

Aus der Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie und radiologische Onkologie der
Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. G. Schmitt

**Prospektive Beurteilung der Inzidenz
radiogener Alterationen
nach brusterhaltender Therapie
beim Mammakarzinom**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Markus Schoppa

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr.med. Dr.phil. Alfons Labisch, M.A.
Dekan
Referent: Univ.-Prof. Dr. Schmitt
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Carl

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

- 1.1 Einführung
- 1.2 Ziel der Arbeit

2. PATIENTINNEN und METHODIK

- 2.1 Patientinnen
- 2.2 Stadienverteilung
- 2.3 Therapie
 - 2.3.1 BET-OP
 - 2.3.2 BET-Bestrahlung
- 2.4 Untersuchungszeitraum
- 2.5 Einteilung der Nebenwirkungen

3. ERGEBNISSE

- 3.1 Patientinnen
- 3.2 Nebenwirkungsarten (Entitäten)
und ihre Ausprägung

4. DISKUSSION

- 4.1 Thema
- 4.2 Methoden
- 4.3 Ergebnisse
- 4.4 Ausblick

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. LITERATUR

7. DANKSAGUNGEN

8. ANHANG

8.1 Erfassungsbogen für Patientinnenuntersuchungen

8.2 Tabelle der TNM – Klassifikation der Mammatumoren

8.3 Lymphdrainage

8.4 HBO-Therapie

8.4.1 Prinzip der hyperbaren Sauerstofftherapie

8.4.2 Physiologische Effekte der hyperbaren Sauerstofftherapie

8.5 Abkürzungsverzeichnis

9. LEBENSLAUF

1. EINLEITUNG

1.1 Einführung

Bei Mammakarzinomen ist heute eine brusterhaltende Therapie (BET) Standard. Diese umfasst eine limitierte Operation mit Bestrahlung und gegebenenfalls eine Chemotherapie.

In der bestrahlten Körperregion werden unvermeidbar auch Normalgewebe erfasst, die potentiell geschädigt werden können. Dieses Risiko kann auch durch verfeinerte Techniken (z.B. moderne Methoden der Dosiskonzentration, Fraktionierung) nicht ausgeschlossen werden. Die Nebenwirkungen einer Strahlentherapie können deshalb vielfältig sein. Sie werden von Lage und Größe des bestrahlten Volumens, Strahlenqualität und Dosis (Arcangeli et al. 1974 / Carl et al. 2000) beeinflusst.

Die radiogenen Nebenwirkungen (RT-NW) werden in frühe und späte NW eingeteilt. Für die frühen ist definiert, dass sie in einem Zeitraum von bis zu 90 Tagen nach Bestrahlungsbeginn auftreten. Späte RT-NW treten nach mehr als 90 Tagen auf. Interferierende und kombinierte Effekte sind zu beobachten. Es ist folglich von einer Grauzone (Strahlenschutzkommission 1998) zwischen frühen und späten RT-NW auszugehen, die eine eindeutige Zuordnung nicht immer ermöglicht. Das Besondere später NW ist, dass sie häufig erst nach Therapieende auftreten; ein Zeitpunkt, zu dem eine Dosisrücknahme nicht mehr möglich ist. In den meisten Fällen klingen diese spontan innerhalb von 6 Wochen bis 6 Monaten nach Bestrahlungsende wieder ab. Einige späte NW können problematisch sein. Die Strahlenreaktion läuft nach Applikation einer bestimmten Energiedosis eigengesetzlich und unbeeinflussbar bis zu einem bestimmten Endpunkt ab (Hartmann et al. 1996), wobei meist ausschließlich symptombezogene Therapiemaßnahmen zur Verfügung stehen. So können sich bei einigen Patientinnen nach der BET im Zusammenhang mit der adjuvanten Bestrahlung ein Ödem, Schmerzen, Fibrosen, Erythem, Teleangiektasien im Bestrahlungsfeld und weitere NW entwickeln (Pavy et al. 1995).

In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass in ca. 30% der Fälle persistierende Alterationen auftreten (Moore et al. 1998). Diese Problematik erschwert den Umgang der Patientin mit ihrer ohnehin belastenden Krebserkrankung. Vom medizinischen Standpunkt aus ist im Hinblick auf die Tumornachsorge insbesondere das Brustödem problematisch (diGennaro et al. 1998). In einer patientenorientierte Studie ermittelten Mc Cormick et al. (1989), dass selbst 2 Jahre (Median, Spanne 1-8 Jahre) nach Therapieabschluß ca. 30% der behandelten Patientinnen ihre Brust aufgrund eines Ödems immer noch ständig wahrnehmen. Dieses Problem scheint von vielen Ärzten unterschätzt zu werden. Auch in der Studie von Ray et al. (1984) wurde dieser Aspekt nicht berücksichtigt. Vielmehr befasste sich die Arbeit mit objektiv greifbaren Kriterien. 13% betraf ein "Rippen"schmerz, dessen Ursache bisher nicht eindeutig geklärt ist. Vermutlich handelt es sich hierbei um eine postradiogene Knochenhautreizung der Rippen (Kurtz und Miralbell 1992). Auch eine Osteoradionekrose bei Sauerstoffmangel, bedingt durch radiogene Rarifizierung der Gefäße, kommt ursächlich in Frage (Marx et al. 1987 und 1990, Tibbles und Edelsberg 1996). Von manchen Autoren wird der Schmerz auch als "Myositis" bezeichnet (Ray et al. 1984). In ca. 10 % der Fälle ist die Lebensqualität der Patientinnen massiv eingeschränkt (McCormick et al. 1989). Fehlten bisher valide Therapieverfahren, so scheint nach neueren Erkenntnissen eine Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff (HBO) eine Therapieoption zu sein (Carl und Hartmann 1998 / Plafki et al. 1998 / di Gennaro et al. 1998).

1.2 Ziel der Arbeit

Es besteht grundsätzlich das Risiko, als Folge einer brusterhaltenden Therapie (BET) radiogene Alterationen, insbesondere ein sog. "posttherapeutisches Mammaödem", zu entwickeln. Die internationale Datenlage ist ungewiss. Auf Grund der Tatsache, dass zukünftig valide Therapien verfügbar sein könnten, erwächst der klinische Bedarf, die Inzidenz zu ermitteln. Als erster Schritt vor der Beleuchtung nationaler und internationaler Kollektive in Form von größeren Feldstudien soll prospektiv beurteilt werden, in welchem Umfang die knappen internationalen Daten

auch auf Patientinnen übertragen werden können, die in der Klinik für Strahlentherapie der Heinrich–Heine–Universität Düsseldorf bestrahlt wurden. Es soll dabei neben der Inzidenz auch das Ausmaß posttherapeutischer Alterationen erfasst werden.

2. PATIENTINNEN und METHODIK

2.1 Patientinnen

In einem prospektiv festgelegten Untersuchungszeitraum (Kapitel 2.4) stellten sich insgesamt 115 Frauen (Altersspanne: 26–76 Jahre, Median: 58 Jahre, Abb. 2.1) zur Nachkontrolle nach BET bei Brustkrebs vor. Bei allen erfassten Patientinnen wurde nach brusterhaltender Operation und Axillaclearing eine adjuvante Strahlentherapie (RT) durchgeführt. Bei einigen Patientinnen wurden bis zu vier Untersuchungen im Erfassungszeitraum dokumentiert, so daß insgesamt 129 Untersuchungen dokumentiert wurden. Jede Patientin wurde bei der Inzidenzermittlung nur einmal berücksichtigt. Mehrfachuntersuchungen wurden aber zur Verlaufsbeobachtung herangezogen.

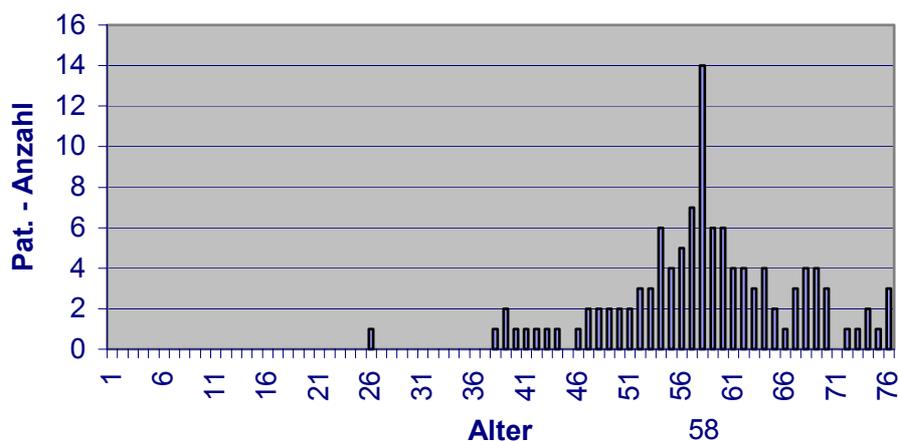


Abbildung 2.1 Altersverteilung der 115 Patientinnen, die in der Zeit vom 1. Juli bis 31. Dezember 1999 nach BET untersucht und in die Analyse eingebracht wurden.

Zum Zeitpunkt der BET waren die Patientinnen im Median 1 Jahr jünger (Abb. 2.2).

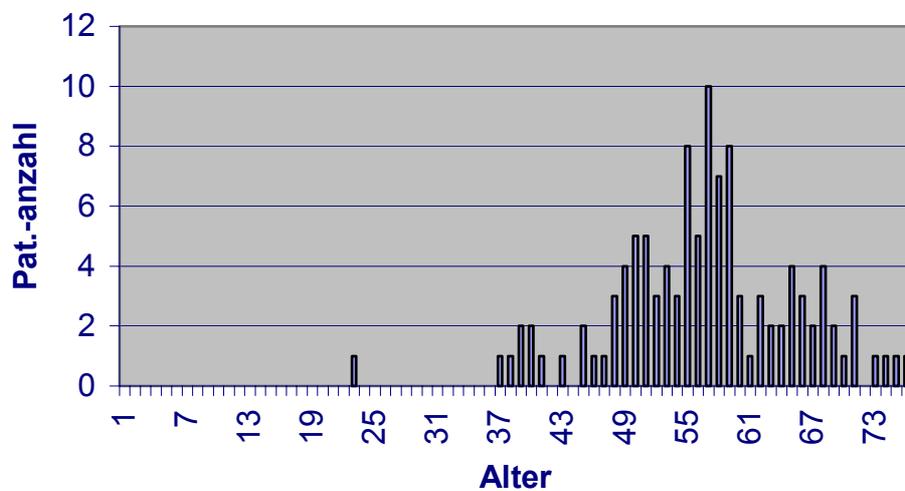


Abbildung 2.2 Patientenalter bei Therapiebeginn (d.h. Mammakarzinom-Operation).

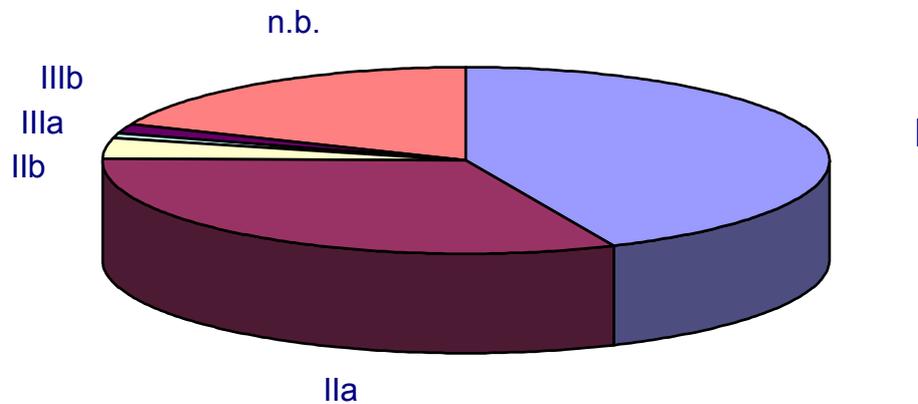
2.2. Stadienverteilung

Das **Tumorstaging** bei Therapiebeginn erfolgte nach der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) aus dem Jahre 1989 (Kapitel 8.2). Tabelle 2.1 gibt Aufschluß über die Stadienverteilung bei Diagnose:

	N0	Stadium	N1	Stadium	N2	Stadium
T0		0		IIa		IIIa
T1	50	I	3	IIa	1	IIIa
T2	34	IIa	3	IIb		IIIa
T3	1	Ib		IIIa		IIIa
T4	1	IIb		IIIb	1	IIIb

Tabelle 2.1 Stadienverteilung bei 94 der 115 untersuchten Patientinnen bei Diagnosestellung. Für 21 Patientinnen lagen keine Daten vor.

Nach dieser Einteilung in die TNM–Stadiengruppierung ergibt sich im Überblick folgende Einteilung der Patientinnen (Abb. 2.3).



Legende:

Stadium I	50 (43,5%)
Stadium II a	37 (32,2%)
Stadium II b	4 (3,5%)
Stadium III a	1 (0,9%)
Stadium III b	2 (1,7%)
Nicht einteilbar	21 (18,3%)

Abbildung 2.3 Stadiengruppierungen aller 115 untersuchten Patientinnen

2.3 Therapie

2.3.1 BET-OP

Bei allen Patientinnen der vorliegenden Untersuchung wurde eine brusterhaltende Therapie durchgeführt, nachdem klinisch und mammographisch der Verdacht auf ein Mammakarzinom gestellt worden war. Wesen dieser Operationsform ist, dass die Brustdrüse weitestgehend erhalten bleibt. Bei grösseren Defekten wurde die Deckung mit einer Lappenplastik vorgenommen. Zeitgleich wurde bei allen Patientinnen eine Axilladisektion durchgeführt.

Die Tumoroperation lag zum Zeitpunkt dieser Nachuntersuchung im Median 17 Monate zurück (Spanne 4–136 Monate).

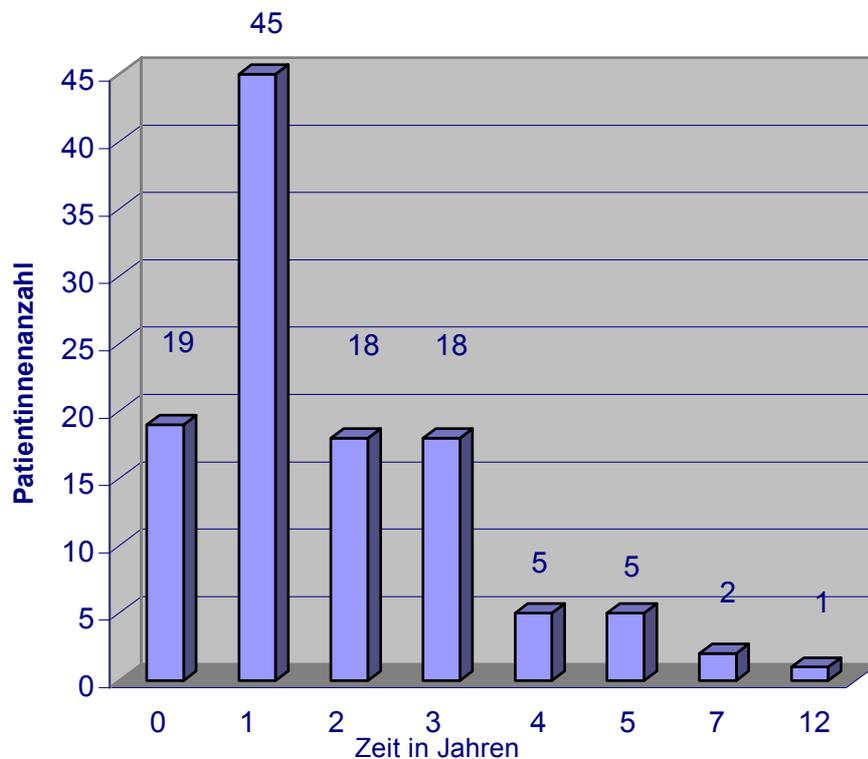


Abbildung 2.4 Zeitspanne zwischen primärer Tumorthherapie (Operation) und Zeitpunkt der vorliegenden Erhebung.

2.3.2 BET-Bestrahlung

Aufgrund des typischen Ausbreitungsmusters von Mammakarzinomen über die Milchgänge gehört die adjuvante Strahlentherapie (RT) obligat zur brusterhaltenden Therapie (BET). In der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wird die betroffene Brust standardmäßig mit 50 Gy Photonen bei 2 Gy ED in Tangentechnik bestrahlt. Die Dosisinhomogenität ist $< 5\%$. Danach wird das Tumorbett mit einem Boost aufgesättigt. Bei unilokulärem Befall werden 5 x 2 Gy als Elektronenfeld bestrahlt. Liegt ein multizentrisches Wachstum vor, werden weitere 6 Gy Photonen in ein reduziertes Volumen ("verkürzte Tangente") fraktioniert

eingestrahlt. Die vorgegebene Strahlendosis wurde durchweg innerhalb von 6-8 Wochen appliziert (Median). Bei einigen Patientinnen musste wegen akuter RT-NW eine Bestrahlungspause eingelegt werden. Im längsten Fall betrug die Gesamtbehandlungszeit 3 Monate.

Die adjuvante RT begann innerhalb von 2 Monaten (Median Spanne 1-10 Monate) nach der Tumorerstdiagnose (Abb. 2.5). In den Fällen mit längerer Zeitdauer wurde eine postoperative Chemotherapie vor die Strahlenbehandlung geschaltet. Die Auswertung im Blick auf die Chemotherapie ist für die vorliegende Untersuchung jedoch wegen der Verschiedenheit der angewendeten Schemata nicht fassbar.

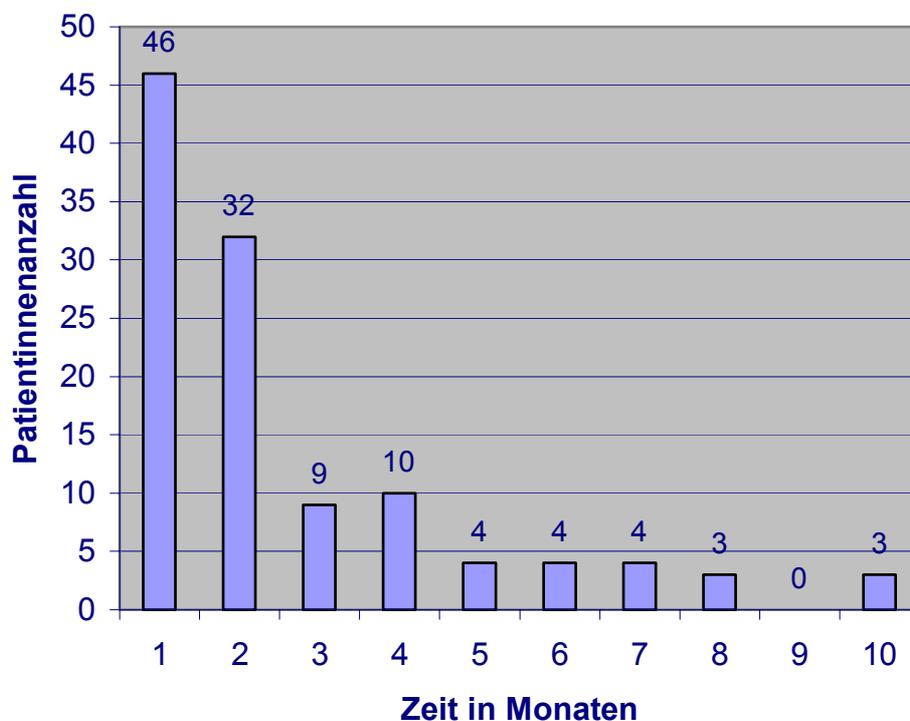


Abbildung 2.5: Zeitspanne zwischen Tumorerstdiagnose und Strahlentherapiebeginn.

Die Zeitspanne zwischen Strahlentherapie und der vorliegenden Untersuchung betrug im Median 12 Monate (Spanne 3–135 Monate; Tab. 2.2).

Monate	Pat.anzahl	Monate	Pat.anzahl
3	7	28	2
4	28	29	1
5	4	31	4
6	5	33	1
7	1	34	1
8	1	35	2
9	1	36	1
10	3	37	3
11	5	39	1
12	3	40	1
13	3	41	1
14	2	42	2
15	2	43	1
16	4	47	1
17	1	48	1
18	4	52	3
19	1	53	2
21	1	58	1
22	3	85	1
23	3	86	1
27	1	135	1

Tabelle 2.2: Zeitspanne zwischen **Beginn** der RT und dieser Erhebung

In 35 (30,4%) der 115 Patientenfälle liegt das **Ende** der adjuvanten Strahlentherapie weniger als 3 Monate zurück, in 80 (69,6%) der Patientenfälle länger.

2.4 Untersuchungszeitraum

Der Untersuchungszeitraum wurde prospektiv festgelegt: Sämtliche Patientinnen, die in dem definierten Zeitraum von 6 Monaten (01.07.1999 bis 31.12.1999) in der Strahlenambulanz der Heinrich–Heine–Universität zur Nachkontrolle (nach brusterhaltender Therapie) untersucht worden sind, wurden erfasst. Hierzu wurde für jede Patientin ein Erfassungsbogen (vgl. 8.1) angelegt. So wurde eine systematische Erfassung der Nebenwirkungen gewährleistet.

2.5 Einteilung der Nebenwirkungen

Zur Bestimmung der Nebenwirkungsrate wurde der Lent-Soma-Score (late effect normal tissue) herangezogen. Dieser ist eigens von der EORTC late effects working group für sämtliche Körperregionen entwickelt worden. Ziel dieser Dokumentationsanleitung war eine Befundobjektivierung (Pavy et al. 1995). In den Tabellen werden den einzelnen Symptomen abgestufte Zahlenwerte –in Abhängigkeit vom Schweregrad (Grad 1–1 Punkt bis Grad 4–4 Punkte)– zugeordnet. Für die vorliegende Untersuchung wurde die Brusttabelle in einer gering modifizierten Form eingesetzt. Sie enthält die Entitäten Schmerz, Mammaödem, Fibrose, Teleangiektasie, Erythem und Ulzeration. Der Vollständigkeit halber wurden auch die Entitäten Kraft, Sensibilität, Motorikparese und Lymphödem des Armes in den Fragebogen aufgenommen, obgleich hier die Frage nach Strahlentherapie-Nebenwirkungen (RT-NW) der Supraclavicularbestrahlung nicht gestellt wird. Die so modifizierte Tabelle des angewendeten Lent–Soma–Scores ist Bestandteil des Erfassungsbogens (vgl. 8.1).

In einem weiteren Schritt wurden die Patientinnen, die dieselbe RT-NW-Entität ausgebildet haben in zwei Gruppen geteilt, in Abhängigkeit von der Zeitspanne seit Strahlentherapiebeginn. Dafür wurde der Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung (nach 3 Monaten) gewählt, zu dem die akute Nebenwirkungsphase in der Regel abgeschlossen ist.

3. ERGEBNISSE

3.1 Patientinnen

In der Literatur wird eine gehäufte Mammakarzinominzidenz zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr beschrieben (de Gruyter 1994). Die Patientinnen in der vorliegenden Untersuchung waren im Median 57 Jahre alt (Spanne 23–76, Abb. 2.2). Das Kollektiv entspricht somit im wesentlichen internationalen Vergleichskollektiven.

3.2 Nebenwirkungsarten und ihre Ausprägung

Nebenwirkungen (NW) wurden nach zwei Kriterien untersucht. Zunächst wurde analysiert, wieviel verschiedenen RT-NW-Entitäten gleichzeitig auftraten und welche Ausprägungsintensität sie hatten. Nachfolgend wurde untersucht welche Kombinationen von RT-NW bei den Patientinnen zu finden waren.

Bei den 115 Patientinnen kamen in 20 Fällen (17,4%) keine RT-NW vor, in 23 Untersuchungen (20%) eine. 20 untersuchte Patientinnen (17,4%) hatten 2 verschiedene NW gleichzeitig ausgebildet. Am häufigsten (n=34) kamen 3 verschiedene NW vor (29,6%). Bei 15 Untersuchungen (13%) wurden 4 NW festgestellt, 5 bei 3 (2,6%) der 115 Patientinnen (Abb. 3.1 und 3.9.a).

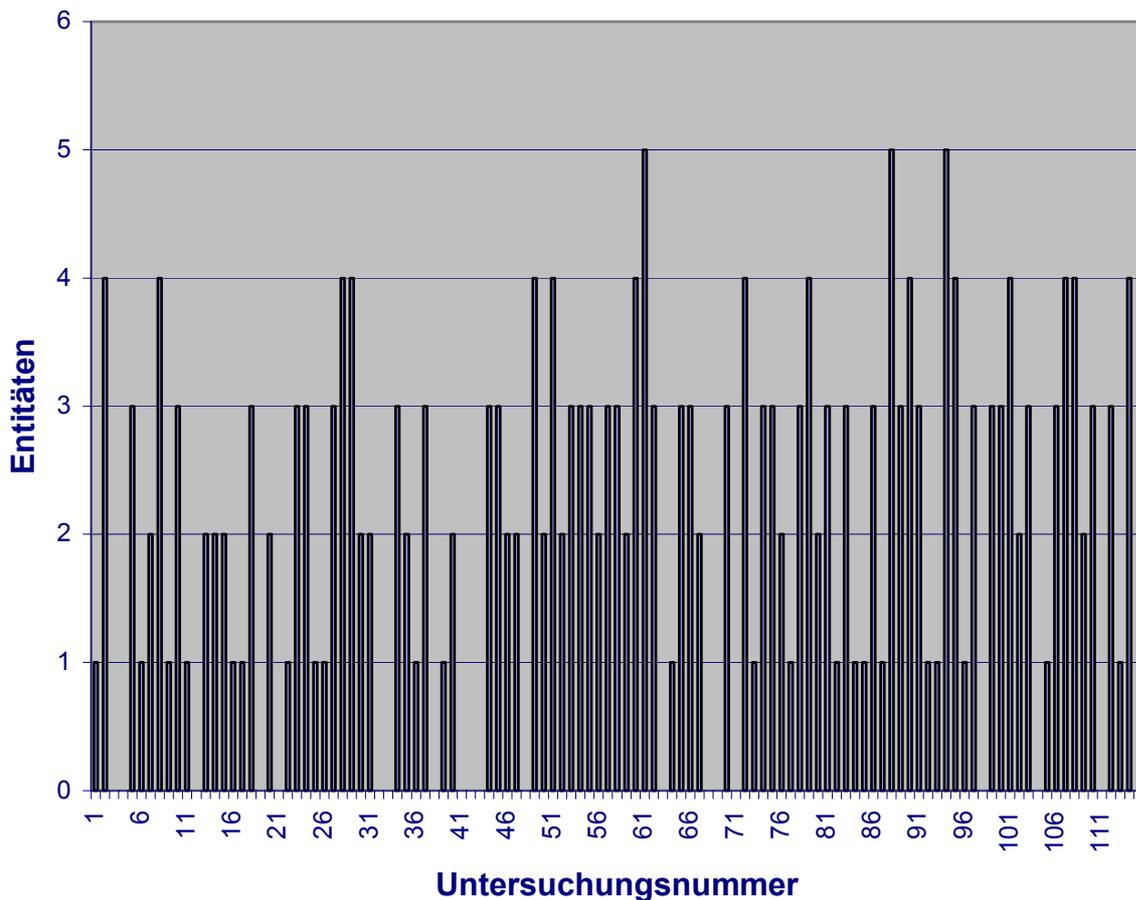


Abbildung 3.1: Inzidenz des gleichzeitigen Auftretens verschiedener Nebenwirkungsarten (n=115 Patientinnen). Zusammenfassung s. Abb.3.9.a.

Insgesamt wurden in den 115 Untersuchungen 248 RT-NW festgestellt. Quantitativ wurden sie nach dem Lent-Soma-Score mit insgesamt 480 Punkten bewertet. Dabei wurden in n=44 Untersuchungen 0 bis 2 Punkte vergeben (Abb. 3.2.a und b), das entspricht 38,3% der 115 dokumentierten Patientenfälle. In weiteren 38,3% der Untersuchungen (n=44) wurde die Quantität RT-NW mit 3-6 Punkten bewertet. 7-14 Punkte wurden in n=27 (23,4%) Nachuntersuchungen vergeben. Durchschnittlich entfielen somit 2 NW mit je 2 Punkten Wertigkeit auf jede der 115 Untersuchungen.

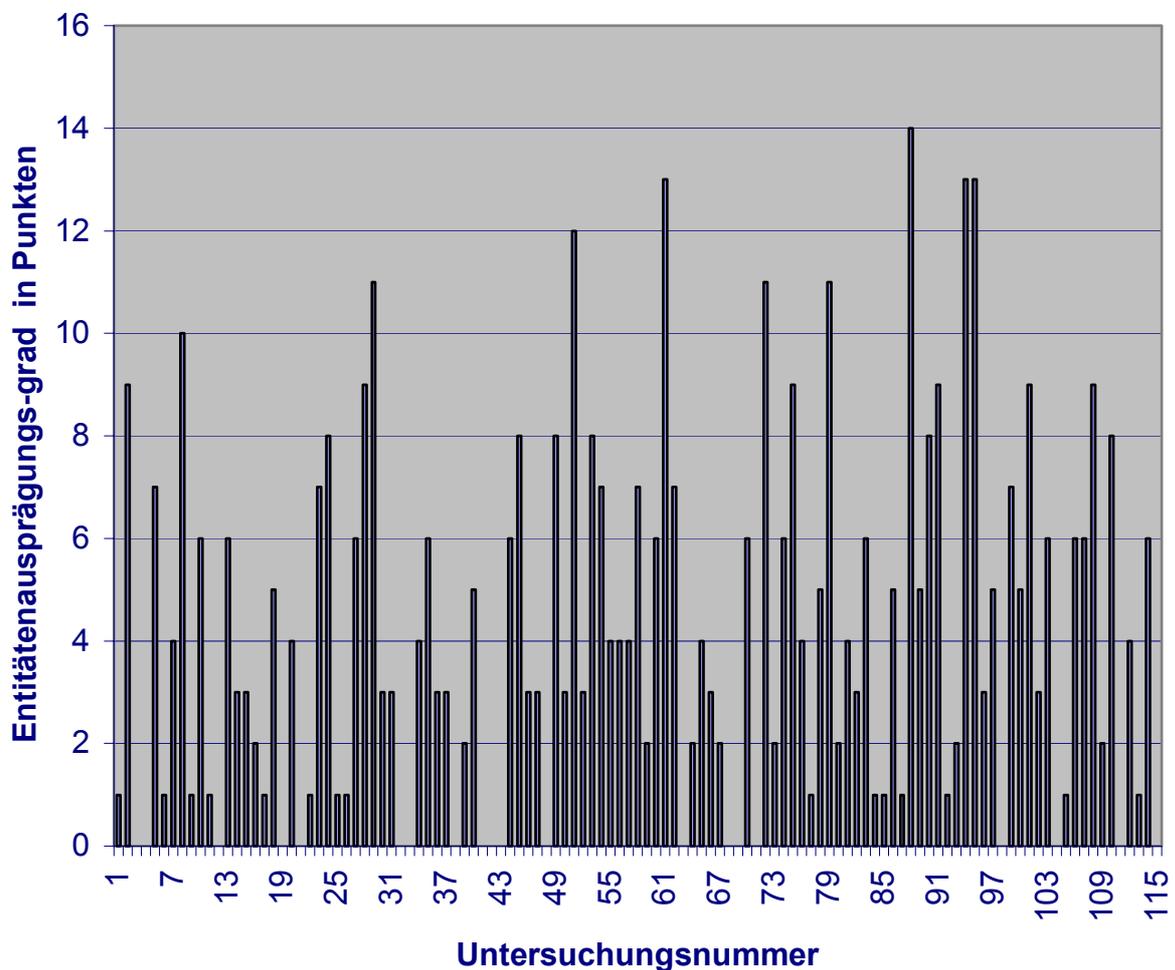


Abbildung 3.2.a: Quantitative Bewertung der 9 RT-NW bei den 115 einzelnen Patientinnenuntersuchungen, angegeben in Punkten nach dem modifizierten Lent-Soma-Score (Zusammenfassung siehe Abbildung 3.2.b)

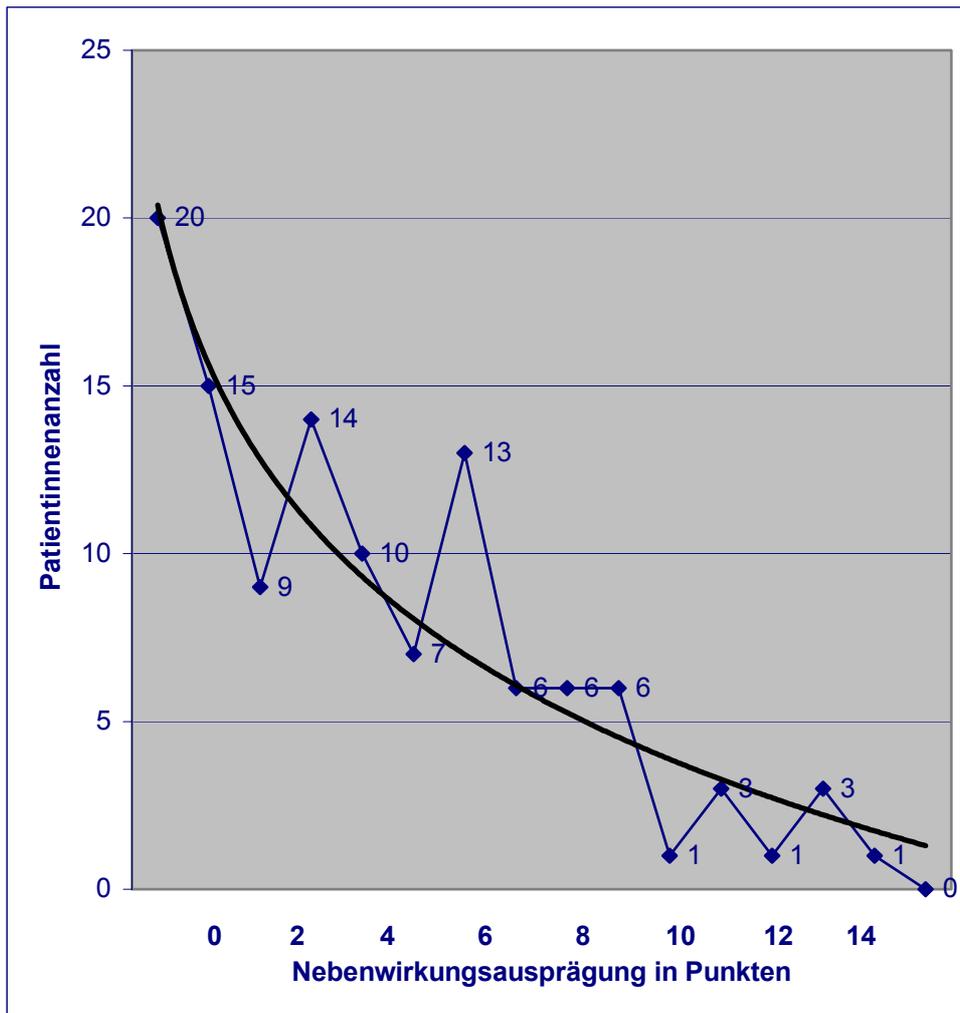
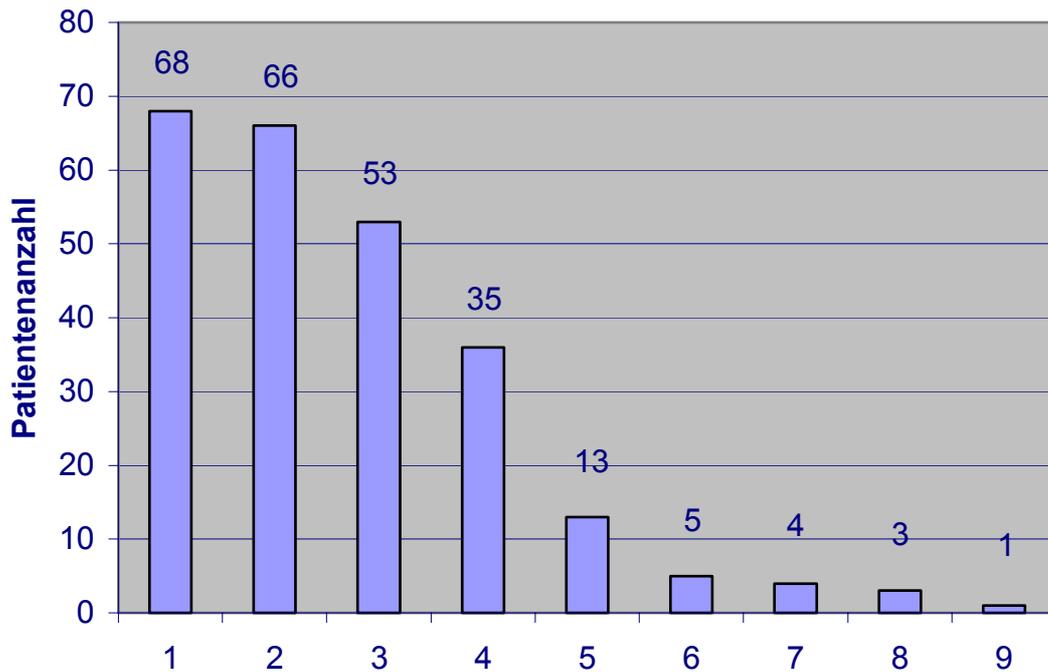


Abbildung 3.2.b: Vorkommen der RT-NW-Quantitäten von allen 9 Nebenwirkungen bei dem untersuchten Kollektiv (zusammengefasste Abbildung 3.2.a).

Die Inzidenz der einzelnen Nebenwirkungsentitäten variiert sehr stark. Mammaödeme und Schmerzen sind die häufigsten Nebenwirkungen, gefolgt von Erythemen, Fibrosen/Fettnekrosen und Teleangiektasien. Lymphödeme, Sensibilitätsstörungen, Ulzerationen und Motorikparesen wurden jeweils in Einzelfällen (< 5%) ausgeprägt (Abb.3.3).



Legende: Säule 1: Mammaödeminzidenz

Säule 2: Schmerzinzidenz

Säule 3: Erytheminzidenz

Säule 4: Fibrosen-/Fettnekroseninzidenz

Säule 5: Teleangiektasieinzidenz

Säule 6: Lymphödeminzidenz

Säule 7: Sensibilitätsstörungsinzidenz

Säule 8: Ulzerationeninzidenz

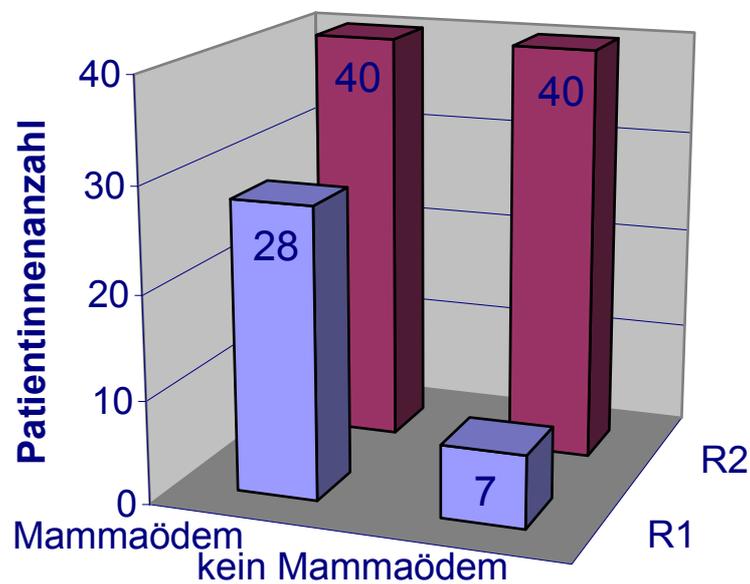
Säule 9: Motorikpareseninzidenz

Abbildung 3.3: Inzidenz der Nebenwirkungsarten

Ein **Mammaödem** (MÖ) trat bei 68 der 115 Patientinnen (59,1%) infolge der vorausgegangenen adjuvanten Strahlentherapie (RT) auf (Abb. 3.3).

Bei 35 der 115 Patientinnen liegt die RT (Ende) weniger als 91 Tage zurück. 28 (80%) davon entwickelten ein MÖ. Demgegenüber stehen 80 Patientinnen, deren RT länger als drei Monate zurückliegt. 50% davon haben ein MÖ (Abb. 3.4.a).

Der Anteil der Patientinnen mit MÖ ist somit bei den Patientinnen, deren RT weniger als 91 Tage zurückliegt, signifikant ($p < 0,01$) höher.



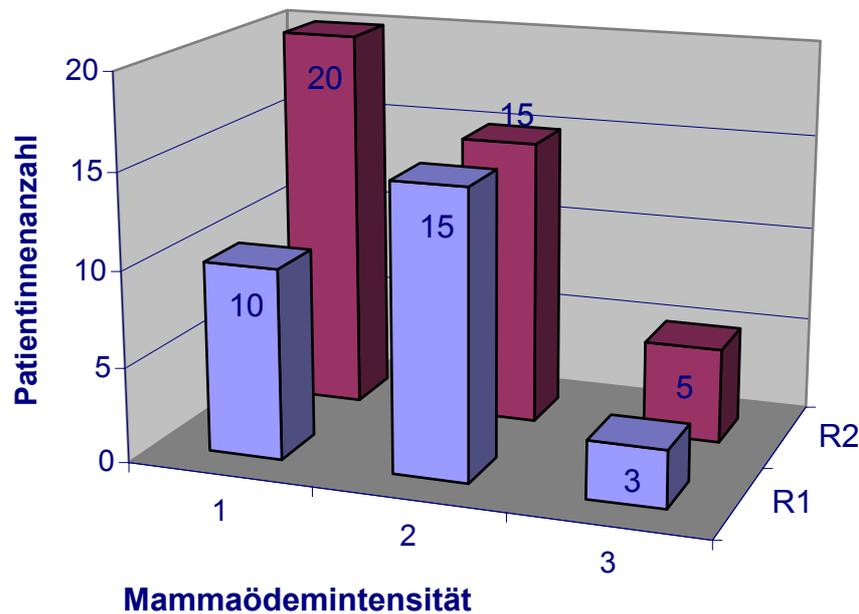
Legende:

R1: ≤ 3 Monate nach Strahlentherapie

R2: > 3 Monate nach Strahlentherapie

Abbildung 3.4.a: Mammaödeminzidenz bei den 115 untersuchten Patientinnen, unterteilt nach Strahlentherapieende (≤/ > 3 Monate)

114 (23,8%) der insgesamt 480 ermittelten Punkte für alle Strahlentherapie-Nebenwirkungen (RT-NW) entfielen nach dem Soma-Score-Grading auf die Entität Mammaödem (MÖ). Von den 68 Patientinnen mit MÖ hatten jeweils 30 ein MÖ I° bzw. MÖ II°. 8 Patientinnen entfielen auf MÖ III° (Abb. 3.8). Bei 10 der 30 Patientinnen mit MÖ I° liegt die Strahlentherapie (RT) weniger als 91 Tage zurück. Das ist auch bei 15 Patientinnen mit MÖ II° und 3 Patientinnen mit III° der Fall (Abb. 3.4.b). Bei den restlichen Patientinnen liegt die RT länger als drei Monate zurück.



Legende: R1: ≤ 3 Monate nach RT R2: > 3 Monate nach RT

Abbildung 3.4.b: Häufigkeit der verschiedenen MÖ-ausprägungsgrade nach Lent-Soma, differenziert nach Strahlentherapieende (≤/ > 3 Monate) der betroffenen Patientinnen

35,7% (10 von 28) der Patientinnen, deren Strahlentherapie (RT) weniger als 91 Tage zurückliegt befinden sich in der Soma-Score-Gruppe I, wohingegen sich 50% (20 von 40) der Patientinnen, deren RT länger zurückliegt, in dieser Gruppe befinden. Soma-Score-Gruppe II gehören 53,6% bzw. 37,5% der Patientinnen an. Dem höchsten Soma-Score-Grad für die Mammaödemintensität sind prozentual aus beiden Gruppen je ungefähr 11,5% der Patientinnen zuzuordnen.

Der Ausprägungsgrad nach dem Lent-Soma-Score ist für diese Gruppen vergleichbar ($p < 0,24$).

Die 40 Patientinnen mit chronischem MÖ waren zum Zeitpunkt der Tumoroperation im Median 57 Jahre alt (Spanne 37-74). Die adjuvante RT begann bei diesem Teilkollektiv im Median 1 Monat nach der Operation und dauerte 2 Monate (Median, Spanne 1-4 Monate). Die 43 Patientinnen verteilen sich annähernd wie das Gesamtkollektiv auf alle Tumorstadien (Abb. 2.3 und 3.4.c).

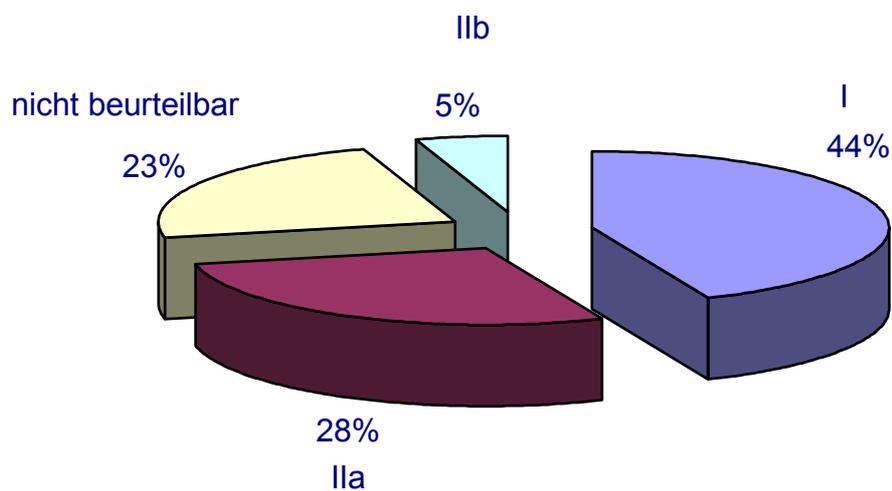
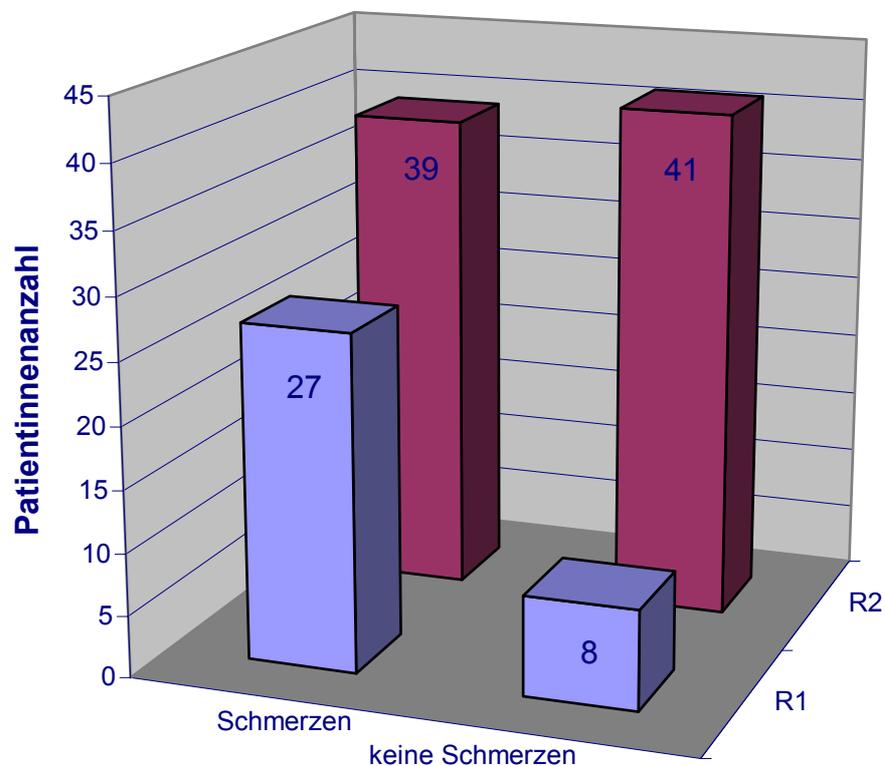


Abbildung 3.4.c: Verteilung der Tumorstadien bei den Patientinnen, bei denen das posttherapeutische Mammaödem länger als 3 Monate persistiert.

Schmerzen traten bei 66 der 115 Patientinnen (57,4%) auf (Abb. 3.3). Bei insgesamt 35 der 115 Patientinnen liegt die Strahlentherapie (RT) weniger als 91 Tage zurück. 27 (77%) davon klagen über Schmerzen. Demgegenüber stehen 80 Patientinnen, bei denen die adjuvante RT länger als 3 Monate (Median: 15,5) zurückliegt. 39 (49%) Patientinnen davon haben chronische Schmerzen (Abb.3.5.a).

Patientinnen, bei denen die RT weniger als 91 Tage zurückliegt (35), haben somit signifikant ($p < 0,01$) häufiger Schmerzen ausgeprägt.



Legende:

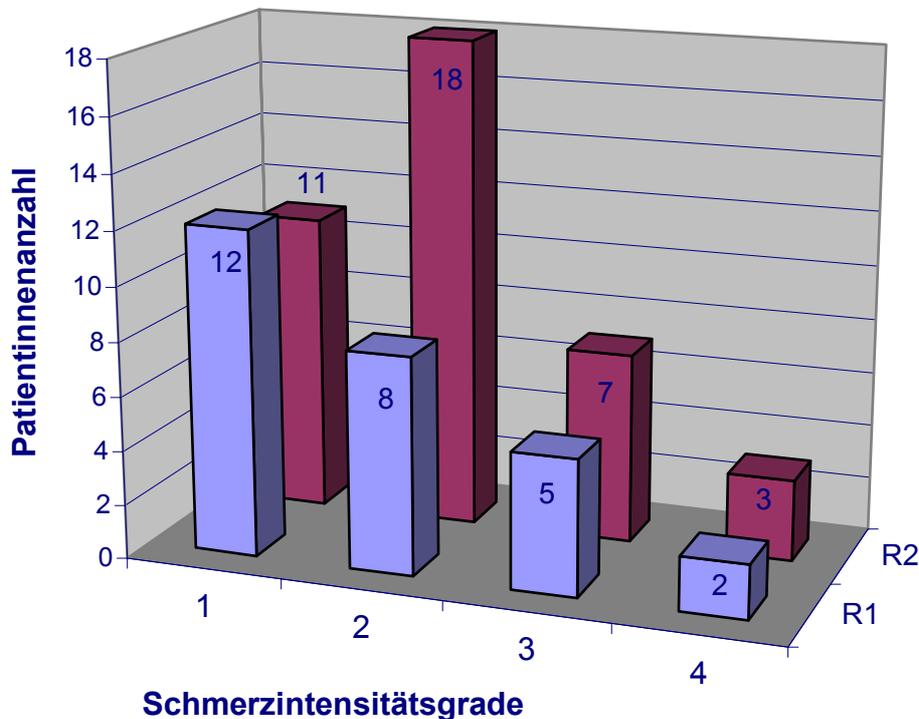
R1: ≤ 3 Monate nach Strahlentherapie

R2: > 3 Monate nach Strahlentherapie

Abbildung 3.5.a: Schmerzzinzidenz bei den 115 untersuchten Patientinnen, unterteilt nach Strahlentherapieende (≤/ > 3 Monate).

131 (27,3%) der insgesamt 480 ermittelten Punkte für alle Nebenwirkungen entfielen nach dem Soma-Score-Grading auf die Entität Schmerz. Dabei waren 23 der insgesamt 66 Patientinnen mit Schmerzen I° zuzuordnen, 25 II°, 13 III° und 5 IV° (Abb. 3.8).

Bei 12 der 23 Patientinnen, deren Schmerzen I° zuzuordnen sind, liegt die Strahlentherapie (RT) weniger als 91 Tage zurück. Das ist auch bei 8 Patientinnen mit Schmerzgrad II, 5 Patientinnen mit III° und 2 Patientinnen mit IV° der Fall (Abb. 3.5.b). Bei den restlichen Patientinnen liegt die RT länger als 3 Monate zurück.



Legende:

R1: ≤ 3 Monate nach Strahlentherapie

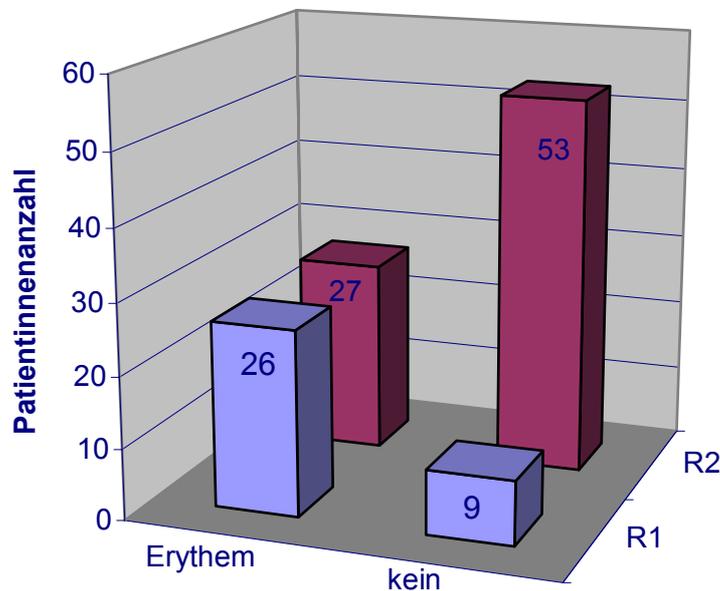
R2: > 3 Monate nach Strahlentherapie

Abbildung 3.5.b: Häufigkeit der verschiedenen Schmerzintensitätsgrade nach Lent – Soma, differenziert nach Patientinnen, deren RT ≤/ > 3 Monate zurückliegt.

44,4% (12 von 27) der Patientinnen, deren Strahlentherapie (RT) weniger als 91 Tage zurückliegt befinden sich in der Soma-Score-Gruppe I, wohingegen sich nur 28,2 % (11 von 39) der Patientinnen, deren RT länger zurückliegt, in dieser Gruppe befinden. Die Schmerzintensität der Gruppe ≤ 3 Monate ist geringer als in der Gruppe > 3 Monate. Aufgrund kleiner Zahlen lassen sich Signifikanzen nicht bestimmen.

Bei 53 der 115 Patientinnen (46,1%) ist ein **Erythem** als Strahlentherapie-Nebenwirkung (RT-NW) aufgetreten (Abb. 3.3). Bei insgesamt 35 der 115 Patientinnen liegt die adjuvante RT weniger als 91 Tage zurück. 26 (74,3%) von ihnen bildeten ein Erythem aus. Demgegenüber stehen 80 Patientinnen, bei denen die adjuvante RT länger als 3 Monate zurückliegt. 27 Patientinnen davon haben ein Erythem, das entspricht 33,8% (Abb. 3.6.a).

Patientinnen, bei denen die RT weniger als 91 Tage zurückliegt, haben somit signifikant ($p < 0,001$) häufiger ein Erythem ausgeprägt als Patientinnen, deren RT länger zurückliegt .



Legende:

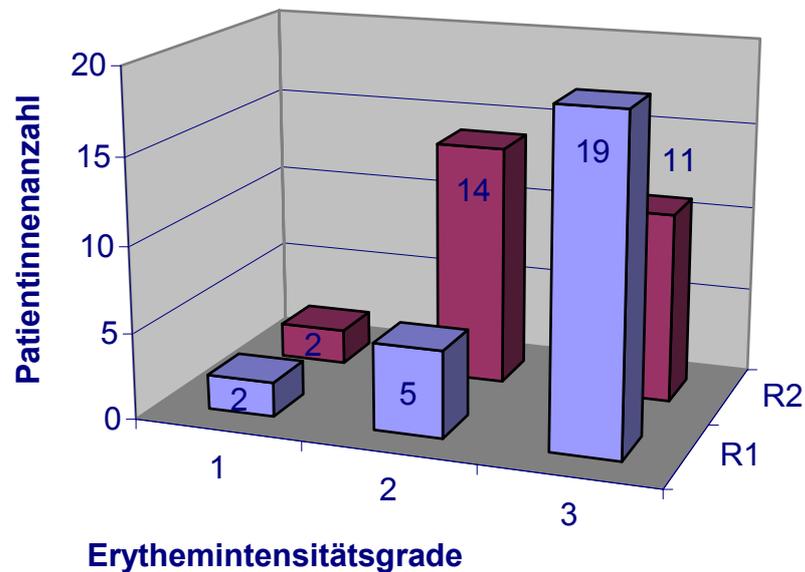
R1: ≤ 3 Monate nach Strahlentherapie

R2: > 3 Monate nach Strahlentherapie

Abbildung 3.6.a: Häufigkeit der Erythemausprägung bei den 115 untersuchten Patientinnen, unterteilt nach Patientinnen, deren Strahlentherapie ≤/ > 3 Monate zurückliegt.

Erytheme hatten durchweg höhere Manifestationsgrade (II° und III°). Lediglich 4 (7%) der betroffenen 53 Patientinnen bildeten Lent-Soma-Score I° aus. 19 Patientinnen (36%) waren II° zuzuordnen. Bei den meisten Patientinnen manifestierte sich das Erythem III° (30 Patientinnen bzw. 57%, Abb. 3.8).

26 der 53 Patientinnen mit Erythem befinden sich in den ersten 3 Monaten nach der RT. Bei 2 von ihnen ist das ausgeprägte Erythem I° zuzuordnen, bei 5 Patientinnen II° und bei 19 Patientinnen III° (Abb. 3.6.b). Bei den restlichen 27 Patientinnen liegt die RT länger als 3 Monate zurück.



Legende:

R1: ≤ 3 Monate nach Strahlentherapie

R2: > 3 Monate nach Strahlentherapie

Abbildung 3.6.b: Häufigkeit der verschiedenen Erythemintensitätsgrade nach Lent – Soma, differenziert nach Strahlentherapieende (≤/> 3 Monate) der Patientinnen.

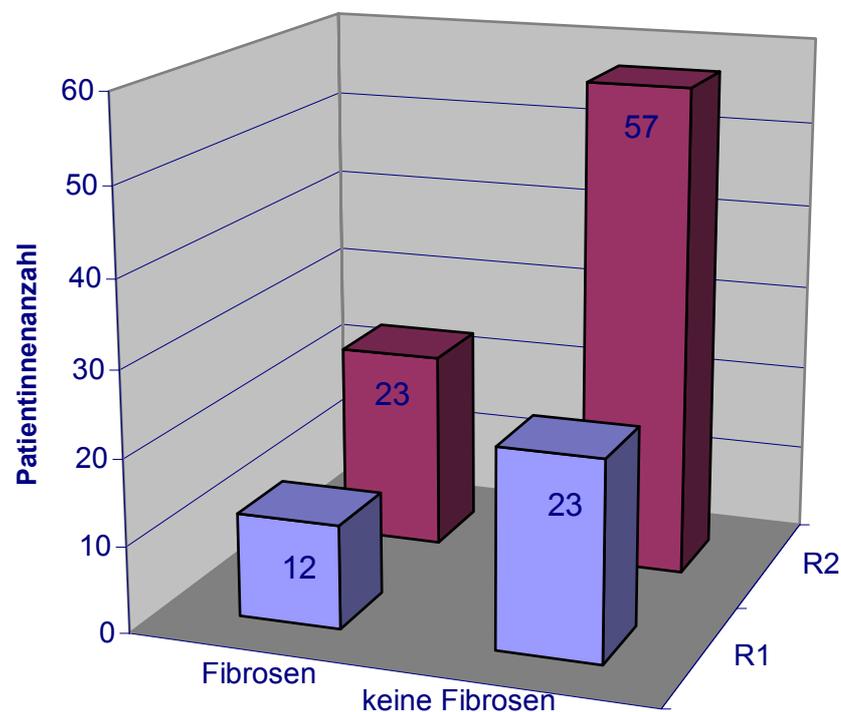
Lent-Soma-Score-Gruppe I sind aus beiden Patientinnengruppen jeweils 7,5% der betroffenen Patientinnen zuzuordnen. 19,3% (5/26) der Gruppe RT ≤ 3 Monate zeigten ein Erythem III°. Von den 27 Patientinnen, deren RT länger zurückliegt, sind 51,9% (n=14) diesem Grad zuzuordnen. Ein Erythem III° zeigen 73% der Patientinnen, deren RT ≤ 3 Monate zurückliegt. Demgegenüber stehen lediglich 40,7% der Patientinnen aus der zweiten Gruppe.

Die Erythemintensität III° nach dem Lent-Soma-Score ist bei Patientinnen, deren RT weniger als 91 Tage zurückliegt, signifikant (p<0,025) häufiger.

Fibrosen und **Fettnekrosen** wurden bei 35 der 115 Patientinnen (30,4%) als Therapie Nebenwirkung diagnostiziert (Abb. 3.3).

Bei insgesamt 35 der 115 Patientinnen liegt die Strahlentherapie (RT) weniger als 91 Tage zurück. 12 (34%) davon entwickelten Fibrosen. Demgegenüber stehen insgesamt 80 Patientinnen, deren RT länger als drei Monate zurückliegt. 23 davon (29%) bildeten Fibrosen aus (Abb. 3.7.a).

Die Inzidenz der Fibrosen und Fettnekrosen ist bei beiden Patientinnengruppen gleich ($p < 0,7$).



Legende:

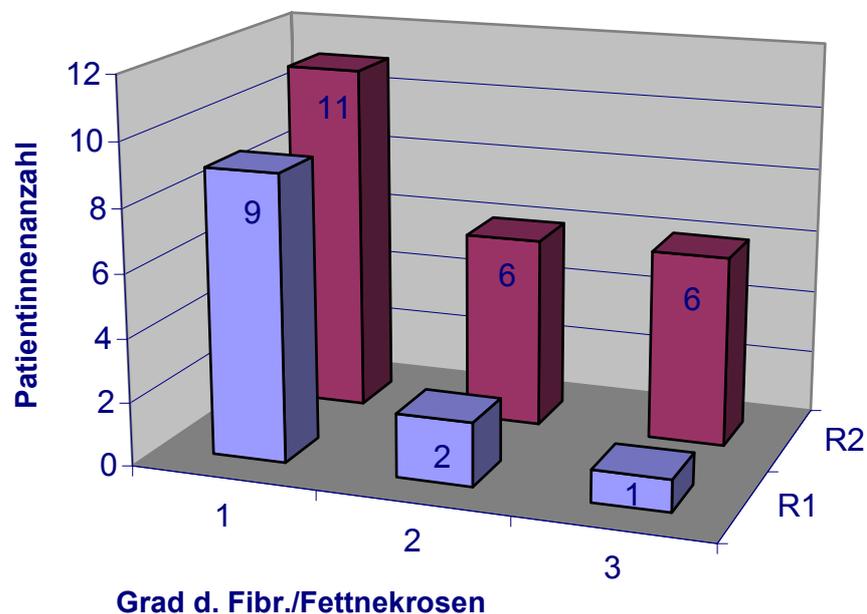
R1: ≤ 3 Monate nach Strahlentherapie

R2: > 3 Monate nach Strahlentherapie

Abbildung 3.7.a: Fibroseninzidenz bei den 115 untersuchten Patientinnen, differenziert nach Strahlentherapieende (≤/ > 3 Monate)

Die Inzidenz von Fibrosen und Fettnekrosen sinkt mit zunehmenden Lent-Soma-Score Grad. Von 35 betroffenen Patientinnen prägten 20 I°, 8 II° und 7 III° aus (Abb. 3.8).

12 der 35 Patientinnen mit Fibrosen/Fettnekrosen befinden sich in den ersten 3 Monaten nach der Strahlentherapie (RT). Bei 9 von ihnen sind die ausgeprägte Fibrosen/Fettnekrosen I° zuzuordnen, bei 2 Patientinnen II° und bei 1 Patientin III° (Abb. 3.7.b). Bei den restlichen 23 Patientinnen liegt die RT länger als 3 Monate zurück.



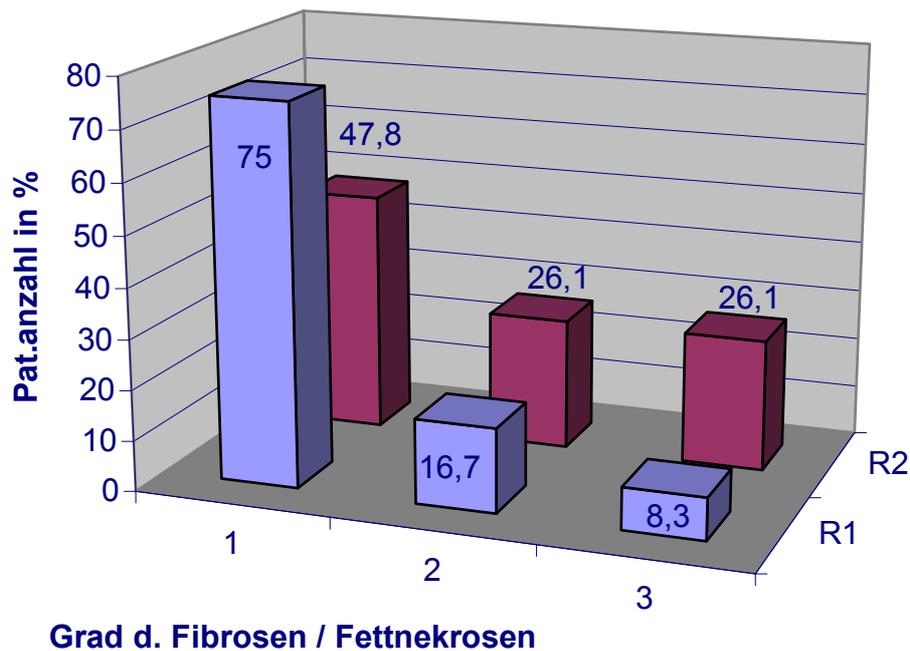
Legende:

R1: ≤ 3 Monate nach Strahlentherapie

R2: > 3 Monate nach Strahlentherapie

Abbildung 3.7.b: Häufigkeit der verschiedenen Intensitätsgrade von Fibrosen und Fettnekrosen nach Lent – Soma, differenziert nach Strahlentherapieende (≤/ > 3 Monate).

75% (n=9) von den 12 Patientinnen, deren Strahlentherapie (RT) weniger als 91 Tage zurückliegt, sind für Fibrosen und Fettnekrosen nach dem Lent-Soma-Score I° zuzuordnen, 16,7% (n=2) II° und 8,3% (n=1) III°. Von den 23 Patientinnen, deren RT länger zurückliegt, zeigen 47,8% (n=11) I° und jeweils 26,1% (n=6) II° bzw. III° (Abb. 3.7.c).



Legende:

R1: ≤ 3 Monate nach Strahlentherapie

R2: > 3 Monate nach Strahlentherapie

Abbildung 3.7.c: Inzidenz der verschiedenen Fibrosegrade nach Lent – Soma-Score, differenziert nach Strahlentherapieende (≤/ > 3 Monate).

Der Fibroseausprägungsgrad ist somit in der Patientinnengruppe ≤3 Monate geringer als in der Gruppe > 3 Monate. Auf Grund kleiner Zahlen sind Signifikanzen nicht bestimmbar.

Teleangiektasien kamen mit einer Inzidenz von 11,3% (13/115, Abb. 3.3) vor. Hierbei prägten 6 Patientinnen Lent-Soma-Score II° aus und 7 III° (Abb. 3.8). Alle 13 Patientinnen befinden sich in einer Zeitspanne von 11 bis 134 Monaten nach der Strahlentherapie (RT), wobei der Median bei 30,5 Monaten liegt, so dass Teleangiektasien signifikant ($p < 0,025$) als späte RT-NW einzustufen sind.

Ein **Lymphödem** des Armes bildeten 5 der 115 Patientinnen (4,3%) aus (Abb. 3.3). Lent-Soma-Score I° und II° sind je zwei der Fälle zuzuordnen, IV° ein Patientinnenfall (Abb. 3.8). Im Median lag bei den betroffenen Patientinnen der Strahlentherapiebeginn 5 Monate zurück.

Sensibilitätsstörungen traten mit einer Häufigkeit von 3,5% (4 von 115 Patientinnen, Abb. 3.3) auf. Hierbei ist dem Lent-Soma-Score I° und III° je ein Patientinnenfall zuzuordnen, dem Grad II zwei Fälle (Abb. 3.8). Bei einer der Patientinnen sind noch nicht 3 Monate seit Beginn der RT vergangen, die anderen Patientinnen befinden sich in einer Spanne von 11 bis 41 Monaten nach Strahlentherapiebeginn.

3 der 115 Patientinnen (2,6%, Abb. 3.3) bildeten **Ulzerationen** aus. Zwei Patientinnenfälle sind im Lent-Soma-Score (Abb. 3.8) III° zuzuordnen, ein einziger Grad I.

Eine **Motorikparese** zeigte sich bei 1 Patientin (0,9%, Abb. 3.3) in der schwächsten Ausprägung (Abb. 3.8), I° , des Lent-Soma-Scores (gelegentliche Motorikparese).

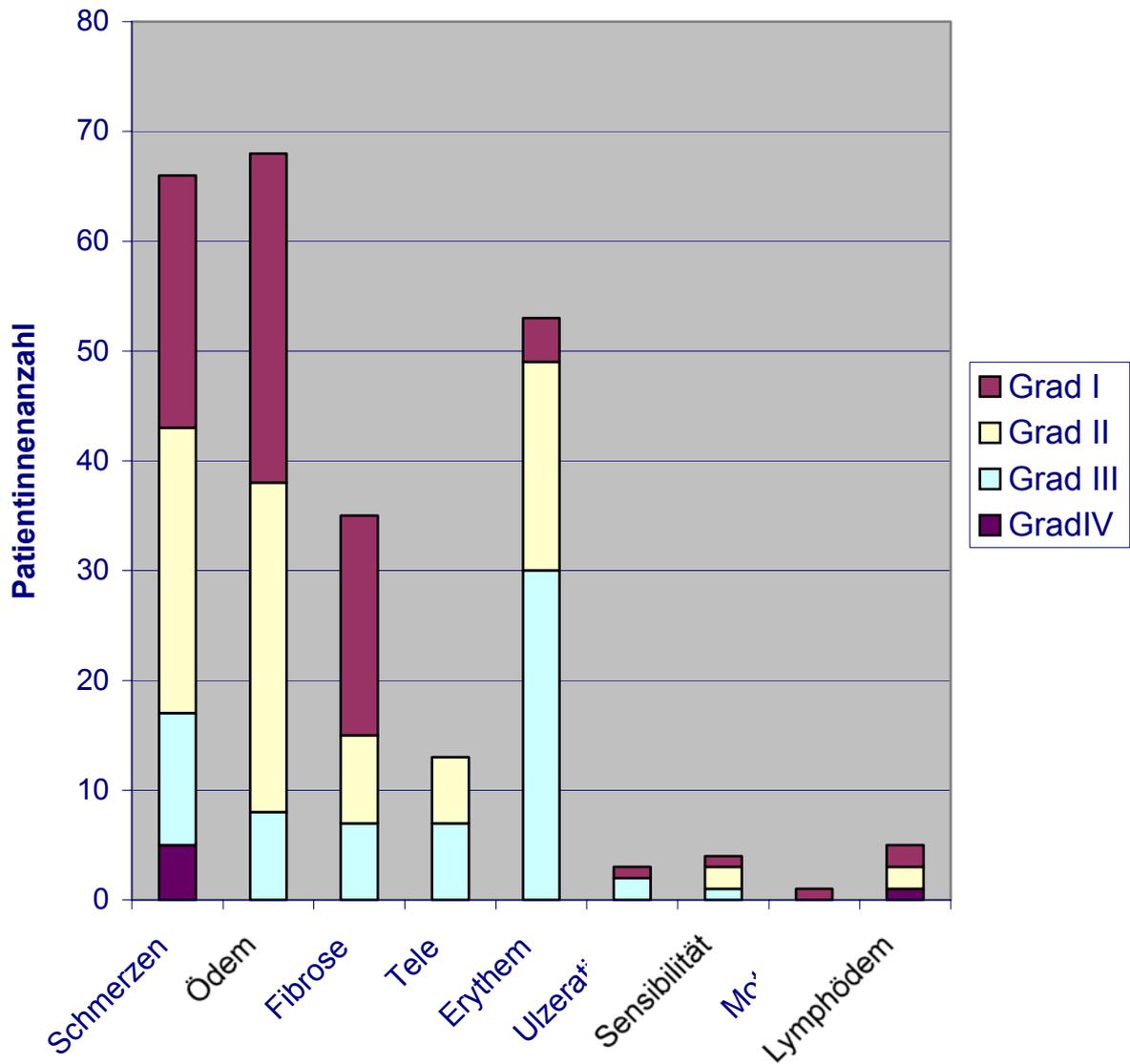


Abbildung 3.8: Inzidenz der Strahlentherapie-Nebenwirkungen insgesamt, differenziert nach den Lent-Soma-Score Ausprägungsgraden I bis IV

Im zweiten Schritt wird nun untersucht, in welchen Kombinationen die verschiedenen Strahlentherapie-Nebenwirkungsarten vorkommen.

Bei den 115 Patientinnen kamen in 20 Fällen (17,4%) keine Strahlentherapie-Nebenwirkungen (RT-NW) vor, in 23 Untersuchungen (20%) eine. 20 untersuchte Patientinnen (17,4%) hatten zwei verschiedene Nebenwirkungen (NW) gleichzeitig ausgebildet. Am häufigsten (n=34) kamen drei verschiedene NW vor (29,6%). Bei 15 Untersuchungen (13%) wurden vier NW festgestellt, fünf bei 3 (2,6%) der 115 Patientinnen (Abb. 3.1 und 3.9).

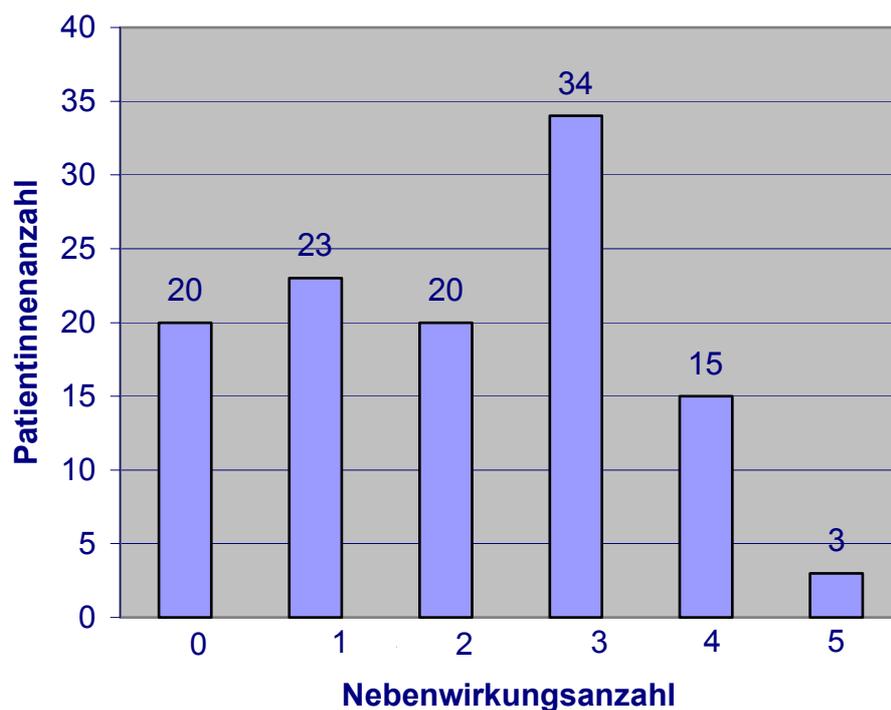


Abbildung 3.9: Inzidenz des gleichzeitigen Auftretens verschiedener Nebenwirkungsarten (zusammengefasste Abbildung 3.1)

23 der 115 untersuchten Patientinnen sind jeweils von einer alleinigen Nebenwirkung betroffen, deren Qualität in Abbildung 3.10 aufgeführt ist.

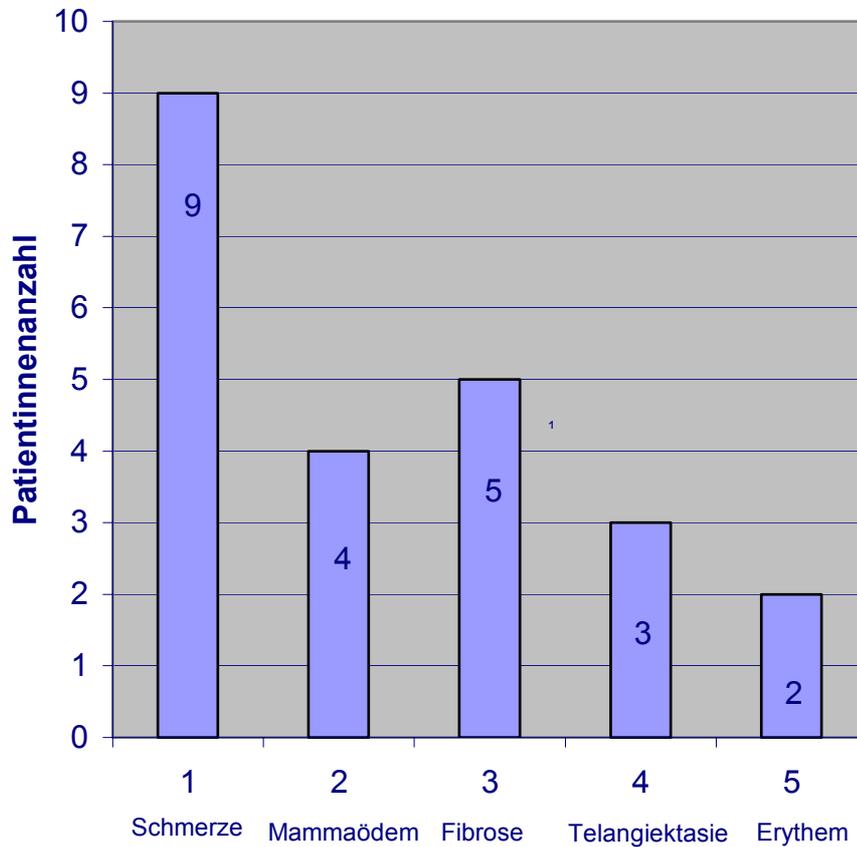


Abbildung 3.10: Nebenwirkungsinzidenz bei Ausprägung einer einzigen Entität

Am häufigsten tritt in dieser Patientinnengruppe die singuläre Entität Schmerz auf (39%, Abb. 3.11), gefolgt von alleinigen Fibrosen (22%), Mammaödem (17%), Telangiektasien (13%) und Erythem (9%).

Patientinnen mit zwei verschiedenen NW-Entitäten sind bereits zu 65% (13 von 20) von einem Mammaödem betroffen, solche mit 3 zu 97% (33 von 34). Bei einer höheren Anzahl von NW-Entitäten prägen alle Patientinnen ein Mammaödem aus (Abb. 3.11). Die Häufigkeit des Auftretens eines Mammaödems nimmt durch die beschriebenen Gruppen hinweg logarithmisch zu.

Ähnliches gilt für die zweithäufigste Entität, Schmerz, die ab 3 und mehr NW signifikant ($p < 0,001$) gehäuft vorkommt.

Die Ausprägung der dritthäufigsten Entität, dem Erythem, steigt mit zunehmender NW - Anzahl auf 100% an.

Darauf folgen Fibrosen, signifikant gehäuft ab 4 verschiedenen NW.

Telangiektasien, Ulzerationen und Sensibilitätsstörungen treten zu selten für eine abzulesende Gesetzmäßigkeit auf.

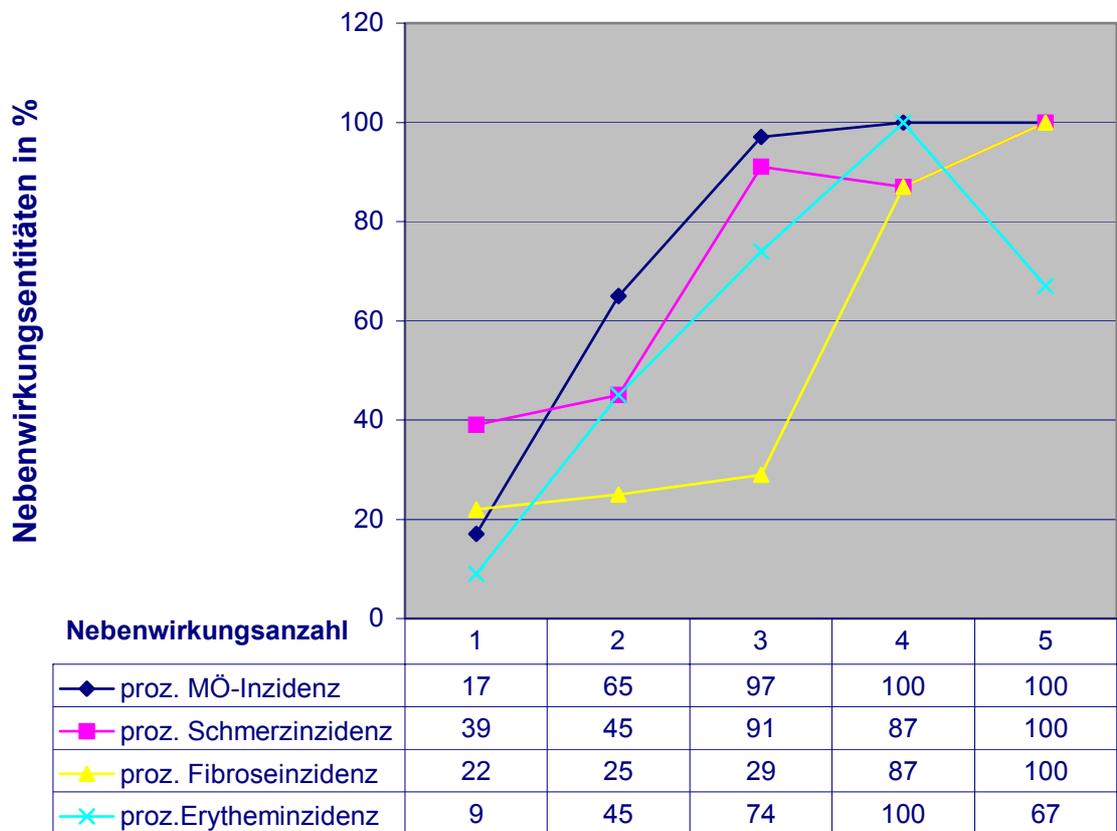


Abbildung 3.11: Prozentuale Inzidenz von NW-Entitäten, unterteilt nach Patientengruppen, die durch die Anzahl der ausgeprägten NW definiert sind. Anmerkung: Die Daten über Patientinnen mit 5 verschiedenen RT-NW sind aufgrund der geringen Fallzahl nur bedingt aussagekräftig und lediglich der Vollständigkeit halber aufgeführt.

4. DISKUSSION

4.1 Thema

Eine brusterhaltende Therapie (BET) bei Mammakarzinom ist für Patientinnen potentiell schonender als eine Ablatio. Nebenwirkungen (NW) können dabei einen negativen Einfluss auf den therapeutischen Gewinn nehmen. Es ist bekannt, dass die adjuvante Strahlentherapie (RT) bei Brustkrebs frühe (z.B. Erythem) und späte NW (z.B. Brustödem, Schmerzen, Fibrosen und Telangiektasien) haben kann (Whelan et al. 1999). Allerdings werden Brustschmerzen und Hautirritationen auch bei Patientinnen beobachtet, die eine Mastektomie ohne adjuvante RT erhalten haben. Eine vergleichende Untersuchung von Whelan et al. (1999) kam zu dem Ergebnis, dass die Lebensqualität von Patientinnen mit einer adjuvanten RT während der Behandlung stärker beeinträchtigt wird. Diese Unterschiede gleichen sich aber mit der Zeit wieder an. So klagten 6 Monate nach der RT 33% der bestrahlten Patientinnen über Schmerzen in der Brust. Ihnen standen lediglich 20% der Kontrollgruppenpatientinnen gegenüber, die unter Brustschmerzen litten. Nach 24 Monaten klagten aus beiden Gruppen 15% der Patientinnen über Schmerzen. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientinnengruppen konnten kurzfristig in den Bereichen "Körperliche Symptome, Unannehmlichkeiten" und "Ermüdbarkeit" aufgezeigt werden, wohingegen das emotionale und soziale Wohlbefinden durch die RT nicht beeinträchtigt war. Langfristig wurden keine Unterschiede in der Lebensqualität festgestellt. Auch das kosmetische Ergebnis wird von Späteffekten der RT nicht beeinträchtigt. Zudem darf nicht unbeachtet bleiben, dass durch eine RT die lokale Rezidivquote signifikant gesenkt wird und die Überlebensrate somit der nach einer radikalen Mastektomie überlegen ist .

4.2 Methoden

Nach Beck-Bornholdt und Dubben (1998) erfordern retrospektive klinische Studien vom wissenschaftlichen Standpunkt aus eine Wiederholung, da sie oft durch das gehäufte Auftreten seltener Ereignisse (z.B. seltene Krankheiten oder NW) initiiert werden. Um dem Bias des Zeitfenstereffekts entgegenzuwirken, wurde der Untersuchungszeitraum vor Beginn der Erfassung genau definiert (vgl. 2.4). Alle Patientinnen, die sich in dem Untersuchungszeitraum zur Nachkontrolle nach BET vorstellten, wurden erfasst (vgl. 2.1), um eine Patientinnenselektion zu vermeiden. Auf diese Weise ist ein repräsentativer Querschnitt der Daten sichergestellt.

Bei den Nachuntersuchungen wurde die Klassifikation nach dem Lent-Soma-Score vorgenommen, der eine Befundobjektivierung ermöglicht (Pavy et al. 1995). Hierdurch kann eine subjektive Beurteilung des Untersuchers weitgehend reduziert werden. Bei Zuordnungsproblemen wurde die jeweilige Patientin einem weiteren Arzt vorgestellt und eine gemeinsame Entscheidung getroffen. Analog zu den Daten von Joiner (1984) ist dieses Vorgehen statthaft und reproduzierbar. Joiner hat in einem vergleichbaren System belegt, dass der untersucherbedingte Bias weitgehend ausgeschlossen ist.

In den vorliegenden Ausführungen wurde bei der Angabe von Daten auf den Medianwert zurückgegriffen. Dieser ist aussagekräftiger als der Mittelwert, da er von extremen Ergebnissen weitgehend unbeeinflusst bleibt (Beck-Bornholdt und Dubben 1998).

4.3 Ergebnisse

Die Altersverteilung der Patientinnen (vgl. 2.1) entspricht der eines normalverteilten Kollektivs mit Mammakarzinomerkrankung (de Gruyter 1994).

Bei 30,4% der 115 Patientinnenfälle liegt die Strahlentherapie (RT) weniger als 91 Tage und bei 69,6% länger als 3 Monate zurück (vgl. 2.3.2). Da die verschiedenen Nebenwirkungen (NW) in beiden Gruppen vorkommen, ist die strenge Einteilung in frühe und späte RT-NW nicht überzeugend. Es ist jedoch derzeit gängig und anerkannt (Strahlenschutzkommission 1998). Daher wird die vorgegebene Einteilung ≤ 3 Monate und >3 Monate in die Betrachtung einbezogen.

Insgesamt ist bei 68 (59,1%) der 115 Patientinnen ein Mammaödem (MÖ) aufgetreten (Abb. 3.3). Es ist somit die häufigste Nebenwirkung. Das bestätigt, dass die reale Mammaödeminzidenz unterschätzt wird (Ray et al. 1984). Ursache kann die nicht zwingend klinische Bedeutung des Mammaödems sein (Mc Cormick et al., 1989). Im Falle eines therapiepflichtigen Mammaödems wurde eine Lymphdrainage (LD) als einfachste therapeutische Massnahme empfohlen (vgl. 4.4).

Betrachtet man den Ausprägungsgrad (nach Lent-Soma-Score) des Mammaödems, wurde ein mit Fung et al. (1997) vergleichbarer Wert ermittelt. Von den insgesamt 480 verteilten Punkten (Abb. 3.2.b) zur Beurteilung der Nebenwirkungswertigkeit entfielen 114 auf das Mammaödem. Das entspricht ca. 24% aller verteilten Punkte (Fung: 28%). Patientinnen, deren RT-Ende weniger als 91 Tage zurückliegt, sind signifikant ($p < 0,01$) häufiger von einem Mammaödem betroffen (80% gegenüber 50%, Abb. 3.4.a). Der Manifestationsgrad ist tendenziell höher (Abb. 3.4.c). Dem höchsten MÖ-Ausprägungsgrad (nach Lent-Soma-Score) sind in beiden Gruppen ca. 11% der Patientinnen zuzuordnen.

Während auch die höhergradigen Mammaödeme innerhalb von 3 Monaten fast komplett spontan ausheilen können (Abb. 3.4.a), haben persistierende MÖ eine andere Dynamik. Bei x % findet sich ein Übergang in chronische Formen (Welslau et al. 1998). Hier wird ein progredienter Verlauf gesehen,

so dass bei den beobachteten 11% der Patientinnen mit höchstgradigen Mammaödem eine spontane Besserung nicht zu erwarten ist.

Aus den vorliegenden Daten lassen sich vermutete Zusammenhänge zwischen Patientinnenalter zum OP-Zeitpunkt, Zeitspanne zwischen Operation und Strahlentherapiebeginn, Strahlentherapiedauer und Risiko, ein chronisches Mammaödem zu entwickeln, nicht belegen, da die beiden Kollektive in diesen Kennzeichen nahezu identisch sind. Auch das Tumorstadium scheint ohne Einfluß auf das chronische Mammaödem zu sein. Dies zeigt sich in Abbildung 3.4.c, die die prozentuale Stadienverteilung des Kollektivs mit chronischem Mammaödem darstellt.

Die Schmerzinzidenz betrug 57,4% (66 von 115 Patientinnen, Abb. 3.3) und betraf damit mehr als jede zweite Patientin. Sie ist die zweithäufigste Strahlentherapie-Nebenwirkung. Patientinnen, deren Strahlentherapieende (RT-Ende) weniger als 91 Tage zurückliegt, sind signifikant ($p < 0,01$) häufiger von Schmerzen betroffen (77% gegenüber 48,8%, Abb. 3.5.a).

Bei Untersuchung des Ausprägungsgrades nach dem Lent-Soma-Score entfielen insgesamt 131 von 480 Punkten (27,3%) auf die Entität Schmerz. Dieser Wert ist höher als beim Mammaödem. Patientinnen, bei denen das RT-Ende \leq drei Monate zurückliegt, sind zwar häufiger von Schmerzen betroffen, haben aber durchweg geringere Schmerzintensitäten. Dies weist darauf hin, dass es zwei unterschiedliche Schmerzarten zu geben scheint. Der "frühe" Schmerz betrifft zwar viele Patientinnen, bildet sich aber regelhaft spontan zurück. Der zweite "späte" Schmerz hingegen betrifft weniger Patientinnen, nimmt aber im Laufe der Zeit zu. Das kann dadurch bedingt sein, dass die Strahlenreaktion nach Applikation einer bestimmten Energiedosis eigengesetzlich und unbeeinflussbar bis zu einem bestimmten Endpunkt abläuft (Hartmann et al. 1996).

Bei nahezu jeder zweiten Patientin (53 von 115) tritt ein Erythem als Strahlentherapie-Nebenwirkung (RT-NW) auf (vgl. 3.2). In 93% der Fälle ist ständig die Teilbrust oder die gesamte Brust betroffen, eine geringe Ausprägung (Grad I) ist sehr selten (Abb. 3.5.b). Die Hälfte der betroffenen Patientinnen (26) befindet sich in einem Zeitraum von 91 Tagen nach

Strahlentherapieende. Sie sind signifikant ($p > 0,001$) häufiger von dieser NW betroffen als Patientinnen im Zeitfenster > 3 Monate (74% gegenüber 33,8%, Abb. 3.6.a). Auch der Ausprägungsgrad III (nach Lent-Soma-Score) kommt bei ihnen signifikant ($p < 0,025$) gehäuft vor (73% gegenüber 40,7%, Abb. 3.6.c). Diese RT-NW tritt somit früh und stark ausgeprägt auf, zeigt aber eine Abnahme über einen längeren Zeitraum. Dieses Ergebnis entspricht den Literaturangaben, in denen das Erythem als frühzeitiger Nebeneffekt der RT beschrieben wird (Whelan et al. 1999).

Fibrosen und Fettgewebsnekrosen gehören von ihrem Wesen grundsätzlich in die Gruppe der späten Nebenwirkungen. Besonderes Unterscheidungskriterium ist die Fähigkeit zur spontanen Remission. Dies ist bei der Entität nicht zu erwarten. Ungeachtet dessen ist es für das Verständnis der pathophysiologischen Abläufe unerlässlich, die Gruppe zunächst in frühe und späte Betrachtungsfenster einzuteilen. Es fällt auf, dass es bei der differenzierten Betrachtung keine Unterschiede bezüglich der Inzidenz gibt. Etwa $1/3$ der bestrahlten Patientinnen (Abb. 3.3) lebt mit dem Risiko, eine Fibrose zu entwickeln. Offenbar sind früh beobachtete Fälle am häufigsten I° zuzuordnen. Später kommt es zu einer Rechtsverschiebung. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass sich Fibrosen fortentwickeln (Whelan et al. 1999).

Insgesamt ist bei 20% aller betroffenen 35 Frauen eine ausgeprägte Verhärtung, Einziehung (Grad III des Lent-Soma-Scores) feststellbar, bei den übrigen 80% ist eine kaum palpable (Grad I) bzw. palpable (Grad II) Verhärtung vorhanden. Kurtz zeigte 1992, dass regelmäßig ein unakzeptabel hoher Fibrosegrad resultieren würde, wenn mehr als 45-50 Gray in 23 bis 28 Fraktionen über 4,5–5,5 Wochen appliziert würden oder wenn täglich eine bedeutend höhere Dosis als 2 Gray appliziert würde. Obwohl diese Parameter bei der Bestrahlung eingehalten werden und sämtliche im Kollektiv erfasste Patientinnen nach dem von ihm beschriebenen Standard bestrahlt worden sind, ist diese NW in der vorliegenden Erhebung entstanden. Dies relativiert seine Ausführungen (Kurtz 1992). Umgekehrt zeigt die relativ niedrige Rate an Fibrosen, dass die brusterhaltende Therapie mit einer vertretbaren Nebenwirkungsrate einhergeht.

Die Teleangiektasie trat bei 11,3% (13 von 115) der Patientinnen auf. Diese befanden sich im Median 30,4 Monate nach der RT (Spanne 11-134), so dass sich die Telangiektasie signifikant ($p < 0,025$) als sehr späte RT-NW manifestiert (vgl. 3.2). Das Ergebnis entspricht den Literaturangaben (Kurtz 1992). Aufgrund der relativ geringen Patientinnenzahl, die diese NW ausgebildet hat, ist hierüber aber keine definitive Aussage zu machen. In der Literatur wird beschrieben, dass Teleangiektasien durch Elektronenstrahl-Boost-Dosen von mehr als 10 bis 15 Gray in einem signifikanten Prozentsatz von Fällen auftreten und über 5-10 Jahre fortschreiten können (Kurtz 1992). Weiterhin wird beschrieben, dass dies nicht zu erwarten ist, wenn die genannten Boost-Dosen nicht überschritten werden. Trotz Einhaltung dieser Vorgabe treten Teleangiektasien mit einer Inzidenz von 11,3% auf. Dies könnte bedeuten, dass bei 10 Gy e-Boost eine steile Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht.

In Abbildung 3.1 und 3.9. ist dargestellt, wie sich die unterschiedlichen NW bei den 115 Untersuchungen auf die Patientinnen verteilt haben. Demnach haben 33% der Patientinnen jeweils drei verschiedene Nebenwirkungen ausgebildet und 17% jeweils keine, eine, zwei bzw. vier. Hiermit wird allerdings nur eine Aussage über das gleichzeitige Auftreten verschiedener Nebenwirkungsentitäten gemacht, nicht über deren Intensität, auf die in der Abbildung 3.2.a und b eingegangen wird.

35 der 115 Patientinnen haben keine oder lediglich sehr geringe Strahlentherapie-Nebenwirkungen (RT-NW), da 1 Punkt nach dem Soma-Score-Grading zum Beispiel bei der Entität Schmerz einer gelegentlichen, minimalen Überempfindlichkeit entspricht. Folglich sind 30% der bestrahlten Patientinnen durch die RT-NW nicht in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Weitere 51% ($n=59$) der Patientinnen haben zwar messbare NW, für die aber keine Therapienotwendigkeit besteht. Nach Carl (pers. Komm. 2000) ist davon auszugehen, dass ab drei Entitäten mit einer Wertigkeit (Lent-Soma-Score) von mind. acht Punkten bzw. bei mind. drei Punkten Wertigkeit der Entität Schmerz ein weiterer Therapiebedarf besteht.

4.4 Ausblick

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit Nebenwirkungen nach brusterhaltender Therapie beim Mammakarzinom auseinander. Obwohl die Kombination von limitierter Operation und Bestrahlung heutzutage eine Standardbehandlung ist, sind die Daten zu Nebenwirkungen knapp.

Wegweisend ist die Arbeit von Moore (1998), der bei 30% der Patientinnen feststellt, dass " sie ihre Brust ständig spüren". 10% sind derart beeinträchtigt, dass sie die täglichen Aktivitäten nicht ausüben können. Diese Angaben erscheinen als sehr hoch, so dass überprüft werden sollte, inwieweit diese Daten auf das Kollektiv der Universitätsstrahlenklinik Düsseldorf übertragbar sind.

Wenngleich die Erfassung nur über ein halbes Jahr lief, so ergeben sich vergleichbare Daten. Zeitgleich wurde daran gearbeitet, ein Therapiekonzept zu entwickeln. Vorläufige Daten sind vielversprechend und Bestandteil gesonderter Betrachtungen. In Kürze sollen hier die verfügbaren Therapiemöglichkeiten dargestellt werden.

Bei 18 Patientinnen wurde eine Lymphdrainage zur Nebenwirkungstherapie durchgeführt, wenn das Mammaödem mindestens als II-gradig eingestuft wurde (s. Anhang 8.3). Lediglich 4 Patientinnen profitierten. Gleichzeitig gaben 4 Patientinnen eine Verschlechterung an, so dass die Einschätzung indifferent bleibt. Da das therapeutische Vorgehen erheblich variiert haben könnte, ist eine Wertung nicht möglich.

Ein derzeit neuer Ansatz ist die Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff (Beschreibung der Methode s. Anhang 8.4). Carl und Hartmann (1998, Carl et al. 2000) konnten zeigen, dass die Methode ein hohes therapeutisches Potential zu haben scheint.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass mit der Betrachtung, Erfassung und Behandlung von Strahlentherapie – Nebenwirkungen ein neues und wichtiges Feld eröffnet wird, von dem die Patienten schon kurzfristig profitieren werden. Gleichzeitig wird so die Akzeptanz für die Radioonkologie bei den Kritikern der Strahlentherapie erhöht.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung – Die brusterhaltende Therapie (BET) ist ein anerkanntes Therapieschema zur Behandlung von Mammakarzinomen. Die adjuvante Strahlentherapie kann Nebenwirkungen auslösen, die bei den meisten Patientinnen nach Bestrahlungsende spontan abklingen. In einigen Fällen persistieren die Alterationen. Insbesondere das Mammaödem ist im Hinblick auf die Tumornachsorge problematisch. Die internationale Datenlage ist ungewiss. Da zukünftig valide Therapien verfügbar sein könnten, erwächst die Notwendigkeit der klinischen Inzidenzermittlung. Eine patientenorientierte Studie von McCormick et al. (1989, IJROBP: 17, 1299) ergab, dass selbst 2 Jahre nach Therapieabschluss ein Drittel der Patientinnen ihre behandelte Brust aufgrund eines chronischen Mammaödems ständig wahrnehmen. Ungefähr 10 % der Frauen sind mit dem Behandlungsergebnis unzufrieden, da sie sich massiv beeinträchtigt sehen. Ziel der Arbeit ist es, prospektiv zu ermitteln, wie hoch dieser Prozentsatz in der Strahlentherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ist.

Methodik – Von 7/99 bis 12/99 wurden über den definierten Zeitraum von 6 Monaten alle Patientinnen erfasst, die in der Strahlenambulanz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur Nachkontrolle untersucht worden sind. Der Strahlentherapiebeginn der 115 untersuchten Frauen liegt im Bereich von 4/87 bis 10/99. Therapiefolgen werden nach dem Lent-Soma-Score (Pavy et al., RadiotherOncol 1995: 35, 34) eingeteilt.

Ergebnisse – 35 der 115 Patientinnen waren ganz oder nahezu frei von Radiotherapie-Nebenwirkungen (RT-NW).

Häufigste RT-NW ist das Mammaödem. Es persistiert in ca. 11% der Fälle. Es scheint einen häufig auftretenden “frühen“ Schmerz mit spontaner Remission und einen vereinzelt auftretenden “späten“ Schmerz mit progredientem Verlauf zu geben. Erytheme treten frühzeitig stark ausgeprägt auf und haben eine Remissionstendenz. Fibrosen manifestieren sich ebenfalls frühzeitig, verlaufen jedoch progredient. Mit einer

signifikanten Ausprägung von Teleangiectasien muß bereits bei 10 Gray Elektronenstrahl-Boost-Dosen gerechnet werden.

Im Median besteht bei 4 Entitäten (Spanne 3-5) mit 10 Lent-Soma-Score-Punkten (Median, Spanne 8-14) eine weitere Behandlungsbedürftigkeit. Konventionelle Therapieansätze bewirkten bei 12 der 115 Patientinnen (10,4%) keine Situationsverbesserung.

Schlussfolgerungen – In einem gewissen Prozentsatz persistieren Nebenwirkungen nach einer BET. Mit konventionellen Behandlungsmethoden kann bei einem Teil der Patientinnen keine dauerhafte Besserung erzielt werden. Wie prospektiv ermittelt werden konnte, beträgt dieser Prozentsatz an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 10,4%. Dieser Wert entspricht international publizierten Vergleichsdaten (McCormick et al. 1989).

6.LITERATUR

Almeling M., Welslau W.: Hyperbare Sauerstofftherapie, Qualitätsstandards. Archimedes (1996): 26 – 28

Almeling M., Welslau W. (Hrsg.), (1996): Grundlagen der hyperbaren Sauerstofftherapie, Archimedes Verlags-GmbH, ISBN 3-9804778-7-8

Ang K.K., Price R.E., Stephens L.C., Jiang G.L., Feng Y., Schultheiss T.E., Peters L.J.: The tolerance of primate spinal cord to reirradiation. Int. J. Radiat. Biol. Phys. 25 (1993); 459-464.

Arcangeli G., Friedmann M., Paoulzi R.: A quantitative study of the late radiation effects in normal skin and subcutaneous tissues in humans begins. Br. J. Radiol. 47 (1974); 44-50

Baessler R., (1983): Anatomische Grundlagen des Mammakarzinoms. In: Feiereis H., Grewe H.E., Johannigmann J. et al. (Hrsg) Brustkrebs der Frau. Marseille, München, S.32

Bartelink H., Van Dam F., Van Dongen J.: Psychological effects of breast conserving therapy in comparison with radical mastectomy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 11 (1995):381-385

Beck-Bornholdt H.-P., Dubben H.-H., (1998): Der Hund, der Eier legt – Erkennen von Fehlinformationen durch Querdenken. rororo, science Sachbuch 60359 (ISBN 3-499-60359-4): 43-44

Boerema I., Meijne N.G., Brummelkamp W.K.: Life without blood, arch.chir.neerl.11 (1959): 70-83

Boerema I: HBO – Therapie – Systeme für die hyperbare Oxygenation, Maier und Roider, Innovative Medizinalternative Prophylaxe,

Alteglöfshaus, 1993

Bürger A., Carl U.M., Glag M.: HBO in der Behandlung radiogener Spätfolgen. Caisson 14 (1999): 16 (A)

Buslan M., Hoffmann G.: Die hyperbare Oxygenation (HBO) eine adjuvante Therapie akuter und chronischer Wundheilungsstörungen, Derm. Mschr., 179. (1993), S. 39-54

Carl U.M., Glag M., Hartmann K.A., Schmitt G.: Brusterhaltende Therapie (BET) beim Mammakarzinom. Wert der hyperbaren Oxygenierung (HBO) beim symptomat. Mammaödem. Caisson 14 (1999): 16 (A)

Carl U.M., Glag M., Hartmann K.A., Schmitt G.: HBO beim „symptomatischen Mammaödem“ nach brusterhaltender Therapie (BET). Strahlenth. Onkol. 175 (1999): Sondernr. 1, NK-P5 (A).

Carl U.M., Hartmann K.A., Feldmeier J.J., Schmitt G.: Hyperbaric oxygen therapy (HOT) for late sequelae in woman receiving radiation after breast conserving surgery. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. (2001), 49: 1029-1031 (OA).

Carl U.M., Glag M., Hartmann K.A., Schmitt G.: „Symptomatischen Mammaödem“ nach brusterhaltender Therapie wegen Mammakarzinom und die Bedeutung der Therapieoption mit HBO. Caisson 15 (2000): 21 (A)

Carl U.M., Hartmann K.A., (1998): Hyperbaric oxygen treatment for symptomatic breast edema after radiation therapy. UnderseaHyperMed 25 (4): 233 – 234

Carl U.M., Sarbia M., Hartmann K.A.: Subcutaneous Calcification after Radiation Therapy. Europ. J. Underwater Hyperbaric Med. Vol. 1, No. 3 (2000); pp 26-29

- Christen, H.R.: Chemie, Diesterweg /Salle * Sauerländer (1984)
- Doll C., Durand R., Grulkey w. et al.: Functional Assessment of cutaneous microvasculature after radiation. *Radiother. Oncol.* 51 (1999):67-70
- Douglas B.G., Fowler J.F.: The effect of multiple small doses of X-rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation. *Radiation Research*, 66 (1976): 401-426.
- Fowler J.F.: Intervals between multiple fractions per day: differences between early and late radiation reactions. *Acta Oncol.*, 27 (1988): 181-183.
- Fung M.C., Schultz D.J., Solin L.J.: Early-stage bilateral breast cancer treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation: the university of Pennsylvania experience. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 38 (1997): 959 – 967
- Gennaro di S., Helmer S., Carl U.M., Hartmann K.A., Bahnsen J., Schmitt G.: HBO zur Therapie postradiogener Nebenwirkungen der weiblichen Brust. *Experimentelle Strahlentherapie und klinische Strahlenbiologie* 7 (1998): 79 – 83
- Glag M., Carl U.M., Hartmann K.A., Bürger A., Schmitt G.: Bedarfsanalyse zur Notwendigkeit klinischer Studien zur Wertigkeit der hyperbaren Oxygenierung bei der Behandlung radiogener Nebenwirkungen. *Caisson* 14 (1999): 20 (A)
- Gruyter de, (1994): *Psyhyrembel, Klinisches Wörterbuch*, 257. Auflage
- Hartmann K.A., Almeling M., Carl U.M.: Hyperbare Oxygenierung HBO zur Behandlung radiogener Nebenwirkungen. *Strahlentherapie und Onkologie* 172 (1996): 641 – 648 (Nr. 12)

Hartmann K.A., Feldmeier J.J., Schmitt G., Carl U.M.: Hyperbaric oxygen therapy (HOT) is an effective Treatment option for patients with persisting symptomatology after breast conserving surgery and radiation. *Strahlenth. Onkol.* 176 (2000): 80 (A)

Hauck G.: Die Kammer. Wie aus der HB die HBO wurde. Kapitel IV,3.5, Archimedes Verlag (1997), ISBN 3-9804778-6/x

Hortobagyi G. N.: Treatment of breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 339 (1998): 974-984

Hunt T.K., Pai M.P.: The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg. Gynec. Obstet.* 135 (1972): 561-567

Knighton D.R., Hunt T.K., Scheunenstuhl H., Halliday B.J., Werb Z., Banda M.J.: Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. *Science* 221 (1983): 1283-1285

Kurtz J.M., Miralbell R.: Radiation therapy and breast conservation: cosmetic results and complications. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol 2 (1992): 125-131

Lazovich D., Solomon C.C., Thomas D.B. et al.: Breast conservation Therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 1999;86:628-637

Lenz R., Zimmermann J.S., Kampen J., Carl U.M.: Der Stellenwert der hyperbaren Oxygenierung (HBO) bei der Behandlung von Tumortherapienebenwirkungen. *Caisson* 14 (1999): 19 (A)

Mainous E.G., Boyne P.S., Hart G.B., Terry B.C.: Restoration pf resected

mandible by grafting with combination of mandible homograft and autogenous iliac marrow, and postoperative treatment with hyperbaric oxygenation. *Oral Surg.* 35 (1973): 13-20

Manson P.N., Im M.J., Myers R.A.M., Hoopes J.E.: Improved capillaries by hyperbaric oxygen in skin flaps. *Surg. Forum* 31 (1980): 564-566

Marx R.E., Johnson R.P.: Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 64 (1987): 379-390

Marx R.E., Ehler W.J., Tayapongsak P., Pierce L.W.: Relationship of oxygen dose do angiogenesis induction in irradiated tissues. *Amer. J. Surg.* 160 (1990) : 519-524

McCormick B., Yahalom J., Cox L., Shank B., Massie M.J.: The patients perception of her breast following radiation and limited surgery. *Int. J. Radiation Biol. Oncol. Phys.* Vol. 17 (1989): 1299 – 1302

Moore G.J., Mendenhall N.P., Kamath S.S. et al.: Persistent symptomatology after breast-conservation therapy: prevalence and impact on quality of life (Abstr.). *Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys.* 1989 ;17 :1299-1302

Okunieff P., Wang X., Rubin P., Finkelstein J.N., Consine L.S., Ding I.: Radiation-induced changes in bone perfusion and angiogenesis. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 42(1998); 885-889

Pavy J.J., Denekamp J., Letschert J., Littbrand B., Mornex F., Bernier J., Gonzalez-Gonzalez D., Horiot J.C., Bolla M., Bartelink H.: EORTC late effects working group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale., *Radiotherapie and Oncology* 35 (1995): 11 – 60

- Plafki C., Carl U.M., Glag M., Hartmann K.A., (1998): The Treatment of Late Radiation Effects with Hyperbaric Oxygenation (HBO).
Strahlentherapie und Onkologie 174 (1998): Suppl. III: 66-68
- Ray G.R., Fish V.J., Marmor J.B., Rogoway W., Kushlan P., Arnold C., Lee R.H., Marzoni F.: Impact of adjuvant chemotherapy on cosmesis and complications in stages I and II carcinoma of the breast treated by biopsy and radiation therapy. Int. J. Radiation Oncology Phys.10 (1984): 837 –841
- Riede U.N., Schaefer H.E.: Allgemeine und spezielle Pathologie, 4.Auflage (1995): 431-432
- Rodemann H.P., Bamberg M.: Cellular basis of radiation-induced fibrosis. Radiother. Oncol. 35 (1995):83-90
- Spanos W.J., Montague E.D., Fletcher G.H.: Late complications of radiation only for advanced breast cancer. Int. J. Radiat. Biol. Phys. 6 (1980): 1473-1476.
- Silbernagl, Despopoulos: Taschenatlas der Physiologie, Thieme (1991)
- Sneeuw K.C.A., Aaronson N.K., Yarnold J.R., Broderick M., Regan J., Ross G., Goddard A.: Cosmetic and functional outcomes of breast conserving treatment for early stage breast cancer.1.Comparison of patients` ratings, observers` ratings and objective assessments. Radiotherapy and Oncology 25 (1992): 153 – 159
- Strahlenschutzkommission, (1998): Nachsorge für Patienten nach Strahlenbehandlung – Empfehlung der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 151. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 11./12. Februar 1998. Bundesanzeiger Nr. 144, Seite 11450, vom 6.8.1998

Tibbles P.M., Edelsberg J.S.: Hyperbaric – oxygen therapy. The New England Journal of Medicine: 334 (1996): 1642-1648

Trott K.-R.: Pathogenesis of consequential late radiation damage. Radiother. Oncol. 48 (1998); 246.

Whelan T.J., Levine M., Julian J., Kirkbride P., Skingley P. for the Ontario Clinical Oncology Group, (1999): The Effect of Radiation Therapy on Quality of Life of Woman with Breast Carcinoma. Cancer: 15. Mai 2000, Vol.88, Nr. 10, Seite 2260-2266

Welslau W., Almeling M., Di-Gennaro S., Hartmann K., Carl U.M., (1998): Breast edema after radiation therapy can be succesful treated with hyperbaric oxygen. Held at Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, August 12-15,1998

7. DANKSAGUNGEN

Die Form der Unterstützung war vielfältig.

Im Vordergrund stehen die zahlreichen Hilfestellungen meiner Eltern, die meine Ausbildung ermöglicht und mich in schwierigen Situationen ermutigt haben.

Herr Dr. Merholz (Chefarzt der MKG-Chirurgie der St. Lukas Klinik, Solingen), führte mich an wissenschaftliches Arbeiten heran und legte die Basis für diese Doktorarbeit. Vor und während meines Studiums ermöglichte er mir zusätzlich einen breiten Einblick in die praktische Tätigkeit. Dies ermutigte mich zur Wahl einer klinischen Doktorarbeit.

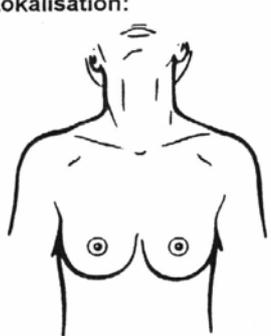
An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. G. Schmitt für die Überlassung des Themas in seiner Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bedanken.

Herr PD Dr. U.M. Carl unterstützte mich vielfältig bei Durchführung und Erstellung dieser Arbeit. Er stand mir immer für anregende und konstruktive Diskussionen, sowie in organisatorischen Fragen zur Verfügung. Freundschaftliche Gespräche mit Ihm halfen bei der kritischen Bewertung der Daten.

8. ANHANG

8.1 Erfassungsbogen für Patientinnenuntersuchungen

Datum: _____

Patientenaufkleber		Bisherige Therapie der RT-NW:			
		Erfolg:			
Diagnose:		Bemerkungen:			
Datum:					
Histologie:					
Rezeptoren: ER + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> PgR + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>					
TNM:		Dia-Doku.:			
OP-Datum: _____		Chemotherapie: Datum: _____		Hormontherapie: Datum: _____	
Strahlentherapie: Tangente		Gy Boost		Gy Supra Gy	
Datum: _____		Extras			
Lokalisation:		Plethysmographie: rechts _____ ml links _____ ml			
		Problem-Score (s.u.): _____ Punkte _____ Entitäten			
		HBO-Therapie			
		Anzahl der Kammerfahrten:			
		0 <input type="checkbox"/>		15 <input type="checkbox"/>	
von: _____		bis: _____			
		Bemerkungen:			
	GRAD 0	GRAD I	GRAD II	GRAD III	GRAD IV
Schmerzen	keine	Gelegentlich, minimale Überempfindlichkeit	intermittierend & tolerabel	persistierend & intensiv	refraktär & qualvoll
Ödem	kein Ödem	asymptomatisch	symptomatisch	sek. Dysfunktion	
Fibrose / Fettnekrose	keine Verhärtung	kaum-palpable Verhärtung	palpable Verhärtung	ausgeprägte Verhärtung, Einziehung	
Teleangiektasie	0/cm ²	<1/cm ²	1/cm ² - 4/cm ²	> 4/cm ²	
Erythem	kein Erythem	bei Anstrengung	Teilbrust, ständig	Gesamtbrust, ständig	
Ulzeration	keine Ulzeration	epidermal ≤ 1cm ²	kutan, > 1 cm ²	subkutan	Knochenbeteiligung
(Plexus brach.) Kraft			erkennbare Schwäche	persistierende Schwäche	Lähmung
Sensibilität		gelegentliche Paraesthesien, Hyperaesthesien	intermittierende Schwäche	persistierende Paraesthesien	Lähmung
Motorikparese		gelegentlich	<50% im Seitenvergleich	≥50%	Lähmung
Lymphödem Arm (Umfang)	< 2cm Zunahme	2cm – 4cm Zunahme	> 4cm - 6cm Zunahme	> 6 cm Zunahme	Funktionseinschränkung Angiosarkom

Modifizierte Soma-Table für die Brust

8.2 Tabelle der TNM Klassifikation der Mammatumoren (nach UICC 1992)

Für das Mammakarzinom gilt obligat die folgende internationale TNM-Einteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC):

T – PRIMÄRTUMOR

Tis Carcinoma in situ: intraduktales Karzinom oder lobuläres Carcinoma in situ oder M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor

Anmerkung: Der M. Paget, kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor, wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert.

T1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung

T1a 0,5 cm aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung

T1b >0,5 cm aber nicht >1 cm in größter Ausdehnung

T1c >1 cm aber nicht >2 cm in größter Ausdehnung

T2 Tumor >2 cm aber nicht >5 cm in größter Ausdehnung

T3 Tumor >5 cm in größter Ausdehnung

T4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut

Anmerkung: Die Brustwand schließt die Rippen, die Interkostalmuskeln u. den vorderen Serratusmuskel ein, nicht aber die Pektoralismuskulatur.

T4a mit Ausdehnung auf die Brustwand

T4b mit Ödem (incl. Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust

T4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam

T4d entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

N- REGIONÄRE LYMPHKNOTEN

NX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten

pN1a nur Mikrometastasen (keine > 0,2 cm)

- pN1b Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine >0,2 cm
 - i Metastasen in 1 – 3 LK, eine >0.2cm, aber alle <2cm
 - ii Metastasen in 4 oder mehr LK
 - iii Ausdehnung der Metastasen über die LK-Kapsel hinaus
 - iv Metastasen in LK 2 cm od. mehr in größter Ausdehnung
- N2 Metastasen in ipsilateralen axillären LK, untereinander od. an andere Strukturen fixiert
- N3 Metastasen in ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna

M-FERNMETASTASEN

- MX das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

STADIENGRUPPIERUNG

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II a	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium II b	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III a	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Stadium III b	T4	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

8.3 Lymphdrainage

18 der 115 Patientinnen (15,6%) wurde eine Lymphdrainage (LD) empfohlen, um eine Besserung der NW Mammaödem zu erreichen. Posttherapeutisch ist diese bei 12 Patientinnen nach dem Lent-Soma-Score II° zuzuordnen bei 6 Patientinnen III° (Abb. 8.1).

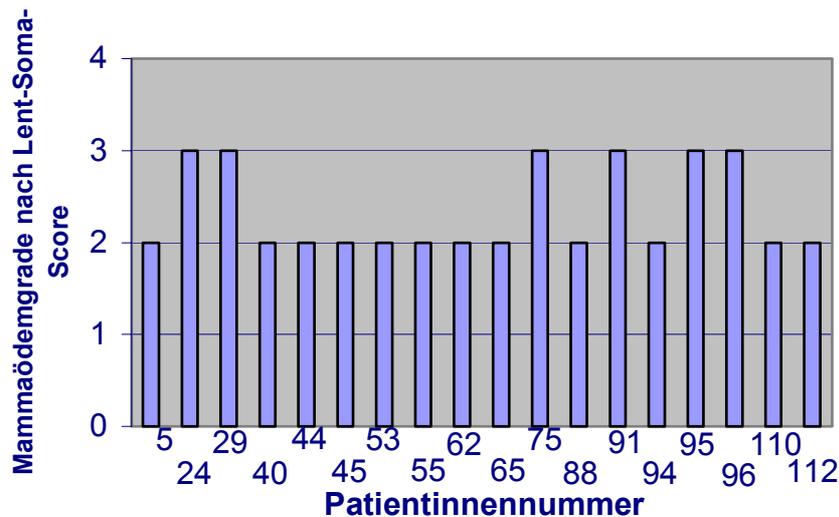


Abbildung 8.1: Mammaödemgrade der 18 Patientinnen nach dem Lymphdrainageversuch

Auf die 18 Patientinnen entfallen durchschnittlich jeweils 3,5 verschiedene Nebenwirkungen (Abb. 8.2), denen je 2,5 Punkte zugeordnet sind. Insgesamt ergeben sich daraus durchschnittlich 8,75 Punkte ($3,5 \times 2,5 = 8,75$, Abb. 8.3). Im Gesamtkollektiv lag dieser Durchschnittswert bei 4,2 Punkten (2,1 Nebenwirkungen à 2 Punkte, vgl. 3.2).

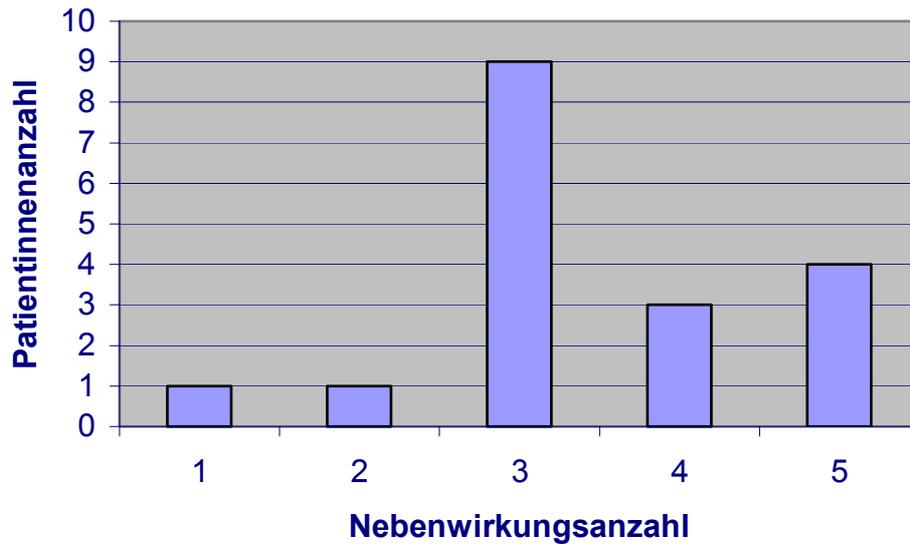


Abbildung 8.2: Anzahl der verschiedenen NW-Entitäten der 18 Patientinnen, denen eine Lymphdrainage angeraten wurde

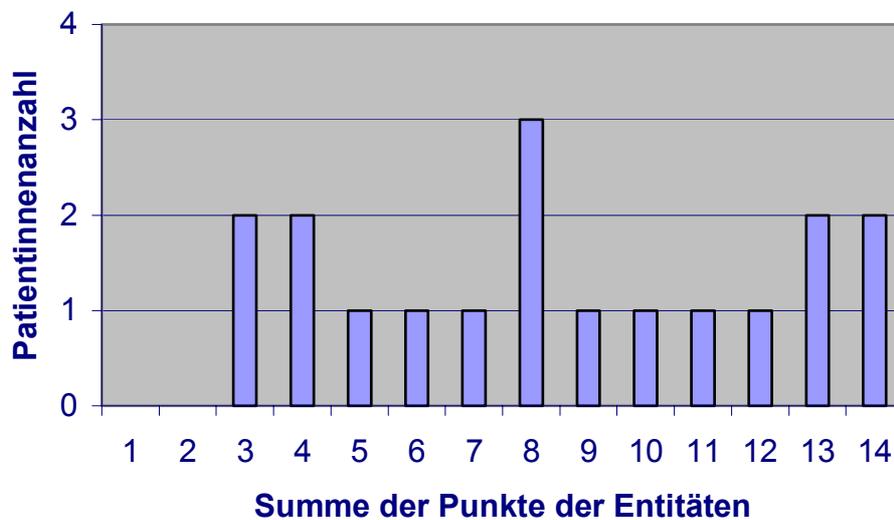


Abbildung 8.3: Summe der Wertigkeiten der verschiedenen NW-Entitäten der 18 Patientinnen, denen eine Lymphdrainage angeraten wurde

Bei 4 Patientinnen bildete sich das Mammaödem unter der Lymphdrainage (LD) zurück. 12 Patientinnen profitierten von dieser Therapie nicht, wobei in 4 Fällen eine Verschlechterung der Situation auftrat. Bei 2 Patientinnen wurde keine LD durchgeführt.

8.4 HBO-Therapie

8.4.1 Prinzip der hyperbaren Sauerstofftherapie

Unter physiologischen Bedingungen (Luftatmung) wird ein großer Teil des arteriellen Sauerstoffs an Hämoglobin gebunden transportiert (20 ml O₂ / dl Blut) und ein geringer Teil physikalisch im Plasma gelöst (0,3 ml O₂ / dl Blut bei 100 kPa). Die Sauerstoffmenge, die pro Zeiteinheit im Plasma gelöst wird, ist laut dem Gesetze nach Henry proportional zum Sauerstoffpartialdruck. Der Lösungsvorgang ist abhängig von dem Löslichkeitskoeffizienten, der Expositionszeit und der Temperatur.

Bei der hyperbaren Oxygenation wird reiner Sauerstoff mit Partialdrücken inhaliert, die höher sind als der normale Luftdruck in Meereshöhe. Der alveoläre Sauerstoffpartialdruck steigt, und der Anteil des frei gelösten O₂ im Organismus nimmt zu. Die Höhe dieser physikalisch endlos zu steigender Werte ist durch die potentiellen toxischen O₂-Effekte limitiert. Erhöhter Partialdruck, reiner Sauerstoff und intermittierenden Phasen der Einatmung von normaler Luft und reinem, hyperbaren Sauerstoff führen zum gewünschten therapeutischen Ziel.

Die Therapie wird in Überdruckkammern durchgeführt. Hierbei gibt es Einmann-Überdruckkammern, in denen der Patient den hyperbaren Sauerstoff direkt aus der Umgebung einatmet. Mehrpersonen-Überdruckkammern hingegen enthalten komprimierte Raumluft. Sie sind für 10 und mehr Personen ausgelegt. Der Patient atmet hier den reinen Sauerstoff über eine Maske, einen Tubus oder unter einem Sauerstoffkopfbelt ein. Die Überwachung der HBO muß durch einen in der Überdruck- und Intensivmedizin erfahrenen Arzt stattfinden.(Buslan et al. 1993)

8.4.2 Physiologische Effekte der hyperbaren Sauerstofftherapie

Unter normobaren Bedingungen beträgt die arterielle Sauerstoffsättigung ca. 97 %. Sie kann unter hyperbaren Bedingungen kaum erhöht werden. Der physikalisch gelöste Sauerstoffanteil im Blut hingegen kann bei 300 kPa (3 bar) und reiner Sauerstoffatmung auf den 22fachen Wert (6,6 ml/dl Blut) gegenüber dem Gehalt bei 100 kPa (0,3 ml/dl Blut) und Luftatmung gesteigert werden (Silbernagl et al. 1991, Tibbles et al. 1996, Plafki et al. 1998). Theoretisch ist unter diesen Bedingungen ein Leben ohne Erythrozyten möglich (Boerema et al. 1959, Tibbles et al. 1996). Es entsteht eine erhöhte O₂ Druckdifferenz zwischen Blut und Gewebe: Nach dem Diffusionsmodell von Krogh gilt: Steigt der Sauerstoffpartialdruck von 1 bar (Luftatmung, normaler atmosphärischer Druck) auf über 20 bar bei reiner Sauerstoffatmung und einem inspiratorischen Partialdruck von 3 bar, so vergrößert sich der Diffusionsradius des Sauerstoffs arteriell auf das Vierfache (Plafki et al. 1998) und venös auf das Doppelte. Folglich diffundiert eine vergrößerte Sauerstoffmenge pro Zeiteinheit in das Gewebe, die wegen des erhöhten Sauerstoffgradienten eine längere Diffusionsstrecke zurücklegen kann. Theoretisch kann so eine Kapillar – Rarifizierung auf ein Viertel der ursprünglichen Kapillanzahl ausgeglichen werden. Hierdurch wird in mangeldurchblutetem Gewebe und bei erhöhtem Diffusionswiderstand (z.B. verbreiterte Basalmembran, interstitielles Ödem) eine verbesserte Sauerstoffversorgung der Zellen erreicht, wodurch diese ihre oxidative Energiegewinnung steigern können. Dies hat eine Vielzahl positiver biologischer Effekte zur Folge.

Die hyperbare Sauerstofftherapie steigert die Sauerstoffdiffusionsstrecke (Plafki et al. 1998). Da in hypoxischen Bezirken die Kollagensynthese nahezu eingestellt wird, bewirkt die gesteigerte Sauerstoffdiffusionsstrecke unter HBO-Therapie eine Stimulation der Fibroblastenaktivität und damit der Kollagensynthese (Plafki et al. 1998, Hunt et al. 1972) in diesen Bezirken. Durch den erhöhten Gewebssauerstoffgehalt wird indirekt eine Angiogenesefaktorexpression durch die Makrophagen (Knighton et al. 1983) induziert und eine Revaskularisierung (Manson et al. 1980, Tibbles et al. 1996, Plafki et al. 1998) kann stattfinden: So erhöhte sich z.B. die

Gefässdichte einer vorbestrahlten Mandibula unter einer HBO-Therapie um das Achtfache (Marx et al. 1990). Auch die Osteoneogenese (Mainous et al. 1973, Plafki et al. 1998) wird durch eine HBO-Therapie gefördert.

In gesunden Gefäßregionen bewirkt die hohe Sauerstoffspannung eine Vasokonstriktion, was in hypoxischen Gebieten nicht beobachtet wurde. Unter hyperbaren Bedingungen hingegen wurden zwei Mechanismen beobachtet: Blut wird von gut zu schlecht versorgten Geweben umverteilt und ein Rückgang des kapillären Filtrationsdrucks ermöglicht eine Resorption von angesammelter interstitieller Flüssigkeit und dadurch eine Ödemreduktion (Plafki et al. 1998).

Die HBO bewirkt des weiteren eine Verbesserung antimikrobieller Abwehrmechanismen (Tibbles et al. 1996, Plafki et al. 1998), ist bakterizid für bestimmte Anaerobier und bakteriostatisch für verschiedene Escherichia- und Pseudomonas-Arten (Tibbles et al. 1996). Sie reduziert in vorbestrahlten Geweben die postoperative Komplikationsrate (Tibbles et al. 1996).

8.5 Abkürzungsverzeichnis

BET	Brusterhaltende Therapie
ED	Einzeldosis
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GTÜM	Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin
Gy	Gray
HBO	Hyperbare Sauerstofftherapie
LD	Lymphdrainage
NW	Nebenwirkungen
RT	Radiotherapie
RT – NW	Radiotherapie – Nebenwirkungen
TS	Therapieschema
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

9. LEBENSLAUF

Name: Markus Schoppa
Anschrift: Ohligser Markt 5-7
42697 Solingen
Geburtsdatum: 13. April 1975
Geburtsort: Leverkusen-Opladen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung: 1981 - 1985 KGS Don-Bosco, Leverkusen
1985 - 1994 Gymnasium Marienschule Opladen
Zivildienst: 1994 - 1995 St.-Lukas-Klinik GmbH, Solingen
3 Monate zentrale Notaufnahme
12 Monate Mund-Kiefer-Gesichts-
chirurgie
Studium: 1995 – 2000 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Studiengang: Zahnmedizin
28.11.2000 Approbation als Zahnarzt
Arbeitgeber: 2000 - 2002 Zahnarzt Dr. Rust, Solingen
seit Sept.02 Zahnarzt Dr. Broch, Solingen
Weiteres: 1994 - 2000 Beschäftigung in der St.-Lukas-Klinik,
Notaufnahme und MKG-Chirurgie
1999 - 2000 Nachtdienste in der Westdeutschen
Kieferklinik Düsseldorf
Berufsbez. Kurse: Aktuelle Aspekte der Schmerztherapie
Ästhet. Probleme im Frontzahnbereich aus konser-
vierender Sicht
Präprothetische Parodontaltherapie, Nahttechniken
Clearence und Toxizität von Inhaltsstoffen in
Compositen
Der ängstliche Patient
Mitgliedschaften: Zahnärztliche Arbeitsgemeinschaft Solingen
Bergischer Zahnärzteverein

Prospektive Beurteilung der Inzidenz radiogener Alterationen nach brusterhaltender Mammacarcinomtherapie

Schoppa, Markus

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Einleitung – Die brusterhaltende Therapie (BET) ist ein anerkanntes Therapieschema zur Behandlung von Mammacarcinomen. Die adjuvante Strahlentherapie kann Nebenwirkungen auslösen, die bei den meisten Patientinnen nach Bestrahlungsende spontan abklingen. In einigen Fällen persistieren die Alterationen. Insbesondere das Mammaödem ist im Hinblick auf die Tumornachsorge problematisch. Die internationale Datenlage ist ungewiss. Da zukünftig valide Therapien verfügbar sein könnten, erwächst die Notwendigkeit der klinischen Inzidenzermittlung. Eine patientenorientierte Studie von McCormick et al. (1989, IJROBP: 17, 1299) ergab, dass selbst 2 Jahre nach Therapieabschluss ein Drittel der Patientinnen ihre behandelte Brust aufgrund eines chronischen Mammaödems ständig wahrnehmen. Ungefähr 10 % der Frauen sind mit dem Behandlungsergebnis unzufrieden, da sie sich massiv beeinträchtigt sehen. Ziel der Arbeit ist es, prospektiv zu ermitteln, wie hoch dieser Prozentsatz in der Strahlentherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ist.

Methodik – Von 7/99 bis 12/99 wurden über den definierten Zeitraum von 6 Monaten alle Patientinnen erfasst, die in der Strahlenambulanz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur Nachkontrolle untersucht worden sind. Der Strahlentherapiebeginn der 115 untersuchten Frauen liegt im Bereich von 4/87 bis 10/99. Therapiefolgen werden nach dem Lent-Soma-Score (Pavy et al., RadiotherOncol 1995: 35, 34) eingeteilt.

Ergebnisse – 35 der 115 Patientinnen waren ganz oder nahezu frei von Radiotherapie-Nebenwirkungen. Im Median besteht bei 4 Entitäten (Spanne 3-5) mit 10 Lent-Soma-Score-Punkten (Median, Spanne 8-14) eine weitere Behandlungsbedürftigkeit. Konventionelle Therapieansätze bewirkten bei 12 der 115 Patientinnen (10,4%) keine Situationsverbesserung.

Schlussfolgerungen – In einem gewissen Prozentsatz persistieren Nebenwirkungen nach einer BET. Mit konventionellen Behandlungsmethoden kann bei einem Teil der Patientinnen keine dauerhafte Besserung erzielt werden. Wie prospektiv ermittelt werden konnte, beträgt dieser Prozentsatz an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 10,4%. Dieser Wert entspricht international publizierten Vergleichsdaten.

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radiologische Onkologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. G. Schmitt
Tel.: (02 11) 81 - 17990/91 · Fax: (02 11) 81 - 18051
Hausanschrift: Moorenstraße 5 · D-40225 Düsseldorf
Postfach 10 10 07 · D-40001 Düsseldorf

DIAKONIEKRANKENHAUS
Klinik für Strahlentherapie
Radioonkologie u. Nuklearmedizin
Chefarzt Priv.-Doz. Dr. med. U. M. Carl
Postfach 1271
27342 Rotenburg (Wümme)
Tel.: 04261 77 27 41 · Fax: 77 21 48