

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. Mallmann

Amenorrhöeraten und klimakterische Beschwerden nach  
anthrazyklinhaltiger vs. anthrazyklin-  
und taxanhaltiger Chemotherapie beim  
prämenopausalen Mammakarzinom

Inaugural- Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Friederike Lena Margarethe Engel

aus München

promoviert am 14. Mai 2014

---

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. P. Mallmann

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. J. B. L. Wolf

**Erklärung:**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Universitätsprofessor Dr. med. P. Mallmann, Dr. med. N. Gottschalk

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/ eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 29.07.2013

---

Der Großteil der dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurde durch den von Dr. Nina Gottschalk konzipierten und nach entsprechender Anleitung von mir selbst ausgewerteten Fragebogen ermittelt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Krankengeschichten wurde ohne meine Mitarbeit in der Frauenklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität zu Köln erstellt. Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet.

---

Danksagung:

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Peter Mallmann, Direktor der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität zu Köln, für die freundliche Überlassung des Themas und der Möglichkeit diese Arbeit innerhalb seiner Klinik anfertigen zu können.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. med. Nina Gottschalk für die engagierte persönliche Betreuung, den Entwurf des Fragebogens und die Zeit, die sie sich stets für Fragen und Anregungen nahm, recht herzlich bedanken. Bei Berthold Grüttner bedanke ich mich für die Unterstützung bei Literaturrecherche und Fertigstellung dieser Arbeit.

Meinen Eltern und meiner Großmutter gebührt an dieser Stelle ein besonderer Dank, da sie stets an mich geglaubt und mich tatkräftig in allen Entscheidungen meines Lebens unterstützt haben. Ich danke euch für dieses Vertrauen.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei meinem Bruder Sebastian, Sophia, Nora, Johanna, Kathi, Nils, Christoph, Benni, Udo und Linus, die mich im alltäglichen Austausch motiviert und meine Studienzeit zu einem unvergesslichen Lebensabschnitt gemacht haben.

# Inhaltsverzeichnis

---

Abkürzungsverzeichnis .....	XIII
<b><u>1. Einleitung .....</u></b>	<b><u>1</u></b>
1.1. Die Menopause .....	1
1.2. Das Mammakarzinom .....	2
1.3. Therapie .....	3
1.3.1. Adjuvante Systemtherapie .....	4
1.3.2. Chemotherapie .....	4
1.3.2.1. Aktuelle Therapieempfehlung .....	4
1.3.2.2. Angriffspunkte und Wirkmechanismen .....	6
1.3.2.3. Nebenwirkungen .....	7
1.3.2.3.1. Allgemeine Nebenwirkungen .....	7
1.3.2.3.2. Auswirkungen der chemoendokrinen Therapie auf die Keimbahnzellen .....	9
1.3.2.3.3. Gonadotoxizität von Taxanen .....	12
<b><u>2. Zielsetzung und Fragestellungen .....</u></b>	<b><u>19</u></b>
<b><u>3. Methodik .....</u></b>	<b><u>20</u></b>
3.1. Datenerhebung .....	20
3.2. Stichprobe .....	21
3.2.1. Einschlusskriterien .....	21
3.2.2. Kollektiv .....	21
3.2.2.1. Stichprobe nach Therapieregime .....	24
3.2.2.2. Zusammensetzung der Stichprobe nach Alter .....	24
3.2.2.3. Verteilung nach Therapieregime .....	26
3.2.2.4. Klinische Daten .....	27
3.3. Das Fertilitätsmessinstrument- Aufbau des Fragebogens: .....	28
3.4. Beschreibung der Skalen .....	28
3.5. Statistische Verfahren .....	29
<b><u>4. Ergebnisse .....</u></b>	<b><u>30</u></b>
4.1. Alter des Patientenkollektiv .....	30
4.2. Menstruation .....	30

## **Inhaltsverzeichnis**

---

4.2.1. Menstruation während Chemotherapie .....	30
4.2.1.1. Verteilung in den Chemotherapiegruppen .....	31
4.2.1.2. Verteilung in den Altersgruppen.....	31
4.2.1.3. Verteilung nach Kumulativdosis des Anthrazyklins.....	32
4.2.2. Menstruation nach Chemotherapie .....	32
4.2.2.1. Verteilung in den Chemotherapiegruppen .....	33
4.2.2.2. Verteilung in den Altersgruppen.....	33
4.2.2.3. Verteilung nach Kumulativdosis des Anthrazyklins.....	34
4.2.3. Regelmäßigkeit der Zyklen .....	34
4.2.3.1. Verteilung in den Chemotherapiegruppen .....	35
4.2.3.2. Verteilung in den Altersgruppen.....	36
4.2.3.3. Verteilung nach Kumulativdosis des Anthrazyklins.....	37
<b>4.3. Wechseljahresbeschwerden .....</b>	<b>39</b>
4.3.1. Klimakterische Beschwerden: Hitzewallungen.....	39
4.3.2. Klimakterische Beschwerden: Hyperhidrosis .....	40
4.3.3. Klimakterische Beschwerden: Stimmungsschwankungen .....	41
4.3.4. Klimakterische Beschwerden: Insomnie .....	42
4.3.5. Klimakterische Beschwerden: Hypohydratation der Schleimhäute.....	43
4.3.6. Klimakterische Beschwerden: Libidoverlust.....	44
<b>4.4. Score .....</b>	<b>45</b>
4.4.1. Mittelwerte des Scores in den Chemotherapiegruppe .....	45
4.4.2. Mittelwert des Scores in den Altersgruppen.....	46
4.4.3. Mittelwerte des Scores nach Kumulativdosis des Anthrazyklins.....	46
4.4.4. Mittelwerte des Scores in Bezug auf Zyklen nach Therapieabschluss .....	47
4.4.5. Mittelwerte des Scores in Bezug auf regelmäßige Zyklen .....	47
nach Therapieabschluss .....	47
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>48</b>
<b>5.1. Korrelation des Alters bei Diagnosestellung mit .....</b>	<b>48</b>
<b>Amenorrhoeaten und klimakterischen Beschwerden.....</b>	<b>48</b>
<b>5.2. Korrelation der Therapieregime mit klimakterischen Beschwerden.....</b>	<b>50</b>
<b>5.3. Korrelation der Therapieregime mit Amenorrhoeaten .....</b>	<b>54</b>
<b>5.4. Korrelation klimakterischer Beschwerden mit Amenorrhoeaten.....</b>	<b>58</b>
<b>5.5. Korrelation der Kumulativdosis des Anthrazyklins mit .....</b>	<b>59</b>
<b>klimakterischen Beschwerden und Amenorrhoeaten.....</b>	<b>59</b>

<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>61</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>63</b>
<b>8. Anhang.....</b>	<b>71</b>
8. 1. Abbildungsverzeichnis.....	71
8.2. Tabellenverzeichnis .....	72
8.3. Der Fragebogen.....	74
<b>9. Lebenslauf.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

### **Abkürzungsverzeichnis**

A-Gruppe	= Patientinnen mit anthrazyklinhaltiger Chemotherapie
AC	= Adriamycin bzw. Doxorubicin, Cyclophosphamid
ACD	= Doxorubicin, Cyclophosphamid, Docetaxel
ACT bzw. TAC	= Doxorubicin, Cyclophosphamid, Paclitaxel
AMH	= Anti-Müller-Hormon
AT-Gruppe	= Patientinnen mit anthrazyklin- und taxanhaltiger Chemotherapie
BET	= Brusterhaltende Therapie
CAF bzw. FAC	= Cyclophosphamid, Doxorubicin, 5-Fluorouracil
CIA	= Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe
CMF	= Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
DCIS	= duktales Carcinoma in situ
DFS	= Disease free survival
Doc	= Docetaxel
E <sub>2</sub>	= Estradiol
EC	= Epirubicin, Cyclophosphamid
ER	= Estrogenrezeptor
FAC bzw. CAF	= 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid
FEC	= 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FSH	= Follikel-Stimulierendes-Hormon
G-CSF	= granulozytenstimulierender Wachstumsfaktor
GnRH	= Gonadotropin- Releasing-Hormon
KI	= Kontraindikation bzw. Konfidenzintervall
LH	= luteinisierendes Hormon
OR	= Odds ratio
PR	= Progesteronrezeptor
RKI	= Robert-Koch-Institut
T	= Paclitaxel
TX	= Docetaxel/ Capecitabine
VEGF	= vascular endothelien growth factor
WHO	= World- Health- Organisation

# 1. Einleitung

## 1.1. Die Menopause

### *Vom Klimakterium zur Menopause*

Schon 2-8 Jahre vor der Menopause beginnt das Klimakterium, welches von betroffenen Frauen unterschiedlich stark wahrgenommen wird. Durch den sog. Lutealphasendefekt, bei welchem im Sinne einer relative Östrogendominanz die Konzentration des Östrogens über der des Progesterons liegt, erhöht sich der mineralokortikoide Gesamteffekt und es kann zum sog. Prämenstruellen Syndrom kommen. Dieses zeichnet sich z.B. durch Gewichtszunahme, Lid-, Finger- und Beinödeme, Reduktion der Urinmenge, Obstipation, Meteorismus, migränoide Cephalgien und vergrößertem Brustvolumen bzw. Mastodynie aus. Des Weiteren kommt es in seltenen Fällen zu einer prämenstruellen dysphorischen Störung, welche durch Affektlabilität und Reizbarkeit gekennzeichnet ist (Kaufmann et al., 2013).

Mit der nun eintretenden wellenartigen Konzentrationserhöhung des FSH treten auch die ersten intermittierenden hypergonadotropen Symptome auf. Gleichzeitig erhöht sich der Wert der hypothalamischen Neurotransmitter und es kommt zur Beeinflussung des vegetativen Nervensystems. Daraus resultieren häufig Hitzewallungen und Herzpalpitationen vor allem nachts und vor dem Einschlafen. Durch zusätzlichen Östrogenmangel kann es zu folgenden Symptomen kommen: Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, Aggressivität, Affektlabilität und depressiven Verstimmungen (Nelson et al., 2005). Während dieser Transitionsphase ist häufig eine mittzyklische pseudoovulatorische Konstellation zu sehen, in der LH und FSH gleichermaßen ansteigen und somit der dominante Follikel zu keiner ausreichenden Größe heranreifen kann. Es kommt zum verfrühten Östrogenabfall, welcher sich in Metromenorrhagien und Zwischenblutungen äußern kann. Allgemein ist nun von einem anovulatorischem, monophasischem Verlauf auszugehen. Es kann jedoch zu spontanen Ovulationen kommen, sodass die Schwangerschafts-erwartung bei 50-jährigen pro Zyklus 1/200000 beträgt. Diese anovulatorischen, monophasischen Zyklen verlängern sich zunehmend und resultieren schließlich

in einer Oligomenorrhoe. Im späten menopausalen Übergang führt die fortschreitende Größenreduktion des jeweils dominanten Follikels zu einem weiteren Abfall des Östrogenspiegels und somit zu zusätzlichen Östrogenmangelerscheinungen, welche sich in Libidoverlust, Atrophie und Trockenheit der Vagina, Dyspareunie, Gewichtszunahme, Hirsutismus, Alopezie, Dysurie, Harninkontinenz, Obstipationen und weiteren Symptomen manifestieren können (Stauber et Weyerstahl, 2005).

Schließlich kommt es zu einer Ovarialinsuffizienz Grad III nach WHO. Das postmenopausale Ovar leistet keinen entscheidenden Beitrag zur zirkulierenden Östrogenmenge mehr (Kaufmann et al., 2013).

Postmenopausal besteht, bedingt durch Östrogenmangel, vor allem die Gefahr von Osteoporose und kardiovaskulären Ereignissen (Iqbal et Zaidi, 2009). Eine Hormonersatztherapie (HRT) sollte jedoch nur nach strenger Indikationsprüfung bei Frauen <60 zu Beginn der Perimenopause mit starken klimakterischen/urogenitalen Beschwerden eingesetzt werden. Die individuelle Abwägung der positiven Effekte gegenüber der Risikoverstärkung hinsichtlich venöser Thromboembolien, Apoplex und Mammakarzinom muss immer vorgenommen werden (Kaufmann et al., 2013).

### **1.2. Das Mammakarzinom**

Bezogen auf den weiblichen Teil der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland stellt das Mammakarzinom mit knapp 29% den weitaus größten Anteil an malignen Neuerkrankungen dar. Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts (Leitstelle Berlin, 2012) traten in Deutschland im Jahr 2008 ca. 72.000 Brustkrebsneuerkrankungen auf und von diesen Patientinnen waren ca. 10% ≤45 Jahren alt. So ist im Laufe ihres Lebens in Deutschland - mit einer Lebenszeitprävalenz von 12% - ca. jede achte Frau davon betroffen. Wie aus der Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes von 2010 (Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn) hervorgeht, steigt die Inzidenz in Deutschland seit 1970 stetig an, die Mortalität sinkt jedoch dank verbesserter Diagnostik und Therapie seit Mitte der 90er allmählich (Giersiepen et al., 2005).

Das mittlere Erkrankungsalter der Patientinnen mit Mammakarzinom liegt mit 63 Jahren ca. sechs Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter aller Krebsneuerkrankungen (Batzler et al., 2008). Dies bedeutet, dass es sich bei dem Patientenkollektiv dieser Erkrankung um eher jüngere Frauen handelt. So sind im Alter von 35 bis 59 Jahren zu findende Krebsneuerkrankungen zu ca. 40% dem Brustkrebs zuzuschreiben, circa ein Drittel und damit zahlenmäßig die meisten der Todesfälle in dieser Altersgruppe werden durch das Mammakarzinom verursacht (Giersiepen et al., 2005; RKI Leitstelle Berlin, 2012).

Durch das niedrige Erkrankungsalter einerseits und den späten Kinderwunsch in der Gesellschaft andererseits fällt der potenziellen Gonadotoxizität der Chemotherapeutika eine zunehmend Rolle zu.

### **1.3. Therapie**

Die Therapie des Mammakarzinoms beinhaltet - abhängig von Staging, Compliance, Alter und Konstitution der Patientin - die operative Therapie (brusterhaltend vs. Mastektomie), die radiologische Behandlung sowie die medikamentöse Therapie, welche aus Chemo-, endokriner- und Immuntherapie oder einer Kombination dieser besteht.

### 1.3.1. Adjuvante Systemtherapie

Nach den aktuellen S3-Leitlinien Brustkrebs (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Stand Juli 2012) stellen molekularbiologische Subtypen den entscheidenden Faktor bei der Risikoabschätzung und Therapieentscheidung des Mammakarzinoms dar. Die dazugehörigen Therapieempfehlungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Subtyp	Luminal A-like	Luminal B-like		HER2-positiv Non-luminal	Triple-negativ duktal
		HER2-positiv	HER2-negativ		
<b>ER/PR</b>	Hoch positiv	positiv	positiv	negativ	negativ
<b>HER2</b>	negativ	negativ	positiv	positiv	negativ
<b>Ki-67/G</b>	Niedrig <14%/ G1	Hoch ≥14%/G3	-	-	-
<b>Häufigkeit</b>	~ 60 %		~ 10%	~ 10%	~ 15%
<b>Therapie</b>	ET	CT+ET	CT +T +ET	CT +T	CT

Tbl 1: Risikoeinteilung und Therapieauswahl nach molekularbiologischem Subtyp nach St. Gallen 2011

ER= Estrogen-Rezeptor  
PR= Progesteron-Rezeptor  
ET= Endokrine Therapie  
CT= Chemotherapie  
T= Trastuzumab

### 1.3.2. Chemotherapie

#### 1.3.2.1. Aktuelle Therapieempfehlung

Um die optimale Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie zu erreichen sollte vier bis sechs Wochen nach der Operation damit begonnen werden (Lohrisch et al., 2006).

Ist beim nodalpositiven Mammakarzinom eine Chemotherapie indiziert so gilt die Kombination einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Therapie als Standard

(Kahlert et al. 2009). Seit 2006 die erste Metaanalyse mit 15.500 Patientinnen aus neun verschiedenen Studien veröffentlicht wurde, welche eine anthrazyklinhaltige Therapie mit einer Kombination aus Anthrazyklinen und Taxanen verglich (Bria et al., 2006), sind einige weitere Studien (De Laurentiis et al., 2008; Ferguson et al., 2007) mit hohen Fallzahlen veröffentlicht worden, die zu demselben Ergebnis kamen: die Hinzunahme eines Taxans zur Therapie bewirkt eine hochsignifikante Verbesserung von krankheitsfreiem Überleben (DFS) und Gesamtüberleben. Mit Hazard Ratios zwischen 0,81 und 0,87 entspricht dies einer relativen Risikoreduktion von 13%-19%. In einer 4-armigen, randomisierten Studie (Martin et al., 2008), die AC plus Paclitaxel wöchentlich vs. alle drei Wochen und AC plus Docetaxel wöchentlich vs. alle drei Wochen verglich, erbrachte das Schema mit AC und Paclitaxel wöchentlich die besten Ergebnisse (Kahlert et al. 2009).

Bei nodalnegativen Patientinnen konnte in bisherigen Studien kein Nachteil von anthrazyklin- und taxanhaltigen Therapieschemata gegenüber solchen, die nur Anthrazykline enthalten, festgestellt werden. Die GEICAM-9805-Studie zeigte bei dieser Patientengruppe eine signifikante Überlegenheit der TAC-Therapie (91%) gegenüber der FAC-Therapie (86%) hinsichtlich des 5-Jahres-DFS (Pritchard et al., 2006). Es besteht in diesem Patientenkollektiv weiterhin die Konkurrenz zwischen taxanhaltigen und taxanfreien Therapieschemata. Für den Verzicht auf Taxane sprechen kutane, neurologische und hämatologische Nebenwirkungen sowie deutlich höhere Kosten, wohingegen der Einsatz mit einer potenziell besseren Wirksamkeit und geringeren Kardiotoxizität durch geringere Anthrazyklindosen einhergeht (Kahlert et al. 2009). Für Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren wie negativem Hormonrezeptorstatus oder Alter <35 besteht allerdings die Empfehlung einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie (Martin et al., 2010).

Unabhängig davon werden in allen Leitlinien anthrazyklinhaltige Schemata als Standard eingesetzt, wobei darauf geachtet werden sollte, dass die Dosis ausreichend hoch gewählt wird (Doxorubicin mind. 20mg/m<sup>2</sup>/Woche und Epirubicin mind. 30mg/m<sup>2</sup>/Woche).

Um die Regenerationsmöglichkeit der malignen Zellen so gering wie möglich zu halten ist es von Vorteil die Therapiezyklen in geringen Zeitabständen zu verabreichen (Citron et al., 2003). Durch Einführung der granulozyten-

stimulierenden Wachstumsfaktoren konnte die Phase der Granulozytopenie maßgeblich verkürzt werden, sodass sich das Blutbild nach ca. zwei Wochen erholt und die wöchentliche Dosis gesteigert werden kann. Die 4-armige CALGB-Studie 9741 untersuchte diesen Zusammenhang, indem in zwei Armen AC gefolgt von Paclitaxel in Standarddosen verabreicht wurde und die anderen beiden Arme streng sequentiell mit den gleichen Wirkstoffen und Dosen angelegt waren. Aus beiden Gruppen erhielt je ein Kollektiv G-CSF-Unterstützung und war mit zweiwöchigem Therapieabstand dosisdicht angelegt. Die dosisdichte Variante zeigte nach 36 Monaten einen signifikanten Vorteil in Bezug auf die Rezidivfreiheit der Patientinnen (82% vs. 75% nach vier Jahren,  $p=0,01$ ) und Gesamtüberleben (92% vs. 90%,  $p=0,013$ ) (Hudis et al. 2005).

Bei HER-2/neu positiven Patientinnen gilt heutzutage die einjährige Trastuzumab-Therapie neben der primär systemisch/adjuvanten Chemotherapie, unabhängig von Nodalstatus, Alter oder Zeitabstand zur Operation, als Standard (Kahlert et al. 2009). Trastuzumab wurde dafür 2006 basierend auf den Ergebnissen einiger US-amerikanischer- und der Hera- Studie zugelassen. Obgleich es noch keine Zulassung für den generellen adjuvanten Einsatz von Bisphosphonaten (z.B. Clodronat) gibt, wurde in mehreren Studien die Wirksamkeit in bestimmten Subgruppen in Bezug auf die Prävention von Knochenmetastasen und Knochendichteverlust belegt (Pavlakis et al. 2012).

### 1.3.2.2. Angriffspunkte und Wirkmechanismen

Chemotherapeutika haben unterschiedliche Angriffspunkte in Zelle und Zellzyklus. Im Folgenden werden ausschließlich für diese Arbeit relevante Wirkstoffe besprochen.

Eine wichtige Rolle spielt die Gruppe der Antimetabolite, welche sich wiederum in Folsäureantagonisten und Purin-/Pyrimidinantagonisten unterteilen lassen. Allen gemeinsam ist ihre Wirkung, die auf einer Störung der DNA-Synthese, besonders in der S-Phase, beruht. Ohne lineare Dosis-Wirkungskurve greift das Alles-oder-Nichts-Prinzip.

Die Alkylanzien stellen mit ihren Vertretern Cyclophosphamid, Iphosphamid, Melphalan und Chlorambucil einen wichtigen Bestandteil der adjuvanten Chemotherapie beim Mammakarzinom dar. Ihrem Namen entsprechend besitzen sie durch Alkylierung, vor allem an der Aminosäure Guanin, einen zytotoxischen Effekt. Da Cyclophosphamid selbst onkogen im Bereich der ableitenden Harnwege wirken kann sollte eine zusätzliche MESNA Gabe erfolgen (Ziegler-Löhr et Grüttner, 2010).

Taxane gehören zu den Mitosehemmstoffen und blockieren die DNA-/RNA-Synthese. Sie bewirken eine Hemmung des Abbaus des Spindelapparates durch Beschleunigung der Mikrotubuliaggregation, wodurch die Desaggregation des Spindelapparates gestört wird. Die früher aus der Eibe gewonnen Taxane Paclitaxel und Docetaxel spielen nicht nur in der Therapie des Mammakarzinoms eine große Rolle (Ziegler-Löhr et Grüttner, 2010).

Eine weitere Gruppe stellen die zytostatischen Antibiotika dar, deren wichtigste Vertreter die Anthrazykline Daunorubicin, Idarubicin, Doxorubicin und Epirubicin sind. Durch DNA-Interkalation werden sowohl die DNA- als auch die RNA-Synthese gehemmt. Des Weiteren werden DNA-Strangbrüche und Proteinmodifikationen induziert.

Da alle diese Substanzen Gewebe mit hohen Proliferationsraten angreifen, kommt es je nach Therapieschema zu verschiedenen Nebenwirkungen.

### **1.3.2.3. Nebenwirkungen**

#### **1.3.2.3.1. Allgemeine Nebenwirkungen**

Das Ziel einer jeden Chemotherapie stellt die Zerstörung von Karzinomzellen dar, jedoch kann diese auch alle anderen sich rasch replizierenden Zellen des Körpers zerstören.

In erster Linie sind das die Zellen der Mukosa des Magendarmtraktes, die blutbildenden Zellen des Knochenmarks, die Zellen der Keimbahn und die Haarfollikel. Davon ausgehend lassen sich folgende, häufige Nebenwirkungen einer Chemotherapie erklären:

## Einleitung

---

Durch Störungen der Hämatopoese können die Patientinnen unter Anämie und der damit verbundenen Fatigue, einer Immunschwäche bei Neutropenie und/oder Gerinnungsstörungen aufgrund von Thrombozytopenie leiden. Die meisten Patientinnen entwickeln eine Fatigue und Zweidrittel von diesen geben an, dass sie diese als mäßig bis schwerwiegend empfinden (Broeckel et al., 1998; Bower et al., 2000).

Der Einfluss auf die Mukosa des Magendarmtraktes hat häufig Appetitlosigkeit, Schluckbeschwerden, Diarrhoen und Entzündungen zur Folge. Die Mehrzahl der Patientinnen hat unter Nausea und Emesis zu leiden; diese Symptome sind jedoch meist mild bis mäßig ausgeprägt und nur in <5% schwerwiegend (Rizk et Hesketh, 1999). Bei Therapieregimen mit Cyclophosphamid und Doxorubicin ist die Inzidenz von schweren oropharyngealen Mukosiden bzw. Stomatitiden und Diarrhoen, bei welchen eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution notwendig ist, gering. Bei Therapieregimen, welche Fluorouracil und Capecitabine beinhalten, ist die Gefahr jedoch erhöht.

Da viele dieser Medikamente neurotoxisch wirken, hat eine große Anzahl der Patientinnen mit Gefühlsstörungen der Akren wie Kribbelparästhesien zu kämpfen. Vor allem Taxane verursachen sowohl sensorische als auch motorische Neuropathien, welche als mild bis mäßig beschrieben werden. Außerdem sind sie häufig für mildere Arthral- und Myalgien verantwortlich (Shapiro et Recht, 2001).

Chemotherapeutika beeinflussen auch kognitive Fähigkeiten wie die Konzentrations- und Merkfähigkeit negativ. Die Ursache dieser Nebenwirkung wird in Fachkreisen kontrovers diskutiert, da diese Phänomene auch nach Abschluss der Therapie oft persistieren. Man geht heutzutage von einer multidimensionalen Genese aus, welche die Therapie, die psychische Belastung der Erkrankung selbst, Schlafstörungen, hormonelle Veränderungen und Blutwerte berücksichtigt (Wefel et al., 2004).

Für viele Frauen belastend ist eine Gewichtszunahme unter Therapie von zwei bis sechs Kilogramm. Diese ist mit verminderter Bewegung, ovarieller Dysfunktion, erhöhter Kalorienaufnahme und einer verminderten Stoffwechselleistung zu erklären (Denmark-Wahnefried et al., 1993).

Vor allem relevant als Nebenwirkung der anthrazyklinhaltigen Therapie ist die drohende Herzinsuffizienz durch Schädigung des Myokards. Deshalb besteht

eine strenge Indikationsstellung, die besonders bei vorgeschädigtem Herzen zu beachten ist und eine sorgfältige kardiologische Überwachung vor, während und nach der Therapie erfordert (Christiansen 2011). Obwohl in früheren Studien mehrfach ein signifikanter Zusammenhang zwischen Trastuzumab und Kardiotoxizität gezeigt wurde (Ewer et al., 1999), konnte dies in einer kürzlich veröffentlichten Studie, die die Frage einer verminderten Ejektionsfraktion bei Hinzunahme von Trastuzumab bei HER-2/neu positiven Tumoren untersuchte, nicht bestätigt werden (Ho et al., 2010).

Der Haarausfall als Nebenwirkung der meisten Chemotherapeutika ist zumeist reversibel, jedoch für die Patientinnen psychisch schwer zu verkraften.

Auch Chemotherapeutika an sich haben onkogenes Potenzial und steigern das Risiko im Besonderen an einer Leukämie zu erkranken (Curtis et al., 1992).

Des Weiteren nimmt die Lebensqualität zwar während der Therapie statistisch signifikant ab, nach erfolgreichem Abschluss steigt sie jedoch wieder auf ein Niveau vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung an (Gelber et al., 1992).

### **1.3.2.3.2. Auswirkungen der chemoendokrinen Therapie auf die Keimbahnzellen**

Etwa 25% der Patientinnen mit Mammakarzinom sind bei Diagnosestellung prämenopausal (Hankey et al., 1994). Im Zuge des demographischen und gesellschaftlichen Wandels mit dem Wunsch nach Ausbildung und Berufstätigkeit junger Frauen verschiebt sich der Kinderwunsch häufig in ein höheres Lebensalter. Als Grundregel gilt, dass man bei Patientinnen, welche aufgrund ihrer Mammakarzinomerkrankung eine Chemotherapie erhielten, etwa zehn Jahre auf deren ovarielles Alter in Bezug auf Reproduktivität addieren muss (Hickey et al., 2009). Beträgt das Eintrittsalter in die Menopause im Durchschnitt in Mitteleuropa ca. 52 Jahre, so müssen Frauen nach Chemotherapie bereits ab dem 42. Lebensjahr damit rechnen. In einer Studie wurde sogar ermittelt, dass die Wahrscheinlichkeit einer Monatsblutung je Lebensjahr, das die Patientin bei Diagnosestellung älter ist, um 24% abnimmt (Petrek et al., 2006). Ein weiterer Hinweis dafür ist, dass Frauen <35 Jahren bei

## Einleitung

---

Diagnosestellung nur zu ca. 8% eine Schwangerschaft austragen konnten, dies auch aufgrund von Spontanaborten, welche in 25% der Fälle auftraten (Blakely et al., 2004). Das ist in etwa die Hälfte der ausgetragenen Schwangerschaften im Vergleich zu Frauen desselben Alters (Ives et al., 2007). Eine Studie von 2006 konnte jedoch zeigen, dass Patientinnen, die tatsächlich nach Mammakarzinom und Chemotherapie schwanger wurden, keine schlechtere Prognose bezüglich Abort- und Frühgeburtsraten hatten als ihre Vergleichsgruppe (Del Mastro et al., 2006).

Verständlicherweise sind vor allem junge Frauen über diese Folgen einer Chemotherapie beunruhigt. So steht diese Patientengruppe unter größerem psychologischem Stress und hat größere Probleme, die Diagnose und Therapie des Brustkrebses zu akzeptieren (Partridge et al., 2004). In einer internet-basierten Befragung von 657 Brustkrebspatientinnen bezüglich ihres Kinderwunsches kamen Partridge und Kollegen 2004 zu dem Ergebnis, dass 73% der Befragten Bedenken bezüglich ihrer Fertilität nach Chemotherapie hatten. 39% dieser Patientinnen waren deshalb sogar sehr besorgt. Ein höherer Grad an Beunruhigung war statistisch signifikant assoziiert mit dem Wunsch mehrere Kinder zu bekommen, der vorherigen Anzahl an Schwangerschaften und Konzeptionsschwierigkeiten in der Anamnese. 29% gaben an, dass die Sorge um die zukünftige Fertilität ihre Therapieentscheidung beeinflusst habe (Partridge et al., 2004). Mit diesen Zahlen vor Augen wird die Bedeutung der gonadotoxischen Nebenwirkungen der jeweiligen Chemotherapie deutlich.

Aber nicht nur der etwaige Kinderwunsch spielt bei der durch Chemotherapeutika induzierten, verfrühten Menopause eine Rolle, sondern auch andere, damit einhergehende Probleme. Es wurde z.B. belegt, dass ein früher Eintritt in die Wechseljahre mit einer erhöhten Rate an Osteoporose und Arteriosklerose sowie vasomotorischen und psychologischen Symptomen einhergeht (Shapiro et al., 2001).

Das Gesamtüberleben betreffend gibt es einige Studien, die bei chemotherapieinduzierter Amenorrhoe eine höhere Überlebensrate feststellen konnten (Brinker et al., 1987; Bianco et al., 1991; Jung et al., 2010; Swain et al., 2010) und andere Studien, bei welchen dies nicht zutrifft (Nabholz et al. 2002; Partridge et al., 2004). Einig sind sich alle Studien in dem Punkt, dass die Wahrscheinlichkeit chemotherapieinduziert eine Amenorrhoe zu entwickeln,

## Einleitung

---

hochsignifikant mit dem Alter der Patientinnen korreliert ( $p=0,0001$ ) (Davis et al., 2005). So fanden Goodwin und Kollegen 1999 heraus, dass bei Patientinnen mit Chemotherapie die Menopause im Mittel drei Jahre früher eintrat als bei Frauen ohne Chemotherapie. Außerdem ist das Risiko einer Amenorrhoe signifikant erhöht, wenn Patientinnen über 35 Jahre eine Chemotherapie erhalten.

Die zusätzliche Therapie mit Tamoxifen führte bei einigen Untersuchungen dazu, dass das Risiko der Patientinnen, unabhängig vom jeweiligen Chemotherapieregime, amenorrhoeisch zu werden signifikant anstieg (Jung et al., 2010; Han et al., 2009; Zhou et al., 2010). Obwohl auch bei den eben genannten Studien der Beobachtungszeitraum zwischen zwölf und 109 Monaten variierte, kamen nur Petrek und Kollegen 2006 zu dem Ergebnis, dass die Gabe von Tamoxifen das Risiko einer Amenorrhoe zwar in den ersten beiden Jahren steigerte, ab dem Dritten jedoch war dieses nicht mehr signifikant erhöht.

Unabhängig von der Art der Chemotherapie spielt der Zeitpunkt der Gabe eine große Rolle. So bewirkt diese während der Follikelphase des Menstruationszyklus eine größere Schädigung der Ovarien als zu jedem anderen Zeitpunkt (Walshe et al., 2006; Bines et al. 1996). Allen Studien gemeinsam ist die Erkenntnis, dass das Eintreten der Menopause nicht nur mit dem Alter, sondern auch mit Art der Chemotherapie, Kumulativdosis und Dauer der Gabe korreliert, wobei es schwierig ist die Bedeutung der einzelnen Faktoren bzw. deren Kombination herauszufiltern.

Haba-Rodriguez und Calderay unternahmen 2010 den Versuch die gängigen Chemotherapeutika in Risikogruppen bezüglich deren Gonadotoxizität zu unterteilen. So gelten Cyclophosphamid, Melphalan, Busulfan, Chlorambucil und Procarbazin als Alkylanzien mit einem relativen Risiko von 3,98 als besonders gefährdend. Dass vor allem alkylierende Substanzen die Ovarien schädigen wurde in vielen weiteren Studien belegt (Walshe et al., 2006; Davis et al., 2005). Einen mäßigen Einfluss mit einem relativen Risiko von 1,77 bergen demnach Cisplatin, Doxorubicin und Paclitaxel, wohingegen Methotrexat, 5-Fluorouracil, Bleomycin, Actinomycin D und Vinkaalkaloide einen geringen Einfluss auf ein ovarielles Versagen haben (Haba-Rodriguez et Calderay., 2010).

Die Amenorrhoeeraten liegen bei Behandlung mit dem CMF-Regime bei Patientinnen  $\leq 40$  Jahre zwischen 21% und 71% und bei älteren Patientinnen bei 40% bis 100% (Galducci et al., 2007; Goodwin et al., 1999). Obwohl der Trend zu einer niedrigeren Amenorrhoeerate bei Patientinnen, die mit FEC behandelt wurden, zu beobachten ist, erreicht dies keine Signifikanz und liegt wohl an der etwas niedrigeren Kumulativdosis des Cyclophosphamids bei FEC-Regimen ( $75\text{mg}/\text{m}^2$  vs.  $100\text{mg}/\text{m}^2$ ; Goodwin et al., 1999).

Da in der aktuellen Therapieempfehlung des Mammakarzinoms jedoch eine anthrazyklinhaltige Therapie mit einem Taxan in Kombination empfohlen wird, stellt sich eher die Frage, ob der Zusatz von Taxanen zu einer anthrazyklinhaltigen Therapie das Ausmaß der Gonadotoxizität steigert.

### **1.3.2.3.3. Gonadotoxizität von Taxanen**

Wie oben aufgeführt gehören Taxane in die Gruppe der Chemotherapeutika, welche einen mäßig großen Einfluss auf die Fertilität der Patientinnen ausüben. Verabreicht man sie jedoch in Kombination mit einem anthrazyklinhaltigen Regime, so besteht die Möglichkeit, dass sie das Risiko einer Amenorrhoe zusätzlich steigern. Zu diesem Ergebnis sind einige Studien gekommen, welche im Folgenden näher beschrieben werden:

Anderson et al. verglich in einer 2006 veröffentlichten Studie unter anderem zwei Gruppen von je acht Patientinnen in Bezug auf chemotherapieinduzierte Amenorrhoeeraten. Dabei erhielt die eine Gruppe Epirubicin gefolgt von CMF über 28 Wochen mit einer Kumulativdosis von  $4800\text{mg}/\text{m}^2$  an Cyclophosphamid und die andere Gruppe 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel über 24 Wochen mit einer Kumulativdosis von  $2400\text{mg}/\text{m}^2$  an Cyclophosphamid. Unmittelbar vor und nach den ca. sechs Monaten Chemotherapiebehandlung wurde zu einem festgelegten Zeitpunkt bei allen Patientinnen AMH, FSH, LH,  $\text{E}_2$  und Inhibin B bestimmt. Weder bezüglich des Alters, des FSH-, des AMH- oder des  $\text{E}_2$ -Levels ergaben die Messungen vor Therapiebeginn einen relevanten Unterschied; Die Patientinnen der E-CMF Gruppe wiesen jedoch eine signifikant niedrigere Konzentration des Inhibin B

## Einleitung

---

Levels auf. Bei der zweiten Messung war beiden Gruppen die hochsignifikante inverse Korrelation zwischen FSH- und Inhibin B-Konzentration gemeinsam. Des Weiteren zeigten Patientinnen aus der Gruppe, die ein Taxan erhielten, höhere FSH- und niedrigere E2-Werte, wobei der AMH-Wert etwa gleich stark abfiel. Diese hormonellen Unterschiede wurden auch bei den Amenorrhoeeraten deutlich, indem in der FEC-T Gruppe sieben von acht und in der E-CMF Gruppe nur vier von acht Patientinnen innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapie amenorrhoeisch wurden ( $p=0,047$ ).

In einer anderen Studie mit 191 Patientinnen erhielten 116 vier Zyklen AC gefolgt von einer dreimonatigen Taxan-Therapie und 75 ein AC Regime. Bei Frauen  $\leq 40$  Jahren führte die Therapie mit Taxanen zu einer höheren Amenorrhoeerate als bei Patientinnen, die nur AC erhielten (61% vs. 44%;  $p=0,04$ , OR= 1,97; 95% KI=1,01-3,84). Bei Patientinnen  $>40$  Jahren allerdings war die Rate für beide Gruppen gleich hoch, es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen ihnen (85% vs. 81%;  $p=0,35$ ; 95% KI=0,20-8,31). Insgesamt wurde belegt, dass sich bei Hinzunahme eines Taxans zum AC-Regime das Risiko einer Amenorrhoe verdoppelte ( $p=0,05$ ). In dieser Studie wurde Amenorrhoe mit dem Ausbleiben einer Menstruation von  $\geq$  sechs Monaten festgelegt (Tham et al., 2007).

Najafi und Kollegen veröffentlichten 2011 eine Untersuchung mit 154 Brustkrebspatientinnen, die entweder CMF-, anthrazyklinhaltige- oder anthrazyklin- und taxanhaltige- Chemotherapien erhalten hatten. Mit einer Amenorrhoeerate von 52% nach CMF-Therapie hatte diese Gruppe das geringste Risiko einer Ovarialinsuffizienz; gefolgt von 66,7% für Frauen, die Anthrazykline erhielten und statistisch signifikant übertroffen mit 78,7% für solche, die sowohl Anthrazykline als auch Taxane erhielten ( $p=0,015$ ).

Mit 1480 Patientinnen hatte die Studie von Martin und Kollegen, welche 2005 veröffentlicht wurde, eine besonders große Teilnehmerzahl. Im Zuge der Untersuchung der Effizienz der Chemotherapien TAC und FAC bezogen auf Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben wurden ebenfalls die Amenorrhoeeraten der beiden Gruppen verglichen. So zeigte sich, dass im TAC-Arm von 744 Patientinnen 61,7% amenorrhoeisch wurden wohingegen dies im FAC-Arm nur bei 52,4% der 736 Patientinnen auftrat ( $p=0,007$ ).

## Einleitung

---

In einer weiteren Studie sind 66 Mammakarzinompatientinnen untersucht worden, von denen 49 eine anthrazyklinhaltige Therapie mit nachfolgend Taxanen und 17 ein anthrazyklinhaltiges Regime erhielten. Eine Amenorrhoe entwickelten 70,6% derjenigen Patientinnen, welche eine anthrazyklinhaltige Therapie erhielten und 93,9% derer, die zusätzlich ein Taxan bekamen ( $p=0,023$ ). Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 828 Tagen konnte auch das Wiederauftreten der Menstruation beurteilt werden, welches bei zusätzlicher Gabe eines Taxans mit im Mittel 342 Tagen im Vergleich zu im Mittel 92 Tagen ohne Taxanen deutlich protrahiert war; dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch relevant und bei Anpassung des Alters und der Verabreichung von Tamoxifen verschwand er komplett (Okanami et al., 2011).

Petrek und Kollegen stellten 2006 eine Studie vor in der 120 Patientinnen AC, 168 ACT und 19 ACD als Therapie erhielten und über 36 Monate nachbeobachtet wurden. Während der Therapie mit AC alleine wurden ca. 75% der Patientinnen amenorrhoeisch. Einige Zeit nach Abschluss der Therapie erlangten viele Patientinnen wieder einen Zyklus und nach neun Monaten pendelte sich dies bei 65% der Patientinnen, die wieder menstruierten, ein. Bei den Patientinnen, die zusätzlich Paclitaxel (T) erhielten, hatten zu jedem Zeitpunkt 10-15% der Patientinnen weniger ihre Monatsblutung und bei Hinzunahme von Docetaxel (D) waren dies sogar 25%. Die beiden Gruppen, die Taxane erhielten, näherten sich nach drei Jahren auf einem ähnlichen Niveau einander an (Petrek et al., 2006).

Ein anderes Ergebnis zeigte eine Studie (Reh et al., 2008) mit 45 Patientinnen, von welchen 28 ACT und 17 AC alleine erhielten. Amenorrhoe wurde hier als das Ausbleiben einer Menstruation über sechs Monate definiert. Bei einem ersten Follow-up wurde deutlich, dass während der Therapie bei 96% der ACT-Patientinnen und 82% der AC-Patientinnen die Menstruation ausblieb. Unter Abzug der Patientinnen, welche einen GnRH-Agonisten erhielten, kehrte bei 57% der ACT-Patientinnen und 64% der AC-Patientinnen die Menstruation zurück, sodass sechs Monate nach Abschluss der Chemotherapie kein signifikanter Unterschied zwischen ACT-Patientinnen, die keine GnRH-Analoga erhielten, und AC-Patientinnen in Bezug auf persistierende Amenorrhoe festgestellt werden konnte (41,7% vs. 29%;  $p=0,21$ ). Allerdings waren Patientinnen, die das ACT-Regime erhielten, signifikant jünger als die der

## Einleitung

---

anderen Gruppe ( $34,0 \pm 1,0$  vs.  $37,2 \pm 1,0$ ;  $p=0,03$ ) und, wie oben bereits beschrieben, stellt das Alter den verlässlichsten Prädiktions-Marker für das Auftreten einer Amenorrhoe nach Chemotherapie dar. In ein zweites Follow-up wurden nur noch 25 Patientinnen eingeschlossen, bei welchen ein Trend in Richtung einer größeren ovariellen Schädigung durch das ACT-Regime gezeigt werden konnte (ACT 35,7% amenorrhoeisch vs. AC 9,1%). Diese Werte erreichten jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,06$ ) (Reh et al., 2008).

Es besteht ebenfalls die Möglichkeit, dass eine zusätzliche Gabe von Taxanen zu Anthrazyklinen die Ovarien nur temporär schädigt, d.h. dass Patientinnen nach einer bestimmten Zeitperiode ihre Menstruation und damit ihre Fertilität wiedererlangen.

In einer prospektiven Kohortenstudie – im Rahmen einer Phase-III-Studie des National Cancer Center Hospital Korea - wurden 285 prämenopausale Patientinnen, welche in drei Therapieregime-Arme unterteilt wurden, in Bezug auf chemotherapieinduzierte Amenorrhoe und das Wiederauftreten der Menstruation verglichen. Eine Amenorrhoe lag definitionsgemäß vor, wenn die Patientinnen zu einem bestimmten Zeitpunkt der Analyse in mehr als drei aufeinander folgenden Monaten keine Menstruation hatten. 122 Patientinnen erhielten T präoperativ und anschließend AC, 34 AC gefolgt von T und 129 FAC. Bei den Amenorrhoeeraten durch die verschiedenen Chemotherapeutika nach sechs bzw. zwölf Monaten gab es einen relevanten Unterschied, wobei in der T/AC Gruppe mit 97,5% bzw. 90,2% die höchsten Raten und in der FAC Gruppe mit 81,4% bzw. 72,1% die niedrigsten Raten verzeichnet wurden ( $p=0,002$ ). Ebenso erreichte der Unterschied im Vergleich der FAC Gruppe mit beiden taxanhaltigen Regimen statistische Signifikanz ( $p=0,003$ ). Nach zwei Jahren näherten sich die Amenorrhoeeraten durch eine höhere Anzahl an Patientinnen der taxanhaltigen Arme, die erneut eine regelmäßige Menstruation hatten, einander an und der vorherige Unterschied war nicht mehr signifikant (Han et al., 2009). Problematisch wäre dies jedoch für ältere Patientinnen mit Kinderwunsch, denen keine zwei Jahre zur Verfügung stünden, um ihre Menstruation bzw. Fertilität wieder zu erlangen, da in diesem Zeitraum ihre natürliche Fertilität so stark abnehmen würde, dass sie nachfolgend Probleme bei der Empfängnis hätten.

## Einleitung

---

Es liegen gleichzeitig aber auch eine Reihe dem widersprechender Studien zum Thema der Gonadotoxizität von Taxanen vor. So wurde die erste Untersuchung, die sich mit der These befasste, dass Taxane zusätzlich zu Anthrazyklinen die Fertilität prämenopausaler Frauen nicht stärker schädigen, im Jahr 2000 veröffentlicht. In einer Gruppe von 81 Teilnehmerinnen erhielten 60 vier Zyklen AC alleine und 21 vier Zyklen AC plus vier Zyklen T. Nachfolgend wurde die Rate der chemotherapieinduzierten Amenorrhoe (CIA) ermittelt, wobei diese als das Ausbleiben der Menstruation über mindestens ein Jahr nach Beginn der Chemotherapie definiert war. Als Ergebnis dieser Untersuchung zeigte sich, dass 43% der AC Gruppe und 38% der AC plus T Gruppe nach der Therapie eine CIA ausgebildet hatten. Aufgrund der relativ geringen Gruppengrößen war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant, aber erstmals ein Hinweis darauf, dass Taxane die Fertilität prämenopausaler Brustkrebspatientinnen nicht zusätzlich schädigen (Stone et al., 2000).

Fornier und Kollegen schlossen 166 prämenopausale Patientinnen  $\leq 40$  Jahren mit Mammakarzinom in eine ähnliche Studie ein und untersuchten sie hinsichtlich der Ausbildung einer Langzeit-Amenorrhoe. Als Langzeit-Amenorrhoe wurde das Ausbleiben der Menstruation über  $\geq$  zwölf Monate festgelegt. Die Patientinnen erhielten vier Zyklen AC gefolgt von einem Taxan und wurden über mehrere Jahre nachbeobachtet. Von den 166 Patientinnen entwickelten lediglich 15% eine Langzeit-Amenorrhoe und 85% hatten entweder durchgehend eine Menstruation oder erlangten diese im Laufe der Zeit wieder (Fornier et al., 2005). Es wurde zwar keine vergleichende Analyse mit Patientinnen durchgeführt, die kein Taxan erhielten, wenn man jedoch diese Ergebnisse der aktuellen Literatur gegenüberstellt, ist keine zusätzliche Toxizität durch Taxane feststellbar.

Im Rahmen einer anderen Studie wurde der menstruelle Status von 159 Brustkrebspatientinnen  $\leq 50$  Jahren nach verschiedenen Therapieregimen erhoben. Als amenorrhoeisch galten jene Frauen, bei denen innerhalb eines Jahres nach Beendigung der Chemotherapie keine regelmäßigen Zyklen auftraten. Von den 159 Patientinnen wurden 120 mit einer anthrazyklinhaltigen (AC oder CAF) Therapie behandelt und davon wiederum 47 erhielten zusätzlich ein Taxan. In der Gruppe der Patientinnen, die mit Taxanen behandelt wurden,

menstruierten 56,6% weiterhin, in der Gruppe ohne waren es 48,1% ( $p=0,313$ ). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Davis et al., 2005).

Zhou und Kollegen veröffentlichten 2010 eine Studie, die unter anderem chemotherapieinduzierte Amenorrhoe (CIA) bei Brustkrebspatientinnen untersuchte, die entweder FEC ( $n=78$ ) oder TE ( $n=66$ ) erhalten hatten. Nach einer Beobachtungszeit von im Mittel 38,5 Monaten zeigte sich, dass 44,87% der Patientinnen mit FEC-Regime und 30,30% der Patientinnen mit TE-Regime eine CIA hatten. Dieser Unterschied war jedoch auf Grund der geringen Kohortenzahlen nicht statistisch signifikant ( $p>0,05$ ).

Ebenfalls gegen eine zusätzliche Gonadotoxizität bei Hinzunahme von Taxanen zu Anthrazyklinen bei Mammakarzinompatientinnen spricht eine 2008 publizierte Studie in der 154 prämenopausale Patientinnen, die entweder sechs Zyklen FEC ( $n=84$ ) oder je drei Zyklen FEC und Docetaxel ( $n=70$ ) erhielten, verglichen wurden. Nach Abschluss der Chemotherapie konnte mit 93% im FEC-Arm und 92,5% im FEC/D-Arm in Bezug auf CIA kein relevanter Unterschied festgestellt werden. Nach Ablauf eines Jahres wurde erneut der menstruelle Status der Patientinnen erhoben mit dem Ergebnis, dass im FEC/D-Arm mehr Patientinnen ihre Menstruation wieder erlangt hatten als im FEC-Arm (36,5% vs. 23,7%;  $p<0,019$ ). Berücksichtigte man jedoch nur Patientinnen  $<40$  Jahren, so bekam nach einem Jahr eine ähnlich große Anzahl wieder ihren Zyklus (FEC 72,0% vs. FEC/D 71,4%); Dies legt nahe, dass bei Patientinnen  $<40$  Jahren die additive Gabe von Taxanen die ovarielle Funktion nicht zusätzlich schädigt und bei Patientinnen  $>40$  Jahren dies sogar zu einem höheren Anteil an Patientinnen führt, welche nur an einer temporären Amenorrhoe leiden ( $p<0,025$ ) (Berliere et al., 2008).

Die Therapieregime FEC und FEC gefolgt von Docetaxel wurden ebenfalls in einer randomisierten Phase-III-Studie mit 1999 Patientinnen vergleichend untersucht. Allerdings wurden Patientinnen bis 65 Jahre eingeschlossen und von diesen befanden sich vor Therapiebeginn bereits 40% in der Postmenopause. Nach Abschluss der Therapie wurde bei 79% der FEC-Gruppe und 75% der FEC plus Docetaxel-Gruppe eine chemotherapieinduzierte Amenorrhoe festgestellt. Obwohl auch postmenopausale Patientinnen an dieser Untersuchung teilnahmen, war mit 1999 die Anzahl der Teilnehmerinnen recht hoch und somit das Ergebnis aussagekräftig (Roche et al., 2003).

## Einleitung

---

In einer kleineren Studie mit 44 prämenopausalen Patientinnen, von denen 20 Anthrazykline erhielten und davon wiederum acht nachfolgend ein Taxan, wurde mit je 75% eine gleich hohe Rate an CIA festgestellt. Aufgrund der kleinen Kohortengröße ist dies jedoch nicht in dem Maße aussagekräftig, wie Untersuchungen mit einer größeren Anzahl an Patientinnen (Anders et al., 2008).

Ein überraschendes Ergebnis lieferten Alton und Kollegen 2004, die CIA-Raten bei prämenopausalen Patientinnen, welche entweder vier Zyklen AC (n=32) oder vier Zyklen AC plus Docetaxel oder Paclitaxel (n=32) erhalten hatten, untersuchten. Chemotherapieinduzierte Amenorrhoe (CIA) wurde so definiert, dass Patientinnen vor Applikation der Chemotherapie eine normale menstruelle Funktion haben mussten und entweder nach der Therapie oder in den ersten zwölf Monaten nach Einschluss in die Studie die Menstruation ausblieb. Frauen, die AC plus Taxan erhielten, hatten eine statistisch nicht signifikant niedrigere Rate an CIA als mit AC therapierte Patientinnen (53,1% vs. 68,9%; p=0,20) und dies, obwohl bei den verwandten AC Schemata die Kumulativdosis des Cyclophosphamids geringer war als jene bei AC plus Taxan (p<0,005). In einer multivariaten Analyse, die das Alter der Patientinnen und die Kumulativdosis des Cyclophosphamids berücksichtigte, wurde gezeigt, dass Patientinnen, die zusätzlich ein Taxan erhielten nur ein Drittel so häufig eine CIA erlitten wie jene, die nur AC erhielten.

All diese Studien legen die Vermutung nahe, dass die zusätzliche Gabe von Taxanen zu Anthrazyklinen die Ovarien prämenopausaler Mammakarzinompatientinnen nicht additiv schädigt.

### **2. Zielsetzung und Fragestellungen**

Ca. 7000 Frauen im reproduktionsfähigen Alter ( $\leq 45$  Jahren) erkranken laut RKI jährlich in Deutschland an einem Mammakarzinom und gemäß histopathologischem Befund und Leitlinienvorgabe wird bei der Mehrzahl dieser Patientinnen die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie gestellt. Aufgrund der Postponierung der Familienplanung in die späte Reproduktionsphase ist der Fertilitätserhalt mit der Option einer möglichen Schwangerschaft nach Chemotherapie klinisch hochrelevant. In der Literatur sind allerdings widersprüchliche Daten bezüglich der Gonadotoxizität von Taxanen zu finden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Anteil der Patientinnen mit dauerhafter Amenorrhoe und mit Symptomen des vorzeitigen Klimakteriums in Abhängigkeit vom Alter und Chemotherapieregime (anthrazyklinhaltig vs. anthrazyklin- und taxanhaltig) zu ermitteln. In diesem Zusammenhang sollen die folgenden Fragestellungen geklärt werden:

- 1) In wie weit besteht eine Abhängigkeit der Amenorrhoe bzw. der Stärke klimakterischer Symptome nach Chemotherapie vom Alter?
- 2) Gibt es einen Unterschied zwischen den Chemotherapieregimen anthrazyklinhaltig und anthrazyklin- und taxanhaltig bezüglich der Ausbildung klimakterischer Beschwerden?
- 3) Wie hoch sind die Amenorrhoeeraten in Bezug auf die Therapie? Und führt eine anthrazyklin- und taxanhaltige Therapie vermehrt zu temporärer Amenorrhoe mit nachfolgender Wiedererlangung eines regelmäßigen Zyklus?
- 4) Leiden Patientinnen, die ihre Menstruation nicht wiedererlangen, verstärkt unter klimakterischen Beschwerden?
- 5) Welche Bedeutung hat die Kumulativdosis des Anthrazyklins auf die Ausbildung klimakterischer Beschwerden und Amenorrhoeen?

### 3. Methodik

#### 3.1. *Datenerhebung*

Im Rahmen dieser Querschnittsstudie wurde eine einmalige, schriftliche Befragung von Patientinnen mit Mammakarzinom durchgeführt. Nach Vorstellung vor der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln erkannte diese dem Studienvorhaben im Juli 2009 die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit an.

Die Auswahl der Patientinnen erfolgte anhand der Durchsicht der histopathologischen Befunde der Frauenklinik der Universität zu Köln. Als Zeitraum wurden die Jahre 1998 bis 2008 gewählt. Danach wurde das Softwareprogramms ORBIS zur Suche nach den Patientinnen und deren Adressen genutzt. War dies erfolglos, so wurde im Archiv die entsprechende Akte mit Adresse herausgesucht. Die Befragung erfolgte mittels postalischem Versandt des Fragebogens „Eierstockfunktion nach Brustkrebs und Chemotherapie“, der im Anhang dargestellt ist. Bei fehlender Rückmeldung wurde ein Erinnerungsschreiben und der Fragebogen selbst an die Patientinnen erneut versandt. Eine weitere Aufforderung zur Teilnahme an der Studie erfolgte nicht. Um weitere Informationen zu erhalten wurde nun von den Patientinnen mit beantwortetem Fragebogen ein Kurzbrief im Softwareprogramm ODSeasy der Frauenklinik der Universität zu Köln herausgesucht. Da dieses Programm an der Frauenklinik erst seit 2003 genutzt wird, konnten so nur Daten von Patientinnen mit einem Behandlungszeitraum zwischen 2003 und 2008 ermittelt werden. Die Akten der Patientinnen aus den Jahren zuvor wurden im Archiv herausgesucht. Anschließend wurden alle Daten in SPSS Statistics 20 für Windows eingegeben.

### **3.2. Stichprobe**

#### **3.2.1. Einschlusskriterien**

- Erkrankung an einem Mammakarzinom mit anschließender Chemotherapie im Zeitraum von 1998 bis 2008
- Alter  $\leq 40$  Jahren bei Erstdiagnose
- Vorliegen eines ausgefüllten Fragebogens
- Vorliegen weiterer Unterlagen in Form eines Arztbriefs, Kopien der Akte oder mündlicher Informationen der Patientin

#### **3.2.2. Kollektiv**

An der Frauenklinik der Universität zu Köln konnten für die Jahre 1998 bis 2008 322 Patientinnen ermittelt werden, welche an Brustkrebs erkrankt und  $\leq 40$  Jahre alt waren. Bei 246 der Patientinnen konnte die Anschrift durch das Softwaresystem ORBIS ermittelt werden. Für die 76 fehlenden Adressen der Patientinnen wurde der Versuch unternommen im Archiv die jeweilige Akte mit Anschrift herauszusuchen. Dies war in 57 der 76 Fälle erfolgreich. Die Adressen der übrigen 19 Patientinnen konnten nicht ermittelt werden und somit bestand keine Möglichkeit diese Patientinnen in die vorliegende Studie einzuschließen. Die nun verbliebenen 303 Patientinnen wurden in zwei Etappen (21.07.09 bzw. 30.07.09) angeschrieben und gebeten den in 3.3. beschriebenen und im Anhang (7.4.) dargestellten Fragebogen zu beantworten. 67 dieser Briefe konnten von der deutschen Post nicht zugestellt werden, da entweder die Adresse nicht korrekt war oder die Patientin bereits verzogen war. Weitere zwölf Patientinnen mussten ausgeschlossen werden, weil sie bereits verstorben waren ( $n=5$ ) oder nicht an einem Mammakarzinom erkrankt waren ( $n=7$ ). Da sich 124 Patientinnen nicht zurückmeldeten standen nach diesem ersten Anschreiben somit 100 potentielle Teilnehmerinnen mit beantwortetem Fragebogen zur Verfügung. Am 24.08.09 und 27.08.09 wurde an die 124 Frauen, die bis dato noch keine Reaktion gezeigt hatten, ein Erinnerungsschreiben und der Fragebogen erneut versandt. Daraufhin

## Methodik

---

meldeten sich 19 dieser Patientinnen mit einem ausgefüllten Fragebogen zurück.

Somit standen nach Rücklauf der Fragebögen 119 potentielle Teilnehmerinnen zur Verfügung. Bei zehn Patientinnen waren keine weiteren Daten in Form einer Akte, eines Arztbriefes oder eines mündlichen Berichtes zu finden, weshalb diese aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Zwölf Patientinnen konnten nicht in die Studie aufgenommen werden, da sie bei Diagnosestellung bereits 41 Jahre alt waren bzw. keine Chemotherapie erhalten hatten und somit nicht alle Einschlusskriterien erfüllten. Weitere neun Patientinnen konnten aufgrund einer im Rahmen ihrer Therapie vorgenommenen Ovariectomie nicht berücksichtigt werden. Letztendlich lagen 88 ausgefüllte Fragebögen von Patientinnen, welche alle Einschlusskriterien erfüllten, vor. Dies ist auf dem Organigramm in Abbildung 1 grafisch dargestellt.

Zustandekommen der Gesamtstichprobe:

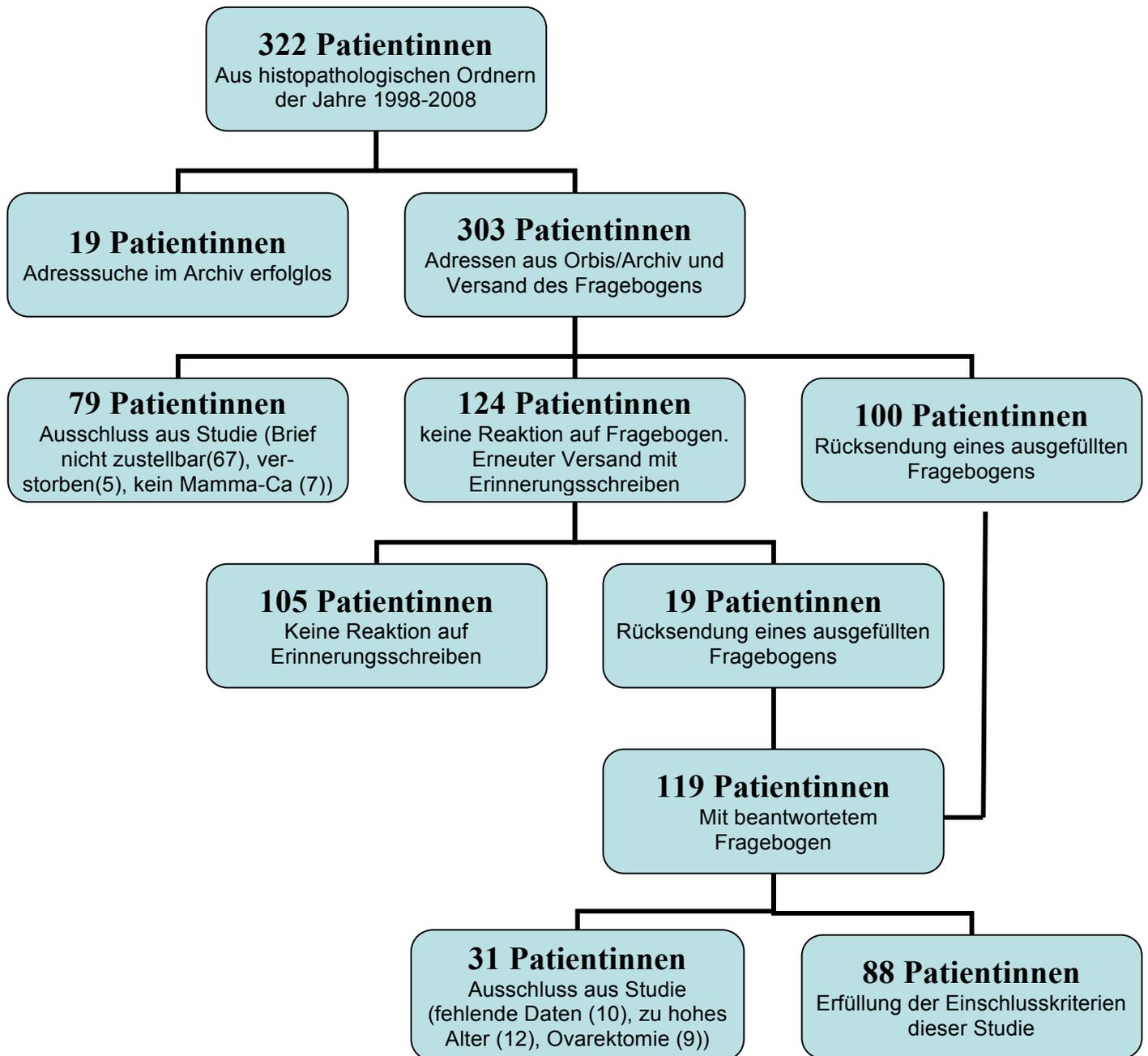


Abb. 1: Zustandekommen der Gesamtstichprobe

### 3.2.2.1. Stichprobe nach Therapieregime

Aus der allgemeinen Stichprobe mit n=88 Patientinnen wurde eine zweite Stichproben mit n=78 Patientinnen mit folgenden Einschlusskriterien gebildet.

- Chemotherapie mit anthrazyklinhaltiger- oder anthrazyklin- und taxan-haltiger Kombinationstherapie
- Erkrankung an einem Mammakarzinom und seine chemotherapeutische Behandlung im Zeitraum von 1998 bis 2008
- Alter  $\leq 40$  Jahren bei Erstdiagnose
- Vorliegen eines ausgefüllten Fragebogens
- Vorliegen weiterer Unterlagen in Form eines Arztbriefs, Kopien der Akte oder mündlicher Informationen der Patientin

### 3.2.2.2. Zusammensetzung der Stichprobe nach Alter

Die allgemeine Stichprobe umfasste 88 Patientinnen im Alter von 26-40 Jahren. Sie erkrankten zwischen 1998 und 2008 an einem Mammakarzinom und dieses wurde an der Frauenklinik der Universität zu Köln behandelt. Das mediane Alter der Patientinnen betrug 33 Jahre (26-40 Jahre), der Mittelwert 34,53 Jahre. Die Altersverteilung des Kollektivs ist in den Abbildungen 2 und 3 graphisch dargestellt.

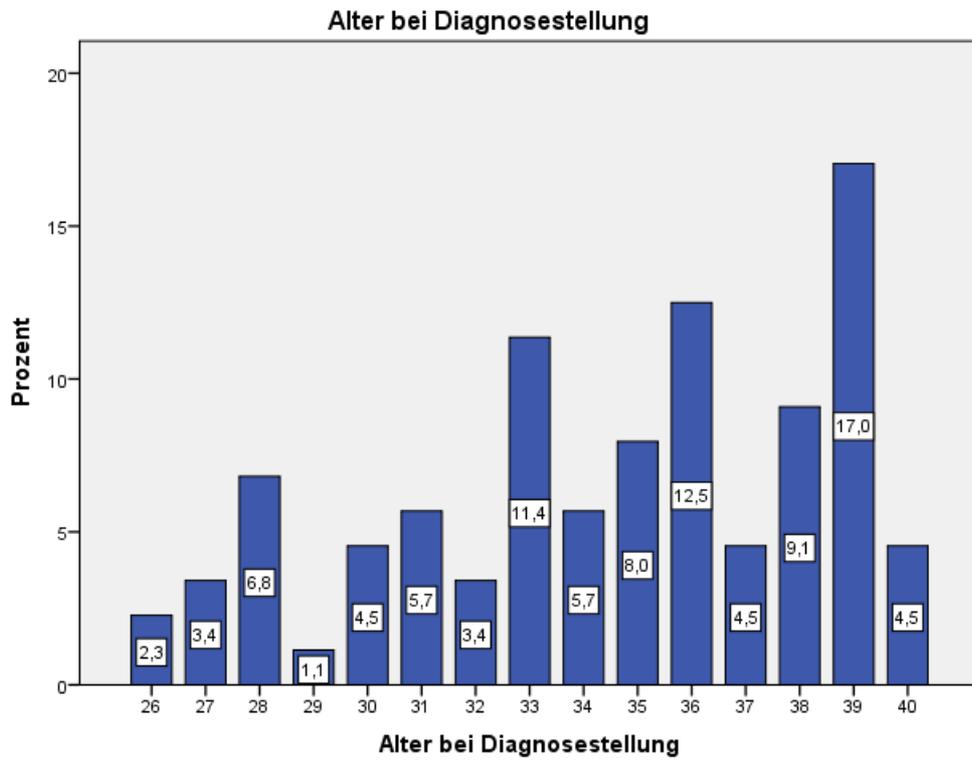


Abb. 2: Alter bei Diagnosestellung in Prozent, n=88

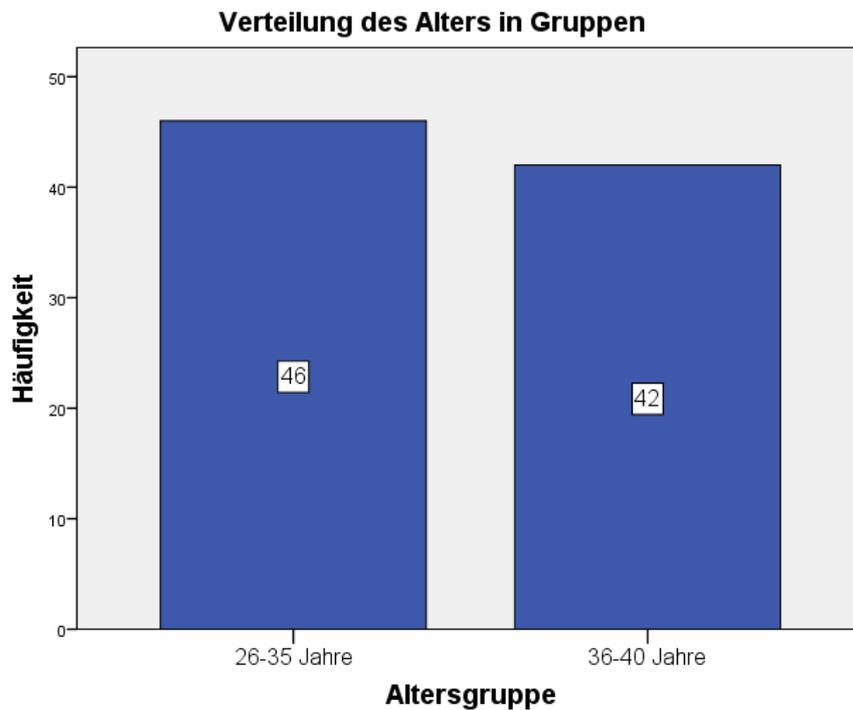


Abb. 3: Patientenkollektiv in Altersgruppen aufgeteilt, n=88

### 3.2.2.3. Verteilung nach Therapieregime

Zuordnung zu Chemotherapie-Gruppen	Anzahl	Prozent
<b>Nur Anthrazykline (FEC oder EC)</b>	15	17,0%
<b>Anthrazykline und Taxane (Doc, Taxol, FEC, EC)</b>	63	71,6%
<b>CMF-haltig ( plus anderer Komponente)</b>	8	9,1%
<b>Carboplatinhaltig (plus anderer Komponente)</b>	2	2,3%
<b>Gesamt</b>	88	100%

Tbl. 2: Zuordnung zu Chemotherapiegruppen, n=88

Als anthrazyklinhaltige Chemotherapieregime gelten in dieser Arbeit die Kombinationen FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) und EC (Epirubicin, Cyclophosphamid). Der Übersichtlichkeit halber wird diese Gruppe fortan als A-Gruppe bezeichnet.

Die Gruppe der Patientinnen, die ebenfalls das FEC- oder EC-Schema mit einer zusätzlichen Gabe an Taxanen, entweder Doc (Docetaxel) oder Taxol (Paclitaxel), erhielten wird in dieser Arbeit als AT-Gruppe bezeichnet.

Die Chemotherapieregime CMF-haltig (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) und Carboplatinhaltig werden aufgrund zu geringer Gruppengrößen in dieser Arbeit nicht gesondert behandelt.

### 3.2.2.4. Klinische Daten

Histologie	Anzahl	Prozent
<b>DCIS</b>	47	53,4%
<b>DCIS plus invasiv- duktales Karzinom</b>	21	23,9%
<b>Invasiv-lobuläres Karzinom</b>	3	3,4%
<b>Adeno-Karzinom plus invasiv-duktales Karzinom</b>	2	2,3%
<b>Adeno-Karzinom plus DCIS</b>	2	2,3%
<b>DCIS plus medulläres Karzinom</b>	2	2,3%
<b>DCIS plus invasiv- duktales und -lobuläres Karzinom</b>	2	2,3%
<b>Invasiv-duktales plus medulläres Karzinom</b>	1	1,1%
<b>DCIS plus CLIS</b>	1	1,1%
<b>Fehlende Angaben</b>	7	8,0%

Tbl. 3: Zuordnung zur Histologie, n=88

Hormonrezeptor- status	positiv	negativ	Keine Angabe
<b>Östrogen- rezeptorstatus</b>	50 56,8%	35 39,8%	3 3,4%
<b>Progesteron- rezeptorstatus</b>	50 56,8%	35 39,8%	3 3,4%
<b>Her2/neu Rezeptorstatus</b>	14 15,9%	66 75,0%	8 9,1%

Tbl. 4: Zuordnung zum Hormonrezeptorstatus, n=88

Die Histologie und der Hormonrezeptorstatus der Karzinome der 88 Patientinnen, die alle Einschlusskriterien der Studie erfüllten sind in Tabelle 3 und 4 dargestellt. Zwei Frauen hatten bereits zuvor eine Krebserkrankung gehabt. Je die Hälfte (n=44) der Patientinnen erhielt ihre Chemotherapie prä- bzw. postoperativ. Bei einer Patientin wurde die Chemotherapie aufgrund eines Progresses abgebrochen und bei drei wurde vor Beendigung des ersten Regimes auf ein anderes Regime gewechselt. Eine Antihormontherapie mit Tamoxifen erhielten 51 Patientinnen und GnRH-Agonisten bekamen 51 der 88 Patientinnen. Darunter waren 37, die Zoladex bekamen, zwölf mit Enantone-Behandlung und bei drei Patientinnen konnten keine Aussage darüber gefunden werden, welchen GnRH-Agonist sie erhalten hatten. Bei 32 Patientinnen lag eine positive Familienanamnese vor, bei 37 war diese negativ und bei 19 unbekannt.

### ***3.3. Das Fertilitätsmessinstrument- Aufbau des Fragebogens:***

Erstellt wurde der verwandte Fragebogen zur Befragung prämenopausaler Patientinnen mit Mammakarzinom und Chemotherapie gemeinsam mit Frau Dr. med. Nina Gottschalk 2009. Er gliederte sich in vier Abschnitte und bestand aus Fragen zur Person, zur Erkrankung, zum Zyklus und zu Verhütung/Sexualität der Patientin. Die Art der Fragen stellte eine Kombination aus dichotomen Fragen, halb-/geschlossenen Fragen und Einordnungen in Likert-Skalen dar. Der Fragebogen wird im Anhang dargestellt.

### ***3.4. Beschreibung der Skalen***

#### Score der Wechseljahresbeschwerden:

Diese Skala besteht aus den Variablen „Hitzewallungen“, „Schweißausbrüche“, „Stimmungsschwankungen“, „Schlafstörungen“, „Trockenheit in Mund und Scheide“ und „Libidoverlust“. Wurde hierbei entweder „gar nicht“ oder „schwach“ angekreuzt, so ergab dies einen Punkt. Wurde „mittel“ bzw. „stark“

angekreuzt, so ergaben sich daraus zwei Punkte. Die in den verschiedenen Kategorien erreichten Punkte wurden zuletzt addiert und ergaben somit einen Zahlenwert ohne Einheit.

### Kumulativdosis:

Die Kumulativdosis errechnete sich aus der jeweils applizierten Dosis multipliziert mit der Anzahl der Zyklen, die das Medikament verabreicht wurde.

### **3.5. Statistische Verfahren**

Die Daten wurden im Sinne des Datenschutzes der Universität zu Köln anonymisiert und vertraulich behandelt. Nach Rücksprache mit dem Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln wurden die Daten mithilfe von SPSS Statistics 20 für Windows ausgewertet. Die Daten zu Alter und Zuordnung zu Chemotherapiegruppen wurden in SPSS eingegeben und deskriptiv ausgewertet. Die Berechnungen der jeweiligen Mittelwerte wurden mithilfe deskriptiver Tests, die Überprüfung der Repräsentativität in Bezug auf die Gruppengrößen der jeweiligen Chemotherapieregime mithilfe des T-Tests durchgeführt. Der Mann-Whitney-Test wurde für die Skalen „Hitzewallungen“, „Schweißausbrüche“, „Stimmungsschwankungen“, „Schlafstörungen“, „Trockenheit in Mund und Scheide“, „Libidoverlust“ sowie Alter bei Diagnosestellung und deren Vergleich in Bezug auf Chemotherapieregime verwandt. Mithilfe des T-Tests bei unabhängigen Stichproben konnten die Variablen „Periode während Chemotherapie“, „Periode wiedergekommen“, „Regelmäßige Zyklen“ und „Score“ in Bezug auf Therapieregime, Altersverteilung und Kumulativdosis des Anthrazyklins beurteilt werden. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Prozente wurden auf eine und alle übrigen Werte auf zwei Dezimalstellen nach dem Komma aufgerundet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Alter des Patientenkollektiv

#### Alter bei Diagnosestellung in Bezug auf Therapieregime

Wie in Tabelle 5 zu sehen ist betrug das mittlere Alter bei Diagnosestellung in der A-Gruppe 33,13 Lebensjahre und in der AT-Gruppe 34,60 Lebensjahre. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

#### Alter bei Diagnosestellung; nach Chemotherapieregime

Zuordnung zu Chemotherapiegruppen		N	Mittelwert in Jahren
<b>A-Gruppe</b>	Anzahl	15	33,13
	Prozent	28,5%	
<b>AT-Gruppe</b>	Anzahl	63	34,60
	Prozent	71,5%	
<b>Gesamt</b>	Anzahl	78	34,32
	Prozent	100,0%	

Tbl. 5: Alter bei Diagnosestellung; nach Chemotherapieregime, n=78

### 4.2. Menstruation

#### 4.2.1. Menstruation während Chemotherapie

Bei Befragung aller Patientinnen nach einem Zyklus während Chemotherapie ergab sich folgende, in Tabelle 6 dargestellte, Verteilung. Demnach hatten mehr als die Hälfte der Patientinnen einen unregelmäßigen Zyklus, etwa ein Drittel keinen und der Rest regelmäßige Zyklen während der Chemotherapie.

#### Zyklus während Chemotherapie; alle Chemotherapieregime

	Ja	Unregelmäßig	Nein	Gesamt	Fehlend
<b>Anzahl</b>	13	46	24	83	5
<b>Prozent</b>	15,7%	55,4%	28,9%	100,0%	

Tbl. 6: Häufigkeiten eines Zyklus während Chemotherapie; alle Chemotherapieregime, n=88

### 4.2.1.1. Verteilung in den Chemotherapiegruppen

Unterteilt in die zu vergleichenden Gruppen (A-Gruppe und AT-Gruppe) ergab sich die in Tabelle 7 dargestellte Verteilung. Wiederum zusammengefasst in zwei Gruppen, welche nur das Vorhandensein einer Menstruation berücksichtigten (Gruppe 1: „Ja“ und/oder „Unregelmäßig“, Gruppe 2: „Nein“), zeigte sich für die A-Gruppe ein Anteil von 61,6% (n=8), der während der Chemotherapie menstruierte und für die AT-Gruppe lag dieser bei 71,6% (n=43). Dies war kein signifikanter Unterschied.

#### Zyklus während Chemotherapie; nach Chemotherapie regime

Zuordnung zu Chemotherapiegruppen		Ja	Unregelmäßig	Nein	Gesamt	Fehlend
<b>A-Gruppe</b>	Anzahl Prozent	2 15,4%	6 46,2%	5 38,5%	13 100,0%	2
<b>AT-Gruppe</b>	Anzahl Prozent	8 13,3%	35 58,3%	17 28,3%	60 100,0%	3
<b>Gesamt</b>	Anzahl Prozent	10 13,7%	41 56,2%	22 30,1%	73 100,0%	5

Tbl. 7: Zyklus während Chemotherapie; nach Chemotherapie regime, n=78

### 4.2.1.2. Verteilung in den Altersgruppen

Unterteilt in die zu vergleichenden Gruppen (26-35 Jahre und 36-40 Jahre) ergab sich folgende, in Tabelle 8 dargestellte, Verteilung. Jüngere Patientinnen gaben etwas häufiger an keinen Zyklus während der Chemotherapie gehabt zu haben, während Ältere etwas häufiger unregelmäßige Zyklen hatten. Es zeigte sich jedoch kein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen.

#### Zyklus während Chemotherapie; nach Altersgruppen

Zuordnung zu Altersgruppen		Ja	Unregelmäßig	Nein	Gesamt	Fehlend
<b>26-35 Jahre</b>	Anzahl Prozent	7 15,9%	23 52,3%	14 31,8%	44 100,0%	2
<b>36-40 Jahre</b>	Anzahl Prozent	6 15,4%	23 59,0%	10 25,6%	39 100,0%	3
<b>Gesamt</b>	Anzahl Prozent	13 15,7%	46 55,4%	24 28,9%	83 100,0%	5

Tbl. 8: Zyklus während Chemotherapie; nach Altersgruppen, n=88

### 4.2.1.3. Verteilung nach Kumulativdosis des Anthrazyklins

Unterteilt in die zu vergleichenden Gruppen (Kumulativdosis des Anthrazyklins 300-600mg/m<sup>2</sup> vs. 601-925mg/m<sup>2</sup>) ergab die in Tabelle 9 dargestellte Verteilung. Demnach gaben Patientinnen mit einer höheren Kumulativdosis häufiger an einen Zyklus während der Chemotherapie gehabt zu haben als deren Vergleichsgruppe. Dies war jedoch kein signifikanter Unterschied.

#### Zyklus während Chemotherapie; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins

Zuordnung zur Kumulativdosis des Anthrazyklins		Ja	Unregelmäßig	Nein	Gesamt	Fehlend
<b>300-600 mg/m<sup>2</sup></b>	Anzahl	3	20	13	36	1
	Prozent	8,3%	55,6%	36,1%	100,0%	
<b>601-925 mg/m<sup>2</sup></b>	Anzahl	8	22	9	39	2
	Prozent	20,5%	56,4%	23,1%	100,0%	
<b>Gesamt</b>	Anzahl	11	42	22	75	3
	Prozent	14,7%	56,0%	29,3%	100,0%	

Tbl. 9: Zyklus während Chemotherapie; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins, n=78

### 4.2.2. Menstruation nach Chemotherapie

Folgende, in Tabelle 10 dargestellte, prozentuale Verteilung ergab sich bei Befragung aller Patientinnen nach dem Wiederauftreten ihrer Menstruation nach Abschluss der Chemotherapie. Demnach menstruierten mehr als die Hälfte der Patientinnen nach der Chemotherapie.

#### Zyklen nach Therapieabschluss; alle Chemotherapieregime

	Ja	Nein	Gesamt	Fehlend
<b>Anzahl</b>	46	38	84	4
<b>Prozent</b>	54,8%	45,2%	100,0%	

Tbl.10: Häufigkeiten eines Zyklus nach Chemotherapie; alle Chemotherapieregime, n=88

#### 4.2.2.1. Verteilung in den Chemotherapiegruppen

Unterteilt in die zu vergleichenden Gruppen (A-Gruppe und AT-Gruppe) ergab sich die in Tabelle 11 dargestellte Verteilung. In beiden Gruppen lag der Anteil der Patientinnen, die wieder einen Zyklus hatten bzw. bei denen dieser ausblieb bei etwa der Hälfte.

##### Zyklus nach Therapieabschluss; nach Chemotherapieregime

Zuordnung zu Chemotherapiegruppen		Ja	Nein	Gesamt	Fehlend
<b>A-Gruppe</b>	Anzahl	7	7	14	1
	Prozent	50,0%	50,0%	100,0%	
<b>AT-Gruppe</b>	Anzahl	31	30	61	2
	Prozent	50,8%	49,2%	100,0%	
<b>Gesamt</b>	Anzahl	38	37	75	3
	Prozent	50,7%	49,3%	100,0%	

Tbl. 11: Zyklus nach Therapieabschluss; nach Chemotherapieregime, n=78

#### 4.2.2.2. Verteilung in den Altersgruppen

In Bezug auf die Altersgruppen untersucht, ergab sich die in Tabelle 12 dargestellte Verteilung. Demnach bekamen jüngere Frauen nach Chemotherapie häufiger wieder ihre Menstruation als Ältere. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,057$ ).

##### Zyklus nach Therapieabschluss; nach Altersgruppen

Zuordnung zu Altersgruppen		Ja	Nein	Gesamt	Fehlend
<b>26-35 Jahre</b>	Anzahl	29	16	45	1
	Prozent	64,4%	35,6%	100,0%	
<b>36-40 Jahre</b>	Anzahl	17	22	39	3
	Prozent	43,6%	56,4%	100,0%	
<b>Gesamt</b>	Anzahl	46	38	84	4
	Prozent	54,8%	45,2%	100,0%	

Tbl. 12: Zyklus nach Therapieabschluss; nach Altersgruppen, n=88

### 4.2.2.3. Verteilung nach Kumulativdosis des Anthrazyklins

Unterteilt in die zu vergleichenden Gruppen (Kumulativdosis des Anthrazyklins 300-600mg/m<sup>2</sup> vs. 601-925mg/m<sup>2</sup>) ergab sich die in Tabelle 13 dargestellte Verteilung. Demnach bekamen in beiden Gruppen nach Abschluss der Chemotherapie in etwa gleich viele Patientinnen wieder einen Zyklus.

#### Zyklus nach Therapieabschluss; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins

Zuordnung zu Kumulativdosis des Anthrazyklins		Ja	Nein	Gesamt	Fehlend
300-600 mg/m <sup>2</sup>	Anzahl	19	18	37	0
	Prozent	51,4%	48,6%	100,0%	
601-960 mg/m <sup>2</sup>	Anzahl	21	19	40	1
	Prozent	52,5%	47,5%	100,0%	
<b>Gesamt</b>	Anzahl	40	37	77	1
	Prozent	51,9%	48,1%	100,0%	

Tbl. 13: Zyklus nach Chemotherapie; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins, n=78

### 4.2.3. Regelmäßigkeit der Zyklen

Folgende, in Tabelle 14 dargestellte, prozentuale Verteilung ergab sich bei Befragung aller Patientinnen nach der Regelmäßigkeit ihrer Menstruation nach Abschluss der Chemotherapie. Demnach hatten mit 58,0% mehr als die Hälfte der Patientinnen keine regelmäßigen Zyklen nach Abschluss der Chemotherapie.

#### Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; alle Chemotherapieregime

	Ja	Nein	Gesamt	Fehlend
<b>Anzahl</b>	34	47	81	7
<b>Prozent</b>	42,0%	58,0%	100,0%	

Tbl. 14: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; alle Chemotherapieregime, n=88

## Ergebnisse

---

Nach Auswertung nur solcher Patientinnen, die bereits zuvor einen Zyklus nach Therapieabschluss angegeben hatten, ergab sich die in Tabelle 15 dargestellte Verteilung. Demnach menstruierten Patientinnen mit Einsetzen eines Zyklus zu fast Dreiviertel wieder regelmäßig.

### Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss, alle Regime, nach Selektion

	Ja	Nein	Gesamt
<b>Anzahl</b>	34	12	46
<b>Prozent</b>	73,9%	26,1%	100,0%

Tbl. 15: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss;  
alle Chemotherapie-Regime, nach Selektion, n=46

### 4.2.3.1. Verteilung in den Chemotherapiegruppen

Unterteilt in die zu vergleichenden Gruppen (A-Gruppe und AT-Gruppe) ergab sich die in Tabelle 16 dargestellte Verteilung. Patientinnen der A-Gruppe gaben häufiger an nach Abschluss der Chemotherapie wieder einen regelmäßigen Zyklus gehabt zu haben. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

### Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Chemotherapie-Regime

Zuordnung zu Chemotherapiegruppen		Ja	Nein	Gesamt	Fehlend
<b>A-Gruppe</b>	Anzahl	7	6	13	2
	Prozent	53,8%	46,2%	100,0%	
<b>AT-Gruppe</b>	Anzahl	22	36	58	5
	Prozent	37,9%	62,1%	100,0%	
<b>Gesamt</b>	Anzahl	29	42	71	7
	Prozent	40,8%	59,2%	100,0%	

Tbl. 16: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Chemotherapie-  
regime, n=78

## Ergebnisse

Nach Auswertung nur solcher Patientinnen, die bereits zuvor einen Zyklus nach Therapieabschluss angegeben hatten, ergab sich die in Tabelle 17 dargestellte Verteilung. Demnach war der Zyklus bei allen Patientinnen der A-Gruppe, die nach Abschluss der Chemotherapie wieder menstruierten, regelmäßig. Der Anteil in der AT-Gruppe lag diesbezüglich bei 71,0%. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,001$ ).

### Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Chemotherapieregime, nach Selektion

Zuordnung zu Chemotherapiegruppen		Ja	Nein	Gesamt
<b>A-Gruppe</b>	Anzahl	7	0	7
	Prozent	100,0%	0,0%	100,0%
<b>AT-Gruppe</b>	Anzahl	22	9	31
	Prozent	71,0%	29,0%	100,0%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	29	9	38
	Prozent	76,3%	23,7%	100,0%

Tbl. 17: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Chemotherapieregime, nach Selektion, n=38

### 4.2.3.2. Verteilung in den Altersgruppen

Unterteilt in die zu vergleichenden Gruppen (26-35 Jahre und 36-40 Jahre) ergab sich die in Tabelle 18 dargestellte Verteilung. Demnach hatten jüngere Patientinnen häufiger wieder einen regelmäßigen Zyklus nach Chemotherapie als Ältere. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,002$ ).

### Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Altersgruppen

Zuordnung zu Altersgruppen		Ja	Nein	Gesamt	Fehlend
<b>26-35 Jahre</b>	Anzahl	25	19	44	2
	Prozent	56,8%	43,2%	100,0%	
<b>36-40 Jahre</b>	Anzahl	9	28	37	5
	Prozent	24,3%	75,7%	100,0%	
<b>Gesamt</b>	Anzahl	34	47	81	7
	Prozent	42,0%	58,0%	100,0%	

Tbl. 18: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Altersgruppen, n=88

## Ergebnisse

Nach Auswertung nur solcher Patientinnen, die bereits zuvor einen Zyklus nach Therapieabschluss angegeben hatten ergab sich die in Tabelle 19 dargestellte Verteilung. So lag auch hier der Anteil der Jüngerer, die nach Therapieabschluss regelmäßige Zyklen hatten deutlich über dem der Älteren. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,026$ ).

### Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Altersgruppen, nach Selektion

Zuordnung zu Altersgruppen		Ja	Nein	Gesamt
<b>26-35 Jahre</b>	Anzahl	25	4	29
	Prozent	86,2%	13,8%	100,0%
<b>36-40 Jahre</b>	Anzahl	9	8	17
	Prozent	52,9%	47,1%	100,0%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	34	12	46
	Prozent	73,9%	26,1%	100,0%

Tbl. 19: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Altersgruppen, nach Selektion, n=46

### 4.2.3.3. Verteilung nach Kumulativdosis des Anthrazyklins

Unterteilt in die zu vergleichenden Gruppen (Kumulativdosis des Anthrazyklins 300-600mg/m<sup>2</sup> und 601-925mg/m<sup>2</sup>) ergab sich die in Tabelle 20 dargestellte Verteilung. Demnach gaben in beiden Gruppen etwa gleich viele Patientinnen an wieder regelmäßige Zyklen nach der Chemotherapie gehabt zu haben.

### Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins

Zuordnung zu Kumulativdosis des Anthrazyklins		Ja	Nein	Gesamt	Fehlend
<b>300-600 mg/m<sup>2</sup></b>	Anzahl	14	21	35	2
	Prozent	40,0%	60,0%	100,0%	
<b>601-960 mg/m<sup>2</sup></b>	Anzahl	16	22	38	3
	Prozent	42,1%	57,9%	100,0%	
<b>Gesamt</b>	Anzahl	30	43	73	5
	Prozent	41,1%	58,9%	100,0%	

Tbl. 20: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins, n=78

## Ergebnisse

---

Nach Auswertung nur solcher Patientinnen, die bereits zuvor einen Zyklus nach Therapieabschluss angegeben hatten, ergab sich die in Tabelle 21 dargestellte Verteilung. Demnach gaben Patientinnen mit einer höheren Kumulativdosis des Anthrazyklins geringfügig häufiger an, wieder regelmäßige Zyklen gehabt zu haben.

### **Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins, nach Selektion**

Zuordnung zu Kumulativdosis des Anthrazyklins		Ja	Nein	Gesamt
<b>300-600 mg/m<sup>2</sup></b>	Anzahl	8	3	11
	Prozent	72,7%	27,3%	100,0%
<b>601-960 mg/m<sup>2</sup></b>	Anzahl	22	7	29
	Prozent	75,9%	24,1%	100,0%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	30	10	40
	Prozent	75,0%	25,0%	100,0%

Tbl. 21: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins, nach Selektion, n=40

### 4.3. Wechseljahresbeschwerden

#### 4.3.1. Klimakterische Beschwerden: Hitzewallungen

Die folgende Grafik zeigt in wie weit die Patientinnen allgemein von Hitzewallungen während ihrer Chemotherapie betroffen waren.

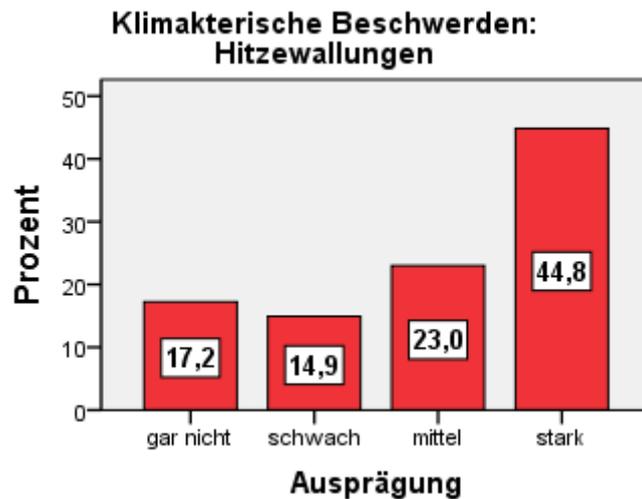


Abb. 4: Hitzewallungen unter Therapie, alle Chemotherapieregime, n=88

#### Klimakterische Beschwerden im Vergleich: Hitzewallungen

In der folgenden Abbildung sind nun die Angaben der A- und der AT-Gruppe aufgeführt und vergleichend dargestellt. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

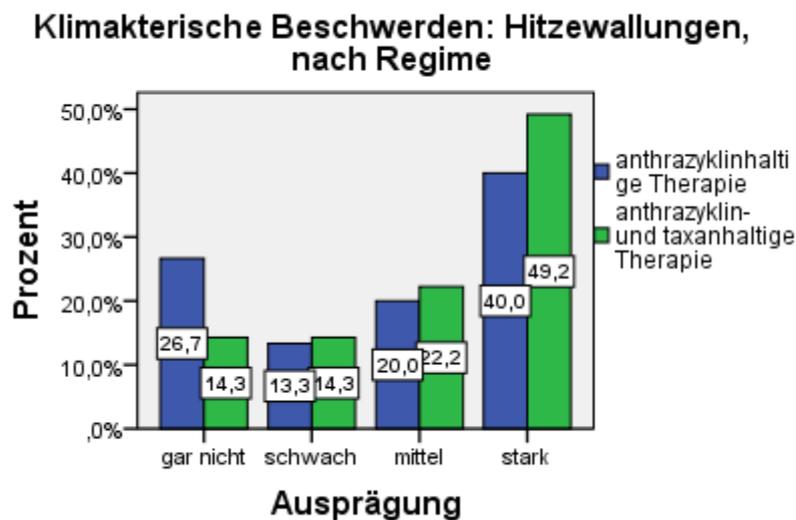


Abb.5: Hitzewallungen unter Therapie; nach Chemotherapieregime, n=78

### 4.3.2. Klimakterische Beschwerden: Hyperhidrosis

Die folgende Grafik zeigt in wie weit die Patientinnen allgemein von Hyperhidrosis während ihrer Chemotherapie betroffen waren.

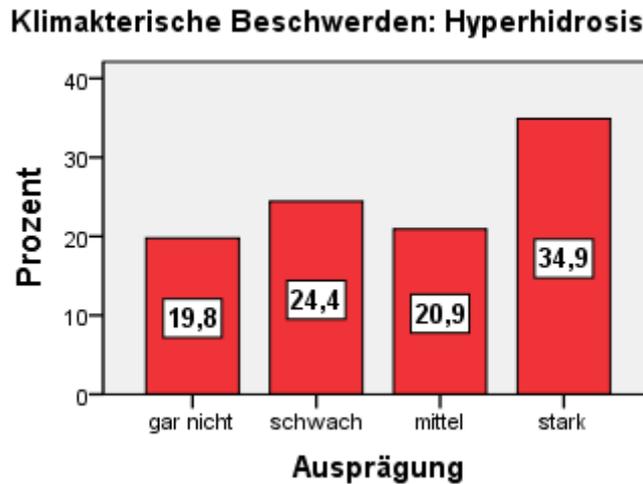


Abb. 6: Hyperhidrosis unter Therapie; alle Chemotherapieregime, n=88

### *Klimakterische Beschwerden im Vergleich: Hyperhidrosis*

In der folgenden Abbildung sind nun die Angaben der A- und der AT-Gruppe aufgeführt und vergleichend dargestellt. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

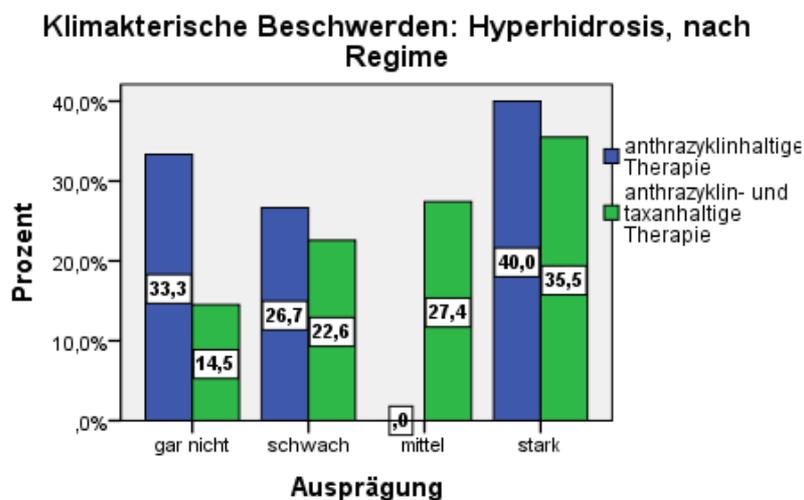


Abb. 7: Hyperhidrosis unter Therapie; nach Chemotherapieregime, n=78

### 4.3.3. Klimakterische Beschwerden: Stimmungsschwankungen

Die folgende Grafik zeigt in wieweit die Patientinnen allgemein von Stimmungsschwankungen während ihrer Chemotherapie betroffen waren.

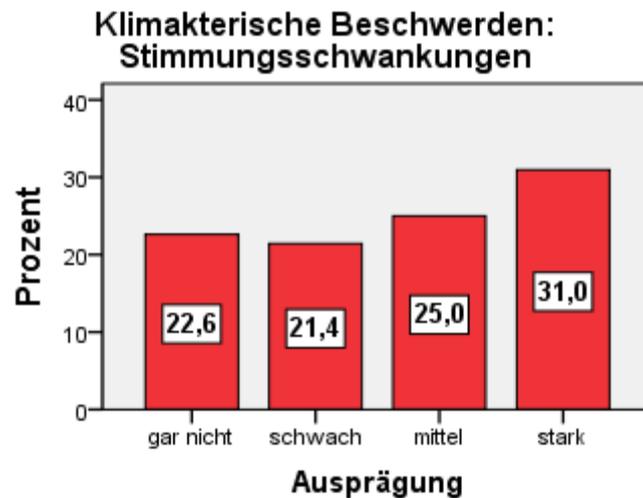


Abb. 8: Stimmungsschwankungen unter Therapie; alle Chemotherapieregime, n=88

### *Klimakterische Beschwerden im Vergleich: Stimmungsschwankungen*

In der folgenden Abbildung sind nun die Angaben der A- und der AT-Gruppe aufgeführt und vergleichend dargestellt. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

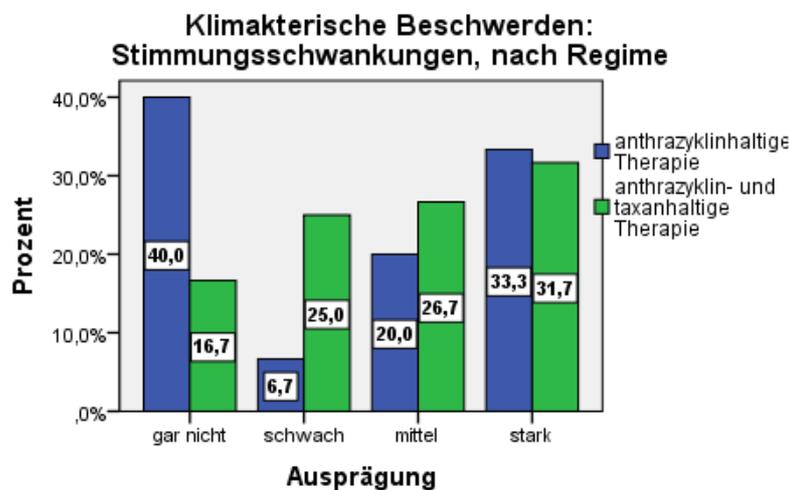


Abb. 9: Stimmungsschwankungen unter Therapie; nach Chemotherapieregime, n=78

### 4.3.4. Klimakterische Beschwerden: Insomnie

Die folgende Grafik zeigt in wie weit die Patientinnen allgemein von Insomnie während ihrer Chemotherapie betroffen waren.

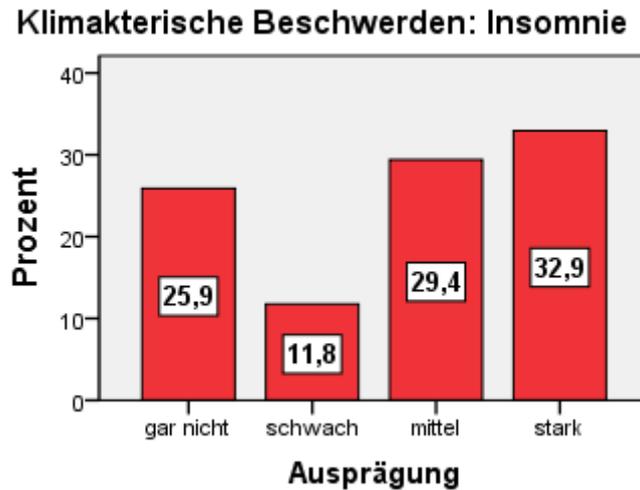


Abb. 10: Insomnie unter Therapie; alle Chemotherapieregime, n=88

### *Klimakterische Beschwerden im Vergleich: Insomnie*

In der folgenden Abbildung sind nun die Angaben der A- und der AT-Gruppe aufgeführt und vergleichend dargestellt. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

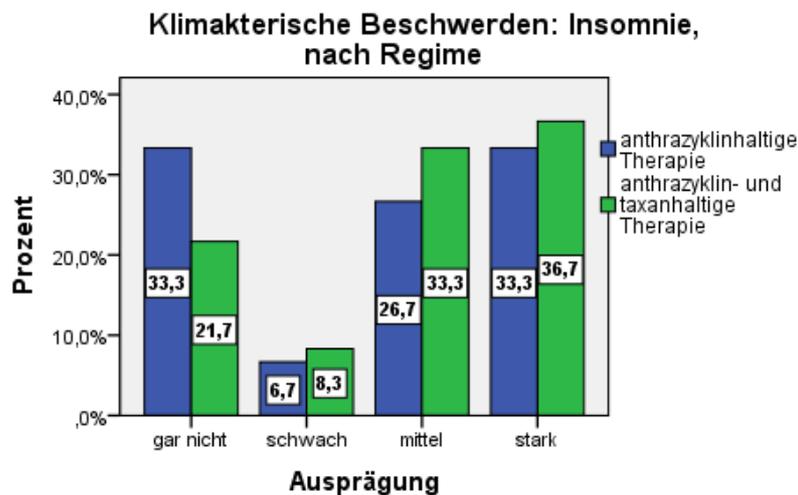


Abb.11: Insomnie unter Therapie; nach Chemotherapieregime, n=78

### 4.3.5. Klimakterische Beschwerden: Hypohydratation der Schleimhäute

Die folgende Grafik zeigt in wie weit die Patientinnen allgemein von Hypohydratation der Schleimhäute während ihrer Chemotherapie betroffen waren.

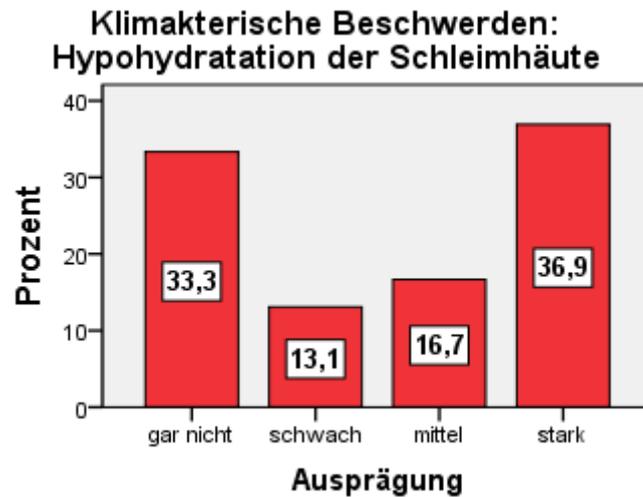


Abb. 12: Hypohydratation der Schleimhäute unter Therapie; alle Chemotherapieregime, n=88

### *Klimakterische Beschwerden im Vergleich: Hypohydratation der Schleimhäute*

In der folgenden Abbildung sind nun die Angaben der A- und der AT-Gruppe aufgeführt und vergleichend dargestellt. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

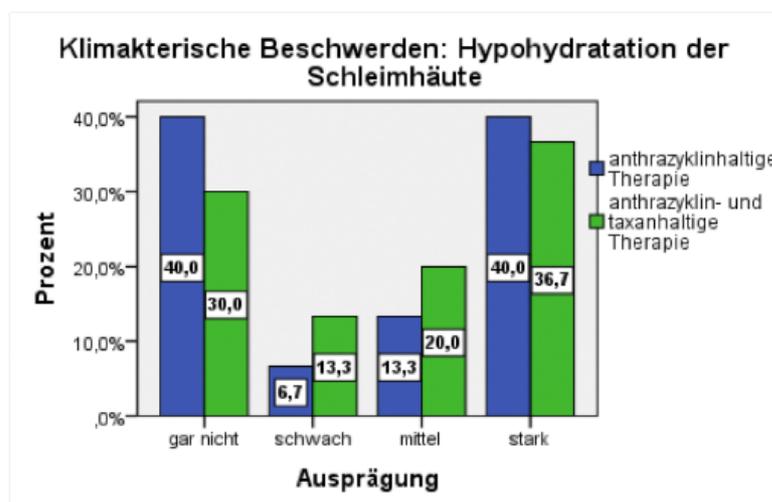


Abb.13: Hypohydratation der Schleimhäute unter Therapie; nach Chemotherapieregime, n=78

### 4.3.6. Klimakterische Beschwerden: Libidoverlust

Die folgende Grafik zeigt in wie weit die Patientinnen allgemein von Libidoverlust während ihrer Chemotherapie betroffen waren.

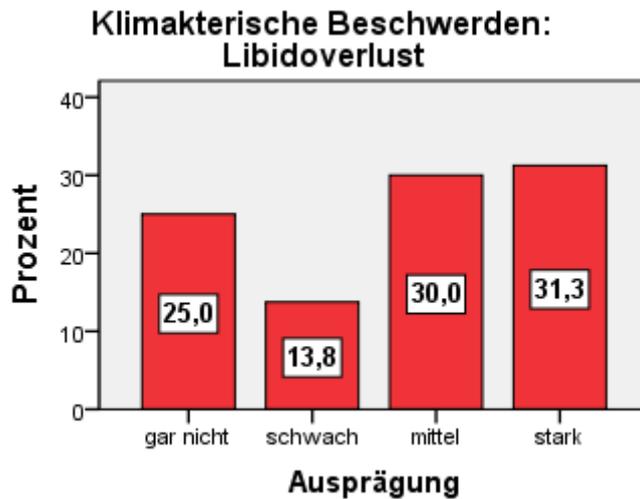


Abb. 14: Libidoverlust unter Therapie; alle Chemotherapieregime, n=88

### *Klimakterische Beschwerden im Vergleich: Libidoverlust*

In der folgenden Abbildung sind nun die Angaben der A- und der AT-Gruppe aufgeführt und vergleichend dargestellt. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

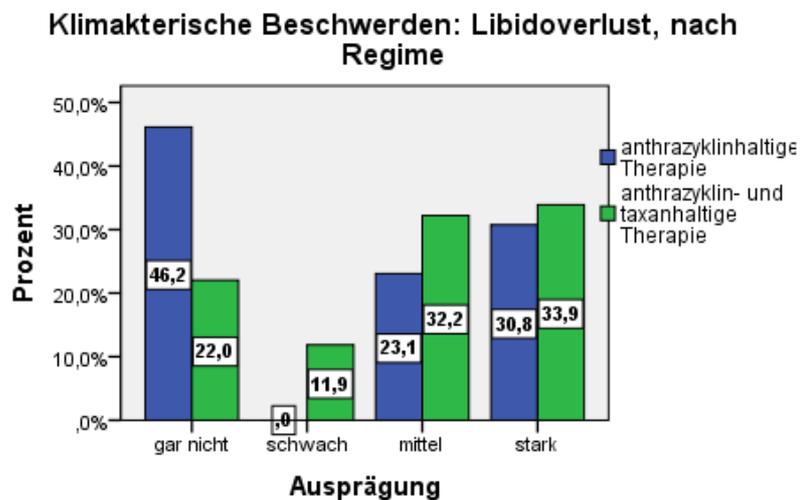


Abb. 15: Libidoverlust unter Therapie; nach Chemotherapieregime, n=78

### 4.4. Score

Zur Objektivierung der klimakterischen Beschwerden der Patientinnen wurde, wie in 3.4 beschrieben, ein Score erstellt, der jedes der Symptome gleichermaßen berücksichtigt. Patientinnen aller Regime erreichten Werte zwischen 5,00 und 24,00 mit einem Mittelwert von 15,58. Dies ist in nachfolgender Tabelle dargestellt.

#### Mittelwert der Scores; alle Chemotherapieregime

	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>
<b>Score</b>	88	5,00	24,00	15,58
<b>Gültige Werte</b>	88			

Tbl. 22: Mittelwert des Scores; alle Chemotherapieregime, n=88

#### 4.4.1. Mittelwerte des Scores in den Chemotherapiegruppen

Der Mittelwert des Scores in den Chemotherapiegruppen lag in der A-Gruppe bei 14,87 und in der AT-Gruppe bei 16,29. Dies war kein signifikanter Unterschied.

#### Mittelwerte des Scores; nach Chemotherapieregime

Zuordnung zu Chemogruppe	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>
<b>A-Gruppe</b>	15	14,87
<b>AT-Gruppe</b>	63	16,29

Tbl. 23: Mittelwerte des Scores; nach Chemotherapieregime, n=78

### 4.4.2. Mittelwert des Scores in den Altersgruppen

Der Mittelwert des Scores in den Altersgruppen lag bei den 26- bis 35-jährigen bei 15,98 und bei den 36- bis 40-jährigen bei 15,14. Dies war kein signifikanter Unterschied.

#### Mittelwerte des Scores; nach Altersgruppen

Zuordnung zu Altersgruppen	N	Mittelwert
<b>26-35 Jahre</b>	46	15,98
<b>36-40 Jahre</b>	42	15,14

Tbl. 24: Mittelwert des Scores; nach Altersgruppen, n=88

### 4.4.3. Mittelwerte des Scores nach Kumulativdosis des Anthrazyklins

Der Mittelwert des Scores in den Kumulativdosis-Gruppen lag für die Gruppe, die 300-600mg/m<sup>2</sup> an Anthrazyklinen erhalten hatte bei 16,32 und für die Gruppe der mit 601-925mg/m<sup>2</sup> Therapierten bei 15,47. Dies war kein signifikanter Unterschied.

#### Mittelwerte des Scores; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins

Zuordnung zu Kumulativdosis des Anthrazyklins	N	Mittelwert
<b>300-600mg/m<sup>2</sup></b>	37	16,32
<b>601-960mg/m<sup>2</sup></b>	41	15,47

Tbl. 25: Mittelwerte der Scores; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins, n=78

### 4.4.4. Mittelwerte des Scores in Bezug auf Zyklen nach

#### Therapieabschluss

Die Mittelwerte des Scores bezogen auf die Fragestellung, ob die Patientinnen nach Beendigung der Chemotherapie wieder einen Zyklus hatten, ergab für Patientinnen, die wieder menstruierten, einen Wert von 14,52 und für solche, bei denen dies nicht der Fall war einen Wert von 17,42. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,012$ ).

#### Mittelwert des Scores; Zyklen nach Therapieabschluss

Zyklus nach Therapie-Abschluss	N	Mittelwert
<b>Ja</b>	46	14,52
<b>Nein</b>	38	17,42
<b>Gesamt</b>	84	15,83

Tbl. 26: Mittelwerte des Scores; Zyklen nach Therapieabschluss, n=84

### 4.4.5. Mittelwerte des Scores in Bezug auf regelmäßige Zyklen nach Therapieabschluss

Die Mittelwerte des Scores bezogen auf die Fragestellung, ob die Patientinnen nach Beendigung der Chemotherapie wieder regelmäßige Zyklen hatten ergab für Patientinnen, die regelmäßige Zyklen hatten, einen Wert von 13,79 und für Patientinnen mit Unregelmäßigen, einen Wert von 17,14. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,007$ ).

#### Mittelwert des Scores; regelmäßige Zyklen nach Therapieabschluss

Regelmäßige Zyklen nach Therapieabschluss	N	Mittelwert
<b>Ja</b>	34	13,79
<b>Nein</b>	47	17,15
<b>Gesamt</b>	81	15,74

Tbl.27: Mittelwerte des Scores; regelmäßige Zyklen nach Therapieabschluss, n=81

### 5. Diskussion

#### **5.1. Korrelation des Alters bei Diagnosestellung mit**

##### ***Amenorrhoeeraten und klimakterischen Beschwerden***

Das Alter wird regelmäßig in der Literatur als der entscheidende Risikofaktor für das Auftreten einer sekundären Amenorrhoe nach Chemotherapie beim Mammakarzinom beschrieben.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zu der Frage in wie weit die Patientinnen während der Chemotherapie einen regelmäßigen Zyklus hatten waren bemerkenswert, denn entsprechend der aktuellen Literatur wurde erwartet, dass jüngere Patientinnen eher einen regelmäßigen Zyklus während der Therapie hätten als Ältere. Dies wird damit begründet, dass deren ovarielle Funktion durch die Chemotherapie geringer gestört würde und älterer Patientinnen physiologischerweise dichter an der Menopause wären und die Chemotherapie somit einen größeren Effekt auf deren Ovarien hätte. Obwohl der Unterschied nicht signifikant war überraschte doch der höhere Prozentsatz der Älteren, die während Chemotherapie – wenn auch teils unregelmäßig- menstruierten (74,4% vs. 68,2%). Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass ältere Patientinnen, die bereits ihre Familienplanung abgeschlossen hatten und sich im Präklimakterium befanden, dem Ausbleiben ihres Zyklus eine geringere Bedeutung zuordneten. Dementsprechend könnte es sein, dass sie nach der teils langen Latenz zwischen Chemotherapiebehandlung und der Befragung dieses falsch bzw. nicht erinnerten und deshalb davon ausgingen, dass sie einen Zyklus während Chemotherapie hatten. Um diese mögliche Fehlerquelle zu eliminieren müsste ein prospektives Studiendesign gewählt werden, in welchem die Patientinnen zum Zeitpunkt ihrer Chemotherapiebehandlung befragt würden und nicht mit unterschiedlich langer Latenzzeit.

Außerdem könnte dieser Unterschied in der Zyklusanamnese während Chemotherapie darauf hinweisen, dass die gonadotoxische Wirkung der Chemotherapeutika bei einigen Patientinnen nicht direkt einsetzte, sondern nach unterschiedlich langer Latenzzeit. Und diese Latenzzeit lag in diesem Patientenkollektiv zufällig bei älteren Patientinnen höher. Würde jedoch eine

## Diskussion

---

größere Anzahl an Patientinnen untersucht werden, so würde sich dieser Unterschied möglicherweise aufheben.

Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit war, dass jüngere Patientinnen eher wieder einen Zyklus nach Abschluss der Chemotherapiebehandlung hatten als Ältere (64,4% vs. 43,6%,  $p=0,057$ ). Auch dieser Unterschied war nicht signifikant, könnte jedoch darauf hindeuten, dass die Ovarien jüngere Frauen eine höhere Regenerationsfähigkeit besitzen und diese Patientinnen somit eher erneut einen Zyklus nach Chemotherapie hatten. Die älteren Frauen befanden sich zum Zeitpunkt der Schädigung durch Chemotherapeutika bereits in einem Stadium geringerer ovarieller Leistungsfähigkeit und so könnte die Toxizität der Therapie die Ovarien so stark geschädigt haben, dass diese Patientinnen menopausal wurden.

Zur Objektivierung dieses Zyklus nach Therapieabschluss wurden die Patientinnen nach dessen Regelmäßigkeit befragt, denn perimenopausal stellt ein unregelmäßiger Zyklus keine Seltenheit dar und Ziel dieser Studie war es zu eruieren, inwieweit die Fertilität nach Chemotherapie erhalten blieb. So gaben 56,8% der jüngeren Patientinnen an wieder „regelmäßige“ Zyklen gehabt zu haben während dies in der Gruppe der Älteren nur 24,3% waren. Dieser schließlich auch signifikante Unterschied ( $p=0,002$ ) zeigt deutlich, dass das Wiedererlangen eines regelmäßigen Zyklus und somit der Fertilität mit dem Alter der Patientinnen korrelierte. Und dies in inverser Form, d.h. je jünger eine Patientin war desto höher war die Wahrscheinlichkeit für sie nach Chemotherapie bei prämenopausalem Mammakarzinom wieder regelmäßige Zyklen zu haben. Dieses Ergebnis war aufgrund der vorliegenden, publizierten Daten zu erwarten.

In dieser Befragung war es so, dass einige Patientinnen einerseits angaben keinen Zyklus nach Chemotherapie gehabt zu haben und andererseits die nachfolgende Frage nach dessen Regelmäßigkeit beantworteten. Dies würde jedoch bedeuten, dass sie einen Zyklus gehabt haben müssten. Nach Ausschluss dieser Patientinnen und Auswertung der Zyklusregelmäßigkeiten nur solcher Patientinnen, die bereits zuvor einen Zyklus nach Therapieabschluss angegeben hatten ergab sich, dass 86,2% der Jüngeren und 52,9% der Älteren wieder „regelmäßige Zyklen“ hatten ( $p=0,026$ ) und bestätigte somit unser vorheriges Ergebnis.

Aus den Angaben der Patientinnen bezüglich ihrer klimakterischen Beschwerden während und nach Therapie wurde, wie in 3.4. beschrieben, ein Score gebildet, der Aufschluss über chemotherapieinduzierte Wechseljahresbeschwerden der Patientinnen bringt. Der Mittelwert dieses Scores betrug bei den Patientinnen zwischen 26 und 35 Jahren 15,98 und bei den Patientinnen zwischen 36 und 40 Jahren 15,14. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, aber ein unerwartetes Ergebnis. Denn bei der Formulierung der Fragestellung ob das Alter Einfluss auf klimakterische Beschwerden nehmen würde, wurde der aktuellen Literatur entsprechend eine Abhängigkeit erwartet. Diese zu erwartenden Abhängigkeit ist so zu erklären, dass klimakterische Symptome vor allem durch den Östrogenmangel, welcher im Rahmen der Menopause auftritt, verursacht werden. Und je älter die Patientinnen dieser Studie waren, desto eher blieb ein Zyklus nach Chemotherapiebehandlung aus, weshalb auch ein höherer Score der Wechseljahresbeschwerden bei Älteren erwartet wurde. Doch dort erreichte die Gruppe der jüngeren Patientinnen einen höheren Mittelwert als die Gruppe der Älteren (15,98 vs. 15,14). Dies könnte daran liegen, dass jüngere Frauen größere Probleme damit haben, die Diagnose und Therapie des Brustkrebses zu akzeptieren, unter größerem psychischem Stress stehen und deshalb verstärkt auf klimakterische Beschwerden achten und diese subjektiv auch als schwerwiegender wahrnehmen. Eine andere Erklärung wäre, dass sich ältere Frauen näher der physiologischen Menopause befinden, bereits an leichte klimakterische Beschwerden gewöhnt sind und somit den Unterschied bzw. die Symptome als nicht im selben Maße gravierend wahrnehmen.

### ***5.2. Korrelation der Therapieregime mit klimakterischen***

#### ***Beschwerden***

Die Frage, ob die zusätzliche Gabe von Taxanen zu Anthrazyklinen klimakterische Beschwerden verstärkt, wurde in der Literatur bis jetzt nicht eindeutig beantwortet. Es wurden bisher lediglich die Amenorrhoeaten nach diesen Chemotherapieregimen vergleichend untersucht. Unter 5.1. wurde in

dieser Arbeit bereits gezeigt, dass bezüglich des Alters das Ausbleiben eines Zyklus nicht zwangsläufig mit dem Ausmaß an klimakterischen Beschwerden korrelierte. In der vorliegenden Untersuchung sollte nun der Frage nachgegangen werden, ob anthrazyklinhaltige Chemotherapien ebenso starke Wechseljahresbeschwerden verursachen wie solche, bei denen zusätzlich ein Taxan verabreicht wird. Die klimakterischen Beschwerden wurden gesondert in „Hitzewallungen“, „Hyperhidrosis“, „Stimmungsschwankungen“, „Insomnie“, „Hypohydratation der Schleimhäute“ und „Libidoverlust“ sowie zusammengefasst in einem Score untersucht. Sie wurden sowohl für das gesamte Patientenkollektiv (n=88) als auch gesondert, nach der jeweiligen Therapie (A-Gruppe n=15; AT-Gruppe n=63), untersucht. Der Pathomechanismus dieser klimakterischen Beschwerden basiert auf der Annahme, dass Chemotherapeutika die Ovarien schädigen und somit zu einem erniedrigten Östrogenspiegel führen, welcher die klimakterische Symptomatik verursacht.

In Bezug auf „Hitzewallungen“ während der Therapie zeigt sich insgesamt fast die Hälfte der Patientinnen „stark“ davon betroffen. Während in der AT-Gruppe dieser Anteil bei 49,2% lag, waren in der A-Gruppe lediglich 40,0% stark betroffen. Diese Werte legen die Vermutung nahe, dass die zusätzliche Gabe eines Taxans zu einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie stärkere Hitzewallungen verursachte als eine Therapie ohne Taxane. Dies könnte daran liegen, dass Taxane ein hohes gonadotoxisches Potenzial besitzen und die Ovarien der Patientinnen zusätzlich schädigen. Berücksichtigt man allerdings, indem jeder Antwortmöglichkeit ein Wert zugeordnet wird, die Mittelwerte der Therapieregime in Bezug auf „Hitzewallungen“ so ergibt sich mit 2,73 (A-Gruppe) vs. 3,06 (AT-Gruppe) statistisch kein Unterschied. Um ein eindeutiges Ergebnis zu erzielen müsste die Befragung größerer Gruppen an Patientinnen mit bzw. ohne zusätzlicher Gabe eines Taxans zu Anthrazyklinen durchgeführt werden.

Ein recht inhomogenes Antwortverhalten ergab sich bei Befragung der Patientinnen bezüglich des Auftretens von „Hyperhidrosis“ während der Therapie. Während in der A-Gruppe mehr als Zweidrittel der Patientinnen entweder „gar nicht“ oder „stark“ unter vermehrtem Schwitzen litten, verteilten sich die Antworten der Patientinnen der AT-Gruppe mit jeweils ansteigenden Prozentzahlen von „gar nicht“ über „schwach“ und „mittel“ bis zu „stark“. Dies

## Diskussion

---

könnte daran liegen, dass Patientinnen mit anthrazyklinhaltiger Chemotherapie ohne zusätzlicher Gabe eines Taxans dem Alles-oder-Nichts-Prinzip unterworfen waren während bei der Gabe von Taxanen eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung bestand. Allerdings zeigte auch hier der Mittelwertvergleich keinen signifikanten Unterschied. Dies könnte daran liegen, dass sich der Mittelwert aus allen Angaben einer Gruppe errechnete. Wenn nun in einer Gruppe sehr häufig die beiden extremen Antwortmöglichkeiten gewählt wurden so ergab dies in der Summe den gleichen Wert wie bei häufiger Auswahl der mittleren Antwortmöglichkeiten. Um ein eindeutiges Ergebnis zu erreichen müssten größere Gruppen von Patientinnen befragt werden und die einzelnen Antwortmöglichkeiten und nicht zusammengefasst zu einem Mittelwert verglichen werden.

Das Ergebnis zu der Frage nach „Stimmungsschwankungen“ während Chemotherapie zeigte mit 40% einen hohen Prozentsatz an Patientinnen der A-Gruppe, die gar nicht unter Stimmungsschwankungen gelitten hatten, während dies in der AT-Gruppe lediglich 16,7% waren. Das könnte bedeuten, dass Taxane einen größeren Einfluss auf die Psyche der Patientinnen ausübten und deren Stimmung negativ beeinflussten. Allerdings war dieser, in den einzelnen Antwortmöglichkeiten doch sehr große Unterschied, im Ganzen nicht signifikant. In Bezug auf „Stimmungsschwankungen“ während der Therapie ist auch fraglich, inwieweit dies eine Nebenwirkung der Chemotherapie war und inwieweit Patientinnen, welche die Diagnose Mammakarzinom erhielten aufgrund dieser psychischen Belastung unter Stimmungsschwankungen zu leiden hatten.

Auch das Ausmaß an „Schlafstörungen“ unter Therapie ist sicherlich Teil eines multidimensionalen Modells und lässt sich nicht ausschließlich den Chemotherapeutika zuordnen. Vergleichend zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der A- und der AT-Gruppe. Das könnte bedeuten, dass Taxane keinen zusätzlichen Einfluss auf Schlafstörungen von Mammakarzinompatientinnen hatten. Grundsätzlich waren nur ein Viertel der Patientinnen nicht davon betroffen und die meisten hatten „mittel“ bis „stark“ darunter zu leiden.

In Folge des Östrogenmangels durch Schädigung der Gonaden bei Chemotherapie kam es allgemein bei je einem Drittel der Patientinnen „gar nicht“ bzw. „stark“ zu Hypohydratation der Schleimhäute. Wiederum war die Gruppe

## Diskussion

---

derjenigen Patientinnen, die keine Taxane erhielten (A-Gruppe) mit 40,4% vs. 30,0% (AT-Gruppe) in der Kategorie „gar nicht“ stärker vertreten. Allerdings gaben ebenfalls 40% der A-Gruppe an „stark“ von einer Austrocknung der Schleimhäute in Mund und Vagina betroffen gewesen zu sein, während es in der AT-Gruppe etwas weniger waren. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Während das allgemeine Patientenkollektiv bei den anderen klimakterischen Beschwerden im Antwortverhalten ein recht homogenes Bild abgab, war die Hypohydratation der Schleimhäute das einzige Symptom, bei welchem die Patientinnen zu mehr als Zweidrittel entweder „gar nicht“ oder „stark“ davon betroffen waren. Entsprechend war dies bei der A-Gruppe in Bezug auf Hyperhidrosis und Libidoverlust. Folglich könnte dieses Phänomen auch hier mit dem Alles-oder-Nichts-Prinzip zu erklären sein. Eine andere Theorie wäre, dass sich die Patientinnen bei Auftreten dieses Symptoms schwer taten eine Abstufung vorzunehmen, weil sie zuvor in ihrem alltäglichen Leben nie davon betroffen waren wie von anderen Beschwerden wie z. B. Schlafstörungen oder Schwitzen. Dies könnte der Grund dafür sein, dass sie bei Auftreten dieses Symptoms meist die Antwortmöglichkeit „stark“ auswählten.

In Bezug auf einen eventuellen „Libidoverlust“ unter Chemotherapie fiel auf, dass dies in der A-Gruppe fast die Hälfte (46,2%) der Patientinnen „gar nicht“ betraf, während in der AT-Gruppe deutlich weniger verschont blieben (22,0%). Dies stand im Einklang mit dem Ergebnis bezüglich der Stimmungsschwankungen („gar nicht“ A-Gruppe 40,0% vs. AT-Gruppe 16,7%). Ein Zusammenhang könnte so erklärt werden, dass Patientinnen, die unter Stimmungsschwankungen leiden auch einen Libidoverlust erfahren, da dieser ebenfalls Symptom einer depressiven Verstimmung sein kann. Allerdings war das Ergebnis nicht signifikant, eine genauere Untersuchung mit einer größeren Stichprobe müsste vorgenommen werden um aussagekräftigere Ergebnisse zu liefern.

Zusammenfassend fiel auf, dass die Antworten der Patientinnen, die sowohl Anthrazykline als auch Taxane als Therapie erhalten hatten (AT-Gruppe) relativ gleichmäßig, aber doch eher zu „mittel“ bis „stark“ hin tendierend verteilt waren, während sich bei den Patientinnen, die Anthrazykline ohne eine zusätzliche Gabe an Taxanen erhalten hatten (A-Gruppe) ein anderes Bild ergab. Diese

Patientinnen neigten dazu ihre Wechseljahresbeschwerden entweder als „gar nicht“ vorhanden oder als „stark“ anzugeben. So wählte jedes Mal die Mehrheit eine dieser beiden Antwortmöglichkeiten („Hitzewallungen“=66,7%, „Hyperhidrosis“=73,0%, „Stimmungsschwankungen“=73,0%, „Insomnie“=66,7%, „Hypohydratation der Schleimhäute“= 80,4%, „Libidoverlust“= 87,0%). Dies legt die Vermutung nahe, dass Patientinnen mit anthrazyklinhaltiger Therapie in Bezug auf klimakterische Beschwerden als Nebenwirkungen dem Alles-oder-Nichts-Prinzip unterworfen waren. Näher untersucht wird diese Überlegung in Abschnitt 5.5., in welchem die Fragestellung, ob die Höhe der Kumulativdosis des Anthrazyklins ausschlaggebend für Wechseljahresbeschwerden war, überprüft wird.

Betrachtete man die jeweiligen Mittelwerte der klimakterischen Beschwerden, so fällt auf, dass die Werte der A-Gruppe konsequent etwas unter denen der AT-Gruppe lagen, obwohl dies im Vergleich der Mittelwerte insignifikant war. Dies könnte zu der Vermutung führen, dass all diese im Score zusammengefassten Mittelwerte sich schließlich, wenn sie nach Chemotherapieregime aufgeteilt untersucht würden, signifikant unterschieden. Doch auch in dieser Verbindung konnte kein Unterschied nachgewiesen werden ( $p=0,434$ ), sodass unsere zweite Fragestellung so zu beantworten ist, dass es in dieser Studie hinsichtlich der klimakterischen Nebenwirkungen keinen Unterschied zwischen einer Therapie mit und ohne Taxanen gab.

### ***5.3. Korrelation der Therapieregime mit Amenorrhoeaten***

Die Frage, ob die zusätzliche Gabe von Taxanen zu einer anthrazyklinhaltigen Therapie beim prämenopausalen Mammakarzinom zu einer stärkeren Schädigung der Gonaden führt wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet. So untersuchten Tham und Kollegen (2007) 191 Patientinnen, die AC bzw. AC plus Taxan erhielten, hinsichtlich Amenorrhoeaten und stellten fest, dass bei prämenopausalen Frauen ( $\leq 40$  Jahre) ein signifikant höherer Anteil mit 61% vs. 44% ( $p=0,04$ ) der Patientinnen, die ein Taxan erhielten amenorrhoeisch wurden als in der Vergleichsgruppe.

## Diskussion

---

Aufgrund ihrer großen Teilnehmerzahl (1480 Patientinnen) besonders aussagekräftig ist eine Untersuchung aus dem Jahr 2005 (Martin et al.), in welcher Mammakarzinompatientinnen entweder TAC oder FAC erhielten und dies zu höheren Amenorrhoeeraten in der Gruppe der Frauen, die ein Taxan erhielten, führte (61,7% vs. 52,4%;  $p=0,007$ ).

Auch im Rahmen einer über 36 Monate durchgeführten Studie, in welcher 120 Patientinnen AC, 168 ACT und 19 ACD erhielten, zeigte sich eine um 10-15% (Paclitaxel) bzw. 25% (Docetaxel) höhere Amenorrhoeerate bei Patientinnen, die mit einem Taxan behandelt wurden. Nach neun Monaten hatten zwar in allen Gruppen Patientinnen wieder einen Zyklus, der Unterschied zwischen mit/ohne Taxan blieb jedoch bestehen, obgleich sich die Paclitaxel- und Docetaxel-Gruppen schließlich auf einem Niveau wiederfanden (Petrek et al., 2006). Dies zeigt, dass die Gabe von Taxanen, unabhängig von der Art des Taxans, einen Einfluss auf die Fertilität hat.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass die Gabe von Taxanen lediglich eine temporäre Schädigung der Ovarien verursacht. So wurde 2009 eine Studie veröffentlicht, in der 285 Patientinnen, die TX→AC, AC→T oder FAC erhielten, nach einem bzw. zwei Jahren hinsichtlich ihrer Amenorrhoeeraten verglichen wurden. War bei Befragung nach einem Jahr die FAC-Gruppe noch weit weniger häufig amenorrhoeisch geworden ( $p=0,003$ ), so änderte sich dies bei der zweiten Befragung und ergab nun auch keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen den Gruppen (Han et al., 2009). Im Hinblick auf eine vorzeitige Menopause und den damit einhergehenden Beschwerden mag dies beruhigend klingen, problematisch ist die Situation allerdings für Patientinnen mit noch unerfülltem Kinderwunsch, die in relativ fortgeschrittenem Alter erkranken. Denn bekanntermaßen nimmt die natürliche Fertilität mit fortschreitendem Alter ab (Kaufmann et al., 2013) und Patientinnen stehen somit bezüglich eines möglichen Kinderwunsches unter Zeitdruck.

Wiederum andere Autoren konnten die Vermutung, dass eine zusätzliche Gabe von Taxanen zu einer anthrazyklinhaltigen Therapie keine zusätzliche Schädigung der Ovarien bedeutet, bestätigen. Im Jahr 2000 wurde dies erstmals im Rahmen einer Untersuchung an 81 Patientinnen, die AC bzw. AC→T erhielten, anhand chemotherapieinduzierter Amenorrhoeeraten (CIA) überprüft. Es zeigten sich geringere CIA-Raten in der AC→T Gruppe (38% vs.

## Diskussion

---

43%). Dies war aufgrund der geringen Teilnehmerzahl jedoch kein signifikanter Unterschied (Stone et al., 2000).

Ein weiteres Indiz lieferte eine Studie (Berliere et al., 2008), in der 154 prämenopausale Brustkrebspatientinnen entweder FEC oder FEC→D erhalten hatten. Nach Ablauf der Chemotherapie wiesen aus beiden Armen etwa gleich viele Frauen eine chemotherapieinduzierte Amenorrhoe auf (CIA) (FEC 93% vs. FEC/D 92,5%) und auch nach einem Jahr bestand bei Patientinnen <40 Jahren kein Unterschied zwischen den Gruppen (FEC 72,0% vs. FEC/D 71,4%).

Ein überraschendes Ergebnis lieferten Alton und Kollegen 2004, die CIA-Raten bei prämenopausalen Patientinnen, die vier Zyklen AC (n=32) bzw. vier Zyklen AC plus Docetaxel oder Paclitaxel (n=32) erhalten hatten, untersuchten. Frauen mit AC-Behandlung plus Taxane hatten eine allerdings statistisch nicht signifikant niedrigere Rate an CIA als Patientinnen, welche nur mit AC therapiert wurden (53,1% vs. 68,9%; p=0,20). Und dies, obwohl im Rahmen des AC Regimes die Kumulativdosis des Cyclophosphamids geringer war als diejenige bei AC plus Taxan (p<0.005). Eine multivariate Analyse, die das Alter der Patientinnen und die Kumulativdosis des Cyclophosphamids berücksichtigte, zeigte, dass Patientinnen, die zusätzlich ein Taxan erhielten, nur ein Drittel so häufig eine CIA erlitten wie jene, die nur AC erhielten (Alton et al., 2004). Diese Studien legen die Vermutung nahe, dass eine zusätzliche Gabe von Taxanen zu Anthrazyklinen die Ovarien prämenopausaler Patientinnen nicht additiv schädigt.

Aufgrund dieser uneinheitlichen Datenlage formulierten wir die Frage, wie hoch in unserem Patientenkollektiv die Amenorrhoe-Raten in Bezug auf das jeweilige Therapieregime ausfallen würden und ob Patientinnen, die zusätzlich mit Taxanen behandelt wurden häufiger von einer passageren Amenorrhoe betroffen waren.

Im Ergebnis zeigte sich, dass die Patientinnen der AT-Gruppe während der Chemotherapie häufiger einen Zyklus hatten (71,6% vs. 61,6%). Dies war jedoch kein signifikanter Unterschied. Die Differenz von immerhin 10% könnte darauf hin deuten, dass die Schädigung der Ovarien in der AT-Gruppe entweder zeitversetzt oder nicht so gravierend stattfand. Dafür, dass die Schädigung erst nach einer gewissen Latenzzeit eintrat spricht auch die

## Diskussion

---

Tatsache, dass Patientinnen aus beiden Therapieregimen etwa gleich häufig einen Zyklus nach Abschluss der Chemotherapie hatten (50% vs. 50,8%) und sich somit der vorherige Unterschied wieder aufhob. Die Regelmäßigkeit dieser Zyklen lag in der A-Gruppe zwar deutlich höher (53,8% vs. 37,9%) aufgrund der geringen Gruppengrößen war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant.

Betrachtet man die Ergebnisse allerdings genauer, so fällt auf, dass die Frage nach der Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss in beiden Gruppen von einer großen Anzahl an Patientinnen beantwortet wurde. Und zwar von einer größeren Anzahl an Patientinnen als es solche gab, die zuvor angegeben hatten nach Chemotherapieabschluss wieder Zyklen gehabt zu haben. Dies lässt darauf schließen, dass Frauen, die keine Menstruation nach Therapieabschluss hatten gleichzeitig angaben, dass die Menstruation keine Regelmäßigkeit besaß. Schließt man also nur solche Patientinnen in die Untersuchung nach der Regelmäßigkeit mit ein, die zuvor angegeben hatten wieder einen Zyklus gehabt zu haben, dann fällt auf, dass in der A-Gruppe von diesen sieben Patientinnen alle wieder regelmäßige Zyklen hatten, wohingegen in der AT-Gruppe von den 31 Patientinnen mit einem Zyklus nach Chemotherapie nur 22 dessen Regelmäßigkeit vermerkten. Im Vergleich der Mittelwerte zeigt dieses Ergebnis höchste Signifikanz ( $p=0,001$ ) und widerlegt die Hypothese, dass Patientinnen, die zusätzlich ein Taxan erhielten, häufiger eine temporäre Amenorrhoe ausbildeten. Dieser relevante Unterschied belegt das Gegenteil. Brustkrebspatientinnen ohne einer Therapie mit Taxanen hatten eine höhere Chance wieder regelmäßige Zyklen zu bekommen.

Unsere Frage kann abschließend so beantwortet werden, dass Patientinnen beider Therapieregime statistisch gesehen gleich häufig eine Amenorrhoe ausbildeten und, dass nicht die anthrazyklin- und taxanhaltig Therapierten eine höhere Rate an passagerer Amenorrhoe aufwiesen sondern die Patientinnen, die kein Taxan erhielten.

### **5.4. Korrelation klimakterischer Beschwerden mit Amenorrhoeeraten**

Die Vermutung liegt nahe, dass Patientinnen, die nach Therapieabschluss nicht wieder einen regelmäßigen Zyklus bekamen, auch stärkere Wechseljahresbeschwerden entwickelten als solche, die wieder menstruierten. Denn ein unregelmäßiger Zyklus mit Metromenorrhagien ist perimenopausal Ausdruck eines verfrühten Östrogenabfalls. Dieser daraus resultierende Östrogenmangel macht sich häufig u. a. durch die abgefragten Beschwerden „Hitzewallungen“, „Stimmungsschwankungen“, „Schlafstörungen“, „Hyperhidrosis“, „Hypo- hydratation der Schleimhäute“ und „Libidoverlust“ bemerkbar.

Dementsprechend zeigte sich im Vergleich des Scores, der alle abgefragten klimakterischen Symptome beinhaltet, zwischen den beiden Gruppen, die nach Abschluss der Therapie einen bzw. keinen Zyklus hatten ein signifikanter Unterschied ( $p=0,012$ ). Dieser zeigte sich darin, dass Patientinnen mit anhaltender Amenorrhoe nach Chemotherapie während der Behandlung stärker unter klimakterischer Symptomatik litten als solche, die einen reversiblen Zyklus hatten. Es ist zu vermuten, dass bei diesen Patientinnen die Schädigung der Eierstöcke gravierender war als in der Vergleichsgruppe und es deshalb zu einer stärkeren Beschwerdesymptomatik kam. Erwartungsgemäß stellte sich der Unterschied des Scores zwischen Patientinnen, die wieder regelmäßige Zyklen hatten und solchen, bei denen diese unregelmäßig blieben noch bedeutender dar ( $p=0,007$ ). Das liegt daran, dass ein regelmäßiger Zyklus die Funktionsfähigkeit der Ovarien anzeigt und somit kein Östrogenmangel im weiblichen Körper vorliegt, welcher für die klimakterischen Beschwerden verantwortlich ist.

Somit ist die Annahme, dass Patientinnen in diesem Kollektiv mit unregelmäßigen bzw. keinen Zyklen nach Therapieabschluss stärkere klimakterische Beschwerden hatten, bestätigt.

### ***5.5. Korrelation der Kumulativdosis des Anthrazyklins mit klimakterischen Beschwerden und Amenorrhoeaten***

In diesem Abschnitt soll die Fragestellung diskutiert werden, ob das Ausmaß an klimakterischen Beschwerden und vorzeitiger Menopause von der Kumulativdosis des Anthrazyklins abhängig ist. Zu diesem Zweck wurden die Patientinnen, unabhängig von einer Therapie mit Taxanen, aber ihrer Kumulativdosis an Anthrazyklinen entsprechend, in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe erhielt eine Kumulativdosis von 300-600mg/m<sup>2</sup> und die Zweite von 601-960mg/m<sup>2</sup>. Mithilfe des Scores, der alle abgefragten klimakterischen Symptome beinhaltet, wurden die beiden Gruppen verglichen.

In 5.2. wurde bereits die Tatsache, dass eine große Anzahl der Patientinnen, die Anthrazykline ohne zusätzlicher Gabe eines Taxans erhielten, klimakterische Beschwerden entweder „gar nicht“ oder „stark“ erlebten, diskutiert. Es bestand die Vermutung, dass dies nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip geschehes und evtl. von der Kumulativdosis des Anthrazyklins abhänge. Im Ergebnis zeigte sich ein höherer Mittelwert des Scores in der Gruppe der Patientinnen mit einer geringeren Kumulativdosis an Anthrazyklinen. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Somit wurde die Annahme, dass das Auftreten der Nebenwirkungen dem Alles-oder-Nichts-Prinzip folge, widerlegt. Es ist also anzunehmen, dass die Wechseljahresbeschwerden unabhängig von der Kumulativdosis des Anthrazyklins auftraten.

Auch die Ergebnisse zu dem Vorhandensein eines Zyklus während und nach Chemotherapie sowie dessen Regelmäßigkeit zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Somit kann festgestellt werden, dass es in diesem Patientenkollektiv weder eine Korrelation der Kumulativdosis des Anthrazyklins zu Amenorrhoeaten noch zu klimakterischen Beschwerden nach Chemotherapie gab.

### **5.6. Schlussfolgerung und Ausblick**

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass prämenopausale Mammakarzinompatientinnen nach einer Chemotherapie altersabhängig amenorrhoeisch wurden und die klimakterische Symptomatik mit Amenorrhoeeraten und Zyklusunregelmäßigkeiten korrelierte. Zwischen den Chemotherapieregimen anthrazyklinhaltig vs. anthrazyklin- und taxanhaltig bestand bezüglich klimakterischer Beschwerden und Amenorrhoeeraten kein Unterschied mit der Ausnahme, dass Patientinnen, die keine Taxane erhielten häufiger eine passagere Amenorrhoe hatten und wieder regelmäßige Zyklen bekamen. Die Kumulativdosis des Anthrazyklins spielte weder für die Ausbildung einer Amenorrhoe noch für das Auftreten klimakterischer Beschwerden eine entscheidende Rolle.

Die Limitationen dieser Studie bestanden in der fehlenden Randomisierung des Patientenkollektivs bezüglich weiterer, potenziell gonadotoxischer Bestandteile der individuellen Chemotherapieregime, in einem relativ kleinen Patientenkollektiv und in einem uneinheitlichen Nachbeobachtungszeitraum. Zudem konnten keine Langzeitfolgen der Chemotherapieregime bezüglich Amenorrhoeeraten und klimakterischer Beschwerden überprüft werden, da diese Studie eine retrospektive Kurzzeitanalyse darstellt.

Zukünftige Studien sollten höhere Fallzahlen einschließen, einen gleichmäßigen und längeren Nachbeobachtungszeitraum haben, FSH/Estradiol/Inhibin B als Marker für Amenorrhoe verwenden und bezüglich etwaiger Störfaktoren randomisiert werden, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten und somit zukünftige Brustkrebspatientinnen mit Kinderwunsch noch fundierter beraten zu können.

### 6. Zusammenfassung

Ca. 7000 Frauen im reproduktionsfähigen Alter erkranken jährlich in Deutschland an einem Mammakarzinom und gemäß histopathologischem Befund und Leitlinienvorgabe wird bei einer Vielzahl dieser Patientinnen die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie gestellt. Aufgrund der Postponierung der Familienplanung in die späte Reproduktionsphase einerseits und der Ermangelung einer suffizienten medikamentösen Ovarprotektion andererseits, ist die Abschätzung der Kompromittierung der Ovarialfunktion durch die eingesetzten zytostatischen Substanzen von entscheidender Bedeutung. Die Angaben zu Amenorrhoeeraten nach Chemotherapie sind substanzabhängig und differieren in der Literatur zum Teil erheblich (z.B. für Cyclophosphamid ca. 30%-90%, für Taxane 30%-60%, für Anthrazykline 20%-50%). Zur Klärung der großen Varianzen sollte diese retrospektive Studie beitragen, indem der Anteil der Patientinnen mit anhaltender Amenorrhoe bzw. mit Symptomen des vorzeitigen Klimakteriums in Abhängigkeit von Alter, Chemotherapieregime (anthrazyklinhaltig vs. anthrazyklin- und taxanhaltig) und Kumulativdosis des Anthrazyklins untersucht wurde.

In einer retrospektiven Querschnittsstudie wurden dafür 303 Mammakarzinompatientinnen der Universitätsfrauenklinik Köln anhand eines Fragebogens erfasst. Nach Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Mammakarzinom und chemotherapeutische Behandlung, Alter  $\leq 40$  Jahren bei Erstdiagnose, ausgefüllter Fragebogen, Vorliegen weiterer medizinischer Unterlagen) bildeten 88 Patientinnen das Ausgangskollektiv. Daraus wurden 78 Teilnehmerinnen, die entweder eine anthrazyklinhaltige (n=15) oder eine anthrazyklin- und taxanhaltige (n=63) Chemotherapie erhalten hatten, ausgewählt. Anschließend wurden die Befragungsdaten anonymisiert und entsprechend dem Skalenniveau statistisch aufgearbeitet.

Erwartungsgemäß korrelierte das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung hochsignifikant mit dem Auftreten einer anhaltenden Amenorrhoe ( $p=0,002$ ). Überraschenderweise zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und dem Ausmaß an klimakterischen Beschwerden ( $p=0,467$ ), welche in der Gruppe der jüngeren Patientinnen unwesentlich höher lagen (Mittelwerte des Scores 15,98 vs. 15,14). Dies könnte der größeren

## Zusammenfassung

---

psychischen Belastung Jüngerer bzw. der physiologischerweise nachlassenden hormonellen Funktionsfähigkeit der Ovarien Älterer geschuldet sein. Im Vergleich der Chemotherapieregime in Bezug auf die Ausbildung der klimakterischen Beschwerden „Hitzewallungen“ ( $p=0,369$ ), „Stimmungsschwankungen“ ( $p=0,335$ ), „Insomnie“ ( $p=0,488$ ), „Hyperhidrosis“ ( $p=0,503$ ), „Hypohydratation der Schleimhäute“ ( $p=0,804$ ) und „Libidoverlust“ ( $p=0,353$ ) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieregimen nachgewiesen werden. Die Untersuchung beider Therapieschemata ergab in Bezug auf die Ausbildung einer Amenorrhoe keinen Unterschied. Es zeigte sich jedoch, dass bei anthrazyklinhaltig Therapierten, die nach Therapieabschluss wieder menstruierten dieser Zyklus signifikant häufiger regelmäßig war ( $p=0,001$ ) als in der Vergleichsgruppe mit Taxanen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit Amenorrhoe bzw. unregelmäßigen Zyklen verstärkt unter Symptomen des vorzeitigen Klimakteriums litten (14,52 vs. 17,42,  $p=0,012$  bzw. 13,79 vs. 17,41;  $p=0,007$ ). Ferner wurde in dieser Studie weder eine Korrelation der Kumulativdosis des Anthrazyklins zu Amenorrhoeeraten ( $p=0,921$ ) oder Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss ( $p=0,858$ ) noch zu klimakterischen Beschwerden ( $p=0,478$ ) gefunden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen altersabhängig eine sekundäre Amenorrhoe auftrat und die klimakterische Symptomatik mit Amenorrhoeeraten und Zyklusunregelmäßigkeiten korrelierte. Zwischen den Chemotherapieregimen anthrazyklinhaltig vs. anthrazyklin- und taxanhaltig bestand bezüglich klimakterischer Beschwerden und Amenorrhoeeraten kein Unterschied mit Ausnahme der vermehrten Reversibilität der Amenorrhoe bei anthrazyklinhaltiger Therapie. Des Weiteren spielte die Kumulativdosis des Anthrazyklins für die Ausbildung einer Amenorrhoe bzw. klimakterischer Beschwerden keine Rolle. Zukünftige Studien sollten höhere Fallzahl einschließen und hormonelle Marker für das Auftreten einer Amenorrhoe verwenden um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten und zukünftige Brustkrebspatientinnen mit Kinderwunsch noch fundierter beraten zu können.

### 7. Literaturverzeichnis

1. Alton J., Jacobs L., Fox K., Schuchter L., Domchek S., Glick J., Meados A., DeMichele A.; Chemotherapy-related amenorrhoe (CRA) in breast cancer survivors: Impact of taxanes on ovarian function. *Breast Cancer Res Treat* 2004; Vol 88; abstr. 1060
2. Anders C., Marcom P.K., Peterson B., Gu L., Unruhe S., Welch R., Lyons P., Kimmick G., Shaw H., Snyder S., Antenos M., Woodruff T., Blackwell K.; A pilot study of predictive markers of chemotherapy-related amenorrhea among premenopausal women with early stage breast cancer. *Cancer Invest* 2008;Vol.26;No.3; 286-295
3. Anderson R.A., Themmen A.P.N., Al-Qahtani A., Groome N.P., Cameron D.A.; The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum. Reprod.* (2006) 21 (10): 2583-2592.
4. Batzler W., Giersiepen K., Hentschel S., Husmann G., Kaatsch P., Katalinic A. Kieschke J., Kraywinkel K., Meyer M., Stabenow R., Stegmaier C., Bertz J., Haberland J., Wolf U. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Krebs in Deutschland 2003 – 2004 Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 6. überarbeitete Auflage, 2008
5. Bianco A.R., Del Mastro L., Gallo C., Perrone F., Matano E., Pagliarulo C., De Placido S., prognostic role of amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in pre-menopausal patients with early breast cancer. *Br. J. Cancer* 1991, Vol.63; 799-803
6. Berliere M., Dalenc F., Malingret N., Vindevogel A., Piette P., Roche H., Donnez J., Symann M., Kerger J., Machiels J.-P.; Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC Cancer* 2008;Vol.8; No.56
7. Bines J., Oleske D.M., Cobleigh M.A.; Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1996, Vol. 14, 1718-1729
8. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, Hortobagyi GN. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):465-469

## Literaturverzeichnis

---

9. Bower J.E., Ganz P.A., Desmond K.A., Rowland J.H., Meyerowitz B.E., Belin T.R. Fatigue in breast cancer survivors: Occurrence, correlates and impact on quality of life. *J. Clin. Oncol.* 2000; Vol.18; 743-753

10. Bria E., Nistico C., Cuppone F., Carlini P., Ciccarese M., Milella M., Natoli G., Terzoli E., Cognetti F., Giannarelli D. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. Pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* June 2006. Vol.106, Issue 11. 2337–2344

11. Brincker H., Rose C., Rank F., Mouridsen H.T., Jakobsen A., Dombernowsky P., Panduro J., Andersen K.W., Evidence of castration-mediated effect of adjuvant cytotoxic chemotherapy in premenopausal breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1987; Vol.5; 1771-1778

12. Bröckel J.A., Jacobson P.B., Horton J., Balducci L., Lyman G.H., Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; Vol.16; 1689-1696

13. Christiansen S. Clinical management of doxorubicin-induced heart failure. *J Cardiovasc Surg (Torino)*.2011 Feb; 52(1):133-138

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

15. Curtis R.E., Boice J.D., Stovall D.M., Bernstein L., Greenberg R.S., Flannery J.T., Schwartz A.G., Weyer P., Moloney W.C., Hoover R.N.. Risk of Leukemia after Chemotherapy and Radiation Treatment for Breast Cancer. *N Engl J Med* 1992; 326:1745-1751

16. Davis A.L., Klitus M., Mintzer D.M.; Chemotherapy-induced amenorrhea from adjuvant breast cancer treatment: the effect of the addition of taxanes; *Clinical breast cancer*, 2005, Vol 6, No. 5, 421-424

17. Del Mastro L., Catzeddu T., Venturini M., Infertility and pregnancy after breast cancer: Current knowledge and future perspectives. *Cancer Treatment Reviews* (2006) 32, 417-422

18. Denmark-Wahnefried W., Winer E.P., Rimer B.K., Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1993; Vol. 11; 1418-1429

## Literaturverzeichnis

---

19.Ewer M.S., Gibbs H.R., Swafford J., Benjamin R.S., Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab (Herceptin): primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artefact? *Semin. Oncol* 1999; Vol. 26; Supple 12: 96-101

20.Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews. Breast Cancer*, 2007, Issue 4. Art.No.:CD004421.

21.Fornier M.N., Modi S., Panageas K.S., Norton L., Hudis C.; Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane.; *Cancer*.2005; Vol. 104;No. 8; 1575-1579

22.Gaducci A., Cosio S., Genazzani A.R.; Ovarian function and childbearing issues in breast cancer survivors; In *Gynecological Endocrinology*, November 2007;23(11): 625-631

23.Gelber R.D., Goldhirsch A., Hürny C., Bernhard J., Simes R.J., Quality of life in clinical trials of adjuvant therapies. In: *Consensus Development Conference on the Treatment of Early-Stage Breast Cancer. Journal of the National Cancer Institute monographs. No11. Washington D.C.: Government printing office, 1992; 127-135*

24.Giersiepen K., Heitmann C., Jahnsen K., Lange C.,2005, Heft 25 Brustkrebs, aus Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert-Koch-Institut Berlin

25.Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D., Coates A.S., Thürlimann B., Senn H.-J., & Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncology* 20: 1319–1329

26.Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I., Trudeau M., Hood N.; Risk of Menopause During the First Year After Breast Cancer Diagnosis.;*J Clin Oncol*, Vo. 17,No. 8, Aug. 1999, 2365-2370

27.Haba-Rodriguez J., Calderay M., Impact of breast cancer treatment on fertility; *Breast Cancer Res Treat* (2010)123:59-63

28.Han H.-S., Ro J., Lee K.S., Nam B.H., Seo J.A., Lee D.H., Lee H., Lee E.S., Kang H.S., Kim S.W. Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer; *Breast Cancer Res Treat* 2009;115: 335-342

29.Hankey BF, Miller B, Curtis R, Korsary C. Trends in breast cancer in young women in contrast to older women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16:7-14

## Literaturverzeichnis

---

30. Hickey M., Peate M., Saunders C.M., Friedlander M., Breast cancer in young women and its impact on reproductive function *Human Reproductive Update*, 2009, Vo. 15, No. 3, 323-339
31. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, Murphy RT. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*. 2010 May; 96 (9):701-707
32. Hudis C, Citron M, Berry D, Cirincione C, Gradishar W, Davidson N. Five year follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective. *Proceedings of the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*. San Antonio, Texas. 2005. Abstract 41.
33. Iqbal J., Zaidi M.; Understanding Estrogen Action during Menopause; *Endocrinology*. 2009 August; Vol.150; No.8; 3443–3445.
34. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmers J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007;334:194
35. Jung H (1998) Mammographie und Strahlenrisiko. *Fortschr Röntgenstr* 169 (4): 336–34
36. Jung M., Shin H.J., Rha S.Y., Jeung H.C., Hong S., Moon Y.W., Kim H.S., Oh K.J., Yang W.I., Roh J.K., Chung H.C.; The Clinical Outcome of Chemotherapy-Induced Amenorrhea in Premenopausal Young Patients with Breast Cancer with Long-Term Follow-up; *Annals of Surgical Oncology*, Dezember 2010, Volume 17, Number 12
37. Kahlert S., Anthuber C., Ataseven B., Eiermann W., Hamann M., Harbeck N., Kolben M., Maurer S., Michl G., Petrides P.E., Pihusch R., Rack B., Salat C., Sattler D., Sommer H., Stemmler J.. *Adjuvante Systemtherapie in MANUALMammakarzinome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Tumorzentrum München an der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität. Zuckschwerdt Verlag, 12. Auflage 2009, 153-177
38. Kaufmann, M., Costa S., Scharl A., Gätje R., *Die Gynäkologie, Kapitel 9 Klimakterium und Menopause* S. 79-91, Springer Medizin, 3. Auflage 2013
39. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8. Ausgabe. (Hrsg). Berlin, 2012
40. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, Lauria R, Forestieri V, Esposito A, Silvestro L, Pennacchio R, Criscitiello C, Montanino A, Limite G, Bianco AR, De Placido S. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008 Jan ;26(1):44-53.

41. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012
42. Lohrisch C., Paltiel C., Gelmon K., Speers C., Taylor S., Barnett J., Olivetto I.A. Impact on Survival of Time From Definitive Surgery to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 30 (October 20), 2006: 4888-4894
43. Martin M., Pienkowski T., Mackey J., Pawlicki M., Guastalla J.-P., Weaver C., Tomiak E., Al-Tweigeri T., Chap L., Juhos E., Guevin R., Howell A., Fornander T., Hainsworth J., Coleman R., Vinholes J., Modiano M., Pinter T., Tang S.C., Colwell B., Prady C., Provencher L., Walde D., Rodriguez-Lescure A., Hugh J., Loret C., Rupin M., Blitz S., Jacobs P., Murawsky M., Riva A., Vogel C., for the Breast Cancer International Research Group 001 Investigators; Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer; *N Engl J Med* 2005; Vol. 352; No. 22; 2302-2313
44. Martin M., Segui M. A., Anton A., Ruiz A., Ramos M., Adrover E., Aranda I., Rodriguez Lescure A., Grosse R., Calvo L., Barnadas A., Isla D., Martinez del P., Ruiz Borrego M., Zaluski J., Arcusa A., Munoz M., Lopez Vega J. M., Mel J. R., Munarriz B., Llorca C., Jara C., Alba E., Florian J., Li J., Lopez Garcia-Asenjo J. A., Saez A., Rios M. J., Almenar S., Peiro G., Lluch A. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(23):2200-2210.
45. Nabholz J.-M., Pienkowski T., Mackey J., Phase 3 trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5FU, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: Interim analysis of the BCIRG001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; Vol 21;35a (Abstract no. 141).
46. Najafi S., Djavid G.E., Mehrdad N., Rajaii E., Alavi N., Olfatbakhsh A., Najafi M., Bahrami A., Heidari K.; Taxane-based regimens as a risk factor for chemotherapy-induced amenorrhea; *Menopause*, 2011; Vol.18; No. 2; 208-212
47. Nelson H.D., Haney E., Humphrey L., Miller J., Nedrow A., Nicolaidis C., Vesco K., Walker M., Bougatsos C., Nygren P.. Management of menopause-related symptoms. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005; (120): 1-6. Review
48. Okanami Y., Ito Y., Watanabe C., Iijima K., Iwase T., Tokucome N., Takahashi S., Hatake K., Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal patients with breast cancer following adjuvant anthracycline and taxane; *Breast Cancer* 2011; Vol 18; No. 3; 182-188

## Literaturverzeichnis

---

49.Ozer H., Armitage J.O., Bennett C.L., Crawford J., Demetri G.D., Pizzo P.A., Schiffer C.A., Smith T.J., Somlo G., Wade J.C., Wade J.L., Winn R.J., Wozniak A.J., Somerfield M.R. 2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines: *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, Issue 20 (October),2000:3558-3585

50.Partridge A.H., Gelber S., Peppercorn J., Sampson E., Knudsen K., Laufer M., Rosenberg R., Przepyszny M., Rein A., Winer E.P.vWeb-Based Survey of Fertility Issues in Young Women With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*;Vol.22; No. 20; Okt. 2004:4174-4183

51.Pavlakakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD003474. Update from *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD003474.

52.Petrek J.A., Naughton M.J., Case L.D., Paskett E.D., Naftalis E.Z., Singletary S.E., Sukumvanich P. Incidence, Time Course, and Determinants of Menstrual Bleeding after Breast Cancer Treatment: A Prospective Study; *Journal of Clinical Oncology* Mar. 2006;Vol.24, No. 7.:1045-1051

53.Pike MC, Spicer DV, Dalmoush L, Press MF.1993 Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 15:17-35 (1993).

54.Pritchard K.I., Shepherd L.E., M.D., O'Malley F.P., Andrulis I.L., Tu D., Bramwell V.H., Levine M.N., for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. HER2 and Responsiveness of Breast Cancer to Adjuvant Chemotherapy *The new england journal of medicine* may 18, 2006 vol. 354 no. 20. 2103-2111

55.Reh A., Oktem O., Oktay K.; Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers; *fertility and Sterility* 2008; Vol. 90; No. 5; 1635-1639

56.Rizk AN, Hesketh PJ. Antiemetics for cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. A review of agents in development. *Drugs R D.* 1999 Oct;2(4):229-35.

57.Roche H., Spielmann M., Fumoleau P., Canon J.L., Bravo P., Orfreuvre H., Piot G., Kerbrat P., Serin D., Viens P., Geneve J., Asselain P.; Safety analysis of the PACS 01 trial comparing 6 cycles of FEC 100 to 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel Taxotere® for node positive cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; Vol. 82; S.32; abstr. 144

## Literaturverzeichnis

---

58.Schön D., Bertz J., Görsch B., Haberland J., Kurth B.-M., (2004) Die Dachdokumentation Krebs. In: Gesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2004 (47): 429- 436

59.Shapiro C.L., Recht A.. Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. N Engl. J. Med. Vol.244, No 26, Jun. 2001. 1997-2008

60.Statistisches Bundesamt. Sterbefälle insgesamt 2010 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). online: accessed 09/2011: <http://www.destatis.de> 2010

61.Stauber M., Weyerstahl T., Gynäkologie und Geburtshilfe; 2. aktualisierte Auflage; Georg Thieme Verlag; 2005, 185-188

62.Stone E.R., Slack R.S., Novielli A., Ellis M., Baidas S., Gelmann E., Cohen P., Warren P.R., Stearns V., Hayes D.F., Isaacs C., Rate of Chemotherapy Related Amenothea (CRA) Associated with Adjuvant Adriamycin and Cytoxan (AC) and Adriamycin and Cytoxan Followed by Taxol (AC+T) in Early Stage Breast Cancer; Breast Cancer Res Treat 2000; Vol. 64; abstr. 224

63.Swain S.M., Jeong J.-H., Wolmark N.; Amenorrhea from Breast Cancer Therapy — Not a Matter of Dose; New England Journal of Medicine 363; 23;dec. 2, 2010

64.Tham Y.-L., Sexton K., Weiss H., Elledge R., Friedman L.C., Kramer R.; The Rates of Chemotherapy-Induced Amenorrhea in Patients Treated With Adjuvant Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by a Taxane.; American Journal of clinical Oncology 2007; Vol 30;No. 2; 126-132

65.Walshe J.M., Denduluri N., Swain S.M. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer; Journal of Clinical Oncology Dec. 2006;Vol.24, No.36: 5769-5779

66.Wefel J.S.,Kayl A.E.,Meyers C.A.. Neuropsychological dysfunction associated with cancer and cancer therapies: a conceptual review of an emerging target. Br. J. Cancer, May 2004,Vol. 90, No. 9, 1691-696.

67.Ziegler-Löhr K., Grüttner B., Steuermechanismen in der Zelle und Angriffspunkte verschiedener zytostatischer/ zytotoxischer Therapien und "Targeted Therapies" unter besonderer Berücksichtigung der gynäkologischen Onkologie. Gynäkol. Prax.34,2010, 403-412

## Literaturverzeichnis

---

68.Zhou W.-B., Yin H., Liu X.-A., Zha X.-M., Chen L., Dai J.-C., Tao A., Chen L., Ma J.J., Ling L.-K., Wang S.; Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea associated with epirubicin, docetaxel and navelbine in younger breast cancer patients. BMC Cancer 2010, 10;S.281

## 8. Anhang

### 8. 1. *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Zustandekommen der Gesamtstichprobe.....	S.23
Abbildung 2: Alter bei Diagnosestellung in Prozent, n=88.....	S.25
Abbildung 3: Patientenkollektiv in Altersgruppen aufgeteilt, n=88.....	S.25
Abbildung 4: Hitzewallungen unter Therapie; alle Chemotherapie- regime, n=88.....	S.39
Abbildung 5: Hitzewallungen unter Therapie; nach Chemotherapie- regime, n=78.....	S.39
Abbildung 6: Hyperhidrosis unter Therapie; alle Chemotherapie- regime, n=88.....	S.40
Abbildung 7: Hyperhidrosis unter Therapie; nach Chemotherapie- regime, n=78.....	S.40
Abbildung 8: Stimmungsschwankungen unter Therapie; alle Chemo- therapieregime, n=88.....	S.41
Abbildung 9: Stimmungsschwankungen unter Therapie; nach Chemo- therapieregime, n=78.....	S.41
Abbildung 10: Insomnie unter Therapie; alle Chemotherapie- regime, n=88.....	S.42
Abbildung 11: Insomnie unter Therapie; nach Chemotherapieregime, n=78.....	S.42
Abbildung 12: Hypohydratation der Schleimhäute unter Therapie; alle Chemotherapieregime, n=88.....	S.43
Abbildung 13: Hypohydratation der Schleimhäute unter Therapie; nach Chemotherapieregime im Vergleich, n=78.....	S.43
Abbildung 14: Libidoverlust unter Therapie; alle Chemotherapie- Regime, n=88.....	S.44
Abbildung 15: Libidoverlust unter Therapie; nach Chemotherapie- Regime, n=78.....	S.44

### 8.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikoeinteilung und Therapieauswahl nach molekularbiologischem Subtyp nach St. Gallen 2011.....	S.04
Tabelle 2: Zuordnung zu Chemotherapiegruppen, n=88.....	S.26
Tabelle 3: Zuordnung zur Histologie, n=88.....	S.27
Tabelle 4: Zuordnung zum Hormonrezeptorstatus.....	S.27
Tabelle 5: Alter bei Diagnosestellung; nach Chemotherapie- regime, n=78.....	S.30
Tabelle 6: Häufigkeit eines Zyklus während Chemotherapie; alle Chemotherapie- regime, n=88.....	S.30
Tabelle 7: Zyklus während Chemotherapie; nach Chemotherapie- Regime, n=78.....	S.31
Tabelle 8: Zyklus während Chemotherapie; nach Altersgruppen, n=88.....	S.31
Tabelle 9: Zyklus während Chemotherapie; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins, n=78.....	S.32
Tabelle 10: Häufigkeit eines Zyklus nach Chemotherapie; alle Chemo- Therapie- regime, n=88.....	S.32
Tabelle 11: Zyklus nach Therapieabschluss; nach Chemotherapie- regime, n=78.....	S.33
Tabelle 12: Zyklus nach Therapieabschluss; nach Altersgruppen, n=88.....	S.33
Tabelle 13: Zyklus nach Therapieabschluss; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins, n=78.....	S.34
Tabelle 14: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; alle Chemotherapie- regime, n=88.....	S.34
Tabelle 15: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; alle Chemotherapie- regime, nach Selektion, n=46.....	S.35
Tabelle 16: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Chemotherapie- regime, n=78.....	S.35
Tabelle 17: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Chemotherapie- regime, nach Selektion, n=38.....	S.36

Tabelle 18: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Altersgruppen, n=88.....	S.36
Tabelle 19: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Altersgruppen, nach Selektion, n=46.....	S.37
Tabelle 20: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins, n=78.....	S.37
Tabelle 21: Regelmäßigkeit der Zyklen nach Therapieabschluss; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins, nach Selektion, n=40...	S.38
Tabelle 22: Mittelwerte des Scores; alle Chemotherapieregime, n=88.....	S.45
Tabelle 23: Mittelwerte des Scores; nach Chemotherapieregime, n=78.....	S.45
Tabelle 24: Mittelwerte des Scores; nach Altersgruppen, n=88.....	S.46
Tabelle 25: Mittelwerte des Scores; nach Kumulativdosis des Anthrazyklins, n=78.....	S.46
Tabelle 26: Mittelwerte des Scores; Zyklen nach Therapieabschluss, n=84.....	S.47
Tabelle 27: Mittelwerte des Scores; regelmäßige Zyklen nach Therapieabschluss, n=81.....	S.47

### 8.3. Der Fragebogen



## Fragebogen: Eierstockfunktion nach Brustkrebs und Chemotherapie

Fallnummer: XY

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Größe: \_\_\_\_\_ cm      Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

Rauchen Sie?      ja     nein

Wenn ja, wie viele Zigaretten am Tag? \_\_\_\_\_ Stück

#### Zuerst einige Fragen zu Ihrer Erkrankung:

1.) Erstdiagnose Brustkrebs (z.B. Datum der Stanzbiopsie oder OP-Tag):

(Bitte kreuzen Sie entsprechendes an.)

ja

Nein

2.) Haben Sie eine Chemotherapie erhalten (vor OP oder nach der OP)?

Wenn ja: von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

Welche Therapie? (z.B. FEC) \_\_\_\_\_

3a.) Nehmen oder nahmen Sie eine Antihormontherapie ein?

(z.B. Tamoxifen)

Wenn ja: von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ oder seit \_\_\_\_\_

Welche Therapie? \_\_\_\_\_

## Anhang

3b.) Bekommen Sie zusätzlich eine GnRH-Spritze (z.B. Zoladex oder Enantone)?		
4.) Sind die Eierstöcke oder die Gebärmutter entfernt worden? Wenn ja, was? _____		

### Nachfolgend ein paar Fragen zu Ihrem Zyklus:

1.) Hatten Sie während der Chemotherapie eine regelmäßige Periode?

ja, regelmäßig     nein, unregelmäßig

2.) Ab dem wievielten Zyklus wurde die Periode unregelmäßig? \_\_\_\_\_

3.) Ist die Blutung nach Ende der Chemotherapie wieder aufgetreten?     ja     nein

Wenn ja, wann? \_\_\_\_\_

Hatten Sie wieder regelmäßige Zyklen?     ja     nein

Wenn ja, seit wann? \_\_\_\_\_

4.) Haben Sie folgende Beschwerden bemerkt? Bitte kreuzen sie an:

	gar nicht	schwach	mittel	Stark	seit wann
Hitzewallungen					
Schweißausbrüche					
Stimmungsschwankungen					
Schlafstörungen					
Trockenheit in Mund und/ oder Scheide					
Libidoverlust					

**Fragen zur Verhütung und Sexualität:**

1.) Verhüten Sie?  ja  nein

Wenn ja, wie? \_\_\_\_\_

2.) Haben Sie Kinderwunsch?  ja  nein

Wenn ja, seit wann versuchen Sie, schwanger zu werden? \_\_\_\_\_

Monate

Sind Sie nach der Chemotherapie schwanger gewesen?  ja  nein

3.) Haben Sie regelmäßig Geschlechtsverkehr?  ja  nein

Wenn ja, wie oft im Monat? \_\_\_\_\_

Hat sich Ihr Sexualeben seit Chemotherapie verändert?  ja  nein

Wenn ja, wie? \_\_\_\_\_

Entworfen von Dr. med. Nina Gottschalk, 2009

## **Lebenslauf**

---

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.