

Aus der
Klinik und Poliklinik
für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Medizinische Einrichtungen der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wilfried Budach
Ehemaliger Direktor: e.m. Prof. Dr. med. G. Schmitt

**Lebensqualität und Akuttoxizität bei der Bestrahlung
des Mammakarzinoms:
Einfluss von prä- und postoperativer Bestrahlung,
neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie
sowie verschiedener Chemotherapieschemata**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Oliver Stadge

2005

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Karl Axel Hartmann

Korreferent: Prof. Dr. med. Peter Dall

1.	Einführung	6
1.1.	Therapie des Mammakarzinoms.....	6
1.1.1.	Operation.....	6
1.1.2.	Chemotherapie	6
1.1.2.1.	Neoadjuvante Chemotherapie.....	7
1.1.2.2.	Dosisintensivierte Chemotherapie.....	9
1.1.2.3.	Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen und Paclitaxel	9
1.1.3.	Strahlentherapie	11
1.2.	Lebensqualität	12
2.	Methodik	16
2.1.	Patienten	16
2.2.	Strahlentherapie	16
2.3.	Chemotherapie	17
2.4.	Operation.....	18
2.5.	Datenerhebung.....	18
2.6.	Lebensqualitätsfragebogen	19
2.7.	Akuttoxizitäten	20
2.8.	Datenauswertung.....	20
2.8.1.	Auswertung des QLQ-C30.....	21
2.8.2.	Auswertung des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten.....	22
2.9.	Statistik.....	23
2.10.	Prospektiv randomisierte, multimodale Therapieoptimierungsstudie mit Paclitaxel und Epirubicin bei Patientinnen mit primär anatomisch und/oder onkologisch für partielle (BET) oder totale Mastektomie (MRM) nicht oder nur eingeschränkt operablem Mammakarzinom	25
2.10.1.	Flussdiagramm neoadjuvante, multimodale Therapie des Mammakarzinoms in der Gerresheimer Studie:.....	26
2.10.2.	Ziele der Gerresheimer Studie	27
3.	Ergebnisse.....	28
3.1.	Patientenrekrutierung und Compliance.....	28
3.2.	Patientencharakteristika und Therapie	28
3.3.	Gruppierungsvariablen	34
3.3.1.	Zeitpunkt der Chemotherapie	34
3.3.2.	Chemotherapieschemata	35

3.3.3.	Zeitpunkt der Bestrahlung.....	36
3.4.	Deskriptive Statistik und Skalen-Reliabilität.....	38
3.5.	Auswertung des QLQ-C30.....	43
3.5.1.	Inter-Skalen-Korrelationen.....	43
3.5.2.	Klinische Validität des QLQ-C30 — Vergleich der Untergruppen	45
3.5.2.1.	ANOVA des QLQ-C30: Zeitpunkt der Chemotherapie	45
3.5.2.2.	ANOVA des QLQ-C30: Chemotherapieschemata	47
3.5.2.3.	ANOVA des QLQ-C30: Zeitpunkt der Bestrahlung.....	49
3.5.3.	Klinische Validität des QLQ-C30 — Veränderung der Lebensqualität in Abhängigkeit von der Zeit	51
3.5.3.1.	ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-C30: Gesamtstichprobe	51
3.5.3.2.	ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-C30: Zeitpunkt der Chemotherapie.....	53
3.5.3.3.	ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-C30: Chemotherapieschemata	55
3.5.3.4.	ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-C30: Zeitpunkt der Bestrahlung.....	55
3.6.	Auswertung des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten.....	57
3.6.1.	Klinische Validität des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten — Vergleich der Untergruppen.....	57
3.6.1.1.	ANOVA des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten: Zeitpunkt der Chemotherapie.....	57
3.6.1.2.	ANOVA des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten: Chemotherapieschemata	59
3.6.1.3.	ANOVA des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten: Zeitpunkt der Bestrahlung.....	60
3.6.2.	Klinische Validität des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten — Veränderung der Lebensqualität in Abhängigkeit von der Zeit	62
3.6.2.1.	ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten: Gesamtstichprobe.....	62
3.6.2.2.	ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten: Zeitpunkt der Chemotherapie.....	63

3.6.2.3.	ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten: Chemotherapieschemata	64
3.6.2.4.	ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten: Zeitpunkt der Bestrahlung	65
4.	Diskussion	67
4.1.	Lebensqualität in onkologischen Studien.....	67
4.2.	Lebensqualität und Strahlentherapie in randomisierten klinischen Studien des Brustkrebs	68
4.3.	Interpretation der Studienergebnisse.....	71
4.3.1.	Bedeutung von Veränderungen der Lebensqualitätswerte.....	72
4.3.2.	Verlauf der Lebensqualität in der Gesamtstichprobe.....	73
4.3.3.	Lebensqualität während der Strahlentherapie nach vorausgegangener neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie	74
4.3.4.	Lebensqualität und Chemotherapieschemata	75
4.3.5.	Lebensqualität zwischen prä- und postoperativer Bestrahlung....	75
5.	Zusammenfassung	78
6.	Literaturverzeichnis.....	80
7.	Glossar	94
8.	Anhang	96

1. Einführung

1.1. Therapie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau in der westlichen Welt (Landis et al. 1999; Deutschland 2002). Während der letzten 20 Jahre haben sich die Therapieformen verändert und zu einer signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebensrate geführt (EBCTCG[1] 1992; Schön et al. 1999; Wingo et al. 1999; Blanks et al. 2000; Greenlee et al. 2000; EBCTCG[6] 2000).

1.1.1. Operation

Die operative lokale Therapie ist der Eckpfeiler für Patienten mit nicht-metastasiertem Brustkrebs. Die brusterhaltende Therapie (BET) ist heutzutage bei angemessener Indikationsstellung gegenüber der Mastektomie als onkologisch gleichwertig zu betrachten. Mehrere randomisierte klinische Studien aus Europa und Nordamerika haben bestätigt, dass die BET im Vergleich zur Mastektomie zu ähnlichen Ergebnisse bezüglich der Überlebensrate führt. (Sarrazin et al. 1989; Blichert-Toft et al. 1992; van Dongen et al. 1992; Fisher et al. 1995; EBCTCG[2] 1995; Jacobson et al. 1995; Veronesi et al. 1995; Fisher et al. 2002; Veronesi et al. 2002).

1.1.2. Chemotherapie

Die systemische Chemotherapie ist der übliche Standard für nodal-positive Patientinnen, und für einen sehr großen Teil der nodal-negativen Frauen mit Tumoren größer als 1 cm (Goldhirsch et al. 1998; Eifel et al. 2001; Thuerlimann

2001). In den letzten Jahren hat sich eine große Menge von Daten angesammelt, welche zum besseren Verständnis der Ovarablation, der endokrinen Therapie, der Chemotherapie und der lokalen Therapie des Mammakarzinoms geführt hat. Einige dieser Daten wurden durch die „Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group“ (EBCTCG) unter Leitung des Epidemiologen R. Peto untersucht, wobei in sogenannten Metaanalysen die meisten randomisierten Studien zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms ausgewertet wurden. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Metaanalysen zeigten eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens durch systemische Chemotherapie, und zwar für alle Gruppen von Patientinnen: prä- und postmenopausal, nodal-positiv oder – negativ (EBCTCG[1] 1992; EBCTCG[3] 1996; EBCTCG[4] 1998; EBCTCG [5] 1998; EBCTCG[7] 2000). In verschiedenen nationalen und internationalen Konsensus-Konferenzen wurde in den letzten Jahren versucht, einen Standard in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms zu formulieren. Zuletzt geschah dies auf der 8. Internationalen Konferenz 2003 in St. Gallen und 2000 in den USA organisiert durch die „National Institutes of Health“. Dabei unterschieden sich die St. Gallen-Empfehlungen nur geringfügig von dem „Consensus Development Conference Statement“ (Goldhirsch et al. 1998; Eifel et al. 2001; Thuerlimann 2001; Goldhirsch et al. 2003).

1.1.2.1. Neoadjuvante Chemotherapie

Das Konzept der neoadjuvanten Therapie hat seinen Ursprung in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen Mammakarzinoms, bei dem seit vielen Jahren vor einer chirurgischen Therapie regelmäßig eine Primärtherapie, d.h. meist eine Chemotherapie, erfolgt, um eine bessere lokale Kontrolle und auch ein verlängertes Gesamtüberleben zu erreichen (De Lena et al. 1981; Swain et al. 1987; Hortobagyi et al. 1988; Jacquillat et al. 1990; Bartelink et al. 1997; Morrell et al. 1998; McIntosh et al. 2003).

Dieses Therapiekonzept wurde dann auf die Behandlung des lokal fortgeschrittenen, aber operablen Mammakarzinoms erweitert. Die Ergebnisse

einer Reihe nicht-randomisierter Studien (Bonadonna et al. 1990; Jacquillat et al. 1990; Anderson et al. 1991; Belembaogo et al. 1992; Smith et al. 1993; Calais et al. 1994; Veronesi et al. 1995; Bonadonna et al. 1998; Morrell et al. 1998) haben demonstriert, dass die neoadjuvante Chemotherapie zu hohen klinischen Remissionsraten (47% bis 85%), aber zu niedrigen Raten kompletter pathologischer Remission (4% bis 27%) führt. Auf diese Weise kann die Empfindlichkeit des Primärtumors auf die Chemotherapie direkt und unter realen klinischen Bedingungen überprüft werden. Einige dieser Studien zeigten ebenfalls, dass die Tumorgröße reduziert wurde und somit die Rate der brusterhaltenden Therapieverfahren erhöht werden konnte. Obwohl nicht-randomisierte Studien die relative Wirksamkeit der präoperativen gegenüber der postoperativen Chemotherapie nicht beurteilen konnten, stellten sie dennoch nützliche Informationen über den Effekt von neoadjuvanter Chemotherapie auf primäre Mammakarzinome und befallene axilläre Lymphknoten zur Verfügung.

Seit den frühen neunziger Jahren wurden mehrere randomisierte Studien (Mauriac et al. 1991; Scholl et al. 1994; Fisher et al. 1997; Makris et al. 1998; van der Hage et al. 2001) initiiert, die die neoadjuvante gegenüber der adjuvanten Chemotherapie bei operablen Mammakarzinom verglichen haben. Die wichtigste Studie in diesem Bereich wurde durch das „National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-Studie B-18) durchgeführt (Fisher et al. 1997; Wolmark et al. 2001). In dieser Studie wurden 1523 Patientinnen randomisiert, 4 Zyklen AC (Doxorubicin und Cyclophosphamid) entweder präoperativ (neoadjuvant) oder postoperativ (adjuvant) zu erhalten. Betreffend dem krankheitsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben gab es zwischen beiden Therapiekonzepten keine statistischen Unterschiede. Damit konnte gezeigt werden, dass die neoadjuvante Therapie der adjuvanten Therapie nicht unterlegen war. Im Gegenteil, die Häufigkeit brusterhaltender Therapien und damit Vermeidung von Mastektomien war in der Gruppe der präoperativen Chemotherapie größer (67% vs. 60%, $p = 0,002$). Ein weiterer Gewinn der präoperativen Chemotherapie ist die Möglichkeit, die Patientinnen gemäß ihrer Tumorresponse in Gruppen aufzuteilen, was einen signifikanten klinischen Vorteil im weiteren therapeutischen Vorgehen mit sich bringt. Denn das Ansprechen des Primärtumors auf die neoadjuvante Therapie, und hier

insbesondere die komplette pathologische Remission, korrelierte mit einer günstigen Prognose für das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben (Fisher et al. 1998).

1.1.2.2. Dosisintensivierte Chemotherapie

Im Rahmen unserer Studie wurden einige Patientinnen intervallverkürzt und somit dosisintensiviert mit Epirubicin und Paclitaxel neoadjuvant behandelt. Durch Wachstumsfaktoren, insbesondere G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) kann man die dosislimitierende knochenmarkdepressorische Wirkung von Zytostatika vermindern. Die Ergebnisse randomisierter Studien zeigen eine Relevanz der Dosisintensivität in der adjuvanten Therapie, besonders für die Anthrazykline. Bei einigen dieser Studien beobachtet man eine positive Korrelation zwischen Dosisintensivität und rezidivfreiem Überleben bzw. Ansprechen (FASG 2001; Roche et al. 2003), andere Studien zeigen aber keinen Zusammenhang (Hebbar et al. 1995; Rodenhuis et al. 1998; Bergh et al. 2000; Hortobagyi et al. 2000; Schrama et al. 2002). Noch sind generelle Trends undefinierbar, und die dosisintensivierte Chemotherapie alleine wird nicht den Brustkrebs heilen, vielmehr ist sie als Teil eines Gesamtkonzeptes anzusehen (Peters et al. 2000; Antman 2001).

1.1.2.3. Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen und Paclitaxel

Was die adjuvante Therapie betrifft sind Kombinationsschemata aus mehreren Zytostatika wirksamer als Mono-Chemotherapien (EBCTCG[1] 1992; EBCTCG[4] 1998), und anthrazyklinhaltige (Doxorubicin oder Epirubicin) Regime sind wirksamer als nicht-anthrazyklinhaltige (Misset et al. 1996; EBCTCG[4] 1998; Levine et al. 1998; Ackland et al. 2001). Ein möglicher neuer Standard ist die Gabe von Taxanen (Paclitaxel, Docetaxel), welche im Gegensatz zu anderen Spindelgiften durch Stabilisierung der Mikrotubuli die

Spindelapparatausbildung hemmt und somit die Mitose verhindert. In mehreren Phase II und III Studien wurden die Taxane besonders bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinomen sowohl als Monotherapie (Holmes et al. 1991; Reichman et al. 1993; Fumoleau et al. 1996; Bishop et al. 1999; Paridaens et al. 2000; Heys et al. 2002; Smith et al. 2002), als auch in Kombination mit anderen Substanzen (Holmes et al. 1999; Jassem et al. 2001; Biganzoli et al. 2002; Nabholz et al. 2003) angewendet. Dabei waren die Taxane den etablierten Substanzen hinsichtlich Ansprechen und Überleben ebenbürtig, in einigen Studien sogar leicht überlegen. Ermutigt durch die vielversprechenden Ergebnisse in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms, erweiterte man das Anwendungsgebiet der Taxane auf das operable Mammakarzinom, wobei die Studie von Henderson (Henderson et al. 2003) eine Verlängerung von rezidivfreien und Gesamtüberleben durch zusätzliche sequenzielle Gabe von Paclitaxel zeigen konnte. In den Studien von Buzdar (Buzdar et al. 1999; Buzdar et al. 2002) ließ sich dieser Vorteil jedoch nicht nachweisen.

Die in unserer Untersuchung häufig angewendete Kombination Epirubicin plus Paclitaxel wurde bisher nur in mehreren Phase I/II Studien für das metastasierende Mammakarzinom erforscht (Catimel et al. 1996; Carmichael et al. 1997; Kohler et al. 1997; Luck et al. 1997; Conte et al. 1998; Bellino et al. 2000; Lalisang et al. 2000; Rischin et al. 2000; White et al. 2000). In zwei noch laufenden Phase III Studien, von der „Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie“ (Luck et al. 2000) und dem „United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research“ (Carmichael 2001), war Epirubicin das ausgewählte Anthrazyklin (Epirubicin plus Paclitaxel vs Epirubicin plus Cyclophosphamid). Trotz einer großen Zahl von Studienteilnehmern schafften es diese Studien nicht, eine Überlegenheit des auf Paclitaxel basierenden Regimes gegenüber dem Kontrollschema zu zeigen. Aus diesem Grund kann der Einsatz von Taxanen in der adjuvanten Therapie bisher nicht generell empfohlen werden, ist jedoch bei nodal positiven Patientinnen weitgehend etabliert. (Eifel et al. 2001).

1.1.3. Strahlentherapie

Eine Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle durch postoperative Strahlentherapie ist durch zahlreiche randomisierte Studien eindeutig gesichert. So führt die Strahlentherapie unbestritten zur Senkung der Lokalrezidivrate um zwei Drittel und dadurch zu einer Reduktion der Rate an mammarkarzinombedingten Todesfällen (EBCTCG[6] 2000), wobei alle Arten von Brustoperationen in diese Metaanalyse miteingeschlossen wurden. Entgegen der Ergebnisse der „Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group“ zeigte die Metaanalyse von v.d. Steene, dass durch die postoperative Strahlentherapie auch die Überlebensrate erhöht werden konnte (Van de Steene et al. 2000).

In vielen randomisierten klinischen Studien konnte demonstriert werden, dass die Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie in Bezug auf Rezidivrate, rezidivfreiem und Gesamtüberleben ein unverzichtbarer Baustein im multimodalen Therapiekonzept ist (Sarrazin et al. 1989; Blichert-Toft et al. 1992; Veronesi et al. 1993; Fisher et al. 1995; Jacobson et al. 1995; Clark et al. 1996; Abdel-Wahab et al. 1998; Veronesi et al. 2001; Fisher et al. 2002; Veronesi et al. 2002; Gerlach et al. 2003).

Auch nach radikaler Mastektomie ist die Radiotherapie bei gegebener Indikation ein wichtiger Therapiebaustein, bei dem vor allem Thoraxwandrezidive verhindert werden sollen. Insbesondere bei lymphknotenpositiven oder Hochrisikopatientinnen ist zusätzlich zur adjuvanten systemischen Therapie die Radiotherapie nach Mastektomie sinnvoll, da dänische und kanadische Studien (Overgaard et al. 1997; Ragaz et al. 1997; Overgaard et al. 1999) und auch eine Metaanalyse (Whelan et al. 2000) bei zusätzlicher Radiotherapie eine statistisch signifikante Erhöhung der Überlebensraten gefunden haben.

Ebenso wie man den Ansatz der präoperativen Chemotherapie verfolgte, lässt sich auch ein Einsatz einer neoadjuvanten Radiotherapie rechtfertigen, um die lokale Tumorkontrolle zu maximieren. Wegen der enttäuschenden Ergebnisse bei alleiniger Anwendung von präoperativer Strahlentherapie (Scholl et al. 1994; Nardone et al. 1997; Ohsumi et al. 1998), führte man die kombinierte präoperative Radiochemotherapie ein. Hinter diesem relativ neuen Therapieansatz steckt die Idee, Tumorzellen, die nach verabreichter

Chemotherapie überlebt haben, durch zusätzliche Radiotherapie zu zerstören. Darüber hinaus sollen höhere Responderaten und ein Downstaging bezüglich der Tumorgröße erreicht werden. Nur wenige Publikationen stehen bis jetzt zur Verfügung, die die kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie untersucht haben (Jacquillat et al. 1990; Skinner et al. 1997; Touboul et al. 1997; Bellantone et al. 1998; Colleoni et al. 1998; Hartmann et al. 1998; Skinner et al. 2000; Formenti et al. 2003). Dabei kam man teilweise zu vielversprechenden Ergebnissen (Semiglazov et al. 1994; Gerlach et al. 2003). Um die Auswirkungen der kombinierten präoperativen Radiochemotherapie auf rezidivfreies und Gesamtüberleben einschätzen zu können, bedarf es größerer randomisierter Studien, die bei langen Verlaufszeiten eine neoadjuvante Chemotherapie mit und ohne präoperative Strahlentherapie vergleichen.

1.2. Lebensqualität

Durch die Einführung neuer Therapiemethoden konnten bei einigen Tumoren entscheidende Fortschritte erzielt werden. Bei einer Reihe von onkologischen Erkrankungen (z.B. kindliche Tumoren, Leukämie, Hodentumor) ergab sich die Möglichkeit der Heilung, bei vielen anderen Tumoren ließ sich die Überlebenszeit verlängern. Dies führte zu einer teils sehr optimistischen Bewertung hinsichtlich der in Zukunft möglichen Therapieerfolge. Hieraus entwickelte sich eine Fülle von Kombinationen der drei Therapieverfahren Chemotherapie, Strahlentherapie und Chirurgie, die in groß angelegten Studien auf multizentrischer Ebene prospektiv überprüft wurden. Schnell zeigte sich jedoch, dass sich bei den zahlenmäßig großen Tumorgruppen (z.B. Mamma-, Lungen-, Magen-, Dickdarm-, Prostatakarzinom) die Therapieerfolge nur sehr begrenzt weiterentwickeln ließen. Die Überlebensraten ließen sich nur begrenzt verbessern, die Nebenwirkungen nahmen aber durch die immer intensiver werdenden Therapien deutlich zu. Aus diesen Grund fing man an, sich zu fragen, inwieweit sich Therapie und Tumorerkrankung auf die Lebensqualität der Patienten auswirken.

Innerhalb der letzten 20 Jahre wurde deshalb in zunehmendem Maße auf dem Gebiet der Lebensqualität geforscht. Die Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Brustkrebs gehört dabei zu dem beliebtesten Bereich der Lebensqualitätsforschung. So gilt es heutzutage als selbstverständlich, dass in Studien neben Überleben und Responderaten auch die Lebensqualität als Zielgröße definiert wird. Lebensqualität ist ein im Alltag unspezifisch, unpräzise und subjektiv verwendeter Begriff. Aus diesem Grund stellt sich einem die Frage: ist es möglich, Lebensqualität zu messen? Die Beantwortung dieser Frage ist in allgemeingültiger Form nicht möglich.

Einerseits ist Lebensqualität ein philosophischer, politischer, ökonomischer und sozialwissenschaftlicher Begriff, weshalb die damit verbundene Komplexität eine Definition des Begriffes fast unmöglich macht. Daraus folgt, dass ohne allgemein gültige Definition auch keine vollständige Erfassung der Lebensqualität zu leisten sein wird. Zudem bedeutet Lebensqualität philosophisch betrachtet für jeden Menschen etwas anderes. Die Bedeutung (Bewertung) einzelner Aspekte von Lebensqualität ist individuell höchst unterschiedlich und insbesondere in der Onkologie ist sie für den Kranken etwas grundsätzlich anderes als für den Gesunden.

Andererseits ist es möglich die Lebensqualität in einem bestimmten Rahmen zu messen. Wenn man von vornherein auf eine zugrundeliegende Definition verzichtet und lediglich der Rahmen des Begriffes Lebensqualität abgesteckt wird, findet man einen Zugang zu dem Komplex. Schon Küchler und Schreiber beschrieben 1989 eine Lebensqualitätsmodell, welches weniger eine Definition anstrebt, sondern eher eine Mehrdimensionalität der Lebensqualität betont (Küchler & Schreiber 1989). Aus diesem Modell und anderen Ansätzen gingen die drei großen Bereiche, das körperliche, seelische und soziale Wohlbefinden, als Hauptfaktoren in die Entwicklung der Messinstrumente ein, die sich letztlich an der WHO-Gesundheitsdefinition orientierten. Die drei wichtigsten Kernbereiche stellen sozusagen den kleinsten gemeinsamen Nenner dar, es bleibt dennoch genügend Raum für zusätzliche Dimensionen oder spezielle Aspekte, wie z.B. Sexualität und Körpererfahrung bei Mammakarzinompatientinnen. Aber auch die Berücksichtigung von häufig auftretenden Beschwerden und Symptomen im Zusammenhang mit einer

Krankheit ist in diesem offenen Konzept der Lebensqualität möglich (Küchler 1998; Küchler et al. 2000; Flechtner 2001).

In den letzten zwei Jahrzehnten entwickelten mehrere Arbeitsgruppen reliable und valide Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität (Aaronson et al. 1993; Cella et al. 1993; McHorney et al. 1994). Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die Quality of Life Study Group der EORTC, einer europäischen multinationalen Organisation zur Erforschung von Tumorleiden. Diese Studiengruppe entwickelte 1993 einen Kernfragebogen, einen sogenannten „Core Questionnaire“, der für die meisten Tumorerkrankungen anwendbar ist. Der Fragebogen enthält Fragekomplexe zu den oben genannten drei wichtigsten Kernbereichen der Lebensqualität, dem körperlichen, dem psychisch-seelischen sowie dem sozialen Bereich. Des Weiteren findet man Fragen zu häufig auftretenden Symptomen, wie z.B. Müdigkeit und Schmerzen. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen und wird vom Patienten selber ausgefüllt. Dieser Kernfragebogen kann durch krankheitsspezifische Module ergänzt werden. Der auch in dieser Studie angewendete EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) ist das in Europa am häufigsten gebrauchte Messinstrument zur Lebensqualitätserfassung in der Onkologie (Goodwin et al. 2003).

Diese Arbeit untersucht den Einfluss der Strahlentherapie auf die Lebensqualität von Patientinnen mit Mammakarzinom. Dabei erfasste man die Lebensqualität wöchentlich während der Bestrahlung, in deren Verlauf 22313 Fragen von 74 Patientinnen beantwortet wurden. Eine in dieser Intensität vorgenommene Messung der Lebensqualität während der Strahlentherapie ist in der einschlägigen Literatur und nach MEDLINE-Suche nicht bekannt. Von 1975 bis 2003 sind lediglich 8 klinisch randomisierte Studien bekannt, die den Zusammenhang von Lebensqualität und Strahlentherapie bei Brustkrebspatientinnen untersucht haben (Goodwin et al. 2003). Hierbei konzentrierten sich die Studien eher auf die Entwicklung der Lebensqualität nach der Bestrahlung als auf den Zeitraum während der Bestrahlung.

Zudem vergleicht diese Arbeit die Lebensqualität innerhalb von Subkollektiven, die durch den Zeitpunkt der Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant), das Chemotherapieschema und den Zeitpunkt der Strahlentherapie (prä- oder postoperativ) gebildet werden. Eine weitere Absicht dieser Untersuchung ist die

longitudinale Messung der Lebensqualität, um behandlungsbezogene Veränderungen mit der Zeit aufzudecken. Ergänzend gibt die Arbeit einen Überblick über die akuten Strahlennebenwirkungen der bestrahlten Hautpartie.

2. Methodik

2.1. Patienten

74 Patientinnen mit histologisch gesichertem, invasivem Mammakarzinom wurden in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Düsseldorf bestrahlt. 55 Frauen wurden aus einer zur Zeit laufenden prospektiv randomisierten Phase III-Studie des Interdisziplinären Brustzentrums / Düsseldorf-Gerresheim rekrutiert. Sie werden im Folgenden als Studiengruppe bezeichnet. Die restlichen 19 Brustkrebspatientinnen, von denen keiner Teilnehmer einer klinischen Studie war, wurden direkt in der Klinik für Strahlentherapie gefragt, an der Untersuchung teilzuhaben. Wir nennen sie Kontrollgruppe. Beide Gruppen wiesen hinsichtlich Alter, Tumorgröße, Lymphknotenstatus, der Strahlentherapie und der applizierten Chemotherapie keine wesentlichen Unterschiede auf.

2.2. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie erfolgte rechnerplanoptimiert mit einer der Brustgröße angepassten Strahlenenergie. In einer Fraktionierung von 5 X 2 Gy pro Woche wurden 50 Gy im Bereich der betroffenen Brust (Referenzpunkt) entsprechend den Empfehlungen des „International Commission of Radiation Units“ (ICRU)-Bericht 50 eingestrahlt. Das Zielvolumen der Mamma und Thoraxwand umfasste die gesamte Brustdrüse mit einem Sicherheitssaum von 2 cm nach lateral, medial, kranial und kaudal. Die Bestrahlung der Supraclaviculargrube in gleicher Fraktionierung bis 50 Gy war bei Nachweis von befallenen Lymphknoten ab Level II (pN1bii) der Axilla indiziert. Die ipsilateralen Mammaria-interna-Lymphknoten wurden bei zentralem oder innerem Tumorsitz und positiven axillären Lymphknoten ebenfalls bis zu einer Dosis von 50 Gy

bestrahlt. Bei Patientinnen, die noch nicht operiert oder brusterhaltend operiert worden waren, wurde eine lokale Dosiserhöhung (Boost) des Tumorbettes von 6-10 Gy Elektronenbestrahlung vorgenommen. Die Bestrahlung erfolgte entweder mit Photonenstrahlung von 4 bis 6 MV eines Linearbeschleunigers oder mit Gammastrahlung einer Kobalt-60-Anlage. In allen Fällen wurde an fünf Tagen pro Woche bestrahlt, so dass die Behandlungsdauer zwischen fünf bis sechs Wochen betrug.

2.3. Chemotherapie

Alle Patientinnen der Studiengruppe erhielten vom Brustzentrum Düsseldorf-Gerresheim eine neoadjuvante Chemotherapie.

Entsprechend dem Studienprotokoll gab es drei mögliche Schemata:

- 4 Zyklen ET (Epirubicin 90 mg/qm plus Paclitaxel 175/qm); Wiederholung alle drei Wochen
- 4 Zyklen ET (Epirubicin 90 mg/qm plus Paclitaxel 175/qm) plus G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierende-Faktor); Wiederholung alle zwei Wochen
- 4 Zyklen EC (Epirubicin 90 mg/qm plus Cyclophosphamid 600mg/qm); Wiederholung alle drei Wochen

In der Kontrollgruppe wurden hauptsächlich EC-Schemata verabreicht, fünf Patientinnen bekamen gemäß dem Consensus St. Gallen keine systemische Chemotherapie.

2.4. Operation

Drei operative Vorgehensweisen ergaben sich bei den Patientinnen unserer Untersuchung:

- Brustert haltende Therapie (BET), welche die lokale Tumorexzision mit der Möglichkeit der Defektdeckung und Rekonfigurierung aus lokalem Gewebe, wie z.B. Verschiebe- oder Reduktionsplastik, umfasste.
- BET mit Defektdeckung durch myokutane Latissimuslappenplastik
- Modifizierte radikale Mastektomie (MRM)

Die axilläre Lymphonodektomie von Level I und II war sowohl bei der BET als auch bei der MRM operativer Standard.

Anmerkung zur Strahlentherapie: In der Mastektomiegruppe war die Strahlentherapie in allen Fällen erforderlich, da es sich um einen größeren Tumor oder um eine ungünstige relative Größe gehandelt hatte und somit das Ziel verfolgt wurde, durch die Radiatio, die Lokalrezidivrate zu erniedrigen und die Gesamtüberlebensrate zu erhöhen (Overgaard et al. 1997). In der brusterhaltenden Therapiegruppe war die Bestrahlung ebenfalls in allen Fällen obligat, insbesondere für die Thoraxwand, da es sich um ein brusterhaltendes Konzept handelte, bei dem sich die Notwendigkeit der Radiatio aus Gründen der Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle ergab (Veronesi et al. 1993; Fisher et al. 1995; EBCTCG[6] 2000; Fisher et al. 2002). Das therapeutische Prinzip Bestrahlung/Operation blieb also immer erhalten.

2.5. Datenerhebung

Informationen über Therapie und klinische Daten wurden von den medizinischen Akten der Teilnehmerinnen dieser Studie erhalten. Die Lebensqualität wurde durch Fragebögen, die jeweils am Anfang der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften und möglichen sechsten Bestrahlungswoche ausgehändigt wurden, erfasst. Vorab wurde erläutert, dass es sich um eine

Untersuchung zur Erfassung der Lebensqualität im Zusammenhang mit der Strahlentherapie handle. Die Patientinnen behielten während einer Woche den Fragebogen, um ihn dann jeweils am Ende der Bestrahlungswoche zu bearbeiten. Bei Rückgabe eines ausgefüllten Bogens erhielten die Patientinnen den jeweils nächsten Fragebogen. Auf diese Weise war sowohl ein kontinuierlicher Rückfluss der Fragebögen, als auch eine Betreuung während der gesamten Strahlentherapie sichergestellt.

Die Inspektion der Haut / Unterhaut der bestrahlten Brust zur Erfassung der akuten Strahlennebenwirkungen nach den „Common Toxicity Criteria“ (CTC) wurde jeweils nach Aushändigung des Lebensqualitätsfragebogen in den Bestrahlungswochen vorgenommen.

2.6. Lebensqualitätsfragebogen

Zur Einschätzung der Lebensqualität wurde der von der „European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group“ entwickelte Fragebogen „Quality of Life Questionnaire-Core 30 Items“ (QLQ-C30) benutzt. Dabei handelt es sich um ein international reliables und valides Lebensqualitäts-Messinstrument (Aaronson et al. 1993), welches die Mehrdimensionalität des Lebensqualitäts-Konstruktes widerspiegelt (Ware et al. 1980; Küchler & Schreiber 1989). Der QLQ-C30 (Version 3.0) besteht zum einen aus Multi-Item-Skalen, zu deren Erfassung jeweils mehrere Fragen beantwortet werden müssen, und zum anderen aus Einzel-Items. Man unterscheidet fünf Funktionsskalen (körperliche -, Rollen-, kognitive -, emotionale und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit und Erbrechen), eine globale Lebensqualitätsskala aus zwei Fragen, sechs Symptomitems aus Einzelfragen, die gewöhnlich von Krebspatienten berichtet werden (Dyspnoe, Schlafstörung, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhoe) und wahrgenommene finanzielle Schwierigkeiten. Zu jeder Multi-Item-Skala gehört ein Satz von Fragen, keine Frage erscheint mehr als in einer Skala (s. Anhang).

Zur Erfassung brustspezifischer Lebensqualitätsaspekte wurde das Zusatzmodul „Quality of Life Questionnaire-Breast 23 Items“ (QLQ-BR23) angewendet. Der QLQ-BR23 besteht aus 23 Fragen, die krankheitsbezogene und therapiebezogene (Operation, Chemotherapie, Strahlentherapie und Hormontherapie) Symptome von Brustkrebspatientinnen einschätzen. Reliabilität und Validität wurden umfassenderweise demonstriert (Sprangers et al. 1996). Im Brustmodul gibt es fünf Multi-Item-Skalen (körperliches Bild, sexuelle Funktion, systemische Therapienebenwirkungen, Brustsymptome und Armsymptome). Dazu erfassen Einzel-Items sexuelles Empfinden, Zukunftsperspektive und Haarausfall (s. Anhang).

2.7. Akuttoxizitäten

Die Klassifikation der akuten Strahlennebenwirkungen der Haut / Unterhaut erfolgte mittels der CTC-Skala (Common Toxicity Criteria) (Trotti et al. 2000) in der erweiterten deutschsprachigen Version der Studiengruppe der AIO, basierend auf der CTC-Systematik des NCI (1988) und der Klassifikation der RTOG/EORTC (1992). Sieht man einmal vom Normalzustand des Organs Haut ab (kodiert als „0“), so werden vier Schweregrade von Strahlenfolgen unterschieden, die durch bestimmte Deskriptoren genauer charakterisiert werden: gering/leicht („1“), mäßig/deutlich („2“), stark/ausgeprägt („3“), und lebensbedrohlich („4“) (s. Anhang).

2.8. Datenauswertung

Wie von der EORTC empfohlen, wurden die Punktzahlen der Fragebögen linear in Werte von 0 bis 100 transformiert (Fayers et al. 1999). Ein höherer Wert entsprach somit einer stärkeren Reaktion oder Resonanz. Folglich repräsentierte ein hoher Wert für eine Funktionsskala ein hohes oder besseres

Funktionsniveau, ein hoher Wert der globalen Lebensqualität eine bessere Lebensqualität, und ein hoher Wert für eine Symptomskala entsprach einer starken Ausprägung der jeweiligen Symptome. Die Toxizitätswerte der CTC-Skalen wurden ebenfalls so umgerechnet, dass ein Wert zwischen 0 und 100 erreicht wurde.

2.8.1. Auswertung des QLQ-C30

Im Fragebogen QLQ-C30 werden insgesamt 30 Punkte erfasst. Die Fragen 1 bis 28 können durch ordinalskalierte Werte von 1 bis 4 („1 = nicht“, „2 = wenig“, „3 = mäßig“, „4 = sehr“) beantwortet werden, daraus ergibt sich eine Spannweite von 3. Die Fragen 29 und 28, die zur Globalen Lebensqualität beitragen, werden durch Werte von „1 = sehr schlecht“ bis „7 = ausgezeichnet“ dargestellt, demnach resultiert eine Spannweite von 6.

Zunächst wird der Rohwert für jede Skala berechnet. Wenn die Fragen F_1, F_2, \dots, F_n zu einer Skala gehören, wird der Rohwert folgendermaßen bestimmt:

$$\text{Rohwert} = \text{RW} = (F_1 + F_2 + \dots + F_n) / n$$

Um die Rohwerte zu standardisieren, werden sie linear in Werte (W) von 0 bis 100 transformiert.

Für Funktionsskalen:
$$W = \left\{ 1 - \frac{(\text{RW} - 1)}{\text{Spannweite}} \right\} \times 100$$

Für Symptomskalen / items und Globale Lebensqualität:

$$W = \left\{ \frac{(\text{RW} - 1)}{\text{Spannweite}} \right\} \times 100$$

Welche Fragen die einzelnen Skalen und Items widerspiegeln, erfährt man aus Tabelle 2.1

Tabelle 2.1: Struktur des QLQ-C30

	Anzahl der Fragen	Spannweite	Fragennummern
Globale Lebensqualität	2	6	29, 30
Funktionsskalen			
Körperliche Funktion	5	3	1 bis 5
Rollenfunktion	2	3	6, 7
Kognitive Funktion	2	3	20, 25
Emotionale Funktion	4	3	21 bis 24
Soziale Funktion	2	3	26, 27
Symptomskalen / items			
Fatigue	3	3	10, 12, 18
Übelkeit und Erbrechen	2	3	14, 15
Schmerz	2	3	9, 19
Dyspnoe	1	3	8
Schlafstörungen	1	3	11
Appetitlosigkeit	1	3	13
Obstipation	1	3	16
Diarrhoe	1	3	17
Finanzielle Schwierigkeiten	1	3	28

2.8.2. Auswertung des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten

Die Auswertung des Fragebogens für Brustkrebserkrankte erfolgt in gleicher Form wie oben beschrieben für den QLQ-C30. Die Nummerierung der Fragen schließt sich direkt an die 30 Kernfragen des QLQ-C30 an, d.h. beginnend mit 31. Tabelle 2.2 gibt Aufschluss über den Aufbau des QLQ-BR23.

Die lineare Transformation der CTC-Grade (G) in Werte von 0 bis 100 erfolgt folgendermaßen:

$$W = \left(\frac{G}{\text{Spannweite}} \right) \times 100 \quad ; \text{ Spannweite} = 4$$

Tabelle 2.2: Struktur des QLQ-BR23

	Anzahl der Fragen	Spannweite	Fragennummern
Funktionsskalen			
Körperliches Bild	4	3	39 bis 42
Sexuelle Funktion	2	3	44, 45
Sexuelles Empfinden	1	3	46
Zukunftsperspektive	1	3	43
Symptomskalen / items			
Systemische Therapieebenenwirkungen	7	3	31 bis 34, 36 bis 38
Brustsymptome	4	3	50 bis 53
Armsymptome	3	3	47 bis 49
Beunruhigt durch Haarausfall	1	3	5

2.9. Statistik

Die statistische Analyse wurde mittels des Statistikprogramms SPSS 10.0 für Windows durchgeführt. Die Gesamtstichprobe wurde durch verschiedene klinische und therapeutische Charakteristika beschrieben. Anhand der Gruppierungsvariablen „Zeitpunkt der Chemotherapie“, „Chemotherapieschemata“ und „Zeitpunkt der Bestrahlung“ ließ sich die Gesamtstichprobe jeweils in Untergruppen aufteilen. Unterschiede in klinischen und therapeutischen Daten zwischen den Untergruppen wurden bei verhältnisskalierten Variablen (z.B. Alter) durch den t-Test nach Student bzw. eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) getestet. Bei nominal- bzw. ordinalskalierten Variablen (z.B. Malignitätsgrad) verwendete man den Chi-Quadrat-Test.

In der deskriptiven Statistik wurden die Mittelwerte nebst Standardabweichungen der Lebensqualitätsfragebögen für die einzelnen Bestrahlungswochen berechnet. Die Reliabilität (d.h. innere Konsistenz) der Multi-Item-Skalen wurde durch den Cronbach´s-Alpha-Koeffizienten überprüft

(Cronbach 1951). Die innere Konsistenz der Skalen gilt bei Cronbach's Alpha $> 0,7$ als erwiesen (Nunnally 1978).

Drei Vorgehensweisen wurden gewählt, um die klinische Validität dieser Untersuchung zu überprüfen.

Der erste Ansatz beinhaltete eine Analyse der Korrelationen zwischen den verschiedenen Lebensqualitätsskalen des QLQ-C30. Es wurde erwartet, dass konzeptionell zusammenhängende Skalen (z.B. Körperliche Funktion und Fatigue) stärker miteinander korrelieren (Pearson's $r > 0,7$) als Skalen, die weniger miteinander gemeinsam haben (z.B. Übelkeit / Erbrechen und kognitive Funktion, Pearson's $r < 0,5$).

Der zweite Ansatz ist die Methode, die durch die oben genannten Gruppierungsvariablen entstandenen Untergruppen bezüglich der Skalenausprägung der Lebensqualität untereinander zu vergleichen (Kerlinger 1973). Univariate Varianzanalyse (ANOVA) und der U-Test nach Mann und Whitney wurden verwendet, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen zu entdecken.

Der dritte Ansatz untersuchte Veränderungen der Lebensqualitätsparameter bezüglich der Zeit, d.h. während der fünf- bis sechswöchigen Bestrahlung. Obwohl die Bereitschaft, sich zu verändern, manchmal als eine bestimmte psychometrische Eigenschaft betrachtet wird (Guyatt et al. 1987), zeigen andere Argumente, dass eine Veränderung über die Zeit, am Besten als ein zusätzlicher Beweis für die Validität eines Instrumentes angesehen wird (Hays & Hadorn 1992). Univariate Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen und der Wilcoxon-Test wurden benutzt, signifikante Veränderungen über die Zeit aufzufinden.

2.10. Prospektiv randomisierte, multimodale Therapieoptimierungsstudie mit Paclitaxel und Epirubicin bei Patientinnen mit primär anatomisch und/oder onkologisch für partielle (BET) oder totale Mastektomie (MRM) nicht oder nur eingeschränkt operablem Mammakarzinom

Der größte Teil der Patientinnen, die an dieser Untersuchung teilgenommen haben, entstammen aus einer prospektiv randomisierten Phase III-Studie des interdisziplinären Brustzentrums Düsseldorf-Gerresheim. Aus diesem Grund soll das Studienkonzept an dieser Stelle näher erläutert werden.

Einschlusskriterien dieser Studie waren das Vorliegen eines histologisch gesicherten, primär onkologisch oder anatomisch nicht oder erheblich eingeschränkt operablem Mammakarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie und ohne Evidenz von Fernmetastasen.

Die Kriterien für das Vorliegen eines solchen Mammakarzinoms wurden wie folgt gefasst:

Onkologische Kriterien:

Histologisch gesicherte axilläre LK-Beteiligung (> N1)

Patienten mit intermediärem/hohen Risiko nach St. Gallen 1998

Anatomische Kriterien:

Tumorgröße > 3 cm (>T2)

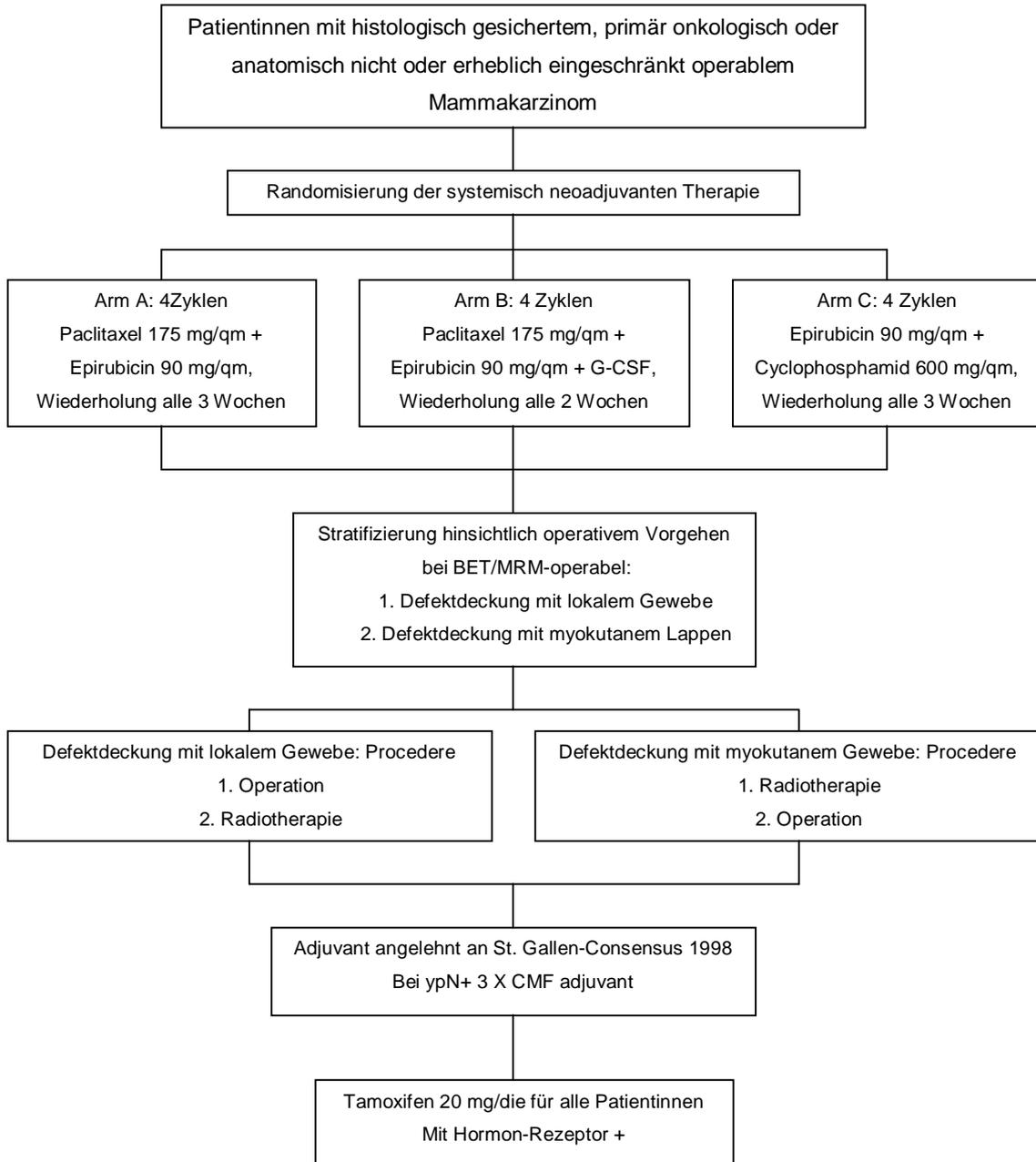
Multizentrische oder quadrantenüberschreitende Tumorverteilung

Große Tumor-/Brust-Relation

Ungünstige Tumorlokalisation in der Brust, d.h. retromamillär oder thoraxwandnah

Ein solches Karzinom muss primär als onkologisch oder anatomisch nicht oder eingeschränkt operables Mammakarzinom angesehen werden, wenn mindestens ein onkologische **oder** anatomisches Kriterium erfüllt ist.

2.10.1. Flussdiagramm neoadjuvante, multimodale Therapie des Mammakarzinoms in der Gerresheimer Studie:



Vermerk: „Für die Studie liegt ein Votum der Ärztekammer Nordrhein vor“

2.10.2. Ziele der Gerresheimer Studie

Primär:

- Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit einer konventionell dosierten und einer dosisintensivierten Taxan/Anthracyclin-haltigen Chemotherapie
- Einfluss einer Taxan/Anthracyclin-haltigen neoadjuvanten Chemotherapie oder einer dosisintensivierten Taxan/Anthracyclin-haltigen neoadjuvanten Chemotherapie oder einer Epirubicin/Cyclophosphamid-haltigen neoadjuvanten Chemotherapie auf die klinische Remissionsrate sowie die histologische Remissionsrate
- Vergleich der Rate brusterhaltender Therapien in allen drei Therapiearmen
- Korrelation der klinisch-apparativen und histologischen Remissionsraten des Primärtumors mit dem rezidivfreien und Gesamtüberleben in den drei Studienarmen
- Lebensqualität während der Beobachtungszeit

Sekundär:

- Erfassung des 5-Jahres-lokalrezidivfreien Überlebens in allen drei Studienarmen
- Erfassung des 5-Jahres-fernmastasenfreien Überlebens in allen drei Studienarmen
- Erfassung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens in allen drei Studienarmen
- Korrelation der Sequenz Radiatio-Operation versus Operation-Radiatio mit der Rate des 5-Jahres-lokalrezidivfreien Überlebens und der Rate des fernmetastasenfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens

3. Ergebnisse

3.1. Patientenrekrutierung und Compliance

75 Patientinnen wurden in einem Zeitraum von Juni 2000 bis Oktober 2001 gebeten, an der Untersuchung teilzunehmen. Eine Patientin (1,3 %) lehnte ab, da sie die Befragung als zu belastend und konfrontierend wahrnahm. Die restlichen 74 Patientinnen vervollständigten sowohl den QLQ-C30 als auch den QLQ-BR23 während der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften und möglichen sechsten Woche der Strahlentherapie. Bei der Rückgabe der Fragebögen fielen in manchen Fällen unvollständige Teile auf, weil zum Beispiel eine Frage übersehen wurde. Die betroffenen Patientinnen wurden darauf aufmerksam gemacht und um Ergänzung gebeten, so dass letztendlich alle Fragebögen vollständig zurückgegeben wurden. Die Dokumentation der akuten Nebenwirkungen mittels des CTC-Kriteriums für die Haut/Unterhaut der bestrahlten Brust wurde jeweils nach Aushändigung des Lebensqualitätsfragebogens in der ersten bis zur möglichen sechsten Woche der Radiotherapie vorgenommen. Auch dort wurden alle Daten vollständig erhoben.

3.2. Patientencharakteristika und Therapie

Wie in Tabelle 3.1 gezeigt wird, variierte das Alter der Patientinnen zwischen 32 und 78 Jahren, mit einem mittlerem Alter von 50,7 Jahren (StAbw = 11,3 Jahre). Alle 74 Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Mammakarzinom erhielten eine kurative Strahlentherapie mit einer mittleren Zielvolumendosis von 56,6 Gy, wobei die am häufigsten verabreichte Dosis 60 Gy (Gesamtbrust 50 Gy; Boost 10 Gy) war.

69 Patientinnen (93,2%) hatten vor Beginn der Strahlentherapie eine Chemotherapie erhalten. Davon wurden 60 Chemotherapien neoadjuvant (vor der Operation) und 8 adjuvant (nach der Operation) verabreicht. Eine Patientin bekam sowohl eine neo- als auch eine adjuvante Chemotherapie. 5 Patientinnen erhielten keine Chemotherapie, sondern unterzogen sich lediglich einer Operation und einer Bestrahlung.

Alle 55 Patientinnen aus der Studiengruppe erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie nach Studienprotokoll. Einen genauen Überblick über den Zeitpunkt und die Chemotherapieprotokolle aufgeteilt nach Studien- und Kontrollgruppe liefert Tabelle 3.2.

Für die Auswertung wichtige klinische Subkollektive wurden durch den Zeitpunkt der Strahlentherapie gebildet. 23 Patientinnen wurden präoperativ bestrahlt und anschließend brusterhaltend operiert. Von den insgesamt 51 postoperativ bestrahlten Frauen wurden 32 (62,8%) brusterhaltend therapiert (14 davon mit einem M. latissimus dorsi Lappen als Volumenersatz), 18 (35,3%) wurden mastektomiert. Eine Patientin musste sich einer Rezidivoperation unterziehen. Die Radiotherapie begann durchschnittlich 56,6 Tage (StAbw = 39,9 Tage; Reichweite 23-220 Tage) nach der Operation für die postoperative Bestrahlungsgruppe.

Es gab folgende 4 Möglichkeiten eines Therapieablaufs, wobei immer am Ende der jeweiligen Bestrahlungswoche (insgesamt 5 bis 6 Wochen Strahlentherapie) die Lebensqualität erhoben wurde:

1. (n = 38) neoadj **CHT** → **OP** → postop **XRT** 1. Wo ttttt ↙^{QLQ+CTC} ... 6. Wo ttttt ↙^{QLQ+CTC}
2. (n = 23) neoadj **CHT** → präop **XRT** 1. Wo ttttt ↙^{QLQ+CTC} ... 6. Wo ttttt ↙^{QLQ+CTC} → **OP**
3. (n = 8) **OP** → adj **CHT** → postop **XRT** 1. Wo ttttt ↙^{QLQ+CTC} ... 6. Wo ttttt ↙^{QLQ+CTC}
4. (n = 5) **OP** → postop **XRT** 1. Wo ttttt ↙^{QLQ+CTC} ... 6. Wo ttttt ↙^{QLQ+CTC}

Tabelle 3.1: Patientencharakteristika und Therapie

Charakteristik	n	%
Patientenzahl	74	100,0
Lebensalter		
Mittelwert (StAbw)	50,7 (11,3)	
Reichweite	32-78	
Gruppe		
Studiengruppe	55	74,3
Kontrollgruppe	19	25,7
Klinisch		
Tumorseite		
links	44	59,5
rechts	30	40,5
Tumorlokalisation		
Mamille	2	2,7
zentral	8	10,8
oberer innerer Quadrant	6	8,1
unterer innerer Quadrant	2	2,7
oberer äußerer Quadrant	32	43,2
unterer äußerer Quadrant	5	6,8
überlappend	6	8,1
multifokal	8	10,8
multizentrisch	5	6,8
Histologie		
ductales Ca in situ (DCIS)	2	2,7
invasiv lobuläres Ca	18	24,3
invasiv ductales Ca (NOS)	34	45,9
medulläres Ca	5	6,8
mucinöses Ca	2	2,7
tubuläres Ca	4	5,4
tubulo-lobuläres Ca	5	6,8
andere	4	5,4

Charakteristik	n	%
Malignitätsgrad		
G1	8	10,8
G2	51	68,9
G3	15	20,3
Östrogenrezeptor		
negativ	21	28,4
positiv	53	71,6
Progesteronrezeptor		
negativ	29	39,2
positiv	45	60,8
klinisches T-Stadium		
cT1	10	13,5
cT2	49	66,2
cT3	13	17,6
cT4	2	2,7
klinisches N-Stadium		
cN0	36	48,6
cN1	4	5,4
cN2	2	2,7
cNx	9	12,2
cN+	23	31,1
Fernmetastasen		
M0	70	94,6
M1	3	4,1
Mx	1	1,4

Charakteristik	n	%
Therapie		
Chemotherapie		
Zeitpunkt		
neoadjuvant	60	87,0
adjuvant	8	11,6
neo+ad	1	1,4
Schemata		
4xET (alle 3 Wochen)	20	27,0
4xET (alle 2 Wochen)	14	18,9
4xEC (alle 3 Wochen)	28	37,8
andere	7	9,5
keine Chemotherapie	5	6,8
Strahlentherapie		
Zeitpunkt		
präoperativ	23	31,1
postoperativ	51	68,9
Dosis [Gy]		
Mittelwert (StAbw)	56,6 (4,2)	
Reichweite	50-61	
Modalwert	60	

Charakteristik	n	%
Bestrahlungstechnik		
MaTg	10	13,5
MaTg+Boost	28	37,8
MaTg+Boost+Supra	24	32,4
MaTg+Boost+Supra+Interna	3	4,1
MaTg+Supra	6	8,1
MaTg+Supra+Interna	2	2,7
MaTg+Interna	1	1,4
Operation		
Operationstyp		
BET	18	35,3
BET+LAT	14	27,5
MRM	18	35,3
andere	1	2,0
Bestrahlungsbeginn nach Operation [Tage]		
Mittelwert (StAbw)	56,6 (39,9)	
Reichweite	23-220	

Tabelle 3.2: Zeitpunkt und Schemata der systemischen Therapie aufgeteilt nach Studien- und Kontrollgruppe

Zeitpunkt	Schemata	Studiengruppe Kontrollgruppe	
		n (%)	n (%)
neoadjuvant	4xET (alle 3 Wochen)	20 (36,7)	
	4xET (alle 2 Wochen)	14 (25,5)	
	4xEC (alle 3 Wochen)	18 (32,7)	4 (21,1)
	Drop out: 1xET → 3xEC	2 (3,6)	
	Drop out: 3xET → Abbruch	1 (1,8)	
	4xCEF		1 (5,2)
adjuvant	4xEC (alle 3 Wochen)		6 (31,6)
	4xEC → 3xTaxotere		1 (5,2)
	3xCMF → XRT → 3xCMF		1 (5,2)
neo+ad	4xEC → OP → 4xTaxol		1 (5,2)
keine Chemotherapie			5 (26,3)
Gesamt		55 (100)	19(100)

3.3. Gruppierungsvariablen

3.3.1. Zeitpunkt der Chemotherapie

Beide Gruppen (neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie) wiesen hinsichtlich der in Tabelle 3.1 dargestellten Charakteristika keine signifikanten Unterschiede auf. Alleine der Bestrahlungsbeginn nach der Operation war in der Gruppe mit der adjuvanten Chemotherapie höchst signifikant erhöht ($p < 0,001$). Dies lässt sich einfacherweise dadurch erklären, dass vor jeder postoperativen Bestrahlung eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde und sich somit der Zeitraum Operation-Bestrahlung vergrößerte. Zusätzlich stammten die meisten Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie aus der Studiengruppe, wobei diese laut Studienprotokoll eine Radiotherapie innerhalb

von 6-8 Wochen nach der Operation erhalten sollten. Abbildung 3.1 zeigt den mittleren Bestrahlungsbeginn in Tagen in den beiden Gruppen.

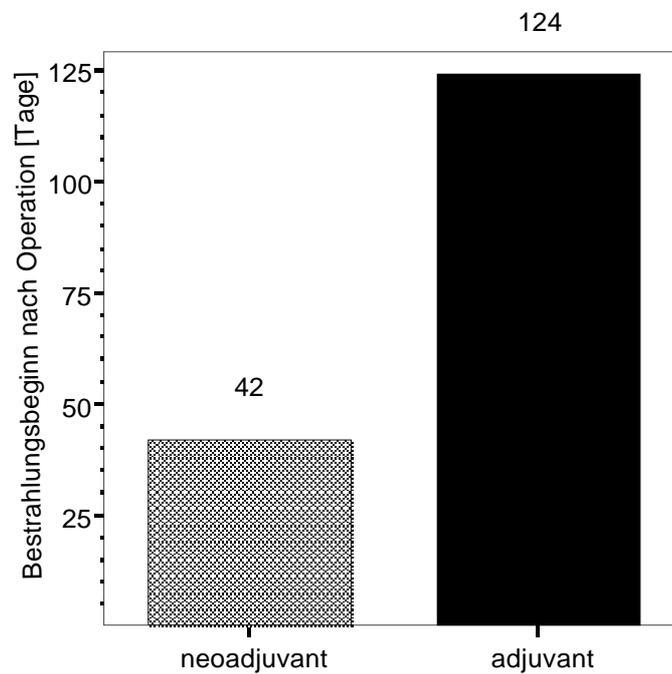


Abbildung 3.1: mittlerer Bestrahlungsbeginn nach Operation aufgeteilt nach neo- und adjuvanter Chemotherapie; $p < 0,001$

3.3.2. Chemotherapieschemata

Die fünf Gruppen unterschieden sich nicht signifikant untereinander in Bezug auf Patientencharakteristika und Therapie. Jedoch war der Beginn der Strahlentherapie nach der Operation in den beiden Gruppen mit den Schemata „4xEC“ und „andere“ hoch signifikant später ($p < 0,01$). Abbildung 3.2 zeigt den mittleren Bestrahlungsbeginn in den einzelnen Gruppen.

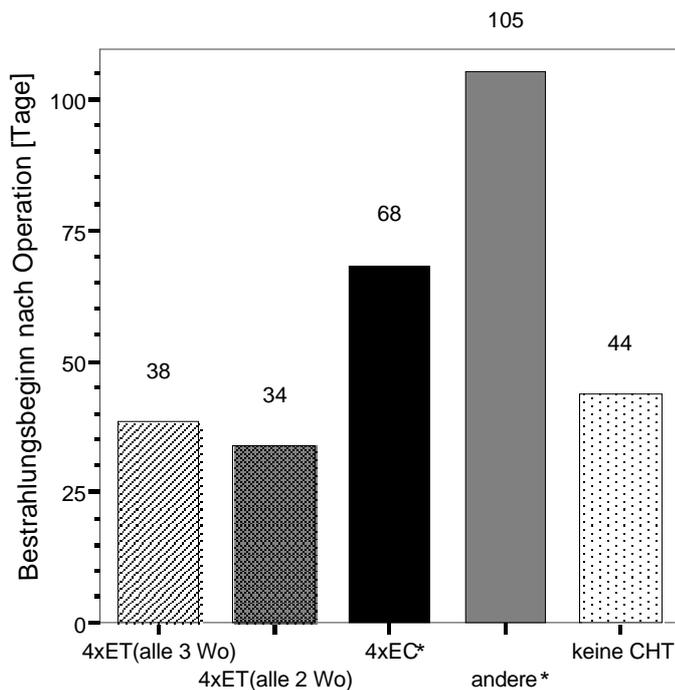


Abbildung 3.2: mittlerer Bestrahlungsbeginn nach der Operation aufgeteilt nach Chemotherapieschema; * $p < 0,01$

3.3.3. Zeitpunkt der Bestrahlung

Das präoperative Bestrahlungskollektiv und das postoperative waren hinsichtlich der meisten klinischen und therapeutischen Charakteristika vergleichbar. Die Patientinnen mit präoperativer Radiotherapie erhielten gegenüber dem postoperativen Bestrahlungskollektiv eine höchst signifikant höhere Zielvolumendosis ($p < 0,001$). Dies wird auch dadurch erklärt, dass der Anteil der Frauen mit zusätzlicher Boostbestrahlung in der präoperativen Bestrahlungsgruppe höchst signifikant erhöht war ($p < 0,001$), wohingegen er in der anderen Gruppe höchst signifikant erniedrigt war. Abbildung 3.3 und 3.4 verdeutlichen diesen Zusammenhang.

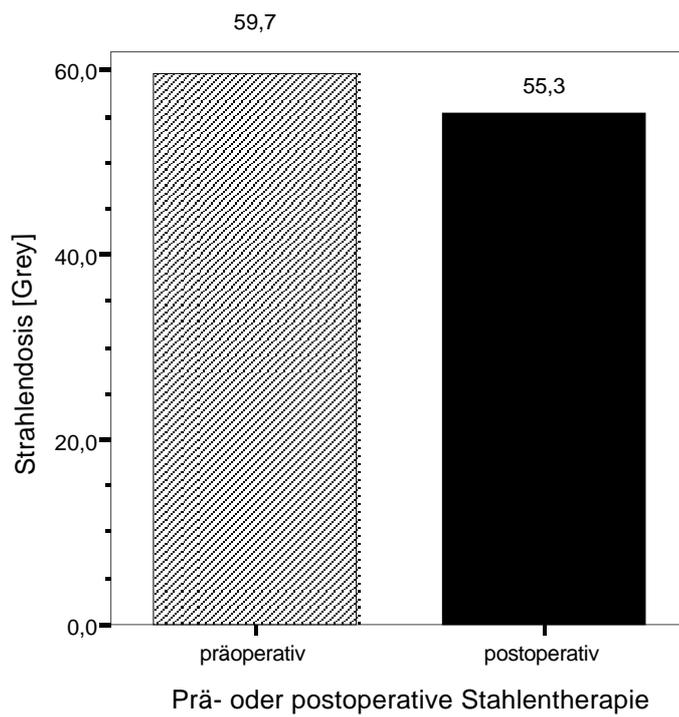


Abbildung 3.3: mittlere Strahlendosis / prä- und postoperative Strahlentherapie;
 $p < 0,001$

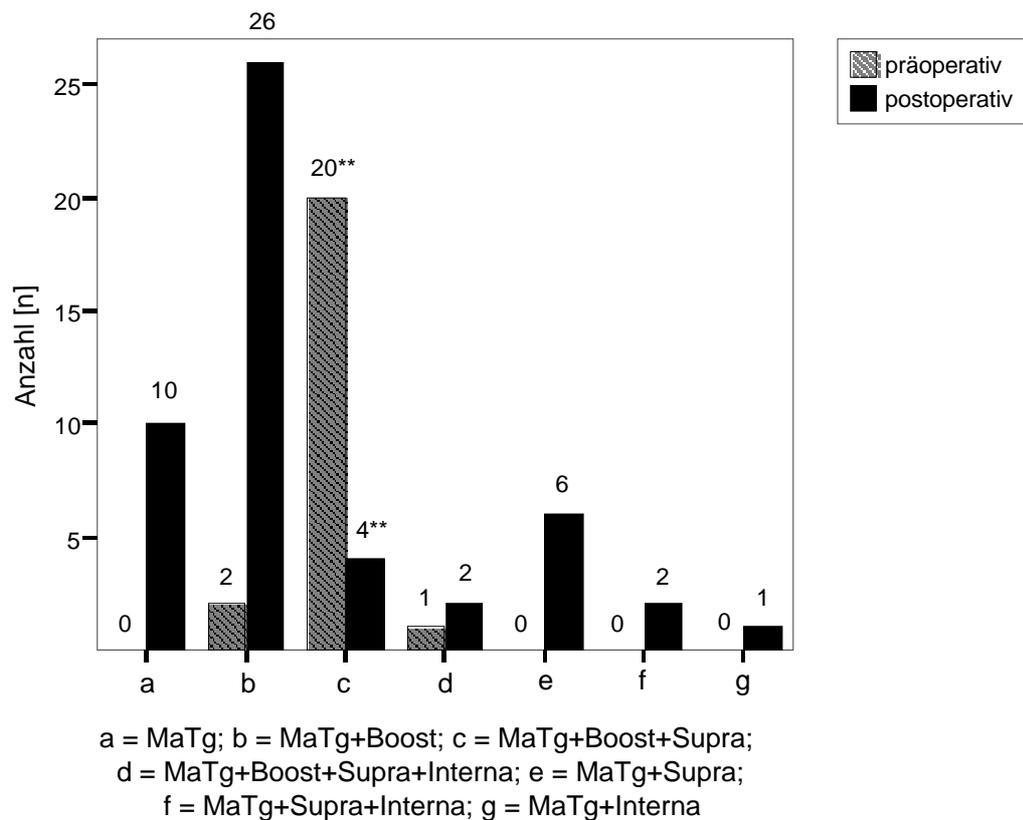


Abbildung 3.4: Anzahl / Bestrahlungstechnik gruppiert nach prä und postoperativer Strahlentherapie; **p < 0,001

3.4. Deskriptive Statistik und Skalen-Reliabilität

Zur leichteren Interpretation wurden alle Skalen- und Itemwerte des QLQ-C30 und des QLQ-BR23, sowie die Toxizitätswerte der Common Toxicity Criteria (CTC) linear in Werte von 0 bis 100 transformiert. Für die fünf bzw. vier Funktionsskalen des QLQ-C30 bzw. QLQ-BR23 und die Skala der allgemeinen Lebensqualität wurden die Antworten folglich so umkodiert, dass hohe Werte ein hohes Funktionsniveau und somit eine bessere Lebensqualität repräsentierten. Bei den neun bzw. vier Symptomskalen und -items und den CTC-Werten entsprachen die höheren Werte einem höheren Grad an

Symptomausprägung, und demzufolge einer schlechteren Lebensqualität. Die CTC-Werte können allerdings aufgrund der anderen Berechnungsgrundlage nicht direkt mit denen der QLQ-Daten verglichen werden. Die Zahlen haben lediglich qualitativ die gleiche Ausrichtung, das heißt, ein Absinken des Wertes entspricht immer einer Verschlechterung für den Patienten.

Tabelle 3.3 und 3.4 zeigen die Mittelwerte und die Standardabweichungen sowohl jeder einzelnen Lebensqualitätsskala als auch der Akuttoxizitäten aufgeteilt nach den sechs möglichen Erhebungszeitpunkten erste bis sechste Woche während der Strahlentherapie. Der gesamte Bereich möglicher Werte (1 – 4) wurde für fast alle Skalen und Items des QLQ-C30 und des QLQ-BR23 zu den sechs Erhebungszeitpunkten beobachtet (Daten werden nicht in der Tabelle gezeigt). Der Punktebereich der CTC-Werte beschränkte sich vorzugsweise auf den unteren und unteren mittleren Gradbereich (Grad 3 und 4 wurden nicht beobachtet), der Modalwert für die erste bis dritte Woche war Grad 0 (= keine Symptome), für die vierte bis sechste Woche Grad 1 (= gering / leicht).

Alle Funktionsskalen, Symptomskalen, Symptomitems und CTC-Werte wichen von einer symmetrischen Verteilung, d.h. einer Normalverteilung, ab. Die Schiefe war zu allen Zeitpunkten signifikant von Null verschieden. Die Funktionsskalen des QLQ-C30 wiesen alle eine negative Schiefe auf, was darauf hindeutete, dass die Spitze der Verteilung bei größeren Werten lag. Mehr Patientinnen bewerteten sich also in Richtung maximalem Funktionieren und tendierten somit zu einer guten Funktion. Bei den Funktionsskalen des QLQ-BR23 beobachtete man sowohl negative als auch positive Schiefen. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die große negative Schiefe des körperlichen Bildes und die große positive Schiefe der sexuellen Funktion (mehr Frauen schätzten ihr körperliches Bild besser, aber ihre sexuelle Funktion schlechter ein). Die Symptomskalen und -items des QLQ-C30 und des QLQ-BR23 und die CTC-Werte besaßen jeweils eine positive Schiefe als Hinweis, dass die meisten Patienten eine geringe Symptomausprägung aufwiesen.

Die Reliabilitätskoeffizienten α der Multi-Item-Skalen bewegten sich zwischen 0,54 und 0,97 (Tabelle 3.3 und 3.4). Bei der Übelkeit und Erbrechen Skala betrug der Cronbach's-Alpha-Koeffizient an drei Zeitpunkten Null, was damit

zusammenhang, dass der q15-Item („Haben Sie erbrochen?“) von allen Patientinnen mit 1 („überhaupt nicht“) bewertet und somit keine Varianz beobachtet wurde. Der q15-Item erweist sich deshalb als nicht zuverlässige Variable für die Strahlentherapie des Mammakarzinoms, da, wie erwartet, Erbrechen hauptsächlich durch Chemotherapie induziert wird. 82 % aller Multi-Item-Skalenwerte des QLQ-C30 und des QLQ-BR23 erreichten das 0,70-Kriterium für innere Konsistenz und Reliabilität.

Tabelle 3.3: Deskriptive Statistik und Skalen-Reliabilität des QLQ-C30

QLQ-C30	1. Woche		2. Woche		3. Woche	
	Mittel (StAbw)	α	Mittel (StAbw)	α	Mittel (StAbw)	α
Funktionsskalen*						
Körperliche Funktion	83,8 (15,2)	0,69	85,0 (14,6)	0,71	85,0 (15,9)	0,74
Rollenfunktion	64,0 (31,6)	0,86	63,7 (30,8)	0,86	66,7 (27,6)	0,79
Kognitive Funktion	81,3 (25,7)	0,89	82,4 (23,2)	0,80	80,6 (25,4)	0,87
Emotionale Funktion	66,6 (25,6)	0,87	67,0 (25,2)	0,87	66,9 (26,1)	0,85
Soziale Funktion	68,7 (28,7)	0,82	72,1 (29,3)	0,90	75,2 (28,6)	0,86
Globale Lebensqualität	65,4 (17,8)	0,93	62,2 (19,9)	0,92	64,8 (18,9)	0,96
Symptomskalen und items†						
Fatigue	35,6 (26,4)	0,84	35,8 (27,0)	0,91	32,6 (26,5)	0,84
Übelkeit und Erbrechen	3,1 (7,2)	0,00	3,4 (9,9)	0,56	2,9 (7,0)	0,05
Schmerz	20,8 (26,4)	0,86	22,1 (27,1)	0,86	21,4 (26,0)	0,83
Dyspnoe	15,1 (20,5)		16,1 (23,8)		17,2 (27,2)	
Schlafstörungen	27,6 (32,3)		32,3 (34,1)		29,2 (34,4)	
Appetitlosigkeit	11,5 (25,4)		10,9 (24,5)		9,4 (21,8)	
Obstipation	6,3 (17,7)		5,2 (17,0)		3,6 (14,7)	
Diarrhoe	7,8 (18,5)		6,3 (15,6)		5,7 (17,4)	
Finanzielle Schwierigkeiten	20,8 (32,3)		18,2 (30,8)		16,7 (29,7)	

QLQ-C30	4. Woche		5. Woche		6. Woche	
	Mittel (StAbw)	α	Mittel (StAbw)	α	Mittel (StAbw)	α
Funktionsskalen*						
Körperliche Funktion	84,8 (15,6)	0,73	84,7 (15,1)	0,70	85,2 (15,5)	0,72
Rollenfunktion	65,8 (27,0)	0,74	66,0 (27,8)	0,77	65,0 (27,7)	0,69
Kognitive Funktion	82,7 (22,0)	0,85	83,1 (22,7)	0,86	85,9 (20,6)	0,94
Emotionale Funktion	65,5 (24,5)	0,83	66,0 (24,5)	0,85	69,0 (25,2)	0,85
Soziale Funktion	73,9 (27,3)	0,87	71,8 (27,9)	0,84	74,2 (26,7)	0,85
Globale Lebensqualität	61,8 (20,1)	0,96	61,3 (21,6)	0,97	61,4 (21,4)	0,95
Symptomskalen und -items†						
Fatigue	35,2 (26,4)	0,90	37,3 (27,7)	0,90	33,8 (27,0)	0,90
Übelkeit und Erbrechen	3,6 (8,1)	0,00	3,4 (11,9)	0,62	4,5 (14,5)	0,78
Schmerz	22,9 (27,1)	0,86	25,0 (26,7)	0,84	27,3 (25,7)	0,82
Dyspnoe	15,6 (24,5)		17,7 (25,2)		15,2 (24,3)	
Schlafstörungen	32,8 (32,3)		34,9 (33,8)		35,6 (31,7)	
Appetitlosigkeit	10,4 (23,7)		10,4 (26,5)		12,1 (27,9)	
Obstipation	7,8 (19,5)		7,3 (20,1)		5,3 (17,5)	
Diarrhoe	4,2 (16,3)		7,3 (21,0)		6,8 (21,1)	
Finanzielle Schwierigkeiten	20,3 (33,4)		20,3 (33,9)		18,9 (31,7)	

α -Werte $\geq 0,70$ deuten auf eine Skalenzuverlässigkeit

* Werte liegen zwischen 0 und 100, wobei ein höherer Wert ein höheres Funktionsniveau repräsentiert.

† Werte liegen zwischen 0 und 100, wobei ein höherer Wert ein höheren Grad an Symptomausprägung entspricht.

Tabelle 3.4: Deskriptive Statistik und Skalen-Reliabilität des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten

QLQ-BR23	1. Woche		2. Woche		3. Woche	
	Mittel (StAbw)	α	Mittel (StAbw)	α	Mittel (StAbw)	α
Funktionsskalen*						
Körperliches Bild	73,2 (28,0)	0,90	76,6 (28,5)	0,93	78,1 (26,6)	0,92
Sexuelle Funktion	22,8 (24,9)	0,88	22,0 (24,2)	0,90	24,0 (25,4)	0,95
Sexuelles Empfinden	60,6 (26,5)		57,1 (26,1)		63,5 (20,8)	
Zukunftsperspektive	37,5 (31,7)		41,1 (34,5)		42,7 (33,3)	
Symptomskalen und -items†						
Systemische Therapienebenw.	22,8 (17,6)	0,70	21,3 (16,1)	0,68	21,1 (15,3)	0,64
Brustsymptome	23,4 (24,2)	0,82	21,7 (22,3)	0,79	25,1 (21,8)	0,80
Armsymptome	21,5 (23,4)	0,60	20,1 (21,5)	0,54	21,2 (22,6)	0,75
Beunruhigt durch Haarausfall	69,2 (34,6)		84,8 (31,1)		83,3 (23,6)	
Common Toxicity Criteria (CTC)	0,0 (0,0)		3,9 (10,2)		10,5 (13,9)	
	4. Woche		5. Woche		6. Woche	
	Mittel (StAbw)	α	Mittel (StAbw)	α	Mittel (StAbw)	α
Funktionsskalen*						
Körperliches Bild	77,7 (27,7)	0,93	77,3 (27,5)	0,94	79,4 (25,0)	0,93
Sexuelle Funktion	23,5 (25,9)	0,92	21,7 (25,4)	0,89	22,4 (24,6)	0,86
Sexuelles Empfinden	62,1 (29,6)		55,6 (26,5)		61,5 (23,0)	
Zukunftsperspektive	40,1 (33,7)		43,8 (33,0)		43,9 (33,5)	
Symptomskalen und -items†						
Systemische Therapienebenw.	21,2 (16,2)	0,68	20,0 (14,4)	0,66	18,6 (14,7)	0,62
Brustsymptome	28,9 (20,5)	0,72	30,3 (21,9)	0,74	33,1 (23,9)	0,79
Armsymptome	22,2 (24,8)	0,82	21,2 (23,1)	0,78	20,5 (21,0)	0,68
Beunruhigt durch Haarausfall	69,0 (42,3)		62,5 (37,5)		60,0 (43,5)	
Common Toxicity Criteria (CTC)	19,1 (13,9)		27,7 (14,9)		32,0 (11,3)	

α -Werte $\geq 0,70$ deuten auf eine Skalenzuverlässigkeit

* Werte liegen zwischen 0 und 100, wobei ein höherer Wert ein höheres Funktionsniveau repräsentiert.

† Werte liegen zwischen 0 und 100, wobei ein höherer Wert ein höheren Grad an Symptomausprägung entspricht.

3.5. Auswertung des QLQ-C30

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Validitätsanalyse, wie sie unter „Methodik“ beschrieben wurden, präsentiert.

3.5.1. Inter-Skalen-Korrelationen

Tabelle 3.5 zeigt die Korrelationen zwischen den 9 Multi-Item-Skalen des QLQ-C30 für die erste und die fünfte Woche. Alle Inter-Skalen-Korrelationen waren signifikant ($p < 0,05$). Wie erwartet, beobachtete man die stärksten Korrelationen an beiden Zeitpunkten zwischen der körperlichen Funktion, der Rollenfunktion und der Fatigue-Skala (r zwischen 0,71 und 0,78). Eine mittlere Korrelation bestand zwischen der Fatigue, der emotionalen Funktion und der sozialen Funktion (r zwischen 0,65 und 0,75). Die globale Lebensqualität war mit allen anderen Skalen vergleichsweise gut korreliert (r zwischen 0,55 und 0,71), alleine mit der Übelkeit und Erbrechen Skala maß man eine geringe Korrelation ($r < 0,33$). Die Übelkeit und Erbrechen Skala korrelierte auch mit allen anderen Skalen nur gering (r zwischen 0,08 und 0,51). Eine relativ schwache Korrelation ermittelte man zwischen der Emotionalen Funktion einerseits und der körperlichen und Rollenfunktion andererseits (r zwischen 0,54 und 0,63). Im allgemeinen waren die Inter-Skalen-Korrelationen von mäßiger Größe, was darauf hinwies, dass die einzelnen Skalen, obwohl sie untereinander in Beziehung standen, bestimmte Komponenten eines multidimensionalen Lebensqualitätskonstruktes darstellen.

Tabelle 3.5: Korrelationen zwischen den QLQ-C30 Skalen während der ersten und fünften Woche der Bestrahlung*

	(KF)	(RF)	(CF)	(EF)	(SF)	(F)	(S)	(ÜE)	(GL)
Körperliche Funktion (KF)		0,73	0,45	0,58	0,58	-0,77	-0,70	-0,27	0,57
Rollenfunktion (RF)	0,78		0,40	0,63	0,76	-0,75	-0,66	-0,18	0,63
Kognitive Funktion (CF)	0,47	0,57		0,44	0,42	-0,55	-0,44	-0,08	0,43
Emotionale Funktion (EF)	0,54	0,56	0,68		0,70	-0,75	-0,59	-0,22	0,70
Soziale Funktion (SF)	0,65	0,75	0,55	0,65		-0,68	-0,61	-0,24	0,63
Fatigue (F)	-0,78	-0,71	-0,53	-0,68	-0,73		0,65	0,31	-0,65
Schmerz (S)	-0,60	-0,63	-0,45	-0,42	-0,51	0,42		0,32	-0,59
Übelkeit und Erbrechen (ÜE)	-0,42	-0,29	-0,22	-0,19	-0,20	0,25	0,51		-0,33
Globale Lebensqualität (GL)	0,71	0,70	0,55	0,60	0,66	-0,61	-0,63	-0,19	

*erste Woche unter der Diagonalen; fünfte Woche über der Diagonalen. Werte = Korrelationskoeffizienten r nach Pearson. Negative Korrelationen sind ein Artefakt der Punktetransformation. Für die Funktionsskalen (KF, RF, CF, EF, SF und GL) bedeutet ein hoher Wert ein hohes Funktionsniveau. Für die Symptomskalen (F, S und ÜE) drücken hohe Werte einen hohen Grad an Symptomausprägung aus. Alle Korrelationen sind statistisch signifikant.

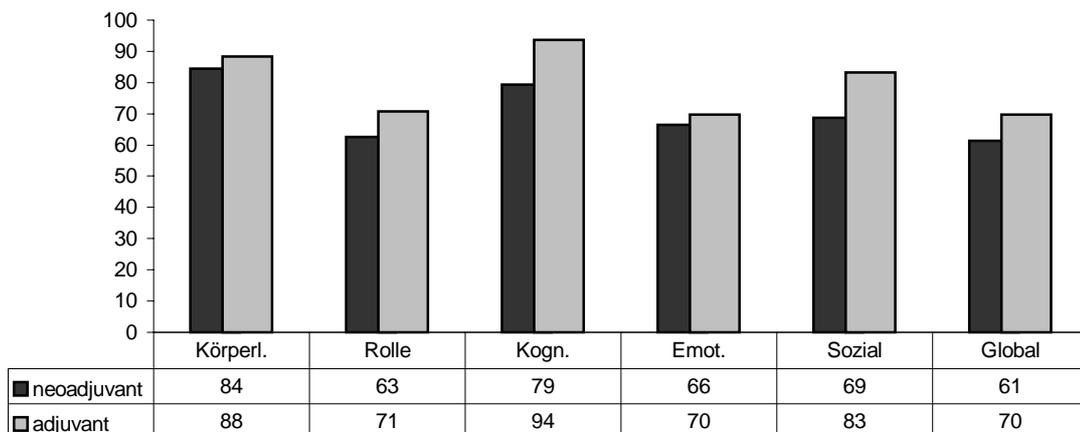
3.5.2. Klinische Validität des QLQ-C30 — Vergleich der Untergruppen

Anhand der Gruppierungsvariablen „Zeitpunkt der Chemotherapie“, „Chemotherapieschemata“ und „Zeitpunkt der Strahlentherapie“ ließ sich das Gesamtkollektiv in Subkollektive aufteilen. Innerhalb dieser Untergruppen verglichen wir die Skalenausprägung der Fragebögen und suchten insbesondere nach statistisch signifikanten Unterschieden. Dabei wendeten wir eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) und den U-Test nach Mann und Whitney an. Die Ergebnisse werden in den folgenden Gliederungspunkten präsentiert.

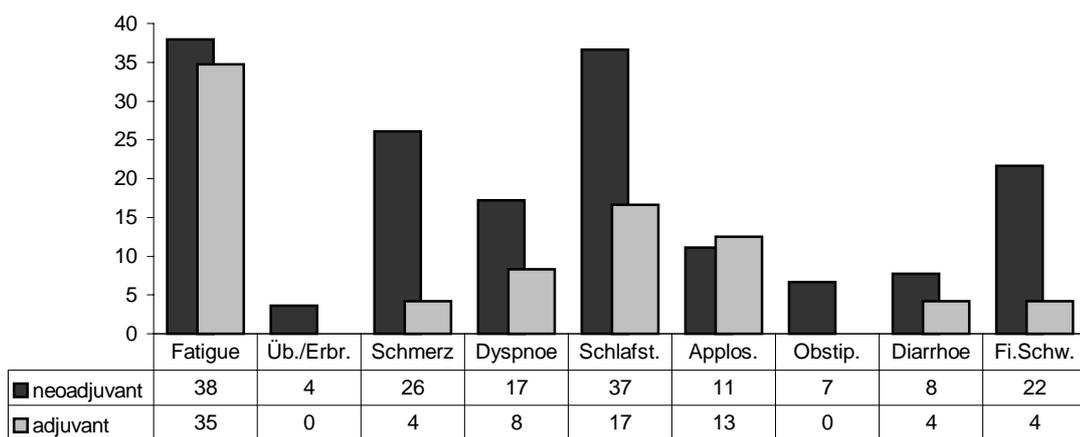
3.5.2.1. ANOVA des QLQ-C30: Zeitpunkt der Chemotherapie

Zu allen sechs Erhebungszeitpunkten (erste bis sechste Woche der Strahlentherapie) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lebensqualitätswerte zwischen den beiden Gruppen neo- und adjuvante Chemotherapie. Obwohl sich statistisch kein Unterschied feststellen ließ, zeichnete sich zwischen beiden Gruppen eine Tendenz ab. In der Gruppe „adjuvante Chemotherapie“ erreichten die meisten Funktionsskalen höhere Werte als in der neoadjuvanten Chemotherapiegruppe, was einer besseren Lebensqualität entsprach. Ebenso waren die Werte der Symptomskalen und – items bei den Frauen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, niedriger, was einem geringeren Grad der Symptomausprägung gleichkam. Die Ergebnisse der Varianzanalyse mit „Zeitpunkt der Chemotherapie“ als Gruppierungsvariable werden beispielhaft für die zweite und fünfte Woche in Abbildung 3.5 zusammengefasst.

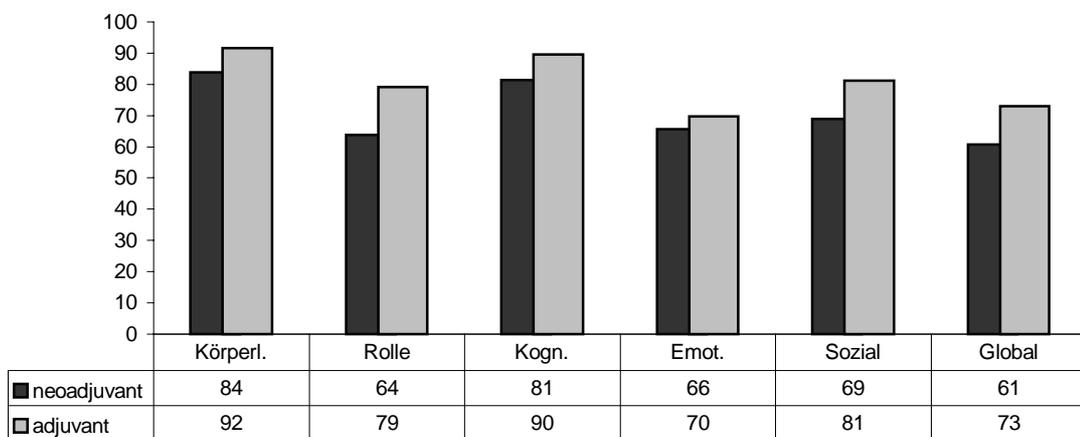
2. Woche: Funktionsskalen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der CHT



2. Woche: Symptome in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der CHT



5. Woche: Funktionsskalen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der CHT



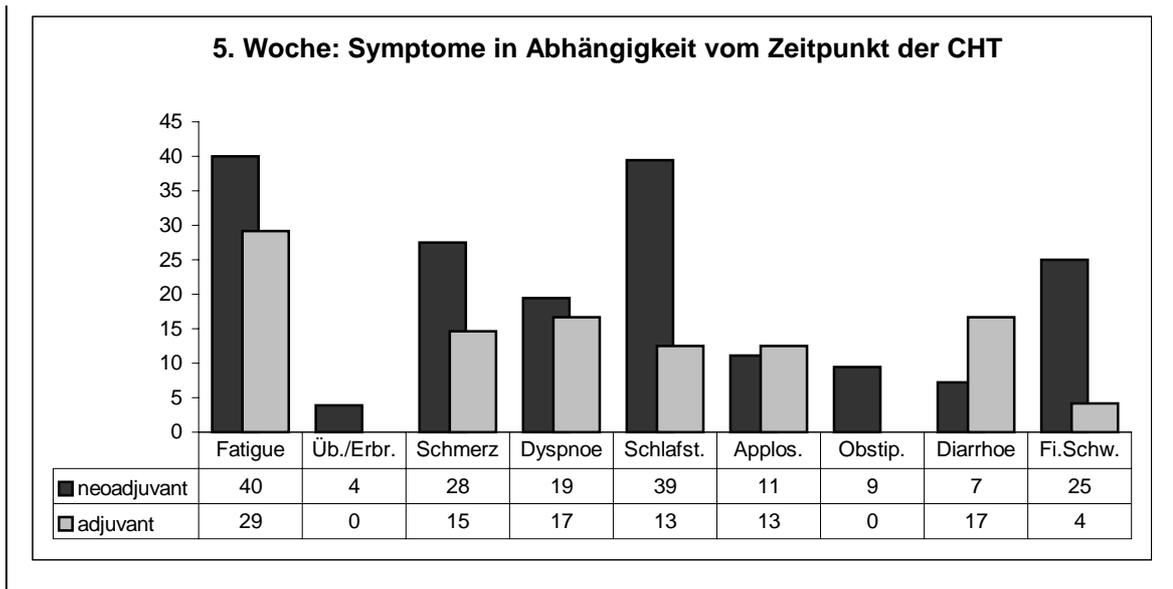


Abbildung 3.5: ANOVA des QLQ-C30 in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Chemotherapie.

3.5.2.2. ANOVA des QLQ-C30: Chemotherapieschemata

Die statistische Analyse zeigt, dass die Aufschlüsselung der Patienten nach den Chemotherapieschemata zu keinem Zeitpunkt eine Signifikanz erreicht. Abbildung 3.6 zeigt repräsentativ die Lebensqualitätswerte der 3.Woche im Vergleich der Untergruppen. Man erkennt, dass die Werte eng beieinander liegen und sich kein Subkollektiv durch Ausreißer hervorhebt.

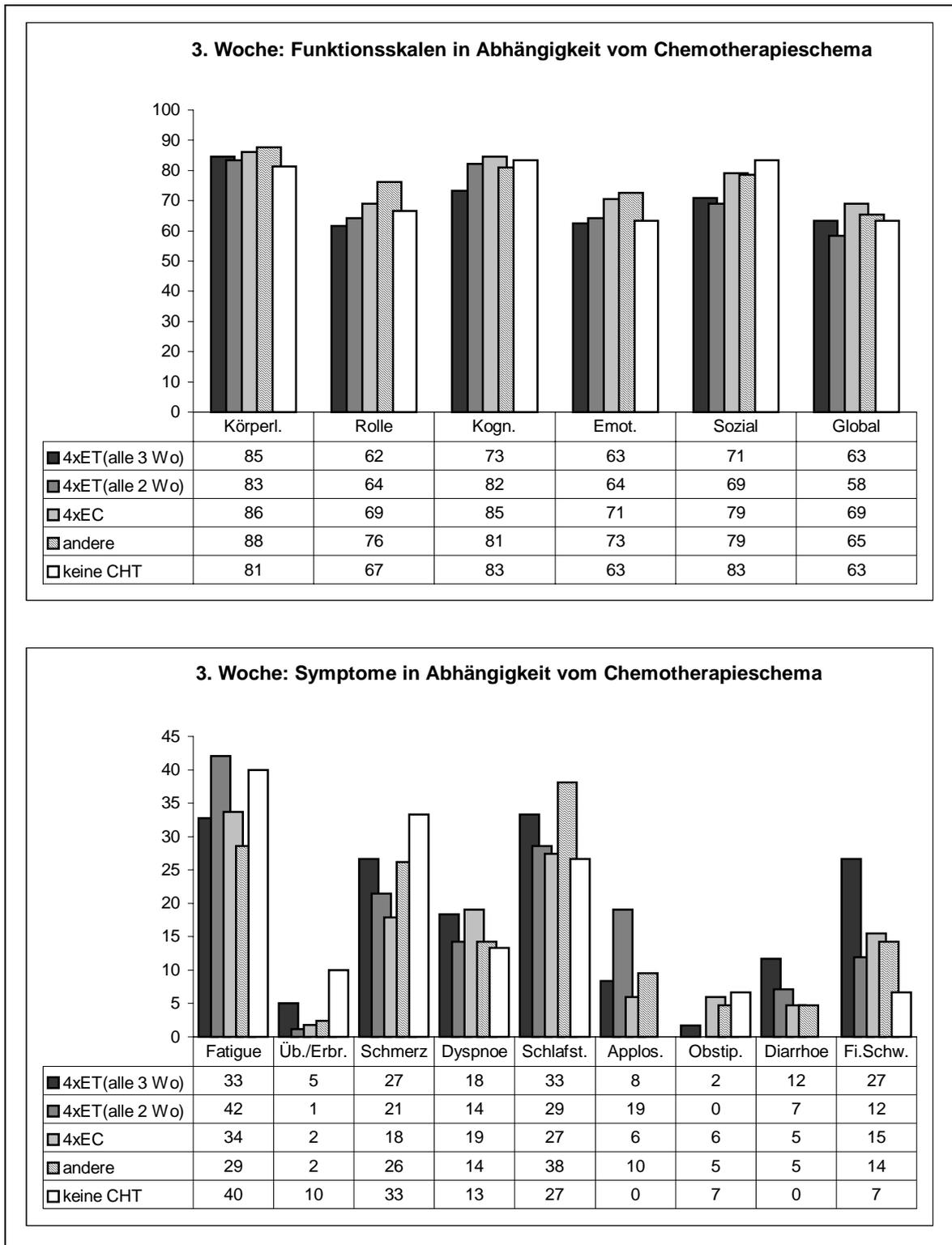


Abbildung 3.6: ANOVA des QLQ-C30 in Abhängigkeit vom Chemotherapieschema.

3.5.2.3. ANOVA des QLQ-C30: Zeitpunkt der Bestrahlung

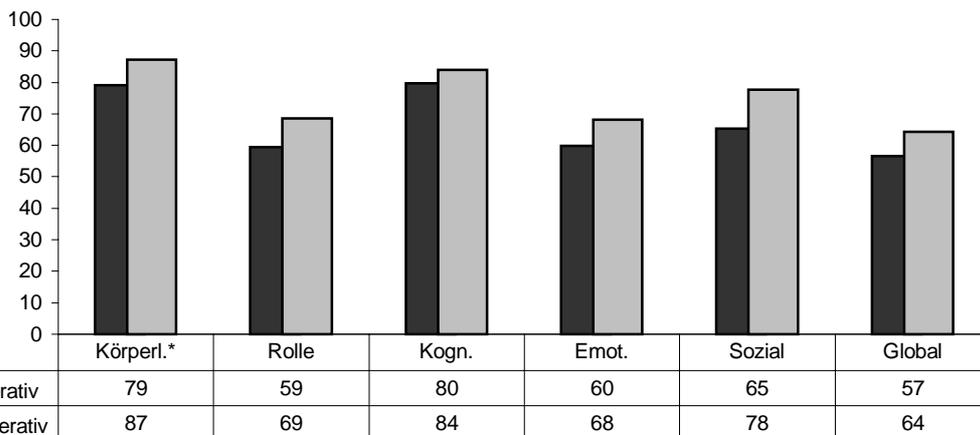
Untersucht man die Lebensqualitätparameter im Hinblick auf den Zeitpunkt der Bestrahlung, so zeigt sich ein anderes Bild. Insgesamt gesehen lässt sich nur zu wenigen Zeitpunkten (vierte und fünfte Woche während der Bestrahlung) und nur für einige Skalenwerte (Körperliche Funktion, Fatigue und Schmerz) statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer prä- oder postoperativen Bestrahlung feststellen.

Patientinnen, die eine postoperative Bestrahlung erhielten, berichteten durchweg über ein höheres Niveau bei der körperlichen, der emotionalen und der sozialen Funktion, sowie bei der globalen Lebensqualität. In der vierten Bestrahlungswoche lag der Unterschied für die körperliche Funktion unter dem Signifikanzniveau von 0,05 ($p = 0,036$).

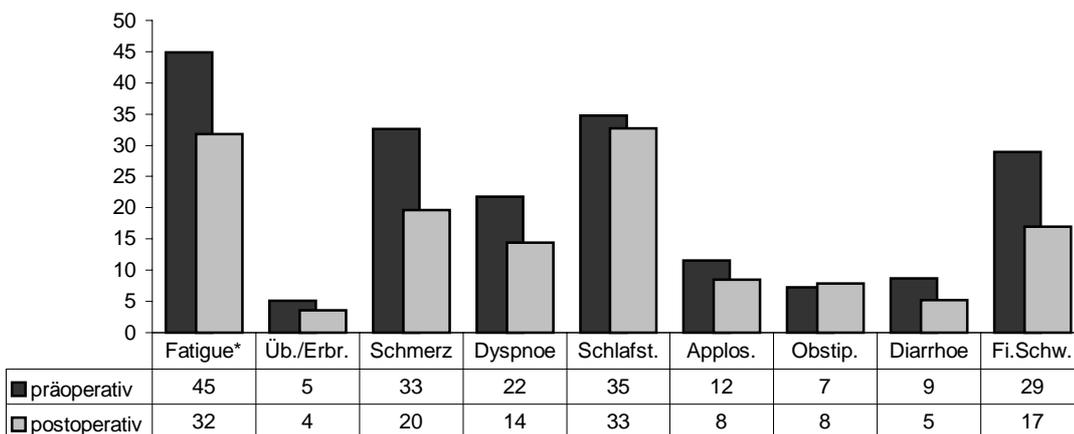
Frauen, die postoperativ bestrahlt wurden, hatten signifikant weniger Fatigue (4. Woche und 5. Woche: $p = 0,041$) und signifikant weniger Schmerzen (5. Woche: $p = 0,046$) als Frauen, die präoperativ bestrahlt wurden. Bei Fatigue, Schmerz, Dyspnoe und finanzielle Schwierigkeiten wurden in der präoperativen Bestrahlungsgruppe zu allen Erhebungszeitpunkten höhere Werte beobachtet als bei postoperativer Bestrahlung.

Abbildung 3.17 illustriert diese Differenzen der beiden Behandlungsgruppen für die vierte und fünfte Bestrahlungswoche.

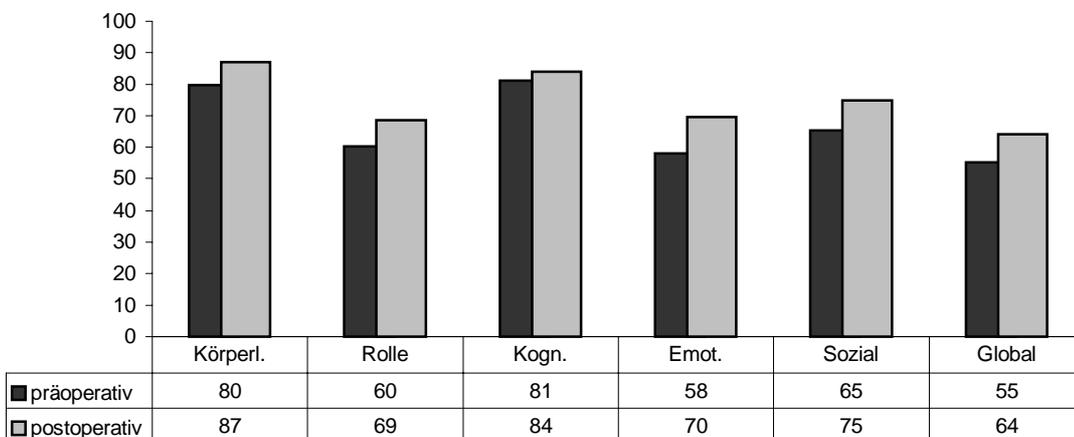
4. Woche: Funktionsskalen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Bestrahlung



4. Woche: Symptome in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Bestrahlung



5. Woche: Funktionsskalen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Bestrahlung



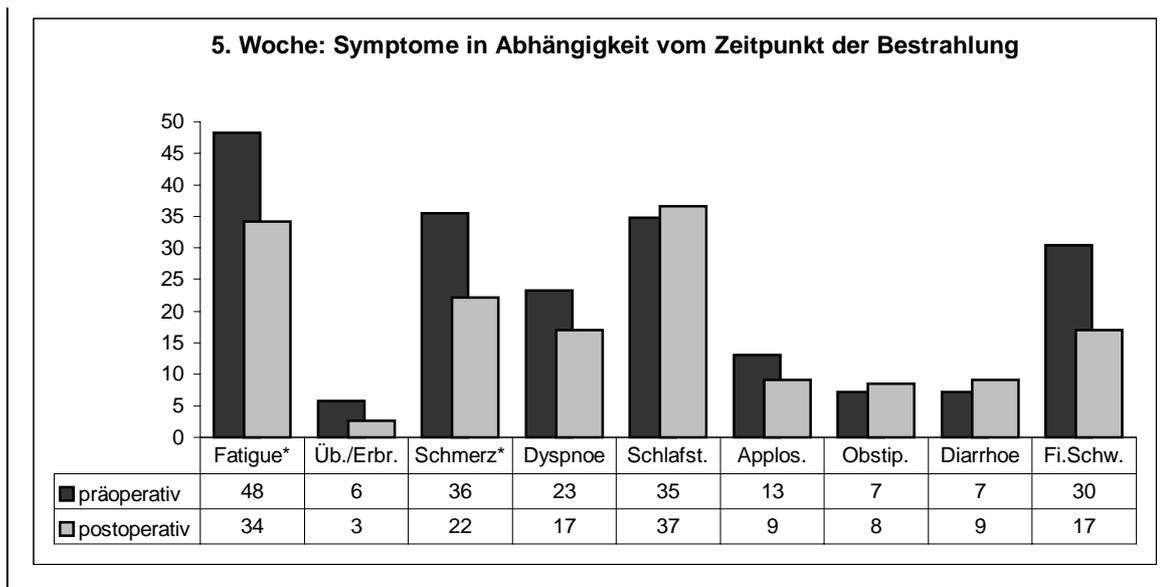


Abbildung 3.7: ANOVA des QLQ-C30 in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Bestrahlung; * $p < 0,05$.

3.5.3. Klinische Validität des QLQ-C30 — Veränderung der Lebensqualität in Abhängigkeit von der Zeit

Wir untersuchten die Lebensqualitätsparameter auf Veränderungen während der Zeit, das heißt während der fünf- bis sechswöchigen Bestrahlung. Dabei betrachteten wir die Gesamtstichprobe und die einzelnen durch die Gruppierungsvariablen gebildeten Untergruppen. Mit Hilfe einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen und dem Wilcoxon-Test wurde die Stichprobe auf signifikante Veränderungen über die Zeit geprüft.

3.5.3.1. ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-C30: Gesamtstichprobe

Statistisch signifikante Veränderungen über die Zeit für die gesamte Stichprobe wurden für vier der fünfzehn QLQ-C30 Skalen beobachtet: soziale Funktion ($p = 0,004$), globale Lebensqualität ($p = 0,011$), Schmerz ($p = 0,005$) und

Schlafstörungen ($p = 0,025$). Die soziale Funktion war in der ersten Woche am Schlechtesten, verbesserte sich während der nächsten zwei Wochen der Strahlentherapie, um sich zum Schluss hin wieder zu verschlechtern. Die globale Lebensqualität verringerte sich, Schmerz und Schlafstörungen erhöhten sich allmählich mit der Zeit. Die Ergebnisse werden in Abbildung 3.8 dargestellt.

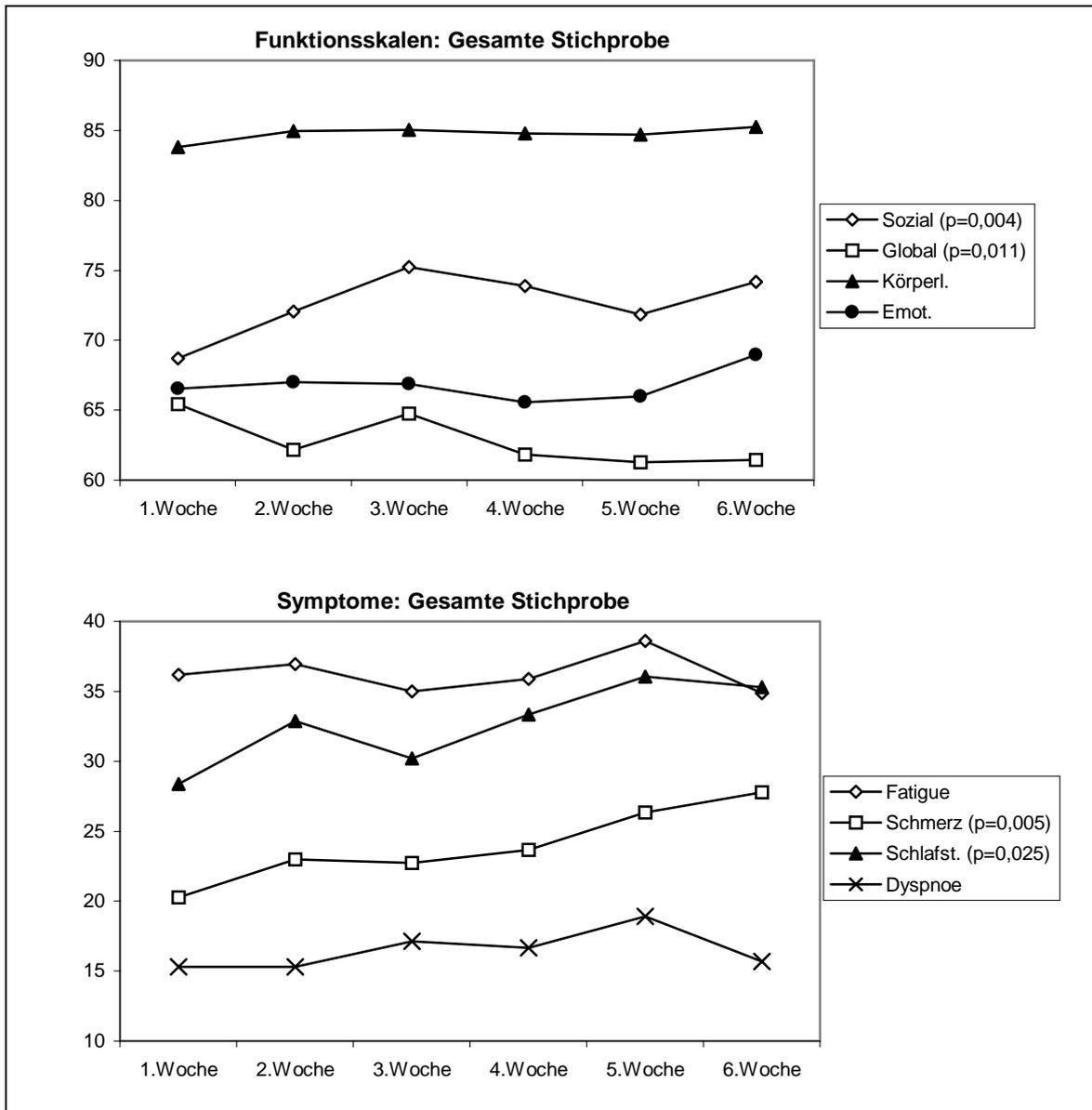


Abbildung 3.8: ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-C30. Verlauf der Mittelwerte der Funktionsskalen und Symptome für die gesamte Stichprobe.

3.5.3.2. ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-C30: Zeitpunkt der Chemotherapie

Eine signifikante, allmähliche Verschlechterung der globalen Lebensqualität im Verlauf der Zeit ($p = 0,012$) wurde für die neoadjuvante Chemotherapiegruppe beobachtet. Dagegen verbesserte sich die soziale Funktion während der Bestrahlung signifikant ($p = 0,033$) in dieser Gruppe. Ein signifikanter, allmählicher Anstieg wurde ebenso für Schmerz ($p = 0,013$) und Schlafstörungen ($p = 0,037$) beobachtet. Für beide Symptome begann die Verschlechterung nach der ersten Bestrahlungswoche mit einer Spitze in der zweiten Woche und einem darauffolgenden Wiederanstieg zu einem zweiten Maximum in der sechsten Woche. Die übrigen Lebensqualitätsparameter veränderten sich nicht signifikant im Verlauf der Zeit in dieser Gruppe.

Bei Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie verbesserte sich hoch signifikant die körperliche ($p = 0,006$) und soziale Funktion ($p = 0,001$), beide Funktionsskalen machten ihren größten Sprung von der ersten zur zweiten Bestrahlungswoche. Die globale Lebensqualität blieb in dieser Gruppe dagegen unverändert. Einen signifikanten Anstieg maß man für Schmerz ($p = 0,046$), besonders während der dritten und sechsten Bestrahlungswoche. Die übrigen Skalenwerte änderten sich nicht signifikant.

Abbildung 3.9 gibt einen Überblick über die sich ergebenden Verläufe für die beiden Therapiegruppen.

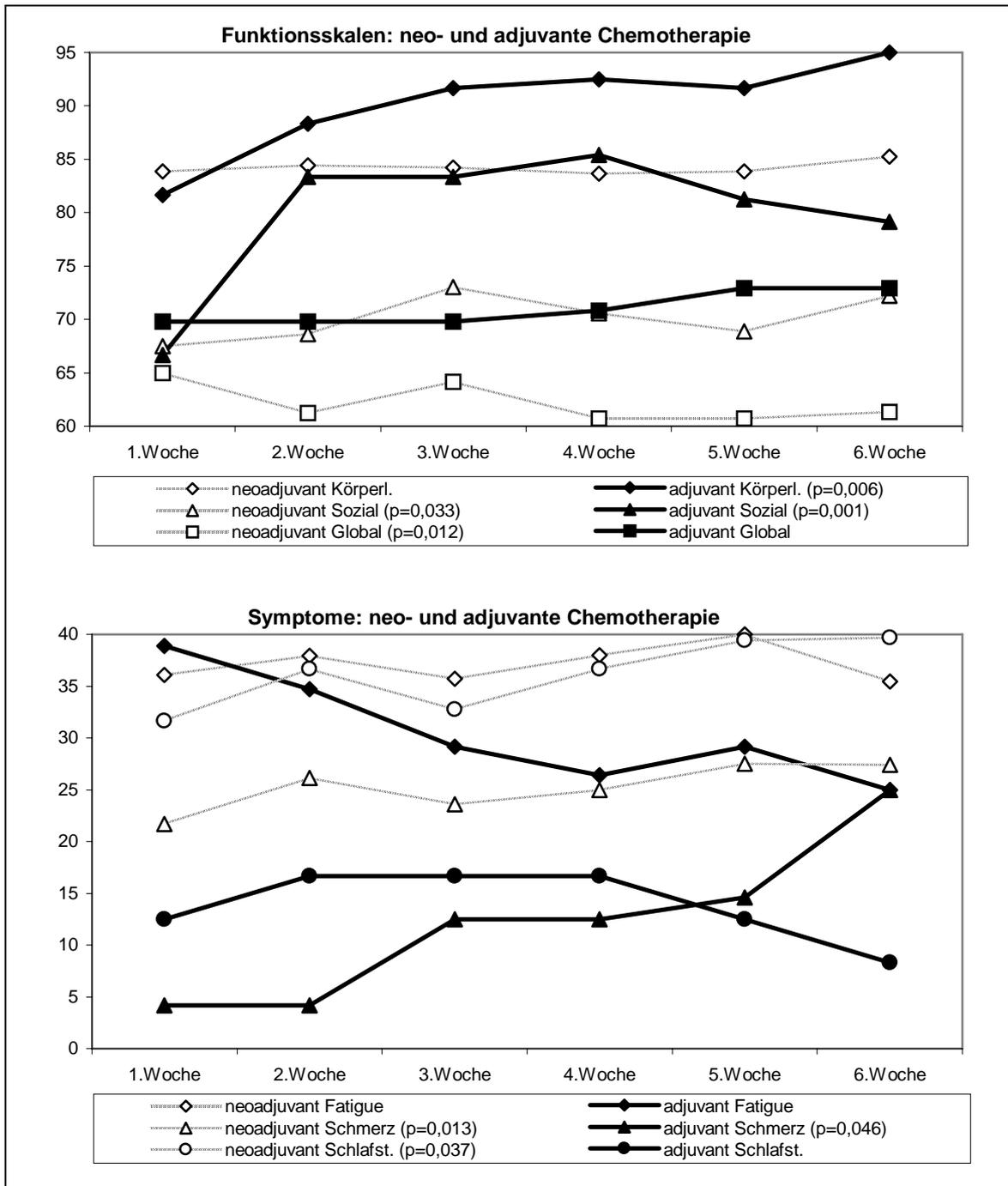


Abbildung 3.9: ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-C30. Verlauf der Mittelwerte der Funktionsskalen und Symptome aufgeteilt nach Zeitpunkt der Chemotherapie (neo- und adjuvante Chemotherapie).

3.5.3.3. ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-C30: Chemotherapieschemata

Mit „Chemotherapieschemata“ als Gruppierungsvariable gelang es nicht irgendwelche statistisch signifikanten Veränderungen der Lebensqualitätsparameter im Verlauf der Zeit zu entdecken.

3.5.3.4. ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-C30: Zeitpunkt der Bestrahlung

Die globale Lebensqualität verschlechterte sich im Verlauf der präoperativen Bestrahlung hoch signifikant ($p = 0,001$). Während der postoperativen Bestrahlung blieb sie dagegen nahezu konstant. Die soziale Funktion verbesserte sich bei den Patientinnen während der präoperativen Strahlentherapie signifikant ($p = 0,048$), insbesondere während der ersten bis dritten Woche und in der sechsten Bestrahlungswoche. Bei den Frauen, die eine postoperative Bestrahlung bekamen, erhöhte sich die soziale Funktion ebenfalls signifikant ($p = 0,039$), und zwar von 71 in der ersten Woche auf 78 in der vierten Woche, um danach wieder leicht abzufallen.

Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Symptomskalen wurden nur im Verlauf der präoperativen Radiotherapie beobachtet. Dort erhöhte sich der Wert für die Schmerzskala signifikant von 20 in der ersten bis auf 36 in der fünften präoperativen Bestrahlungswoche. Die übrigen Symptome änderten sich nicht signifikant.

Abbildung 3.10 stellt die zeitlichen Verläufe der Funktionsskalen und Symptome für die beiden Behandlungsgruppen direkt gegenüber.

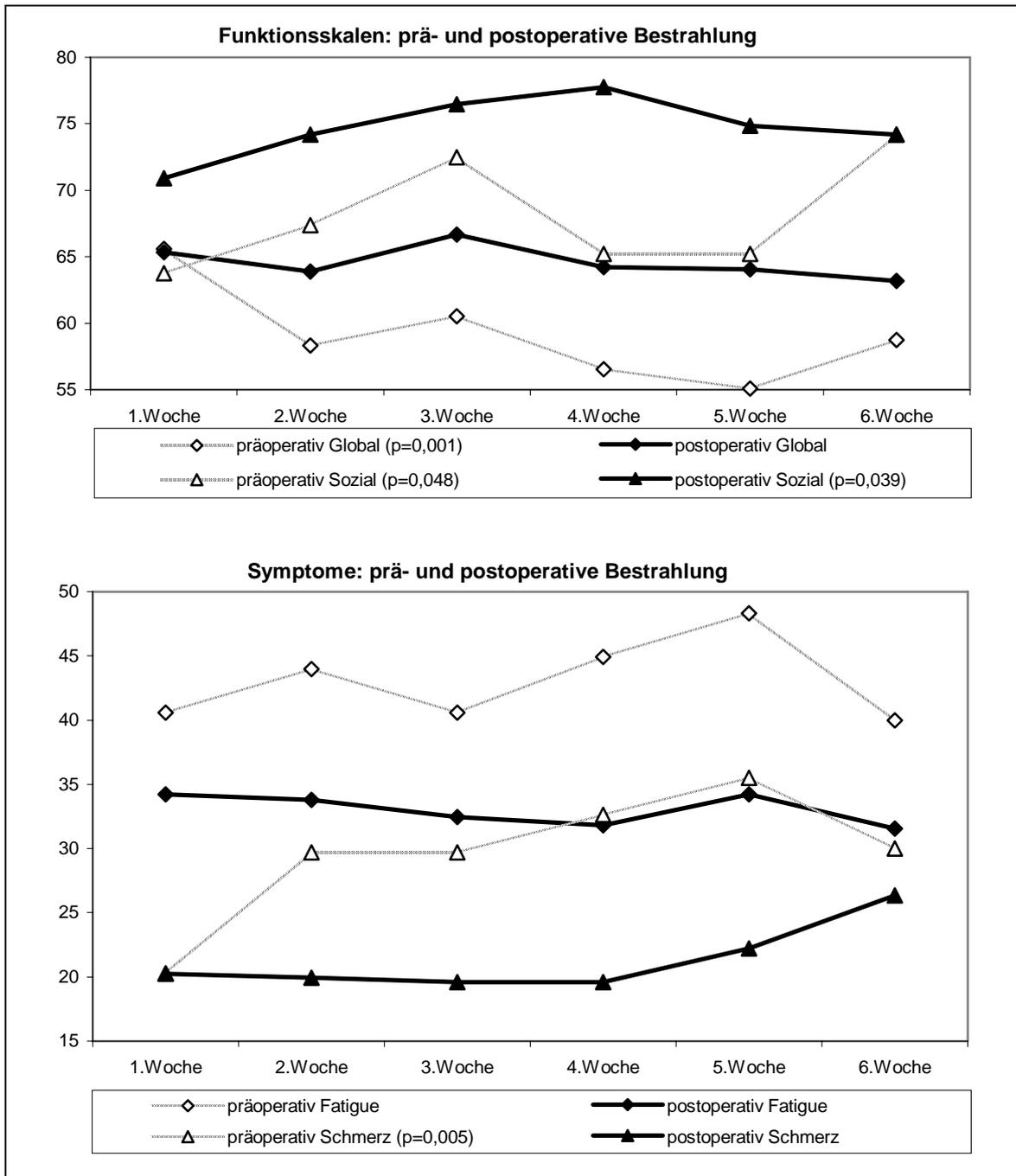


Abbildung 3.10: ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-C30. Verlauf der Mittelwerte der Funktionsskalen und Symptome aufgeteilt nach Zeitpunkt der Bestrahlung (prä- und postoperative Bestrahlung).

3.6. Auswertung des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten

3.6.1. Klinische Validität des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten — Vergleich der Untergruppen

3.6.1.1. ANOVA des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten: Zeitpunkt der Chemotherapie

Wie auch schon bei der Analyse des QLQ-C30 ließen sich während der gesamten Strahlentherapie keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsgruppen neo- und adjuvante Chemotherapie feststellen. Trotz der fehlenden Signifikanz konnte man Tendenzen in den Gruppen erkennen. So war während der gesamten Bestrahlung bei den Frauen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, die sexuelle Funktion, das sexuelle Empfinden und die Zukunftsperspektive auf einem höheren Niveau als bei den Frauen, die sich einer adjuvanten Chemotherapie unterziehen mussten. Jedoch war das körperliche Bild in der adjuvanten Behandlungsgruppe zu allen Zeitpunkten besser als bei neoadjuvanter Chemotherapie. Brust- und Armsymptome wurden vermehrt während der Strahlentherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie angegeben. Die CTC-Werte waren in beiden Gruppen etwa gleich groß. Abbildung 3.11 zeigt repräsentativ für die übrigen Erhebungszeitpunkte die Verteilung der Lebensqualitätswerte in den beiden Gruppen. Auffällig ist die große Differenz bei den Skalenwerten „Sexuelles Empfinden“ und „Beunruhigt durch Haarverlust“. Diese kommt dadurch zustande, dass die Fragen zu diesen Skalenwerten nur von einer sehr geringen Zahl von Patientinnen beantwortet wurden und somit nicht repräsentativ für die Stichprobe sind.

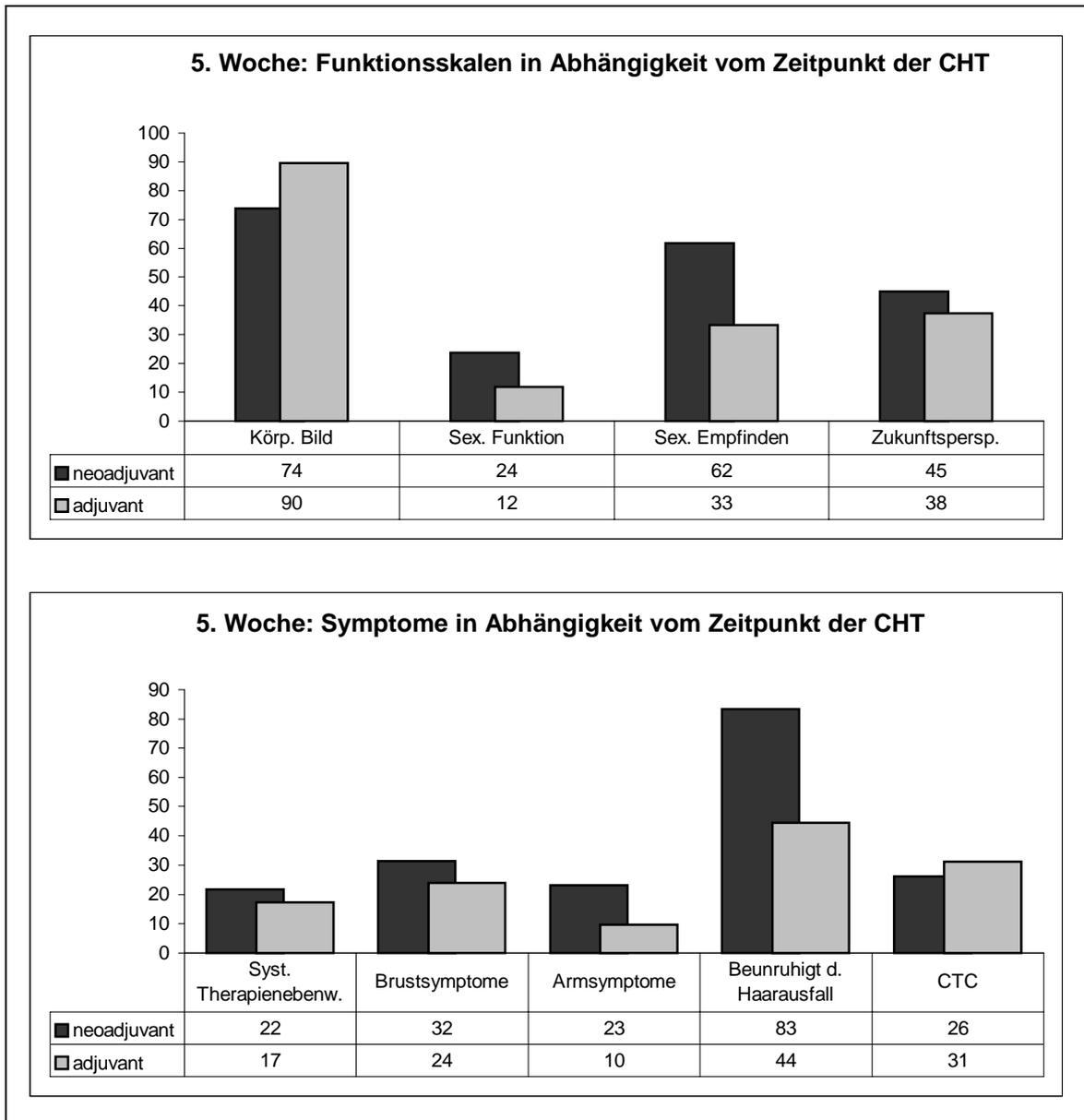
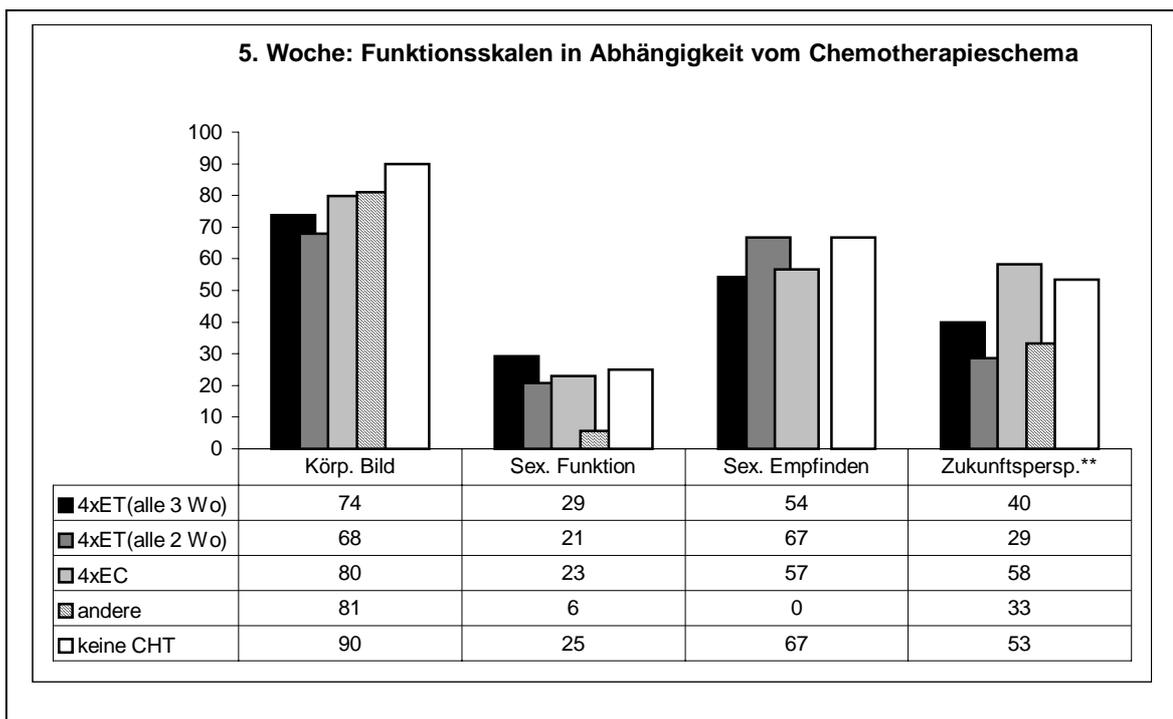


Abbildung 3.11: ANOVA des QLQ-B23 und der CTC in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Chemotherapie.

3.6.1.2. ANOVA des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten: Chemotherapieschemata

Betrachtet man die Daten nach den Chemotherapieschemata, so ist der Wert der Zukunftsperspektive bei dem Schema 4 x ET (alle 2 Wochen) in der dritten bis fünften Bestrahlungswoche signifikant erniedrigt ($p = 0,005$). Dies bedeutet, dass Frauen mit diesem Chemotherapieschema zum Ende der Bestrahlung hin vermehrt Ängste und Sorgen hinsichtlich des zukünftigen Verlaufs angaben. Der CTC-Wert war in der Untergruppe „andere Chemotherapien“ signifikant erniedrigt, was einer geringeren Ausprägung der Akuttoxizität im bestrahlten Hautareal entsprach. Abbildung 3.12 demonstriert die Ergebnisse der Auswertung für die fünfte Woche.



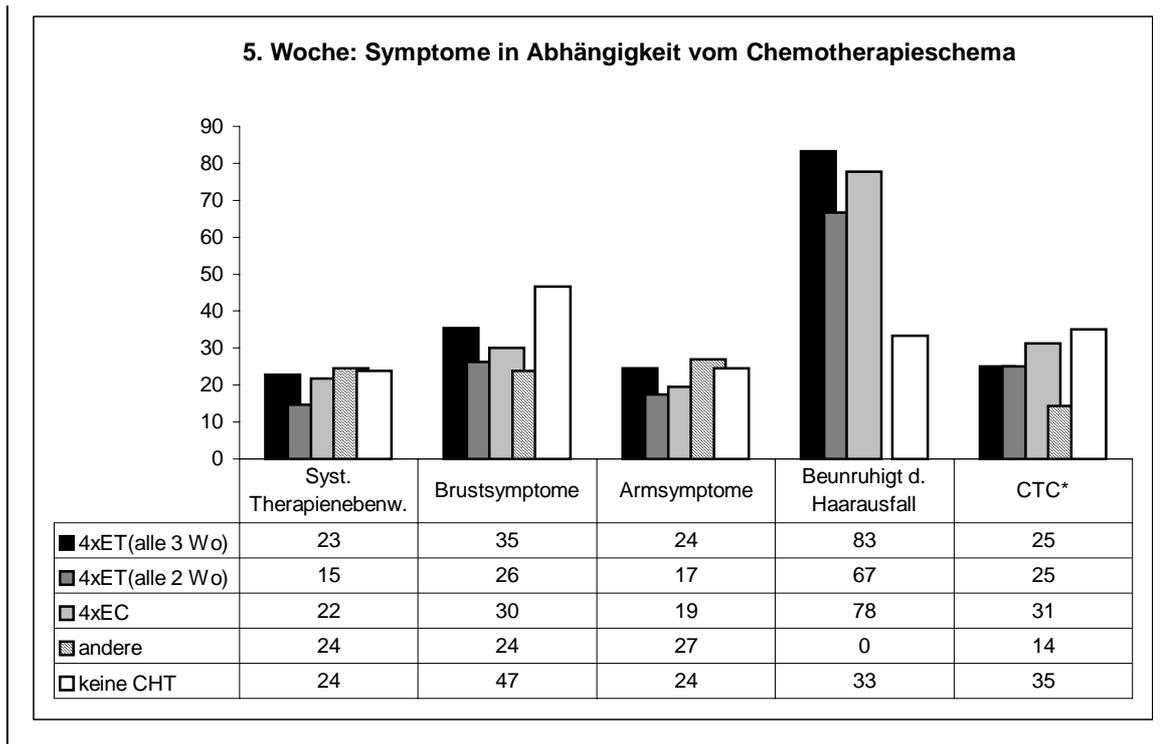


Abbildung 3.12: ANOVA des QLQ-B23 und der CTC in Abhängigkeit vom Chemotherapieschema; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

3.6.1.3. ANOVA des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten: Zeitpunkt der Bestrahlung

Wie man in Abbildung 3.13 für die fünfte Bestrahlungswoche sehen kann, berichteten die Frauen während der präoperativen Bestrahlung über eine signifikant schlechtere Zukunftsperspektive ($p = 0,02$) im Vergleich zur postoperativen Bestrahlung. Eine signifikant schlechtere Zukunftsperspektive der präoperativ bestrahlten Patientinnen ließ sich auch in der vierten ($p = 0,033$) und in der sechsten Woche ($p = 0,007$) feststellen (Daten werden nicht in der Abbildung gezeigt). Dagegen waren die CTC-Werte bei der präoperativen Strahlentherapie in der zweiten ($p = 0,04$), dritten ($p = 0,011$) und fünften Woche ($p = 0,002$) signifikant erniedrigt, das heißt man beobachtete signifikant weniger akute Nebenwirkungen im bestrahlten Hautareal als bei postoperativer Strahlentherapie. Die übrigen Lebensqualitätsparameter erreichten nicht das Signifikanzniveau.

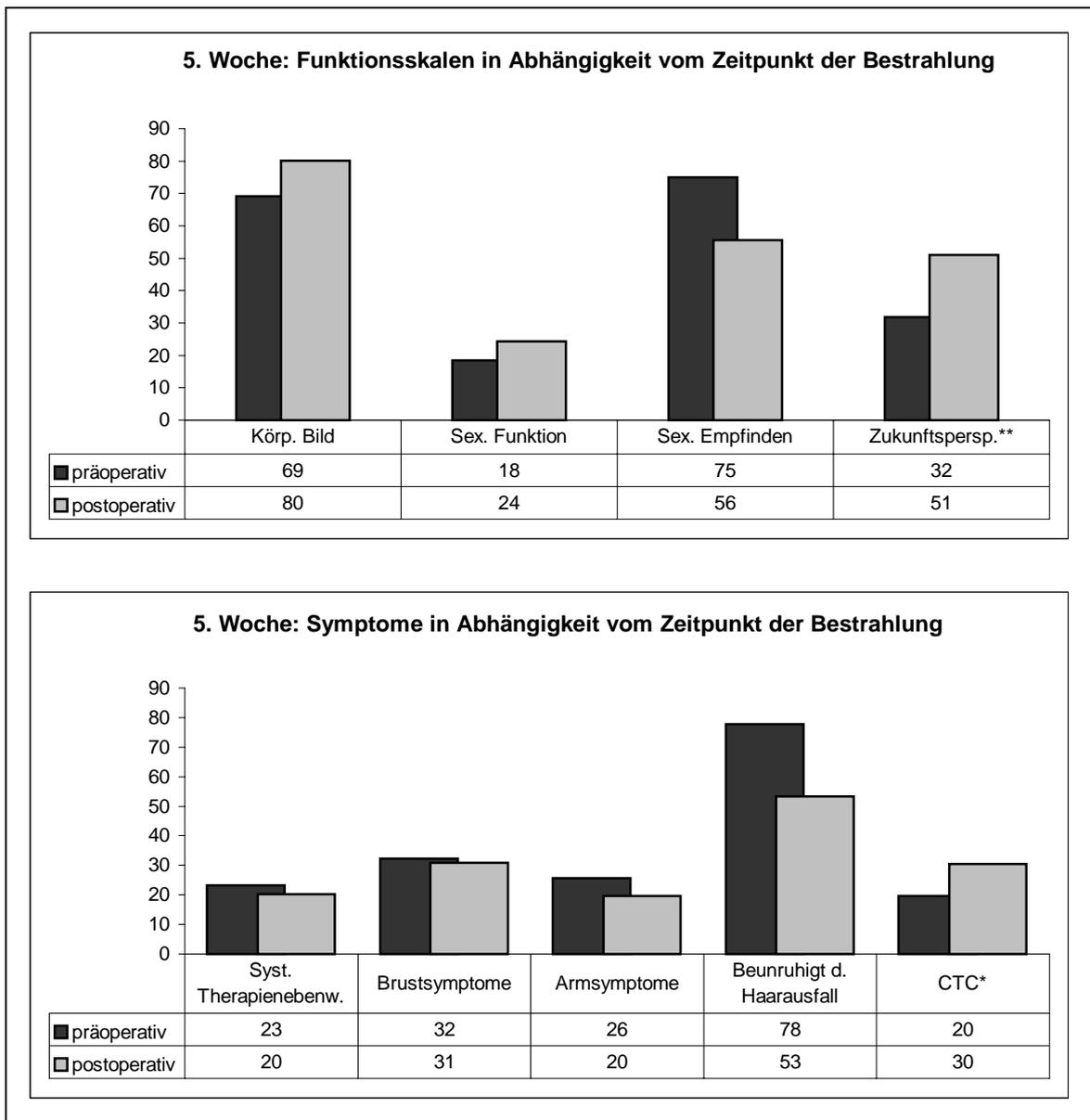
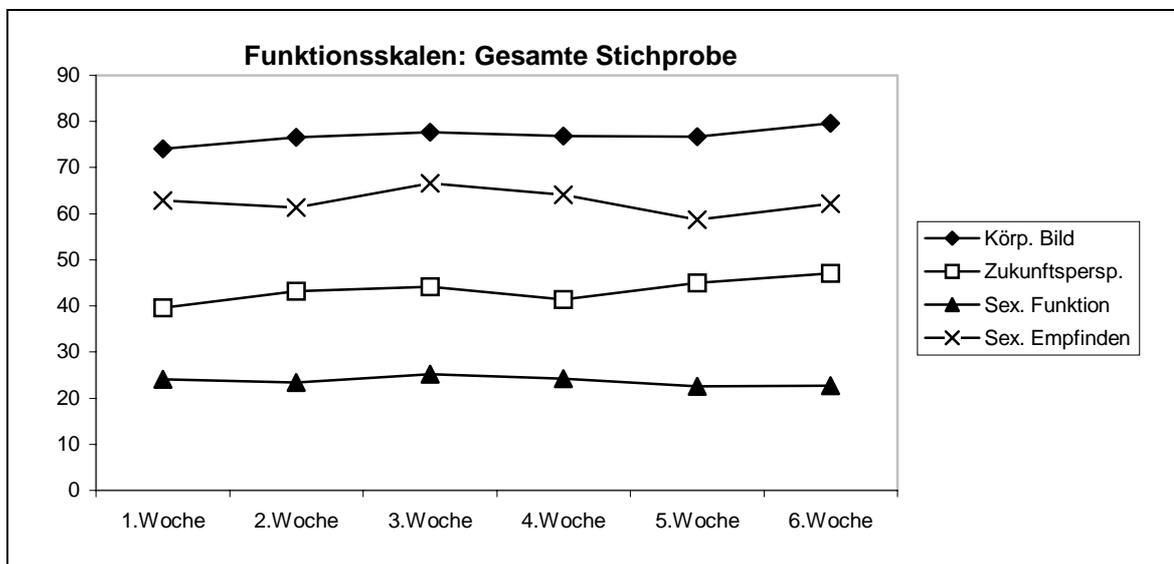


Abbildung 3.13: ANOVA des QLQ-B23 und der CTC in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Bestrahlung; *p < 0,05; **p < 0,01.

3.6.2. Klinische Validität des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten — Veränderung der Lebensqualität in Abhängigkeit von der Zeit

3.6.2.1. ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten: Gesamtstichprobe

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Lebensqualitätsparameter der gesamten Stichprobe ($n = 74$), so sieht man in Abbildung 3.14, dass die Funktionsskalen nahezu konstant bleiben. Bei den Symptomen erkennt man bei den Brustsymptomen ($p = 0,002$) und den CTC-Werten ($p < 0,001$) eine allmähliche Verschlechterung, die Signifikanz erreicht.



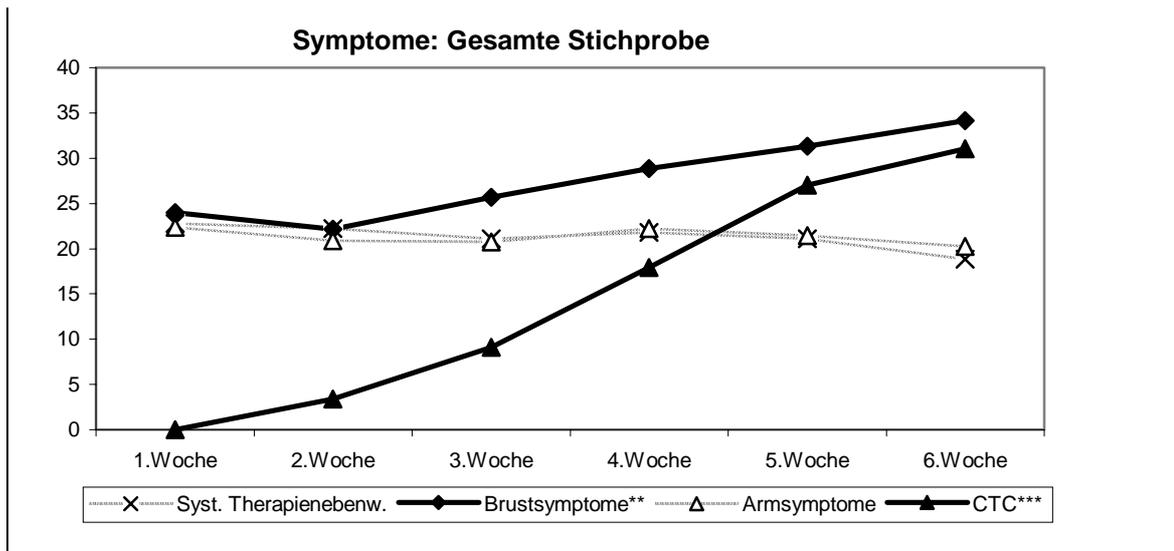


Abbildung 3.14: ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten. Verlauf der Mittelwerte der Funktionsskalen und Symptome für die gesamte Stichprobe; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

3.6.2.2. ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten: Zeitpunkt der Chemotherapie

Die Funktionsskalen zeigen weder bei neo- noch adjuvanter Chemotherapie eine signifikante Veränderung im Verlaufe der Strahlentherapie. Dagegen erkennt man in Abbildung 3.15 bei beiden Therapiegruppen eine signifikante Verschlechterung der Brustsymptome ($p = 0,017$) und der Akuttoxizitäten ($p < 0,001$).

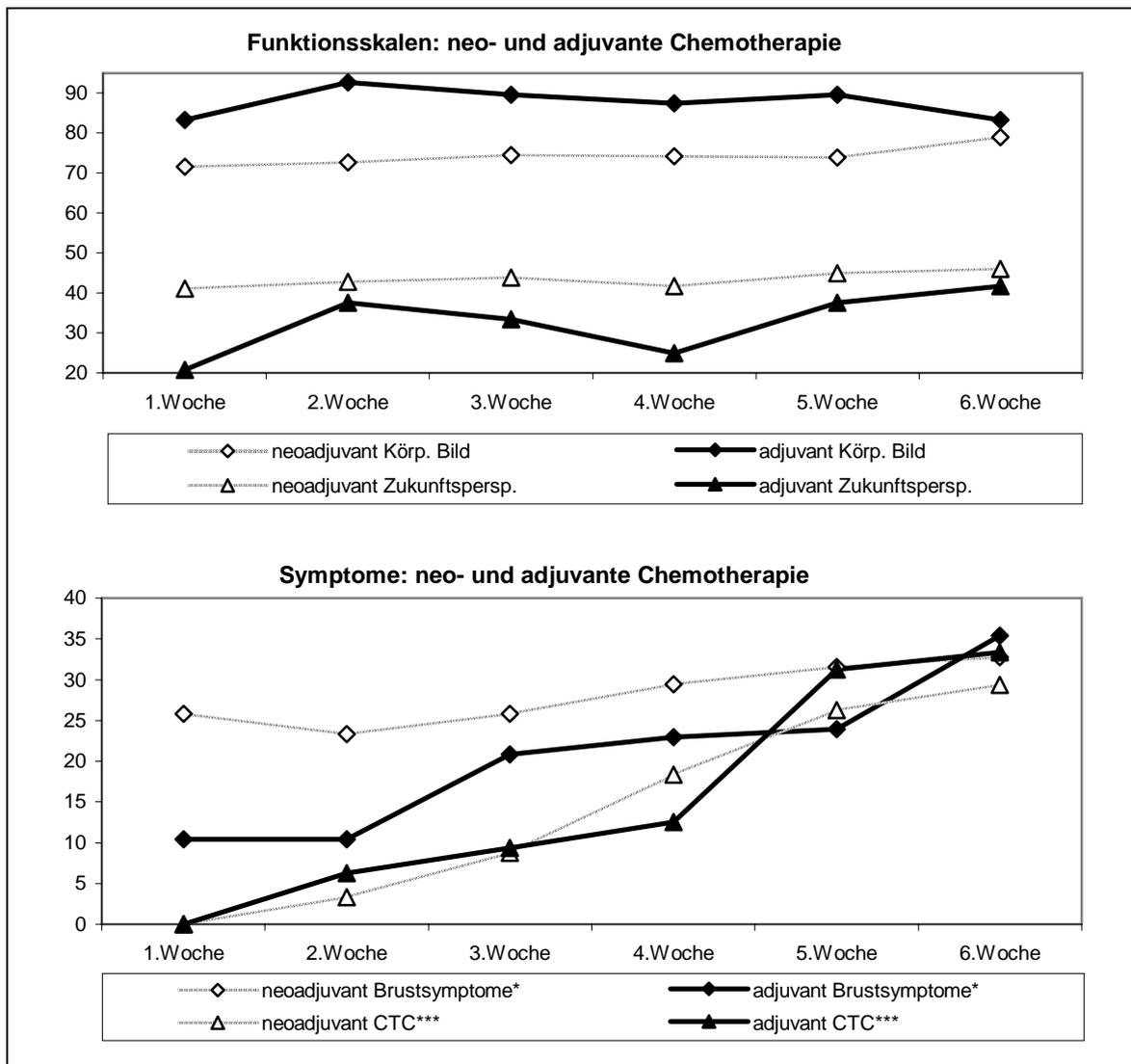


Abbildung 3.15: ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten. Verlauf der Mittelwerte der Funktionsskalen und Symptome aufgeteilt nach Zeitpunkt der Chemotherapie (neo- und adjuvante Chemotherapie); *p < 0,05; ***p < 0,001.

3.6.2.3. ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten: Chemotherapieschemata

Untersucht man die Lebensqualität in Abhängigkeit von Zeit und Chemotherapieschema, so fallen nur die Brustsymptome und die CTC-Werte durch signifikante Veränderungen auf. Frauen, die das Chemotherapieschema 4 x ET (alle 2 Wochen) (p = 0,023) oder 4 x EC (p = 0,032) bekamen,

berichtet über eine signifikante Zunahme der Brustsymptome im Verlaufe der Bestrahlung (Abbildung 3.16). Die CTC-Werte zeigten, wie erwartet, bei allen Chemotherapieschemata eine höchst signifikante Zunahme mit der Zeit ($p < 0,001$). Die Daten werden nicht in der Abbildung dargestellt, da sie ähnliche Verläufe zeigen wie bei der Betrachtung der Gesamtstichprobe.

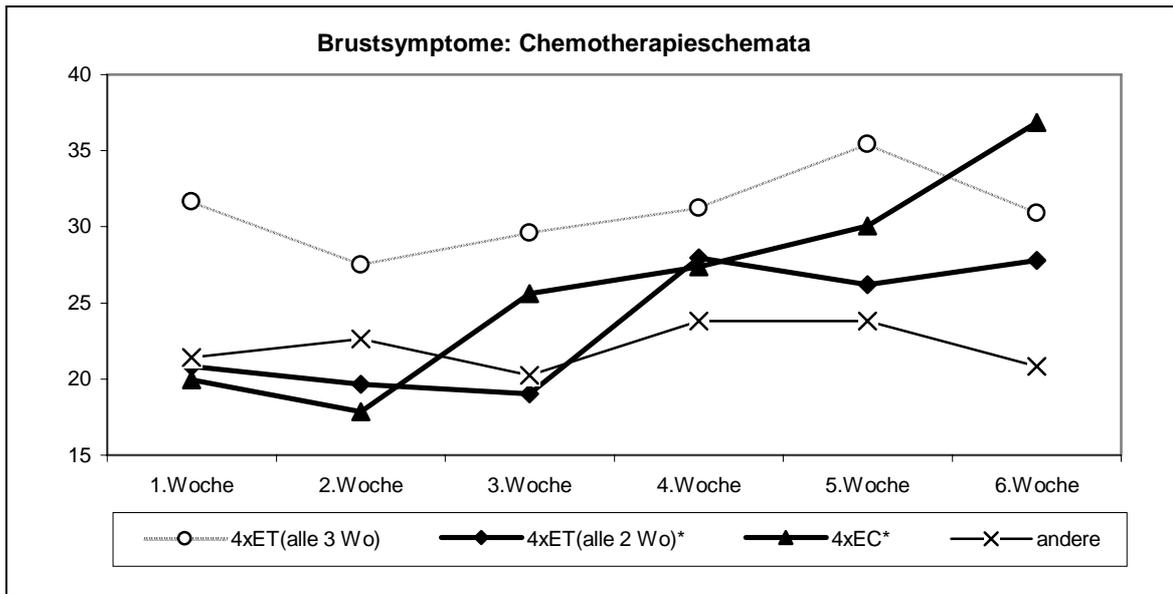


Abbildung 3.16: ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten. Verlauf der Mittelwerte der Brustsymptome aufgeteilt nach Chemotherapieschema; * $p < 0,05$.

3.6.2.4. ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten: Zeitpunkt der Bestrahlung

Wie man in Abbildung 3.17 erkennt, veränderten sich die Funktionsskalen weder im Verlaufe der präoperativen noch der postoperativen Bestrahlung signifikant. Jedoch verstärkten sich, wie bei den anderen Gruppierungsvariablen auch, die Brustsymptome und die Akuttoxizitäten (CTC-Werte) signifikant mit der Zeit. Im Verlaufe der präoperativen Strahlentherapie verzeichnete man für die Brustsymptome ($p = 0,002$) und die CTC-Werte ($p < 0,001$) einen stetigen, signifikanten Anstieg mit einem Maximum zum Ende der

Bestrahlung. Ein ähnliches Bild ergab sich für die postoperative Bestrahlung, bei der sich die Brustsymptome in der ersten Woche besserten und danach wieder leicht zunahmen ($p = 0,041$). Die CTC-Werte ($p < 0,001$) stiegen während der postoperativen Bestrahlung nahezu konstant von 0 in der ersten Woche auf einen Wert von 36 in der sechsten Woche.

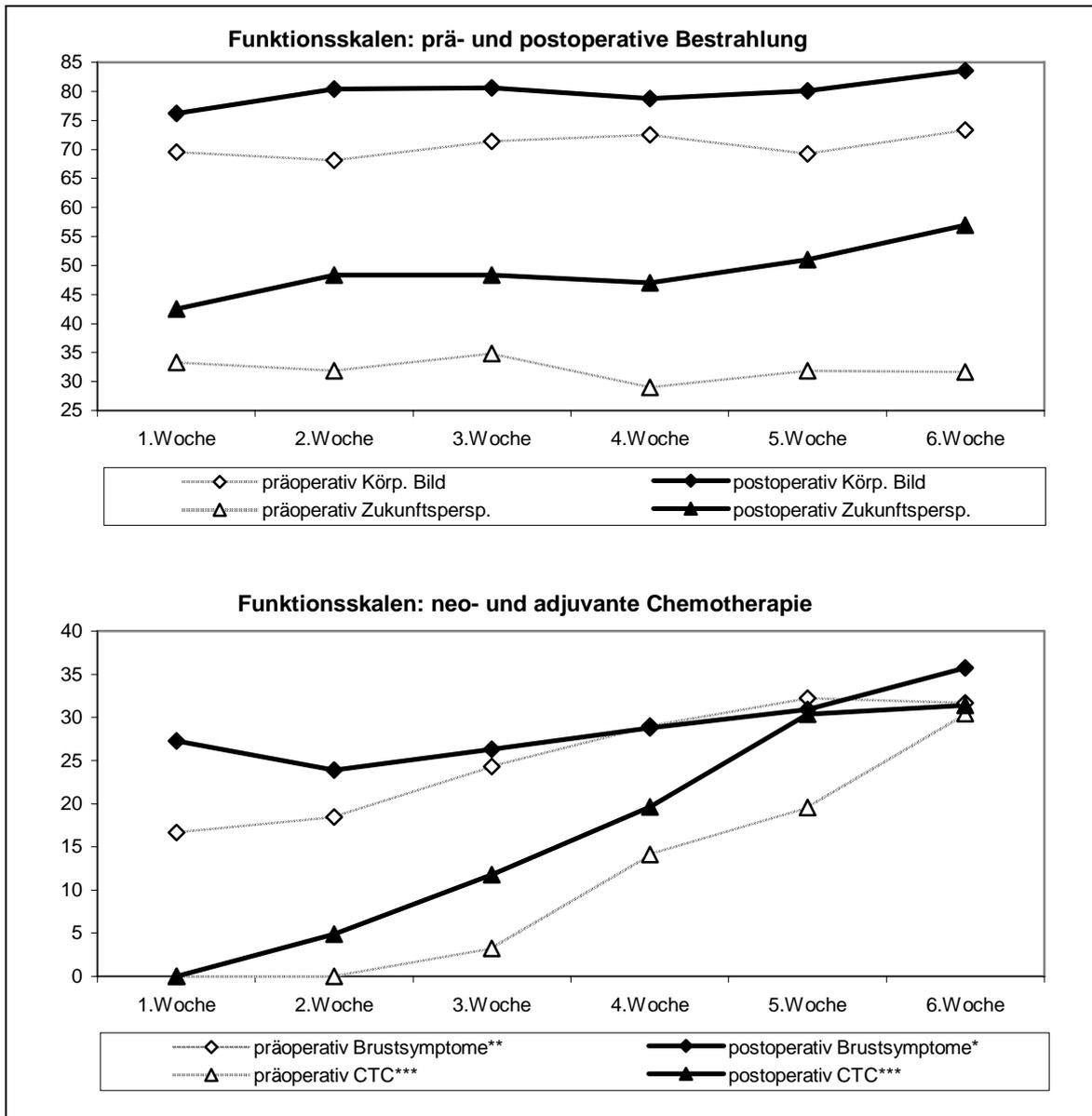


Abbildung 3.17: ANOVA mit Messwiederholungen des QLQ-BR23 und der Akuttoxizitäten. Verlauf der Mittelwerte der Funktionsskalen und Symptome aufgeteilt nach Zeitpunkt der Bestrahlung (prä- und postoperative Bestrahlung); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

4. Diskussion

4.1. Lebensqualität in onkologischen Studien

Nur wenige Studien haben sich mit der Wirkung der Strahlentherapie auf die Lebensqualität von Patientinnen mit Brustkrebs beschäftigt. Das zeigt teilweise, mit welchen Schwierigkeiten die Erhebung von Lebensqualitätsdaten verbunden ist. Die Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität („health-related quality of life“) in randomisierten klinischen Studien erhöht die Komplexität der Studie, ist zeitraubend und teuer und stellt oft ein logistisches und methodisches Problem dar. Entgegen unserer Erfahrungen wird dies von den Patienten keineswegs als zusätzliche Belastung angesehen, sondern im Gegenteil als Humanisierung in der onkologischen Behandlung („Es ist jemand da, der sich um mich kümmert und der sich für mich interessiert“).

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass in den letzten Jahren in randomisierten klinischen Studien vermehrt auch die Lebensqualität erfasst wurde, ohne dass aber eine adäquate Fragestellung diesbezüglich vorher festgelegt wurde. Die Lebensqualitätserhebung wurde in diesen Fällen eher der Vollständigkeit halber ins Studienprotokoll aufgenommen (Küchler, Flechtner et al. 2000).

Die Lebensqualitätsdaten helfen zum einen, eine klinische Entscheidung in bezug auf eine optimale Behandlung zu treffen, zum anderen liefern sie Informationen über die Erfahrung von Patienten, die eine bestimmte Therapie erhalten. Drittens geben sie eine gewisse Vorhersage über die Prognose. Das erste Ziel wird am besten im Zusammenhang mit randomisierten klinischen Studien untersucht. Die beiden anderen Ziele werden oftmals in retrospektiven oder prospektiven Beobachtungsstudien nachgeprüft.

Insbesondere bei randomisierten klinischen Studien, bei denen die Lebensqualitätserfassung zur optimalen Therapiewahl beitragen soll, lassen sich grundsätzlich zwei Fragestellungen, die sich aus zwei verschiedenen Ausgangssituationen ergeben, unterscheiden (Osoba 1999; Küchler, Flechtner et al. 2000; Goodwin, Black et al. 2003):

1. Viele Phase III Studien werden dafür konzipiert, um primär Unterschiede zwischen verschiedenen Therapiearmen im Hinblick zum Beispiel auf Überleben und krankheitsfreies Intervall aufzudecken. In diesen Fällen stellt die Lebensqualität einen sekundären Endpunkt der Studie dar, die beschreibt, unter welchen Umständen bzw. Lebensqualitätseinschränkungen dieses Überleben erreicht wird.

2. Sind hingegen keine signifikanten Überlebenszeitunterschiede zwischen mehreren Therapiegruppen zu erwarten, wie dies z.B. bei Therapieoptimierungsstudien oder bei palliativen Ansätzen der Fall ist, werden Differenzen in der Lebensqualität zwischen den Therapiearmen als primäre Entscheidungskriterien herangezogen. Dementsprechend lautet die generelle Fragestellung: Welche Therapie ist mit der besten Lebensqualität verbunden und welche Aspekte und Bereiche der Lebensqualität werden durch die Therapie beeinflusst ?

4.2. Lebensqualität und Strahlentherapie in randomisierten klinischen Studien des Brustkrebs

In welchem Ausmaß die Lebensqualitätsmessinstrumente zusätzlich Informationen liefern und inwieweit sie die klinische Entscheidung mit beeinflussen, ist heutzutage noch nicht klar.

Betrachtet man die letzten dreißig Jahre, so ergibt eine MEDLINE-Suche, dass lediglich acht randomisierte Studien den Zusammenhang von Strahlentherapie und Lebensqualität bei Brustkrebs untersucht haben (Goodwin, Black et al. 2003).

Fünf von diesen Studien verglichen dabei Mastektomie mit brusterhaltender Operation plus Strahlentherapie (de Haes & Welvaart 1985; de Haes, van Oostrom et al. 1986; Kemeny, Wellisch et al. 1988; Levy, Herberman et al. 1989; Poulsen, Graversen et al. 1997; Curran, van Dongen et al. 1998). Hier tritt genau der Fall ein, der in der zweiten Fragestellung (s.o.) beschrieben wird. Es handelt sich um zwei gleichwertige Therapieoptionen, die in Bezug auf Überleben und Rezidivrate äquivalent sind (Fisher, Anderson et al. 1995). Vier

der oben genannten Studien zeigten, dass die Zufriedenheit mit dem eigenen Körperbild bei Frauen, die brusterhaltend operiert und danach bestrahlt wurden, größer war als bei mastektomierten Frauen. Zudem beobachtete man eine bessere sexuelle Funktion und einen höheren bzw. stabileren psychologischen Status. In diesen Studien halfen die Ergebnisse der Lebensqualitätsmessung gemäß der zweiten Fragestellung, eine optimale Therapie auszuwählen, wenn zwei medizinische Behandlungen bezüglich ihrer medizinischen Ergebnisse gleichwertig sind. Die gewonnenen Lebensqualitätsdaten hatten also in diesen Fällen einen wesentlichen Einfluss auf die klinische Entscheidung. Obwohl es offensichtlich erscheint, dass die brusterhaltende Therapie in Bezug auf die Lebensqualität die bevorzugte Therapievariante gegenüber der Mastektomie ist, liefern erst diese vier Studien den Beweis und die empirische Grundlage dafür. Die Tatsache jedoch, dass nicht alle Aspekte der Lebensqualität bei brusterhaltend operierten Patientinnen besser waren, erklärt das Versagen, einen signifikanten Unterschied in der gesamten bzw. globalen Lebensqualität herauszustellen. Die Mastektomie bleibt aus diesem Grund für die einzelne Frau, die z.B. große Angst vor Rezidiven hat, eine berechtigte und angemessene Alternative. Allerdings ist hierbei noch anzumerken, dass in einer randomisierten Studie hingegen eine Verminderung der Angst vor Rezidiven bei brusterhaltender Therapie verzeichnet wurde (Kemeny, Wellisch et al. 1988). Wichtig scheint noch darauf hinzuweisen, dass jedoch keine von diesen fünf Studien die Wirkung der Strahlentherapie isoliert betrachten konnte, was vom Studiendesign auch gar nicht möglich war.

Eine randomisierte Studie verglich verschiedene Bestrahlungsdosen und Fraktionierungen miteinander, ohne dabei aber klinische Ergebnisse zu veröffentlichen (Wallace, Priestman et al. 1993). Das hochdosierte Regime (d.h. 50 Gy/25 Fraktionen) war im Vergleich zu dem niedrigdosierten (d.h. 40 Gy/15 Fraktionen) mit einer höheren Gewichtszunahme, einer stärkeren Störung des privaten Lebens und einer verminderten positiven Einstellung verbunden. Jedoch waren diese Unterschiede nach sechs Monaten nicht mehr feststellbar.

Die zwei übrigen Studien sind die einzigen randomisierten Studien, die den Einfluss der Strahlentherapie auf die Lebensqualität im Rahmen von Brustkrebs

isoliert untersucht haben (Whelan, Levine et al. 2000; Rayan, Dawson et al. 2003). Denn dort verglich man die brusterhaltende Operation mit und ohne Strahlentherapie. Hier findet man die Situation gemäß der ersten Fragestellung (s.o.) wieder. Die Abfolge brusterhaltende Operation plus Bestrahlung ist der alleinigen brusterhaltenden Operation medizinisch überlegen, da sie die Lokalrezidivrate senkt (EBCTCG[6] 2000). Noch kontrovers wird der Einfluss der Strahlentherapie auf eine Erhöhung der Überlebensrate diskutiert. Die Lebensqualitätserfassung beeinflusst in diesen Fällen nicht die klinische Therapieentscheidung, es wird vielmehr die isolierte Wirkung der Bestrahlung auf die einzelnen Bereiche der Lebensqualität untersucht, um danach zu beurteilen, ob die eventuelle Beeinträchtigung der Lebensqualität tolerabel ist. Denn jeder Patient wird die medizinisch wirksamere Behandlung verlangen, auch wenn diese mit einer vorübergehenden Minderung der Lebensqualität verbunden ist.

In der Ontario-Studie von Whelan et al. wurde bis jetzt das größte Patientenkollektiv (n = 720) randomisiert, um entweder Bestrahlung oder keine Strahlentherapie zu erhalten. In der akuten Phase (0 – 2 Monate nach der Randomisation) war die Gesamtlebensqualität in der Bestrahlungsgruppe signifikant schlechter. Zudem beobachtete man bei den bestrahlten Frauen signifikant vermehrt Fatigue, körperliche Symptome und Belastung. Diese Ergebnisse stimmen mit den Erfahrungen überein, dass Brustbestrahlung vermehrt mit lokalen körperlichen Symptomen, wie z.B. Brusterythem und Ödem und Fatigue verbunden ist. Keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen beiden Gruppen wurden in den Bereichen emotionale Dysfunktion, soziale Unterstützung und Attraktivität auffindig gemacht. Leider konnte der ursprüngliche Fragebogen für die Langzeitbeobachtung (3 Monate bis 2 Jahre nach Randomisation) aufgrund des großen Patientenkollektivs und der damit verbundenen immensen Organisation nicht mehr verteilt werden, so dass man in dieser Periode keine Unterscheidung der einzelnen Bereiche der Lebensqualität mehr herausstellen konnte. Es wurden lediglich drei Fragen bezüglich Hautirritation, Brustschmerzen und dem Erscheinungsbild der Brust gestellt. Wie erwartet gaben am Anfang dieser Langzeitperiode signifikant mehr Patientinnen der Bestrahlungsgruppe Hautirritationen und Brustschmerzen an. Nach sechs Monaten war der Unterschied nicht mehr signifikant und

verschwand im Laufe der Zeit. Die Selbsteinschätzung, ob man die operierte Brust unattraktiv findet, war in beiden Gruppen gleich selten. Zusammenfassend schlossen die Autoren daraus, dass Strahlentherapie einen Effekt auf die Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs während der Behandlung und für eine gewisse Zeitspanne danach hat. Trotz der wenig detaillierten Informationen über die Lebensqualität für den Zeitraum drei Monate bis zwei Jahre nach der Therapie, erkannte man, dass die Unterschiede zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Patientinnen mit der Zeit abnahmen. Die wesentlich kleinere Studie von Rayan et al. schloss 86 Patientinnen ein, von denen ein Teil bestrahlt wurde und der andere Teil nach der brusterhaltenden Operation keiner weiteren Therapie mehr zugeführt wurde. Die Lebensqualität wurde mittels des QLQ-C30 und QLQ-BR23 in einem Zeitraum von bis zu 12 Monaten nach der Behandlung erfasst. Zudem teilte man einen zusätzlichen Fragebogen aus, der den Brustschmerz evaluierte. Auf diese Weise wollte man untersuchen, ob Brustschmerz selbst einen Einfluss auf die Lebensqualität hat. Zu keinem Zeitpunkt fanden die Autoren eine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen für die Skalenwerte der Lebensqualitäts- und Brustschmerzfragebögen.

Es bleibt noch zu bemerken, dass zwar in zunehmendem Maße die Frage nach der Lebensqualität der Patienten gestellt wird und auch entsprechende Fragestellungen in größeren multizentrischen Studien aufgenommen werden, dass aber die Zahl der relevanten Ergebnisse eher gering ist. So gibt es nur die fünf oben genannten Studien im Bereich Brustkrebs und Strahlentherapie, in denen tatsächlich versucht wurde, entsprechend einer a priori festgelegten Fragestellung zu klären, ob zwischen Lebensqualität und Therapieentscheidung eine klinische Relevanz besteht.

4.3. Interpretation der Studienergebnisse

Aus der Motivation heraus, dass Forschungsergebnisse bezüglich Strahlentherapie und Lebensqualität eher in geringer Zahl vorhanden sind, wurde diese Untersuchung initiiert. Betrachtet man die oben genannten

Studien, so erkennt man, dass sich ihre Lebensqualitätserfassung hauptsächlich auf den Zeitraum nach der Therapie konzentrierte. Über die Lebensqualität selbst und deren Entwicklung während der Bestrahlung, also eine für den Patienten sehr intensive und wohl auch belastende Zeit, erfährt man fast nichts. Unsere Ergebnisse versuchen genau diese Lücke zu schließen. Sie geben einen genauen Überblick über den Verlauf der Lebensqualität während der Bestrahlung. Zudem erhält man wertvolle Informationen über neue Therapieansätze, indem die Lebensqualität zwischen den verschiedenen Therapiegruppen verglichen und somit geprüft wird, ob diese vonseiten der Lebensqualität ebenso verträglich sind wie die etablierten Ansätze.

4.3.1. Bedeutung von Veränderungen der Lebensqualitätswerte

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass statistische Signifikanz nicht immer mit klinischer Bedeutsamkeit gleichzusetzen ist. Denn es stellt sich berechtigterweise die Frage, ob diese signifikanten Unterschiede für die Patienten ebenso bedeutsam und wahrnehmbar sind. So sind zahlenmäßig kleine Veränderungen (z.B. 5 Punkte bei einer Skala von 0 bis 100) in der Lebensqualität häufig mit einem hohen statistisch signifikanten Niveau verbunden, wenn die Stichprobe sehr groß ist. Die Relevanz dieser Lebensqualitätsunterschiede hängt unter anderem auch von der Perspektive des Beobachters ab. Für einen Epidemiologen sind kleine Veränderungen einer großen Stichprobe schon von großem Interesse, wohingegen der Kliniker größere Unterschiede fordert, bevor er sich für eine Therapie entscheidet und auf die andere verzichtet (Osoba 1999).

Ein möglicher Ansatz, um etwas über die subjektive Signifikanz von onkologischen Patienten zu erfahren, basiert auf früheren Arbeiten mit Asthmapatienten (Jaeschke, Singer et al. 1989; Juniper, Guyatt et al. 1994; Redelmeier, Guyatt et al. 1996). Ähnlich aufgebaut ist die Arbeit von Osoba et al., in der Patienten mit metastasiertem Mamma- und Bronchialkarzinom einen subjektiven Signifikanzfragebogen ausfüllten, der sie über wahrgenommene

Veränderungen über die Zeit für drei Funktionsskalen des QLQ-C30 (körperliche, soziale, emotionale) auf einer 7-Punkte-Skala (von „sehr viel besser“ über „keine Veränderung“ bis zu „sehr viel schlechter“) fragte (Osoba, Rodrigues et al. 1998). Man fand heraus, dass bei Patienten, die eine Veränderung zum Positiven oder Negativen als leicht wahrgenommen hatten, der zugehörige Skalenwert des QLQ-C30 einer Differenz von 5-10 Punkten, eine mäßige Veränderung einer Differenz von 10-15 Punkten und eine als stark wahrgenommene Veränderung einer Differenz von mehr als 20 Punkten entsprach. In einer anderen Arbeit verglich King die Mittelwerte der Lebensqualitätswerte von 14 Studien mit Brustkrebspatientinnen, die den QLQ-C30 verwendeten (King 1996). Dort zeigte man, dass ein Unterschied von 10 bis 15 Punkten auch als klinisch signifikant einzustufen ist.

Diese Ergebnisse erlauben uns, die in unserer Studie gefundenen Unterschiede richtig zu interpretieren und einzuordnen. Die meisten Patientinnen haben die Veränderung ihrer Lebensqualität als „leicht“ empfunden, seltener waren die Veränderungen „mäßig“ und zu keinem Zeitpunkt wurden sie als „stark“ wahrgenommen.

4.3.2. Verlauf der Lebensqualität in der Gesamtstichprobe

Betrachtet man die Gesamtstichprobe, so zeigen unsere Daten, dass sich die globale Lebensqualität zum Ende der Bestrahlung hin wie erwartet leicht verschlechtert. Ebenso werden in der fünften bzw. sechsten Bestrahlungswoche vermehrt Schmerzen, Schlafstörungen und Brustsymptome wie Schmerzen in der Brust und Hautirritationen angegeben. Dies lässt sich auch an dem Anstieg der von uns dokumentierten CTC-Werte beobachten, die parallel zu den Brustsymptomen verlaufen. Wir gehen davon aus, dass diese Bereiche hauptsächlich für die leichte Verschlechterung der globalen Lebensqualität verantwortlich sind. Überraschenderweise ist die soziale Funktion, d.h. das Funktionieren des Familienlebens, in der fünften Woche der Strahlentherapie besser als am Anfang. Coping-Strategien könnten hier eine Rolle spielen, vielleicht auch einfach die Erleichterung, die Therapie

abgeschlossen zu haben. Ansonsten beobachten wir keine Verschlechterung in anderen Bereichen. Insbesondere die oft mit der Strahlentherapie verbundene Fatigue bleibt bei unserer Studie während der gesamten Bestrahlungsdauer auf dem gleichen Niveau.

4.3.3. Lebensqualität während der Strahlentherapie nach vorausgegangener neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie

Ob die Patientinnen eine neoadjuvante oder eine adjuvante Chemotherapie erhalten, spielt hinsichtlich der Lebensqualität während der Bestrahlung keine Rolle. Zwischen beiden Therapiemöglichkeiten findet man zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied in der Lebensqualität.

Betrachtet man aber den Verlauf der Lebensqualität während der Bestrahlung mit der Zeit für die vorausgegangene adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie getrennt, so schneidet die adjuvante Chemotherapie scheinbar besser ab als die neoadjuvante. Bei Patientinnen, die postoperativ die Chemotherapie bekommen haben, verbessert sich die körperliche und soziale Funktion im Verlauf der Zeit um ca. 15 Punkte, die globale Lebensqualität bleibt unverändert. Im Gegensatz dazu verschlechtert sich die globale Lebensqualität in der neoadjuvanten Chemotherapiegruppe während der Bestrahlung um 5 Punkte, die soziale Funktion verbessert sich nur schwach um ca. 5 Punkte. Man könnte leicht zu dem Schluss kommen, dass die Patientinnen eine präoperative Chemotherapie im Verlauf einer Bestrahlung belastender empfinden als eine postoperative. Es muss aber berücksichtigt werden, dass sich alle Frauen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, auch einer postoperativen Bestrahlung unterzogen haben, d.h. der Zeitpunkt der Lebensqualitätserfassung war ebenfalls postoperativ. Deshalb erscheint es einleuchtend, dass Frauen, die sich nach einem invasiven Eingriff jetzt in einem Zustand der Genesung und Wiedererlangung der Kräfte befinden, diese Phase ganz anders empfinden als Frauen, die zum Zeitpunkt der Befragung noch nicht operiert waren. Denn ein

großer Teil der präoperativ chemotherapierten Patientinnen bekam auch eine präoperative Strahlentherapie. Der Verlauf der Symptomskalen während der Bestrahlung ist für beide Gruppen ähnlich dem der Gesamtstichprobe, es kommt zu einer signifikanten Verschlechterung der Schmerzen, der Brustsymptome und der Akuttoxizitäten der bestrahlten Hautpartie.

4.3.4. Lebensqualität und Chemotherapieschemata

Eine zweite Unterteilung der Stichprobe erfolgt durch die Chemotherapieschemata. Alle angewendeten Schemata, insbesondere auch die dosisintensivierten und taxolhaltigen Regime, weisen sowohl untereinander als auch im Verlauf der Zeit keine signifikanten Differenzen auf. Entsprechend der Gesamtstichprobe kommt es in allen Schemata im Verlauf der radiotherapeutischen Behandlung zu einer vermehrten Angabe von Brustsymptomen und Hautirritationen gemäß der CTC-Kriterien.

4.3.5. Lebensqualität zwischen prä- und postoperativer Bestrahlung

Von großem Interesse war die Frage nach Lebensqualitätsunterschieden zwischen einer präoperativen und einer postoperativen Strahlentherapie. Die kombinierte präoperative Radiochemotherapie ist ein in der Behandlung des Mammakarzinoms noch nicht etablierter Therapieansatz. Eine in unserer Klinik initiierte Studie untersuchte hierbei 194 Patientinnen, die entweder eine sequentielle präoperative Chemo-/Strahlentherapie bekamen oder eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender Operation und adjuvanter Radiotherapie (Gerlach, Audretsch et al. 2003). In der Gruppe der präoperativen Radiochemotherapie war der Anteil der Patientinnen mit histologisch gesicherter kompletter Remission signifikant höher als in der

anderen Gruppe. Die univariate Varianzanalyse zeigte, dass der Hormonrezeptorstatus ($p = 0,0232$) und die Strahlentherapie ($p < 0,001$) signifikante Faktoren für das Erreichen der kompletten Remission waren.

Unsere Lebensqualitätsdaten weisen im Gegensatz zu den medizinischen Ergebnissen der Studie von Gerlach et al. einen geringen Nachteil für die präoperative Radiotherapie auf. Im direkten Vergleich sind die Werte der meisten Funktionsskalen für die postoperative Strahlentherapie höher als die für die präoperative. Jedoch lässt sich nur für zwei Funktionsskalen (körperliche Funktion und Zukunftsperspektive) zu bestimmten Zeitpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Wir nehmen an, dass das Bewusstsein, dass der Tumor noch im Körper vorhanden ist, für die präoperativ bestrahlten Frauen als sehr belastend empfunden wird und dies die etwas schlechteren Werte für die Funktionsskalen erklärt. Bestätigend ist in diesem Zusammenhang auch, dass die Zukunftsperspektive, d.h. ob die Patientinnen um ihren zukünftigen Gesundheitszustand besorgt sind, von der vierten bis sechsten Woche in der präoperativen Bestrahlungsgruppe signifikant schlechter ist. Ähnlich verhalten sich die Symptomskalen im Vergleich zueinander, die präoperativ bestrahlten Frauen geben vor allem Fatigue und Schmerz signifikant vermehrt im letzten Drittel der Radiotherapie an. Dagegen ist der Zustand der bestrahlten Hautpartie, der durch die CTC-Werte von uns dokumentiert wird, bei der präoperativen Strahlentherapie durchweg besser und erreicht in der zweiten, dritten und fünften Woche sogar Signifikanzniveau.

Der leichte Nachteil der präoperativen Radiotherapie lässt sich auch von der Entwicklung der Werte mit der Zeit, d.h. vom Verlauf der Bestrahlung, ableiten. Die globale Lebensqualität verschlechtert sich signifikant von 65 auf 55 Punkte und der Wert der Schmerzskala erhöht sich signifikant von 20 auf 36 während der präoperativen Strahlentherapie. Globale Lebensqualität und Schmerzskala bleiben dahingegen während der postoperativen Bestrahlung konstant. Absolut identisch verhalten sich beide Gruppen bezüglich der Brustsymptome und CTC-Werte, die im Verlauf stetig und signifikant ansteigen.

Diese Untersuchung zeigt bei einem relativ kleinen Patientenkollektiv leicht schlechtere Lebensqualitätswerte bei der präoperativen Radiotherapie von Mammakarzinompatientinnen. Da nur wenige Skalenwerte statistische Signifikanz erreichen, bleibt es abzuwarten, ob diese Nachteile der

Lebensqualität durch eine bessere Aufklärung zum einen und durch erhöhte Brusterhaltungsraten und verbessertes rezidivfreies Überleben zum anderen kompensiert werden.

5. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau. Durch die Einführung neuer Therapiemethoden konnten beim Brustkrebs entscheidende Fortschritte erzielt werden, jedoch wurde dadurch auch die Belastung des Patienten größer. Aus diesem Grund spielt neben tumorfreien Überleben oder Gesamtüberleben auch die Lebensqualität (LQ) eine entscheidende Rolle in der Beurteilung neuer multimodaler Therapiekonzepte. Die Strahlentherapie ist dabei ein unverzichtbarer Baustein. Aufgrund der eher geringen Anzahl von Forschungsergebnissen bezüglich der Verbindung Radiotherapie und LQ, initiierten wir diese Untersuchung, die den Einfluss der Strahlentherapie auf die LQ untersucht. Dabei konzentrierten wir uns auf den Zeitraum während der Bestrahlung, eine für den Patienten intensive und belastende Phase. Zudem vergleicht diese Arbeit die LQ innerhalb von Subkollektiven, die durch den Zeitpunkt der Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant), das Chemotherapieschema (Paclitaxel oder Standardtherapeutika) und den Zeitpunkt der Strahlentherapie (prä- oder postoperativ) gebildet werden. Eine weitere Absicht dieser Untersuchung ist die longitudinale Messung der LQ, um behandlungsbezogene Veränderungen mit der Zeit aufzudecken.

74 Patientinnen mit histologisch gesichertem, invasivem Mammakarzinom wurden im Rahmen einer Phase III-Therapieoptimierungsstudie des Interdisziplinären Brustzentrums/Düsseldorf-Gerresheim in Zusammenarbeit mit der Klinik für Strahlentherapie der Universität Düsseldorf bestrahlt. Die durch die oben genannte Gruppierungsvariablen gebildeten Behandlungsgruppen wiesen hinsichtlich Alter, Tumorgröße, Lymphknotenstatus und der verabreichten Bestrahlungsdosis keine wesentlichen Unterschiede auf. Die LQ wurde anhand der EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-BR23 wöchentlich während der Radiotherapie bestimmt. Ergänzend wurden die akuten Strahlennebenwirkungen der bestrahlten Hautpartie gemäß der CTC-Kriterien dokumentiert.

Für die Gesamtstichprobe verschlechterte sich die globale LQ zum Ende der Bestrahlung leicht um 5 Punkte. Schmerzen, Schlafstörungen, Brustsymptome sowie leichte bis mäßige Toxizitäten wurden ebenfalls signifikant vermehrt am

Ende beobachtet. Eine vorausgegangene neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie sowie die verschiedenen Schemata wiesen zu keinem Zeitpunkt der Strahlentherapie LQ-Unterschiede auf. Die präoperative Radiotherapie zeigte leicht schlechtere LQ-Werte als die postoperative: körperliche Funktion und Zukunftsperspektive waren signifikant erniedrigt, Schmerz und Fatigue traten vermehrt auf, Akuttoxizitäten wurden dagegen seltener beobachtet.

Eine Brustbestrahlung bzw. Thoraxwand- beeinflusst die Lebensqualität der Patientinnen. Während der Bestrahlung kam es aber nur in wenigen Bereichen zur leichten Verschlechterung der Werte. Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie sowie die verschiedenen Kombinationsschemata waren bezüglich der LQ gleichwertig. Die präoperative Radiotherapie zeigte dagegen schlechtere LQ-Werte. Da nur wenige Skalenwerte statistische Signifikanz erreichten, bleibt es abzuwarten, ob diese Nachteile der LQ durch erhöhte Brusterhaltungsraten und verbessertes rezidivfreies Überleben kompensiert werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993 85(5): 365-76
2. Abdel-Wahab M, Wolfson A, Raub W, et al.: The importance of postoperative radiation therapy in multimodality management of locally advanced breast cancer: a phase II trial of neoadjuvant MVAC, surgery, and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 40(4): 875-80
3. Ackland SP, Anton A, Breitbach GP, et al.: Dose-intensive epirubicin-based chemotherapy is superior to an intensive intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil regimen in metastatic breast cancer: a randomized multinational study. *J Clin Oncol* 2001 19(4): 943-53
4. Anderson ED, Forrest AP, Hawkins RA, et al.: Primary systemic therapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 1991 63(4): 561-6
5. Antman KH: A critique of the eleven randomised trials of high-dose chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2001 37(2): 173-9
6. Bartelink H, Rubens RD, van der Schueren E, et al.: Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 1997 15(1): 207-15
7. Belembaogo E, Feillel V, Chollet P, et al.: Neoadjuvant chemotherapy in 126 operable breast cancers. *Eur J Cancer* 1992 28A(4-5): 896-900
8. Bellantone R, Lombardi CP, Cefaro GA, et al.: CMF + radiotherapy in the primary treatment of operable breast cancer: preliminary results of a phase II pilot study. *J Surg Oncol* 1998 68(1): 48-50
9. Bellino R, Cortese P, Danese S, et al.: Epidoxorubicin and paclitaxel as primary chemotherapy for T > 3 cm and T4 breast cancer patients. *Anticancer Res* 2000 20(6C): 4825-8

10. Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, et al.: Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. Scandinavian Breast Group 9401 study. *Lancet* 2000 356(9239): 1384-91
11. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al.: Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2002 20(14): 3114-21
12. Bishop JF, Dewar J, Toner GC, et al.: Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999 17(8): 2355-64
13. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, et al.: Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *Bmj* 2000 321(7262): 665-9
14. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al.: Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992(11): 19-25
15. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al.: Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998 16(1): 93-100
16. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al.: Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990 82(19): 1539-45
17. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al.: Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999 17(11): 3412-7
18. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al.: Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002 8(5): 1073-9

19. Calais G, Berger C, Descamps P, et al.: Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer* 1994 74(4): 1283-8
20. Carmichael J: UKCCCR trial of epirubicin and cyclophosphamid (EC) vs. epirubicin and Taxol (ET) in the first line treatment of women with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001 20(22a): abstr 84
21. Carmichael J, Jones A, Hutchinson T: A phase II trial of epirubicin plus paclitaxel in metastatic breast cancer. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research Breast Cancer Sub-Committee. *Semin Oncol* 1997 24(5 Suppl 17): S17-44-S17-47
22. Catimel G, Spielmann M, Dieras V, et al.: Phase I study of paclitaxel and epirubicin in patients with metastatic breast cancer: a preliminary report on safety. *Semin Oncol* 1996 23(1 Suppl 1): 24-7
23. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al.: The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993 11(3): 570-9
24. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al.: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996 88(22): 1659-64
25. Colleoni M, Nole F, Minchella I, et al.: Pre-operative chemotherapy and radiotherapy in breast cancer. *Eur J Cancer* 1998 34(5): 641-5
26. Conte PF, Gennari A, Salvadori B, et al.: Paclitaxel plus epirubicin in advanced breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 1998 12(1 Suppl 1): 40-4
27. Cronbach LJ: Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 16:297, 1951
28. Curran D, van Dongen JP, Aaronson NK, et al.: Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: results of EORTC Trial 10801. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Breast Cancer Co-operative Group (BCCG). *Eur J Cancer* 1998 34(3): 307-14
29. de Haes JC, van Oostrom MA, Welvaart K: The effect of radical and conserving surgery on the quality of life of early breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 1986 12(4): 337-42

30. de Haes JC, Welvaart K: Quality of life after breast cancer surgery. *J Surg Oncol* 1985 28(2): 123-5
31. De Lena M, Varini M, Zucali R, et al.: Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981 4(3): 229-36
32. Deutschland ABKi: Krebs in Deutschland. Saarbrücken: 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe, 2002
33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)[1]: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992 339(8784): 1-15
34. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)[2]: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995 333(22): 1444-55
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)[3]: Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996 348(9036): 1189-96
36. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)[4]: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998 352(9132): 930-42
37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)[5]: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998 351(9114): 1451-67
38. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)[6]: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000 355(9217): 1757-70
39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)[7]: Ovarian ablation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD000485
40. Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al.: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001 93(13): 979-89

41. French Adjuvant Study Group (FASG): Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001 19(3): 602-11
42. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al.: On behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (2nd Edition). European Organization for Research and Treatment of Cancer, Brussels 1999
43. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002 347(16): 1233-41
44. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al.: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995 333(22): 1456-61
45. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al.: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997 15(7): 2483-93
46. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al.: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998 16(8): 2672-85
47. Flechtner H: [Quality of life in oncological studies]. *Onkologie* 2001 24 Suppl 5: 22-7
48. Formenti SC, Volm M, Skinner KA, et al.: Preoperative twice-weekly paclitaxel with concurrent radiation therapy followed by surgery and postoperative doxorubicin-based chemotherapy in locally advanced breast cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2003 21(5): 864-70
49. French Adjuvant Study Group (FASG): Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001 19(3): 602-11

50. Fumoleau P, Chevallier B, Kerbrat P, et al.: A multicentre phase II study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Ann Oncol* 1996 7(2): 165-71
51. Gerlach B, Audretsch W, Gogolin F, et al.: Remission rates in breast cancer treated with preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2003 179(5): 306-11
52. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al.: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. V: Update 1998. *Recent Results Cancer Res* 1998 152: 481-97
53. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al.: Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 21(17): 3357-65
54. Goodwin PJ, Black JT, Bordeleau LJ, et al.: Health-related quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer--taking stock. *J Natl Cancer Inst* 2003 95(4): 263-81
55. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al.: Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000 50(1): 7-33
56. Guyatt G, Walter S, Norman G: Measuring change over time: assessing the usefulness of evaluative instruments. *J Chronic Dis* 1987 40(2): 171-8
57. Hartmann KA, Waap I, Audretsch W, et al.: Induction chemotherapy and radiotherapy to avoid mastectomy in stage IIA-IIIa breast cancer. *Oncol Rep* 1998 5(2): 503-6
58. Hays RD, Hadorn D: Responsiveness to change: an aspect of validity, not a separate dimension. *Qual Life Res* 1992 1(1): 73-5
59. Hebbbar M, Bonnetterre J, Fournier C, et al.: Randomized trial comparing conventional intravenous bolus FEC and FEC with high-dose infusional 5-fluorouracil as first-line treatment of advanced breast cancer. *J Infus Chemother* 1995 5(4): 201-5
60. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al.: Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 21(6): 976-83

61. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, et al.: Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002 3 Suppl 2: S69-74
62. Holmes FA, Valero V, Walters RS, et al.: Paclitaxel by 24-hour infusion with doxorubicin by 48-hour infusion as initial therapy for metastatic breast cancer: phase I results. *Ann Oncol* 1999 10(4): 403-11
63. Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, et al.: Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991 83(24): 1797-805
64. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, et al.: Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988 62(12): 2507-16
65. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, et al.: Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000 92(3): 225-33
66. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al.: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995 332(14): 907-11
67. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, et al.: Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 1990 66(1): 119-29
68. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH: Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989 10(4): 407-15
69. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al.: Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001 19(6): 1707-15
70. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et al.: Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994 47(1): 81-7
71. Kemeny MM, Wellisch DK, Schain WS: Psychosocial outcome in a randomized surgical trial for treatment of primary breast cancer. *Cancer* 1988 62(6): 1231-7

72. Kerlinger FN: Foundations of Behavioral Research. New York: Holt, Rinehart & Winston, 1973
73. King MT: The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. Qual Life Res 1996 5(6): 555-67
74. Kohler U, Olbricht SS, Fuechsel G, et al.: Weekly paclitaxel with epirubicin as second-line therapy of metastatic breast cancer: results of a clinical phase II study. Semin Oncol 1997 24(5 Suppl 17): S17-40-S17-43
75. K uchler T: Quality of life and breast cancer--the learning curve never ends. Eur J Cancer 1998 34(3): 277-8
76. K uchler T, Flechtner H, Herschbach P: Zum Stand der Lebensqualit tsmessung in der Onkologie. Forum DKG 2000 5: 34-39
77. K uchler T, Schreiber H: Lebensqualität in der Allgemeinchirurgie - Konzepte und praktische Möglichkeiten der Messung. H AB 43, 1989
78. Lalisang RI, Voest EE, Wils JA, et al.: Dose-dense epirubicin and paclitaxel with G-CSF: a study of decreasing intervals in metastatic breast cancer. Br J Cancer 2000 82(12): 1914-9
79. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al.: Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin 1999 49(1): 8-31, 1
80. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al.: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1998 16(8): 2651-8
81. Levy SM, Herberman RB, Lee JK, et al.: Breast conservation versus mastectomy: distress sequelae as a function of choice. J Clin Oncol 1989 7(3): 367-75
82. Luck HJ, Thomssen C, du Bois A, et al.: Phase II study of paclitaxel and epirubicin as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer. Semin Oncol 1997 24(5 Suppl 17): S17-35-S17-39
83. Luck HJ, Thomssen C, Untch M, et al.: Multicentric phase III study in first line treatment of advanced breast (ABC): Epirubicin/paclitaxel (ET) vs epirubicin/cyclophosphamid (EC) -- A study of the AGO Breast Cancer Group. Proc Am Soc Clin Oncol 2000 19(73a): abstr 280

84. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, et al.: A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998 9(11): 1179-84
85. Mauriac L, Durand M, Avril A, et al.: Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. *Ann Oncol* 1991 2(5): 347-54
86. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, et al.: The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994 32(1): 40-66
87. McIntosh SA, Ogston KN, Payne S, et al.: Local recurrence in patients with large and locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy. *Am J Surg* 2003 185(6): 525-31
88. Misset JL, di Palma M, Delgado M, et al.: Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: final report after a 16-year median follow-up duration. *J Clin Oncol* 1996 14(4): 1136-45
89. Morrell LE, Lee YJ, Hurley J, et al.: A Phase II trial of neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of patients with locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1998 82(3): 503-11
90. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al.: Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003 21(6): 968-75
91. Nardone L, Ausili-Cefaro G, Palazzoni G, et al.: Preoperative radiotherapy in the conservative treatment for breast cancer. *Rays* 1997 22(3): 417-24
92. Nunnally JC: *Psychometric Theory*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1978
93. Ohsumi S, Takashima S, Saeki T, et al.: Breast-Concerning Surgery Following Preoperative Radiotherapy to the Primary Breast Cancer of 3 cm or Larger: Histological Analysis of Size Reduction of the Tumors by Radiotherapy. *Breast Cancer* 1998 5(1): 59-66
94. Osoba D: What has been learned from measuring health-related quality of life in clinical oncology. *Eur J Cancer* 1999 35(11): 1565-70

95. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al.: Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998 16(1): 139-44
96. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997 337(14): 949-55
97. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999 353(9165): 1641-8
98. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, et al.: Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000 18(4): 724-33
99. Peters WP, Dansey RD, Klein JL, et al.: High-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of breast cancer. *Oncologist* 2000 5(1): 1-13
100. Poulsen B, Graversen HP, Beckmann J, et al.: A comparative study of post-operative psychosocial function in women with primary operable breast cancer randomized to breast conservation therapy or mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 1997 23(4): 327-34
101. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al.: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997 337(14): 956-62
102. Rayan G, Dawson LA, Bezjak A, et al.: Prospective comparison of breast pain in patients participating in a randomized trial of breast-conserving surgery and tamoxifen with or without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 55(1): 154-61
103. Redelmeier DA, Guyatt GH, Goldstein RS: Assessing the minimal important difference in symptoms: a comparison of two techniques. *J Clin Epidemiol* 1996 49(11): 1215-9

104. Reichman BS, Seidman AD, Crown JP, et al.: Paclitaxel and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1993 11(10): 1943-51
105. Rischin D, Smith J, Millward M, et al.: A phase II trial of paclitaxel and epirubicin in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2000 83(4): 438-42
106. Roche H, Viens P, Biron P, et al.: High-dose chemotherapy for breast cancer: the French PEGASE experience. *Cancer Control* 2003 10(1): 42-7
107. Rodenhuis S, Richel DJ, van der Wall E, et al.: Randomised trial of high-dose chemotherapy and haemopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph-node involvement. *Lancet* 1998 352(9127): 515-21
108. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, et al.: Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989 14(3): 177-84
109. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al.: Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 1994 30A(5): 645-52
110. Schön D, Bertz J, Görsch B, et al.: Entwicklung der Überlebensrate von Krebspatienten in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung für Deutschland. Schwerpunktbericht. Berlin: Robert Koch-Institut, 1999
111. Schrama JG, Faneyte IF, Schornagel JH, et al.: Randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive lymph node involvement: final analysis with 7 years of follow-up. *Ann Oncol* 2002 13(5): 689-98
112. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, et al.: Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann Oncol* 1994 5(7): 591-5
113. Skinner KA, Dunnington G, Silberman H, et al.: Preoperative 5-fluorouracil and radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 1997 174(6): 705-7; discussion 707-8
114. Skinner KA, Silberman H, Florentine B, et al.: Preoperative paclitaxel and radiotherapy for locally advanced breast cancer: surgical aspects. *Ann Surg Oncol* 2000 7(2): 145-9

115. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al.: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002 20(6): 1456-66
116. Smith IE, Jones AL, O'Brien ME, et al.: Primary medical (neo-adjuvant) chemotherapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1993 29A(12): 1796-9
117. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, et al.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996 14(10): 2756-68
118. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, et al.: Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987 47(14): 3889-94
119. Thuerlimann B: International consensus meeting on the treatment of primary breast cancer 2001, St. Gallen, Switzerland. *Breast Cancer* 2001 8(4): 294-7
120. Touboul E, Lefranc JP, Blondon J, et al.: Primary chemotherapy and preoperative irradiation for patients with stage II larger than 3 cm or locally advanced non-inflammatory breast cancer. *Radiother Oncol* 1997 42(3): 219-29
121. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al.: Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 47(1): 13-47
122. Van de Steene J, Soete G, Storme G: Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000 55(3): 263-72
123. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al.: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001 19(22): 4224-37
124. van Dongen JA, Holland R, Peterse JL, et al.: Ductal carcinoma in-situ of the breast; second EORTC consensus meeting. *Eur J Cancer* 1992 28(2-3): 626-9

125. Veronesi U, Bonadonna G, Zurrada S, et al.: Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg* 1995 222(5): 612-8
126. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002 347(16): 1227-32
127. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al.: Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993 328(22): 1587-91
128. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al.: Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001 12(7): 997-1003
129. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al.: Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995 31A(10): 1574-9
130. Wallace LM, Priestman SG, Dunn JA, et al.: The quality of life of early breast cancer patients treated by two different radiotherapy regimens. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993 5(4): 228-33
131. Ware JE, Brook RH, Davies A, et al.: Conceptualization and Measurement of Health for Adults in the Health Insurance Study. Vol. I, Model of Health and Methodology. Santa Monica: Calif: Rand Corporation, 1980
132. Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al.: Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000 18(6): 1220-9
133. Whelan TJ, Levine M, Julian J, et al.: The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer* 2000 88(10): 2260-6
134. White J, Howells A, Jones A, et al.: A multicentre phase II pilot study of epirubicin and Taxol (paclitaxel) in patients with advanced breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000 12(4): 256-9
135. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al.: Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999 91(8): 675-90

136. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al.: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001(30): 96-102

7. Glossar

AC	Doxorubicin plus Cyclophosphamid
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
ANOVA	Analysis of Variance
BET	Brusterhaltende Therapie
BET+LAT	Brusterhaltende Therapie mit Defektdeckung durch myokutane Latissimuslappenplastik
CF	Kognitive Funktion
CHT	Chemotherapie
CEF	Cyclophosphamid plus Epirubicin plus 5-Fluoruracil
CMF	Cyclophosphamid plus Methotrexat plus 5-Fluoruracil
cT	klinisches Tumorstadium
CTC	Common Toxicity Criteria
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group
EC	Epirubicin plus Cyclophosphamid
EF	Emotionale Funktion
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ET	Epirubicin plus Paclitaxel
F	Fatigue
FASG	French Adjuvant Study Group
G	Grading
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GL	Globale Lebensqualität
Gy	Gray
ICRU	International Commission of Radiation Units
Interna	Bestrahlung der ipsilateralen Mammaria-interna-Lymphknoten
KF	Körperliche Funktion
MaTg	Mammatangente
Mittel	Mittelwert
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie

MV	Megavolt
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institutes of Health
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OP	Operation
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30 Items
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire-Breast 23 Items
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RF	Rollenfunktion
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RW	Rohwert
S	Schmerz
SF	Soziale Funktion
SPPS	Statistical Package for the Social Science
Supra	Bestrahlung der Supraclaviculargrube
ÜE	Übelkeit
W	Wert
XRT	Strahlentherapie

8. Anhang

EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine richtigen und falsche Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

	Überhaupt nicht	wenig	mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen) ?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen ?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen ?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen ?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette ?	1	2	3	4
Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	wenig	mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt ?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig ?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen ?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen ?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen ?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach ?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel ?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel ?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:		Überhaupt nicht	wenig	mäßig	Sehr
15.	Haben Sie erbrochen ?	1	2	3	4
16.	Hatten Sie Verstopfung ?	1	2	3	4
17.	Hatten Sie Durchfall ?	1	2	3	4
18.	Waren Sie müde ?	1	2	3	4
19.	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt ?	1	2	3	4
20.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen ?	1	2	3	4
21.	Fühlten Sie sich niedergeschlagen ?	1	2	3	4
22.	Haben Sie sich Sorgen gemacht ?	1	2	3	4
23.	Waren Sie reizbar ?	1	2	3	4
24.	Fühlten Sie sich niedergeschlagen ?	1	2	3	4
25.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern ?	1	2	3	4
26.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt ?	1	2	3	4
27.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt ?	1	2	3	4
28.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht ?	1	2	3	4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft:

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen ?

1 2 3 4 5 6 7

sehr schlecht

ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen ?

1 2 3 4 5 6 7

sehr schlecht

ausgezeichnet

EORTC QLQ-BR23

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

Während der letzten Woche:		Überhaupt nicht	wenig	mäßig	Sehr
31.	Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
32.	War Ihr Geschmackempfinden beim Essen oder Trinken verändert ?	1	2	3	4
33.	Schmerzten Ihre Augen, waren diese gereizt oder trännten sie ?	1	2	3	4
34.	Haben Sie Haarausfall ?	1	2	3	4
35.	Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet ?	1	2	3	4
36.	Fühlten Sie sich krank oder unwohl ?	1	2	3	4
37.	Hatten Sie Hitzewallungen ?	1	2	3	4
38.	Hatten Sie Kopfschmerzen ?	1	2	3	4
39.	Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend ?	1	2	3	4
40.	Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Erkrankung weniger weiblich ?	1	2	3	4
41.	Fanden Sie es schwierig, sich nackt anzusehen ?	1	2	3	4
42.	Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden ?	1	2	3	4
43.	Waren Sie wegen Ihres künftigen Gesundheitszustandes besorgt ?	1	2	3	4
Während der letzten <u>vier</u> Woche:		Überhaupt nicht	wenig	mäßig	Sehr
44.	Wie sehr waren Sie an Sex interessiert ?	1	2	3	4
45.	Wie sehr waren Sie sexuell aktiv ? (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)	1	2	3	4
46.	Nur ausfüllen, wenn Sie sexuell aktiv waren: Wie weit hatten Sie Freude an Sex ?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:		Überhaupt nicht	wenig	mäßig	Sehr
47.	Hatten Sie Schmerzen in Arm oder Schulter ?	1	2	3	4
48.	War Ihr Arm oder Ihre Hand geschwollen ?	1	2	3	4
49.	War das Heben oder Seitwärtsbewegen des Armes erschwert ?	1	2	3	4
50.	Hatten Sie im Bereich der betroffenen Brust Schmerzen ?	1	2	3	4
51.	War der Bereich Ihrer betroffenen Brust angeschwollen ?	1	2	3	4
52.	War der Bereich der betroffenen Brust überempfindlich ?	1	2	3	4
53.	Hatten Sie Hautprobleme im Bereich der betroffenen Brust (z.B. juckende, trockene oder schuppige Haut) ?	1	2	3	4

Common Toxicity Criteria (CTC): akute Nebenwirkungen der Haut / Unterhaut während der Bestrahlung.

Dokumentationsbogen:

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Toxizität	0	1 = gering/leicht	2 = mäßig/deutlich	3 = stark/ausgeprägt	4 = lebensbedrohlich
Haut/Unterhaut Lokal /RTOG) (im Strahlenfeld)	N.	Geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierte Schweißsekretion	Mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolyse (<50%), mäßiges Ödem; lokale Therapie nötig	Ausgeprägtes Erythem Konfluierende feuchte Epitheliolyse (>50%), starkes Ödem; intensive lokale Therapie nötig	Tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose; operative Therapie nötig
Woche 1 Datum:					
Woche 2 Datum:					
Woche 3 Datum:					
Woche 4 Datum:					
Woche 5 Datum:					
Woche 6 Datum:					
Woche 7 Datum:					

LEBENS LAUF

OLIVER STADGE

Geburtsdatum: 24.04.1972
Geburtsort: Leverkusen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet

St.-Wendel-Straße 15A
77704 Oberkirch
Tel: 07802 / 70 65 01
oliverstadge@gmx.de

AUSBILDUNG

12/03	Drittes Staatsexamen
03/02	Zweites Staatsexamen
Seit 04/00	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
03/00	Erstes Staatsexamen
03/99	Ärztliche Vorprüfung
04/97 – 03/00	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
10/92 - 02/97	Studium der Physik an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
04/95	Diplom-Vorprüfung Physik
06/91	Abitur am Otto-Hahn-Gymnasium in Monheim Schwerpunkte Mathematik, Physik, Englisch und Geschichte

BERUFSERFAHRUNG, PRAKTIKA

KLINISCHE TÄTIGKEIT

SEIT 01/02/2004 **Innere Medizin** (Gastroenterologie) am Klinikum Lahr, Klosterstraße 19, 77933 Lahr

PRAKTISCHES JAHR

05/03 - 09/03 **Anästhesie**, Städtische Kliniken Düsseldorf, Krankenhaus Gerresheim
02/03 - 05/03 **Chirurgie**, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Frankreich
10/02 - 02/03 **Innere Medizin**, Städtische Kliniken Düsseldorf, Krankenhaus Gerresheim

FAMULATUREN

09/01 – 10/01 Ambulanz der **Strahlentherapie**, Universität Düsseldorf
03/01 **Innere Medizin, Pneumologie**, Universitätsspital Bern, Schweiz
08/00 **Innere Medizin, Gastroenterologie**, Universitätsspital Bern, Schweiz
08/99 **Innere Medizin, Gastroenterologie**, DRK-Kliniken Westend, Berlin

ZIVILDienst

08/91 - 09/92 **Leitstelle**, Strahlentherapie, Universität Düsseldorf

ERGÄNZENDE AKTIVITÄTEN

00 - 03 **Studentische Hilfskraft bei der Durchführung von Strahlenschutzkursen** im Haus der Technik, Essen
97 **Pflegehelfer** im Seniorenheim Sancta Barbara, Hamburg

WISSENSCHAFTLICHE ARBEIT

PROMOTION

4/00-10/01

Prospektive Phase III Therapieoptimierungsstudie:

Lebensqualität und Akuttoxizitäten während der Bestrahlung von Patientinnen mit Mammakarzinom: Einfluß von prä- oder postoperativer Bestrahlung, neo- oder adjuvanter Chemotherapie und Chemotherapie-schemata

unter der Leitung von PRIV.-DOZ. DR. MED. KARL AXEL HARTMANN, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie, Universität Düsseldorf.

VERÖFFENTLICHUNGEN

09/01

Präsentation der Ergebnisse als Poster und Abstract beim Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie 2001:

HARTMANN KA, STADGE O, DRESBACH S, GERLACH B, ROHN R, SCHMITT G.

Die Lebensqualität von präoperativ bestrahlten Patientinnen mit Mammakarzinom im Vergleich zur postoperativen Bestrahlung.

Strahlenther Onkol 2001; 177 (Sondernr 1): 95

KENNTNISSE UND INTERESSEN

SPRACHEN

Englisch (fließend), Französisch (fließend, Erlangung des DELF 1er degré), großes Latinum

EDV

Windows, Word, Excel, Power Point, Internet, SPSS

HOBBYS

Rennradfahren, Volleyball, Klavierspielen

Lebensqualität und Akuttoxizität bei der Bestrahlung des Mammakarzinoms: Einfluss von prä- und postoperativer Bestrahlung, neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie sowie verschiedener Chemotherapieschemata

Oliver Stadge

Hintergrund: Das Mammakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau. Durch die Einführung neuer Therapiemethoden konnten beim Brustkrebs entscheidende Fortschritte erzielt werden, jedoch wurde dadurch auch die Belastung des Patienten größer. Aus diesem Grund spielt neben tumorfreien Überleben oder Gesamtüberleben auch die Lebensqualität (LQ) eine entscheidende Rolle in der Beurteilung neuer multimodaler Therapiekonzepte. Die Strahlentherapie ist dabei ein unverzichtbarer Baustein. Diese Studie untersucht den Einfluss der Strahlentherapie auf die LQ. Dabei konzentrierten wir uns auf den Zeitraum während der Bestrahlung, eine für den Patienten intensive und belastende Phase. Zudem vergleicht diese Arbeit die LQ innerhalb von Subkollektiven, die durch den Zeitpunkt der Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant), das Chemotherapieschema (Paclitaxel oder Standardtherapeutika) und den Zeitpunkt der Strahlentherapie (prä- oder postoperativ) gebildet werden. Eine weitere Absicht dieser Untersuchung ist die longitudinale Messung der LQ, um behandlungsbezogene Veränderungen mit der Zeit aufzudecken.

Patienten/Methoden: 74 Patientinnen mit histologisch gesichertem, invasivem Mammakarzinom wurden im Rahmen einer Phase III-Therapieoptimierungsstudie des Interdisziplinären Brustzentrums/Düsseldorf-Gerresheim in Zusammenarbeit mit der Klinik für Strahlentherapie der Universität Düsseldorf bestrahlt. Die durch die oben genannte Gruppierungsvariablen gebildeten Behandlungsgruppen wiesen hinsichtlich Alter, Tumorgöße, Lymphknotenstatus und der verabreichten Bestrahlungsdosis keine wesentlichen Unterschiede auf. Die LQ wurde anhand der EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-BR23 wöchentlich während der Radiotherapie bestimmt. Ergänzend wurden die akuten Strahlennebenwirkungen der bestrahlten Hautpartie gemäß der CTC-Kriterien dokumentiert.

Ergebnisse: Für die Gesamtstichprobe verschlechterte sich die globale LQ zum Ende der Bestrahlung leicht um 5 Punkte. Schmerzen, Schlafstörungen, Brustsymptome sowie leichte bis mäßige Toxizitäten wurden ebenfalls signifikant vermehrt am Ende beobachtet. Eine vorausgegangene neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie sowie die verschiedenen Schemata wiesen zu keinem Zeitpunkt der Strahlentherapie LQ-Unterschiede auf. Die präoperative Radiotherapie zeigte leicht schlechtere LQ-Werte als die postoperative: körperliche Funktion und Zukunftsperspektive waren signifikant erniedrigt, Schmerz und Fatigue traten vermehrt auf, Akuttoxizitäten wurden dagegen seltener beobachtet.

Schlußfolgerung: Eine Brustbestrahlung bzw. Thoraxwand- beeinflusst die Lebensqualität der Patientinnen. Während der Bestrahlung kam es aber nur in wenigen Bereichen zur leichten Verschlechterung der Werte. Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie sowie die verschiedenen Kombinationsschemata waren bezüglich der LQ gleichwertig. Die präoperative Radiotherapie zeigte dagegen schlechtere LQ-Werte. Da nur wenige Skalenwerte statistische Signifikanz erreichten, bleibt es abzuwarten, ob diese Nachteile der LQ durch erhöhte Brusterhaltungsraten und verbessertes rezidivfreies Überleben kompensiert werden.