

**Neurotoxizität und Langzeitauswirkungen auf die
Lebensqualität durch adjuvante Taxantherapie bei
Mammakarzinom**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Ilin, Elena geb. Teodorovich

2015

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. E. Heidemann

2. Berichterstatter:

Professor Dr. E.-M. Grischke

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Grundsätzliche Aspekte zum Mammakarzinom	2
1.1.1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	2
1.1.2 Therapie	3
1.1.3 Nachsorge bei Mammakarzinom.....	7
1.2 Taxane	7
1.2.1 Pharmakokinetik der Taxane.....	7
1.2.2 Wirkungsweise von Taxanen	8
1.2.3 Nebenwirkungen von Taxanen.....	8
1.2.4 Wie misst man die Neurotoxizität der Taxane?	10
1.3 Lebensqualität.....	10
1.3.1 Was ist Lebensqualität?	11
1.3.2 Wie misst man Lebensqualität?	11
1.3.3 Lebensqualität bei Brustkrebserkrankten	11
2 Fragestellungen und Zielsetzungen	13
3 Material und Methoden	15
3.1 Patientinnen	15
3.2 Mammakarzinom-Nachsorge-Leitstelle des Onkologischen Schwerpunktttes Stuttgart (NSL).....	15
3.3 Identifikation des Patientenkollektivs.....	16
3.4 Ein- und- Ausschlusskriterien.....	16
3.5 Datensammlung	17
3.6 Fragebogen EORTC-QLQ C30	18
3.7 Fragebogen-PNQ.....	19
3.8 Statistik.....	20
4 Ergebnisse.....	21
4.1 Rücklauf der Fragebögen.....	21
4.2 Datenerfassung.....	21
4.3 Stichprobenbeschreibung.....	22

4.3.1	Anzahl der Studienteilnehmerinnen	22
4.3.2	Abstand des Befragungszeitpunktes zur Erstdiagnose der Tumorerkrankung.....	22
4.3.3	Alter zum Zeitpunkt der Befragung.....	23
4.3.4	Komorbiditäten	23
4.3.5	Stadieneinteilung.....	23
4.3.6	Antihormontherapie	24
4.3.7	Brusterhaltende/ nicht brusterhaltende Operation.....	24
4.4	Messung der peripheren sensorischen und motorischen Nebenwirkungen durch den PNQ-Fragebogen	25
4.4.1	Ergebnisse der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens (Vergleich von zwei Gruppen, die mit Taxan /nicht mit Taxan therapiert wurden)	25
4.4.2	Ergebnisse der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens im Zusammenhang mit dem Stadium der Erkrankung	26
4.4.3	Ergebnisse der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens im Zusammenhang mit dem Follow-up-Zeitraum.....	27
4.4.4	Ergebnisse der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens im Zusammenhang mit Begleiterkrankungen.....	28
4.4.5	Ergebnisse der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens im Zusammenhang mit Antihormon-, Strahlentherapie.....	29
4.4.6	Ergebnisse der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens im Zusammenhang mit der brusterhaltenden/ nicht brusterhaltenden Therapie	29
4.5	Messung der Lebensqualität durch EORTC QLQ-C30-Fragebogen	30
4.5.1	Lebensqualität und adjuvante Chemotherapie	30
4.5.2	Lebensqualität nach adjuvanter Taxantherapie und seit der Diagnose und Therapie vergangenen Zeit	32
4.5.3	Lebensqualität nach adjuvanter Taxantherapie und Patientenalter.....	33
4.5.4	Lebensqualität nach adjuvanter Taxantherapie und Begleiterkrankungen	34
4.5.5	Lebensqualität nach adjuvanter nicht taxanhaltiger Chemotherapie und Begleiterkrankungen	35
4.5.6	Lebensqualität bei taxanbehandelten Patientinnen nach der brusterhaltenden/ nicht brusterhaltenden Therapie	36
4.5.7	4.5.7 Lebensqualität nach nicht taxanhaltiger Chemotherapie und die brusterhaltende/ nicht brusterhaltende Therapie.....	37
5	Diskussion	38
5.1	Interpretation der Ergebnisse des PNQ – Fragebogens.....	39
5.2	Interpretation der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30– Fragebogens	41

5.2.1	Follow-up-zeitraum.....	41
5.2.2	Einflussfaktor Alter	42
5.2.3	Einflussfaktor Begleiterkrankungen	42
5.2.4	Einflussfaktor brusterhaltende versus nicht brusterhaltende Therapie ...	42
6	Schlussfolgerungen.....	44
7	Zusammenfassung.....	45
8	Literatur.....	46
9	Anhang.....	50
10	Danksagung.....	55
11	Lebenslauf	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitabstand seit der Erstdiagnose	22
Abbildung 2: Komorbiditäten der Patientinnen (n=139).....	23
Abbildung 3: Vergleich von zwei Gruppen, die mit Taxan / nicht mit Taxan therapiert wurden	25
Abbildung 4: Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens der Patientinnen im Stadium I und II	26
Abbildung 5: Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens der Patientinnen im Stadium III	27
Abbildung 6: Zusammenhang der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens sowie der seit Diagnose vergangenen Zeit	27
Abbildung 7: Zusammenhang der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens sowie der Begleiterkrankungen	28
Abbildung 8: Vergleich der Ergebnisse der Sensorik-Skala des PNQ- Fragebogens sowie brusterhaltende und nicht brusterhaltende Therapie	29
Abbildung 9: Vergleich der Mittelwerte der Lebensqualität bei den Patientinnen mit / ohne Begleiterkrankungen.....	34
Abbildung 10: Vergleich der Mittelwerte der Lebensqualität bei den Patientinnen mit / ohne Begleiterkrankungen.....	35
Abbildung 11: Vergleich der Mittelwerte der Lebensqualität bei den Patientinnen, die eine brusterhaltende/ nicht brusterhaltende Therapie bekommen haben	36
Abbildung 12: Vergleich der Mittelwerte der Lebensqualität nach der nich taxanhaltigen Chemotherapie bei den Patientinnen, die eine brusterhaltende/ nicht brusterhaltende Therapie bekommen haben	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	TNM- Klassifikation des Primärtumors beim Mammakarziom nach UICC (Wittekind et al.1997).....	2
Tabelle 2:	Stadieneinteilung nach UICC (Wittekind et al.1997)	3
Tabelle 3:	Prognose- und Prädiktivfaktoren	5
Tabelle 4:	Risikogruppeneinteilung und Therapieempfehlung St. Gallen 2005 (Goldhirsch et al. 2005)	5
Tabelle 5:	Therapieleitlinien des Onkologischen Schwerpunkts Stuttgart (OSP, 2005).....	6
Tabelle 6:	Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Diener H.C, 2008)	9
Tabelle 7:	Schweregradeinteilung der peripheren Neuropathie nach National Cancer Institute (Diener H.C, 2008).....	9
Tabelle 8:	Anzahl der Patientinnen mit / ohne Taxantherapie	22
Tabelle 9:	Stadieneinteilung der Studienteilnehmerinnen	24
Tabelle 10:	Häufigkeit einer Antihormontherapie bei den Patientinnen	24
Tabelle 11:	Anzahl der Patientinnen mit / ohne brusterhaltender Therapie..	24
Tabelle 12:	Zusammenhang der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens sowie Antihormon- bzw. Strahlentherapie.....	29
Tabelle 13:	Vergleich der Mittelwerte der Scores (vgl. Kapitel 3.6) des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, taxanhaltige/ nicht taxanhaltige Chemotherapie	31
Tabelle 14:	Vergleich der Mittelwerte der Scores (vgl. Kapitel 3.6) des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, Follow-up-Gruppen 0-3	32
Tabelle 15:	Vergleich der Mittelwerte der Scores (vgl. Kapitel 3.6) des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, Altersgruppen 1-5.....	33

Abkürzungen

A	Doxorubicin
AH	Aromatasehemmer
C	Cyclophosphamid
CIPN	Chemotherapie-induzierten periphere Neuropathie(CIPN)
E	Epirubicin
EORTC-QLQ C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER	Östrogenrezeptor
F	5-Fluorouracil
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
LK	Lymphknoten
M	Methotrexat
NSL	Mammakarzinom-Nachsorge-Leitstelle
OSP	Onkologischen Schwerpunkts Stuttgart
P	Signifikanz
PNQ	Neurotoxizitätsfragebogen
PR	Progesteronrezeptor
SD	Standardabweichung
T	Taxan
TNM	Classification of Malignant Tumours
UICC	Union international contre le cancer

1 Einleitung

Die Entwicklung und Einführung der Taxane in der adjuvanten Systemtherapie des Mammakarzinoms führte zu Verlängerung des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens (De Laurentiis et al. 2008). Taxane werden in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinom zunehmend eingesetzt, obwohl manchmal der Überlebensgewinn nur wenige Prozente beträgt. Die Patientinnen klagen über Fußschmerzen und Leistungsunfähigkeit durch diese Behandlung. Kurzzeiterfassungen zu Neurotoxizität liegen vor (Hagiwara et al. 2004) Zur Langzeittoxizität von Chemotherapien, insbesondere zur Neurotoxizität der Taxane und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen gibt es jedoch nur wenige Daten (Hausheer et al. 2006).

Im Rahmen der hier vorgelegten Dissertation werden die neurotoxischen Nebenwirkungen und deren Langzeitauswirkungen auf die Lebensqualität nach einer adjuvanten Chemotherapie bei 304 Mammakarzinom-Patientinnen retrospektiv erhoben. Dabei wird eine Gruppe der mit Taxanen therapierten Patientinnen mit dem Kollektiv der taxanfrei therapierten Patientinnen verglichen. In diese Studie werden Patientinnen aufgenommen, bei denen die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie im Zeitraum zwischen den Jahren 2004-2011 in einem der fünf Brustzentren des Onkologischen Schwerpunktes Stuttgart (OSP) gestellt wurde.

Zusammenhänge zwischen Lebensqualität, peripherer Neuropathie und adjuvanter Therapie, Abstand des Befragungszeitpunktes zur Erstdiagnose der Tumorerkrankung (Follow-up-Zeitraum), Komorbidität, Antihormontherapie (j/n), Stadium der Erkrankung, Strahlentherapie (j/n) und Patientinnenalter sollen analysiert werden.

1.1 Grundsätzliche Aspekte zum Mammakarzinom

1.1.1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Das Mammakarzinom wird nach Größe und Ausdehnung des Tumors, die Zahl und Lage der befallenen Lymphknoten, die Abwesenheit oder das Vorhandensein von Metastasen in verschiedene Stadien eingeteilt.

Tabelle 1: TNM- Klassifikation des Primärtumors beim Mammakarziom nach UICC (Wittekind et al.1997)

T Tumorgröße		N Befallene Lymphknoten		M (Fern-) Metastasen	
T0	kein Tumor nachweisbar	N0	keine	M0	keine nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ, nicht invasiv	N1	1-3 axilläre	M1	nachweisbar
T1	≤ 2 cm	N2	4-9 axilläre		
T2	> 2 cm bis 5 cm	N3	≥10 axilläre oder supraklavikulär		
T3	> 5 cm				
T4	jede große Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut				

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach UICC (Wittekind et al.1997)

Stadium	Tumorgröße	Befallene Lymphknoten	(Fern-) Metastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	jedes T	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Die folgenden Unterkapitel 1.1.2 bis 1.1.3 orientieren sich an der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2005) sowie an der Arbeitsgruppe "Mammakarzinom" des OSP Stuttgart (2005), weil das ausgewählte Patientinnenkollektiv damals aufgrund dieser Leitlinien behandelt wurde.

1.1.2 Therapie

Während früher die radikale Mastektomie nach Halsted der Goldstandard aller operablen Mammakarzinome war, bestehen heutzutage die Behandlungskonzepte aus möglichst organerhaltender und wenig invasiver Mammakarzinomchirurgie, computertomographisch geplanter Bestrahlung sowie vor allem zytostatischer und endokriner Systemtherapie, inklusive Antikörpertherapie (Veronesi U et al. 1995; Kuehn T et al. 2005). Durch die Anwendung dieser Therapieverfahren kann die lokoregionäre Sanierung des Primärtumors erreicht werden. Die opera-

tive und Strahlentherapie entscheiden im Wesentlichen über die lokale Tumorkontrolle (Peto R, 2005). Die Prognose der Patientinnen hängt dennoch überwiegend vom Ausmaß möglicher bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegenden Mikrometastasen ab. Ziel der adjuvanten Hormon- und/oder Chemotherapie ist die Beeinflussung dieser Mikrometastasierung. Die adjuvante Systemtherapie ist der wesentliche Bestandteil in der Behandlung des Brustkrebses. Das CMF-Schema war eine der ersten Kombinationstherapien, die bei Patientinnen mit lokoregionär fortgeschrittener Erkrankung einen Vorteil sowohl bezüglich des rezidivfreien wie auch bezüglich des Gesamtüberlebens zeigen konnte (Bonadonna et al. 1995). Heute wird empfohlen, dass eine adjuvante Kombinationschemotherapie ein Anthrazyklin enthalten soll und dass Frauen mit befallenen axillären Lymphknoten eine adjuvante Kombinationstherapie mit Taxanen erhalten sollen, insbesondere wenn der Tumor keine Hormonrezeptoren aufweist (Levine MN et al. 2005). Die Auswahl der Schemata wird durch neue Studienergebnisse aktualisiert.

Auf eine adjuvante Systemtherapie kann grundsätzlich nur bei Patientinnen verzichtet werden, die die folgenden Kriterien erfüllen (Goldhirsch et al. 2009).

- nodalnegativer Axillastatus
- Alter \geq 35 Jahre
- Hormonrezeptorstatus positiv
- Tumor \leq 2 cm
- histopathologisches Grading 1
- kein Nachweis einer HER2-Überexpression oder vaskulären Invasion am Primärtumor

Die Planung der Behandlung im Einzelfall erfolgt aufgrund der sogenannten Prognosefaktoren. Über das Ansprechen einer Therapie sagen die prädiktiven Faktoren etwas aus.

Prognose- und Prädiktivfaktoren sind in Tabelle 3 aufgeführt (Janni W, Gerber B, Sommer H et al. 2005)

Tabelle 3: Prognose- und Prädiktivfaktoren

Prognosefaktoren	Prädiktive Faktoren
Alter (< 35 Jahre, ungünstige Prognose)	Hormonrezeptorstatus für Ansprechen einer endokrinen Therapie
Primäre Tumorgröße	HER2 für das Ansprechen einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab (Herceptin)
Ausmaß des axillären Lymphknotenbefalls	Menopausenstatus:
Hormonrezeptorstatus	Hormonentzug bei hormonsensitiven Mammakarzinomen
histologischer Tumortyp	
Grading	

Nach heutigem Stand werden Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom bezüglich des Rezidivrisiko in 3 Gruppen eingeteilt, danach ergeben sich je nach Rezeptorstatus unterschiedliche Therapieempfehlungen und Medikamentenkombinationen.

Tabelle 4: Risikogruppeneinteilung und Therapieempfehlung

St. Gallen 2005 (Goldhirsch et al. 2005)

(Kriterien, die im Behandlungszeitraum der befragten Patientinnen galten)

Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Nodalnegativ ER/PR positiv pT ≤ 2cm Grading 1 Alter ≥ 35 Jahre keine Gefäß- und Lymphinvasion HER2/neu negativ	Nodalnegativ ER positiv Mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • pT > 2cm oder • Grading 2-3 oder • Alter < 35 Jahre oder • HER-2/neu positiv oder • Gefäß- und Lymphinvasion Nodalpositiv (1 – 3 LK) mit HER2/neu negativ	Nodalpositiv (1 - 3 LK) mit HER2/neu positiv ODER Nodalpositiv mit mehr als 4 LK

ER Östrogenrezeptor
PR Progesteronrezeptor
LK Lymphknoten
HER2 human epidermal growth factor receptor 2

Tabelle 5: Therapieleitlinien des Onkologischen Schwerpunkts Stuttgart(OSP, 2005)

Risikogruppe	Hormonrezeptorpositiv		Hormonrezeptor-negativ
	Prämenopausal	Postmenopausal	Prä- oder Postmenopausal
Niedriges Risiko	Tamoxifen oder Nichts oder GnRH	Tamoxifen oder Nichts oder AH	keine systemische adjuvante Therapie
Mittleres Risiko	Tamoxifen ± GnRH oder Chemotherapie→ Tamoxifen ± GnRH/Ovarektomie	Tamoxifen oder AH oder Chemotherapie→ Tamoxifen oder Chemotherapie→ AH	Chemotherapie: AC, CMF oder Ovarektomie→ CMF, FAC, FEC Taxanbasiert: AC→Paclitaxel FEC100→Docetaxel TAC
Hohes Risiko	Chemotherapie→ Tamoxifen oder Chemotherapie→ Tamoxifen ± GnRH/Ovarektomie	Chemotherapie→ Tamoxifen oder Chemotherapie→ AH	Chemotherapie: AC oder Ovarektomie→CMF, FAC,FEC Taxanbasiert: AC→Paclitaxel FEC100→Docetaxel TAC

A	Doxorubicin
AH	Aromatasehemmer
C	Cyclophosphamid
E	Epirubicin
F	5-Fluorouracil
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
M	Methotrexat
T	Taxan

1.1.3 Nachsorge bei Mammakarzinom

Nach Abschluss der primären Therapie beginnt die Brustkrebs-Nachsorge. Diese umfasst Anamnese-Erhebung und sorgfältige klinische Untersuchung bezüglich des lokoregionalen bzw. intramammären Rezidivs und des kontralateralen Mammakarzinoms. Diese Untersuchungen werden alle drei Monate, nach dreijähriger Rezidivfreiheit alle sechs Monate und nach fünfjähriger Rezidivfreiheit alle zwölf Monate durchgeführt. In den ersten drei Jahren nach Operation erfolgt eine Mammographie der erhaltenen Brust alle sechs Monate. Außerdem sind bei allen Patientinnen jährlich Mammographiekontrollen der kontralateralen Brust durchzuführen, da ein vorausgegangenes Mammakarzinom einen Risikofaktor für ein kontralaterales Mammakarzinom darstellt.

1.2 Taxane

Taxane sind natürlich vorkommende Zytostatika, sie hemmen die Zellteilung. Sie haben sich aufgrund der hohen Effizienz und guten Verträglichkeit in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms, sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination, bewährt.

Einen ganz bedeutenden Fortschritt stellte die Entwicklung und Einführung der Taxane in der adjuvanten Systemtherapie des Mammakarzinoms dar. Seit Anfang der 1990er Jahre werden Taxane in der Krebstherapie eingesetzt.

Vor allem Frauen mit Lymphknotenbefall haben einen Vorteil bezüglich des rezidivfreien wie auch des Gesamtüberlebens. Insbesondere Patientinnen mit negativem Hormonrezeptor profitieren vom Einsatz der Taxane in der adjuvanten Therapie (Kuehn et al. 2005).

1.2.1 Pharmakokinetik der Taxane

Taxane (Paclitaxel und Docetaxe) sind hoch wirksame Zytostatika, deren Pharmakokinetik durch eine hohe, über 90%ige Proteinbindung, charakterisiert ist. Taxan wird in einer intravenösen Infusion verabreicht. Die Substanz wird durch Leberenzyme, insbesondere das Zytochrom CYP3A4, metabolisiert. Der hepati-

sche Metabolismus zeigt große interindividuelle Unterschiede. Die Elimination erfolgt zu etwa 80-90% durch Galle und Stuhl; sowie geringer durch Urin (10-20%). Die terminale Halbwertszeit beträgt 10-19 Stunden (Bartsch, 2004).

1.2.2 Wirkungsweise von Taxanen

Pharmakologischer Angriff von Taxanen sind die Mikrotubuli. Diese sind eine essentielle Komponente des Spindelapparates und spielen so eine entscheidende Rolle bei der Zellteilung. Sie kommen in allen kernhaltigen Zellen vor. Sie haben außerdem eine besondere Bedeutung bei der Erhaltung der Zellform, der Motilität und dem intrazellulären Substanztransport bis hin zur Signalübertragung. Eine Änderung des Gleichgewichts im Mikrotubulisystem führt somit in Folge einer Zerstörung des Spindelapparates zur Störung der Zellteilung sowie vieler vitaler Zellfunktionen und somit zum Zelltod (Wolff et al. 2004). Taxane greifen in die Zellteilung ein, indem sie den Abbau des Spindelapparates hemmen, so wird dieser unbrauchbar für seine essentielle Funktion in der Mitose (Bartsch, 2005).

1.2.3 Nebenwirkungen von Taxanen

Bei einer Chemotherapie handelt es sich um eine systemische, auf den ganzen Körper einwirkende Behandlung, die auch unerwünschte Nebenwirkungen hervorruft.

Taxane gehören zu den Zytostatika, die am häufigsten eine periphere Neuropathie auslösen können. Die Störungen können je nach Zytostatikum dominant sensorisch (Docetaxel) oder sensomotorisch (Paclitaxel) sein (Quasthoff et al. 2002, Verstappen et al. 2003, Lee et al. 2006).

Oft sind diese neurologischen Störungen vollständig reversibel, insbesondere nach Absetzen der auslösenden Substanz. Mitunter können sie jedoch noch Monate oder Jahre nach Beendigung der Chemotherapie fortschreitend sein (von Schlippe M, 2001). Die häufigsten dieser Störungen sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Diener H.C, 2008)

Sensorische Symptome	Motorische Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • Kribbeln, Brennen, Taubheitsgefühle in Händen und Füßen • Überempfindlichkeit der Haut • Stechende Schmerzen in Händen und Füßen • Schmerz- und Temperaturunempfindlichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Koordinationsstörungen • Störungen der Feinmotorik • Muskelschwäche • Muskelkrämpfe • Unwillkürliche Bewegungen • Lähmungen • Gangunsicherheit

Sensorik: Die Sinnesorgane sind betroffen

Motorik: Gesamtheit der willkürlichen Bewegungen des Körpers

Tabelle 7: Schweregradeinteilung der peripheren Neuropathie nach National Cancer Institute (Diener H.C, 2008)

	Grad 1 mild	Grad 2 moderat	Grad 3 schwer	Grad 4 lebensbedrohlich
Periphere motorische Neuropathie	Asymptomatisch; Muskelschwäche nur bei Untersuchung	Symptomatische Muskelschwäche mit Beeinflussung der Funktion, aber keine Beeinflussung der Alltagsaktivitäten	Muskelschwäche mit Beeinflussung der Alltagsaktivitäten (z.B. Gehstock)	Schwerwiegende Einschränkungen im täglichen Leben
Periphere sensorische Neuropathie	Asymptomatisch; Verlust der tiefen Sehnenreflexe oder Parästhesien (einschließlich Kribbeln) ohne Beeinflussung der Funktion	Sensorische Alteration oder Parästhesie (einschließlich kribbeln), Beeinflussung der Funktion, aber keine Beeinflussung der Alltagsaktivitäten	Sensorische Alteration oder Parästhesie mit Beeinflussung der Alltagsaktivitäten	Schwerwiegende Einschränkungen im täglichen Leben

Die Häufigkeit peripher- oder zentralneurologischer Nebenwirkungen ist abhängig von der Wahl des Zytostatikums, seiner kumulativen Dosis, Dosisintensität, Behandlungsdauer, zusätzlichen Risikofaktoren, wie z.B. vorbestehenden Erkrankungen mit konsekutiven Neuropathien (z.B. Diabetes, Alkoholabusus) (Verstappen CC. 2003, Schagen SB. 2001, Posner JB. 1995).

Trotz der zahlreichen Studien liegen bisher kaum systematisch erhobene Daten zur Langzeittoxizität von adjuvanter Chemotherapie, insbesondere zur Neurotoxizität der Taxane vor. Es wird erwartet, dass unterschiedliche Chemotherapieschemata nicht nur bekannte akute Toxizitäten verursachen, sondern auch zu unterschiedlich ausgeprägten Langzeittoxizitäten von klinischer Relevanz führen (Hausheer et al. 2006).

1.2.4 Wie misst man die Neurotoxizität der Taxane?

In dieser Studie wird durch den Vergleich zwischen verschiedenen Gruppen von Patientinnen, die mit unterschiedlichen adjuvanten Chemotherapien behandelt wurden, der Schweregrad der chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) ermittelt. Es soll der Vergleich zwischen der Gruppe der Patientinnen, die eine taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben, mit der Gruppe der Patientinnen erfolgen, die eine taxanfreie Chemotherapie erhalten haben. Der Schweregrad von sensorischen und motorischen Einschränkungen wird dabei mit Hilfe des sensorischen bzw. des motorischen Scores der deutschen Fassung des Neurotoxizitätsfragebogens (PNQ) gemessen. Die Studie zur Validierung des PNQ-Fragebogens wurde im März 2009 veröffentlicht (Shimozuma K et al. 2009). Für die Verwendung für wissenschaftliche Zwecke dieses Fragebogens hat der Onkologische Schwerpunkt Stuttgart die Erlaubnis des Autors eingeholt.

1.3 Lebensqualität

Einschränkungen der Lebensqualität durch eine Chemotherapie führen zu Einschränkungen der persönlichen Möglichkeiten im Berufs- und Freizeitleben. Im Folgenden wird die Lebensqualität zunächst definiert, Messinstrumente der Lebensqualität werden vorgestellt; anschließend soll auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen eingegangen werden.

1.3.1 Was ist Lebensqualität?

Entsprechend der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist Lebensqualität die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität bezieht sich auf die subjektive Einschätzung körperlicher, sozialer und psychischer Aspekte des Individuums (Herschbach, 2010).

1.3.2 Wie misst man Lebensqualität?

Das subjektive Konstrukt "Lebensqualität" lässt sich objektiv mit psychologischen Tests erfassen. Ob diese Tests aussagekräftig sind, lässt sich nach etablierten psychometrischen Kriterien beurteilen. Dazu gehören:

- die Objektivität des Tests (verschiedene Anwender kämen bei denselben Probanden zum gleichen Ergebnis)
- die Reliabilität des Tests (wenn man ihn zweimal hintereinander bei denselben Personen durchführt, müssen die Ergebnisse übereinstimmen)
- die Validität (Nachweis dafür, dass wirklich Lebensqualität und nicht ein anderes Konstrukt erfasst wird)
- Änderungssensitivität (die Möglichkeit des Tests, aktuelle Veränderungen abzubilden) (Fayers P et al.1997).

In der Onkologie ist der validierte QLQ-C30 verbreitet (Aaronson et al. 1993). Dieser Test ist diagnosespezifisch aufgebaut. Die Fragen dieses Tests werden von den Patienten selbständig beantwortet.

Für diese Untersuchung wurde der „EORTC-QLQ C30“-Fragebogen verwendet.

1.3.3 Lebensqualität bei Brustkrebserkrankten

Als Folge der verbesserten Früherkennung und fortgeschrittenen Therapiemöglichkeiten überlebt heute eine große Anzahl von Brustkrebspatientinnen mehrere Jahre nach der Diagnose (Avis et al. 2006). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt heute 87%, 82% aller Patientinnen überleben 10 Jahre (Robert-Koch-Institut, 2010). Durch die Verlängerung der Überlebenszeit nach der Diagnose wurden

auch die Langzeiteffekte der Krebstherapie und deren Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen immer wichtiger. Der Begriff „Lebensqualität“ gewinnt immer mehr an Bedeutung. Es geht nicht mehr ausschließlich darum, die Krankheit zu heilen oder Leben zu verlängern, sondern auch darum, wie ein Patient sich fühlt. Dies führte zu einer zunehmenden Anzahl an Studien, die mittels Lebensqualitäts- Fragebögen das subjektive Wohlbefinden untersuchten und die Bedeutung dieses Aspektes anerkannten (Bottomley, 2002). Während in den meisten Fällen die Lebensqualität der Krebserkrankten deutlich niedriger ist als bei den gesunden Menschen, ist jedoch anzumerken, dass einige Frauen mit Brustkrebserkrankung sogar eine höhere Lebensqualität als Gesunde angeben (Groenvold et al. 1999). Dieser Fakt beruht auf dem sogenannten Zufriedenheitsparadox. Mit diesem Begriff wird die Tatsache beschrieben, dass die Patienten aufgrund der geänderten Lebensumstände ihren Bewertungsmaßstab ändern. Obwohl nachteilige Umstände vorliegen, geben die Krebserkrankte relativ hohe subjektive Lebensqualität an (Herschbach, 2002).

In dieser Untersuchung sollte ermittelt werden, ob und inwiefern sich belastende und möglicherweise nebenwirkungsreiche Therapien auf die Lebensqualität, unter besonderer Berücksichtigung der Langzeitlebensqualität, auswirken.

2 Fragestellungen und Zielsetzungen

Bisher liegen keine einheitlichen erhobenen Daten zur Langzeittoxizität von adjuvanter Chemotherapie, insbesondere zur Neurotoxizität der Taxane vor. Es wird erwartet, dass unterschiedliche Chemotherapieschemata nicht nur bekannte akute Toxizitäten verursachen, sondern auch zu unterschiedlich ausgeprägten Langzeittoxizitäten von klinischer Relevanz führen. Dies hat Auswirkungen auf verschiedene Dimensionen der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Lebensqualität hat Auswirkungen auf die Möglichkeiten der betreffenden Person am sozialen und wirtschaftlichen Leben teilzunehmen. Einschränkungen der Lebensqualität durch eine Chemotherapie führen zu Einschränkungen der persönlichen Möglichkeiten im Berufs- und Freizeitbereich, was wiederum Auswirkungen auf entsprechende gesamtwirtschaftliche Entwicklungen haben kann.

In dieser Arbeit sollen deshalb Zusammenhänge zwischen Lebensqualität, peripheren Neuropathien und adjuvanter Therapie analysiert werden. Zusätzlich wird untersucht, ob es noch andere Variablen gibt, die einen Einfluss auf die Ausbildung von peripheren sensorischen und motorischen Störungen haben und wie sich diese Faktoren auf die Lebensqualität auswirken.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

2.1 Primärer Endpunkt: Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, dass die mit Taxan behandelten Patientinnen häufiger periphere sensorische und motorische Nebenwirkungen aufweisen im Vergleich zu den Patientinnen, die mit anderen Chemotherapien behandelt wurden.

2.2 Sekundäre Endpunkte: Untersuchung der Variablen, die möglicherweise einen Einfluss auf die Ausbildung von peripheren Sensibilitätsstörungen haben.

2.2.1 Besteht ein Zusammenhang zwischen den peripheren sensorischen und motorischen Störungen bei Brustkrebslangzeitüberlebenden und dem Stadium der Erkrankung?

2.2.2 Besteht ein Zusammenhang zwischen den peripheren sensorischen und motorischen Störungen bei Brustkrebslangzeitüberlebenden und dem Follow-up-Zeitraum?

2.2.3 Besteht ein Zusammenhang zwischen den peripheren sensorischen und motorischen Störungen bei Brustkrebslangzeitüberlebenden und den Begleiterkrankungen?

2.2.4 Besteht ein Zusammenhang zwischen den peripheren sensorischen und motorischen Störungen bei Brustkrebslangzeitüberlebenden und der Strahlentherapie?

2.2.5 Besteht ein Zusammenhang zwischen den peripheren sensorischen und motorischen Störungen bei Brustkrebslangzeitüberlebenden und der Hormontherapie?

2.2.6 Besteht ein Zusammenhang zwischen den peripheren sensorischen und motorischen Störungen bei Brustkrebslangzeitüberlebenden und der brusterhaltenden/nicht brusterhaltenden Therapie?

2.2.7 Bestehen Unterschiede in der Lebensqualität von Brustkrebserkrankten, die mit Taxan behandelt wurden und derer, die eine andere Chemotherapie bekommen haben?

2.2.8 Ist die Lebensqualität nach adjuvanter Taxantherapie vom Follow-up-Zeitraum abhängig? Erzielen Brustkrebslangzeitüberlebende, bei denen mehr Zeit seit Primärdiagnose und Therapie vergangen ist, bessere Werte auf den Subskalen des EORTC QLQ-C30?

2.2.9 Welcher Zusammenhang besteht zwischen Lebensqualität nach adjuvanter Taxantherapie und Patientenalter?

2.2.10 Ist die Lebensqualität von Brustkrebslangzeitüberlebenden mit Begleiterkrankungen schlechter als die von Überlebenden ohne Komorbiditäten?

2.2.11 Ist die Lebensqualität von Brustkrebslangzeitüberlebenden mit der brusterhaltenden Therapie besser als bei den Überlebenden, die nicht brusterhaltende Therapie bekommen haben?

3 Material und Methoden

3.1 Patientinnen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Patientinnen befragt, die zwischen 2004 und 2011 eine adjuvante Chemotherapie in einem der fünf OSP-Brustzentren erhalten haben, sich in die Nachsorge-Leitstelle eingeschrieben hatten und die Einschlusskriterien erfüllten. Die Patientinnen hatten vorab ihr Einverständnis zu Qualitätssicherungsmaßnahmen gegeben.

3.2 Mammakarzinom-Nachsorge-Leitstelle des Onkologischen Schwerpunktes Stuttgart (NSL)

Der Onkologische Schwerpunkt Stuttgart (OSP) ist ein gemeinnütziger Verein von dreizehn Stuttgarter Krankenhäusern, der sich um die Verbesserung der Situation der krebserkrankten Menschen in der Stuttgarter Region kümmert und mit seinen dreizehn Krankenhäusern und ca. 8600 Neuerkrankungen im Jahr 2012 einer der größten Onkologischen Schwerpunkte in Deutschland ist.

Am OSP Stuttgart bestehen gut funktionierende Strukturen, in die die Ärzte der OSP-Krankenhäuser genauso wie niedergelassene Ärzte eingebunden sind. Durch Kooperation, interdisziplinären Austausch und Erarbeitung gemeinsamer Strategien wird die Kompetenz in der Behandlung tumorkrankter Patienten erhöht. Seit 1988 führt der OSP, mittels eines klinischen Krebsregisters, nach den Vorgaben der ADT (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren) eine Basisdokumentation mit erweiterter Therapiedokumentation durch. Dabei werden Daten zur Diagnostik, Therapie, Krankheitsverlauf und Nachsorge erhoben. Die klinische Tumordokumentation erfolgt qualitätsgesichert, zum einen über interne Plausibilitätsprüfungen, zum anderen durch Qualitätssicherungsverfahren bei den medizinischen Dokumentaren/innen und Dokumentationsassistenten/innen (OSP, Jahresbericht 2011).

Außerdem verfügt der OSP Stuttgart über eine Nachsorgeleitstelle, die 1995 im Rahmen der Feldstudie "Qualitätssicherung in der Mammakarzinom-Nachsorge" in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung

der Universität Tübingen mit Unterstützung durch das Bundesgesundheitsministerium aufgebaut wurde. Allen Frauen, die in einem der 5 Brustzentren des OSP Stuttgart primärtherapiert wurden, wird die Teilnahme am Stuttgarter Qualitätssicherungsprogramm angeboten.

Die leitliniengerechte Nachsorge wird durch das Qualitätsmanagement unterstützt. Erreicht wird dies durch ein Erinnerungssystem sowohl für die teilnehmenden Patientinnen als auch für deren Ärzte. Erinnert wird nicht nur an den Nachsorgetermin sondern auch an die anstehende Mammografie. Der Arzt erhält ein Formular zu strukturierter Anamnese und klinischer Untersuchung, durchgeführten apparativen Untersuchungen und Rezidivstatus der Patientin, das er ausgefüllt zurückschickt. Diese Daten werden geprüft und in der OSP-Datenbank dokumentiert. Dadurch sind auch Auswertungen zur Prozessqualität in der Mammakarzinom-Nachsorge möglich und werden zu verschiedenen Fragestellungen durchgeführt. Durch die Vernetzung von Patientin, Klinik und nachsorgendem Arzt durch die Nachsorgeleitstelle wird die Betreuungsqualität in der Nachsorge gefördert (OSP Stuttgart, Jahresbericht 2011).

In Rahmen dieser Nachsorge-Leitstelle erfolgt auch die Befragung der Frauen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten (Qualitäts-Sicherungs-Studie).

3.3 Identifikation des Patientenkollektivs

Aus der NSL- Datenbank werden die Namen und Adressen der Patientinnen ermittelt, die ihre Zustimmung zur Kommunikation und Betreuung in Rahmen der Qualitätssicherung gegeben hatten und die die Einschlusskriterien erfüllten.

3.4 Ein- und- Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Zustand nach kurativ behandeltem invasivem Mammakarzinom
- Keine Fernmetastasen
- Beginn einer adjuvanten Chemotherapie in einem der OSP-Brustzentren

Ausschlusskriterien:

- Vorliegen von Fernmetastasen oder eines gleichzeitigen Zweitkarzinoms
- Rezidive
- Gleichzeitig bestehendes Karzinom in einem anderen Organ- oder Organsystem

3.5 Datensammlung

Zwischen Dezember 2011 und März 2012 wurden den 449 Frauen nach Brustkrebs die Fragebögen zusammen mit einem Anschreiben, in dem Studie und Fragebögen erläutert wurden, zugeschickt.

Die Patientinnen wurden 0 bis 7 Jahre nach Beendigung ihrer Chemotherapie befragt. Sie erhielten den Fragebogen per Post mit frankiertem Rückumschlag. Die Patientinnen wurden gebeten, die EORTC QLQ-C30- und PNQ-Fragebögen in der Art auszufüllen, wie sie die Chemotherapie und deren Auswirkungen zum Zeitpunkt der Befragung empfanden.

Die Patientendaten wurden anonymisiert, zunächst als Rohdaten in Excel erfasst, zum Teil verarbeitet, und später in das Statistikprogramm SPSS, Version 17.0 importiert.

Die Daten für Lebensqualität wurden, wie im EORTC QLQ- C30 Scoring Manual Version 3.0 (Fayers et al. 2001) beschrieben, in die Subskalen zusammengefasst und in eine Punkteskala von 0 bis 100 transformiert. Ein hoher Scorewert in der Funktionsskala bedeutet eine bessere Funktionalität bzw. bei der Symptomskala eine stärker ausgeprägte Symptomatik.

Die Daten für die Bestimmung des Schweregrades der neurotoxischen Nebenwirkungen wurden ebenfalls in die Subskalen zusammengefasst. Die Scorewerte liegen zwischen 1 und 5, wobei hohe Scorewerte eine stärker ausgeprägte Symptomatik repräsentieren.

Aus der OSP-Datenbank wurden die Parameter für Stadium, Prognose, Operation, Chemo- und Strahlentherapie entnommen und mit den Ergebnissen aus der Befragung in Beziehung gesetzt.

3.6 Fragebogen EORTC-QLQ C30

Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der von der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC), der „Quality of Life Questionnaire – Cancer“ entwickelte Fragebogen EORTC-QLQ C30 verwendet.

Dieser wurde von der Arbeitsgruppe „Quality of Life“ der EORTC erstmals 1986 als Instrument zur Messung der Lebensqualität von Tumorpatienten in klinischen Studien vorgestellt. Eine erste Feldstudie zur Evaluation des Fragebogens begann 1987 in 16 Ländern (Aaronson et al. 1991). 1993 wurde die derzeit gebräuchliche Version nach Validierung und Testung auf Reliabilität in englischer Sprache zur allgemeinen Nutzung freigegeben

Die Fragen werden vom Patienten selbst beantwortet.

Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) stellt das krankheitsübergreifende Basis-Modul dar, das universell bei allen Patienten mit Krebserkrankungen eingesetzt werden kann. Der Fragebogen besteht aus 30 Mehrfach- und Einzelfragen zur multifunktionalen Messung der Lebensqualität und beinhaltet fünf Funktionsskalen, welche sich jeweils auf die körperliche Funktion, die Rollenfunktion, die kognitive Funktion, die emotionale Funktion und die soziale Funktion beziehen, des Weiteren umfasst er drei Skalen, welche die Symptome der Ermüdung, des Schmerzes und der Übelkeit / Erbrechen erfragen sowie eine Skala zur Bewertung der allgemeinen Lebensqualität (Aaronson, 1993, Determann, 2004). Die verbleibenden Einzelfragen beziehen sich auf zusätzliche Symptome, welche häufig bei Krebspatienten angetroffen werden wie z.B. Dyspnoe, Appetitverlust, Schlafstörungen, Obstipation und Diarrhö. Eine weitere Frage bezieht sich auf die finanzielle Belastung durch die Krankheit und die Behandlung (Grahmann, 2005; Fischer, 2005). Die Fragen sind von den Patienten nach dem Grad ihres Zutreffens zu beantworten: von „trifft überhaupt nicht zu“ bis „trifft sehr zu“; den

Fragen zur Bewertung der allgemeinen Lebensqualität liegt eine 7-stufige Antwortskala von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ zugrunde. Alle Skalen und Einzelfragen erstrecken sich nach einer logarithmischen Transformation auf Messwerte von 0 bis 100. In den Funktionsskalen sowie der Skala zur allgemeinen Lebensqualitätseinschätzung zufolge entspricht ein hoher Wert sowohl einem hohen Maß an Funktionalität als auch einem hohen Maß an Lebensqualität. Auf der anderen Seite entspricht ein die Symptomskalen und die Einzelfragen betreffender hoher Wert einem hohen Maß an Symptomen und Problemen und somit einer niederen Lebensqualität (Aaronson et al, 1993).

Alle 15 Skalen werden unter Angabe von Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum und Quartilen dargestellt.

Vergleichende Analysen unter Einbezug der gegebenen Chemotherapien (primär taxanfreie vs. taxanhaltige Chemotherapie) werden für alle Skalen im Rahmen einer Verlaufsanalyse durchgeführt.

3.7 Fragebogen-PNQ

Daten zu den peripheren neurotoxischen Nebenwirkungen werden mit dem ins Deutsche übersetzten Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) von den Patientinnen erfragt. Dazu erhalten alle Patientinnen außer der gedruckten Fassung des EORTC Quality of Life (QLQ-C30, Version 3.0) auch den PNQ-Bogen.

Der PNQ-Bogen wurde von BioNumerik Pharmaceuticals in Zusammenarbeit mit US Food and Drug Administration entwickelt, um CIPN (Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy) bei den Patienten, die mit neurotoxischen Chemotherapeutika behandelt worden sind, zu diagnostizieren. Der Onkologische Schwerpunkt Stuttgart hat mit einem Schreiben vom 23.09.2011 die Erlaubnis erhalten, diesen Fragebogen für wissenschaftliche Zwecke einzusetzen.

Der Fragebogen, den der Patient ausfüllt, versucht, die Beeinträchtigung des Patienten im Alltag herauszufinden. Der PNQ-Bogen besteht aus Fragen zu den Leitsymptomen und Aktivitäten des Alltagslebens.

Der PNQ-Bogen umfasst zwei Skalen, die Häufigkeit und Schwere von sensorischen und motorischen Störungen identifizieren. Dieser Fragebogen hat eine Bewertung von A bis E in 5 Stufen, wobei die Stufe E die schlechteste Ausprägung ist. Die Stufen D und E bedeuten, dass die täglichen Aktivitäten der Patientin durch die peripheren neurologischen Störungen beeinträchtigt werden (nach Meinung der Patientin selbst).

3.8 Statistik

Die Datenerhebung und die statistische Auswertung erfolgten mit den Computerprogrammen Microsoft Office Excel 2007 und SPSS Version 22.0. Text und Graphiken wurden mit Hilfe von Office Word 2007 erstellt. Das Signifikanzniveau lag konventionsgemäß bei $\alpha = 0.05$. Bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse wurden Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test getestet.

Ein Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben ist ein nichtparametrischer Test zur Überprüfung, ob sich die zentralen Tendenzen von mehr als zwei verschiedenen Stichproben signifikant voneinander unterscheiden. (Hirsig, R, 2001).

Der Mann-Whitney-U-Test ist ein parameterfreier statistischer Test. Er dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, also ob zwei unabhängige Verteilungen A und B zu derselben Grundgesamtheit gehören (Hirsig, R, 2001).

Der Mantel-Haenszel-Test ist ein Test auf bedingte Unabhängigkeit in einer dreidimensionalen Kontingenztabelle. Kontingenztabelle sind Tabellen, die die absoluten oder relativen Häufigkeiten von Kombinationen bestimmter Merkmalsausprägungen enthalten. Kontingenz hat dabei die Bedeutung des gemeinsamen Auftretens von zwei Merkmalen. Das bedeutet, es werden Häufigkeiten für mehrere miteinander verknüpfte Merkmale dargestellt. Diese Häufigkeiten werden ergänzt durch deren Randsummen, die die sogenannten Randhäufigkeiten bilden (Pascal Jordan, 2010).

Zur deskriptiven Statistik wurden Mittelwerte, Standardabweichungen und Häufigkeiten berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Rücklauf der Fragebögen

Von 449 in einem Zeitraum von vier Monaten (Dezember 2011 bis März 2012) verschickten Fragebögen, kamen bis Ende März (2012) 308 ausgefüllte Fragebögen zurück. Dies entspricht einer Antwortquote von 68,6 %. Bei 4 Patientinnen von 308 war unbekannt, ob sie eine taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben. Von den 304 Patientinnen haben 294 auch den PNQ-Bogen beantwortet.

Das Durchschnittsalter der befragten Patientinnen beträgt 61 Jahre, die jüngste Patientin ist 34 Jahre, die älteste 87 Jahre alt.

Parallel zur Patientenbefragung hat eine Ärztebefragung stattgefunden. Da wir aber zu wenig Rücklauf bekommen haben, aufgrund der fehlenden Vergütung für die Ärzte, wurde diese nicht weiterverfolgt.

4.2 Datenerfassung

Für die Auswertung wurden folgende Patientendaten festgehalten:

- Geburtsdatum der Patienten
- TNM-Klassifikation
- Welche Art der Chemotherapie
- Datum der Verabreichung der Chemotherapeutika
- Stadien der Erkrankung
- Begleiterkrankungen
- Brusterhaltende/ nicht brusterhaltende operative Maßnahmen
- Verabreichte/ nicht verabreichte Radiotherapie
- Verabreichte/ nicht verabreichte Hormontherapie

4.3 Stichprobenbeschreibung

4.3.1 Anzahl der Studienteilnehmerinnen

Für unsere Untersuchung konnten die Angaben von 304 Patientinnen verwendet werden. 159 haben eine taxanhaltige Chemotherapie erhalten, 145 eine Chemotherapie ohne Taxan. Von den 304 Patientinnen, die an dieser Studie teilgenommen und den EORTC-QLQ-C30-Bogen ausgefüllt haben, haben 294 Patientinnen zusätzlich den PNQ-Fragebogen beantwortet. Von diesen 294 Patientinnen haben 152 eine taxanhaltige Chemotherapie erhalten, 142 eine Chemotherapie ohne Taxan.

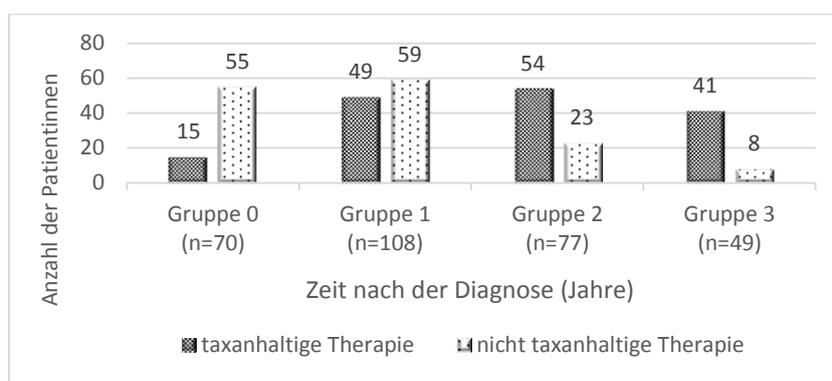
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen mit / ohne Taxantherapie

	Taxanhaltige Therapie	Nicht taxanhaltige Therapie
PNQ-Fragebogen (n=294)	152	142
EORTC-Fragebogen (n=304)	159	145

4.3.2 Abstand des Befragungszeitpunktes zur Erstdiagnose der Tumorerkrankung

Die Diagnose Mammakarzinom wurde bei den Studienteilnehmerinnen in den Jahren 2004 bis 2011 gestellt. Die Nachbeobachtungszeit variiert somit zwischen sechs Monaten und 7 Jahren. Für unsere Auswertung wurden die Patientinnen in fünf Gruppen eingeteilt (Gruppe 0: Jahre 2004/05, Gruppe 1: Jahre 2006/07, Gruppe 2: Jahre 2008/09, Gruppe 3: Jahre 2010/11).

Abbildung 1: Zeitabstand seit der Erstdiagnose



4.3.3 Alter zum Zeitpunkt der Befragung

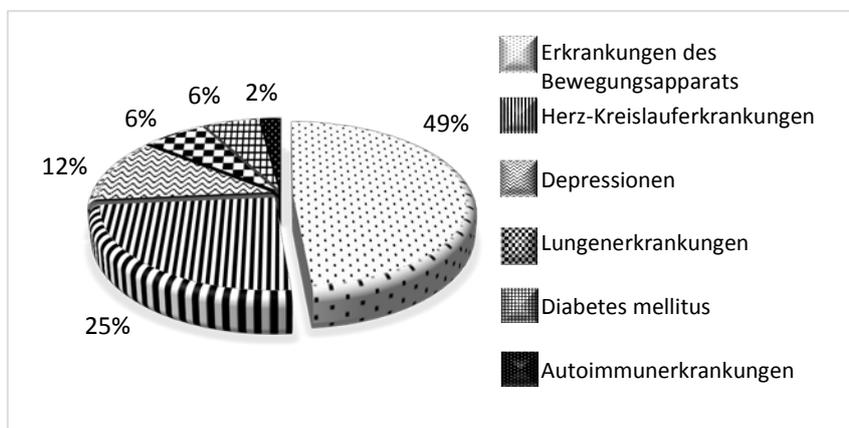
Zum Zeitpunkt der Patientenbefragung (Dezember 2011 bis März 2012) waren die 304 Patientinnen zwischen 34 und 87 Jahren alt. Das Durchschnittsalter der Befragten beträgt 61 Jahre.

4.3.4 Komorbiditäten

139 Patientinnen gaben zum Zeitpunkt der Befragung an, dass sie an Begleiterkrankungen leiden. Die folgenden Begleiterkrankungen wurden angegeben:

Autoimmunerkrankungen, Erkrankungen des Bewegungsapparates, Depression, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenerkrankungen. Dabei wurden am häufigsten Erkrankungen des Bewegungsapparats (n=68) genannt. Am zweithäufigsten litten unsere Studienteilnehmerinnen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen (n=35). An dritter und vierter Stelle folgten Depressionen (n=17) und Lungenerkrankungen (n=9). Des Weiteren wurden Diabetes mellitus (n=7) und Autoimmunerkrankungen (n=3) genannt.

Abbildung 2: Komorbiditäten der Patientinnen (n=139)



4.3.5 Stadieneinteilung

235 der brustkrebsüberlebenden des gesamten Kollektivs hatten stadium I und II. 69 davon Stadium III.

Tabelle 9: Stadieneinteilung der Studienteilnehmerinnen

	Stadium I+II EORTC (PNQ)	Stadium III EORTC (PNQ)	Gesamt EORTC (PNQ)
Patienten gesamt	235 (227)	69 (67)	304 (294)
mit Taxan	113 (108)	46 (44)	159 (152)
ohne Taxan	122 (119)	23 (23)	145 (142)

4.3.6 Antihormontherapie

Von den 304 Patientinnen hatten 188 eine Antihormontherapie bekommen.

Tabelle 10: Häufigkeit einer Antihormontherapie bei den Patientinnen

	Antihormontherapie EORTC (PNQ)	Keine Antihormontherapie EORTC (PNQ)	Gesamt EORTC (PNQ)
Patienten gesamt	188 (180)	116 (114)	304 (294)
mit Taxan	90 (85)	69 (67)	159 (152)
ohne Taxan	98 (95)	47 (47)	145 (142)

4.3.7 Brusterhaltende/ nicht brusterhaltende Operation

Von 304 Frauen wurde bei 203 Patientinnen eine brusterhaltende Operation durchgeführt.

Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen mit/ohne brusterhaltender Therapie

	Brusterhaltend ja EORTC (PNQ)	Brusterhaltend nein EORTC (PNQ)	Gesamt EORTC (PNQ)
Patienten gesamt	203 (206)	101 (88)	304 (294)
mit Taxan	99 (93)	60 (59)	159 (152)
ohne Taxan	104 (103)	41 (39)	145 (142)

4.4 Messung der peripheren sensorischen und motorischen Nebenwirkungen durch den PNQ-Fragebogen

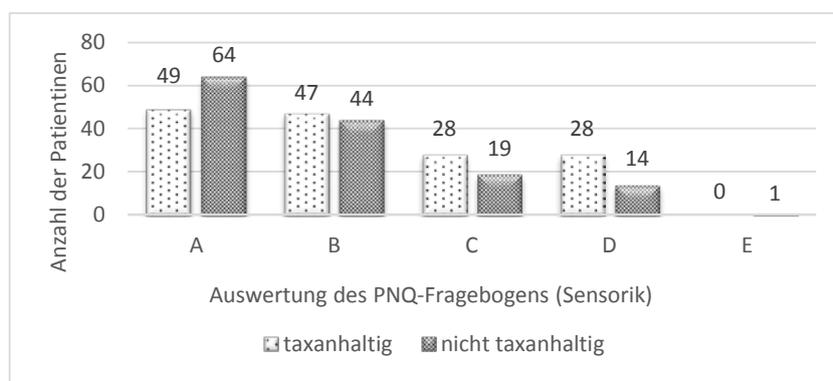
Von 304 Patientinnen, die an dieser Studie teilgenommen haben, haben 159 eine taxanhaltige Chemotherapie erhalten, 145 nicht. Von den 159 haben 152 den PNQ-Fragebogen beantwortet, von den 145 waren es 142, die den PNQ-Fragebogen beantwortet haben. Somit konnten 294 PNQ-Bogen für die Auswertung herangezogen werden.

Hinsichtlich der peripheren Motorik wurden keine statistischen Auffälligkeiten in diesen beiden Gruppen gefunden. Daher werden die Diagramme bezüglich der motorischen peripheren Störungen nicht dargestellt.

4.4.1 Ergebnisse der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens (Vergleich von zwei Gruppen, die mit Taxan /nicht mit Taxan therapiert wurden)

28 (18,4%) der mit Taxan behandelten Patientinnen haben als Antwort D oder E angegeben. Das heißt, dass sie periphere neurologische Beschwerden haben, die ihre täglichen Aktivitäten beeinträchtigen. In der Gruppe der nicht mit Taxan behandelten Patienten waren es 15 (10,6%). Diese Unterschiede erwiesen sich als signifikant ($p=0,057$).

Abbildung 3: Vergleich von zwei Gruppen, die mit Taxan / nicht mit Taxan therapiert wurden



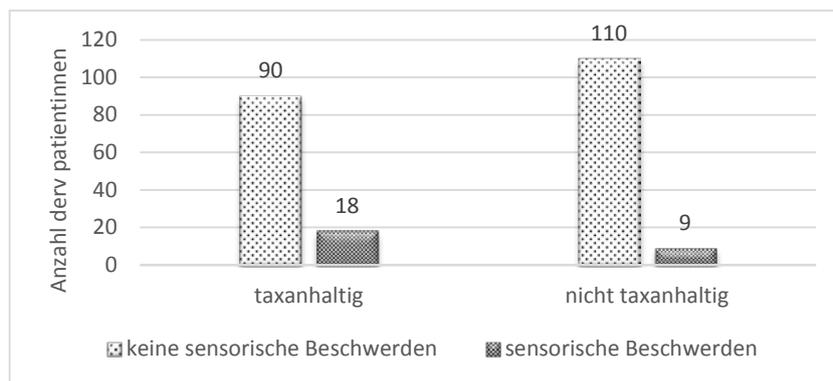
A=keine Beschwerden

E=schwere Ausprägung der Beschwerden

4.4.2 Ergebnisse der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens im Zusammenhang mit dem Stadium der Erkrankung

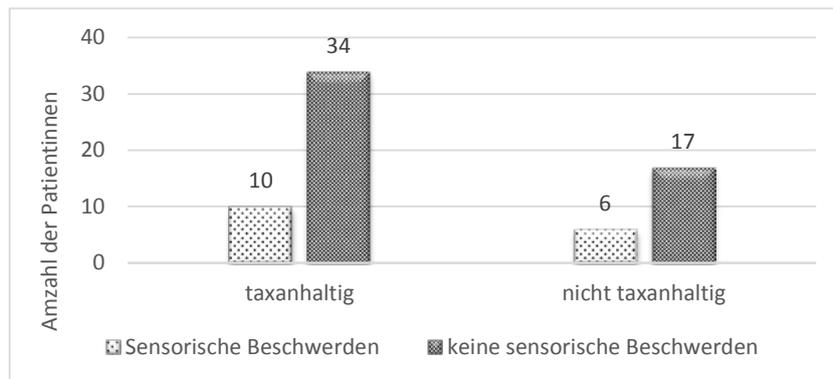
Im Stadium I und II fanden sich 227 Patientinnen, davon wurden 108 mit Taxan behandelt, von denen 18 (16,7%) eine periphere sensorische Störung aufwiesen (Grad D oder E nach PNQ). Von den 119 nicht mit Taxan behandelten Patientinnen gaben 9 (7,6%) eine Grad D oder E-Störung an. Die Patientinnen nach einer Behandlung mit Taxan im Stadium I und II wiesen häufiger periphere sensorische Störungen auf als die, die nicht mit Taxan behandelt wurden. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ($p=0,035$).

Abbildung 4: Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens der Patientinnen im Stadium I und II



Von 67 Patientinnen im Stadium III wurden 44 mit Taxan behandelt. Von diesen gaben 10 (22,7%) eine Störung vom Grad D oder E an. Von den 23 nicht mit Taxan behandelten Patientinnen in dieser Gruppe gaben 6 (26,1%) eine Störung vom Grad D oder E an. Diese Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant ($p=0,761$).

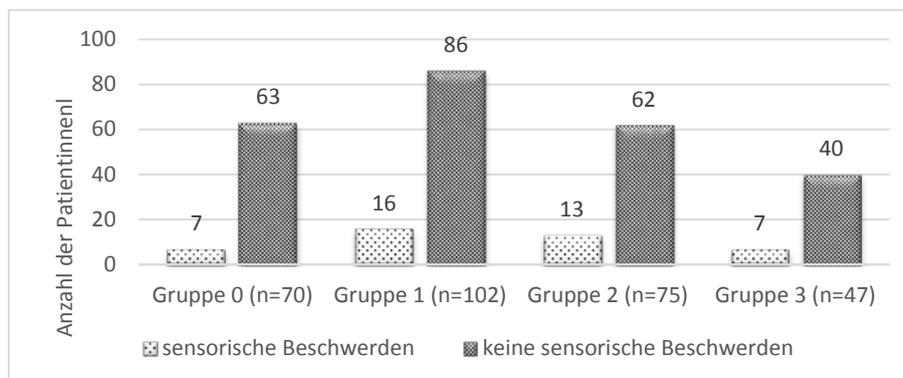
Abbildung 5: Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens der Patientinnen im Stadium III



4.4.3 Ergebnisse der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens im Zusammenhang mit dem Follow-up-Zeitraum

Die Patientinnen wurden in fünf Gruppen entsprechend dem Zeitpunkt der Primärtherapie eingeteilt (Gruppe 0: Jahre 2004/05, Gruppe 1: Jahre 2006/07, Gruppe 2: Jahre 2008/09, Gruppe 3: Jahre 2010/11). Von 70 Patientinnen in der Gruppe 0 gaben 7 (10%), von 102 Patientinnen in der Gruppe 1 gaben 16 (15,7%), von 75 Patientinnen in der Gruppe 2 gaben 13 (17,3%), von 47 Patientinnen in der Gruppe 3 gaben 7 (14,9%) eine Störung vom Grad D oder E an. Diese Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant ($p=0,6306$).

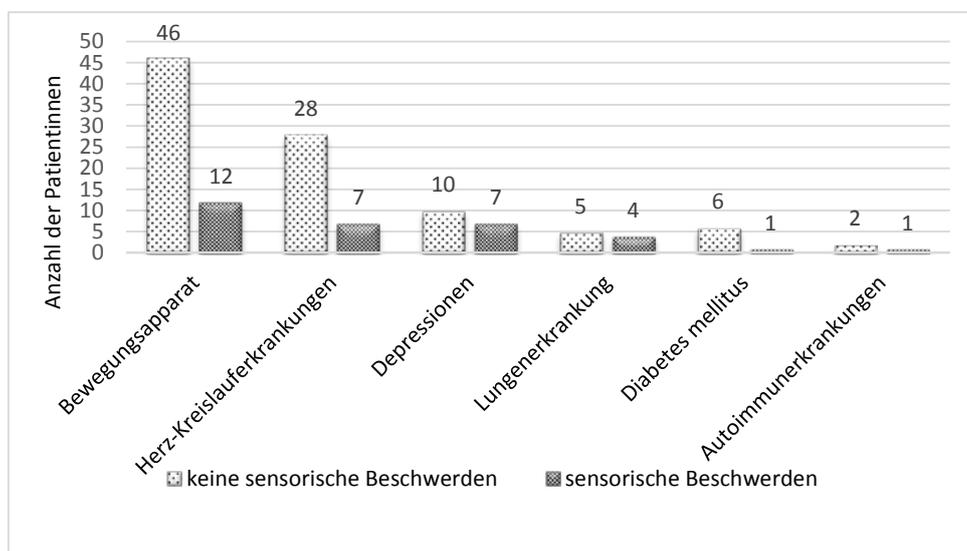
Abbildung 6: Zusammenhang der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens sowie der seit Diagnose vergangenen Zeit



4.4.4 Ergebnisse der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens im Zusammenhang mit Begleiterkrankungen

Von 139 Patientinnen, die angegeben haben, unter Komorbiditäten zu leiden, hatten 68 (49%) Frauen Erkrankungen des Bewegungsapparates. Von diesen gaben 12 (17,6%) eine Störung vom Grad D oder E nach PNQ an. 3 Frauen hatten Autoimmunerkrankungen davon 1 Patientin eine Störung vom Grad D und E. 17 Frauen hatten Depressionen 7 davon eine Störung vom Grad D und E. 7 Frauen hatten Diabetes Mellitus, 1 davon eine Störung vom Grad D und E. 35 Frauen hatten Herz-Kreislauf-Erkrankungen, 7 davon eine Störung vom Grad D und E. 9 Frauen hatten Lungenerkrankungen, 4 davon eine Störung vom Grad D und E. Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Frauen, die Depressionen ($p=0,0014$) oder Lungenerkrankungen ($p=0,0103$) hatten, alle anderen Begleiterkrankungen waren statistisch unauffällig.

Abbildung 7: Zusammenhang der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens mit Begleiterkrankungen



4.4.5 Ergebnisse der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens im Zusammenhang mit Antihormon-, Strahlentherapie

Es wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen den peripheren sensorischen Beschwerden und Antihormon- bzw. Strahlentherapie besteht. Das heißt, dass die Patientinnen als Antwort D oder E nach PNQ angegeben haben. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede sowohl in der Patientinnengruppe, die eine Antihormontherapie als auch in der Gruppe, die Strahlentherapie bekommen hat.

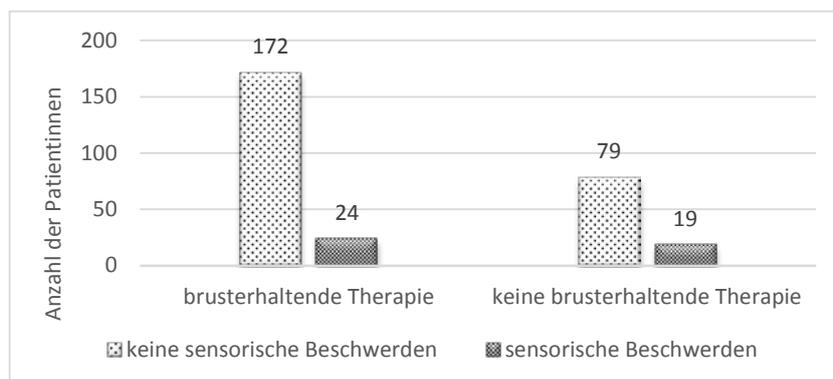
Tabelle 12: Zusammenhang der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens sowie Antihormon- bzw. Strahlentherapie

PNQ-Skala	Antihormontherapie (n=180)	Strahlentherapie (n=238)
Sensorische Beschwerden	30	35
Keine sensorische Beschwerden	150	203
P	0,2142	0,7064

4.4.6 Ergebnisse der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens im Zusammenhang mit der brusterhaltenden/ nicht brusterhaltenden Therapie

Es wurde geprüft, ob es signifikante Unterschiede in der Sensorik-Skala zwischen Patientinnen, die eine brusterhaltende Therapie erhalten haben, und Patientinnen, die keine brusterhaltende Therapie bekommen haben, gab. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p=0,1029$).

Abbildung 8: Vergleich der Ergebnisse der Sensorik-Skala des PNQ-Fragebogens sowie brusterhaltende und nicht brusterhaltende Therapie



4.5 Messung der Lebensqualität durch EORTC QLQ-C30-Fragebogen

4.5.1 Lebensqualität und adjuvante Chemotherapie

Es wurden Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und der adjuvanten Chemotherapie geprüft. Zur Übersicht wurden die Mittelwerte aller Subskalen des QLQ- C30 der mit Taxan versus nicht mit Taxan behandelten Patientinnen in der Tabelle 9 gegenübergestellt. Um das Ausmaß der Streuung zu erfassen, wurde die Standardabweichung (SD) der Werte zum Mittelwert berechnet.

Die Scorewerte lagen zwischen 0 und 100, wobei hohe Scorewerte bei den Skalen zur Funktionalität eine bessere Funktionalität bzw. bei den Symptom-Skalen eine stärker ausgeprägte Symptomatik repräsentieren. Das bedeutet, dass die allgemeine Lebensqualität von unseren Patientinnen unter adjuvanter Chemotherapie als gut eingestuft wurde (hohe Werte stehen für bessere Funktionalität). Bei den Symptomskalen sind die Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Probleme in ihrer Mehrzahl nur sehr gering ausgeprägt (geringe Werte stehen für wenig Probleme). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen

Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte der Scores (vgl. Kapitel 3.6) des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, taxanhaltige/ nicht taxanhaltige

EORTC QLQ-C30-Skala	Taxanhaltige Therapie (n=159)	Nicht taxanhaltige Therapie (n=145)	p
	M (SD)	M (SD)	
Physische Funktion	84(21)	85(21)	0,3805
Rollenfunktion	63(31)	67(31)	0,3205
Kognitive Funktion	69(30)	72(30)	0,7395
Emotionale Funktion	60(32)	63(32)	0,8084
Soziale Funktion	68(33)	71(33)	0,5871
Globale Lebensqualität	64(22)	66(22)	0,9181
Müdigkeit	37(30)	36(30)	0,6343
Übelkeit und Erbrechen	6(15)	6(15)	0,7102
Schmerz	34(33)	32(33)	0,4966
Dyspnoe	24(30)	25(30)	0,6880
Schlafstörungen	43(36)	42(36)	0,3463
Appetitverlust	8(18)	7(18)	0,7550
Verstopfung	12(20)	10(20)	0,6290
Durchfall	8(18)	7(18)	0,9552
Finanzielle Auswirkungen	18(30)	21(30)	0,5950

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Signifikanz

4.5.2 Lebensqualität nach adjuvanter Taxantherapie und der seit Diagnose und Therapie vergangenen Zeit

Es wurden Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität nach der taxanhaltigen Chemotherapie und der seit Diagnose und Therapie vergangenen Zeit geprüft. Die Patientinnen wurden in vier Gruppen eingeteilt (Gruppe 0: Jahre 2004/05, Gruppe 1: Jahre 2006/07, Gruppe 2: Jahre 2008/09, Gruppe 3: Jahre 2010/11). Beim Vergleich der Mittelwerte zeigten sich keine großen Differenzen in den o.g. Gruppen. Alle Mittelwertsunterschiede erwiesen sich als nicht signifikant.

Tabelle 14: Vergleich der Mittelwerte der Scores (vgl. Kapitel 3.6) des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, Follow-up-Gruppen 0-3

EORTC QLQ-C30-Skala	Gruppe 0 (n=15) M(SD)	Gruppe 1 (n=49) M(SD)	Gruppe 2 (n=54) M(SD)	Gruppe 3 (n=41) M(SD)	p
Physische Funktion	89(21)	84(23)	81(21)	85(17)	0,565
Rollenfunktion	78(35)	61(31)	67(28)	63(32)	0,255
Kognitive Funktion	81(28)	70(28)	65(28)	74(32)	0,110
Emotionale Funktion	71(32)	64(30)	62(29)	56(29)	0,358
Soziale Funktion	71(39)	71(35)	69(33)	68(29)	0,778
Globale Lebensqualität	75(24)	64(22)	63(23)	65(19)	0,211
Müdigkeit	31(34)	34(28)	35(28)	39(28)	0,724
Übelkeit und Erbrechen	2(9)	7(15)	7(16)	4(11)	0,639
Schmerz	24(36)	36(35)	33(30)	37(34)	0,516
Dyspnoe	22(32)	24(29)	23(28)	28(32)	0,806
Schlafstörungen	60(38)	43(34)	40(37)	44(36)	0,320
Appetitverlust	4(11)	7(19)	10(21)	6(13)	0,775
Verstopfung	2(7)	14(26)	6(13)	18(32)	0,076
Durchfall	4(17)	8(19)	6(17)	8(18)	0,708
Finanzielle Auswirkungen	31(28)	18(27)	18(28)	18(26)	0,277

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Signifikanz

4.5.3 Lebensqualität nach adjuvanter Taxantherapie und Patientenalter

Es wurden fünf Gruppen gebildet. (Gruppe 1: ≤ 40 Jahre alt, Gruppe 2: 41-45 Jahre alt, Gruppe 3: 46-50 Jahre alt, Gruppe 4: 51-70 Jahre alt, Gruppe 5: > 70 Jahre alt. Beim Vergleich der Mittelwerte zeigten sich keine großen Differenzen in den o.g. Gruppen. Alle Mittelwertsunterschiede erwiesen sich als nicht signifikant.

Tabelle 15: Vergleich der Mittelwerte der Scores (vgl. Kapitel 3.6) des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, Altersgruppen 1-5

EORTC QLQ-C30-Skala	Gruppe 1 (n=8) M(SD)	Gruppe 2 (n=9) M(SD)	Gruppe 3 (n=19) M(SD)	Gruppe 4 (n=81) M(SD)	Gruppe 5 (n=42) M(SD)	P
Physische Funktion	88(17)	89(17)	89(16)	84(20)	79(23)	0,506
Rollenfunktion	71(28)	59(36)	70(33)	62(30)	70(32)	0,460
Kognitive Funktion	67(19)	67(37)	61(36)	70(30)	78(25)	0,363
Emotionale Funktion	48(33)	63(35)	60(34)	59(29)	70(25)	0,232
Soziale Funktion	57(41)	59(28)	75(31)	68(34)	74(31)	0,450
Globale Lebensqualität	64(18)	63(23)	67(25)	66(21)	65(22)	0,994
Müdigkeit	43(37)	41(28)	30(33)	37(28)	31(26)	0,495
Übelkeit und Erbrechen	8(24)	7(15)	9(15)	5(14)	6(13)	0,562
Schmerz	42(39)	33(41)	30(29)	36(34)	32(32)	0,900
Dyspnoe	21(25)	15(24)	17(29)	28(31)	24(30)	0,434
Schlafstörungen	46(35)	37(42)	42(38)	47(37)	40(33)	0,829
Appetitverlust	4(12)	7(15)	5(17)	7(15)	11(24)	0,754
Verstopfung	4(12)	7(15)	12(17)	12(27)	12(23)	0,737
Durchfall	13(17)	7(15)	9(19)	6(18)	7(17)	0,500
Finanzielle Auswirkungen	19(38)	19(24)	16(26)	24(29)	13(20)	0,446

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Signifikanz

4.5.4 Lebensqualität nach adjuvanter Taxantherapie und Begleiterkrankungen

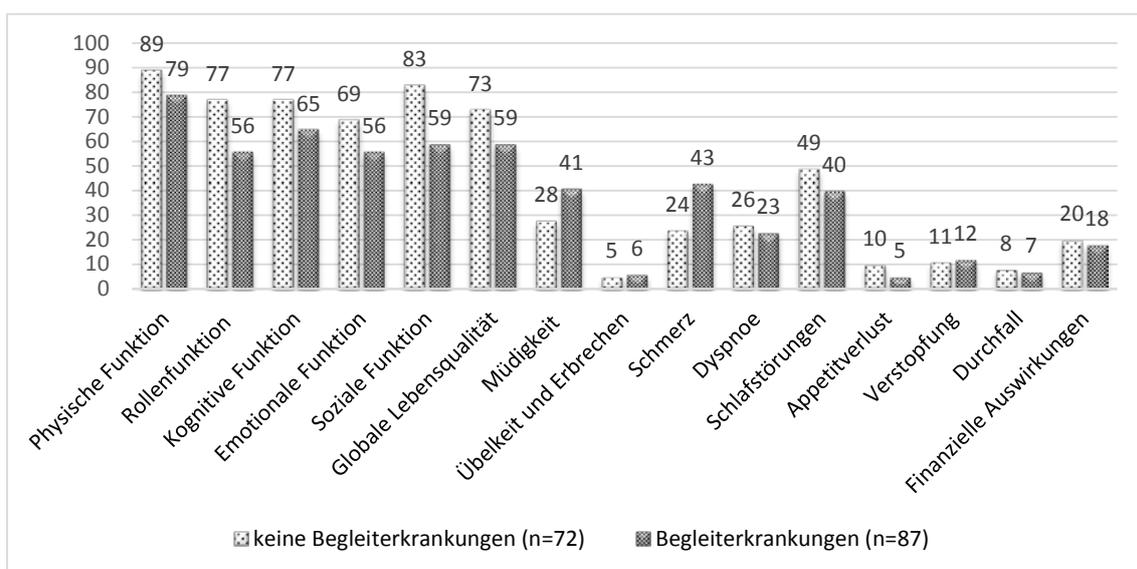
Beim Vergleich der Mittelwerte zeigten sich die signifikanten Unterschiede zu Ungunsten der Patientinnen mit Begleiterkrankungen in allen Skalen der Funktionalität:

- Physische Funktion (p=0,001)
- Rollenfunktion (p=0,000)
- Kognitive Funktion (p=0,033)
- Emotionale Funktion (p=0,004)
- Soziale Funktion (p=0,000)
- Globale Lebensqualität (p=0,000)

In den Symptomskalen erzielten die Patientinnen dagegen bessere Ergebnisse. Es erwiesen sich keine signifikanten Auffälligkeiten in den beiden Gruppen bis auf die zwei folgenden Skalen:

- Müdigkeit (p=0,002)
- Schmerz (p=0,000)
- Appetit (p=0,021)

Abbildung 9: Vergleich der Mittelwerte der Lebensqualität bei den Patientinnen mit / ohne Begleiterkrankungen



4.5.5 Lebensqualität nach adjuvanter nicht taxanhaltiger Chemotherapie und Begleiterkrankungen

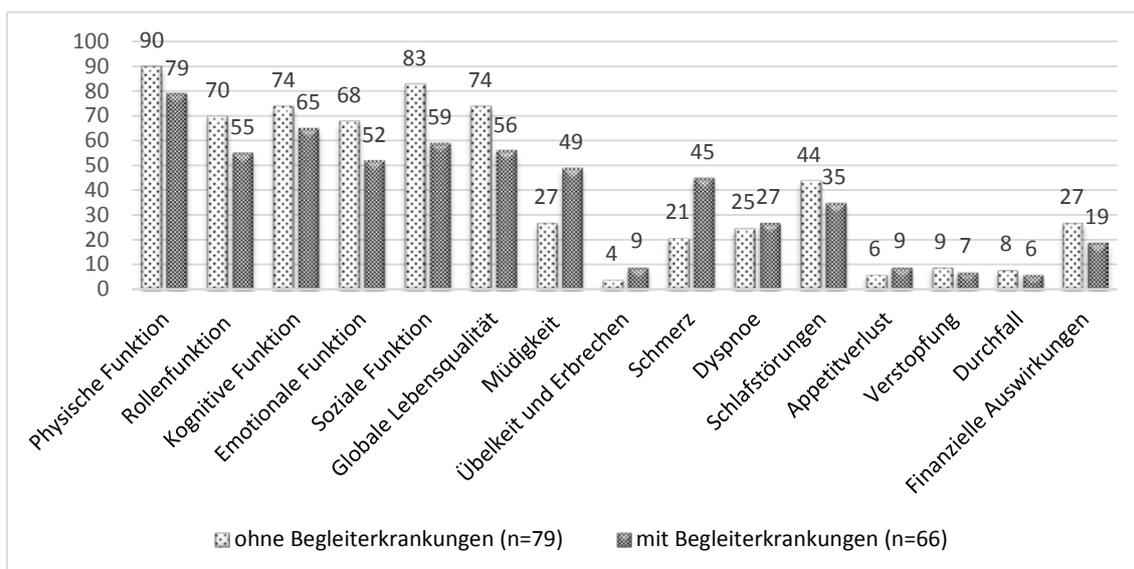
Beim Vergleich der Mittelwerte zeigten sich die signifikanten Unterschiede zu Ungunsten der Patientinnen mit Begleiterkrankungen in allen Skalen der Funktionalität:

- Physische Funktion (p=0,003)
- Rollenfunktion (p=0,000)
- Kognitive Funktion (p=0,046)
- Emotionale Funktion (p=0,003)
- Soziale Funktion (p=0,000)
- Globale Lebensqualität (p=0,000)

In den Symptomskalen erzielen die Patientinnen dagegen bessere Ergebnisse. Es erwiesen sich keine signifikanten Auffälligkeiten in den beiden Gruppen bis auf die zwei folgenden Skalen:

- Müdigkeit (p=0,000)
- Schmerz (p=0,000)

Abbildung 10: Vergleich der Mittelwerte der Lebensqualität bei den Patientinnen mit / ohne Begleiterkrankungen



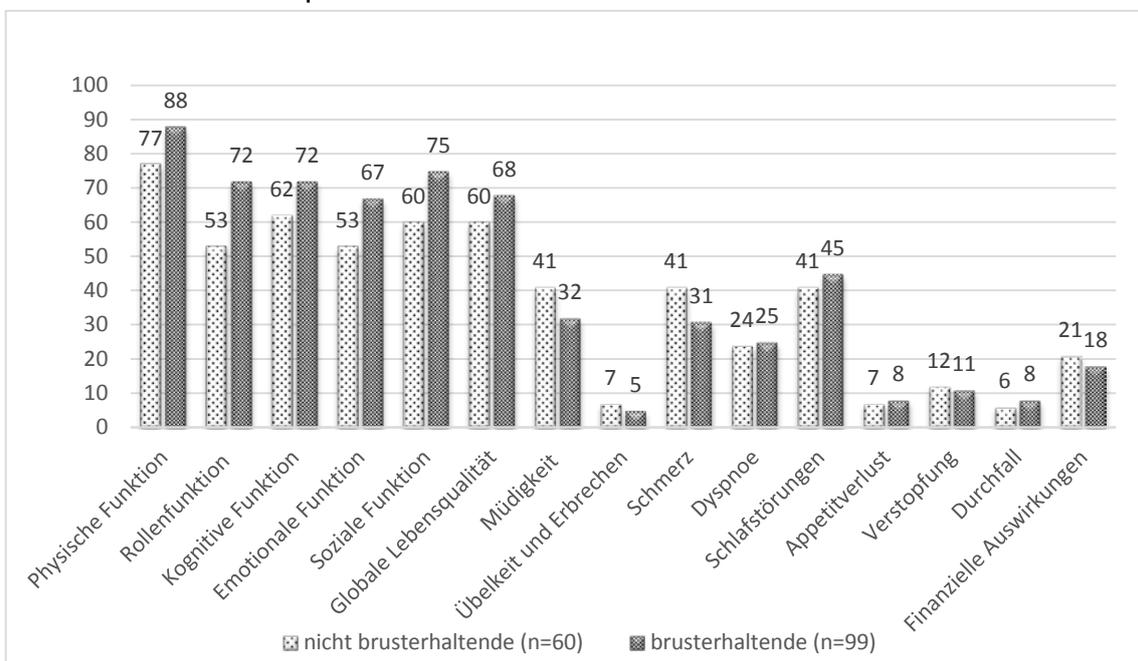
4.5.6 Lebensqualität bei taxanbehandelten Patientinnen nach der brusterhaltenden/ nicht brusterhaltenden Therapie

Beim Vergleich der Mittelwerte zeigten sich signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Patientinnen, die eine nicht brusterhaltende Therapie bekommen haben in allen Skalen der Funktionalität:

- Physische Funktion (p=0,003)
- Rollenfunktion (p=0,000)
- Kognitive Funktion (p=0,004)
- Emotionale Funktion (p=0,005)
- Soziale Funktion (p=0,005)
- Globale Lebensqualität (p=0,005)

In den Symptomskalen gab es keine statistischen Auffälligkeiten.

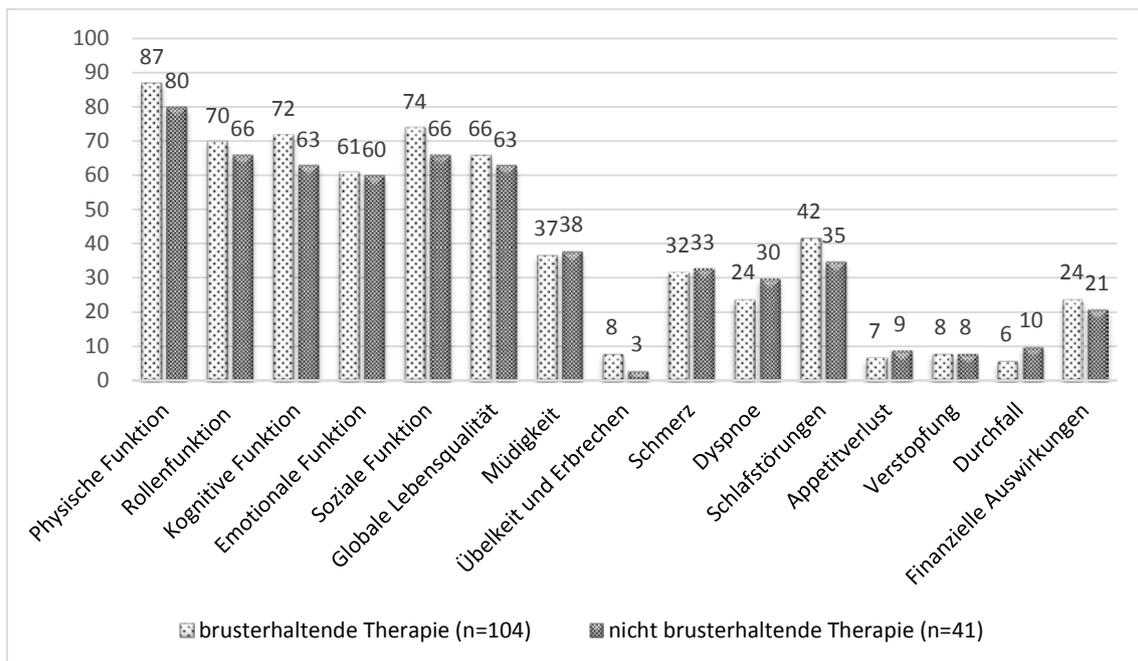
Abbildung 11: Vergleich der Mittelwerte der Lebensqualität bei den Patientinnen, die eine brusterhaltende/ nicht brusterhaltende Therapie bekommen haben



4.5.7 4.5.7 Lebensqualität nach nicht taxanhaltiger Chemotherapie und die brusterhaltende/ nicht brusterhaltende Therapie

Beim Vergleich der Mittelwerte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen zwei Gruppen.

Abbildung 12: Vergleich der Mittelwerte der Lebensqualität nach der nicht taxan-haltigen Chemotherapie bei den Patientinnen, die eine brusterhaltende/ nicht brusterhaltende Therapie bekommen haben



5 Diskussion

Mehrere randomisierte Studien zeigen, dass bestimmte Gruppen von Patientinnen von taxanhaltiger adjuvanten Chemotherapie durch eine Verlängerung des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens profitieren. Bisher liegen kaum systematisch erhobene Daten zur Langzeittoxizität von adjuvanter Chemotherapie, insbesondere zur Neurotoxizität der Taxane vor. Es wird erwartet, dass unterschiedliche Chemotherapieschemata nicht nur bekannte akute Toxizitäten verursachen, sondern auch zu unterschiedlich ausgeprägten Langzeittoxizitäten von klinischer Relevanz führen. Dies hat Auswirkungen auf verschiedene Dimensionen der krankheitsbezogenen Lebensqualität.

Ziel dieser Dissertation war nachzuweisen, dass der Schweregrad von sensorischen und motorischen Problemen sich zwischen Gruppen von Patientinnen in Abhängigkeit von der gegebenen adjuvanten Chemotherapie unterscheidet. Insbesondere sollte die Hypothese untersucht werden, dass sowohl die sensorischen als auch die motorischen Probleme bei Patientinnen nach einer taxanhaltigen Chemotherapie eine höhere neurotoxische Intensität im Vergleich zu Patientinnen aufweisen, die mit anderen Chemotherapien behandelt wurden. Stichprobenartig sollte geprüft werden, ob zusätzliche Aspekte Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen nehmen.

Um unsere im Kapitel 2 gestellten Fragen nach den peripheren Neuropathien nach der Taxantherapie und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität bei Brustkrebsüberlebenden zu beantworten, haben wir nach geeigneten Messinstrumenten gesucht. Es war uns wichtig, ein Messinstrument zu finden, welches die Beurteilung der Symptome nicht nur von den behandelnden Ärzten sondern von den Patientinnen selbst wiedergibt, da die peripheren Langzeittoxizitäten und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität keinen objektiven Parameter darstellen, sondern auf dem subjektiven Empfinden der Patientin beruht. Außerdem ist es bekannt, dass Ärzte subjektiven Symptome wie Müdigkeit, Schmerzen und Atemnot im Vergleich zu der Patientenbeurteilung möglicherweise unvollständig erfassen (Fromme EK et al. 1995, Basch E et al. 2006, Petersen MA et al. 2006). Wir entschieden uns für die EORTC QLQ-C30- und PNQ-Fragebögen, weltweit

anerkannte Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der chemotherapieinduzierten Neuropathien.

5.1 Interpretation der Ergebnisse des PNQ – Fragebogens

Aufgrund der verbesserten Therapiemöglichkeiten nimmt die Zahl der Langzeitüberlebenden nach Brustkrebs immer mehr zu. Die Anzahl der Patienten, bei denen Langzeitneurotoxizitäten beobachtet werden, steigt somit ebenso. Ein umfassendes pathophysiologisches Verständnis der CIPN nach der Taxantherapie fehlt bislang. Diese ist aber eine wichtige Nebenwirkung der taxanhaltigen Chemotherapie bei Mammakarzinom und führt zu einer eingeschränkten Lebensqualität der Patienten (Cavaletti G et al. 2006).

Generell ist zu bemerken, dass die Patientinnen in dieser Studie den PNQ-Fragebogen erst nach Beginn der taxanhaltigen Chemotherapie erhalten haben, wobei der jeweilige Abstand von der Beendigung der Therapie nicht einheitlich war und zwar 0 bis 7 Jahre nach der Diagnosestellung.

Durch den Vergleich der Ergebnisse des PNQ-Fragebogens fiel uns auf, dass die Patientinnen, die die Taxantherapie erhalten haben, höhere Grade von Beschwerden (Antwortkategorien C und D) häufiger angaben, als die Patientinnen, die nicht mit Taxan behandelt wurden.

Trotz der zahlreichen Studien liegen bisher kaum systematisch erhobene Daten zur Langzeittoxizität von adjuvanter Chemotherapie, insbesondere zur Neurotoxizität der Taxane vor. (Hausheer et al. 2006). Es gibt Studien, die taxan-assoziierten Neuropathien während der Behandlung oder relativ kurz danach untersuchten (Shimozuma K, et al. 2012). Ob diese noch jahrelang nach der taxanhaltigen Chemotherapie bestehen bleiben, ist bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Unsere Ergebnisse zeigten, dass periphere sensorische Neuropathien noch bis zu sieben Jahre nach der Chemotherapie beobachtet werden.

Außerdem haben wir noch untersucht, ob es noch andere Faktoren gibt, die einen Einfluss auf die Ausbildung von peripheren Sensibilitätsstörungen haben. Untersucht wurden die Faktoren: Brusterhaltende Therapie (j/n), Hormontherapie (j/n), Abstand des Befragungszeitpunktes zur Erstdiagnose der Tumorerkrankung,

Stadium der Erkrankung (Stadium I oder II vs. Stadium III), Strahlentherapie (j/n) und Altersgruppe. Zusätzlich wurden noch folgende Begleiterkrankungen angegeben: Autoimmunerkrankungen (j/n), Erkrankungen des Bewegungsapparates (j/n), Depression (j/n), Diabetes (j/n), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (j/n), Lungenerkrankungen (j/n). Zu dieser Dokumentation der Begleiterkrankungen ist anzumerken, dass nicht klar ist, ob die Erkrankungen jeweils schon vor Beginn der taxanhaltigen Chemotherapie bestanden haben, oder erst danach aufgetreten sind. Von allen diesen Faktoren zeigte sich nur bei den Faktoren Stadium der Erkrankung und Depression ein Zusammenhang. Patientinnen im Stadium III der Erkrankung wiesen häufiger periphere neurologische Störungen auf als Patientinnen im Stadium I oder II, und Patientinnen mit Depressionen wiesen ebenfalls häufiger periphere Störungen auf. Die nächstliegende Annahme ist, dass Patientinnen mit Depressionen empfindsamer sind und daher neurotoxische Erscheinungen eher dokumentiert hatten. Da nicht klar war, ob die Depressionen vor oder nach Beginn der Chemotherapie auftraten, können diese sowohl Folge der Chemotherapie oder deren Nebenwirkungen oder Folge der Grunderkrankung bzw. des Stadiums der Grunderkrankung sein, als auch als vorbestehende Störung selbst die Ursache von Erscheinungen sein, die gleichzeitig als Folge der Chemotherapie auftreten könnten (wie z.B. die peripheren neurologischen Sensibilitätsstörungen). Schließlich muss noch hinterfragt werden, ob sich bei dem Eintrag Depression=ja wirklich auf eine klinisch manifeste Depression schließen lässt. Aus all diesen Gründen wurde auf eine weitere Untersuchung des Faktors Depression verzichtet. Um den Einfluss der taxanhaltigen Chemotherapie auf die peripheren neurologischen Sensibilitätsstörungen nun für das Stadium der Erkrankung zu kontrollieren, hätten wir die Chemotherapien weiter differenzieren sollen (also Richtung Dosis und auch Richtung anderer Substanzen). Diese Patientendokumentation war für unsere Studie unzugänglich.

Die relativ häufige taxanbezogene Sensibilitätsstörung bei Lungenerkrankungen könnte Folge eines zusätzlichen Schädigungsfaktors Hypoxämie sein. Allerdings lässt die kleine Fallzahl keine definitive Beurteilung zu.

Nach einer taxanhaltigen Chemotherapie können auch motorische Probleme bei Patientinnen auftreten, sind aber nicht so häufig und schwer (Rowinsky EK. et.al.

1995). Hinsichtlich der peripheren motorischen Nebenwirkungen wurde in dieser Studie keine statistische Auffälligkeit gefunden.

Aufgrund dessen, dass wir eine retrospektive Studie durchgeführt haben und diese auf den subjektiven Angaben der Patientinnen basierte, war nur eingeschränkte Beurteilbarkeit der vorliegenden Ergebnisse möglich.

5.2 Interpretation der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30– Fragebogens

Bei der Auswertung der Ergebnisse des Fragebogens wurden Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und der adjuvanten Chemotherapie geprüft. Die gesamte untersuchte Population gab in allen Skalen der Funktionalität hohe Werte an. Bei den Symptomskalen sind die Symptome nur sehr gering ausgeprägt. Das bedeutet, dass die allgemeine Lebensqualität unserer Patientinnen, sowohl der mit Taxan als auch der mit nicht taxanhaltiger Chemotherapie behandelten, als gut eingestuft wurde. Dieser Fakt beruht auf dem sogenannten Zufriedenheitsparadox. Mit diesem Begriff wird die Tatsache beschrieben, dass die Patienten aufgrund der geänderten Lebensumstände ihren Bewertungsmaßstab ändern. Obwohl nachteilige Umstände vorliegen, geben Krebserkrankte relativ hohe subjektive Lebensqualität an (Herschbach, 2002).

5.2.1 Follow-up-Zeitraum

Es wurden Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität nach der taxanhaltigen Chemotherapie und der seit Diagnose und Therapie vergangenen Zeit geprüft. Unsere Studiendaten zeigten: unabhängig von der Überlebenszeit wurde die allgemeine Lebensqualität der Patientinnen als gut eingestuft. Die unterschiedlichen Zeitspannen zwischen Follow-up-Zeitraum und Befragung haben keinen Einfluss auf die Erinnerung der Patientinnen hinsichtlich der Lebensqualität, da diese Erinnerung über Jahre ungetrübt bleibt. In der Studie von Ganz et al. (2002), die die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen 5 bis 10 Jahre nach der Diagnose Brustkrebs erhoben haben, wurde das bestätigt.

5.2.2 Einflussfaktor Alter

Es wurden Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität nach der taxanhaltigen Chemotherapie und dem Alter der Patientinnen geprüft. Kroenke et al. (2004) und Avis et al. (2005) zeigten in ihrer Studie, dass junge Brustkrebsüberlebende eine schlechtere Lebensqualität aufweisen als ältere Brustkrebsüberlebende. Mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass ältere Patientinnen sich weniger um ihre körperliche Erscheinung sorgen als jüngere. In der Studie von Kenny et al. (1999) wird diese Hypothese bestätigt. Dieses Ergebnis passt zu unseren Beobachtungen. Die Berechnung in unserer Studie zeigt: je älter die Studienteilnehmerinnen waren, desto besser fielen ihre Ergebnisse aus. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

5.2.3 Einflussfaktor Begleiterkrankungen

Es wurden Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und den Komorbiditäten geprüft. In der Studie von Engel et al. (2003) ist ein negativer Zusammenhang bei Brustkrebsüberlebenden zwischen dem Vorhandensein von Begleiterkrankungen und Lebensqualität beschrieben worden. Unsere Studienergebnisse zeigten signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne Begleiterkrankungen zugunsten letzterer. Die Ergebnisse waren auf allen Skalen der Funktionalität und in den zwei Skalen (Müdigkeit und Schmerz) der Funktionalität signifikant, unabhängig von der Art der Chemotherapie.

5.2.4 Einflussfaktor brusterhaltende versus nicht brusterhaltende Therapie

Es wurden Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und der brusterhaltende / nicht brusterhaltende Therapie geprüft. Die Berechnung in unserer Studie zeigt, dass die Patientinnen, die nicht taxanhaltige Therapie bekommen haben und brusterhaltend therapiert worden sind, eine bessere Lebensqualität aufweisen als mastektomierte Frauen mit gleicher Chemotherapie. Diese Unterschiede waren aber nicht signifikant. Bei der Patientinnengruppe, die mit Taxan behandelt wurde, sehen die Ergebnisse anders aus. Die mastektomierten Frauen zeigen

signifikante Unterschiede in allen Skalen der Funktionalität, die Symptomatik dagegen war unauffällig. Wieso gibt es signifikante Unterschiede zu Ungunsten der mit Taxan therapierten Patientinnengruppe? Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die Patientinnen mit Mastektomie im Allgemeinen unzufriedener sind im Gegensatz zu den Patientinnen, die eine brusterhaltende Therapie bekommen. In der Studie von Härtl et al. (2003) wurde das bestätigt. Außerdem haben die unterschiedlich ausgeprägten Langzeittoxizitäten der Taxane, wie oben schon beschrieben wurde, Auswirkungen auf verschiedene Dimensionen der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Korrelation der Mastektomie mit der Langzeitneurotoxizität der Taxane führt möglicherweise zu den negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen.

Nicht ganz ausgeschlossen sind operationsbezogene Störungen (Axilladissection? Lymphödem?), die in einem multifaktoriellen Geschehen eine Rolle spielen könnten.

Eine definitive Antwort ist nicht möglich. Hier sollen lediglich die Beobachtungen beschrieben werden. Näheres könnte eine prospektive Studie klären.

6 Schlussfolgerungen

Unsere retrospektive Studie am Onkologischen Schwerpunkt Stuttgart zeigt, dass die peripheren neurologischen Störungen häufiger bei Patientinnen nach einer Behandlung mit Taxan auftreten und über die Jahre (bis zu 7 Jahre) bestehen bleiben. Der gefundene Zusammenhang ist in den untersuchten Stichproben unabhängig von der sonstigen Begleittherapie, der Form der Operation, dem Zeitabstand von der Diagnose und dem Alter der Patientin. Obwohl die signifikanten peripheren sensorischen Neuropathien jahrelang nach der Chemotherapie beobachtet werden, scheint dies keine Auswirkung auf die Lebensqualität der Patientinnen zu haben.

Vereinzelt statistisch auffällige Ergebnisse in der Lebensqualität der Patientinnen lassen sich wohl nicht auf die signifikanten peripheren Neuropathien, sondern vielmehr auf die Begleiterkrankungen und die Mastektomie im Zusammenhang mit der Taxantherapie zurückführen.

Da unsere Studie rein retrospektiv war, verfügen wir über keine Daten, die vor der Chemotherapie erhoben wurden. Dabei ist zu beachten, dass bei sämtlichen Patientinnen die Behandlungen bis zu 7 Jahre zurückliegen und nur auf der Erinnerung derjenigen basiert. Dennoch ist dieses Erkenntnis in der Praxis für behandelnde Ärzte von Brustkrebspatientinnen sowohl bei der Beratung und Therapieplanung als auch bei der Betreuung während der adjuvanten Chemotherapie von Nutzen.

7 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, mögliche neurotoxische Nebenwirkungen von Taxanen wie auch die Auswirkung der chemotherapieinduzierten Neuropathie auf die krankheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen zu untersuchen.

Dazu wurden den 449 Frauen nach Brustkrebs, die am Nachsorgeprogramm des Onkologischen Schwerpunkt Stuttgart teilnehmen und zwischen 2004 und 2011 eine adjuvante Chemotherapie in einem der fünf OSP-Brustzentren erhalten haben, die Fragebögen zusammen mit einem Anschreiben, in dem Studie und Fragebögen erläutert wurden, zugeschickt. Für die Datenerhebung wurden die E-ORTC QLQ-C30-Lebensqualität und PNQ-Neurotoxizität Fragebögen verwendet.

Wir erhielten 304 Fragebögen zurück. 152 Patientinnen davon wurden mit Taxan behandelt. 28 (18,4%) der mit Taxan behandelten Patientinnen, gaben an, dass sie periphere neurologische Beschwerden haben, die ihre täglichen Aktivitäten beeinträchtigen. In der Gruppe von 142 Frauen, die nicht mit Taxan behandelt wurden, waren es 15 (10,6%). Über die gesamte Skala betrachtet, gaben die mit Taxan behandelten Patienten höhere Grade von Beschwerden häufiger an, als die Patientinnen, die nicht mit Taxan behandelt wurden.

Außerdem wurde noch verglichen, ob sich die beiden Gruppen hinsichtlich der einzelnen Dimensionen der Lebensqualität (nach EORTC-QLQ-C30) unterscheiden. Die Auswertung der EORTC QLQ-30-C-Fragebögen hat keine signifikanten Unterschiede gezeigt.

In unserer Untersuchung konnten wir feststellen: Obwohl eine signifikante periphere sensorische Neuropathie unverändert von bis zu 7 Jahren in der mit Taxan behandelten Gruppe anhaltend beobachtet wurde, scheint dies keine Auswirkung auf die Lebensqualität der Patientinnen zu haben.

Vereinzelte statistisch auffällige Ergebnisse in der Lebensqualität der Patientinnen lassen sich wohl nicht auf die signifikanten peripheren Neuropathien als vielmehr auf die Begleiterkrankungen und die Mastektomie im Zusammenhang mit der Taxantherapie zurückführen.

8 Literatur

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. 1993. 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* 85: S.365-76
2. Abenhardt W, Artmann A, Astner S, Bastert G, Bojko P, de Waal JC, Eiermann W, Engel J, Heinemann V, Janni W, Kessler M, Lutz L, Rauthe G, Sommer H, Stieber P, Wolf M. 2007. Nachsorge in Manual Mammakarzinome. München: W. Zuckschwerdt Verlag S.164-178.
3. Arbeitsgruppe "Mammakarzinom" des OSP Stuttgart. 17 April 2007. Therapieleitlinien für Diagnostik und Behandlung bei Mammakarzinom.
4. Avis NE, Crawford S, Manuel J (2005). Quality of life among younger women with breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 3322-3330
5. Avis NE, Ip E, Foley KL. 2006 Dec. Evaluation of the Quality of Life in Adult Cancer Survivors (QLACS) scale for long-term cancer survivors in a sample of breast cancer survivors. *Health Qual Life Outcomes*;1;4: S.92
6. Balayssac D, Ferrier J, Descoeur J, Ling B, Pezet D, Eschalier A, Authier N. 2011. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: from clinical relevance to preclinical evidence. *Expert Opin Drug Saf*; 10(3): 407-17
7. Bartsch V, Bokemeyer C, Kollmannsberger C. 2004. Das Taxol-Buch, 2 Auflage, Thieme Stuttgart New York S.12-21
8. Bartsch V. 2005. Wirkmechanismus der Taxane. *Pharmazie in unserer Zeit* 34(2), S.104–108, ISSN 0048-3664
9. Basch E, Iasonos A, McDonough T et al (2006). Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol* 7:903–909
10. Belembaogo E, Feillel V, Chollet P, Cure H, Verrelle P, Kwiatkowski F, Achard JL, Le Bouedec G, Chassagne J, Bignon YJ. 1992. Neoadjuvant chemotherapy in 126 operable breast cancers. *Eur J Cancer* 28A: S.896-900
11. Bender HG, Schnürch H-G. 1991. Diagnostik und Therapie von malignen Tumoren und deren Vorstufen an der Mamma. Thieme, Stuttgart, New York S.347-375
12. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, Zambetti M. 1998. Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eighty year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 16: S.93-100
13. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, and Brambilla C. 1995. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*; 332:S.901-6
14. Bottomley A. 2002. The cancer patient and quality of life. *Oncologist*. 7(2): S.120-5
15. Cavaletti G, Jann S, Pace A, Plasmati R, Siciliano G, Briani C, Cocito D, Padua L, Ghiglione E, Manicone M, Giussani G. 2006. Italian NETox Group: Multi-center assessment of the Total Neuropathy Score for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst*; 11(2): 135-41

16. Determann MM, Kollenbaum VE, Henne-Bruns D. 2004 Jan. Utility of the questionnaire for quality of life EORTC-QLQ-C30 in psycho-oncological outcome research. *Zentralbl Chir.* 129(1): S.14-7
17. Diener H.C. 2008. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. Auflage, Thieme Stuttgart; S.82-112
18. Dudeck J, Wagner G, Grundmann E, Hermanek P. 1999. Hrsg: Basisdokumentation für Tumorkranke. Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis. 5.Aufl. W Zuckschwerdt München Bern Wien New York
19. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer HJ, Hölzel D. (2003). Axilla surgery severely affects quality of life: results of a 5-year prospective study in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 79: 47-57
20. Fayers PM, Hopwood P, Harvey A, Girling DJ, Machin D, Stephens R. 1997 Jan. Quality of life assessment in clinical trials--guidelines and a checklist for protocol writers: the U.K. Medical Research Council experience. MRC Cancer Trials Office. *Eur J Cancer.* 33(1): S.20-8
21. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D. 2004. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide Vol. Lyon, France: IARC Press
22. Fischer HJ. 2005. Lebensqualität nach dem Aufenthalt auf der Intensivstation als Qualitätsmarker für medizinische Behandlung. Dissertation. Friedrich-Schiller-Universität Jena.
23. Fisher B. 2011. Role of science in the treatment of breast cancer when tumor multicentricity is present. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 103(17): S.1292-8
24. Fromme EK, Eilers KM, Mori M, Hsieh YC, Beer TM (2004). How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol* 22:3485–3490
25. Fulton B, Spencer CM. 1996. Docetaxel. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of metastatic breast cancer. *Drugs*; 51: S.1075-92
26. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. (2002). Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 94(1): p. 39-49.
27. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürliman B, Senn HJ and Panel members. 2009. Thresholds for therapies: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol* 20: S.1319-1329
28. Groenvold M, Fayers PM, Sprangers MA, Bjorner JB, Klee MC, Aaronson NK, Bech P, Mouridsen HT. 1999 Jun Anxiety and depression in breast cancer patients at low risk of recurrence compared with the general population: a valid comparison. *J Clin Epidemiol.* 52(6): S.523-30
29. Hagiwara H, Sunada Y. 2004. Mechanism of taxane neurotoxicity. *Breast Cancer* 11(1): S.82-5
30. Härtl K, Janni W, Kästner R, Sommer H, Stauber M. (2003). Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Körpererleben und Angst bei Brustkrebspatientinnen im Langzeitverlauf. *Geburtsh Frauenheilk*; 63:446-52.
31. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. 2006. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 33: S.15-49

32. Heidemann E, Possinger K, Bokemeyer C. April 2006. Systemische Therapie und Nachsorge beim Mammakarzinom Stand: von Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie für DKG
33. Herschbach P. , 2010. Tumorerkrankung und Lebensqualität. Hans Marseille Verlag GmbH München S.303-309
34. Herschbach P. 2002. Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie, Thieme New York; 52: S.141-50
35. Hirsig R. 2001. Statistische Methoden in den Sozialwissenschaften: Eine Einführung im Hinblick auf computergestützte Datenanalysen mit SPSS für Windows: Band 2 (3.Auflage). Zürich: Seismo
36. Huang EH, Strom EA, Perkins GH, Oh JL, Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Sahin AA, Hortobagyi GN, Buchholz TA. 2006. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemo-therapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 66 (2): S.352-357
37. Janni W, Gerber B, Sommer H et al. 2005. Therapie des primären, invasiven Mammakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt*. Heft 41/ 2005: S.2795-2804
38. Kenny P, Quine S, Shiell A, Cameron S. 1999. Participation in treatment decision-making by women with early stage breast cancer. *Health Expect*, 2(3): p. 159-168.
39. Kreienberg R, Schulz KD, Albert US et al. 2001. Onkologische Versorgungsqualität in der Bundesrepublik Deutschland. *Forum Prävention der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.* Band 6/2001:S.19-25
40. Kroenke CH, Rosner B, Chen WY, Kawachi I, Colditz GA, Holmes MD. (2004). Functional impact of breast cancer by age at diagnosis. *J Clin Oncol.*;22(10):1849-56.
41. Kuehn T, Bembenek A, Decke T et al. 2005. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer*; 103: S.451–61
42. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. 2001. The fall in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer* 37: S.1409-1412. PM:11435073
43. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH et al. 2005. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node positive breast cancer: Update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 23: S.5166–70
44. McTiernan A, Porter P, Potter JD. 2008. Breast cancer prevention in countries with diverse resources. 113(8 Suppl): S.2325-30. doi: 10.1002/cncr.23829
45. Meisner C, Brinkmann F, Henke D, Junack C, Faißt S, Heidemann E. Benchmarking der Ergebnisqualität am Onkologischen Schwerpunkt Stuttgart. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*: S.365-370
46. Mosconi P, Apolone G, Barni S, Secondino S, Sbanotto A, Filiberti A. 2002. Quality of life in breast and colon cancer long-term survivors: an assessment with the EORTC QLQ-C30 and SF-36 questionnaires. *Tumori* 88: S.110-6
47. OSP Stuttgart, Jahresbericht 2011. S.26-41 http://www.osp-stuttgart.de/osp/Dokumente/OSP_Jahresbricht_2011.pdf

48. Pascal J. 2010. Nonparametrische Tests im Rasch-Modell. Teststärken unter verschiedenen Modellverletzungen. S.10-22; http://epub.ub.uni-muenchen.de/11713/1/DA_Jordan.pdf
49. Petersen MA, Larsen H, Pedersen L, Sonne N, Groenvold M (2006). Assessing health-related quality of life in palliative care: comparing patient and physician assessments. *Eur J Cancer* 42:1159–1166
50. Peto R. 2004. Meta-analysis on local therapy. *Breast Cancer Res Treat.* S.5
51. Posner JB. 1995. Neurologic Complications of Cancer. Philadelphia, S.282-310
52. Rowinsky EK, Donehower RC (1995). Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med* 332:1004–1014
53. Schagen SB, Hamburger HL, Muller MJ, Boogerd W, van Dam FS. 2001. Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. *J Neurooncol*; 51: S.159-165. PM:11386413
54. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, Ohsumi S, Makino H, Mukai H, Katsumata N, Sunada Y, Watanabe T, Hausheer FH. 2009. Feasibility and validity of the patient neurotoxicity questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Support Care Cancer* 17: S.1483-1491
55. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, Ohsumi S, Makino H, Katsumata N, Kuranami M, Suemasu K, Watanabe T, Hausheer FH. 2012. Taxane-induced peripheral neuropathy and health-related quality of life in postoperative breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: N-SAS BC 02, a randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* 20(12):3355-64
56. Veronesi U, Salvadori B, Luini A et al. 1995. 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*; 31A: 1574–9
57. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. 2003. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management *Drugs*; 63:1549-1563. PM:12887262
58. von Schlippe M, Fowler CJ, Harland SJ. 2003. Cisplatin neurotoxicity in the treatment of metastatic germ cell tumour: time course and prognosis. *Br J Cancer.* 85(6):823-6
59. Winer EP, Berry DA, Woolf S et al (2004). Failure of higher-dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: cancer and leukemia group B trial 9342. *J Clin Oncol* 22:2061–2068
60. Wittekind Ch, Klimpfinger M, Sobin L. H. 2005. (Hrsg.): UICC: TNM Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, ISBN 3-540-00042-9. S.207-224
61. Wittekind Ch, Wagner G. (1997) (Hrsg.): UICC: TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo. S.119-224
62. Wolff J, Altwein J.E. 2004. Prostatakarzinom. Grundlagen und Therapie. Springer Berlin, Hedelberg, New York, 3-540-20393-1. S.51-54

9 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 das Kästchen ankreuzen, welches am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

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)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Waren Sie kurzatmig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hatten Sie Schmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Mußten Sie sich ausruhen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Fühlten Sie sich schwach?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Hatten Sie Appetitmangel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. War Ihnen übel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Haben Sie erbrochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Hatten Sie Verstopfung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Hatten Sie Durchfall?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Waren Sie müde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Fühlten Sie sich angespannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Waren Sie reizbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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?

<input type="checkbox"/>						
1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht					ausgezeichnet	

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

<input type="checkbox"/>						
1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht					ausgezeichnet	

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Alle Rechte vorbehalten. Version 3.0

Ich habe folgende Begleiterkrankungen:

Ich befinde mich zur Zeit bei folgendem Arzt/Ärztin in der Nachsorge:

201

□□□□□□□■□□□□

Seite 2/3

□□□□□□■

Patienten-Neuropathie-Fragebogen©

33. Sensorik

 A

Ich habe keine Taubheitsgefühle, Schmerzen oder Krabbeln in Händen oder Füßen

 B

Ich habe leichte Taubheitsgefühle, Schmerzen oder Krabbeln in Händen oder Füßen. Dies beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens nicht.

 C

Ich habe mittelschwere Taubheitsgefühle, Schmerzen oder Krabbeln in Händen oder Füßen. Dies beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens nicht.

 D*

Ich habe mittelschwere bis schwere Taubheitsgefühle, Schmerzen oder Krabbeln in Händen oder Füßen. Dies beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens.

 E*

Ich habe schwere Taubheitsgefühle, Schmerzen oder Krabbeln in Händen oder Füßen. Es macht es für mich vollkommen unmöglich, die meisten Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen

34. Motorik

 A

Ich spüre keine Schwäche in Armen oder Beinen

 B

Ich spüre eine milde Schwäche in Armen oder Beinen. Dies beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens nicht.

 C

Ich spüre eine mittelschwere Schwäche in Armen oder Beinen. Dies beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens nicht.

 D*

Ich spüre eine mittelschwere bis schwere Schwäche in Armen oder Beinen. Dies beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens.

 E*

Ich spüre eine schwere Schwäche in Armen oder Beinen. Es macht es für mich vollkommen unmöglich, die meisten Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen.

*** Bitte kreuzen Sie die Aktivität oder die Aktivitäten Ihres täglichen Lebens, die als Folge der Therapie beeinträchtigt wurden mit einem X an oder tragen Sie sie an die dafür vorgesehene Stelle ein.**

Beeinträchtigte Fähigkeiten:

 Kleidung auf-/zuknöpfen

 Türen öffnen

 Schnallen schließen

 schreiben

 nähen

 ein Messer verwenden

 Kontaktlinsen einsetzen oder entfernen

 schlafen

 gehen

 arbeiten

 eine Gabel benutzen

 wählen oder ein Telefon verwenden

 Treppen steigen

 Schmuck anlegen

 Schuhe zubinden

 einen Löffel benutzen

 Fernbedienung bedienen

 auf einer Tastatur tippen

 stricken

 Auto fahren

 andere Essutensilien usw. benutzen

 für mich wichtige Aktivitäten ausführen

bitte angeben: _____

© Copyright

Vielen Dank für Ihre Unterstützung

Sollten Sie noch Fragen haben, erreichen Sie uns unter der Telefonnummer: 0711/991 3514

Bitte schicken Sie den Bogen im beigefügten Antwortumschlag zurück an:

**Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart
OSP-Studienzentrale Chemotherapie
Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart**



OSP Stuttgart e. V. • Rosenbergstraße 38 • 70176 Stuttgart

OSP Stuttgart e. V.
Nachsorgeleitstelle

Rosenbergstr. 38
70176 Stuttgart
Telefon 0711/991-3514
Telefax 0711/991-4299
www.osp-stuttgart.de
nsl@osp-stuttgart.de

Stuttgart, 18.01.2012

Langzeitnebenwirkungen bei Chemotherapie

Sehr geehrte Frau ... ,

vor einiger Zeit haben Sie eingewilligt, am Nachsorgeprogramm der OSP-Nachsorgeleitstelle teilzunehmen. Heute bitten wir Sie und Ihren nachbetreuenden Arzt um Ihre Mithilfe für eine wissenschaftliche Auswertung der Ergebnisse.

Im Rahmen Ihrer Brustkrebsbehandlung haben Sie laut unseren Informationen eine Chemotherapie erhalten. Chemotherapien wirken bekanntlich nicht nur auf den Tumor, sondern können auch unangenehme Nebenwirkungen zur Folge haben, die teilweise über Jahre hinweg Probleme bereiten und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können. Ein sehr wichtiges Thema, das leider bisher noch wenig systematisch erforscht worden ist. Im Rahmen einer neuen, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützten Studie will der Onkologische Schwerpunkt Stuttgart nun untersuchen, welcher Art diese Nebenwirkungen genau sind, wie lange sie nachwirken und welchen Einfluss sie auf die Lebensqualität haben. Die Studie startet voraussichtlich im Februar 2012 und begleitet Patientinnen vom Zeitpunkt der Chemotherapie an bis ein Jahr nach Beendigung der Chemotherapie.

In Ergänzung für diese Studie sollen über mehrere Jahre auch rückblickend die Auswirkungen einer Chemotherapie auf die Lebensqualität untersucht werden. Daher wenden wir uns an Sie mit der Bitte um Ihre Unterstützung.

Beiliegend erhalten Sie zwei Fragebogen. Der EORTC-Lebensqualitätsbogen ist Ihnen bekannt, wenn Sie noch aktive Teilnehmerin der Nachsorgeleitstelle sind. Wir bitten Sie sehr, diesen auszufüllen, selbst wenn er Ihnen vielleicht erst kürzlich oder in Kürze bei einem Nachsorgetermin begegnete oder bald wieder begegnen wird. Bitte füllen Sie ihn so aus, wie es Ihnen im Moment des Ausfüllens geht, selbst wenn eventuelle Probleme vielleicht von einer anderen Erkrankung herrühren. Falls Sie noch an anderen Erkrankungen leiden, haben Sie auf der Rückseite des Fragebogens die Möglichkeit, diese anzugeben.

Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart e. V.: Vorstand: Prof. Dr. E. Heidemann,
Chefärztin, Diakonie-Klinikum Stuttgart - Diakonissenkrankenhaus und Paulinenhilfe gGmbH,
Bethesda Krankenhaus, Diakonie-Klinikum Stuttgart, Karl-Olga-Krankenhaus, Klinikum Stuttgart (Bürgerhospital, Katharinenhospital, Krankenhaus Bad Cannstatt, Olga-Hospital), Krankenhaus vom Roten Kreuz,
Marienhospital Stuttgart, Robert-Bosch-Krankenhaus mit Klinik Charlottenhaus und Klinik Schillerhöhe,
St. Anna-Klinik
Krankenhäuser des OSP Stuttgart e. V.: Konto: 209 79 25, Landesbank Baden-Württemberg (BLZ 600 501 01)
Spendenkonto: 270 31 23, Landesbank Baden-Württemberg (BLZ 600 501 01)
Bankverbindung:

In dem anderen Fragebogen geht es um die nervenschädigende Wirkung einer Chemotherapie. Bitte füllen Sie auch diesen sorgfältig aus, so wie es Ihnen im Moment geht.

Die Fragebogen werden anonymisiert, also ohne dass Rückschlüsse auf Ihre Person möglich sind, ausgewertet. Ihr Arzt erhält zeitgleich ebenfalls einen patientenbezogenen Fragebogen, mit dem auf gleiche Weise verfahren wird.

Für die Rücksendung verwenden Sie bitte den beiliegenden Antwortumschlag.

Wir danken Ihnen schon heute für Ihre Mitarbeit. Dem OSP Stuttgart war es schon immer ein Anliegen, die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu messen und nach Möglichkeit zu verbessern. Hierzu leisten Sie einen wichtigen Beitrag.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. E: Heidemann

Vorsstand des Onkologischen
Schwerpunkt Stuttgart e.V.

Susanne Rössle

Koordinatorin Nachsorgeleitstelle

10 Danksagung

- Bei Frau Prof. Dr. med. Else Heidemann möchte ich mich ganz herzlich für die Überlassung der Arbeit und die umfassende Betreuung über den gesamten Zeitraum hinweg bedanken.
- Mein Dank gilt auch den Leitenden Ärzten der Stuttgarter Brustzentren, die als Datenbesitzer die Erlaubnis für die Auswertung gegeben haben.
- Ein großes Dankeschön gilt Frau Susanne Rössle, Koordinierende der Nachsorgeleitstelle, für engagierte und motivierende Betreuung.
- Herrn Dr. biol. hum. Christoph Meisner danke ich herzlich für die professionelle statistische Unterstützung.
- Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann, Konstantin Ilin, für die Hilfe beim Erstellen der Abbildungen und bei der Gestaltung der gesamten Arbeit.
- Außerdem möchte ich mich bei Frau Cornelia Junack, Koordinierende der OSP-Geschäftsstelle/Benchmarking, bedanken für Ihre tatkräftige administrative Hilfe.
- Frau Julia Höpp für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Fragebögen.
- Vielen Dank an alle Studienteilnehmerinnen für die Beantwortung der Fragebögen.