
37. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Frye D, Booser DJ et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 225-233.
38. Hurd DD, Peters WP. Randomized, comparative study of high-dose (with autologous bone marrow support) versus low-dose cyclophosphamide, cisplatin, and carmustine as consolidation to adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil for patients with operable stage II or III breast cancer involving 10 or more axillary lymph nodes (CALGB Protocol 9082). *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; (19): 41-44.
39. International Breast Cancer Study Group. Multicycle dose-intensive chemotherapy for women with high-risk primary breast cancer: results of International Breast Cancer Study Group Trial 15-95. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 370-378.

40. Jackisch C, Kröger N, Eimermacher H, Berdel WE, Hofmann U, Meier CR et al. Single vs. tandem high-dose chemotherapy (HDC) for chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer (MBC): interim results from an ongoing phase-III trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57(1): 66.
41. Kreukels BPC, Schagen SB, Ridderinkhof KR, Boogerd W, Hamburger HL, Muller MJ. Effects of high-dose and conventional-dose adjuvant chemotherapy on long-term cognitive sequelae in patients with breast cancer: an electrophysiologic study. *Clin Breast Cancer* 2006; 7(1): 67-78.
42. Kritz A, Crown J, Motzer R, Gulati S, Reich L, Moore M et al. Superiority of peripheral blood progenitors (PBP) and GM-CSF without bone marrow reinfusion, over GM-CSF alone in a prospective randomized trial following high dose chemotherapy (HDC) for metastatic breast cancer (MBC). *Blood* 1991; 78: 7a.
43. Kritz A, Crown JP, Motzer RJ, Reich LM, Heller G, Moore MP et al. Beneficial impact of peripheral blood progenitor cells in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a randomized trial. *Cancer* 1993; 71(8): 2515-2521.
44. Kröger N, Frick M, Adomeit A, Kruger W, Ziske C, Naumann R et al. Single vs tandem high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell support for chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer (MBC): an ongoing multicenter phase III study. *Ann Hematol* 1998; 77(Suppl 2): S116.
45. Kröger N, Frick M, Eimermacher H, Ziske C, Metzner B, Ko J et al. Single versus tandem high-dose chemotherapy (HDC) for chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer: results from an ongoing German multicenter phase 3 trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126(Suppl 1): R22.
46. Kröger N, Milde-Langosch K, Riethdorf S, Schmoor C, Schumacher M, Zander AR et al. Prognostic and predictive effects of immunohistochemical factors in high-risk primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12(1): 159-168.
47. Kröger N, Frick M, Gluz O, Mohrmann S, Metzner B, Jackisch C et al. Randomized trial of single compared with tandem high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation in patients with chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3919-3926.
48. Leonard RC, Lind M, Twelves C, Coleman R, Van Belle S, Wilson C et al. Conventional adjuvant chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer patients: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(14): 1076-1083.

49. Lotz JP, Cure H, Janvier M, Morvan F, Legros M, Asselain B et al. Intensive chemotherapy and autograft of hematopoietic stem cells in the treatment of metastatic cancer: results of the national protocol Pegase 04 [Französisch]. *Hematol Cell Ther* 1999; 41(2): 71-74.
50. Lotz JP, Cure H, Janvier M, Asselain B, Morvan F, Legros M et al. High-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer patients: final results of the French multicentric randomised CMA/PEGASE 04 protocol. *Eur J Cancer* 2005; 41(1): 71-80.
51. Lüftner D, Akrivakis C, Grosse Y, Possinger K. Baseline HER2/neu serum levels and outcome in a prospective randomized trial comparing high-dose chemotherapy (CHX) vs conventional CHX for stage IV breast cancer. *Eur Bone Marrow Transplant* 2000; 25(Suppl 1): S249.
52. Malinowszky K, Leonard R, Yellowlees A. Quality of life and sexual function following high dose or conventional chemotherapy for women with high risk breast cancer: the ACCOG1 trial. *EJC Supplements* 2005; 3(2 (Suppl S)): 98.
53. Malinowszky KM, Gould A, Foster E, Cameron D, Humphreys A, Crown J et al. Quality of life and sexual function after high-dose or conventional chemotherapy for high-risk breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95(12): 1626-1631.
54. Marino P, Roché H, Biron P, Janvier M, Spaeth D, Fabbro M et al. Deterioration of quality of life of high-risk breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy: the PEGASE 01 quality of life study. *Value in Health* 2008; 11(4): 709-718.
55. Marino P, Roché H, Moatti JP. High-dose chemotherapy for patients with high-risk breast cancer: a clinical and economic assessment using a quality-adjusted survival analysis. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(2): 117-124.
56. Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L, Schleimer B, Petersen C, Schulz-Kindermann F et al. The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Educ Couns* 2007; 66(1): 108-118.
57. Mohrmann S, Kröger N, Frick M, Schütt G, Metzner B, Ko Y et al. Tandem versus single high dose chemotherapy (HDC) with haematopoietic stem cell support in patients with chemosensitive metastatic breast cancer (MBC): outcome parameters; results from a randomised multicenter phase III trial. *Breast* 2005; 14(Suppl 1): S40-S41.
58. Moore HC, Green SJ, Gralow JR, Bearman SI, Lew D, Barlow WE et al. Intensive dose-dense compared with high-dose adjuvant chemotherapy for high-risk operable breast cancer: Southwest Oncology Group/Intergroup study 9623. *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1677-1682.

59. Murphy K, Coombes RC, Samson D, Craddock C, Olavarria E, Yong A et al. Effective mobilisation of peripheral blood stem cells in patients with high-risk primary breast cancer following adjuvant chemotherapy (FEC) and G-CSF. *Br J Haematol* 1998; 101(Suppl 1): 92.
60. Nieboer P, Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve C, Beex LV, Van der Wall E et al. Fatigue and relating factors in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant standard or high-dose chemotherapy: a longitudinal study. *J Clin Oncol* 2005; 23(33): 8296-8304.
61. Nitz U, Kröger N, Adomeit A, Ziske C, Kienast J, Ostermann H et al. A randomized trial of tandem versus single high-dose chemotherapy (HDC) with autotransplantation for chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer (MBC): first results from an ongoing trial. *Ann Hematol* 1998; 76(Suppl 2): S10.
62. Nitz U, Frick M, Adomeit A, Fischer J, Jackisch C, Ziske C et al. Tandem high-dose chemotherapy with stem cell support (HDC) versus dose-dense conventional chemotherapy for patients with high-risk breast cancer (HRBC) - interim results of a multicenter phase III trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124(Suppl 1): R84.
63. Nitz UA, Kroeger N, Frick M, Mohrmann S, Metzner B, Ko Y et al. Single versus tandem high dose chemotherapy (HDC) with hematopoietic stem cell support in patients with chemosensitive metastatic breast cancer (BC)-results from a multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(14 Suppl): 6665.
64. Nitz UA, Mohrmann S, Fischer J, Lindemann W, Berdel WE, Jackisch C et al. Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral-blood stem-cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial. *Lancet* 2005; 366(9501): 1935-1944.
65. Nitz UA, Gluz O, Herr A, Ting E, Mohrmann S, Frick M et al. Retrospective analysis of WSG AM01 tandem high dose chemotherapy trial in high risk primary breast cancer: a hypothesis generating study. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 suppl): 665.
66. Peppercorn J, Herndon J, Kornblith AB, Peters W, Ahles T, Vredenburgh J et al. Quality of life among patients with Stage II and III breast carcinoma randomized to receive high-dose chemotherapy with autologous bone marrow support or intermediate-dose chemotherapy: results from Cancer and Leukemia Group B 9066. *Cancer* 2005; 104(8): 1580-1589.
67. Peters WP, Jones RB, Vredenburgh J, Shpall EJ, Hussein A, Elkrody M et al. A large, prospective, randomized trial of high-dose combination alkylating agents (CPB) with autologous cellular support (ABMS) as consolidation for patients with metastatic breast cancer achieving complete remission after intensive doxorubicin-based induction therapy (AFM). *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37(Suppl): 35.

68. Peters WP, Rosner GL, Vredenburgh JJ, Shpall EJ, Crump M, Richardson PG et al. Prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support versus intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: a report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA-13. *J Clin Oncol* 2005; 23(10): 2191-2200.
69. Roché H, Viens P, Biron P, Lotz JP, Asselain B. High-dose chemotherapy for breast cancer: the French PEGASE experience. *Cancer Control* 2003; 10(1): 42-47.
70. Roché HH, Pouillart P, Meyer N, Biron P, Spielmann M, Janvier M et al. Adjuvant high dose chemotherapy (HDC) improves early outcome for high risk (N>7) breast cancer patients: the Pegase 01 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 102.
71. Rodenhuis S, Richel DJ, Baars JW, Schornagel JH, Borger JH, Schaake-Koning C et al. A randomized single-institution study of high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin (CTC) in high-risk breast cancer. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1997; 38: 438.
72. Rodenhuis S, Richel DJ, Van der Wall E, Schornagel JH, Baars JW, Koning CCE et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and haemopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph-node involvement. *Lancet* 1998; 352(9127): 515-521.
73. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LVAM, Van der Wall E, Richel DJ, Nooij MA et al. Randomized phase III study of high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin in operable breast cancer with 4 or more axillary lymph nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 286.
74. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LV, Wagstaff J, Richel DJ, Nooij MA et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 7-16.
75. Rodenhuis S, Bontenbal M, Van Hoesel QG, Smit WM, Nooij MA, Voest EE et al. Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(4): 588-596.
76. Rutgers EJT, Richel DJ, Baars JW, Schomagel JH, Borger JH, Koning CCE et al. Preliminary analysis of a randomized phase II study of high-dose chemotherapy in high-risk breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A(Suppl 2): 34.
77. Schagen SB, Hamburger HL, Muller MJ, Boogerd W, Van Dam FS. Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. *J Neurooncol* 2001; 51(2): 159-165.

78. Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Rosenbrand RM, Van Rhijn D, Rodenhuis S et al. Late effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: A follow-up study in breast cancer patients. *Ann Oncol* 2002; 13(9): 1387-1397.
79. Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Mellenbergh GJ, Van Dam FS. Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(23): 1742-1745.
80. Scherwath A, Mehnert A, Schleimer B, Schirmer L, Fehlaue F, Kreienberg R et al. Neuropsychological function in high-risk breast cancer survivors after stem-cell supported high-dose therapy versus standard-dose chemotherapy: evaluation of long-term treatment effects. *Ann Oncol* 2006; 17(3): 415-423.
81. Schmid P, Samonigg H, Weh HJ, Link H, Kreienberg R, Schultze W et al. Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) vs konventionelle Chemotherapie mit Adriamycin und Paclitaxel (AT) beim metastasierten Mammakarzinom: Ergebnisse einer randomisierten Studie. *Onkologie* 2002; 25(Suppl 2): 18.
82. Schmid P, Samonigg H, Nitsch T, Huebner G, Kreienberg R, Schultze W et al. Randomized trial of up front tandem high-dose chemotherapy (HD) compared to standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel (AT) in metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 171.
83. Schmid P, Schippinger W, Nitsch T, Huebner G, Kreienberg R, Schultze W et al. Up front tandem high-dose chemotherapy compared to standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: updated results of a randomized Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82(Suppl 1): S152.
84. Schmid P, Schippinger W, Nitsch T, Huebner G, Kreienberg R, Schultze W et al. Up front tandem high-dose chemotherapy (HD) compared to standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel (AT) in metastatic breast cancer (MBC): final results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(14 Suppl): 641.
85. Schmid P, Schippinger W, Nitsch T, Huebner G, Heilmann V, Schultze W et al. Up-front tandem high-dose chemotherapy compared with standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(3): 432-440.
86. Schrama JG, Faneyte IF, Schornagel JH, Baars JW, Peterse JL, Van de Vijver MJ et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive lymph node involvement: final analysis with 7 years of follow-up. *Ann Oncol* 2002; 13(5): 689-698.

87. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342(15): 1069-1076.
88. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy (HDC) plus autologous stem-cell transplantation (SCT) for metastatic breast cancer: 5-year update of the 'Philadelphia Trial' (PBT-1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 169.
89. Sundby Hall K, Wiklund T, Erikstein B, Holte H, Kvalheim G, Heen Sommer H. Effects of dose-intensive chemotherapy and radiotherapy on serum N-terminal proatrial natriuretic peptide in high-risk breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67(3): 235-244.
90. Tallman MS, Gray R, Robert NJ, LeMaistre CF, Osborne CK, Vaughan WP et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 17-26.
91. Tanner M, Isola J, Wiklund T, Erikstein B, Kellokumpu-Lehtinen P, Malmström P et al. Topoisomerase IIalpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *J Clin Oncol* 2006; 24(16): 2428-2436.
92. Tokuda Y, Tajima T, Narabayashi M, Takeyama K, Watanabe T, Fukutomi T et al. Randomized phase III study of high-dose chemotherapy (HDC) with autologous stem cell support as consolidation in high-risk postoperative breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 148.
93. Tokuda Y, Tajima T, Narabayashi M, Takeyama K, Watanabe T, Fukutomi T et al. Phase III study to evaluate the use of high-dose chemotherapy as consolidation of treatment for high-risk postoperative breast cancer: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 9208. *Cancer Sci* 2008; 99(1): 145-151.
94. Van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Van der Wall E, Droogleever Fortuyn ME et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(3): 210-218.
95. Vredenburgh JJ, Madan B, Coniglio D, Ross M, Broadwater G, Niedzwiecki D et al. A randomized phase III comparative trial of immediate consolidation with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood progenitor cell support compared to observation with delayed consolidation in women with metastatic breast cancer and only bone

metastases following intensive induction chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(11): 1009-1015.

96. Vredenburgh JJ, Coniglio D, Broadwater G, Jones RB, Ross M, Shpall EJ et al. Consolidation with high-dose combination alkylating agents with bone marrow transplantation significantly improves disease-free survival in hormone-insensitive metastatic breast cancer in complete remission compared with intensive standard-dose chemotherapy alone. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(2): 195-203.

97. Wilking N, Lidbrink E, Wiklund T, Erikstein B, Lindman H, Malmström P et al. Long-term follow-up of the SBG 9401 study comparing tailored FEC-based therapy versus marrow-supported high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18(4): 694-700.

98. Winer EP, Herndon J, Peters WP, Brunatti C, Warren K, Vredenburgh J et al. Quality of life in patients with breast cancer randomized to high dose chemotherapy with bone marrow support vs. intermediate dose chemotherapy: CALGB 9066 (Companion protocol to CALGB 9082). *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57(1): 65.

99. Zander A, Kröger N, Schmoor C, Krüger W, Möbus V, Frickhofen N et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem-cell support (hscs) vs. standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial. *Onkologie* 2002; 25(Suppl 4): 284-285.

100. Zander AR, Kröger N, Schmoor C, Krüger W, Möbus V, Frickhofen N et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(12): 2273-2283.

101. Zander AR, Kröger N, Schmoor C, Krüger W, Möbus V, Frickhofen N et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support vs. standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: overall survival after 6 years of follow up. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl): 672.

102. Zander AR, Schmoor C, Kröger N, Krüger W, Möbus V, Frickhofen N et al. Randomized trial of high-dose adjuvant chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support versus standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: overall survival after 6 years of follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19(6): 1082-1089.

9 Literatur

1. Sainsbury JR, Anderson TJ, Morgan DA. ABC of breast diseases: breast cancer. *BMJ* 2000; 321(7263): 745-750.
2. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics; tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
3. Elston CW, Ellis IO. Classification of malignant breast disease. In: Elston CW, Ellis IO (Ed). *The breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. S. 239-247.
4. Janni W (Ed). *Manual Mammakarzinome*. München: Zuckschwerdt; 2007. URL: http://tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/manuale/909_Manual_Mammakarzinome.pdf.
5. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A et al. Krebs in Deutschland 2003-2004: Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2008. URL: <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/kid2006.pdf>.
6. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356(16): 1670-1674.
7. Katalinic A, Stegmaier C, Rawal R, Waldmann A. Weniger Hormonersatztherapie, weniger Brustkrebs in Deutschland? *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67: 1217-1222.
8. Flesch-Janys D, Slinger T, Mutschelknauss E, Kropp S, Obi N, Vettorazzi E et al. Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 2008; 123(4): 933-941.
9. Slinger TE, Chang-Claude JC, Obi N, Kropp S, Berger J, Vettorazzi E et al. Menopausal hormone therapy and risk of clinical breast cancer subtypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(4): 1188-1196.
10. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(23): 2339-2347.
11. Zheng L, Li S, Boyer TG, Lee WH. Lessons learned from BRCA1 and BRCA2. *Oncogene* 2000; 19(53): 6159-6175.
12. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. Berlin: Springer; 2003.
13. Irvine T, Fentiman IS. Biology and treatment of ductal carcinoma in situ. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7(2): 135-145.
14. Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM, Cutuli B, Ellis I, Eusebi V et al. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS): is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? *Eur J Cancer* 2006; 42(14): 2205-2211.

15. Deutsche Krebsgesellschaft e.V.(DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.; 2008. URL:
http://www.krebsgesellschaft.de/download/interdisziplin._s3-ll_mamma_080211.pdf.
16. Katalinic A, Bartel C, Raspe H, Schreer I. Beyond mammography screening: quality assurance in breast cancer diagnosis (The QuaMaDi Project). *Br J Cancer* 2007; 96(1): 157-161.
17. Krieg V. Epidemiologie des Brustkrebses [Online]. 21.04.2007 [Zugriff am 10.03.2009]. URL:
http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/Veranstaltungen/ekr_nrw-2007_04_Krieg_Brustkrebs.pdf.
18. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinien) vom 15. Dezember 2003. *Bundesanzeiger* 2004; (1): 2.
19. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Empfehlungen Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma: offene Version 09.1.0 [Online]. 2009 [Zugriff am 10.03.2009]. URL: http://www.ago-online.org/index.php?lang=de&site=mamma_guide_09_1_0&topic=mamma_guide.
20. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; 18(Suppl 2): ii5-ii8.
21. Montemurro F, Redana S, Valabrega G, Aglietta M. Controversies in breast cancer: adjuvant and neoadjuvant therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(7): 1055-1072.
22. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(3): 188-194.
23. Heidemann E, Possinger K, Bokemeyer C. Systemische Therapie und Nachsorge beim Mammakarzinom [Online]. 04.2006 [Zugriff am 10.03.2009]. URL:
http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_161.pdf.
24. Rody A, Kaufmann M. Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms: Bericht über die 10. Internationale Expertenkonsensuskonferenz St. Gallen 2007 „Care Despite Controversies“. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67(5): 460-467.
25. Metastatic breast cancer: recommendations proposal from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force. *Breast* 2007; 16(1): 9-10.
26. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H, Cocquyt V, Gnant M, Goodwin P et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(2): 215-225.
27. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD003372.

28. Nieto Y, Champlin RE, Wingard JR, Vredenburgh JF, Elias AD, Richardson P et al. Status of high-dose chemotherapy for breast cancer: a review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6(5): 476-495.
29. Weißinger F. Grundlagen der autologen peripheren Stammzelltransplantation. Bremen: UNI-MED; 1999.
30. Socinski MA, Cannistra SA, Elias A, Antman KH, Schnipper L, Griffin JD. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 1988; 1(8596): 1194-1198.
31. Gratwohl A, Baldomero H, Demirer T, Rosti G, Dini G, Ladenstein R et al. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol* 2004; 15(4): 653-660.
32. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2007: öffentlicher Teil [Online]. 2007 [Zugriff am 12.03.2009]. URL: <http://www.drst.de/download/jb2007.pdf>.
33. Bezwoda W. Randomised, controlled trial of high dose chemotherapy (HD-CNVp) versus standard dose (CAF) chemotherapy for high risk, surgically treated, primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 4.
34. Weiss RB, Rifkin RM, Stewart FM, Theriault RL, Williams LA, Herman AA et al. High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study. *Lancet* 2000; 355(9208): 999-1003.
35. Bezwoda WR, Seymour L, Dansey RD. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13(10): 2483-2489.
36. Weiss RB, Gill GG, Hudis CA. An on-site audit of the South African trial of high-dose chemotherapy for metastatic breast cancer and associated publications. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2771-2777.
37. Farquhar C, Marjoribanks J, Bassier R, Hetrick S, Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003142.
38. Farquhar C, Marjoribanks J, Bassier R, Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003139.
39. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Bassier R. High dose chemotherapy for poor prognosis breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33(4): 325-337.
40. Simon R, Norton L. The Norton-Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3(8): 406-407.

41. Citron ML. Dose-dense chemotherapy: principles, clinical results and future perspectives. *Breast Care* 2008; 3: 251-255.
42. Janni W, Rack B, Harbeck N, Bauerfeind I, Sommer H, Friese K. Node-positive breast cancer: which are the best chemotherapy regimens? *Breast Care* 2008; 3: 244-250.
43. Giersiepen K, Heitmann C, Janhsen K, Lang C. *Brustkrebs*. Berlin: Robert Koch-Institut; 2005. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 25). URL: [http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/646657792bf7c84ec12571e700442be3/b627ebed437853d8c125701500763750/\\$FILE/GBE_Brustkrebs_2005.pdf](http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/646657792bf7c84ec12571e700442be3/b627ebed437853d8c125701500763750/$FILE/GBE_Brustkrebs_2005.pdf).
44. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(2): 193-202.
45. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
46. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
47. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008.
48. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35(1): 1-39.
49. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998; 17(24): 2815-2834.
50. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
51. Jackson D. The power of the standard test for the presence of heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med* 2006; 25(15): 2688-2699.
52. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008; 336(7644): 601-605.
53. Clark TG, Altman DG, De Stavola BL. Quantification of the completeness of follow-up. *Lancet* 2002; 359(9314): 1309-1310.
54. Shuster JJ. Median follow-up in clinical trials. *J Clin Oncol* 1991; 9(1): 191-192.
55. Mathoulin-Pelissier S, Gourgou-Bourgade S, Bonnetain F, Kramar A. Survival end point reporting in randomized cancer clinical trials: a review of major journals. *J Clin Oncol* 2008; 26(22): 3721-3726.

56. Punt CJ, Buyse M, Köhne CH, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ et al. Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(13): 998-1003.
57. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
58. Chassany O, Sagnier P, Marquis P, Fullerton S, Aaronson N. Patient-reported outcomes: the example of health-related quality of life; a European guidance document for the improved integration of health-related quality of life assessment in the drug regulatory process. *Drug Inf J* 2002; 36: 209-238.
59. Crown J, Perey L, Lind M, Guillem A, Garcia-Conde Bru J, Welch R et al. Superiority of tandem high-dose chemotherapy (HDC) versus optimized conventionally-dosed chemotherapy (CDC) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC): the International Randomized Breast Cancer Dose Intensity Study (IBDIS 1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 88.
60. Crown J, Leyvraz S, Verrill M, Guillem V, Efremidis A, Garcia-Conde Bru J et al. Superiority of tandem high-dose (HDC) over conventionally-dosed chemotherapy (CDC) in patients (Pts) with metastatic breast cancer (MBC): Updated results of the International Randomised Breast Cancer Dose-Intensity Study (IBDIS). *European Journal of Cancer Supplements* 2003; 1(5): S134.
61. Crown J, Leyvraz S, Verrill M, Guillem A, Efremidis A, Garcia-Conde Bru J et al. Effect of tandem high-dose chemotherapy (HDC) on long-term complete remissions (LTCR) in metastatic breast cancer (MBC), compared to conventional dose (CDC) in patients (pts) who were not selected on the basis of response to prior C: mature results of the IBDIS-I. *J Clin Oncol* 2004; 22(14 Suppl): 631.
62. Gianni A, Bonadonna G. Five-year results of the randomized clinical trial comparing standard versus high-dose myeloablative chemotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer with > 3 positive nodes (LN+). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 80.
63. Berry DA, Ueno NT, Johnson MM, Lei X, Lopez V, Caputo J et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support versus standard-dose chemotherapy: meta-analysis of individual patient data from 15 randomized adjuvant breast cancer trials. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106(Suppl 1): S5.
64. Berry DA, Ueno NT, Johnson MM, Lei X, Smith DA, Caputo J et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support versus standard-dose chemotherapy: meta-analysis of individual patient data from 6 randomized metastatic breast cancer trials. *Cancer Res* 2008; 69(2 Suppl): S 6113.
65. Leonard RC, Lind M, Twelves C, Coleman R, Van Belle S, Wilson C et al. Conventional adjuvant chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer patients: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(14): 1076-1083.

66. Malinowszky KM, Gould A, Foster E, Cameron D, Humphreys A, Crown J et al. Quality of life and sexual function after high-dose or conventional chemotherapy for high-risk breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95(12): 1626-1631.
67. Forbes AJ, Foster E, Lind MJ, Twelves C, Wilson CB, Crown JP et al. Quality of life in the anglo-celtic randomised trial of high dose adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64(1): 129.
68. Crown JP, Lind M, Gould A, Verrill M, Twelves C, Coleman R et al. High-dose chemotherapy (HDC) with autograft (PBP) support is not superior to cyclophosphamide (CPA), methotrexate and 5-FU (CMF) following doxorubicin (D) induction in patients (pts) with breast cancer (BC) and 4 or more involved axillary lymph nodes (4+LN): the Anglo-Celtic I study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 166.
69. Malinowszky K, Leonard R, Yellowlees A. Quality of life and sexual function following high dose or conventional chemotherapy for women with high risk breast cancer: the ACCOG1 trial. *EJC Suppl* 2005; 3(2 Suppl): 98.
70. Bhalla KS, Wilczynski SW, Abushamaa AM, Petros WP, McDonald CS, Loftis JS et al. Pulmonary toxicity of induction chemotherapy prior to standard or high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic support. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1): 17-25.
71. Hurd DD, Peters WP. Randomized, comparative study of high-dose (with autologous bone marrow support) versus low-dose cyclophosphamide, cisplatin, and carmustine as consolidation to adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil for patients with operable stage II or III breast cancer involving 10 or more axillary lymph nodes (CALGB Protocol 9082). *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; (19): 41-44.
72. Peppercorn J, Herndon J, Kornblith AB, Peters W, Ahles T, Vredenburgh J et al. Quality of life among patients with stage II and III breast carcinoma randomized to receive high-dose chemotherapy with autologous bone marrow support or intermediate-dose chemotherapy: results from Cancer and Leukemia Group B 9066. *Cancer* 2005; 104(8): 1580-1589.
73. Peters WP, Rosner GL, Vredenburgh JJ, Shpall EJ, Crump M, Richardson PG et al. Prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support versus intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: a report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA-13. *J Clin Oncol* 2005; 23(10): 2191-2200.
74. Winer EP, Herndon J, Peters WP, Brunatti C, Warren K, Vredenburgh J et al. Quality of life in patients with breast cancer randomized to high dose chemotherapy with bone marrow support vs. intermediate dose chemotherapy: CALGB 9066 (Companion protocol to CALGB 9082). *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57(1): 65.
75. Rodenhuis S, Richel DJ, Van der Wall E, Schornagel JH, Baars JW, Koning CC et al. Randomised trial of high-dose chemotherapy and haemopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph-node involvement. *Lancet* 1998; 352(9127): 515-521.

76. Schrama JG, Faneyte IF, Schornagel JH, Baars JW, Peterse JL, Van de Vijver MJ et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive lymph node involvement: final analysis with 7 years of follow-up. *Ann Oncol* 2002; 13(5): 689-698.
77. Rutgers EJT, Richel DJ, Baars JW, Schomagel JH, Borger JH, Koning CCE et al. Preliminary analysis of a randomized phase II study of high-dose chemotherapy in high-risk breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A(Suppl 2): 34.
78. Rodenhuis S, Richel DJ, Baars JW, Schornagel JH, Borger JH, Schaake-Koning C et al. A randomized single-institution study of high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin (CTC) in high-risk breast cancer. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1997; 38: 438.
79. Van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Van der Wall E, Droogleever Fortuyn ME et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(3): 210-218.
80. Schagen SB, Hamburger HL, Muller MJ, Boogerd W, Van Dam FS. Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. *J Neurooncol* 2001; 51(2): 159-165.
81. Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Rosenbrand RM, Van Rhijn D, Rodenhuis S et al. Late effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: a follow-up study in breast cancer patients. *Ann Oncol* 2002; 13(9): 1387-1397.
82. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LV, Wagstaff J, Richel DJ, Nooij MA et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 7-16.
83. Faneyte IF, Peterse JL, Van Tinteren H, Pronk C, Bontenbal M, Beex LV et al. Predicting early failure after adjuvant chemotherapy in high-risk breast cancer patients with extensive lymph node involvement. *Clin Cancer Res* 2004; 10(13): 4457-4463.
84. Nieboer P, Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve C, Beex LV, Van der Wall E et al. Fatigue and relating factors in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant standard or high-dose chemotherapy: a longitudinal study. *J Clin Oncol* 2005; 23(33): 8296-8304.
85. Hannemann J, Kristel P, Van Tinteren H, Bontenbal M, Van Hoese QG, Smit WM et al. Molecular subtypes of breast cancer and amplification of topoisomerase II alpha: predictive role in dose intensive adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2006; 95(10): 1334-1341.
86. Kreukels BPC, Schagen SB, Ridderinkhof KR, Boogerd W, Hamburger HL, Muller MJ et al. Effects of high-dose and conventional-dose adjuvant chemotherapy on long-term cognitive sequelae in patients with breast cancer: an electrophysiologic study. *Clin Breast Cancer* 2006; 7(1): 67-78.

87. Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Mellenbergh GJ, Van Dam FS. Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(23): 1742-1745.
88. Rodenhuis S, Bontenbal M, Van Hoese QG, Smit WM, Nooij MA, Voest EE et al. Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(4): 588-596.
89. Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve CM, Van Hoese QG, Van der Wall E, Smit WJ et al. Prospective study of long-term impact of adjuvant high-dose and conventional-dose chemotherapy on health-related quality of life. *J Clin Oncol* 2007; 25(34): 5403-5409.
90. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LVAM, Van der Wall E, Richel DJ, Nooij MA et al. Randomized phase III study of high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin in operable breast cancer with 4 or more axillary lymph nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 286.
91. Zander AR, Kröger N, Schmoor C, Krüger W, Möbus V, Frickhofen N et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(12): 2273-2283.
92. Kröger N, Milde-Langosch K, Riethdorf S, Schmoor C, Schumacher M, Zander AR et al. Prognostic and predictive effects of immunohistochemical factors in high-risk primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12(1): 159-168.
93. Scherwath A, Mehnert A, Schleimer B, Schirmer L, Fehlaue F, Kreienberg R et al. Neuropsychological function in high-risk breast cancer survivors after stem-cell supported high-dose therapy versus standard-dose chemotherapy: evaluation of long-term treatment effects. *Ann Oncol* 2006; 17(3): 415-423.
94. Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L, Schleimer B, Petersen C, Schulz-Kindermann F et al. The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Educ Couns* 2007; 66(1): 108-118.
95. Zander AR, Schmoor C, Kröger N, Krüger W, Möbus V, Frickhofen N et al. Randomized trial of high-dose adjuvant chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support versus standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: overall survival after 6 years of follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19(6): 1082-1089.
96. Zander A, Kröger N, Schmoor C, Krüger W, Möbus V, Frickhofen N et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem-cell support (hscs) vs. standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial. *Onkologie* 2002; 25(Suppl 4): 284-285.
97. Zander AR, Kröger N, Schmoor C, Krüger W, Möbus V, Frickhofen N et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support vs.

standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: overall survival after 6 years of follow up. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl): 672.

98. International Breast Cancer Study Group. Multicycle dose-intensive chemotherapy for women with high-risk primary breast cancer: results of International Breast Cancer Study Group Trial 15-95. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 370-378.

99. Basser RL, To LB, Begley CG, Juttner CA, Maher DW, Szer J et al. Adjuvant treatment of high-risk breast cancer using multicycle high-dose chemotherapy and filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cells. *Clin Cancer Res* 1995; 1(7): 715-721.

100. Basser RL, To LB, Collins JP, Begley CG, Keefe D, Cebon J et al. Multicycle high-dose chemotherapy and filgrastim-mobilized peripheral-blood progenitor cells in women with high-risk stage II or III breast cancer: five-year follow-up. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 82-92.

101. Bernhard J, Zahrieh D, Zhang JJ, Martinelli G, Basser R, Hurny C et al. Quality of life and quality-adjusted survival (Q-TWiST) in patients receiving dose-intensive or standard dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 98(1): 25-33.

102. Coombes RC, Howell A, Emson M, Peckitt C, Gallagher C, Bengala C et al. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as adjuvant therapy for primary breast cancer patients with four or more lymph nodes involved: long-term results of an international randomised trial. *Ann Oncol* 2005; 16(5): 726-734.

103. Murphy K, Coombes RC, Samson D, Craddock C, Olavarria E, Yong A et al. Effective mobilisation of peripheral blood stem cells in patients with high-risk primary breast cancer following adjuvant chemotherapy (FEC) and G-CSF. *Br J Haematol* 1998; 101(Suppl 1): 92.

104. Tallman MS, Gray R, Robert NJ, LeMaistre CF, Osborne CK, Vaughan WP et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 17-26.

105. Tokuda Y, Tajima T, Narabayashi M, Takeyama K, Watanabe T, Fukutomi T et al. Phase III study to evaluate the use of high-dose chemotherapy as consolidation of treatment for high-risk postoperative breast cancer: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 9208. *Cancer Sci* 2008; 99(1): 145-151.

106. Tokuda Y, Tajima T, Narabayashi M, Takeyama K, Watanabe T, Fukutomi T et al. Randomized phase III study of high-dose chemotherapy (HDC) with autologous stem cell support as consolidation in high-risk postoperative breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 148.

107. Roché H, Viens P, Biron P, Lotz JP, Asselain B. High-dose chemotherapy for breast cancer: the French PEGASE experience. *Cancer Control* 2003; 10(1): 42-47.

108. Marino P, Roché H, Biron P, Janvier M, Spaeth D, Fabbro M et al. Deterioration of quality of life of high-risk breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy: the PEGASE 01 quality of life study. *Value Health* 2008; 11(4): 709-718.

109. Marino P, Roché H, Moatti JP. High-dose chemotherapy for patients with high-risk breast cancer: a clinical and economic assessment using a quality-adjusted survival analysis. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(2): 117-124.
110. Roché HH, Pouillart P, Meyer N, Biron P, Spielmann M, Janvier M et al. Adjuvant high dose chemotherapy (HDC) improves early outcome for high risk (N>7) breast cancer patients: the Pegase 01 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 102.
111. Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, Lidbrink E, Lindman H, Malmström P et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. Scandinavian Breast Group 9401 study. *Lancet* 2000; 356(9239): 1384-1391.
112. Bergh J. Erratum: "Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomized trial" (*Lancet* 2000; 356(9239): 1384-1391). *Lancet* 2000; 356(Suppl): 2196.
113. Erselcan T, Kairemo KJ, Wiklund TA, Hernberg M, Blomqvist CP, Tenhunen M et al. Subclinical cardiotoxicity following adjuvant dose-escalated FEC, high-dose chemotherapy, or CMF in breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 82(4): 777-781.
114. Sundby Hall K, Wiklund T, Erikstein B, Holte H, Kvalheim G, Heen Sommer H. et al. Effects of dose-intensive chemotherapy and radiotherapy on serum N-terminal proatrial natriuretic peptide in high-risk breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67(3): 235-244.
115. Hernberg M, Virkkunen P, Maasilta P, Keyrilainen J, Blomqvist C, Bergh J et al. Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(1): 128-136.
116. Brandberg Y, Michelson H, Nilsson B, Bolund C, Erikstein B, Hietanen P et al. Quality of life in women with breast cancer during the first year after random assignment to adjuvant treatment with marrow-supported high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin or tailored therapy with Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide: Scandinavian Breast Group Study 9401. *J Clin Oncol* 2003; 21(19): 3659-3664.
117. Drageset V, Nesland JM, Erikstein B, Skovlund E, Sommer H, Anker G et al. Monitoring of disseminated tumor cells in bone marrow in high-risk breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Int J Cancer* 2006; 118(11): 2877-2881.
118. Tanner M, Isola J, Wiklund T, Erikstein B, Kellokumpu-Lehtinen P, Malmström P et al. Topoisomerase IIalpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *J Clin Oncol* 2006; 24(16): 2428-2436.
119. Wilking N, Lidbrink E, Wiklund T, Erikstein B, Lindman H, Malmström P et al. Long-term follow-up of the SBG 9401 study comparing tailored FEC-based therapy versus marrow-supported high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18(4): 694-700.

120. Bergh J. High dose chemotherapy in the adjuvant setting for high risk breast cancer patients: results from a randomized study. *Eur J Cancer* 1999; 35(Suppl 4): S219.
121. Brandberg Y, Michelson H, Bergh J. Quality of life in women with breast cancer randomised to adjuvant treatment with marrow supported high dose chemotherapy with CTCb (BMT) or tailored FEC therapy: the SBG-9401 Study. *Eur J Cancer* 2001; 37(Suppl 6): S353.
122. Moore HC, Green SJ, Gralow JR, Bearman SI, Lew D, Barlow WE et al. Intensive dose-dense compared with high-dose adjuvant chemotherapy for high-risk operable breast cancer: Southwest Oncology Group/Intergroup study 9623. *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1677-1682.
123. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Frye D, Booser DJ et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 225-233.
124. Hanrahan EO, Broglio K, Frye D, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell support for high-risk primary breast carcinoma: follow-up at 12 years. *Cancer* 2006; 106(11): 2327-2336.
125. Nitz UA, Mohrmann S, Fischer J, Lindemann W, Berdel WE, Jackisch C et al. Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral-blood stem-cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial. *Lancet* 2005; 366(9501): 1935-1944.
126. Diallo R, Ting E, Gluz O, Herr A, Schütt G, Geddert H et al. C-kit expression in high-risk breast cancer subgroup treated with high-dose or conventional dose-dense chemotherapy. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2006; 90: 177-185.
127. Diallo Danebrock R, Ting E, Gluz O, Herr A, Mohrmann S, Geddert H et al. Protein expression profiling in high-risk breast cancer patients treated with high-dose or conventional dose-dense chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13(2 Pt 1): 488-497.
128. Gluz O, Nitz UA, Harbeck N, Ting E, Kates R, Herr A et al. Triple-negative high-risk breast cancer derives particular benefit from dose intensification of adjuvant chemotherapy: results of WSG AM-01 trial. *Ann Oncol* 2008; 19(5): 861-870.
129. Frick M, Nitz U, Adomeit A, Eimermacher M, Ziske C, Kienast J et al. Tandem high dose chemotherapy versus conventional chemotherapy for patients with high risk breast cancer: interim results from an ongoing randomized trial. *Ann Hematol* 1998; 76(Suppl II): S10.
130. Frick M, Adomeit A, Fiebrich C, Kirchner H, Eimermacher M, Ziske C et al. Results from the first regular interim analysis of a phase-III trial of tandem high dose chemotherapy vs conventional therapy in high-risk breast cancer. *Ann Hematol* 1998; 77(Suppl 2): S13.
131. Nitz U, Frick M, Adomeit A, Fischer J, Jackisch C, Ziske C et al. Tandem high-dose chemotherapy with stem cell support (HDC) versus dose-dense conventional chemotherapy for patients with high-risk breast cancer (HRBC): interim results of a multicenter phase III trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124(Suppl 1): R84.

132. Frick M, Jaskisch C, Schwenkhagen A, Mohrmann S, Eimermacher H, Hofmann U et al. Phase III trial of tandem high dose chemotherapy (HDC) versus intensified control arm for patients with high-risk breast cancer (BC): second regular interim analysis. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57(1): 66.
133. Nitz UA, Gluz O, Herr A, Ting E, Mohrmann S, Frick M et al. Retrospective analysis of WSG AM01 tandem high dose chemotherapy trial in high risk primary breast cancer: a hypothesis generating study. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl): 665.
134. Dunphy FR, Spitzer G, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Horwitz LJ, Yau JC et al. Treatment of estrogen receptor-negative or hormonally refractory breast cancer with double high-dose chemotherapy intensification and bone marrow support. *J Clin Oncol* 1990; 8(7): 1207-1216.
135. Dunphy FR, Spitzer G, Fornoff JE, Yau JC, Huan SD, Dicke KA et al. Factors predicting long-term survival for metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow support. *Cancer* 1994; 73(8): 2157-2167.
136. Kritz A, Crown JP, Motzer RJ, Reich LM, Heller G, Moore MP et al. Beneficial impact of peripheral blood progenitor cells in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a randomized trial. *Cancer* 1993; 71(8): 2515-2521.
137. Kritz A, Crown J, Motzer R, Gulati S, Reich L, Moore M et al. Superiority of peripheral blood progenitors (PBP) and GM-CSF without bone marrow reinfusion, over GM-CSF alone in a prospective randomized trial following high dose chemotherapy (HDC) for metastatic breast cancer (MBC). *Blood* 1991; 78: 7a.
138. Crump M, Gluck S, Tu D, Stewart D, Levine M, Kirkbride P et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous peripheral-blood stem cell support compared with standard-dose chemotherapy in women with metastatic breast cancer: NCIC MA.16. *J Clin Oncol* 2008; 26(1): 37-43.
139. Crump M, Gluck S, Stewart D, Levine M, Pritchard K, Kirkbride P et al. A randomized trial of high-dose chemotherapy (HDC) with autologous peripheral blood stem cell support (ASCT) compared to standard therapy in women with metastatic breast cancer: a National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 82.
140. Gluck S, Crump M, Stewart D, Levine M, Pritchard K, Kirkbride P et al. A randomized trial of high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous peripheral blood stem cell support (ASCT) compared to standard chemotherapy (CT) in women with metastatic breast cancer: a National Cancer Institute of Canada (NCIC) clinical trials group study. *Eur J Cancer* 2001; 37(Suppl 6): S285.
141. Dancy J, Crump M, Gluck S, Tu D, Marlin S, Shepherd L. Quality of life (QOL) analysis of a randomized trial of high-dose chemotherapy (HDCT) with peripheral stem cell transplant (PSCT) versus standard chemotherapy (SCT) in women with metastatic breast

cancer (MBC): National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study (NCIC CTG) MA-16. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 3010.

142. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342(15): 1069-1076.

143. Daly M, Goldstein L, Topolsky D, Klumpp T, Ross E, Gillespie D et al. Quality of life experience in women randomized to high-dose chemotherapy (HDC) and stem cell support (SCT) or standard dose chemotherapy for responding metastatic breast cancer in Philadelphia Intergroup Study (PBT-1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 20: 327.

144. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy (HDC) plus autologous stem-cell transplantation (SCT) for metastatic breast cancer: 5-year update of the 'Philadelphia Trial' (PBT-1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 169.

145. Biron P, Durand M, Roché H, Delozier T, Battista C, Fargeot P et al. Pegase 03: a prospective randomized phase III trial of FEC with or without high-dose thiotepa, cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation in first-line treatment of metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(6): 555-562.

146. Biron P, Durand M, Roché H, Delozier T, Battista C, Fargeot P et al. High dose thiotepa (TTP), cyclophosphamide (CPM) and stem cell transplantation after 4 FEC 100 compared with 4 FEC alone allowed a better disease free survival but the same overall survival in first line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of the PEGASE 03 French Protocole. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 167.

147. Lotz JP, Curé H, Janvier M, Morvan F, Legros M, Asselain B et al. Intensive chemotherapy and autograft of hematopoietic stem cells in the treatment of metastatic cancer: results of the national protocol Pegase 04 [Französisch]. *Hematol Cell Ther* 1999; 41(2): 71-74.

148. Lotz JP, Curé H, Janvier M, Asselain B, Morvan F, Legros M et al. High-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer patients: final results of the French multicentric randomised CMA/PEGASE 04 protocol. *Eur J Cancer* 2005; 41(1): 71-80.

149. Vredenburgh JJ, Coniglio D, Broadwater G, Jones RB, Ross M, Shpall EJ et al. Consolidation with high-dose combination alkylating agents with bone marrow transplantation significantly improves disease-free survival in hormone-insensitive metastatic breast cancer in complete remission compared with intensive standard-dose chemotherapy alone. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(2): 195-203.

150. Peters WP, Jones RB, Vredenburgh J, Shpall EJ, Hussein A, Elkrody M et al. A large, prospective, randomized trial of high-dose combination alkylating agents (CPB) with autologous cellular support (ABMS) as consolidation for patients with metastatic breast

cancer achieving complete remission after intensive doxorubicin-based induction therapy (AFM). *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37(Suppl): 35.

151. Dansey R, Peters WP. The influence of timing of high dose chemotherapy with haematopoietic rescue on disease-free and overall survival in patients with chemo-sensitive metastatic breast cancer. *J Mol Med* 1997; 75(Suppl): B245.

152. Vredenburgh JJ, Madan B, Coniglio D, Ross M, Broadwater G, Niedzwiecki D et al. A randomized phase III comparative trial of immediate consolidation with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood progenitor cell support compared to observation with delayed consolidation in women with metastatic breast cancer and only bone metastases following intensive induction chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(11): 1009-1015.

153. Kröger N, Frick M, Gluz O, Mohrmann S, Metzner B, Jackisch C et al. Randomized trial of single compared with tandem high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation in patients with chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3919-3926.

154. Frick M, Kröger N, Adomeit A, Ziske C, Naumann R, Fibrich C et al. Single vs. tandem high-dose chemotherapy (HDC) with stem-cell support for chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer (MBC): first results from an ongoing multicenter phase-III Mez trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124(Suppl 1): R83.

155. Kröger N, Frick M, Adomeit A, Krüger W, Ziske C, Naumann R et al. Single vs tandem high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell support for chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer (MBC): an ongoing multicenter phase III study. *Ann Hematol* 1998; 77(Suppl 2): S116.

156. Nitz U, Kröger N, Adomeit A, Ziske C, Kienast J, Ostermann H et al. A randomized trial of tandem versus single high-dose chemotherapy (HDC) with autotransplantation for chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer (MBC): first results from an ongoing trial. *Ann Hematol* 1998; 76(Suppl II): S10.

157. Jackisch C, Kröger N, Eimermacher H, Berdel WE, Hofmann U, Meier CR et al. Single vs. tandem high-dose chemotherapy (HDC) for chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer (MBC): interim results from an ongoing phase-III trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57(1): 66.

158. Kröger N, Frick M, Eimermacher H, Ziske C, Metzner B, Ko J et al. Single versus tandem high-dose chemotherapy (HDC) for chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer: results from an ongoing german multicenter phase 3 trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126(Suppl 1): R22.

159. Nitz UA, Kröger N, Frick M, Mohrmann S, Metzner B, Ko Y et al. Single versus tandem high dose chemotherapy (HDC) with hematopoietic stem cell support in patients with chemosensitive metastatic breast cancer (BC)-results from a multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(14 Suppl): 6665.

160. Mohrmann S, Kröger N, Frick M, Schütt G, Metzner B, Ko Y et al. Tandem versus single high dose chemotherapy (HDC) with haematopoietic stem cell support in patients with chemosensitive metastatic breast cancer (MBC): outcome parameters; results from a randomised multicenter phase III trial. *Breast* 2005; 14(Suppl 1): S40-S41.
161. Schmid P, Schippinger W, Nitsch T, Huebner G, Heilmann V, Schultze W et al. Up-front tandem high-dose chemotherapy compared with standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(3): 432-440.
162. Lüftner D, Akrivakis C, Grosse Y, Possinger K. Baseline HER2/neu serum levels and outcome in a prospective randomized trial comparing high-dose chemotherapy (CHX) vs conventional CHX for stage IV breast cancer. *Eur Bone Marrow Transplant* 2000; 25(Suppl 1): S249.
163. Schmid P, Samonigg H, Nitsch T, Huebner G, Kreienberg R, Schultze W et al. Randomized trial of up front tandem high-dose chemotherapy (HD) compared to standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel (AT) in metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 171.
164. Schmid P, Samonigg H, Weh HJ, Link H, Kreienberg R, Schultze W et al. Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) vs konventionelle Chemotherapie mit Adriamycin und Paclitaxel (AT) beim metastasierten Mammakarzinom: Ergebnisse einer randomisierten Studie. *Onkologie* 2002; 25(Suppl 2): 18.
165. Schmid P, Schippinger W, Nitsch T, Huebner G, Kreienberg R, Schultze W et al. Up front tandem high-dose chemotherapy compared to standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: updated results of a randomized Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82(Suppl 1): S152.
166. Schmid P, Schippinger W, Nitsch T, Huebner G, Kreienberg R, Schultze W et al. Up front tandem high-dose chemotherapy (HD) compared to standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel (AT) in metastatic breast cancer (MBC): final results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(14 Suppl): 641.
167. Bernhard J, Hurny C, Coates AS, Peterson HF, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD et al. Quality of life assessment in patients receiving adjuvant therapy for breast cancer: the IBCSG approach. *Ann Oncol* 1997; 8(9): 825-835.
168. King MT, Dobson AJ, Hurnett PR. A comparison of two Quality-of-Life questionnaires for cancer clinical trials: the Functional Living Index-Cancer (FLIC) and the Quality of Life Questionnaire Core Module (QLQ-C30). *J Clin Epidemiol* 1996; 49(1): 21-29.
169. Rettig RA, Jacobson PD, Farquhar CM, Aubry WM. False hope: bone marrow transplantation for breast cancer. New York: Oxford University Press; 2007.
170. Jacobson PD, Rettig RA, Aubry WM. Litigating the science of breast cancer treatment. *J Health Polit Policy Law* 2007; 32(5): 785-818.

171. Schmid P. Hochdosischemotherapie beim Mammakarzinom. *Onkologie* 2007; 13(5): 409-424.
172. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992; 116(1): 78-84.
173. Miksad RA, Zietemann V, Gothe R, Schwarzer R, Conrads-Frank A, Schnell-Inderst P et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2008; 24(4): 371-383.
174. Food and Drug Administration. Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics [Online]. 05.2007 [Zugriff am 17.11.2008]. URL: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/clinicalend.pdf>.
175. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 1987-1992.
176. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998; 16(10): 3439-3460.
177. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 1980-1986.
178. Nieboer P, De Vries EG, Mulder NH, Van der Graaf WT. Relevance of high-dose chemotherapy in solid tumours. *Cancer Treat Rev* 2005; 31(3): 210-225.
179. Ueno NT, Rizzo JD, Demirer T, Cheng YC, Hegenbart U, Zhang MJ et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(6): 537-545.
180. Epidemiologisches Krebsregister NRW. Schwerpunktbericht 2 Brustkrebs: Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Münster 1992-2004 [Online]. 2007 [Zugriff am 19.03.2009]. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/ekr_nrw_Brustkrebs_web.pdf.

Anhang A: Suchstrategien**1. BIOSIS Previews, Medline und Embase (OVID)**

- BIOSIS Previews: 1987-2007
- EMBASE: 1980-2007
- Medline: 1950-2007
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Primärrecherche: Juli 2007

Datum der Nachrecherche: Oktober 2008

#	Hits	Suchformulierung
1	65478	stem cell transplant\$.ds,ec,fs,hw,kf,mc.
2	47780	exp stem cell transplantation/
3	47424	(stem cell adj3 transplant\$).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
4	151	(stammzelltransplant\$ or stammzellentransplant\$).ot.
5	108207	exp autograft/ or exp autotransplantation/ or exp bone marrow transplantation/
6	102771	exp transplantation, autologous/ or exp transplantation, homologous/
7	70669	(autologous Transplantation\$ or homologous Transplantation\$ or bone marrow transplantation\$).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
8	347941	(Stem Cell or Transplantation\$ or bone marrow or BMT or SCT).m_titl.
9	16729	(homograft\$ or homo-graft\$ or autograft\$ or auto-graft\$ or autotransplant\$ or autogeneic).m_titl.
10	18034	(homograft\$ or homo-graft\$ or autograft\$ or auto-graft\$ or autotransplant\$ or autogeneic or autotransplant\$ or homotransplant\$).m_titl.
11	361015	chemotherapy.cc. or chemotherapy.ds. or chemotherapy.kf. or chemotherapy.mq. or chemotherapy.sh.
12	4167	11 and (high adj3 dose).ti,ab.

#	Hits	Suchformulierung
13	89	(chemotherapy high dosage or chemotherapy high dose).mq.
14	4981	high dose chemotherapy.cc,kw,ds,hw,kf,mc,mq,sh.
15	1641	(high dose chemo radiotherapy or high dose chemoradiotherapy or high dose chemotherapy\$.mq.
16	17030	((chemotherapy adj3 high adj3 (dose or dosage)) or (chemotherapy adj3 high dos\$)).ti,ab.
17	34747	((stem or progenitor) and (transplant\$ or support or rescue)).m_titl.
18	87	((hochdosis\$ and chemotherap\$) or hochdosischemotherap\$ or hochdosis-chemotherap\$).ot.
19	510707	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20	318125	(mammaca\$ or mamma ca\$ or breast cancer).ti,ab,cc,kw,ds,hw,kf,mc,mq.
21	280296	exp breast cancer/ or exp breast neoplasms/
22	201703	breast neoplasm\$.ti,ab,cc,kw,ds,hw,kf,mc,mq.
23	4895	(brustkrebs\$ or mammakarzinom\$).ot.
24	415965	20 or 21 or 22 or 23
25	9252	19 and 24
26	228076	(quality adj2 life).ti,ab,cc,kw,ds,hw,kf,mc,mq,sh.
27	46443	*"quality of life"/ or exp quality adjusted life year/ or exp "quality of life index"/ or exp short form 36/
28	22649	(EORTC or SF-36 or Functional living index-cancer or Psychological adjustment to illness scale or McCorkle symptom distress scale or HSCL-25 or Hopkins Symptom Checklist\$ or Questionnaire for selfperceived deficits in attention or MFI-20 or multidimensional fatigue inventory).ti,ab,cc,kw,ds,hw,kf,mc,mq,sh.
29	23346	*health status indicators/ or *"severity of illness index"/ or exp sickness impact profile/
30	348	Medical Outcomes Study Short Form.kf,kw,mc,mq,cc,hw.

#	Hits	Suchformulierung
31	37778	(MOS-SF-36 or Short Form 36 or Short Form-36 Health Survey or EuroQol or EQ-5D or EuroQOL5D or EQ5D or Index of Well-Being or WHOQOL or Nottingham Health Profile or HRQOL or health-related qol or health related quality of life or sf 12 or SF12 or SF36 or SF 36).ti,ab,kf,kw,mc,mq,cc,hw.
32	2431	(ADL or FLIC or PAIS or FEDA).ti. or lebensqual\$.ot.
33	318	(QLQ or saq).ti.
34	260924	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
35	325	25 and 34 BIOSIS Previews <1987 to 2007 Week 29> (57) EMBASE <1980 to 2007 Week 26> (174) Ovid MEDLINE(R) <1950 to June Week 3 2007> (92) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <July 03, 2007> (2) Ovid MEDLINE(R) Daily Update <July 03, 2007> (0)
36	239	remove duplicates from 35 BIOSIS Previews <1987 to 2007 Week 29> (28) EMBASE <1980 to 2007 Week 26> (121) Ovid MEDLINE(R) <1950 to June Week 3 2007> (90) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <July 03, 2007> (0) Ovid MEDLINE(R) Daily Update <July 03, 2007> (0) [Dokumente zur Lebensqualität]
37	5923	technology assessment biomedical.sh.
38	11772	exp Technology Assessment, Biomedical/
39	11772	exp biomedical technology assessment/
40	4845	(biomedical technology assess\$ or health technology assess\$).ec,fs,hw,kf,mc.
41	2012	review literature.ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
42	12079	exp "review literature"/
43	53301	meta analysis.pt. or meta analysis.sh. or meta analysis 1.sh. or meta analysis publication type.sh.

#	Hits	Suchformulierung
44	59974	(meta-analy\$ or metaanaly\$).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
45	38434	exp meta analysis/
46	18827	systematic review\$.ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
47	28423	systematic review\$.ab,bt,bo,ot,tw,ti.
48	297585	(systematic review or (systematic adj3 review\$) or systematically review\$ or evidence-based or meta-analy\$ or metaanaly\$ or HTA or technology assessment\$ or effectiveness or efficacy).m_titl.
49	18321	exp "systematic review"/
50	1241	(biomedical technology assess\$ or health technology assess\$).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
51	50586	(meta-analy\$ or metaanaly\$).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
52	378672	37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51
53	272	25 and 52 BIOSIS Previews <1987 to 2007 Week 29> (57) EMBASE <1980 to 2007 Week 26> (119) Ovid MEDLINE(R) <1950 to June Week 3 2007> (95) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <July 03, 2007> (1) Ovid MEDLINE(R) Daily Update <July 03, 2007> (0)
54	218	remove duplicates from 53 BIOSIS Previews <1987 to 2007 Week 29> (41) EMBASE <1980 to 2007 Week 26> (85) Ovid MEDLINE(R) <1950 to June Week 3 2007> (92) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <July 03, 2007>(0) Ovid MEDLINE(R) Daily Update <July 03, 2007> (0) [Systematische Reviews]

#	Hits	Suchformulierung
55	422920	(random group cross validation or random effect model or random effects or random effects meta regression analysis or random effects method or random effects model or random sample or random sampling or randomization).sh. or randomized controlled trial.pt. or randomized controlled trial.sh. or randomized controlled trial publication type.sh. or randomized controlled trials.sh.
56	120158	exp randomized controlled trial/
57	492713	exp controlled clinical trials/ or exp randomized controlled trials/
58	583935	(controlled trial\$ or controlled clinical trial\$ or (controlled\$ and trial\$)).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
59	81066	exp randomization/
60	504031	exp double-blind method/ or random allocation/ or exp "sensitivity and specificity"/ or exp single-blind method/
61	176491	(double blind\$ or single blind\$).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
62	70532	exp double blind procedure/ or exp single blind procedure/ or exp triple blind procedure/
63	307290	(random\$ or prospectiv\$ or clinical trial\$ or clinical stud\$ or single blind\$ or single mask\$ or double blind\$ double blind\$ or triple blind\$ or masked).m_titl.
64	463197	(randomized controlled trial\$ or randomized controlled stud\$ or randomised controlled trial\$ or randomised controlled stud\$ or (random\$ and trial\$) or (random\$ and stud\$)).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
65	202242	(randomized controlled trial\$ or controlled trial\$ or controlled clinical trial\$ or (controlled\$ and trial\$)).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
66	251865	(randomization or randomisation or double blind\$ or single blind\$).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
67	838702	(randomized controlled trial\$ or randomized controlled stud\$ or randomised controlled trial\$ or randomised controlled stud\$ or (random\$ and trial\$) or (random\$ and stud\$)).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
68	74086	(random allocat\$ or "sensitivity and specificity").ab,bt,bo,ot,tw,ti.
69	1722555	(random\$ or prospectiv\$ or clinical trial\$ or clinical stud\$ or single blind\$ or single mask\$ or double blind\$ or triple blind\$ or masked).ab,bt,bo,ot,tw,ti.

#	Hits	Suchformulierung
70	2458003	55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69
71	2452	25 and 70 BIOSIS Previews <1987 to 2007 Week 29> (413) EMBASE <1980 to 2007 Week 26> (1275) Ovid MEDLINE(R) <1950 to June Week 3 2007> (750) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <July 03, 2007> (12) Ovid MEDLINE(R) Daily Update <July 03, 2007> (2)
72	1754	remove duplicates from 71 BIOSIS Previews <1987 to 2007 Week 29> (158) EMBASE <1980 to 2007 Week 26> (850) Ovid MEDLINE(R) <1950 to June Week 3 2007> (743) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <July 03, 2007>(1) Ovid MEDLINE(R) Daily Update <July 03, 2007> (2) [RCTs]

2. The Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der Primärrecherche: September 2007

Datum der Nachrecherche: Oktober 2008

ID	Hits	Suchformulierung
#1	899	TRANSPLANTATION, HOMOLOGOUS explode all trees
#2	887	STEM CELL TRANSPLANTATION explode all trees
#3	792	TRANSPLANTATION, AUTOLOGOUS explode all trees
#4	1156	BONE MARROW TRANSPLANTATION explode all trees
#5	1788	stem cell transplant* OR (stem cell NEAR transplant*)
#6	4244	autologous Transplantation* or homologous Transplantation* or bone marrow transplantation*
#7	5860	(Stem Cell or Transplantation* or bone marrow or BMT or SCT):ti
#8	269	(homograft* or homo-graft* or autograft* or auto-graft* or autotransplant* or autogeneic):ti
#9	273	(homograft* or homo-graft* or autograft* or auto-graft* or autotransplant* or autogeneic or autotransplant* or homotransplant*):ti
#10	1426	(chemotherapy NEAR high NEAR (dose OR dosage)) OR (chemotherapy NEAR high dos*)
#11	1158	((stem OR progenitor) AND (transplant* OR support OR rescue)):ti
#12	8787	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	5544	BREAST NEOPLASMS explode all trees
#14	10833	mammaca* OR mamma ca* OR breast cancer OR breast neoplasm*
#15	10833	#13 OR #14
#16	564	#12 AND #15 Cochrane Reviews: 31 DARE: 10 CENTRAL: 478 CMR: 4 HTA: 6 NHS EED: 30 Cochrane Groups: 5

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

1. European Group for Blood and Marrow Transplantation Conference on High-Dose Chemotherapy in Breast and Ovarian Cancer, Florence, Italy, September 14-16, 2000. Bone Marrow Transplant 2000; 26(Suppl 1): S1-S42.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

2. Abboud CN, Liesveld JL, Belanger T, Kempinski MC, Frediani KE, Reykdal S et al. Prospective randomized trial of four peripheral blood stem cell mobilization (PBSC) regimens, in lymphomas and breast cancer patients undergoing autologous marrow transplantation (ABMT). Blood 1994; 84(10 Suppl 1): 108a.

Ausschlussgrund: Studien mit einem Anteil an Mammakarzinompatientinnen $\leq 80\%$, bei denen keine Subgruppenanalyse für Mammakarzinompatienten durchgeführt wurde (A1)

3. Abrams JS. North American adjuvant breast cancer trials. Recent Results Cancer Res 1998; 152: 417-428.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

4. Ahmad K. High-dose chemotherapy for advanced breast cancer. Lancet Oncol 2006; 7(1): 19.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

5. Allen-Brady K. Genetic polymorphisms and metastatic breast cancer survival. Fut Oncol 2007; 3(2): 155-158.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

6. Antman K, Gale RP. Advanced breast cancer: high-dose chemotherapy and bone marrow autotransplants. Ann Intern Med 1988; 108(4): 570-574.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

7. Antman K. Randomized trials of high-dose chemotherapy in breast cancer: fraud, the press and the data (or lessons learned in medical policy governing clinical research). Trans Am Clin Climatol Assoc 2002; 113: 56-66.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

8. Antman KH, Rowlings PA, Vaughan WP, Pelz CJ, Fay JW, Fields KK et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. J Clin Oncol 1997; 15(5): 1870-1879.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

9. Antman KH. High-dose chemotherapy in breast cancer: the end of the beginning? Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6(5): 469-475.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

10. Armand JP. The Bezwoda affair [Französisch]. Bull Cancer 2000; 87(4): 363-364.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

11. Arpaci F, Ozturk M, Safali M, Ural A, Ozet A, Cetin T et al. The clinical significance of tumour cells in bone marrow or apheresis product and the efficacy of purging in stage III breast cancer patients who underwent high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2008; 41(Suppl 1): S443-S444.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

12. Basade MM, Gulati SC. High-dose chemotherapy in metastatic breast cancer. Lancet 1998; 351(9100): 386-387.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

13. Basser R, Begley CG, Maher D, To B, Juttner C, Fox R et al. The use of peripheral blood progenitor cells (PBPC) mobilized by stem cell factor (SCF) and filograstim (G-CSF) to support multiple cycles of high-dose chemotherapy in untreated women with poor prognosis breast cancer. Br J Haematol 1994; 87(Suppl 1): 91.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

14. Baynes RD, Dansey RD, Klein JL, Karanes C, Cassells L, Abella E et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for breast cancer. Cancer Invest 2000; 18(5): 440-455.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

15. Baynes RD, Dansey RD, Klein JL, Karanes C, Cassells L, Hamm C et al. High-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation for metastatic and high-risk primary breast cancer. Cancer Res Ther Control 2001; 11(1): 47-56.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

16. Baynes RD, Dansey RD, Klein JL, Hamm C, Campbell M, Abella E et al. High-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation for breast cancer: past or future? Semin Oncol 2001; 28(4): 377-388.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

17. Bearman SI, Jones RB, Shpall EJ, Stemmer SM, Purdy MG, Myers SE. High dose chemotherapy with autologous progenitor cell support for stage IV NED breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1994; 32(Suppl): 65.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

18. Bearman SI, Jones RB, Shpall EJ, Stemmer SM, Purdy MG, Myers SE. New approaches in progenitor cell-supported chemotherapy for stage IV breast cancer. Bone Marrow Transplant 1994; 14(Suppl 1): S28.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

19. Bearman SI, Shpall EJ, Jones RB, Cagnoni PJ, Ross M. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell support for metastatic and high-risk primary breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(1 Suppl 2): 60-67.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

20. Bearman SI. High-dose chemotherapy for breast cancer: we have not heard the final word. *Cancer Invest* 2000; 18(5): 494-497.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

21. Bergh J. High-dose therapy with autologous bone marrow stem cell support in primary and metastatic human breast cancer: a review. *Acta Oncol* 1995; 34(5): 669-674.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

22. Bergh J. Where next with stem-cell-supported high-dose therapy for breast cancer? *Lancet* 2000; 355(9208): 944-945.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

23. Bergh J, Jonsson P-E, Glimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2001; 40(2-3): 253-281.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

24. Berry DA, Broadwater G, Klein JP, Antman K, Aisner J, Bitran J et al. High-dose versus standard chemotherapy in metastatic breast cancer: comparison of cancer and leukemia group B trials with data from the autologous blood and marrow transplant registry. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 743-750.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

25. Berry DA, Ueno NT, Johnson MM, Lei X, Lopez V, Caputo J et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support versus standard-dose chemotherapy: meta-analysis of individual patient data from 15 randomized adjuvant breast cancer trials. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106(Suppl 1): S5.

Ausschlussgrund: Kein Volltext verfügbar (A3)

26. Berry DA, Ueno NT, Johnson MM, Lei X, Smith DA, Caputo J et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support versus standard-dose chemotherapy: meta-analysis of individual patient data from 6 randomized metastatic breast cancer trials. *Cancer Res* 2008; 69(2 Suppl): 6113.

Ausschlussgrund: Kein Volltext verfügbar (A3)

27. Bertolini F, Martinelli G, Goldhirsch A. Mosaic tumour blood vessels and high-dose chemotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2(10): 595.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

28. Bertucci F, Tarpin C, Charafe-Jauffret E, Bardou VJ, Braud AC, Tallet A et al. Multivariate analysis of survival in inflammatory breast cancer: impact of intensity of chemotherapy in multimodality treatment. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(9): 913-920.
Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)
29. Beveridge R, Schuster M, Waller E, Stuart R, Abboud C, Cruickshank S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-HNuMGDF) in breast cancer patients (Pts) following autologous bone marrow transplantation (ABMT). *Blood* 1997; 90(10 Suppl 1 Pt 1): 580A.
Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)
30. Bewick M, Conlon M, Gerard S, Lee H, Parissenti AM, Zhang L et al. HER-2 expression is a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer treated with a combination of high-dose cyclophosphamide, mitoxantrone, paclitaxel and autologous blood stem cell support. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(8): 847-853.
Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)
31. Bewick M, Conlon M, Parissenti AM, Lee H, Zhang L, Glück S et al. Soluble Fas (CD95) is a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *J Hematother Stem Cell Res* 2001; 10(6): 759-768.
Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)
32. Bezwoda WR, Seymour L, Dansey RD. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13(10): 2483-2489.
Ausschlussgrund: Nicht verifizierbare Forschungsergebnisse nach Weiss et al. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2771-2777
33. Bezwoda WR, Seymour L, Dansey RD. High dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *Eur J Cancer* 1995; 31A(Suppl 5): S76.
Ausschlussgrund: Nicht verifizierbare Forschungsergebnisse nach Weiss et al. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2771-2777
34. Bezwoda WR. High-dose chemotherapy with haematopoietic rescue: application to primary management of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1997; 6(4 Suppl): 10-15.
Ausschlussgrund: Nicht verifizierbare Forschungsergebnisse nach Weiss et al. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2771-2777

35. Bezwoda WR. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue in breast cancer: from theory to practice. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40(Suppl 1): S79-S87.

Ausschlussgrund: Nicht verifizierbare Forschungsergebnisse nach Weiss et al. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2771-2777

36. Bezwoda WR. Toward more active chemotherapy regimens: high-dose chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast J* 1997; 3(3 Suppl): 69-76.

Ausschlussgrund: Nicht verifizierbare Forschungsergebnisse nach Weiss et al. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2771-2777

37. Bezwoda WR. High dose chemotherapy with haematopoietic rescue in breast cancer. *Hematol Cell Ther* 1999; 41(2): 58-65.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

38. Bezwoda WR. Randomised controlled trial of high dose chemotherapy (HD-CNVp) versus standard dose (CAF) chemotherapy for high risk, surgically treated, primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35(Suppl 4): S230.

Ausschlussgrund: Nicht verifizierbare Forschungsergebnisse nach Weiss et al. *Lancet* 2000; 355(9208): 999-1003

39. Blue Cross Blue Shield Association. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support in the treatment of high-risk, primary breast cancer. *Tecnologica MAP Suppl* 1999: 8-10.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

40. Bolwell B, Vredenburgh J, Overmoyer B, Gilbert C, Chap L, Menchaca D et al. Safety and biologic effect of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) in breast cancer patients following autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (PBPC). *Blood* 1997; 90(10 Suppl 1 Pt 1): 171A.

Ausschlussgrund: Keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert (E2)

41. Boven E. American Society of Clinical Oncology: 35th Annual Meeting. *IDrugs* 1999; 2(7): 617-619.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

42. Broun ER, Sridhara R, Sledge GW, Loesch D, Kneebone PH, Hanna M et al. Tandem autotransplantation for the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(8): 2050-2055.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

43. Buckner CD, Schwartzberg LS, Birch R, Weaver CH. High-dose chemotherapy and autologous PBSC infusion for patients with breast cancer. *Cancer Res Ther Control* 1998;

7(1-2): 149-155.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

44. Cagnoni PJ, Shpall EJ, Bearman SI, Ross M, Jones RB. High-dose chemotherapy with AHPCS for the treatment of breast cancer: the University of Colorado results. Bone Marrow Transplant 1996; 18(Suppl 1): S26-S29.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

45. Cagnoni PJ, Shpall EJ. High-dose chemotherapy for the treatment of breast and ovarian cancer. Curr Opin Oncol 1997; 9(2): 122-125.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

46. Cameron DA, Leonard RCF. The case for high-dose adjuvant chemotherapy in breast cancer: (II) clinical experience. Eur J Surg Oncol 1996; 22(6): 634-637.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

47. Carlson RW, Wheatley K. High-dose chemotherapy and stem cell transplantation does not improve relapse-free or overall survival in women with high-risk breast cancer. Cancer Treat Rev 2004; 30(1): 131-137.

Ausschlussgrund: Doppelpublikation ohne relevante Zusatzinformation (A2)

48. Carter DL, Marks LB, Hussein AM, Vrendenburg JJ, Bean JM, Rubin P et al. The impact of consolidative radiotherapy in patients with "stage IV" breast cancer who achieve a complete response to induction chemotherapy randomized racemic high dose chemotherapy with autologous bone marrow transplant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36(1 Suppl): 216.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

49. Carter DL, Marks LB, Bean JM, Broadwater G, Hussein A, Vredenburg JJ et al. Impact of consolidation radiotherapy in patients with advanced breast cancer treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. J Clin Oncol 1999; 17(3): 887-893.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

50. Chabannon C, Viens P, Camerlo J, Gravis G, Faucher C, Novakovitch G et al. High-dose chemotherapy followed by reinfusion of selected CD34+ peripheral blood cells in patients with poor risk breast cancer: a randomized multicenter study. Blood 1995; 86(10 Suppl 1): 940a.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

51. Chabannon C, Viens P, Camerlo J, Gravis G, Faucher C, Novakovitch G et al. A randomized study of peripheral blood stem cells or isolated CD34+ cells for hematologic rescue of advanced breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. Proc Annu

Meet Am Assoc Cancer Res 1996; 37: 176.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

52. Cheng YC, Rondon G, Yang Y, Smith TL, Gajewski JL, Donato ML et al. The use of high-dose cyclophosphamide, carmustine, and thiotepa plus autologous hematopoietic stem cell transplantation as consolidation therapy for high-risk primary breast cancer after primary surgery or neoadjuvant chemotherapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10(11): 794-804.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

53. Cheson BD, Lacerna L, Leyland-Jones B, Sarosy G, Wittes RE. Autologous bone marrow transplantation: current status and future directions. *Ann Intern Med* 1989; 110(1): 51-65.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

54. Clarke M. Meta-analyses of adjuvant therapies for women with early breast cancer: the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview. *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl 10): x59-x62.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

55. Coleman RE. High dose chemotherapy: rationale and results in breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88(12 Suppl): 3059-3064.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

56. Cottu PH, Cuvier C, Espie M. High-dose adjuvant chemotherapy for breast cancer: state of the art. *Forum (Genova)* 2002; 12(1): 36-40.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

57. Crilley P, Goldstein LJ. Peripheral blood stem cell transplant in breast cancer. *Semin Oncol* 1995; 22(3): 238-249.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

58. Crown J. High-dose chemotherapy of metastatic breast cancer: the end of the beginning? *Br J Cancer* 1997; 75(4): 467-469.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

59. Crown J, Leyvraz S, Verrill M, Guillem V, Efremidis A, Garcia-Conde Bru J et al. Superiority of tandem high-dose (HDC) over conventionally-dosed chemotherapy (CDC) in patients (Pts) with metastatic breast cancer (MBC): updated results of the International Randomised Breast Cancer Dose-Intensity Study (IBDIS). *Eur J Cancer Suppl* 2003; 1(5): S134.

Ausschlussgrund: Kein Volltext verfügbar (A3)

60. Crown J, Leyvraz S, Perey L, Verrill M, Guillem V, Efremidis A et al. Superiority of tandem high-dose chemotherapy over conventionally-dosed chemotherapy in unselected patients with metastatic breast cancer: the international randomized breast cancer dose

intensity study. Breast Cancer Res Treat 2003; 82(Suppl 1): S152.

Ausschlussgrund: Kein Volltext verfügbar (A3)

61. Crown JP, Leyvraz S, Verrill M, Guillem V, Efremidis A, Garcia-Conde Bru J et al. Effect of tandem high-dose chemotherapy (HDC) on long-term complete remissions (LTCR) in metastatic breast cancer (MBC), compared to conventional dose (CDC) in patients (pts) who were not selected on the basis of response to prior C: mature results of the IBIDIS-I. Journal of Clinical Oncology 2004; 22(14 Suppl): 631.

Ausschlussgrund: Kein Volltext verfügbar (A3)

62. Crump M, Glück S, Pritchard K, Shepherd L, Pater J, Antman K. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. J Clin Oncol 1998; 16(2): 800-802.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

63. Crump M, Pritchard K. High dose therapy with stem cell support for breast cancer: the jury is still out. Cancer Treat Res 2000; 103: 115-136.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

64. Cumming CE, Nabholz JM, Wentzel CA, Handman M, Clinch J, Glück S et al. High dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplantation in breast cancer: an assessment of quality of life. Breast Cancer Res Treat 1996; 37(Suppl): 47.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

65. Dang RKB, Cameron DA, Craig JIO, Ford A, Parker AC, Ganly PS et al. Mobilising peripheral blood progenitor cells for transplantation (PBPCT) in breast cancer. Br J Haematol 1997; 97(Suppl 1): 38.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

66. Dawson LK, Leonard RCF. High dose therapy of breast cancer: current status. Crit Rev Oncol Hematol 1999; 30(1): 35-43.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

67. De Giorgi U., Rosti G, Frassinetti L, Kopf B, Giovannini N, Zumaglini F et al. High-dose chemotherapy for triple negative breast cancer. Ann Oncol 2007; 18(1): 202-203.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

68. De Vries EG, Mastenbroek CC, Rodenhuis S. High-dose chemotherapy for breast cancer. Ann Intern Med 1997; 126(11): 917-918.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

69. De Vries EGE, Ten Vergert EM, Mastenbroek CG, Dalesio O, Rodenhuis S. Breast cancer studies in the Netherlands. Lancet 1996; 348(9024): 407-408.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

70. DeGrendele H, O'Shaughnessy JA. Update on high-dose adjuvant chemotherapy and autologous stem cell rescue in patients with high-risk breast cancer. Clin Breast Cancer 2003; 4(3): 173-175.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

71. Demirer T, Ueno NN, Bregni M, Berry D. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support versus standard-dose chemotherapy: meta-analysis of individual patient data from 15 randomised adjuvant breast cancer trials. Bone Marrow Transplant 2008; 41(Suppl 1): S54.

Ausschlussgrund: Doppelpublikation ohne relevante Zusatzinformation (A2)

72. Dillman RO, Barth NM. Intensive chemotherapy with autologous peripheral-blood stem-cell rescue in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1994; 12(10): 2237.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

73. Dillman RO, Barth NM, VanderMolen LA, Allen K, Beutel LD, Chico S. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for metastatic breast cancer: superior survival for tandem compared with single transplants. Am J Clin Oncol 2005; 28(3): 281-288.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

74. Djulbegovic B, Hozo I, Fields KK, Sullivan D. High-dose chemotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer: benefit/risk analysis. Cancer Control 1998; 5(5): 394-405.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

75. Drakos P, Nagler A, Or R, Naparstek E, Kapelushnik J, Gimon Z et al. Efficacy and safety of high dose polychemotherapy with/without BCNU for autologous bone marrow transplantation in breast cancer. Bone Marrow Transplant 1994: 125.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

76. Dresel VC, Rinas N, Feltmann K, Stolte M, Tulusan AH. Epirubicin/Cyclophosphamide high dose as primary chemotherapy in locally advanced breast cancer (BC)(T2-T4/N0-N2/M0): preliminary data/toxicities. Breast Cancer Res Treat 2000; 64(1): 70.

Ausschlussgrund: Keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert (E2)

77. Dunphy FR, Spitzer G. Use of very-high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in treatment of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1992; 84(2): 128-129.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

78. Durant JR. High-dose chemotherapy for breast cancer in USA. Lancet 1999; 354(9174): 252-253.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

79. Eddy DM. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10(4): 657-670.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

80. Eddy DM, Hillner BE, Smith TJ, Desch CE. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for metastatic breast cancer. *JAMA* 1992; 268(12): 1536-1537.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

81. Edwards S. Evaluating promising new treatments for life-threatening disease: implications of the HDC/ABMT experience for treating breast cancer. *Find Brief* 2005; 8(1): 1-3.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

82. Elias AD, Ibrahim J, Richardson P, Avigan D, Joyce R, Reich E et al. The impact of induction duration and the number of high-dose cycles on the long-term survival of women with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy with stem cell rescue: an analysis of sequential phase I/II trials from the Dana-Farber/Beth Israel STAMP program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8(4): 198-205.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

83. Ellis G. Review of autologous bone marrow transplantation for metastatic breast cancer: a minor point? *J Clin Oncol* 1992; 10(10): 1652-1653.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

84. Ferrari S, Danova M, Porta C, Brugnattelli S, Pugliese P, Bertolini A et al. Recombinant human interleukin-11 (Neumega, rhIL-11) reduces thrombocytopenia in breast cancer patients receiving tandem autologous circulating progenitor cell transplantation. *Ann Hematol* 2002; 81(6): 354-356.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

85. Fields KK, Perkins JB, Partyka JS, Elfenbein GJ. High-dose therapy for the treatment of breast cancer: evaluation of effect of regimen on outcome. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(Suppl 1): S30-S33.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

86. Filip S, Petera J, Odrazka K, Blaha M. The current look at high-dose chemotherapy in breast cancer minireview. *Neoplasma* 2000; 47(5): 261-268.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

87. Fisher DC, Vredenburgh JJ, Petros WP, Hussein A, Berry DA, Elkordy M et al. Reduced mortality following bone marrow transplantation for breast cancer with the addition of peripheral blood progenitor cells is due to a marked reduction in veno-occlusive disease of the liver. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(2): 117-122.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

88. Focan C, Beauduin M, Lobelle JP, Longeval E, Majois F, Salamon E et al. Lack of correlation between dose intensity of cmf chemotherapy with or without high-dose medroxyprogesterone acetate hd-mpa and clinical outcome in node positive np early breast cancer bc influence of age and hormonotherapy 5 years report on a randomized trial. J Cancer Res Clin Oncol 1990; 116(Suppl Pt 1): 202.

Ausschlussgrund: Keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert (E2)

89. Foelber R. Autologous stem cell transplant plus interleukin-2 for breast cancer: review and nursing management. Oncol Nurs Forum 1998; 25(3): 563-568.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

90. Frei E, III, Richardson P, Avigan D, Bunnell C, Wheeler C, Elias A. The interval between courses of high-dose chemotherapy with stem cell rescue: therapeutic hypotheses. Bone Marrow Transplant 1999; 24(9): 939-945.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

91. Gale RP, Park RE, Dubois R, Bitran JD, Buzdar A, Hortobagyi G et al. Delphi-panel analysis of appropriateness of high-dose chemotherapy and blood cell or bone marrow autotransplants in women with breast cancer. Clin Transplant 2000; 14(1): 32-41.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

92. Galligioni E, Cetto G, Crivellari D, Nascimben O, Buonadonna A, Molino A et al. High dose epirubicin and cyclophosphamide (EC) vs cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil (CMF) in high risk premenopausal breast cancer patients: 5-year results of a prospective randomized trial. Breast Cancer Res Treat 2000; 64(1): 63.

Ausschlussgrund: Keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert (E2)

93. Ganem G. Dose intensification in high-risk non metastatic breast cancer: a critical review [Französisch]. Bull Cancer 1997; 84(1): 97-105.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

94. Gorrero RM, Stein S, Stadtmauer EA. High-dose chemotherapy and stem cell support for breast cancer: where are we now? Drugs Aging 2002; 19(7): 475-485.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

95. Gianni AM, Siena S, Bregni M, Di Nicola M, Orefice S, Cusumano F et al. Efficacy, toxicity, and applicability of high-dose sequential chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer with 10 or more involved axillary nodes: five-year results. J Clin Oncol 1997; 15(6): 2312-2321.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

96. Gingrich RD. High-dose chemotherapy in breast cancer treatment. *Problems in General Surgery* 2000; 17(4): 61-66.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

97. Gisselbrecht C, Lotz JP, Devaux Y, Extra JM, Peny AM, Guillevin L et al. Autologous bone marrow transplantation (ABMT) after high dose cyclophosphamide, mitoxantrone, alkeran (CMA) in breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(Suppl 1): S21-S22.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

98. Gisselbrecht C, Viens P, Lotz JP, Biron P, Asselain B, Maraninchi D et al. "Pegase" program for evaluation of autologous stem cell transplantation in breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(Suppl 1): S21-S23.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

99. Gisselbrecht C, Extra JM, Lotz JP, Devaux Y, Janvier M, Peny AM et al. Cyclophosphamide/mitoxantrone/melphalan (CMA) regimen prior to autologous bone marrow transplantation (ABMT) in metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(5): 857-863.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

100. Gisselbrecht C, Lotz JP, Morvan F, Janvier M. Autologous stem cell transplantation after intensive therapy in non-inflammatory breast cancer [Französisch]. *Reproduction Humaine et Hormones* 1999; 12(1): 70-73.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

101. Glück S, Des Rochers C, Cano C, Dorreen M, Germond C, Gill K et al. High-dose chemotherapy followed by autologous blood cell transplantation: a safe and effective outpatient approach. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(6): 431-434.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

102. Glück S, Stewart D. What's happening?: Current status of high dose chemotherapy in breast cancer. *Transfus Sci* 1999; 21(3): 211-214.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

103. Glück S, Stewart D. High-dose therapy in breast cancer: out of favor but not out of promise. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(10): 1017-1019.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

104. Grabenbauer GG. Randomisierte Phase-II-Studie zur Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation bei Frauen mit infraklavikular metastasiertem operablen Mammakarzinom. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(2): 85-86.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

105. Gullo G, Leyvraz S, Verril M, Climent A, Effremedis A, Garcia-Conde Bru J et al. Evidence that durable complete remissions (DCR) of metastatic breast cancer (MBC) following high-dose chemotherapy (HDC) are not artefacts of selection by response: mature results of the International Breast Cancer Dose Intensity Randomised and Pilot Studies (IBDIS-I). *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(Suppl 1): S103.

Ausschlussgrund: Kein Volltext verfügbar (A3)

106. Hagmann M. Scientific misconduct: cancer researcher sacked for alleged fraud. *Science* 2000; 287(5460): 1901-1902.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

107. Hillner BE, Smith TJ, Desch CE. Efficacy and cost-effectiveness of autologous bone marrow transplantation in metastatic breast cancer: estimates using decision analysis while awaiting clinical trial results. *JAMA* 1992; 267(15): 2055-2061.

Ausschlussgrund: Gesundheitsökonomische Studie (E4)

108. Hillner BE, Smith TJ, Desch CE. Estimating the cost-effectiveness of high-dose therapy in breast cancer using decision analysis. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(Suppl 1): S269-S271.

Ausschlussgrund: Gesundheitsökonomische Studie (E4)

109. Hortobagyi GN, Dunphy F, Buzdar AU, Spitzer G. Dose intensity studies in breast cancer: autologous bone marrow transplantation. *Prog Clin Biol Res* 1990; 354B: 195-209.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

110. Hortobagyi GN. Are the results of high-dose chemotherapy in breast cancer really better than standard treatment. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(Suppl 1): S260-S264.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

111. Hortobagyi GN. High-dose chemotherapy for primary breast cancer: facts versus anecdotes. *J Clin Oncol* 1999; 17(11 Suppl): 25-29.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

112. Hortobagyi GN. High-dose chemotherapy (HDCT) has no established role in the treatment of breast cancer (BC). *Eur J Cancer* 2000; 36(Suppl 5): S51.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

113. Hortobagyi GN, Antman KH. High-dose chemotherapy in the management of breast cancer. *Semin Breast Dis* 2000; 3(3): 131.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

114. Huan SD, Yau JC, Dunphy FR, Wallerstein RO, Dicke K, Spencer V et al. Impact of autologous bone marrow infusion on hematopoietic recovery after high-dose cyclophosphamide etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9(9): 1609-1617.

Ausschlussgrund: Studien mit einem Anteil an Mammakarzinompatienten $\leq 80\%$, bei denen keine Subgruppenanalyse für Mammakarzinompatienten durchgeführt wurde (A1)

115. Hudis CA, Münster PN. High-dose therapy for breast cancer. *Semin Oncol* 1999; 26(1): 35-47.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

116. Hussein A, Fisher D, Vredenburgh J, Rubin P, Elkorky M, Peters W et al. Phase 2 trial of Neumega rhIL-11 in patients with breast cancer after high-dose chemotherapy with bone marrow and peripheral blood stem cell support. *Blood* 1996; 88(10 Suppl Pt 1): 300a.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

117. Hussein A, Vredenburgh J, Elkordy M, Rubin P, Fisher D, Canales R et al. Randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin eleven (neumega rhIL-11 growth factor) in patients with breast cancer following high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell (AHPC) support. *Exp Hematol* 1996; 24(9): 1140.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

118. Jacobson PD, Rettig RA, Aubry WM. Litigating the science of breast cancer treatment. *J Health Polit Policy Law* 2007; 32(5): 785-818.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

119. Kellokumpu-Lehtinen P. Cost-effectiveness of intensive adjuvant chemotherapy for high-risk breast cancer: is dose-escalated chemotherapy with growth factor support (GFS) more costly and less effective than high dose chemotherapy (HDCT) with peripheral stem cell transplantation (PSCT)? *Eur J Cancer Suppl* 2003; 1(5): S122.

Ausschlussgrund: Gesundheitsökonomische Studie (E4)

120. Kellokumpu-Lehtinen P, Bergh J, Salminen E, Wiklund T, Lehtinen S, Aronen P et al. Cost-effectiveness of intensive adjuvant chemotherapy for high-risk breast cancer: is tailored and dose-escalated chemotherapy with growth factor support (GFS) more costly and less effective than marrow-supported high-dose chemotherapy? Results from a randomized study. *Acta Oncol* 2007; 46(2): 146-152.

Ausschlussgrund: Gesundheitsökonomische Studie (E4)

121. Kennedy MJ. High-dose chemotherapy of breast cancer: is the question answered? *J Clin Oncol* 1995; 13(10): 2477-2479.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

122. Kier P, Ruckser R, Buxhofer V, Habbertheuer KH, Zelenka P, Tatzreiter G et al. Hochdosistherapie und autologe periphere Stammzelltransplantation beim Mammakarzinom. *Acta Med Austriaca* 2000; 27(Suppl 52): 33-36.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

123. Klein JL, Maroto RP, Dansey RD, Karanes C, Du W, Abella E et al. Cardiac sequelae of doxorubicin and paclitaxel as induction chemotherapy prior to high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in women with high-risk primary or metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(10): 1047-1052.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

124. Kucharski AJ, Ghalie R, Greenstein S, Matuszewski K. The clinical effectiveness and financial impact of utilizing peripheral blood progenitor cells as rescue therapy following autologous bone marrow transplant. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12(1): 172-179.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

125. Kuzhan O, Ozet A, Ulutin C, Kurt B, Komurcu S, Ozturk B et al. Impact of c-erb2 status on survival after high dose chemotherapy in high-risk breast cancer patients. *Saudi Med J* 2007; 28(9): 1374-1379.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

126. Kuzhan O, Ozet A, Ulutin C, Komurcu S, Arpaci F, Ozturk B et al. Survival benefit with GM-CSF use after high-dose chemotherapy in high-risk breast cancer. *Tumori* 2007; 93(6): 550-556.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

127. Lalle M, De Rosa L, Perillo A, Scambia G, D'Aprile M, Antimi M. High-dose chemotherapy for metastatic breast cancer [Italienisch]. *Clin Ter* 2004; 155(7-8): 305-315.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

128. Lazarus HM. Hematopoietic progenitor cell transplantation in breast cancer: current status and future directions. *Cancer Invest* 1998; 16(2): 102-126.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

129. Le Corroller AG, Faucher C, Auperin A, Blaise D, Fortanier C, Benhamou E et al. Autologous peripheral blood progenitor-cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation for adults and children with non-leukaemic malignant disease: a randomised economic study. *Pharmacoeconomics* 1997; 11(5): 454-463.

Ausschlussgrund: Gesundheitsökonomische Studie (E4)

130. Lippman ME. High-dose chemotherapy plus autologous bone marrow transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342(15): 1119-1120.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

131. Livingston R, Crowley J. Commentary on PBT-1 study of high-dose consolidation versus standard therapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(11 Suppl): 22-24.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

132. Livingston RB. Dose intensity and high dose therapy: two different concepts. *Cancer* 1994; 74(3 Suppl): 1177-1183.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

133. Ljungman P, Björkstrand B, Gahrton G, Nordenström J, Shanwell A, Glas U et al. High-dose chemotherapy in breast cancer: promising results in combination with stem cell support [Schwedisch]. *Lakartidningen* 1995; 92(9): 849, 851-853.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

134. Manz M, Schmitz K, Brugger W, Wallwiener D, Bokemeyer C, Kanz L. Hochdosischemotherapie beim Mammakarzinom: quo vadis? *Med Welt* 2000; 51(1-2): 6-9.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

135. Marino P, Le Corroller AG, Palangie T, Janvier M, Fabbro M, Molinier L et al. Can sequential administration minimise the cost of high dose chemotherapy? An economic assessment in inflammatory breast cancer. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(11): 807-818.

Ausschlussgrund: Gesundheitsökonomische Studie (E4)

136. McNeil C. High-dose chemo for breast cancer: does it still have a chance? *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(12): 961-962.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

137. Meehan KR, Ballen K, Boccia R, Ahmed U, Hill JM, Herscowitz H et al. A phase III multicenter randomized trial comparing cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin (stamp V) with or without IL-2 activated stem cell transplantation and parenteral IL-2 for high-risk breast cancer. *Blood* 1999; 94(10 Suppl 1 Pt 1): 352a.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

138. Meinardi MT, Van Veldhuisen DJ, Gietema JA, Dolsma WV, Boomsma F, Van den Berg MP et al. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2746-2753.

Ausschlussgrund: Keine Zielgrößen wie im Berichtsplan definiert (E4)

139. Mello MM, Brennan TA. The controversy over high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplant for breast cancer. *Health Aff (Millwood)* 2001; 20(5): 101-117.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

140. Mitsuhashi J, Tsukahara S, Suzuki R, Oh-hara Y, Nishi S, Hosoyama H et al. Retroviral integration site analysis and the fate of transduced clones in an MDR1 gene therapy protocol targeting metastatic breast cancer. *Hum Gene Ther* 2007; 18(10): 895-906.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

141. Montemurro F, Redana S, Valabrega G, Aglietta M. Controversies in breast cancer: adjuvant and neoadjuvant therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(7): 1055-1072.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

142. Morgan RJ, Doroshov JH, Venkataraman K, Chang K, Raschko J, Somlo G et al. High-dose infusional doxorubicin and cyclophosphamide: a feasibility study of tandem high-dose chemotherapy cycles without stem cell support. *Clin Cancer Res* 1997; 3(12): 2337-2345.

Ausschlussgrund: Keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert (E2)

143. Mouridsen HT. Nordic trials of adjuvant therapy in primary breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 1998; 152: 441-446.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

144. Mulder NH, Sleijfer TD, De Vries EGE, Mulder POM, Van der Graaf WTA, Willemse PHB. High dose chemotherapy with autologous peripheral stem cell or bone marrow transplantation in patients with breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(Suppl 1): S23-S24.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

145. Nielsen DL, Svane IM. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for the treatment of primary breast cancer [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 2004; 166(46): 4148-4150.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

146. Nieto Y, Woods J, Nawaz F, Baron A, Jones RB, Shpall EJ et al. Prognostic analysis of tumour angiogenesis, determined by microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor, in high-risk primary breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Br J Cancer* 2007; 97(3): 391-397.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

147. Nitz U, Frick M, Adomeit A, Jackisch C, Schwenkhagen A, Möbus V et al. Stellenwert der stammzellgestützten Hochdosischemotherapie in der Behandlung gynäkologischer Malignome: Indikationen und aktuelle Studienlage in der Bundesrepublik Deutschland. *Zentralbl Gynakol* 1997; 119(5): 195-203.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

148. Nitz U, Adomeit A, Mohrmann S, Fossari A, Frick M. Studien zur Hochdosischemotherapie (HDC) und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation beim Mammakarzinom. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1998; 87(17): 578-583.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

149. Nitz U, Mohrmann S, Bender HG. Stammzellgestützte Hochdosischemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms. Gynakologe 1999; 32(8): 632-637.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

150. Orlova RV, Moiseenko VM, Protsenko SA, Mikhalichenko TD, Ermakova NA, Semenova AI et al. Assessment of influence of dose variation on the effectiveness and toxicity of cytostatic therapy of disseminated breast cancer [Russisch]. Vopr Onkol 2005; 51(2): 192-196.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

151. Ottosson S, Magnusson K, Hultborn R. Acute hematologic feasibility of G-CSF supported dose-escalated FEC therapy as adjuvant treatment after breast cancer surgery. Anticancer Res 1999; 19(5 C): 4429-4434.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

152. Overmoyer BA, Carinder J, Andresen S, Pohlman B, Lichtin A, Kalaycio M et al. The efficacy of high dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for the treatment of osseous metastasis from breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1997; 46(1): 72.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

153. Owen OG. High-dose chemotherapy for ERBB2-negative breast cancer. Lancet Oncol 2006; 7(3): 201.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

154. Partridge AH, Bunnell CA, Winer EP. Quality of life issues among women undergoing high-dose chemotherapy for breast cancer. Breast Dis 2001; 14: 41-50.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

155. Pastore RD, Charlson ME, Robbins L, Schuster MW. Predicting quality of life after stem cell transplantation: a qualitative analysis. Blood 2001; 98(11 Pt 2): 415b.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

156. Patrone F, Ballestrero A, Ferrando F, Brema F, Moraglio L, Valbonesi M et al. Four-step high-dose sequential chemotherapy with double hematopoietic progenitor-cell rescue for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1995; 13(4): 840-846.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

157. Pedrazzoli P, Da Prada GA, Robustelli della Cuna G, Rodenhuis S, Dalesio O, Rutgers E. High-dose chemotherapy and stem-cell support in breast cancer. Lancet 1998; 352(9135): 1220.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

158. Pedrazzoli P, Bianchi AS, Renga M, Siena S. Re: randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast carcinoma. J Natl Cancer

Inst 2000; 92(15): 1271-1272.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

159. Pedrazzoli P, Tarenzi E, Tullio C, Colosini G, Siena S. High dose chemotherapy and hematopoietic progenitor cell transplantation for breast cancer. J Chemother 2004; 16(Suppl 4): 108-111.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

160. Perez EA. State of the art management of locally advanced breast cancer. Cancer Res Ther Control 1999; 9(3-4): 261-266.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

161. Perkins JB, Fields KK, Elfenbein GJ. Ifosfamide/carboplatin/etoposide chemotherapy for metastatic breast cancer with or without autologous hematopoietic stem cell transplantation: evaluation of dose-response relationships. Semin Oncol 1995; 22(3 Suppl 7): 5-8.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

162. Peters WP. The use of high-dose chemotherapy in patients with high-risk breast cancer. Bone Marrow Transplant 1994; 14(Suppl 1): S25.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

163. Peters WP. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for the treatment of breast cancer: yes. Important Adv Oncol 1995: 215-230.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

164. Peters WP, Dansey R. New concepts in the treatment of breast cancer using high-dose chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 1997; 40(Suppl): S88-S93.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

165. Peters WP, Dansey RD, Klein JL, Baynes RD. High-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of breast cancer. Oncologist 2000; 5(1): 1-13.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

166. Pico JL, Avila A, Castagna L, Janin N, Mathieu MC, Beaujean F et al. A pilot study of sequential high-dose chemotherapy with CD34 enriched blood stem cell support in patients with inflammatory breast cancer. Blood 1998; 92(10 Suppl 1 Pt 1): 441a.

Ausschlussgrund: Kein Volltext verfügbar (A3)

167. Ponnuri J, Vij R, Adkins D, Brown R, Khoury H, Duerst R et al. Efficacy of high dose chemotherapy (HDCT) and autologous stem cell transplantation (ASCT) in metastatic breast cancer with bone only disease (BOD). Blood 1999; 94(10 Suppl 1 Pt 1): 351a.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

168. Price LA, Puztai L, Hortobagyi GN. High-dose chemotherapy in high-risk breast cancer. *Lancet* 1998; 352(9139): 1551-1552.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

169. Puztai L, Hortobagyi GN. Discouraging news for high-dose chemotherapy in high-risk breast cancer. *Lancet* 1998; 352(9127): 501-502.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

170. Rahman ZU, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Champlin R. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1998; 24(4): 249-263.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

171. Rivkin SE, Hayes FA, Fagnan L, Oien T, Klemola PR. Priming with GM-CSF prior to high-dose CEP chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37(Suppl): 45.

Ausschlussgrund: Keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert (E2)

172. Rodenhuis S, De Vries EGE. Randomized studies of high-dose chemotherapy in high-risk breast cancer in The Netherlands. *Eur J Cancer* 1999; 35(Suppl 4): S219.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

173. Rodenhuis S, Huitema AD, Van Dam FS, De Vries EG, Beijnen JH. High-dose chemotherapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in the adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer J* 2000; 6(Suppl): 30.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

174. Rosti G, Albertazzi L, Marangolo M, Gratwohl A, Philip T. High-dose chemotherapy in breast cancer around Europe in 1994. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(Suppl 1): S26-S27.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

175. Rosti G, Ferrante P, Ledermann J, Leyvraz S, Ladenstein R, Koscileniak E et al. High-dose chemotherapy for solid tumors: results of the EBMT. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(2): 129-140.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

176. Ruhl U. Konsolidierende Strahlentherapie nach Hochdosischemotherapie und autologer Knochenmarkstransplantation bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs. *Strahlenther Onkol* 2000; 176(4): 196-197.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

177. Rushing DA, De Vries EGE, Mastenbroek CC, Rodenhuis S, Gradishar WJ, Tallman MS. High-dose chemotherapy for breast cancer. *Ann Intern Med* 1997; 126(11): 917-918.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

178. Rutqvist LE. Randomized adjuvant breast cancer trials in Sweden. *Cancer* 1994; 74(3 Suppl): 1156-1159.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

179. Saintigny P, Assouad S, Gligorov J, Selle F, Roche H, Breau JL et al. Dose density and dose intensity in the treatment of breast cancer [Französisch]. *Bull Cancer* 2004; 91(Suppl 4): S244-S253.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

180. Savarese DM, Hsieh C, Stewart FM. Clinical impact of chemotherapy dose escalation in patients with hematologic malignancies and solid tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15(8): 2981-2995.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

181. Schmid P, Possinger K. High-dose chemotherapy in high-risk primary breast cancer. *Onkologie* 2002; 25(2): 112-120.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

182. Schmoor C, Schumacher M. Methodological arguments for the necessity of randomized trials in high-dose chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 54(1): 31-38.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

183. Schrama JG, Rodenhuis S. Dose-intensive chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Curr Oncol Rep* 1999; 1(1): 23-30.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

184. Schwartzberg LS, Weaver CH, Birch R, Manner C, Tauer K, Beeker T et al. A randomized trial of two doses of cyclophosphamide with etoposide and G-CSF for mobilization of peripheral blood stem cells in 318 patients with stage II-III breast cancer. *J Hematother* 1998; 7(2): 141-150.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

185. Schwartzberg LS, Weaver CH, Lewkow L, McAneny B, Zhen B, Birch R et al. High-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell support for stage IIIB inflammatory carcinoma of the breast. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(9): 981-987.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

186. Scott L. Blues panel: marrow transplants effective in advanced breast cancer. *Mod Healthcare* 1996; 26(10): 4.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

187. Shiba E, Akazawa K, Kim SJ, Taguchi T, Tsukamoto F, Ogawa H et al. High dose chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer with 10 or more involved

axillary lymph nodes. Breast Cancer 2000; 7(4): 302-306.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

188. Shpall EJ. ABMT using high dose cyclophosphamide, cisplatin, BCNU (CPA/cDDP/BCNU) for patients with high risk breast cancer. Bone Marrow Transplant 1994; 14(Suppl 2): S19.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

189. Siena S. Towards the integration of hematopoietic stem cells into therapy of breast cancer? Haematologica 1999; 84(10): 865-867.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

190. Sirotova Z, Tartarone A, Aieta M, Morelli F, Toma SS. Role and limits of salvage chemotherapy in breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. Ann Oncol 2003; 14(12): 1794-1795.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

191. Slee PH. High dose chemotherapy and stem cell transplant in patients with operable breast cancer and a poor prognosis: not indicated for the time being [Niederländisch]. Ned Tijdschr Geneesk 2004; 148(1): 9-12.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

192. Smigel K. Women flock to ABMT for breast cancer without final proof. J Natl Cancer Inst 1995; 87(13): 952-955.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

193. Soares HP, Yang X, Clark OA, Kumar A, Djulbegovic B. How early could we have known that some hematological interventions were effective? Blood 2003; 102(11): 497a.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

194. Somlo G, Doroshov JH, Forman SJ, Leong LA, Margolin KA, Morgan RJ et al. High-dose cisplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous stem cell reinfusion in patients with responsive metastatic or high-risk primary breast cancer. Cancer 1994; 73(1): 125-134.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

195. Spitzer TR, Cirenza E, McAfee S, Foelber R, Zarzin J, Cahill R et al. Phase I-II trial of high-dose cyclophosphamide, carboplatin and autologous bone marrow or peripheral blood stem cell rescue. Bone Marrow Transplant 1995; 15(4): 537-542.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

196. Stephenson J. Researchers struggle with trials of stem-cell transplants for breast cancer. JAMA 1997; 277(23): 1827-1829.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

197. Stephenson J. Bone marrow/stem cells: no edge in breast cancer. JAMA 1999; 281(17): 1576-1578.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

198. Subramanyan S, Kennedy MJ. Breast cancer: high-dose therapy. Oncologist 1998; 3(5): 289-299.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

199. Szeto H, Bravata DM, Garber A. Cost-effectiveness analysis of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support versus standard-dose chemotherapy for women with high-risk primary breast cancer. J Gen Intern Med 1998; 13(Suppl 1): 33.

Ausschlussgrund: Gesundheitsökonomische Studie (E4)

200. Tallman MS, Gradishar WJ. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as treatment for high-risk breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1998; 42(Suppl): S60-S67.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

201. Tannir N, Spitzer G, Schell F. Phase II study of high-dose amsacrine (AMSA) and autologous bone marrow transplantation in patients with refractory metastatic breast cancer. Cancer Treat Rep 1983; 67(6): 599-600.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

202. Tannir N, Spitzer G, Dicke K. Phases I-II study of high-dose mitomycin with autologous bone marrow transplantation in refractory metastatic breast cancer. Cancer Treat Rep 1984; 68(5): 805-806.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

203. Tartarone A, Aieta M, Morritti MG, Palomba G, Romano MP, Lelli G. High-dose chemotherapy in metastatic breast cancer [Italienisch]. Clin Ter 1998; 149(3): 227-230.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

204. Thomssen C, Untch M, Konecny G, Kahlert S, Sattler D, Oberlechner E et al. Dose-intensive adjuvant chemotherapy of high-risk breast cancer patients: first results of a prospective randomized trial. Breast Cancer Res Treat 1998; 50(3): 233.

Ausschlussgrund: Keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert (E2)

205. Tokuda Y, Ohta M, Okumura A, Kuge S, Kubota M, Tajima T et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1997; 40(Suppl): S94-S99.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

206. Tuma RS. End of high-dose chemotherapy for high-risk breast cancer patients? J Natl Cancer Inst 2008; 100(9): 618-619.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

207. Uzych L. Efficacy of autologous bone marrow transplants as treatment for breast cancer. J Am Med Womens Assoc 1992; 47(1): 3.

Ausschlussgrund: Gesundheitsökonomische Studie (E4)

208. Vahdat LT, Cohen DJ, Zipin D, Lo KS, Donovan D, Savage D et al. Randomized trial of low-dose interleukin-2 vs cyclosporine A and interferon-gamma after high-dose chemotherapy with peripheral blood progenitor support in women with high-risk primary breast cancer. Bone Marrow Transplant 2007; 40(3): 267-272.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

209. Van der Wall E, Rutgers EJ, Holtkamp MJ, Baars JW, Schornagel JH, Peterse JL et al. Efficacy of up-front 5-fluorouracil-epidoxorubicin-cyclophosphamide (FEC) chemotherapy with an increased dose of epidoxorubicin in high-risk breast cancer patients. Br J Cancer 1996; 73(9): 1080-1085.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

210. Van Hoef MEHM. Development of a non-myeloablative transplant strategy (NMTx) for breast cancer. Blood 2001; 98(11 Pt 2): 415b.

Ausschlussgrund: Keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert (E2)

211. Verrill M. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial. Women's Oncol Rev 2005; 5(1): 41-43.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

212. Vij R, Adkins D, Brown R, Goodnough LT, Khoury H, Westervelt P et al. Lack of efficacy of high-dose chemotherapy (HDCT) and autologous stem cell transplantation (ASCT) for high risk locoregional recurrence of breast cancer. Blood 1998; 92(10 Suppl 1 Pt 1-2): 463A.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

213. Vogl DT, Stadtmauer EA. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer: a therapy whose time has passed. Bone Marrow Transplant 2006; 37(11): 985-987.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

214. Vredenburgh J, Glaspy J, Bolwell B, Demtri GD, Kin B, Jelaca-Maxwell K et al. The incidence of thrombotic and embolic events in controlled clinical trials of breast cancer (CA) patients (pts) undergoing high dose chemotherapy (HDC) with the stamp I regimen and

autologous peripheral blood progenitor cell (PBPC) transplantation. *Blood* 1997; 90(10 Suppl 1 Pt 1): 220a-221a.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

215. Weaver CH, Greco FA, Hainsworth JD, Zhen B, Baldwin P, Wittlin F et al. A phase I-II study of high-dose melphalan, mitoxantrone and carboplatin with peripheral blood stem cell support in patients with advanced ovarian or breast carcinoma. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(10): 847-853.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

216. Weaver CH, West WH, Schwartzberg LS, Alberico T, Leff R, Greco FA et al. Induction, mobilization of peripheral blood stem cells (PBSC), high-dose chemotherapy and PBSC infusion in patients with untreated stage IV breast cancer: outcomes by intent to treat analyses. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(7): 661-670.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

217. Weiss RB. The randomized trials of dose-intensive therapy for breast cancer: what do they mean for patient care and where do we go from here? *Oncologist* 1999; 4(6): 450-458.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

218. Weiss RB, Rifkin RM, Stewart FM, Theriault RL, Williams LA, Herman AA et al. High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study. *Lancet* 2000; 355(9208): 999-1003.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

219. Weiss RB, Gill GG, Hudis CA. An on-site audit of the South African trial of high-dose chemotherapy for metastatic breast cancer and associated publications. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2771-2777.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

220. Welch HG, Mogielnicki J. Presumed benefit: lessons from the American experience with marrow transplantation for breast cancer. *BMJ* 2002; 324(7345): 1088-1092.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

221. Wheatley K, Gray RG, Ives NJ. High-dose chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(15): 1476-1479.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

222. Wilkinson E. No future for high-dose chemotherapy in breast cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3(12): 715.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

223. Williams SF. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support for breast cancer: the article reviewed. *Oncology (Huntingt)* 1992; 6(12): 69.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

224. Williams SF, Rowlings PA. Autologous bone marrow transplant for metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(Suppl 1): S265-S268.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

225. Williams SF. Is there a role for dose-intensive chemotherapy with stem cell rescue in breast cancer? *Oncology (Huntingt)* 2002; 16(12): 1643-1646.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

226. Winer E, Gold D, Lees J, Westlund R, Jones R, Shpall E et al. Evaluation of quality of life ql in patients with metastatic breast cancer mbc undergoing high dose chemotherapy with autologous bone marrow support. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 16(2): 149.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

227. Winer EP. Quality-of-life research in patients with breast cancer. *Cancer* 1994; 74(1 Suppl): 410-415.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

228. Winer EP, Lindley C, Hardee M, Sawyer WT, Brunatti C, Borstelmann NA et al. Quality of life in patients surviving at least 12 months following high dose chemotherapy with autologous bone marrow support. *Psychooncology* 1999; 8(2): 167-176.

Ausschlussgrund: Keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert (E3)

229. Winn RJ. Competing outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3(4): 467.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

230. Zander AR, Krüger W, Kröger N, Damon L, Königmann M, Berdel WE et al. High dose mitoxantrone with thiotepa, cyclophosphamide and autologous stem cell rescue for high risk stage II and stage III breast cancer: German GABG-4/EH-93-study. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(Suppl 1): S24-S25.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

231. Zujewski J, Nelson A, Abrams J. Much ado about not...enough data: high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(3): 200-209.

Ausschlussgrund: Kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert (E5)

Anhang C: Liste der gescreenten systematischen und narrativen Übersichten

1. Antman KH. A critique of the 11 available randomized trials of high-dose chemotherapy in breast cancer. *Semin Breast Dis* 2000; 3(3): 153-161.
2. Antman KH. A critique of the eleven randomised trials of high-dose chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(2): 173-179.
3. Antman KH. Overview of the six available randomized trials of high-dose chemotherapy with blood or marrow transplant in breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; (30): 114-116.
4. Antman KH. Randomized trials of high dose chemotherapy for breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1471(3): M89-M98.
5. Banna GL, Simonelli M, Santoro A. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of solid tumors in adults: a critical review. *Curr Stem Cell Res Ther* 2007; 2(1): 65-82.
6. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Pacini P, Gallo L et al. Italian Breast Cancer Adjuvant Chemo-Hormone Therapy Cooperative Group Trials: GROCTA Trials. *Recent Results Cancer Res* 1998; 152: 453-470.
7. Elias AD. High dose chemotherapy with stem cell rescue for breast cancer: current status and future directions. *Breast Dis* 2001; 14: 51-68.
8. Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, Hetrick S, Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003142.
9. Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003139.
10. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Bassler R. High dose chemotherapy for poor prognosis breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33(4): 325-337.
11. Goodwin PJ, Black JT, Bordeleau LJ, Ganz PA. Health-related quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: taking stock. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(4): 263-281.

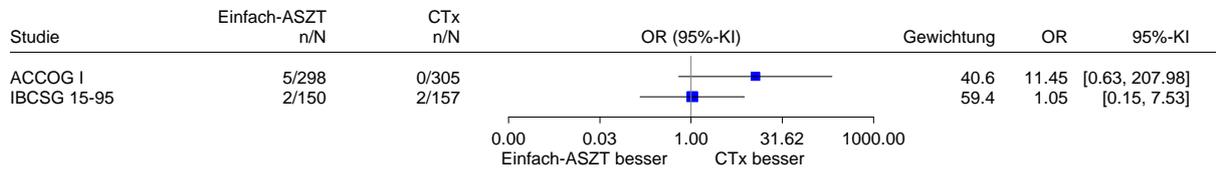
12. Johnson PWM, Simnett SJ, Sweetenham JW, Morgan GJ, Stewart LA. Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for malignancy. *Health Technol Assess* 1998; 2(8): 1-187.
13. Lake DE, Hudis CA. High-dose chemotherapy in breast cancer. *Drugs* 2004; 64(17): 1851-1860.
14. Luigi BG, Simonelli M, Santoro A. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of solid tumors in adults: a critical review. *Curr Stem Cell Res Ther* 2007; 2(1): 65-82.
15. Montemurro F, Ueno NT, Rondon G, Aglietta M, Champlin RE. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell transplantation for breast cancer: current status, future trends. *Clin Breast Cancer* 2000; 1(3): 197-209.
16. Nieto Y, Shpall EJ. High-dose chemotherapy for breast cancer. *Cancer Treat Res* 2000; 103: 77-114.
17. Nieto Y, Champlin RE, Wingard JR, Vredenburgh JF, Elias AD, Richardson P et al. Status of high-dose chemotherapy for breast cancer: a review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6(5): 476-495.
18. Nieto Y. The verdict is not in yet: analysis of the randomized trials of high-dose chemotherapy for breast cancer. *Haematologica* 2003; 88(2): 201-211.
19. Nieto Y, Jones RB, Shpall EJ. Stem-cell transplantation for the treatment of advanced solid tumors. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 26(1-2): 31-56.
20. Patrone F, Valbonesi M, Ballestrero A. Autologous peripheral blood stem cells (PBSC) in breast cancer. *Transfus Apher Sci* 2002; 27(2): 167-173.
21. Pedrazzoli P, Siena S. Clinical results in 2001 show high dose therapy and hematopoietic progenitor cell transplantation as a therapeutic option for breast cancer. *Haematologica* 2001; 86(9): 900-907.
22. Phillips K-A, Bernhard J. Adjuvant breast cancer treatment and cognitive function: current knowledge and research directions. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(3): 190-197.
23. Schmid P, Possinger K. Hochdosischemotherapie beim Mammakarzinom. *Med Klin* 2002; 97(11): 677-686.
24. Schmid P. High-dose chemotherapy for breast cancer. *Onkologe* 2007; 13(5): 409-424.

25. Simnett SJ, Stewart LA, Sweetenham J, Morgan G, Johnson PWM. Autologous stem cell transplantation for malignancy: a systematic review of the literature. *Clin Lab Haematol* 2000; 22(2): 61-72.
26. Soiffer RJ. Stem cell transplantation for hematologic malignancies. Totowa: Humana Press; 2004.
27. Stadtmauer EA. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for metastatic breast cancer: Is there a place? *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81(Suppl 1): S111-S115.
28. Tartarone A, Romano G, Galasso R, Iodice G, D'Arena G, Coccaro M et al. Should we continue to study high-dose chemotherapy in metastatic breast cancer patients? A critical review of the published data. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(7): 525-530.
29. Viens P, Maraninchi D. High-dose chemotherapy in advanced breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(2): 141-149.
30. Zander AR, Kröger N. High-dose therapy for breast cancer: a case of suspended animation. *Acta Haematol* 2005; 114(4): 248-254.

Anhang D: Sensitivitätsanalysen

D1: Nichtmetastasiertes Mammakarzinom

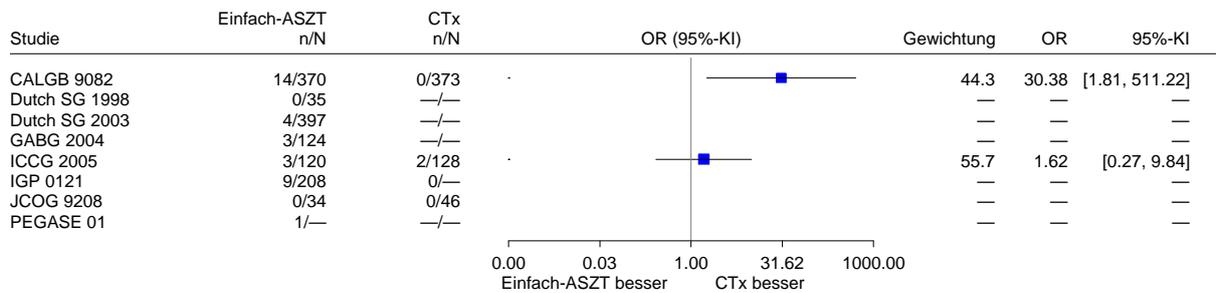
Einfach-ASZT vs. CTx - Nicht-metastasiertes Mammakarzinom, niedriges Verzerrungspotential
Therapieassoziierte Mortalität



Heterogenität: Q=1.95, df=1, p=0.162, I²=48.8%

Abbildung 9: Nichtmetastasiertes Mammakarzinom: Meta-Analyse zur therapieassoziierten Mortalität (einfach durchgeführte Transplantation) – Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial

Einfach-ASZT vs. CTx - Nicht-metastasiertes Mammakarzinom, hohes Verzerrungspotential
Therapieassoziierte Mortalität

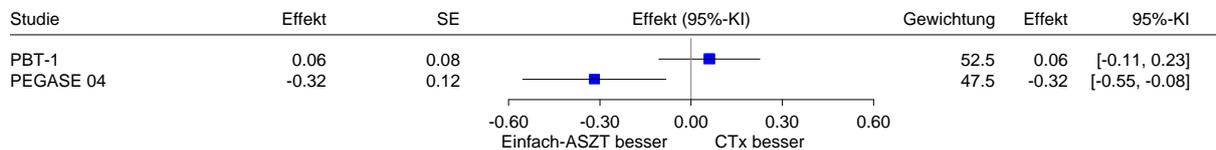


Heterogenität: Q=3.70, df=1, p=0.054, I²=73.0%

Abbildung 10: Nichtmetastasiertes Mammakarzinom: Meta-Analyse zur therapieassoziierten Mortalität (einfach durchgeführte Transplantation) – Studien mit hohem Verzerrungspotenzial

D2: Metastasiertes Mammakarzinom

Einfach-ASZT vs. CTx - Metastasiertes Mammakarzinom, niedriges Verzerrungspotential
3-Jahres Überleben



Heterogenität: Q=6.60, df=1, p=0.010, I²=84.9%

Abbildung 11: Metastasiertes Mammakarzinom: Meta-Analyse zum Gesamtüberleben zum 3-Jahres-Zeitpunkt (einfach durchgeführte Transplantation) – Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial

Anhang E: Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität**E1: Krankheitsübergreifende Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität****SF-36: Short-Form-36 Health Survey**

Quellen:

<http://www.proqolid.org/>,<http://www.unifr.ch/ztd/HTS/inftest/WEB-Informationssystem/de/4dek01/ee8e3ab0685e11d4ae5a0050043beb55/hb.htm>

Dimensionen	Items Anzahl	Skala
Körperliche Funktionsfähigkeit	10	5- bis 6-Punkte- Likert-Skala
Körperliche Rollenfunktion	4	
Emotionale Rollenfunktion	3	
Soziale Funktionsfähigkeit	2	
Schmerz	2	
Psychisches Wohlbefinden	2	
Vitalität	4	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	5	
Veränderung der Gesundheit	1	
Verfügbare Scores: Dimensionen Range Score Dimensionen: 0-100		

PAIS: Psychosocial Adjustment to Illness Scale^{xvi}

Quellen:

<http://www.proqolid.org/>

Derogatis LR. The Psychosocial Adjustment to Illness Scale (PAIS). J Psychosom Res 1986; 30(1): 77-91

Dimensionen	Items Anzahl	Skala
Health Care Orientation	8	4-Punkte-Likert-Skala
Vocational Environment	6	

(Fortsetzung)

^{xvi} Instrument für den Bereich Psychiatrie, Psychologie

Fortsetzung PAIS

Dimensionen	Items Anzahl	Skala
Domestic Environment	8	4-Punkte-Likert-Skala
Sexual Relationships	6	
Extended family relationships	5	
Social environment	6	
Psychological distress	7	
Verfügbare Scores: Gesamtscore, Dimensionen Range Gesamtscore: 0-13		

E2: Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten

EORTC QLQ C-30 Version 3.0

Quellen:

<http://www.proqolid.org/>

http://groups.eortc.be/qol/questionnaires_qlqc30.htm

Dimensionen	Items Anzahl	Skala
Globale Lebensqualität	2	7-Punkte-Likert-Skala
Körperliche Funktionsfähigkeit	5	4-Punkte-Likert-Skala
Körperliche Rollenfunktion	2	
Emotionale Rollenfunktion	4	
Kognitive Funktionsfähigkeit	2	
Soziale Funktionsfähigkeit	2	
Fatigue	3	
Nausea und Emesis	2	
Schmerz	2	
Verfügbare Scores: Dimensionen Range Score Dimensionen: 0-100		

FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant Subscale

Quelle:

McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A et al. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. Bone Marrow Transplant 1997; 19(4):357-68.

Dimensionen	Items Anzahl	Skala
Physical well-being	8	5-Punkte-Likert-Skala ^a
Social / family well-being	8	
Relationship with doctor	3	
Emotional well-being	7	
Functional well-being	8	
Additional concerns	12	
a: Zusammenfassendes Item zu jeder Dimension: 11-Punkte-Likert-Skala Verfügbare Scores: Gesamtscore, Dimensionen Range Scores: unklar		

FLIC: Functional Living Index Cancer

Quellen:

<http://www.proqolid.org/>,

Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M. Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer (FLIC): development and validation. J Clin Oncol 1984; 2: 472-483.

Dimensionen	Items Anzahl	Skala
Physical functioning	5	7-Punkte-Likert-Skala
Current well-being	4	
Gastrointestinal symptoms	2	
Psychological functioning	5	
Social functioning	2	
Nausea	2	
Pain	2	
Hardship due to cancer	3	
Verfügbare Scores: Gesamtscore Range Gesamtscore: 22-154		

IBCSG Core Form

Quellen:

<http://www.proqolid.org/>,

Bernhard J, Hurny C, Coates AS, Peterson HF, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD et al. Quality of life assessment in patients receiving adjuvant therapy for breast cancer: the IBCSG approach. Ann Oncol 1997; 8: 825-835.

Dimensionen	Items Anzahl	Skala
Globale Lebensqualität	5	Visuelle Analogskala
Brustkrebs-spezifische Symptome	5	
Verfügbare Scores: Items Range Score Items: 0-100		

RSCL: Rotterdam Symptom Checklist

Quellen:

<http://www.proqolid.org/>,http://www.rug.nl/gradschoolshare/research_tools/assessment_tools/RSCL_handleiding.pdf

Dimensionen	Items Anzahl	Skala
Overall valuation of life	1	7-Punkte-Likert-Skala
Physical symptom distress scale	23	5-Punkte-Likert-Skala
Psychological distress scale	7	
Activity level scale	8	
Verfügbare Scores: Gesamtscore, Dimensionen Range Gesamtscore: 0-100		

SAQ: Sexual Activity Questionnaire

Quelle:

Thirlaway K, Fallowfield L, Cuzick J. The Sexual Activity Questionnaire: a measure of women's sexual functioning. Qual Life Res 1996; 5(1):81-90.

Dimensionen	Items Anzahl	Skala
Pleasure ^a	6	4-Punkte-Likert-Skala
Discomfort ^b	2	
Habit	3	
Verfügbare Scores: Dimensionen a: Range Score: 0-18 b: Range Score: 0-16		

SDS: Symptom Distress Scale

Quellen:

<http://www.proqolid.org/>,

McCorkle R. The measurement of symptom distress. Semin Oncol Nurs 1987; 3:248-56.

Dimensionen	Items Anzahl	Skala
Symptome	11	5-Punkte-Likert-Skala
Verfügbare Scores: Gesamtscore Range Gesamtscore: 13-65		