

Aus der Abteilung
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. R. Kreienberg

Therapieergebnisse bei Patientinnen
mit Mammakarzinom
und Skelettmetastasen

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der
Universität Ulm

vorgelegt von
Susanne Christine Würmser
aus München

2005

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus – Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Kreienberg

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Röttinger

Tag der Promotion: 15. 12. 2005

Inhaltsverzeichnis:

<u>1</u>	<u>Einleitung und Ziel</u>	6
1.1	<u>Allgemeines</u>	6
1.2	<u>Etablierte Behandlungsmöglichkeiten</u>	6
1.3	<u>Ziel</u>	7
<u>2</u>	<u>Patientenkollektiv und Methode</u>	8
2.1	<u>Patientenkollektiv</u>	8
2.2	<u>Methode</u>	8
<u>3</u>	<u>Ergebnisse</u>	12
3.1	<u>Alter und Hormonstatus der Patientinnen</u>	12
3.2	<u>Klassische Prognosefaktoren des Primärtumors</u>	12
3.2.1	<u>pTNM-Status</u>	12
3.2.2	<u>Wachstumsmuster</u>	13
3.2.3	<u>Hormonrezeptorstatus</u>	13
3.3	<u>Therapie des Primärtumors</u>	13
3.3.1	<u>Operation</u>	13
3.3.2	<u>Bestrahlung</u>	13
3.3.3	<u>Medikamentöse Therapie</u>	14
3.4	<u>Auftreten der Knochenmetastasen</u>	14
3.4.1	<u>Erstes Therapieintervall</u>	14
3.4.2	<u>Diagnoseanlass</u>	16
3.4.3	<u>Lokalisation der Skelettm metastasen</u>	16
3.4.4	<u>Viszerale Metastasen simultan zur Diagnose von Knochenmetastasen</u>	16
3.4.5	<u>Komplikationen der Knochenmetastasen</u>	17
3.4.6	<u>Therapie der Knochenmetastasen</u>	17
3.5	<u>Überlebenszeit</u>	19
3.5.1	<u>Allgemein</u>	19
3.5.2	<u>Gruppeneinteilung</u>	19
3.5.3	<u>Überlebenszeit in Abhängigkeit von den klassischen Prognosefaktoren</u>	19
3.5.4	<u>Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Lokalisation der viszeralen Metastasen</u>	23
3.5.5	<u>Überlebenszeit in Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie der progressiven Erkrankung</u>	23

<u>3.6</u>	<u>Schmerzremission und Änderung des Allgemeinzustands nach Bestrahlung</u>	25
<u>3.6.1</u>	<u>Allgemein</u>	25
<u>3.6.2</u>	<u>Fraktionierungsschema</u>	25
<u>3.6.3</u>	<u>Lokalisation der Knochenmetastasen</u>	26
<u>3.7</u>	<u>Medikamentöse Zusatztherapie</u>	28
<u>4</u>	<u>Diskussion</u>	33
<u>4.1</u>	<u>Erstes Therapieintervall</u>	33
<u>4.2</u>	<u>Diagnoseanlass</u>	33
<u>4.3</u>	<u>Lokalisation der Skelettmetastasen</u>	34
<u>4.4</u>	<u>Skelettale Komplikationen</u>	34
<u>4.5</u>	<u>Überlebenszeit</u>	35
<u>4.6</u>	<u>Zusammenhang zwischen Schmerzremission und Fraktionierungsschema</u>	35
<u>4.7</u>	<u>Schmerzlinderung und Metastasenlokalisierung</u>	36
<u>4.8</u>	<u>Beeinflussung durch medikamentöse Zusatztherapien</u>	37
<u>5</u>	<u>Zusammenfassung</u>	39
<u>6</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	41

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
B	Bisphosphonate
Be	Becken
C	Chemotherapie
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5- Fluorouracil;
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid;
Ex	Extremität
FAC	5- Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamid;
FEC	5- Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid;
G (1-4)	Grading (entspricht dem Differenzierungsgrad des Primärtumors)
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
Gy	Einheitszeichen für Gray (Energiedosis): 1 Gy = 1J/ kg
H	Hormone
Ka	Kalotte
K-Index	Karnofsky-Index
k. n. A.	Keine nähere Angabe
Max	Maximal (entspricht dem größten Einzelwert)
Min	Minimal (entspricht dem kleinsten Einzelwert)
MMM	Methotrexat, Mitoxantron, Mitomycin;
pTNM-Status	Tumorklassifikation des Primärtumors
SZ	Schmerzzustand
Tab.	Tabelle
TNM	Tumorausbreitungsklassifikation
Tx	Thorax
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ÜLZ	Überlebenszeit
Vgl.	Vergleiche
Ws	Wirbelsäule

1 Einleitung und Ziel

1.1 Allgemeines

Mit fast 50.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Mammakarzinom der am häufigsten auftretende bösartige Tumor der Frau in Deutschland (20, 34). Jährlich sterben etwa 18.000 Frauen an Brustkrebs. Mehr als die Hälfte der erkrankten Frauen entwickeln im weiteren Verlauf Skelettmetastasen (9, 32). Der Behandlung von Skelettmetastasen kommt aufgrund ihrer Folgebeschwerden – insbesondere Schmerz und Bewegungseinschränkungen – und ihrer Häufigkeit ein hoher Stellenwert in der Onkologie zu. Der Schmerz wird ausgelöst durch die Kompression des Periosts bei bestehendem periostalem Ödem. Die Bewegungseinschränkungen, bedingt durch neurologische Defizite, werden durch Myelonkpression bei Einbruch der Metastasen in den Spinalkanal bzw. Infiltration oder Kompression peripherer Nerven ausgelöst. Neben diesen Folgebeschwerden erhöht sich durch den Verlust von Knochensubstanz auch die Frakturgefahr.

Stellt man bei einer Tumorerkrankung eine manifeste Makrometastasierung fest, ist eine kurative Behandlung der Krankheit nur in seltenen Fällen möglich (21). Daher gilt es, Schmerzen zu lindern, bei Vorliegen von Knochenmetastasen Frakturen zu vermeiden sowie die körperliche Leistungsfähigkeit zu erhalten. Man spricht auch von Palliativmedizin, da eine „(...) Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch die Therapie (...) im metastasierten Krankheitsstadium bisher nicht eindeutig zu belegen (...)“ (23) ist.

1.2 Etablierte Behandlungsmöglichkeiten

Eine palliative Therapie kann in Form einer lokalen Bestrahlung und einer medikamentösen Therapie bzw. durch eine chirurgische Intervention erfolgen.

Insbesondere in Abhängigkeit von der Art der Metastasierung kann eine lokale Bestrahlung sinnvoll sein. Eine Bestrahlung erfüllt immer dann ihren Zweck, wenn Beschwerden örtlich begrenzt auftreten. Dazu zählen in erster Linie Knochenmetastasen und Hirnmetastasen.

Des Weiteren besteht die Möglichkeit, eine medikamentöse Behandlung in Form von endokrinen (nur bei rezeptorpositivem Tumor), zytostatischen und immunologischen

Maßnahmen durchzuführen. Beim Vorliegen von Knochenmetastasen können außerdem Bisphosphonate mit gutem Erfolg eingesetzt werden, die einen weiteren Knochenabbau vermindern und somit die Schmerzen lindern sowie das Frakturrisiko herabsetzen.

Ein operativer Eingriff ist immer dann zu wählen, wenn die lokale Symptomatik im Vordergrund steht, eine (weitere) Strahlenbehandlung nicht möglich und eine schnelle Linderung der Beschwerdensymptomatik notwendig ist wie z.B. eine akute Stabilitätsgefährdung durch Knochenmetastasen.

1.3 Ziel

Da die Therapiestrategien des metastasierten Mammakarzinoms, insbesondere innerhalb der Strahlentherapie, national und international unterschiedlich sind und die Erkenntnisse nicht ohne Weiteres übernommen werden können, ist eine Auswertung der eigenen Daten und deren Vergleich zu Daten aus der entsprechenden Literatur notwendig.

Die hier vorliegende retrospektive Analyse hat zum Ziel, die Behandlungsergebnisse nach Strahlentherapie von Knochenmetastasen bei Frauen mit Mammakarzinom in den Jahren 1987 bis 1999 am Universitätsklinikum Ulm zu untersuchen. Folgende Aspekte stehen dabei im Mittelpunkt:

- Betrachtung der Grunderkrankung Brustkrebs, deren Biologie, deren Vorbehandlung sowie deren zeitlicher Ablauf.
- Analyse der progressiven Erkrankung, insbesondere Betrachtung der Behandlung der Knochenmetastasen.
- Was für einen Einfluss haben die klassischen Prognosefaktoren, die Lokalisation der Skelettmetastasen und die medikamentöse Therapie der progressiven Erkrankung auf die Überlebenszeit der Patientinnen?
- Partizipieren die Patientinnen von der Radiatio der Knochenmetastasen in Bezug auf die Beseitigung der Schmerzen und der Bewegungseinschränkung?
- Was bewirken additive Verfahren wie Chemotherapie, Hormontherapie und Bisphosphonattherapie?

2 Patientenkollektiv und Methode

2.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende retrospektive Analyse wurden Patientinnen aufgenommen, bei denen ein metastasiertes Mammakarzinom vorlag. Alle Patientinnen hatten im Verlauf ihrer Erkrankung Knochenmetastasen entwickelt und wurden im Zeitraum von Januar 1987 bis Dezember 1999 zum ersten Mal in der Abteilung der Strahlentherapie des Universitätsklinikums Ulm behandelt. Insgesamt erfüllten 215 Patientinnen diese Kriterien.

2.2 Methode

Die untersuchten Daten wurden den Patientenakten aus dem Archiv der Abteilung der Strahlentherapie des Universitätsklinikums Ulm (Prof. Dr. Röttinger) und des Universitätsfrauenklinikums Ulm (Prof. Dr. Kreienberg) entnommen. Die Patientenakten der Strahlentherapie lagen in Papierform vor. Die der Frauenheilkunde waren teilweise digitalisiert oder auf Mikrofilm gespeichert. Den Patientenakten wurden folgende Daten entnommen:

Daten zur Patientin:

- Patientennummer
- Datum der Aufnahme in die Strahlentherapie
- Geburtsdatum
- Zeitpunkt des letzten Kontakts bzw. des Todesdatums
- Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung

Daten zum Primärtumor und seiner Behandlung:

- Erstdiagnosedatum
- TNM-Stadium
- Grading
- Tumorart
- Hormonrezeptorstatus
- Erstbehandlung (Operation, Bestrahlung, systemische Therapie)

Daten zur Progression der Erkrankung:

- Diagnosedatum und Therapie von viszerale Metastasen, Knochenmetastasen und Lokalrezidiven
- Lokalisation der Knochenmetastasen
- Bestrahlung der Knochenmetastasen: Zeitpunkte, Schmerzzustand vorher und nachher, Allgemeinzustand vorher und nachher, Anzahl der bestrahlten Felder, Bestrahlungsschemata, wurde die Bestrahlung abgebrochen.
- Auftreten von Komplikationen durch die Knochenmetastasen: Fraktur, Neuritis, Querschnitt.

Als Indikator für den jeweiligen Therapieerfolg wurde die Schmerzentwicklung und der Allgemeinzustand gewertet. Die Schmerzevaluation wurde drei Monate nach Abschluss der Strahlentherapie anhand der dokumentierten Patientenaussage und der rezeptierten Therapeutika mittels einer einfachen Klassifizierung vorgenommen (SZ0 = schmerzfrei; SZ1 = gelegentlicher Schmerz, nicht-opioide Medikamente nötig; SZ2 = starker Schmerz, bewegungseinschränkend, kontinuierlich Opiateinnahme). Die Beurteilung des Allgemeinzustands erfolgte anhand des Karnofsky-Index, dessen Definition man Tabelle 1 entnehmen kann.

Die den Patientenakten entnommenen Daten wurden in eine Exceldatei übertragen und mit Hilfe dieser ausgewertet. Für das gesamte Patientenkollektiv wurde eine prozentuale und absolute Verteilung hinsichtlich der das Kollektiv kennzeichnenden Kriterien gebildet. Diese Kriterien umfassen Patientenalter, Rezeptorstatus, Krankheitsstadium, Therapieform und Krankheitsverlauf.

Zur Analyse des ersten Therapieintervalls (Zeitraum zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und der Erstdiagnose der Knochenmetastasen) wurden die Patientinnen bezüglich ihres Tumorstadiums bzw. ihres Rezeptorstatus eingeteilt und eine Aufschlüsselung in Behandlungsjahrgänge vorgenommen. Hierbei wurden jeweils drei bzw. vier Jahrgänge zu einem Intervall zusammengefasst. Bezüglich dieser Intervalle wurde die mediane Länge des ersten Therapieintervalls angegeben.

Des Weiteren wurden die Patientinnen bezüglich ihrer Überlebenszeit nach der Erstdiagnose der Knochenmetastasen gruppiert. Für diese Gruppen wurde eine prozentuale Verteilung bezüglich Krankheitsmerkmale und Therapiemerkmale ausgewertet. In dieser Einteilung wurde der minimale und maximale Wert, der Mittelwert sowie die Standardabweichung des Alters berechnet.

Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich der Art der medikamentösen Zusatztherapie prozentual und absolut verteilt und in Gruppen eingeteilt. Für diese Gruppen wurde eine absolute bzw. prozentuale Verteilung der Veränderung von Schmerz- und Allgemeinzustand ermittelt und der minimale und maximale Wert sowie der Mittelwert der Überlebenszeit angegeben.

Neben dem Patientenkollektiv betrachtete man auch die insgesamt angewendeten Bestrahlungsvorgänge. Bei diesen Bestrahlungsvorgängen wurde als besonders relevant die Änderung des Allgemeinzustands und des Schmerzzustands nach der Bestrahlung eingestuft. Eine absolute bzw. prozentuale Verteilung dieser Zustände bzw. ihre Veränderung wurde hinsichtlich aller Bestrahlungsvorgänge, hinsichtlich der verwendeten Fraktionierungsschemata und hinsichtlich des jeweils bestrahlten Knochenabschnitts ermittelt.

Tabelle 1: Definition des Karnofsky-Index (10).

Hauptklassen	Stufen	Beschreibung der Lebensqualität
In der Lage, normale Aktivität auszuüben; keine spezielle Pflege notwendig.	100%	Keine Beschwerden, keine Evidenz der Erkrankung.
	90%	In der Lage, normale Aktivität auszuüben; geringe Zeichen oder Symptome der Erkrankung.
	80%	Normale Aktivität mit Erfolg ausführbar, aber deutliche Zeichen oder Symptome der Erkrankung.
Nicht in der Lage, zu arbeiten; das Leben zu Hause ist möglich; Pflege kann zum größten Teil selbst durchgeführt werden, zum Teil ist Hilfe notwendig.	70%	Pflegt sich selbst, ist aber nicht in der Lage, eine normale Aktivität auszuüben oder aktiv zu arbeiten.
	60%	Benötigt gelegentlich Mithilfe, ist aber in der Lage, die meisten persönlichen Bedürfnisse selbst zu verrichten.
	50%	Benötigt Pflege und häufig allgemeine medizinische Betreuung.
Nicht in der Lage, sich selbst zu pflegen; Spitalpflege ist notwendig; die Erkrankung kann rapide fortschreiten.	40%	Nicht mehr in der Lage, sich selbst zu pflegen; benötigt spezielle medizinische Pflege und Hilfe.
	30%	Schwere Hilflosigkeit; Hospitalisierung ist angezeigt; tödlicher Ausgang noch nicht drohend.
	20%	Sehr krank; Hospitalisierung notwendig; aktive Pflege ist notwendig.
	10%	Moribund; fataler, rascher Fortschritt der Erkrankung.
	0%	Tot.

3 Ergebnisse

3.1 Alter und Hormonstatus der Patientinnen

Diese hier vorgelegte retrospektive Analyse umfasst 215 Patientinnen. Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 23 und 79 Jahre alt. 74 Patientinnen waren prämenopausal, 141 Patientinnen postmenopausal.

3.2 Klassische Prognosefaktoren des Primärtumors

3.2.1 pTNM-Status

In Abbildung 1 ist die Tumorausbreitung bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms graphisch dargestellt. Am häufigsten lag ein T₂N₁-Stadium vor (46 Patientinnen). Bei 34 Patientinnen (16%) war bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Fernmetastasierung eingetreten. Von diesen Patientinnen hatten 4 eine viszerale Fernmetastasierung, 25 Patientinnen eine ossäre Metastasierung, 5 Patientinnen zeigten sowohl eine viszerale als auch eine ossäre Metastasierung.

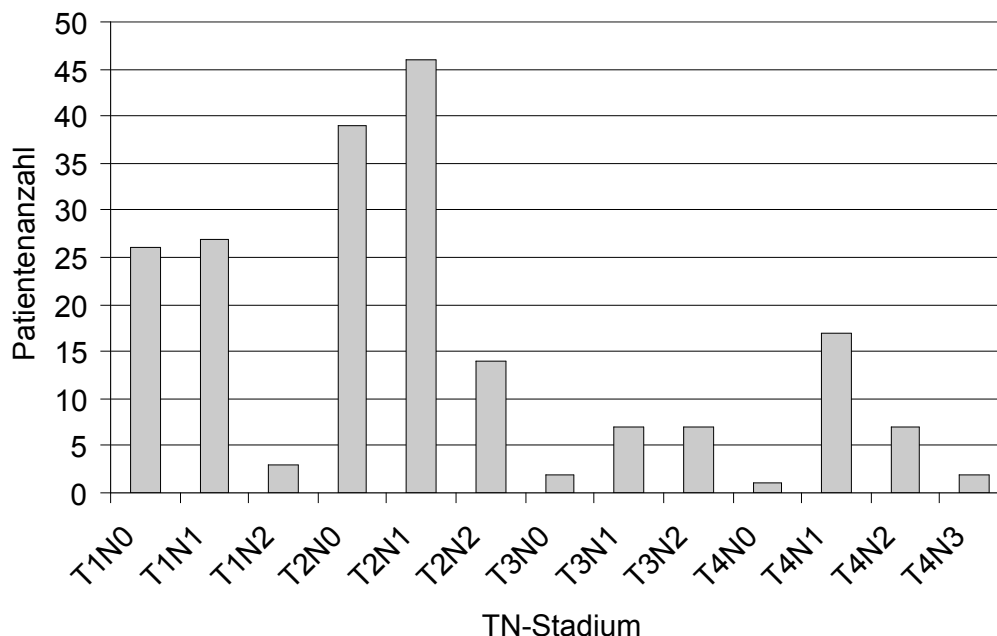


Abbildung 1: TN-Stadium bei Erstdiagnose Mammakarzinom.

3.2.2 Wachstumsmuster

3.2.2.1 Histopathologischer Typ

Im Kollektiv fanden sich 163 invasiv-duktales Karzinome, 8 lobuläre, je 2 tubuläre und medulläre Karzinome. Von den Mischformen waren 4 duktulo-muzinös, 3 duktulo-lobulär, 2 duktulo-tubulär, 1 duktulo-medullär. 25 Karzinome konnten nicht klassifiziert werden. 5 Karzinome waren entdifferenziert.

3.2.2.2 Grading

6 Patientinnen hatten einen gut differenzierten Primärtumor (G1). 60 Patientinnen hatten einen mäßig differenzierten Primärtumor (G2 inklusive G1-G2). Es folgen 49 Patientinnen mit schlechter Differenzierung (G3 inklusive G2-G3). 5 Patientinnen wiesen einen undifferenzierten Primärtumor (G4) auf. Bei 95 Patientinnen gab es keine nähere Angabe zum Grading.

3.2.3 Hormonrezeptorstatus

Die Östrogenrezeptoren waren bei 113 Patientinnen (53%) positiv und bei 19 Patientinnen negativ. In 83 Fällen gab es keine nähere Angabe.

Die Progesteronrezeptoren waren bei 97 Patientinnen (45%) positiv und bei 28 Patientinnen negativ. 90 mal gab es keine nähere Angabe.

3.3 Therapie des Primärtumors

3.3.1 Operation

Bis auf drei Ausnahmen wurden alle Patientinnen (94%) radikal operiert, 11 Patientinnen (5%) erhielten eine brusterhaltende Therapie.

3.3.2 Bestrahlung

76 Patientinnen (35%) wurden adjuvant zur Operation bestrahlt.

3.3.3 Medikamentöse Therapie

Als weitere Behandlung kamen eine Chemotherapie und eine Hormonbehandlung in Frage, wobei das konkrete Vorgehen durch die Tumorgröße, das Tumorstadium sowie den Rezeptorstatus des Tumors und die Zahl der befallenen Lymphknoten bestimmt wurde.

Im vorliegenden Patientinnengut erhielten 49 Frauen (23%) eine adjuvante zytostatische Therapie. Dabei wurde am häufigsten (33 mal) eine Polychemotherapie in Form von CMF eingesetzt. Alternativ kamen MMM-, FEC-, EC-Schemata zur Anwendung. Als Monotherapeutika setzte man Adriblastin, Cyclophosphamid, Epirubicin und Mitoxantron ein. Das Antiöstrogen Tamoxifen erhielten 82 Patientinnen (38%). 5 bekamen GnRH-Analoga (Zoladex). 2 Patientinnen erhielten Bisphosphonate (Ostac oder Aredia). Die Mehrzahl der Patientinnen (130) nahm weder Antiöstrogene noch Bisphosphonate ein. 9 Patientinnen bekamen sowohl eine Chemotherapie als auch eine Hormontherapie.

3.4 Auftreten der Knochenmetastasen

3.4.1 Erstes Therapieintervall

Zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Diagnose der ossären Metastasen vergingen zwischen 0-408 Monate (Median 31 Monate). Zur genauen Analyse dieses Zeitraums (erstes Therapieintervall) wurden die Patientinnen in die Stadien der UICC (22) eingeteilt. Diese Einteilung richtet sich nach dem TNM-Stadium des Primärtumors, welches man Abschnitt 3.2.1 entnehmen kann. Es wurden die Stadien I, IIA, IIB, IIIA und IIIB ausgewertet. Dem Stadium 0 konnten keine Patientinnen zugeteilt werden. Stadium IV wurde nicht ausgewertet, da es das Vorhandensein einer Fernmetastasierung beinhaltet und daher eine Sonderstellung einnimmt. Es wurden 168 Patientinnen ausgewertet.

Tabelle 2 zeigt, wie sich die Patientinnen auf die verschiedenen Gruppen verteilen:

Tabelle 2: Patientenanzahl pro Gruppe.

Jahre:	1987-1989	1990-1992	1993-1995	1996-1999
Stadium I:	4	4	15	2
Stadium IIA:	15	17	18	9
Stadium IIB:	12	14	11	6
Stadium IIIA:	5	9	10	3
Stadium IIIB:	6	1	3	4

Abbildung 2 kann man entnehmen, wie sich der Zeitraum des ersten Therapieintervalls bezogen auf den Beobachtungszeitraum entwickelt:

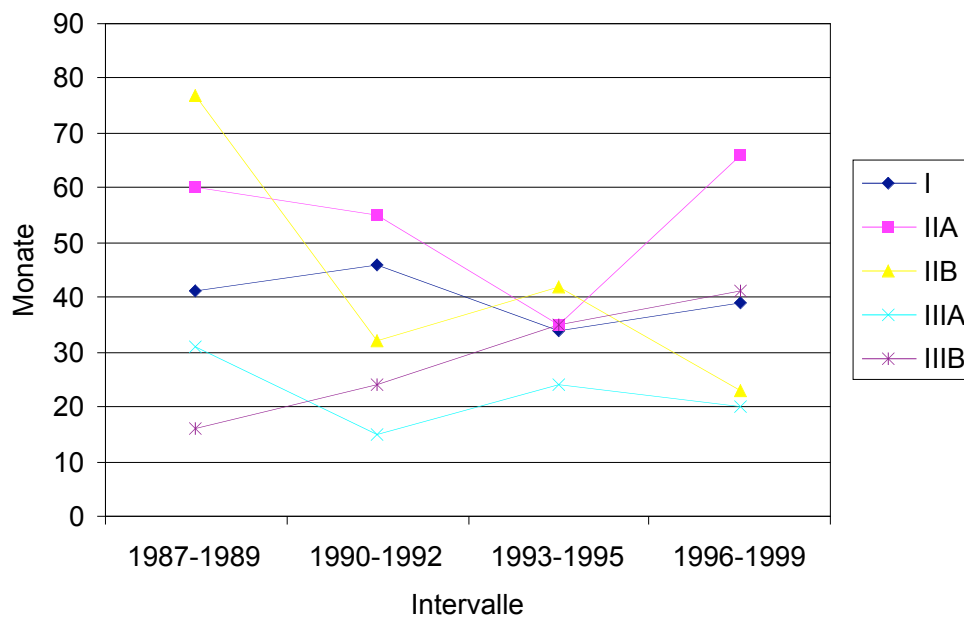


Abbildung 2: Zeitraum zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und der Erstdiagnose der Knochenmetastasen bezogen auf den Beobachtungszeitraum. Die Abszisse gibt die Jahre der ersten Bestrahlung der Patientinnen in der Abteilung der Strahlentherapie (zusammengefasst in Intervalle) an. Die Ordinate zeigt den medianen Zeitraum des ersten Therapieintervalls in Monaten. Die fünf Kurven beziehen sich auf die Stadiengruppierung nach der UICC- Einteilung.

Des Weiteren wurde die Dauer des ersten Therapieintervalls bezogen auf den Rezeptorstatus des Primärtumors ausgewertet. Das Patientenkollektiv wurde gemäß dem Abschnitt 3.2.3 in drei Gruppen eingeteilt. Es ergaben sich 118 rezeptorpositive Patientinnen, 84 Patientinnen mit unbekanntem Rezeptorstatus und 13 Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus. Hierbei stellte man bei den 118 rezeptorpositiven Patientinnen in den Bestrahlungsjahren 1987-1989 ein medianes erstes Therapieintervall von 19 Monaten fest, in den Jahren 1990-1992 ein medianes erstes Therapieintervall von 16 Monaten. In den Bestrahlungsjahren 1993-1995 wurden 28 Monate und in den Jahrgängen 1996-1999 wurden 25 Monate festgestellt. Die Gruppe der 84 Patientinnen mit unbekanntem Rezeptorstatus wurde nicht ausgewertet. Die 13 rezeptornegativen Patientinnen wurden aufgrund der mangelhaften Repräsentativität ebenfalls nicht ausgewertet.

3.4.2 Diagnoseanlass

Der Skelettbefall wurde aufgrund von Schmerzen 118 mal (55%), ohne spezifische Beschwerden in der Nachsorge 52 mal (24%), nach Staginguntersuchungen bei Erstdiagnose 37 mal (17%), aufgrund einer pathologischen Fraktur 4 mal (2%) sowie durch neurologische Symptome 4 mal (2%) diagnostiziert.

3.4.3 Lokalisation der Skelettmetastasen

Zur ersten Bestrahlung stellten sich 38 Patientinnen mit solitären Knochenmetastasen und 177 mit multiplen Knochenmetastasen vor. Häufigste Lokalisation der Metastasen waren die Wirbelsäule (38%), gefolgt von den Beckenknochen (29%), dem Thoraxskelett (15%), den Extremitäten (13%) und der Kalotte (5%).

3.4.4 Viszerale Metastasen simultan zur Diagnose von Knochenmetastasen

109 Patientinnen (51%) entwickelten neben den Knochenmetastasen auch viszerale Metastasen. Zeitlich gesehen traten bei 51 Patientinnen viszerale Metastasen erst nach der Diagnose von Knochenmetastasen auf. Bei 35 Patientinnen lagen schon vorher viszerale Metastasen vor. Bei 19 Patientinnen wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der

Knochenmetastasen gleichzeitig viszerale Metastasen diagnostiziert. In 4 Fällen konnten keine zeitlichen Angaben gemacht werden.

67 Patientinnen entwickelten Lebermetastasen, 35 Lungenmetastasen (inklusive Pleura), 19 Lymphknotenmetastasen. In 7 Fällen kam es zur Hautmetastasierung, 4 mal war die Orbita betroffen und 3 mal die Ovarien. 27 Patientinnen entwickelten eine multiple viszerale Metastasierung. Bei 16 dieser Patientinnen traten Leber- und Lungenmetastasen in Kombination auf.

3.4.5 Komplikationen der Knochenmetastasen

Symptomatisch zeigten sich die Knochenosteolysen in Form von Frakturen, neurologischen Ausfallerscheinungen und Querschnitt. Bei 4 Patientinnen traten trotz Strahlentherapie der frakturgefährdeten Skelettabschnitte Knochenbrüche auf. Bei 21 Patientinnen wurden vor der Bestrahlung neurologische Ausfallerscheinungen (Lähmungen, Parästhesien) dokumentiert, die in 16 Fällen durch die Bestrahlung gebessert werden konnten. Eine Patientin erlitt während der Bestrahlung einen Querschnitt in Höhe des behandelten Wirbelsäulenabschnitts (Bestrahlung mit 10 x 2 Gy).

3.4.6 Therapie der Knochenmetastasen

3.4.6.1 Bestrahlung

Nach dem Diagnosezeitpunkt der Knochenmetastasen vergingen 0 bis 119 Monate (Median 3 Monate) bis zur ersten Radiatio. Die untersuchten 215 Patientinnen unterzogen sich teilweise mehreren Bestrahlungen. Insgesamt wurden 358 Bestrahlungen mit Gesamtdosen zwischen 10 und 50 Gy (Median 36 Gy) bei Einzeldosen zwischen 1,5 und 10 Gy durchgeführt.

Wie Abbildung 3 zu entnehmen ist, wurde am häufigsten die Fraktionierung 12 x 3 Gy (147 mal) eingesetzt. Alternativ wurden auch die Bestrahlungsschemata 13 x 3 Gy (40 mal), 20 x 2 Gy (24 mal), 15 x 2,5 Gy (20 mal) und 18 x 2 Gy (16 mal) angewandt. 27 Bestrahlungen wurden vorzeitig abgebrochen. Gründe hierfür waren pathologische Frakturen oder neurologische Defizite, die eine chirurgische Intervention notwendig machten sowie das Auftreten anderer Krankheitssymptome mit Änderung des generellen Therapieregimes.

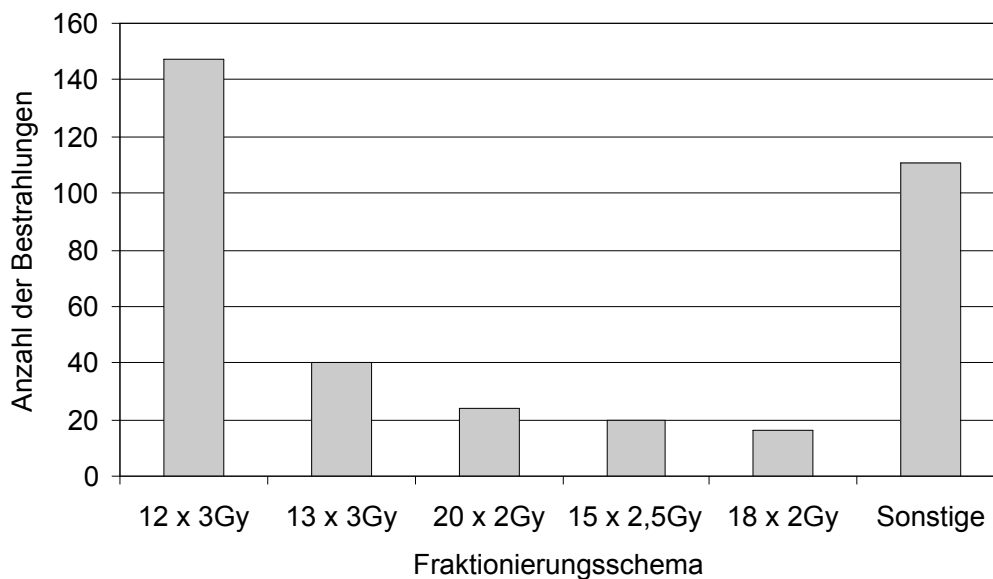


Abbildung 3: Häufigkeit der eingesetzten Fraktionierungsschemata. Hierbei folgt die Angabe des Fraktionierungsschemas der Regel: [Anzahl der Bestrahlungen] x [Einzeldosis in Gray (Gy)]. Die Angabe 12 x 3Gy entspricht beispielsweise einer 12-maligen Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 3 Gray.

3.4.6.2 Medikamentöse Zusatztherapie der progressiven Erkrankung

194 Patientinnen (90%) erhielten neben der Radiotherapie auch eine medikamentöse Therapie in Form einer Hormon-, Bisphosphonat- sowie Chemotherapie. Als Hormontherapie kamen Rezeptorblocker (Tamoxifen), Aromatasehemmer (Formestan, Letrozol, Aminoglutethimid, Arimidex, Aromasin), Gestagene (Medroxyprogesterinacetat, Megesterol) und GnRH-Analoga (Goserelin) zum Einsatz. Als Bisphosphonate wurden Pamidronat und Clodronat eingesetzt. Zur Chemotherapie wurde eine Monotherapie (Cyclophosphamide (Endoxan), Vinorelbin (Navelbine), Anthrazykline (Epirubicin), Paclitaxel (Taxol), Docetaxel (Taxotere), Mitoxantron (Novantron), Mitomycin, Doxorubicin (Adriblastin), Methotrexat) bzw. auch eine Polychemotherapie wie CMF, EC, FAC, FEC, MMM eingesetzt.

Von den 106 Patientinnen, die nur ossäre Metastasen entwickelten, bekamen 58 Rezeptorblocker, 49 Aromatasehemmer, 22 Gestagene, 13 GnRH-Analoga, 22 Bisphosphonate, 41 eine Chemotherapie, 14 keine zusätzlichen Medikamente. Die 109 Patientinnen mit ossären und viszerale Metastasen bekamen 58 mal Rezeptorblocker,

54 mal Aromatasehemmer, 24 mal Gestagene, 15 mal GnRH-Analoga, 20 mal Bisphosphonate, 67 mal eine Chemotherapie und 7 mal keine Medikamente.

3.5 Überlebenszeit

3.5.1 Allgemein

Die 215 Patientinnen überlebten die Diagnosestellung der Knochenmetastasen zwischen 1 und 155 Monate (Median 26 Monate). Die Überlebenszeit bei den 106 Patientinnen mit rein ossärer Metastasierung betrug 2-134 Monate (Median 31 Monate). Die 109 Patientinnen mit zusätzlich viszeralem Metastasenbefall überlebten 1-155 Monate (Median 24 Monate).

3.5.2 Gruppeneinteilung

Zur genauen Analyse der Überlebenszeiten wurde in diesem Abschnitt eine Gruppeneinteilung vorgenommen. Die Gruppierung richtete sich jeweils nach der Überlebenszeit nach der Erstdiagnose der Knochenmetastasen in Monaten. Es ließen sich vier Gruppen von Patientinnen identifizieren:

Gruppe 1: 1-12 Monate 50 Patientinnen

Gruppe 2: 13-26 Monate 51 Patientinnen

Gruppe 3: 27-49 Monate 49 Patientinnen

Gruppe 4: ≥ 50 Monate 53 Patientinnen

Die 12 Patientinnen, die im Beobachtungszeitraum bis Januar 2004 nicht weiter verfolgt werden konnten, wurden einer gesonderten Gruppe (**Gruppe 0**) zugeordnet.

3.5.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit von den klassischen Prognosefaktoren

In den drei folgenden Tabellen (Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5) wurde der pTNM-Status der einzelnen Patientinnen in Abhängigkeit von der Überlebenszeit analysiert. Das Ausbreitungsstadium des Primärtumors wurde sowohl bezüglich der gesamten Daten als auch bezüglich der einzelnen Gruppen untersucht.

Tabelle 3 zeigt die Größe des Primärtumors, die in den Gruppenkollektiven beobachtet wurde:

Tabelle 3: Ausdehnung des Primärtumors.

T-Stadium:	T1	T2	T3	T4	Tx
Alle:	27%	47%	8%	13%	6%
Gruppe 1:	28%	44%	10%	12%	6%
Gruppe 2:	22%	49%	8%	18%	4%
Gruppe 3:	25%	53%	10%	8%	2%
Gruppe 4:	26%	49%	2%	15%	8%
Gruppe 0:	50%	8%	17%	8%	17%

T: Primärtumor (Tumorgröße gemäß TNM-Klassifikation).

Tabelle 4 beschreibt die Korrelation zwischen der Überlebenszeit und dem axillären Lymphknotenbefall:

Tabelle 4: Axillärer Lymphknotenbefall.

N-Stadium:	N0	N1	N2	N3	N positiv	Nx
Alle:	34%	46%	14%	1%	61%	5%
Gruppe 1:	28%	46%	20%	0%	66%	6%
Gruppe 2:	26%	57%	18%	0%	75%	0%
Gruppe 3:	43%	43%	6%	2%	51%	6%
Gruppe 4:	40%	40%	9%	4%	53%	8%
Gruppe 0:	25%	33%	33%	0%	67%	8%

N: Regionäre Lymphknoten (Lymphknotenbefall gemäß TNM-Klassifikation).

Tabelle 5 stellt das Vorliegen von Fernmetastasen dar:

Tabelle 5: Fernmetastasierung.

M-Stadium:	M0	M1	Mx
Alle:	84%	16%	1%
Gruppe 1:	90%	10%	0%
Gruppe 2:	86%	14%	0%
Gruppe 3:	80%	18%	2%
Gruppe 4:	77%	23%	0%
Gruppe 0:	92%	8%	0%

M: Fernmetastasen (Vorliegen von Fernmetastasen gemäß TNM-Klassifikation).

Die zwei folgenden Tabellen zeigen die Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Grading (Tabelle 6) und vom Hormonrezeptorstatus (Tabelle 7):

Tabelle 6: Morphologie (Grading).

Differenzierungsgrad:	G1	G2	G3	G4	k. n. A.
Alle:	3%	28%	23%	2%	44%
Gruppe 1:	2%	14%	38%	2%	44%
Gruppe 2:	2%	26%	14%	6%	53%
Gruppe 3:	4%	43%	18%	0%	35%
Gruppe 4:	4%	28%	19%	2%	47%
Gruppe 0:	0%	33%	33%	0%	33%

G: Grading (Differenzierungsgrad des Primärtumors).

Tabelle 7: Status der Hormonrezeptoren.

Rezeptorstatus:	Positiv	Negativ	k. n. A.
Alle:	55%	6%	39%
Gruppe 1:	46%	10%	44%
Gruppe 2:	65%	10%	26%
Gruppe 3:	63%	2%	35%
Gruppe 4:	45%	4%	51%
Gruppe 0:	58%	0%	42%

k.n.A.: keine nähere Angabe.

Tabelle 8 gibt Aufschluss über das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose:

Tabelle 8: Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors.

Jahre:	Mittelwert	Median	Standard- abweichung	Min	Max
Alle:	54	55	12	23	79
Gruppe 1:	58	59	11	28	77
Gruppe 2:	52	53	11	30	75
Gruppe 3:	53	53	12	23	77
Gruppe 4:	54	52	11	33	79
Gruppe 0:	56	58	10	36	74

Min: Minimal (kleinster Einzelwert), **Max:** Maximal (größter Einzelwert).

3.5.4 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Lokalisation der viszerale Metastasen

Die viszerale Metastasen verteilen sich prozentual folgendermaßen:

Tabelle 9: Verteilung der viszerale Metastasen.

Ort:	Multilokulär	Solitär	Keine
Alle:	14%	37%	50%
Gruppe 1:	16%	40%	44%
Gruppe 2:	16%	47%	37%
Gruppe 3:	12%	29%	59%
Gruppe 4:	11%	34%	55%
Gruppe 0:	1%	25%	67%

Tabelle 10: Lokalisation der viszerale Metastasen.

Ort:	Leber	Lunge	Lymphknoten	Andere
Alle:	48%	25%	14%	14%
Gruppe 1:	40%	32%	11%	18%
Gruppe 2:	37%	27%	22%	15%
Gruppe 3:	59%	22%	11%	7%
Gruppe 4:	57%	17%	13%	13%
Gruppe 0:	80%	20%	0%	0%

3.5.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie der progressiven Erkrankung

Die Patientinnen bekamen in ihrem Krankheitsverlauf unterschiedlich oft Bisphosphonate (Tabelle 11), Hormone (Tabelle 12) und Chemotherapien (Tabelle 13) verabreicht. Wir unterschieden je nach Häufigkeit und Medikation drei bzw. vier Behandlungsgruppen.

Tabelle 11: Bisphosphonat-Therapie der progressiven Erkrankung.

Gabe von Bisphosphonaten:	Keine	Einmalig	Zweimalig
Alle:	81%	15%	4%
Gruppe 1:	90%	10%	0%
Gruppe 2:	92%	8%	0%
Gruppe 3:	80%	16%	4%
Gruppe 4:	68%	21%	11%
Gruppe 0:	67%	33%	0%

Tabelle 12: Hormon-Therapie der progressiven Erkrankung.

Gabe von Hormonen:	Keine	Einmalig	Zweimalig	Mehr als zweimalig
Alle:	57%	23%	5%	15%
Gruppe 1:	36%	50%	12%	2%
Gruppe 2:	28%	33%	31%	8%
Gruppe 3:	25%	23%	37%	16%
Gruppe 4:	8%	25%	36%	32%
Gruppe 0:	17%	50%	17%	17%

Tabelle 13: Chemo-Therapie der progressiven Erkrankung.

Gabe von Zytostatika:	Keine	Einmalig	Zweimalig	Mehr als zweimalig
Alle:	49%	34%	14%	3%
Gruppe 1:	68%	24%	6%	2%
Gruppe 2:	39%	1%	12%	2%
Gruppe 3:	43%	31%	25%	2%
Gruppe 4:	43%	34%	17%	6%
Gruppe 0:	67%	33%	0%	0%

3.6 Schmerzremission und Änderung des Allgemeinzustands nach Bestrahlung

3.6.1 Allgemein

Wie bereits in Abschnitt 2.2 beschrieben, wurden die Schmerzremission und die Änderung des Allgemeinzustands als Messgrößen zur Erfassung des Therapieerfolgs verwendet. Im Folgenden wird der Erfolg der Bestrahlung allgemein ausgewertet. Der Karnofsky-Index lag vor der Bestrahlung durchschnittlich bei 77%. Bei 24 von 358 Bestrahlungen (vgl. Abschnitt 3.4.6.1) war der Allgemeinzustand der jeweiligen Patientin vor dem Therapiebeginn nur gering eingeschränkt (Karnofsky-Index 90%), bei 231 Bestrahlungen beklagten die Patientinnen mäßige Krankheitszeichen (Karnofsky-Index 80%), 87 mal war eine Selbstversorgung vor der Bestrahlung noch möglich (Karnofsky-Index 70%), 15 mal benötigten die Patientinnen für die täglichen Verrichtungen fremde Hilfe (Karnofsky-Index 60%). Nach der Behandlung lag der Durchschnittswert des Karnofsky-Index bei 77% (65 mal bei 90%, 173 mal bei 80%, 87 mal bei 70%, 26 mal bei 60%, 1 mal bei 50 %).

Vor der Bestrahlung litten 84% der Patientinnen unter starken Schmerzen (SZ = 2); 9 % hatten gelegentlich Schmerzen (SZ = 1) und 6% der Patientinnen waren schmerzfrei (SZ = 0). Nach der Behandlung hatten 48% der Patientinnen gelegentlich Schmerzen (SZ = 1) und 39% der Frauen waren schmerzfrei (SZ = 0). 10% der Patientinnen litten unter starke Schmerzen (SZ = 2).

3.6.2 Fraktionierungsschema

In diesem Abschnitt wird der Erfolg der Bestrahlung bezogen auf das Fraktionierungsschema analysiert. Bei der Fraktionierung mit 12 x 3 Gy lag der Allgemeinzustand vor der Bestrahlung durchschnittlich bei 78% (K-Index) und nach der Bestrahlung bei 80%. Bei 13 x 3 Gy und 15 x 2,5 Gy blieb der Allgemeinzustand vorher und nachher konstant bei 79%. Bei der Fraktionierung 20 x 2 Gy stieg der K-Index von 80% auf 81%. Bestrahlte man mit 18 x 2 Gy stieg der K-Index von 77% auf 78%.

Abbildung 4 ist zu entnehmen, dass bei einer Fraktionierung mit 12 x 3 Gy eine Schmerzfremheit bzw. Schmerzerleichterung in 82% eintrat, bei 13 x 3 Gy in 85%, bei 20 x 2 Gy in 75%, bei 15 x 2,5 Gy in 85% und bei 18 x 2 Gy in 88%.

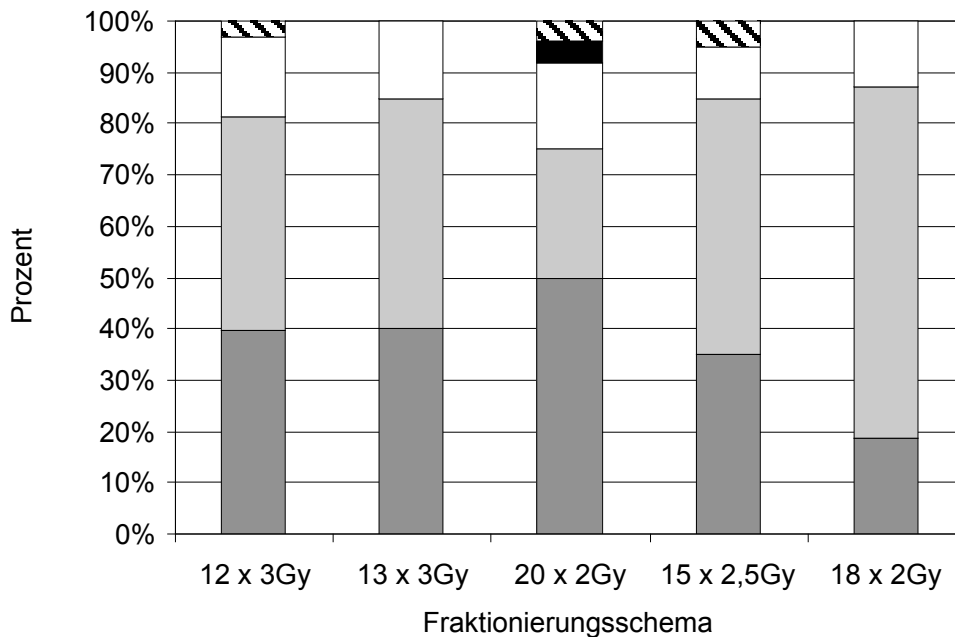


Abbildung 4: Schmerzstatus und Fraktionierungsschema. Die Abbildung gibt an, wie häufig sich (in Prozent) eine komplette Schmerzremission (dunkelgrau), eine Schmerzminderung (hellgrau), keine Änderung (weiß), eine Verschlechterung (schwarz) der Schmerzen bezogen auf das angewandte Fraktionierungsschema einstellte. Unbekannt (schraffiert). Hierbei folgt die Angabe des Fraktionierungsschemas der Regel: [Anzahl der Bestrahlungen] x [Einzeldosis in Gray (Gy)]. Die Angabe 12 x 3Gy entspricht beispielsweise einer 12maligen Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 3 Gray.

3.6.3 Lokalisation der Knochenmetastasen

Im Folgenden wird der Erfolg der Bestrahlung hinsichtlich der Lokalisation der Knochenmetastasen untersucht. In den einzelnen Bestrahlungen wurden teilweise mehrere Skelettabschnitte mit verschiedenen Fraktionierungsschemata bestrahlt. Abbildung 5 ist zu entnehmen, dass bei insgesamt 251 Bestrahlungen jeweils 1 Skelettabschnitt behandelt wurde. 2 Skelettabschnitte wurden jeweils in 88 Bestrahlungsserien behandelt, 3 Skelettabschnitte bei 17 Bestrahlungsserien und jeweils einmal wurden 4 bzw. 5 Skelettabschnitte parallel bestrahlt. Insgesamt wurden 487 Skelettabschnitte bestrahlt. Daher wird im Folgenden jede Bestrahlung eines Skelettabschnitts als einzelner Fall gewertet.

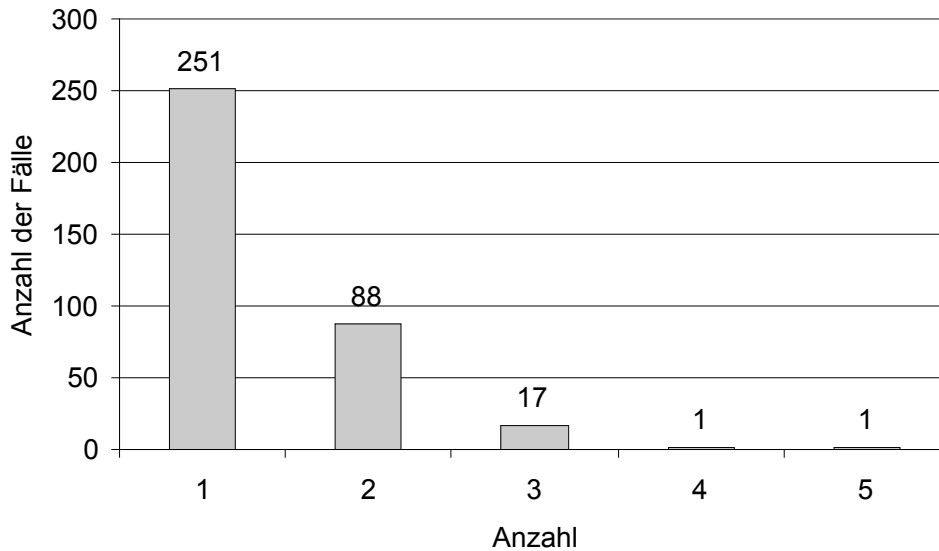


Abbildung 5: Parallel bestrahlte Lokalisationen. Die Abszisse gibt die Anzahl der gleichzeitig bestrahlten Skelettabschnitte an. Die Ordinate liefert die entsprechende Absolutanzahl der Fälle.

Abbildung 6 beschreibt die Schmerzlinderung in Bezug auf die einzelnen Lokalisationen der bestrahlten Skelettmetastasen. Die Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen (Ws) erzielte in 71 Fällen eine komplette Schmerzremission, 77 mal eine Schmerzerleichterung, 34 mal trat keine Besserung ein. Einmal verstärkte sich der Schmerz (1 mal keine Angabe). Bei der Bestrahlung des Beckens (Be) wurde 38 mal Schmerzfreiheit erreicht, 85 mal ließen die Schmerzen nach, 17 mal blieb die Schmerzqualität unverändert. 1 mal verstärkte sich der Schmerz (1 mal keine Angabe). In 23 Fällen waren die Patientinnen mit schmerzhaften Knochenmetastasen der Extremität (Ex) nach der Strahlentherapie beschwerdefrei, in 36 Fällen reduzierte sich der Schmerz, in 4 Fällen stellte sich keine Besserung ein, in 2 Fällen wurden die Schmerzen stärker. Bei Bestrahlungen der Rippen oder der Skapula (Tx) wurde in 10 Fällen eine komplette Schmerzremission erzielt, in 22 Fällen wurde eine Schmerzerleichterung erreicht, 6 mal trat keine Verbesserung auf (1 mal keine Angabe). Kopfschmerzen bei Kalottenmetastasen (Ka) bildeten sich nach Bestrahlung in 5 Fällen vollständig und in 6 Fällen teilweise zurück. In 4 Fällen gab es keine Verbesserung.

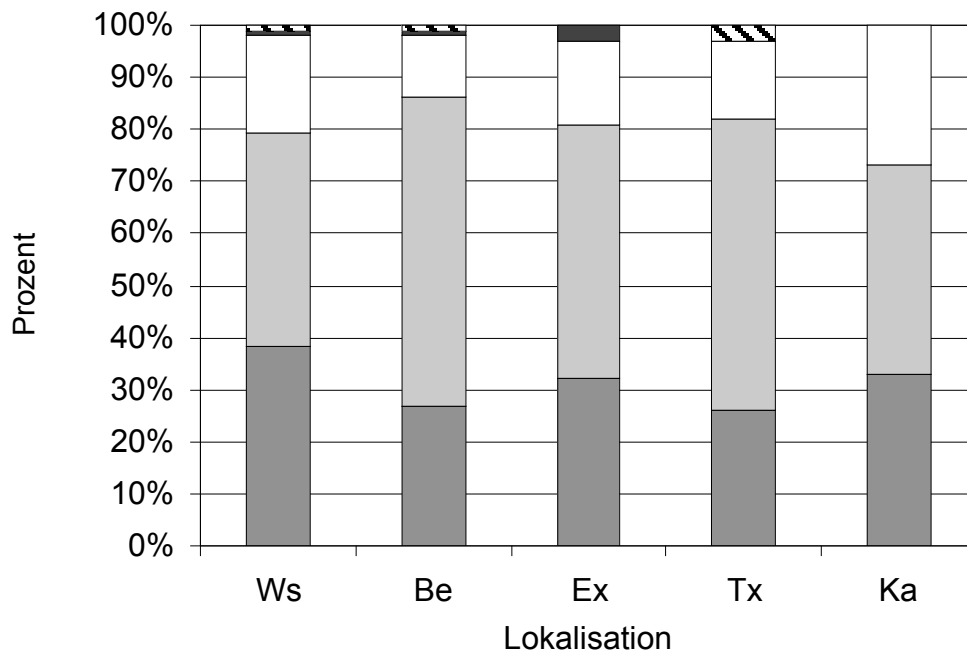


Abbildung 6: Metastasenlokalisierung und Schmerzstatus. Die Abbildung zeigt wie häufig (in Prozent) sich eine komplette Schmerzremission (dunkelgrau), eine Schmerzminderung (hellgrau), keine Änderung (weiß), eine Verschlechterung (schwarz) bezogen auf den bestrahlten Skelettabschnitt einstellt. Unbekannt (schraffiert). Ws: Wirbelsäule, Be: Becken, Ex: Extremität, Tx: Thorax, Ka: Kalotte.

3.7 Medikamentöse Zusatztherapie

Die meisten Patientinnen erhielten neben der Strahlentherapie auch eine systemische Tumorthherapie. Daher wurden die Ergebnisse der Bestrahlung in Abhängigkeit von den am häufigsten verabreichten Medikamenten-Kombinationen ausgewertet:

- Chemotherapie (simultan oder sequentiell) und Hormone (C, H),
- Hormone (H),
- keine Medikamente (keine),
- Bisphosphonate, Chemotherapie und Hormone (B, C, H),
- Bisphosphonate und Hormone (B, H),
- Chemotherapie (C).

Abbildung 7 ist zu entnehmen, dass das größte Kollektiv, nämlich 74 Patientinnen (35%) konsekutiv oder simultan mittels Chemotherapie und Hormontherapie behandelt wurden. 67 Patientinnen (31%) unterzogen sich einer Hormontherapie. 21 Patientinnen (10%) nahmen keine Medikamente ein. 18 Patientinnen (8%) erhielten eine Bisphosphonat-, Chemo- und Hormontherapie, 17 Patientinnen (8%) Bisphosphonate und Hormone und 14 Patientinnen (17%) eine alleinige Chemotherapie.

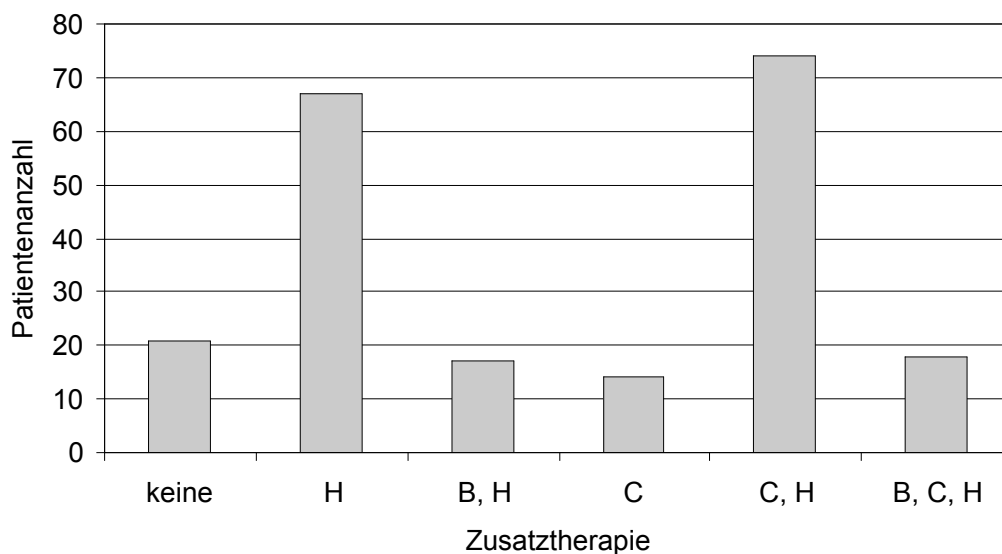


Abbildung 7: Häufigkeit der Zusatztherapien. Die Abszisse zeigt die Medikamenten-Kombinationen. H: Hormone, B: Bisphosphonate, C: Chemotherapie. Die Ordinate gibt die entsprechende Patientenanzahl an.

Bezogen auf die Zusatztherapie wurden Überlebenszeit (Abbildung 8), Schmerzlinderung (Abbildung 9) und Änderung des Allgemeinzustandes (Abbildung 10) ausgewertet.

Abbildung 8 ist zu entnehmen, dass die **74 Patientinnen mit Chemo- und Hormontherapie** nach der Diagnose der Knochenmetastasen durchschnittlich 39 Monate (Spanne 2-134 Monate) überlebten. Abbildung 9 zeigt, dass 29 Patientinnen (39%) eine komplette Schmerzremission und 30 Patientinnen (41%) eine Schmerzerleichterung nach der Bestrahlung erlebten. Bei 12 Patientinnen (16%) änderten sich die Schmerzen nicht. Bei drei der 74 Patientinnen (4%) verstärkten sich die Schmerzen. Der durchschnittliche Karnofsky-Index blieb stabil bei 79%.

Abbildung 8 zeigt, dass die **67 Patientinnen mit zusätzlicher Hormontherapie** nach der Diagnose der Knochenmetastasierung im Durchschnitt 31 Monate (Spanne 1-155 Monate) lebten. Abbildung 9 ist zu entnehmen, dass bei 25 Patientinnen (37%) eine komplette Schmerzremission und bei 24 Patientinnen (36%) eine Schmerzerleichterung nach der Bestrahlung eintrat. 14 Patientinnen (21%) klagten unverändert über Schmerzen. Bei 4 Patientinnen lagen keine Angaben vor. Der Karnofsky-Index lag vor der Bestrahlung bei 78 % und danach bei 79% lag.

Wie man in Abbildung 8 sieht, überlebten die **21 Patientinnen ohne begleitende systemische Behandlung** im Durchschnitt 23 Monate (Spanne 2-80 Monate). Abbildung 9 zeigt, dass sich bei 7 Patientinnen (33%) nach der Bestrahlung Schmerzfreiheit entwickelte und bei 8 Patientinnen (38%) eine Schmerzlinderung. Bei 4 Patientinnen (19%) blieb der Zustand unverändert. Bei jeweils einer Patientin (5%) verstärkte sich der Schmerz bzw. lag keine Angabe vor. Der Karnofsky-Index lag vor der Bestrahlung durchschnittlich bei 76 % und danach bei 72 %.

Abbildung 8 zeigt, dass die **18 Patientinnen mit Bisphosphonat-, Chemo- und Hormontherapie** im Durchschnitt 57 Monate (Spanne 8-124 Monate) überlebten. In Abbildung 9 sieht man, dass sich bei 10 Patientinnen (56%) Schmerzfreiheit entwickelte, bei 1 Patientin (6%) blieb der Schmerz konstant. 7 Patientinnen (39%) berichteten über eine Schmerzerleichterung. Der Allgemeinzustand betrug vor der Bestrahlung im Durchschnitt 81% (K-Index) und nach der Bestrahlung 83% (K-Index).

Abbildung 8 zeigt, dass die **17 Patientinnen mit Hormon- und Bisphosphonattherapie** im Durchschnitt 49 Monate (Spanne 4-104 Monate) überlebten. Abbildung 9 kann man entnehmen, dass bei 9 Patientinnen (53%) der Schmerz nach der Bestrahlung völlig verschwand, bei 8 Patientinnen (47%) kam es zu einer Verbesserung. Der Karnofsky-Index lag vor der Radiatio durchschnittlich bei 78% und nach der Radiatio bei 82 %.

Abbildung 8 zeigt, dass die **14 Patientinnen mit begleitender Chemotherapie** durchschnittlich 17 Monate (Spanne 2-48 Monate) überlebten. Abbildung 9 ist zu entnehmen man, dass bei 2 Patientinnen (14%) eine komplette Schmerzremission erreicht wurde. 5 Patientinnen (36%) klagten unverändert über Schmerzen, bei 4 Patientinnen (29%) verschwanden die Schmerzen teilweise. Bei 3 Patientinnen (21%) lagen keine Angaben vor. Der Karnofsky-Index vor der Bestrahlung im Durchschnitt bei 78% und danach bei 76 % lag.

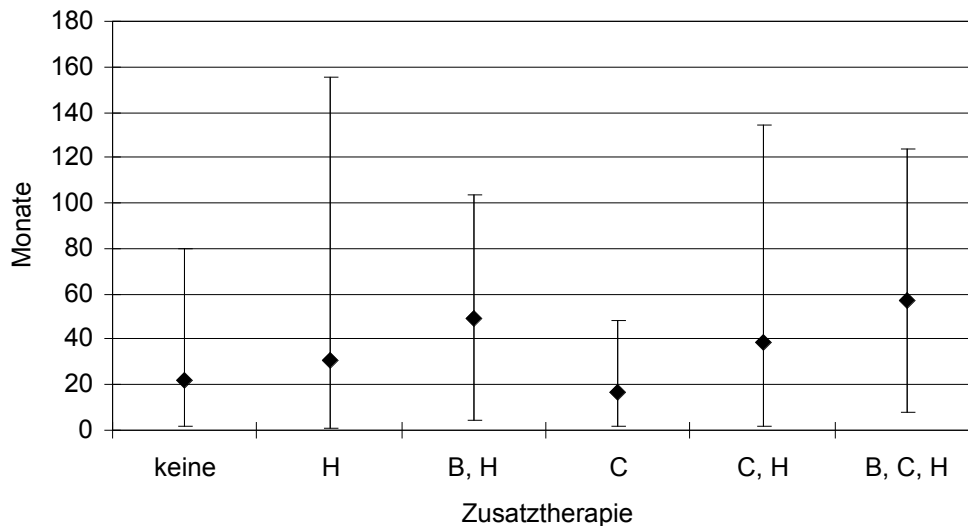


Abbildung 8: Überlebenszeit nach Erstdiagnose der Knochenmetastasen bei verschiedenen Zusatztherapien. Die Abb. gibt die maximale (T), minimale (⊥) und durchschnittliche (◆) Überlebenszeit (in Monaten) nach Erstdiagnose bezogen auf die Zusatztherapie an. H: Hormone, B: Bisphosphonate, C: Chemotherapie.

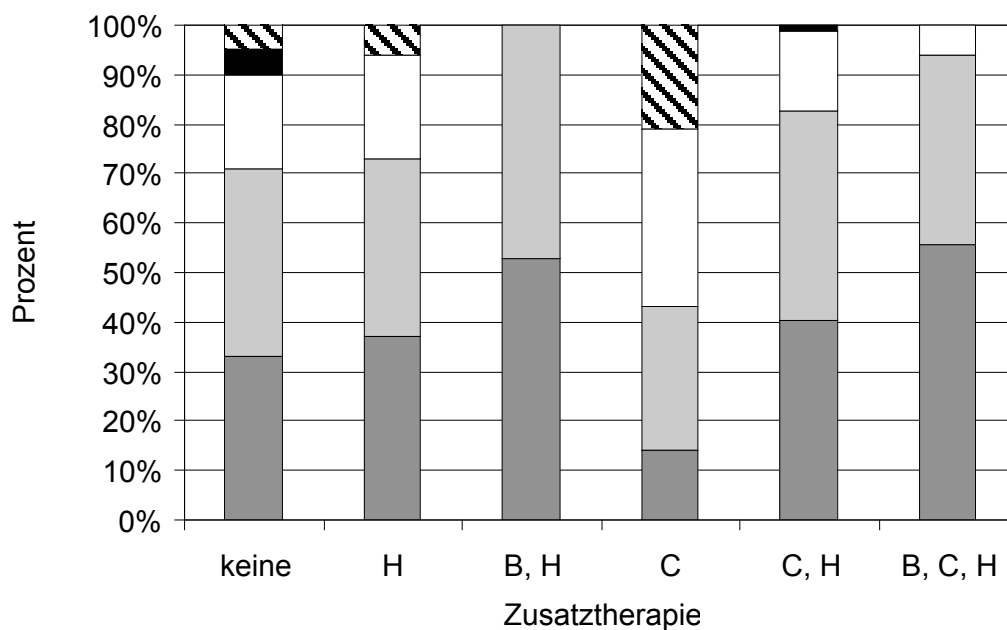


Abbildung 9: Schmerzstatus und Zusatztherapie. Die Abb. zeigt, wie häufig sich (in Prozent) eine komplette Schmerzremission (dunkelgrau), eine Schmerzminderung (hellgrau), keine Änderung (weiß), eine Verschlechterung (schwarz) bezogen auf die Zusatztherapie einstellt. Unbekannt (schraffiert). H: Hormone, B: Bisphosphonate, C: Chemotherapie.

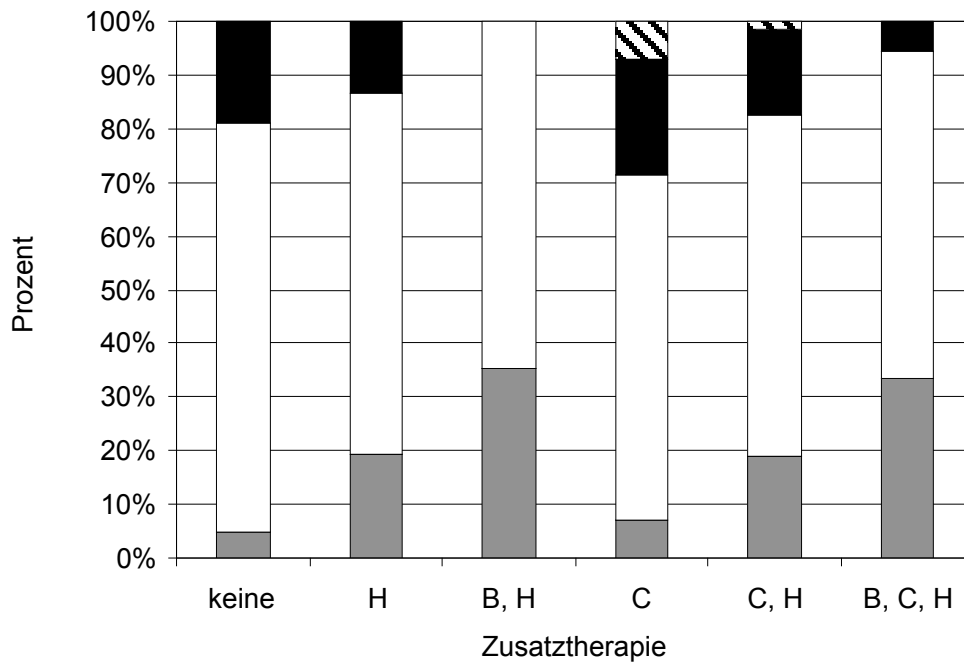


Abbildung 10: Änderung des Karnofsky-Index und Zusatztherapie. Die Abb. zeigt, wie häufig sich (in Prozent) der Allgemeinzustand verbesserte (grau), unverändert (weiß) blieb, sich verschlechterte (schwarz) bezogen auf die Zusatztherapie. Unbekannt (schraffiert). H: Hormone, B: Bisphosphonate, C: Chemotherapie.

4 Diskussion

4.1 Erstes Therapieintervall

Im vorliegenden Patientenkollektiv vergingen zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Diagnose der ossären Metastasen median 31 Monate. In der Fachliteratur wird die mediane Zeitspanne mit 1-3 Jahren bis zum Auftreten von Metastasen angegeben (6,15,16).

Bezüglich der Einteilung in die UICC-Stadien konnte für die Gruppen I, IIA, IIB und IIIA keine signifikante Veränderung des ersten Therapieintervalls im Beobachtungszeitraum 1987-1999 festgestellt werden (vgl. Abschnitt 3.4.1). Die Gruppe IIIB zeigt eine geringe Verlängerung des Intervalls im Verlauf des Beobachtungszeitraums. Hinsichtlich der rezeptorpositiven Patientinnen zeigt sich eine leichte Verlängerung des ersten Therapieintervalls im Beobachtungszeitraum. Ein verlängertes rezidivfreies Intervall könnte sowohl eine Konsequenz erfolgreicher Frühdiagnostik des Primärtumors und damit besserer Prognosefaktoren oder auf eine bessere Behandlung des Primärtumors zurückzuführen sein, welche die Metastasierung hinauszögert. Verschiebungen des Intervalls wären auch durch eine verspätete Diagnosestellung der Metastasen zu erwarten, da Knochenszintigramme in der Nachsorge nicht mehr regelmäßig durchgeführt werden. Da im Beobachtungszeitraum das Intervall größtenteils nur geringen Veränderungen unterworfen war, hat offenbar bei allen Parametern keine Veränderung stattgefunden, d.h. es wurden weder in der Erkennung noch in der Behandlung des Brustkrebses wesentliche Fortschritte erzielt noch wurden die auftretenden Metastasen zu spät erkannt.

4.2 Diagnoseanlass

Schmerzen führten bei den meisten Patientinnen (55%) zur Diagnose der Knochenmetastasen (vgl. Abschnitt 3.4.2). Dies deckt sich sowohl mit den Ergebnissen der RTOG-Studie 74-02 aus dem Jahr 1982 (37) als auch mit den aktuellen Literaturangaben (1, 32). Nachsorge (24%) und Staging im Rahmen der Erstdiagnose des Brustkrebses (17%) standen als Gründe für die Erkennung des skelettalen Befalls an zweiter und dritter Stelle. Daran hat sich trotz der immer aufwändigeren und verbesserten Vor- und Nachuntersuchungen in den 90er-Jahren nichts geändert.

4.3 Lokalisation der Skelettmetastasen

Das Skelett scheint als Ort der Metastasierung bevorzugt zu sein (27, 31). In der Literatur wird vermutet, dass der langsame Blutfluss im kapillar-venösen Netzwerk, die relativ durchlässigen Gefäßwände des Knochenmarks und chemotaktische Knochenprodukte (vom Knochen freigesetzte Hormone oder Wachstumsfaktoren) begünstigend auf die Ansiedlung von Tumorzellen im Skelett wirken (11). Der Befall scheint einem feststehenden Muster zu folgen (31, 36) mit Betonung der Knochenabschnitte mit hohem Knochenmarksanteil (1, 27).

Am häufigsten (38%) war die Wirbelsäule von Filiae betroffen (vgl. Abschnitt 3.4.3). Entsprechend der Literatur könnte neben den oben genannten Faktoren speziell an diesem Skelettabschnitt der Batsonsche Venenplexus für die Metastasierung verantwortlich sein, da die klappenlosen Venen, welche die Wirbelsäule umgeben, eine besonders niedrige Fließgeschwindigkeit garantieren (31) und damit einen Metastasierungs Vorteil für Tumorzellen darstellen. Häufig fanden sich daneben Metastasen in den Beckenknochen (29%), seltener am Thoraxskelett (15%), in den Extremitäten (13%) und der Kalotte (5%).

4.4 Skelettale Komplikationen

Aus der Literatur ist bekannt, dass osteolytische Metastasen pathologische Frakturen in einer Häufigkeit bis zu 12% verursachen (12). Der Funktionsverlust einer Extremität durch Fraktur bedeutet für den Patienten Immobilisation und Pflege-Abhängigkeit. Darüber hinaus droht Gefahr infolge von Thrombose oder Dekubitus. Osteolysen mit Zerstörung der Kortikalis über 50% oder axialer Ausdehnung in der Metaphyse über 2,5 cm gelten als Operationsindikation (1, 33). Für die chirurgische Stabilisierung der Wirbelkompressionsfraktur ist die Indikation weiter gestellt. Ohne diesen Eingriff drohen neurologische Ausfälle durch die Kompression von Nervenwurzeln bis hin zum Querschnitt. Statistisch gesicherte Aussagen über Frakturierungsprävention durch Bestrahlung sind kaum möglich. An der Universitätsklinik in Salt Lake City (US-Bundesstaat Utah) bedurften 2 von 41 Femurosteolysen mit hohem Frakturrisiko nach Strahlentherapie einer operativen Stabilisierung. 14 weitere Patientinnen mit großen Osteolysen (8 x Azetabulum, 6 x Humerus) entgingen durch die Bestrahlung der chirurgischen Intervention (4). Tong et al. berichten über 62 Frakturen (8%) nach Strahlentherapie (37), dabei waren die langen Röhrenknochen mit 13% doppelt so häufig betroffen wie die Wirbelkörper (6%). In unserem Kollektiv traten 4 Frakturen nach 358 Bestrahlungen auf (vgl. Abschnitt 3.4.5).

Das entspricht einer Rate von 1,1%. Neurologische Ausfallserscheinungen konnten in 16 Fällen beseitigt werden. Bei 19 Patientinnen blieben Lähmungen bestehen bzw. verschlechterten sich, bei 1 Patientin bis zum Querschnitt.

Postoperative Bestrahlungen wurden im untersuchten Zeitraum nur 5 mal vorgenommen. Bei diesen Maßnahmen bleibt offen, ob sie den Heilungsprozess in relevantem Umfang verbessern können (27, 38). Der positive Effekt der postoperativen (fraktionierten) Strahlentherapie liegt vor allem in der Verhinderung von Zweiteingriffen (38). Dem positiven Einfluss der Tumorzellelimination steht die mögliche Inaktivierung der Osteoblasten gegenüber (34).

4.5 Überlebenszeit

Die in Ulm ermittelte Überlebenszeit nach Diagnosestellung von Knochenmetastasen von 2 Jahren (vgl. Abschnitt 3.5) entspricht den bekannten Daten aus der Literatur (6, 32). Dies ist ein Hinweis darauf, dass bisher keine entscheidenden Fortschritte in der kurativen Behandlung der metastasierten malignen Mammakarzinomerkrankungen gelungen sind.

Die Überlebenszeit nach Diagnose ossärer Metastasen ist abhängig von der Metastasierungsform (Anzahl der Metastasen, ossärer und/ oder viszeraler Befall), dem Östrogenrezeptorstatus des Primärtumors und dem Ansprechen auf eine frühere Hormonbehandlung sowie vom rezidivfreien Intervall (2, 21). Die Prognose der Überlebenszeit ist beim Nachweis einer ausschließlichen Knochen- und Weichteilmetastasierung deutlich günstiger als beim Nachweis viszeraler Metastasen (25).

4.6 Zusammenhang zwischen Schmerzremission und Fraktionierungsschema

Die Vielfalt möglicher Dosierungs- und Fraktionierungsschemata machen einen Vergleich bezüglich ihrer Wirkung auf die Schmerzlinderung schwierig. Koswig (18) zeigte den Vorteil einer höher dosierten Strahlentherapie in mehreren Einzeldosen (10 x 3 Gy) gegenüber einer einmaligen Dosis von 8 Gy bezüglich der Rekalzifizierung. Rasmusson (29) wies dagegen bei 170 Patientinnen ebenfalls prospektiv randomisiert zwischen 10 x 3 Gy über 2 Wochen bzw. 3 x 5 Gy (2 Bestrahlungen wöchentlich) eine Rekalzifizierung unabhängig vom Fraktionierungsschema nach.

Andere Autoren finden, dass für den schmerzlindernden Effekt der Strahlenbehandlung von Knochenmetastasen in weiten Grenzen eine direkte Dosis-/ Wirkungs-Beziehung nicht besteht (24, 28, 37).

In unserem Patientenkollektiv konnte keine Abhängigkeit der Schmerzreduktion von den gewählten Fraktionierungen, die nur in sehr moderatem Verhältnis variierten, nachgewiesen werden: Es wurde eine Schmerzreduktion bzw. vollständige Schmerzfreiheit von minimal 75% (bei 20 x 2 Gy) bis maximal 88% (bei 18 x 2 Gy) erzielt, wie Abbildung 4 zu entnehmen ist.

Als Therapieresultat dominierte die Schmerzreduktion vor dem Erreichen der vollständigen Schmerzfreiheit. Die höchste Rate an kompletter Schmerzfreiheit wurde bei der Fraktionierung von 20 x 2 Gy, am häufigsten bei Osteolysen der Beckenknochen eingesetzt, erreicht. Dieses Ergebnis könnte auf den verstärkten Rekalzifizierungseffekt bei protrahiertem konventionellem Fraktionierungsschema zurückzuführen sein. Von einer höheren Dosis z.B. > als 40 Gy bei konventioneller Fraktionierung wird in der Literatur abgeraten, da hier offenbar die Osteoblastenaktivität an der Matrix beeinträchtigt werden könnte (19).

4.7 Schmerzlinderung und Metastasenlokalisation

Zur Messung des Therapieerfolgs bei Bestrahlung von Metastasen können verschiedene Methoden herangezogen werden. Eine sehr aufwändige und für den Klinikalltag eher nicht geeignete Maßnahme ist die Bestimmung der Kalzium- und Hydroxyprolinausscheidung (3), die röntgenologische Verifizierung der Rekalzifikation (6), die häufig nicht der klinischen Symptomatik entspricht (27) oder die Erfassung des Rückgangs von Beschwerden (37) als subjektives Kriterium. Da die Strahlentherapie in erster Linie symptomorientiert eingesetzt wird, wurden als Indikatoren für die Auswertung des Therapieerfolgs die Schmerzentwicklung, die Beseitigung neurologischer Ausfälle und die Änderung des Allgemeinzustands nach Karnofsky (Tabelle 1) beurteilt.

Entsprechend den Daten der vorliegenden Auswertung erzielt die Strahlentherapie häufiger eine Schmerzlinderung (zwischen 52% und 100%) als eine völlige Schmerzfreiheit (zwischen 36% und 61%) (5, 14, 24, 26, 28, 35). Vergleichbare Daten einer Metaanalyse (37) zeigen, dass sich der Therapieerfolg unabhängig vom bestrahlten Skelettabschnitt einstellt. Andere Autoren berichten über ein bevorzugtes Ansprechen der Strahlentherapie

im Bereich der Wirbelsäule und im Becken. 235 von 355 osteolytischen Destruktionen der Wirbelsäule und des Beckens beim Mammakarzinom remineralisierten nach Strahlentherapie gegenüber 60 von 120 Läsionen in den Extremitäten, des Thoraxskeletts und der Schädelkalotte (30). Im vorliegenden Kollektiv gaben die Patientinnen in 32,5% völlige Beschwerdefreiheit und in 49,9% zumindest Schmerzlinderung an. Bezogen auf den bestrahlten Skelettabschnitt trat die vollständige Schmerzfreiheit am häufigsten nach Bestrahlung der Wirbelsäule auf (39%), am seltensten nach Bestrahlung des Thoraxes (26%, Abbildung 6). Für den Erfolg der Strahlentherapie ist die Größe des Bestrahlungsfelds wichtig. Bei den Extremitätenmetastasen trat nur in 49% Schmerzerleichterung auf, Thoraxwandmetastasen sprachen in 56% und schmerzhafte Beckenmetastasen in 60% an. Die Gründe dafür könnten die unterschiedlichen Fraktionierungsschemata sowie die Gesamtdosen in Hinsicht auf die Toleranzdosen benachbarter Risikoorgane sein.

4.8 Beeinflussung durch medikamentöse Zusatztherapien

Tong ermittelte keinen Einfluss der Chemo- und Hormontherapie auf die Schmerzremission (37). Eine Untersuchung von Patientinnen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen am Universitätsklinikum Ulm ergab, dass im Jahre 1987 bei 9 von 39 Patientinnen (23%) eine Phase völliger Schmerzfreiheit erreicht wurde. Bei intensiviertem Einsatz systemischer Maßnahmen wurde das gleiche Ergebnis im Jahre 1994 bei 15 von 33 Patientinnen (45%) erzielt (8). Diehl (7) und Hortobagyi (13) beschreiben Schmerzlinderung durch Bisphosphonate. Auch die vorliegende Auswertung über 10 Jahre zeigt den günstigen Einfluss einer Zusatztherapie. Die beste Schmerzlinderung und Frakturfreiheit konnte bei einer Kombinationstherapie aus Antiöstrogenen und Bisphosphonaten nachgemessen werden. Eine Schmerzlinderung beobachteten wir bei 47%, eine komplette Schmerzfreiheit bei 53% der Patientinnen. Selten war eine alleinige Chemotherapie oder gar der Verzicht auf eine medikamentöse Begleittherapie erfolgreich. Bei 29% der Patientinnen konnten Bestrahlung und Chemotherapie eine Schmerzlinderung, in 14% eine völlige Schmerzfreiheit erreichen. Die alleinige Strahlentherapie ohne Zusatzmedikation erreichte in 38% Schmerzerleichterung und in 33% Schmerzfreiheit. Retrospektive Studien von Coleman (6) und Kamby (17) haben gezeigt, dass Knochenmetastasen des Mammakarzinoms einen höheren Anteil an Östrogenrezeptoren besitzen als viszerale Metastasen. Diese Tatsache könnte den

Therapieerfolg unter Hormongabe erklären. Das Nichtansprechen der Hormontherapie ist das Hauptkriterium für den Einsatz einer Chemotherapie (2, 17, 21).

Da Schmerzfreiheit bzw. -linderung sehr eng mit dem Wohlbefinden korreliert, schlägt sich der Effekt der Zusatztherapie auch im Karnofsky-Index nieder: Wie Abbildung 10 zu entnehmen ist, besserte sich bei reiner Chemotherapie der Allgemeinzustand in 7%, ohne Zusatztherapie nur in 5%, bei einer Kombination aus Chemotherapie, Hormonen und Bisphosphonaten in 33% und bei einer Kombination aus Hormonen und Bisphosphonaten sogar in 35%.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Studie diskutiert die Resultate der Strahlenbehandlung von Knochenmetastasen beim Mammakarzinom. Untersucht wurden die Daten von 215 Patientinnen, die im Zeitraum zwischen Januar 1987 bis Dezember 1999 erstmals wegen Knochenmetastasen bei Mammakarzinom behandelt wurden.

Hinsichtlich des Primärtumors war festzustellen, dass am häufigsten ein T₂N₁-Stadium vorlag. Im Kollektiv dominierten die invasiv-duktales Karzinome. Der Primärtumor war überwiegend mäßig differenziert (G2). 118 mal lag ein positiver Rezeptorstatus vor. Bis auf drei Ausnahmen wurde der Primärtumor der Patientinnen operiert. 49 Patientinnen wurden adjuvant zytostatisch und 87 Patientinnen wurden mittels Antiöstrogenen behandelt.

Die zeitliche Spanne zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Diagnose der Knochenmetastasen veränderte sich im Beobachtungszeitraum für die Stadien I, IIA, IIB und IIIA nicht signifikant. Die Gruppe mit dem fortgeschrittenen Stadium IIB zeigte einen Trend zur Verlängerung des ersten Therapieintervalls im Beobachtungszeitraum. Hinsichtlich der Rezeptorabhängigkeit ergab sich eine leichte Verlängerung des Intervalls im Beobachtungszeitraum. Das deutet darauf hin, dass die Primärtherapie der letzten Jahre die Progression der Erkrankung hier nicht beeinflussen konnte, wobei diese Aussage anhand eines größeren und homogeneren Kollektiv überprüft werden sollte.

Die meisten Skelettbefunde wurden im Rahmen von frisch aufgetretenen Knochenschmerzen diagnostiziert, nicht durch alleinige Nachsorge bzw. im Rahmen von perioperativem Staging.

Die in unserem Kollektiv aufgetretenen Knochenmetastasen befielen – in absteigender Häufigkeit – Wirbelsäule, Becken, Thorax, Extremitäten und Kalotte. 82% der Patientinnen litten unter multiplem Knochenbefall, 18% der Patientinnen unter solitärem Befall.

51% der Patientinnen entwickelten neben den ossären Metastasen auch viszerale Metastasen.

Mögliche Komplikationen von Knochenmetastasen sind Fraktur, Querschnitt und Parese. Bei 4 von 358 bestrahlten Skelettabschnitten entwickelte sich im späteren Verlauf eine

Fraktur, eine Patientin erlitt trotz Bestrahlung einen Querschnitt in Höhe des behandelten Wirbelkörpers.

Das bevorzugte Fraktionierungsschema der Radiatio war 12 x 3 Gy, gefolgt von 13 x 3 Gy, 20 x 2 Gy, 15 x 2,5 Gy, 18 x 2 Gy. Die Strahlentherapie der Knochenmetastasen wurde häufig (90%) mit einer medikamentösen Behandlung bestehend aus Zytostatika, Hormonen und Bisphosphonaten kombiniert.

Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung der Knochenmetastasen betrug 26 Monate, bei rein ösörem Befall 31 Monate und bei zusätzlichen viszeralen Metastasen 24 Monate.

Die klassischen Prognosefaktoren, die Lokalisation der Skelettmetastasen und die medikamentöse Therapie der progressiven Erkrankung zeigten im vorliegenden Kollektiv keinen eindeutigen Einfluss auf die Überlebenszeiten der Patientinnen.

Zur Bewertung des Therapieerfolgs wurde ein dreistufiger Schmerzindex und der Allgemeinzustand nach Karnofsky jeweils vor und nach der Strahlentherapie ermittelt. Man erwartete durch die Bestrahlung eine Verbesserung oder zumindest ein Gleichbleiben des Befindens. Bei der Bewertung des Allgemeinzustands blieb der Karnofsky-Index vor und nach der Behandlung konstant bei 77%. Die Strahlenbehandlung linderte in 75% (20 x 2 Gy) bis 88% (18 x 2 Gy) die Schmerzen. Meist entwickelte sich Erleichterung und seltener eine komplette Schmerzfremheit. Am erfolgreichsten bezüglich kompletter Schmerzremission war die Wirbelsäulenbestrahlung, am seltensten erzielte die Bestrahlung von Thoraxwandmetastasen diesen Effekt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Strahlentherapie eine sehr gute Methode zur palliativen Therapie von Skelettmetastasen darstellt. Die Strahlentherapie ist eine sehr effektive Maßnahme, um eine hohe Rate an Schmerzlinderung zu erzielen. Die höchste Rate im Hinblick auf die komplette Schmerzremission ergibt sich im vorliegenden Kollektiv bei einem Fraktionierungsschema von 20 x 2 Gy. Die Validierung dieses Schemas beim Einsatz bei anderen Lokalisationen sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Eine Zusatztherapie scheint empfehlenswert.

6 Literaturverzeichnis

1. Andress HJ: Operationsindikation und Stabilisierungsverfahren bei ossären Metastasen. In: Untch M, Sittek H, Bauernfeind I, Reiser M, Hepp H (Hrsg) Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. State of the Art. 1. Aufl, W. Zuckerschwerdt München Wien New York, S. 593-595 (2004)
2. Bastert G: Malignome der Mamma. In: Bender HG (Hrsg) Spezielle gynäkologische Onkologie II, Bd 12, 4. Aufl, Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore, S. 180-181 (2003)
3. Body JJ: Comparative evaluation of markers of bone resorption in patients with breast cancer – induced osteolysis before and after bisphosphonate therapy. Br J Cancer 75: 408-412 (1997)
4. Cheng DS, Seitz CB, Eyre HJ: Nonoperative management of femoral, humeral and acetabular metastases in patients with breast carcinoma. Cancer 45: 1533–1537 (1980)
5. Cole DJA: A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. Clin Oncol 1: 59-63 (1986)
6. Coleman RE, Rubens RD: The clinical course of bone metastases from breast cancer. Br J Cancer 55: 61-66 (1987)
7. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, Kaufmann M, Bastert G: Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. N Engl J Med 339: 357-363 (1998)

8. Dohr D, Röttinger EM: Strahlen gegen Tumorschmerzen. MMW Fortschr Med 42: 34-37 (1999)
9. Galasko CSB: Skeletal metastases. 1. Aufl, Butterworths, London Boston Durban, S. 14 (1986)
10. Galic M, Giebel W: Die medizinische Doktorarbeit, 3. Aufl, Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, S. 122 (1998)
11. Greiner RH: Therapie ossärer Metastasen: Therapie für die Zukunft. In: Böttcher HD, Adamietz IA (Hrsg): Klinik der Skelettmastasen, 1. Aufl, Zuckerschwerdt, München Bern Wien, S. 106-120 (1997)
12. Heinz Th, Stoik W, Vecsei V: Behandlung und Ergebnisse von pathologischen Frakturen. Unfallchirurg 92: 477 (1989)
13. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. N Engl J Med 335: 1785-1791 (1996)
14. Hoskin PJ, Price P, Easton D, Austin D, Palmer S, Yarnold JR: A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. Radiother Oncol 23: 74-78 (1992)
15. Kamby C, Vejborg I, Daugaard S, Gulddammer B, Dirksen H, Rossing N, Mouridsen HAT: Clinical and radiologic characteristics of bone metastases in breast cancer. Cancer 60: 2524-2531 (1987)

16. Kamby C, Rasmussen BB, Kristensen B: Oestrogen receptor status of primary breast carcinomas and their metastases. Relation to pattern of spread and survival after recurrence. Br J Cancer 60: 252-257 (1989)
17. Kaufmann M, Jonat W, Maass H, Possinger K, Hossfeld DK: Vorschläge zur Therapie mit Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Dt. Ärztebl 92: S. 1624-1627 (1995)
18. Koswig S, Budach V: Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs 1 time 8 Gy). A prospective study. Strahlenther Onkol 175: 500-508 (1999)
19. Kranzbühler H: Therapeutische Umschau 55: 423-425 (1998)
20. Kreienberg R, Volm T, Alt D: Krankheitsbild: Mammakarzinom. In: Kreienberg R, Volm T, Möbus V, Alt D (Hrsg) Management des Mammakarzinoms, 2. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 3 (2002)
21. Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A, Lück HJ, v. Minckwitz G, Possinger K, Sauerbrei W, Sauerland S, Souchon R, Thommsen C, Untch M, Volm T, Weis J, Schmitt-Reißer B, Koller M, Heilmann V: Das rezidierte Mammakarzinom. In: Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (Hrsg) Qualitätssicherung in der Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau, 1. Aufl, W. Zuckerschwerdt, Wien New York, S.64-66 (2004)
22. Kretz M: Algorithmus und Klassifikation. Der Onkologe 10: 867 (1998)

23. Kuhn W, Bischoff J, Eiermann W, Gabius S, Harbeck N, Kahlert St, Konecny G, Lutz L, Petrides PE, Raab G, Rauthe G, Salat C, Sattler D, Sauer HJ, Tigges FJ, Untch M: Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. In: Sauer HJ (Hrsg): Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Mammakarzinome, 8. Aufl, Zuckerschwerdt, München Bern Wien, S.137 (2001)
24. Madsen EL: Painful bone metastasis: Efficacy of radiotherapy assessed by the patients: A randomized trial comparing 4 Gy x 6 versus 10 Gy x 2. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9: 1775-1779 (1983)
25. Möbus V, Kreienberg R: Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. In: Kreienberg R, Volm T, Möbus V, Alt D (Hrsg) Management des Mammakarzinoms, 2. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 295 (2002)
26. Müller RP: Strahlentherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms. In: Kreienberg R, Volm T, Möbus V, Alt D (Hrsg) Management des Mammakarzinoms, 2. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 289 (2002)
27. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF: Bone Metastases: Pathophysiology and Management Policy. J Clin Oncol 9: 509-524 (1991)
28. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR: Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. Radiother Oncol 6: 247-255 (1986)
29. Rasmusson B, Vejborg I, Jensen AB, Andersson M, Banning AM, Hoffmann T, Pfeiffer P, Nielsen HK, Sjogren P: Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow-up. Radiother Oncol 34: 179-184 (1995)

30. Rieden K, Adolph J, Lellig U, zum Winkel K: Strahlentherapeutischer Effekt bei Knochenmetastasen in Abhängigkeit von der Metastasenhäufigkeit, Metastasenlokalisation und der Histologie des Primärtumors. *Strahlenther Onkol* 165: 380-385 (1989)
31. Roessner A: Pathologie der Metastasen im Skelettsystem. In: Böttcher HD, Adamietz IA (Hrsg): *Klinik der Skelettmetastasen*, 1. Aufl, Zuckerschwerdt, München Bern Wien, S. 1-7 (1997)
32. Schulte M, Link KH, Sunder-Plassmann L: Operative Therapie bei Metastasen. In: Kreienberg R, Volm T, Möbus V, Alt D (Hrsg) *Management des Mammakarzinoms*, 2. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 257-258 (2002)
33. Simon JM: Radiothérapie des métastases osseuses. *Revue de la littérature. Bull Cancer Radiothér* 83: 290-298 (1996)
34. Stoll BA: Hormonal therapy – Pain relief and recalcification. In: Stoll BA, Parbhoo S (Hrsg): *Bone metastases: Monitoring and Treatment*, Raven, New York, S. 311-342 (1983)
35. Thoma M, Wilkowski R: Strahlentherapie bei ossären Metastasen. In: Untch M, Sittek H, Bauernfeind I, Reiser M, Hepp H (Hrsg) *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. State of the Art*. 1. Aufl, W. Zuckerschwerdt, München Wien New York, S. 590 (2004)
36. Tofe AJ, Francis MD, Harvey WJ: Correlation of neoplasms with incidence and localization of skeletal metastases. An analysis of 1355 disphosphonate bone scans. *J Nucl Med* 16: 986-989 (1975)

37. Tong D, Gillik L, Hendrickson FR: The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 50: 893-899 (1982)

38. Townsend PW, Smalley SR, Cozad SC, Rosenthal HG, Hassanein RE: Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 43-49 (1995)

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Susanne Christine Würmser
Geburtstag: 16. 10. 1974
Geburtsort: München
Nationalität: Deutsch
Familienstand: Ledig

Schulbildung

09/ 1981-07/ 1985 Rotbuchengrundschule in München
09/ 1985-07/ 1994 Albert-Einstein-Gymnasium in München

Hochschulstudium

10/ 1995-11/ 2001 Studium der Zahnheilkunde an der Universität Ulm

Berufstätigkeit

01/ 2002- 06/ 2005 Vorbereitungsassistentin als Zahnärztin bei
Dr. Robert Knebel in München
Seit 07/ 2005 Vorbereitungsassistentin als Zahnärztin bei
Dr. Peter Köhler in München

München, 29.07.2005