

UNTERSUCHUNG DES ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN
DEM
SERUMHÄMOGLOBIN
UND DEM
SAUERSTOFFPARTIALDRUCK
IN PRIMÄREN MAMMAKARZINOMEN

Esther Wolf

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe -
Großhadern
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Hepp

**Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Serumhämoglobin und dem
Sauerstoffpartialdruck in primären Mammakarzinomen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Esther Wolf

aus

München

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. habil. E. R. Weissenbacher

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. L. Sommer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. W. Eiermann
Dr. med. G. Raab

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2004

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Abkürzungen | IV |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms | 1 |
| 1.2. Therapiemöglichkeiten beim primären Mammakarzinom | 1 |
| 1.2.1. Chirurgische Therapie | 2 |
| 1.2.2. Strahlentherapie | 2 |
| 1.2.3. Systemische Therapie | 2 |
| 1.2.3.1. Präoperative Chemotherapie | 3 |
| 1.2.3.2. Postoperative Chemotherapie | 4 |
| 1.2.3.3. Endokrine Therapie | 4 |
| 1.3. Prognostische und prädiktive Faktoren beim primären Mammakarzinom | 4 |
| 1.4. Sauerstoffversorgung in malignen Tumoren | 5 |
| 1.5. Sauerstoffversorgung in primären Mammakarzinomen | 7 |
| 1.6. Bedeutung der Anämie in der Onkologie | 7 |
| 2 Zielsetzung der Arbeit | 10 |
| 2.1. Ziel des Gesamtprojektes | 10 |
| 2.2. Ziel der vorliegenden Arbeit | 10 |

| | |
|---|----|
| 3 Material und Methodik | 11 |
| 3.1. Patientengut | 11 |
| 3.2. Messung des Serumhämoglobins (Hb) | 12 |
| 3.3. Messung des Sauerstoffpartialdrucks (pO ₂) in Mammatumoren | 13 |
| 3.4. Bewertung des Ansprechens auf primär systemische Chemotherapie | 14 |
| 3.5. Statistisches Vorgehen | 15 |
| 4 Ergebnisse | 16 |
| 4.1. Patientinnen | 16 |
| 4.1.1. Altersverteilung | 16 |
| 4.1.2. Primäres Tumorstadium | 17 |
| 4.1.3. Histologischer Tumortyp | 18 |
| 4.1.4. Tumordifferenzierung (Grading) | 18 |
| 4.1.5. Hormonrezeptorstatus | 19 |
| 4.1.6. Systemische Therapie | 20 |
| 4.2. Serumhämoglobin (Hb) | 21 |
| 4.2.1. Hb-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung | 21 |
| 4.2.2. Hb-Wert vor der Chemotherapie | 22 |
| 4.2.3. Hb-Wert nach dem ersten Chemotherapiezyklus | 22 |
| 4.2.4. Hb-Werte nach der Chemotherapie | 23 |
| 4.3. Sauerstoffpartialdruck (pO ₂) | 23 |
| 4.3.1. pO ₂ zum Zeitpunkt der Diagnosestellung | 23 |
| 4.3.2. pO ₂ und klassische Prognosefaktoren | 25 |

| | |
|---|-----------|
| 4.4. Hb-Wert und pO ₂ | 27 |
| 4.5. Hb-Wert und extreme pO ₂ -Werte | 28 |
| 4.6. pO ₂ und Ansprechen auf die primär systemische Therapie | 29 |
| 5 Diskussion | 30 |
| 6 Zusammenfassung | 42 |
| 7 Literaturverzeichnis | 44 |
| 8 Abbildungsverzeichnis | 55 |
| 9 Tabellenverzeichnis | 55 |
| 10 Danksagung | 56 |
| 11 Lebenslauf | 57 |

Abkürzungsverzeichnis:

| | |
|------------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| ADoc | Adriamycin/Docetaxel |
| Ag/AgCl | Silber/Silberchlorid |
| AST | Adjuvant systemische Therapie |
| ATAC | Anastrozole [®] / Tamoxifen Alone or in Combination |
| ATP | Adenosin-triphosphat |
| bFGF | Basic fibroblast growth factor |
| cCR | Clinical complete remission |
| CMF | Cyclophosphamid / Methotrexat / 5-Fluorouracil |
| cPR | Clinical partial remission |
| cSD | Clinical stable disease |
| CT | Computertomographie |
| DCIS | Ductales Carcinoma in situ |
| DNA | Desoxyribonuclein acid |
| ECTO | European Cooperative Trial in Operable breast cancer |
| EPO | Erythropoietin |
| ER | Östrogenrezeptor |
| G | Grading |
| GABG | German Adjuvant Breast Cancer Group |
| GENARI | German Neoadjuvant Aromataseinhibitor study group |
| GEPAR-DO | German preoperative adriamycin / docetaxel study |
| GEPAR-DUO | German preoperative adriamycin / docetaxel study II |
| GEPAR-TRIO | German preoperative adriamycin / docetaxel study III |
| GnRH | Releasing Hormon der Gonadotropine |
| HER2 | Human epidermal growth factor receptor 2 |
| Hb | Serumhämoglobin |
| HBO ₂ | Hyperbarer Sauerstoff |
| Hg | Chemisches Symbol für Quecksilber |
| HIF 1 α | Hypoxia inducible factor 1 α |
| HR | Hormonrezeptor |
| μ m | Mikrometer |
| mm | Millimeter |

| | |
|-----------------|--|
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| mRNA | messenger ribonuclein acid |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| n | Anzahl |
| NaCl | Natriumchlorid |
| NCI | United States National Cancer Institute |
| n.s. | nicht signifikant |
| NSABP | National surgical adjuvant breast and bowell project |
| ODS | Onkologisches Dokumentationssystem |
| OP | Operation |
| Pat. | Patienten |
| p53 | Tumorsuppressorgen |
| pCR | Pathological complete remission |
| pO ₂ | Sauerstoffpartialdruck |
| pPD | Pathological progressive disease |
| pPR | Pathological partial remission |
| präop | präoperativ |
| pSD | Pathological stable disease |
| PST | Primär systemische Therapie |
| rhEPO | rekombinantes humanes Erythropoietin |
| Tab. | Tabelle |
| Tam | Tamoxifen |
| TNM | Tumor, Noduli, Metastasen |
| UICC | Union International Contre le Cancer |
| V | Volt |
| VEGF | vascular endothelial growth factor |
| WHO | world health organisation |

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

In den industrialisierten Ländern stellt das Mammakarzinom derzeit die häufigste bösartige Krebserkrankung der Frau dar.

Epidemiologische Studien belegen, dass heutzutage etwa jede 10. Frau in der Bundesrepublik an Brustkrebs erkrankt. In den USA liegen die Zahlen noch etwas höher. Dort erkrankt etwa jede 8. Frau an Brustkrebs. Die Inzidenz von Brustkrebs ist steigend, derzeit erkranken jährlich über 46.000 Frauen in Deutschland an Brustkrebs, davon etwa 19.000 im Alter unter 60 Jahren [6].

Brustkrebs ist für knapp 26% aller Krebsneuerkrankungsfälle aller Frauen und für 36% der Neuerkrankungen bei Frauen unter 60 Jahren verantwortlich.

Aus epidemiologischen Studien geht hervor, dass die meisten Frauen im Alter von 45-65 Jahren an Mammakarzinom erkranken, und dass mit einem Anteil von 52% T1-Tumoren, die Prognose für die meisten Patientinnen relativ günstig ist [17].

Die Erkrankungsraten für Deutschland liegen im europäischen Vergleich im unteren Drittel. In den Niederlanden, Dänemark, Schweden und Finnland ist die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung deutlich höher, in südeuropäischen Ländern wie Spanien, Griechenland und Portugal deutlich niedriger [61].

1.2. Therapiemöglichkeiten beim primären Mammakarzinom

Die therapeutischen Ansätze beim primären Mammakarzinom stützen sich auf Chirurgie, Strahlentherapie und systemische Therapieverfahren.

Die Standardbehandlung des primären Mammakarzinoms ist heutzutage in 2/3 der Fälle die brusterhaltende Operation mit Entfernung des Primärtumors im Gesunden und dem axillären Lymphknotenstaging, das entweder die komplette Resektion der axillären Lymphknoten, oder die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beinhaltet. Anschließend erfolgt die Bestrahlung der Brust [15]. Nur in besonderen Fällen müssen diese Verfahren erweitert werden. Für den Fall, dass die Brusterhaltung nicht möglich ist, stehen eine Vielzahl plastisch rekonstruktiver Eingriffe zur Verfügung. Je nach Tumorstadium und Tumoreigenschaften, die auch als Prognosefaktoren dienen, muss entschieden werden ob, und falls ja, welche systemische Therapie zusätzlich notwendig ist.

1.2.1. Chirurgische Therapie

Die sichere Entfernung des Primärtumors erfolgt meist zusammen mit dem axillären Lymphknotenstaging in einem operativen Eingriff. Der axilläre Lymphknotenstatus (pN oder pNsent) liefert dabei den derzeit stärksten prognostischen Faktor.

Das Ausmaß des operativen Vorgehens ist stark vom diagnostischen und histopathologischen Befund abhängig.

Die brusterhaltende Therapie wird bei Tumoren durchgeführt, die eine günstige Relation zwischen Größe und Brustvolumen aufweisen. Bei diesem Therapiekonzept ist es das Ziel, unter Berücksichtigung der Tumormorphologie, das pathologische Gewebe so zu entfernen, dass die Brust der Patientin ein möglichst intaktes äußeres Erscheinungsbild behält.

Gegen die brusterhaltende Behandlung sprechen eine inkomplette Tumorexcision auch nach mehrmaliger Nachresektion, sowie multizentrische und inflammatorische Karzinome.

1.2.2. Strahlentherapie

Bei der brusterhaltenden Chirurgie, sowie in speziellen Situationen bei der modifiziert radikalen Mastektomie, wird im Anschluss die Strahlentherapie durchgeführt. Durch die Bestrahlung wird eine Senkung der Rate an Lokalrezidiven angestrebt [47]. Es gibt Studien, die zudem belegen, dass durch die zusätzliche Bestrahlung die Überlebensrate tendenziell erhöht werden kann [46].

1.2.3. Systemische Therapie

Die Entscheidung, ob und welche Art der Systemtherapie bei einer Patientin angewandt werden soll, ist abhängig von den sog. klassischen Prognosefaktoren der Patientin.

Hierzu zählen [32]:

- TNM-Status (Tumorgröße, axillärer Nodalstatus, Fernmetastasierung)
- Tumordifferenzierung (Grading: G1-3)
- Steroidhormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptoren)
- Alter bzw. Menopausenstatus

Eine manifeste Makrometastasierung sollte durch prätherapeutische Staginguntersuchungen ausgeschlossen sein.

1.2.3.1. Präoperative Chemotherapie

Bei ungünstiger Größenrelation zwischen Tumor und Brust bzw. bei lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen ist es sinnvoll, die systemische Chemotherapie nach histologischer Diagnosesicherung mittels Stanzbiopsie primär, d.h. präoperativ durchzuführen. Dabei wird versucht, eine Verkleinerung des Primärtumors zu erreichen. Es kann dann in vielen Fällen weniger radikal operiert werden [40, 83].

Die präoperative Verabreichung einer systemischen Chemotherapie führt bei primär operablen Mammakarzinomen zu einer identischen Senkung des Rezidiv- und Sterberisikos wie die postoperative Applikation der gleichen Chemotherapie. Durch die präoperative Verabreichung kann allerdings die Rate brusterhaltender Operationen signifikant gesteigert werden und der Effekt der Chemotherapie ist sofort erkennbar [57, 86].

Der momentan zuverlässigste Indikator für ein maximales Therapieansprechen ist die histologische Bestätigung einer kompletten Remission, die pathologische Komplettremission (pCR). Diejenigen Patientinnen mit pCR des Primärtumors haben eine signifikant bessere Prognose als Patientinnen mit einer partiellen Remission, keiner Remission oder einer Progression während der Chemotherapie. Die zeitliche Vorverlegung der systemischen Therapie kann als sicher angesehen werden, da eine Tumorprogression nur in etwa 3% der Fälle beobachtet wird.

Somit kann die Diagnose pCR als Surrogatmarker für das Gesamtüberleben herangezogen werden.

Eine Langzeitnachbeobachtung, wie bei der postoperativen systemischen (adjuvanten) Therapie, zur Beurteilung des Therapieeffekts, wird künftig nicht mehr wesentlich sein. Durch den Vergleich der pCR-Raten können Ergebnisse randomisierter Therapiestudien schneller verfügbar werden.

Das Prinzip der präoperativen systemischen Chemotherapie dient zudem als in-vivo Sensitivitätstest [40]. Da der Therapieeffekt sowohl vom behandelnden Arzt als auch von der Patientin durch klinische Untersuchungen überprüft werden kann, ist es rasch möglich zu beurteilen, ob die Chemotherapie wirkt oder nicht. Falls keine entsprechende Wirkung eintritt, kann vorzeitig auf alternative Substanzen gewechselt

werden. Weiterhin erlaubt die präoperative Therapiesituation die Untersuchung und Beurteilung prädiktiver Faktoren vor und nach der Therapie und ist ideal für die Erprobung neuer Medikamente im Frühstadium der Brustkrebserkrankung [32].

1.2.3.2. Postoperative Chemotherapie

Trotz der Vorteile der präoperativen Chemotherapie, ist die postoperative, adjuvante Chemotherapie, nach wie vor als Standard bei operablen, hormonrezeptornegativen Mammakarzinomen anzusehen und wird eingesetzt, um klinisch und/oder histopathologisch nicht nachweisbare Tumorreste oder Mikrometastasen kurativ zu behandeln [27, 28].

1.2.3.3. Endokrine Therapie

Allen Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren wird unabhängig von einer gegebenenfalls nötigen Chemotherapie eine adjuvante endokrine Therapie empfohlen. Derzeitiger Standard für postmenopausale Frauen ist das synthetische Antiöstrogen Tamoxifen, das für fünf Jahre eingenommen werden soll. Es wird zudem bei der fünfjährigen Tamoxifeneinnahme eine signifikante Reduktion von 20% der Inzidenz eines kontralateralen Mammakarzinoms beobachtet [14, 84].

Künftig wird hier auch der Aromatasehemmer Anastrozol als Alternative eingesetzt werden [73]. Bei prämenopausalen Patientinnen wird die Funktion der Ovarien durch Medikamente (GnRH-Analoga), OP oder sehr selten Bestrahlung ausgeschaltet und ggf. gleichzeitig Tamoxifen verabreicht [28].

1.3. Prognostische und prädiktive Faktoren beim primären Mammakarzinom

Um den Krankheitsverlauf einer Patientin mit Mammakarzinom prospektiv abschätzen zu können, werden unterschiedliche Prognosefaktoren herangezogen.

Zu den Prognosefaktoren mit gesicherter klinischer Relevanz, deren Bestimmung obligatorisch ist, zählen die drei Hauptfaktoren TNM-Status, Tumordifferenzierung und Hormonrezeptorstatus.

Neben den Prognosefaktoren, existieren noch prädiktive Faktoren, die Aufschluss über den Erfolg einer bestimmten Therapie geben sollen.

Bislang werden nur zwei prädiktive Faktoren zur Erstellung von Therapiekonzepten beim Mammakarzinom eingesetzt. Diese sind der Hormonrezeptorstatus, der bei Positivität prädiktiv für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie ist, und der HER2 Status, dessen Positivität beim metastasierten Mammakarzinom prädiktiv für das Ansprechen auf die Antikörpertherapie mit Trastuzumab ist [60, 63].

1.4. Sauerstoffversorgung in malignen Tumoren

Die Sauerstoffversorgung, die Vaskularisation und die Durchblutung von Tumoren sind eng miteinander verbunden. Die Versorgung des Tumorgewebes mit Sauerstoff erfolgt mittels Diffusion. Die Sauerstoffmoleküle diffundieren aus der Blutbahn in das Gewebe und werden entlang der Diffusionsstrecke von den Zellen verbraucht. In Regionen, die einen größeren Abstand als 100-180 μm von den Gefäßen haben, resultiert eine Gewebshypoxie und es kommt zu Tumornekrosen. So ist die Versorgung von Tumoren ab einer Größe von 3 mm^3 durch Diffusion alleine nicht mehr gewährleistet. Es wird die Neubildung von Blutgefäßen erforderlich [43]. Dieses als Neoangiogenese bezeichnete Phänomen wird durch Sauerstoffmangel im insuffizient vaskularisierten Tumorgewebe induziert. Hierbei kommt es zur Aktivierung, Proliferation und Migration der Endothelzellen. Die Einsprossung neuer Blutgefäße in den Tumor wird durch eine Reihe von Mediatoren vermittelt. Zu den wichtigsten zählen der „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und der „basic fibroblast growth factor“ (bFGF) [23]. Diese Mediatoren werden häufig durch die Tumorzellen selbst produziert. Im Zuge der Tumorneoangiogenese werden als erstes Endothelzellen von bereits vorhandenen Blutgefäßen aktiviert. Es kommt zu einer Erhöhung der Permeabilität der Kapillaren und zum Austreten von Plasmaeiweißen. Unter dem Einfluss von Mitogenen beginnen sich die Endothelzellen zu teilen und in Richtung des Tumors zu migrieren. Die Endothelzellen bilden Röhren, die Anschluss an das Gefäßsystem finden und damit die Neoangiogenese vollenden [21].

Ein weiterer Mechanismus der Neoangiogenese in Tumoren ist die Differenzierung von mesenchymalen Zellen in Endothelzellen [31].

Abgesehen von der schnellen Tumorpheriferation gibt es noch weitere Ursachen die eine Gewebshypoxie hervorrufen können. So können spontane Gefäßkonstriktionen, Gefäßkompressionen durch erhöhten interstitiellen Druck und Gefäßverschlüsse durch Erythrozyten und Thrombozyten ebenfalls für Gewebshypoxie verantwortlich sein.

Die Messungen zur Durchblutung von Tumoren erfolgten klinisch und können mit unterschiedlichen invasiven (Isotopen- und Wärmeclearanceverfahren, Laserdopplerflußmessung) und nicht invasiven Methoden (dynamische CT und MRT, Positronenemissionstomographie) durchgeführt werden [59].

Die Messung des Sauerstoffpartialdrucks (pO_2 [mmHg]) als Maß für die Oxygenierung des Tumorgewebes, erfolgt hingegen minimal invasiv mit polarographischen Sonden.

Aufgrund des unkontrollierten Zellwachstums und damit auch der ungeordneten Vaskularisierung zeigen viele Malignome stark hypoxische Bereiche neben gut durchbluteten Regionen mit normaler Gewebeoxygenierung. Dies führt zu einer intratumoralen Heterogenität des Sauerstoffpartialdrucks. Dennoch konnte mit Hilfe der polarographischen Messmethode in einer Reihe von Untersuchungen [20, 77, 79, 31] gezeigt werden, dass der Sauerstoffpartialdruck in den meisten Primärtumoren (Zervix- und Mammakarzinome, Kopf-Hals-Tumore, Weichteilsarkome), Metastasen und Rezidivtumoren niedriger ist, als in den umliegenden Normalgeweben [78]. In normalem Gewebe zeigte sich ein Sauerstoffpartialdruck von 24-66 mmHg, wohingegen die meisten Tumoren einen pO_2 von weniger als 20 mmHg aufwiesen. Der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut liegt zum Vergleich zwischen 80 – 100 mmHg.

Unter den Bedingungen einer Blutflussrate im Tumor von 1 ml/g in der Minute, einem Hb-Wert von 14 g/dl und einem pO_2 im arteriellen Blut von 90-100 mmHg, lässt sich eine Definition der Gewebshypoxie bei Werten zwischen 45 und 50 mmHg ansiedeln [36]. Unter diesen Werten ist eine ausreichende ATP Produktion in den Zellen nicht mehr gewährleistet.

In einer Studie zur prognostischen Wertigkeit des Sauerstoffpartialdrucks in Tumoren der Zervix uteri konnte festgestellt werden, dass ein medianer pO_2 von 10 mmHg als ein kritischer Wert für die Prognose anzusehen ist. Patientinnen mit hypoxischen Tumoren mit einem medianen $pO_2 < 10$ mmHg zeigten nach Bestrahlung eine schlechtere lokale Kontrolle und ein schlechteres Gesamtüberleben als die Patientinnen deren Tumoren einen $pO_2 > 10$ mmHg aufwiesen [36]. Erklärt wurde dies zum einen mit der Zunahme der Aggressivität von Tumoren unter hypoxischen Bedingungen aufgrund von genetischer Instabilität, und zum anderen mit der Abnahme der Strahlensensibilität bei unzureichender Gewebeoxygenierung.

Grundlegend hierfür sind folgende drei Mechanismen [36]

1. Der sensibilisierende Effekt des molekularen Sauerstoffs für die Bestrahlung mit Photonen ist bei hypoxischen Tumoren geringer.
2. Tumorzellen, die unter hypoxischen Bedingungen zugrundegehen schütten vermehrt sauerstoffregulierende Proteine aus (u.a. VEGF, p53), welche die Tumoraggressivität dahingehend beeinflussen, dass sie zu einem malignen Wachstum tendieren und gegen Tumorthapien resistenter werden.
3. Es gibt viele Anhaltspunkte dafür, dass ein Sauerstoffmangel die genetische Instabilität fördert und damit zu metastatischen Zellvariationen führen kann.

1.5. Sauerstoffversorgung in primären Mammakarzinomen

In einer Studie zur Sauerstoffversorgung in Mammakarzinomen konnte an 15 Patientinnen gezeigt werden, dass der intratumorale pO_2 mit einem Median von 30 mmHg deutlich unter dem medianen pO_2 von normalem Brustgewebe lag (65 mmHg) [77]. Allerdings fand sich auch hier, wie bei verschiedenen anderen Tumorentitäten [24, 22, 46, 78] eine große intratumorale Heterogenität des pO_2 .

In der Literatur [5, 34, 70, 76] sind zahlreiche Studien bezüglich des hohen prognostischen Wertes des Sauerstoffpartialdrucks bei malignen Erkrankungen zu finden. Hierbei handelt es sich jedoch meist um Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs und der Zervix uteri.

Für das Mammakarzinom liegen nur wenige Untersuchungen an kleinen Patientenkollektiven vor [38, 64, 77]. Außerdem ist zu beachten, dass es sich bei den Mammakarzinomen ausschließlich um Adenokarzinome handelt.

1.6. Bedeutung der Anämie in der Onkologie

Im Verlauf maligner Erkrankungen kommt es häufig zum Auftreten von Anämien. Da man in diesen Fällen oft keine anderen Ursachen als die maligne Erkrankung selbst finden kann, handelt es sich um sekundäre, tumorbedingte Anämien [50]. Ähnlich wie bei den meisten chronisch inflammatorischen [51] (z.B. rheumatoider Arthritis) oder chronisch infektiösen Erkrankungen (z.B. Tuberkulose, systemische Pilzinfektion),

handelt es sich bei der tumorbedingten Anämie um eine hyporegenerative, normozytäre und normochrome Anämie [45, 87]. Der Eisenspiegel und die Transferrinsättigung sind normal oder reduziert, obwohl Serumferritin und Speichereisen des Knochenmarkes normal bis gesteigert sind [56]. Die tumorbedingte Anämie scheint aus einer verkürzten Lebenszeit der Erythrozyten und aus einer verminderten Produktion dieser Zellen zu resultieren. Als Ursache dafür werden eine gestörte Eisenutilisation, eine Suppression der erythrozytären Vorstufen und eine inadäquate Produktion von Erythropoietin (EPO) verantwortlich gemacht [55].

Die durch Chemotherapie induzierte Anämie bei Malignomen resultiert aus der Myelosuppression als eine Nebenwirkung der zytostatischen Behandlung. Es sind zwar die Granulozytopenie und die Thrombozytopenie stärker durch die zytostatische Chemotherapie betroffen als die Erythropoese, aber dennoch entwickelt ein großer Teil der Patienten eine Anämie. Unter den Patienten mit soliden Tumoren scheinen Patienten mit Bronchial- und Ovarialkarzinom die höchste Rate an Anämien (52% bzw. 51%) zu haben [10]. Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich das höhere Alter der Patienten mit Bronchialkarzinom und die häufigere Anwendung von platinhaltigen Zytostatika bei diesen beiden Patientengruppen. Durch die Anwendung platinhaltiger Zytostatika wurden tubuläre Schädigungen an der Niere beobachtet, die auch die Erythropoietinbildung beeinträchtigen [55]. So kann der Bedarf der Bluttransfusion für diese Patientengruppen extrem hoch liegen [68]. Risikofaktoren für den Bedarf von Bluttransfusion, sind fortgeschrittenes Alter, Gewichtsverlust vor Therapiebeginn, ein primär niedriger Hb-Wert oder ein deutlicher Abfall des Hb-Wertes (1-2 g/dl) nach dem ersten Chemotherapiezyklus [55]. Des Weiteren zählt auch ein fortgeschrittenes Stadium zu den Risikofaktoren. Patienten mit niedrigen Hb-Werten klagen öfter über Fatigue und haben im Allgemeinen eine schlechtere Lebensqualität.

Es liegen bereits einige Studien vor [72, 12], die den Einfluss des Hämoglobinwertes auf die Tumorthherapie untersuchten. Allerdings handelt es sich hierbei meist um Studien an Patientenkollektiven mit Tumoren des Kopf-Hals Bereichs [18, 22] und der Zervix uteri [26, 34].

Oft wird auch vom Zusammenhang zwischen dem Hämoglobinwert und der Tumoroxygenierung gesprochen [71]. Es wurde hier tierexperimentell gezeigt, dass durch Injektion einer Polyethylenglykol-Hämoglobinlösung die Tumoroxygenierung

verbessert werden konnte. Klinische Studien bezüglich des Zusammenhangs zwischen Hb-Wert und Tumoroxygenierung beim Mammakarzinom liegen bislang jedoch in der Literatur nicht vor.

In der Onkologie gelten die Anämie und die Tumorphoxie als Faktoren, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind und die mit einem schlechteren Therapieansprechen vergesellschaftet sind [5, 18, 38]. Die Hypoxie führt zu einem Anstieg des Hif-1 Transkriptionsfaktors (Hypoxia-inducible factor 1), welcher zu einer erhöhten Transkription von Genen führt, deren Produkte der Hypoxie entgegen wirken. Neben VEGF (vascular endothelial growth factor), Glukosetransportern und anderen Proteinen, die der Hypoxie entgegen wirken sollen, wird vermehrt Erythropoietin produziert [65]. Durch diesen Mechanismus müsste klinisch der Hb-Wert bei Patientinnen mit hypoxischen Tumoren reaktiv ansteigen.

Um dies zu überprüfen haben wir die Tumoroxygenierung und die Hb-Werte bei einem definierten Patientinnengut mit Mammakarzinom erstmals gemeinsam untersucht.

2. Zielsetzung der Arbeit

2.1. Ziel des Gesamtprojektes

An der Frauenklinik vom Roten Kreuz in München wurde zusammen mit der Klinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie, Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, zwischen 1999 und 2001 ein interdisziplinäres klinisches Forschungsprojekt durchgeführt. Ziel des Projekts war es herausfinden, ob der Sauerstoffpartialdruck in malignen Mammatumoren als prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf primär systemische Chemotherapie herangezogen werden kann, und ob er andere prognostische oder prädiktive Faktoren beeinflusst.

2.2. Ziel der vorliegenden Arbeit

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob es eine Beziehung zwischen dem Serumhämoglobin und dem Sauerstoffpartialdruck in primären Mammakarzinomen gibt.

3. Material und Methodik

3.1. Patientengut

Im Zeitraum von Oktober 1999 bis November 2001 wurde bei Patientinnen mit Mammatumoren von über 2 cm Durchmesser eine prospektive Untersuchung zur Messung des intratumoralen Sauerstoffpartialdrucks unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. W. Eiermann und Herrn Dr. med. G. Raab von der Frauenklinik vom Roten Kreuz in München, sowie Herrn Prof. Dr. med. M. Molls und Herrn Dr. med. F. Auer von der Klinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie, Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, durchgeführt.

Die Tumoren all dieser Patientinnen wurden vor der pO₂ Messung sonographisch exakt vermessen und die Lokalisation innerhalb der Brust dokumentiert. Nach der pO₂ Messung erfolgte die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie zur histologischen Sicherung. Im Falle von Malignität wurde zum Ausschluss von Fernmetastasen eine Oberbauchsonographie, eine Röntgenaufnahme des Thorax sowie ein Skelettszintigramm durchgeführt. Anschließend erfolgte der Einschluss der Patientinnen in nationale und internationale Studienprotokolle zur Untersuchung der primär systemischen Chemotherapie.

Patientinnen die 50 Jahre oder jünger waren, wurden als prämenopausal, Patientinnen über 50 Jahren als postmenopausal eingestuft.

Die Tumorklassifikation erfolgte nach der TNM Klassifikation der UICC [69].

3.2. Messung des Serumhämoglobins (Hb)

Die Hb-Werte der Patientinnen wurden bei der Diagnosestellung und im Verlauf der chemotherapeutischen Behandlung, zu Beginn jedes Zyklus bestimmt. Die Blutbilder wurden im Routinelabor der Klinik erstellt (Labor Becker und Olgemöller, Fürichstr.16, München).

Die Beurteilung von Anämien kann anhand der WHO-Skala (World Health Organization) (Tab. 1) und der NCI-Skala (United States National Cancer Institute) (Tab. 2) erfolgen.

| Anämiegrad | Hb-Spiegel im Blut |
|------------------------------|------------------------------------|
| Nicht anämisch (Grad 0) | > 11 g/dl (6,8 mmol/l) |
| Leicht anämisch (Grad 1) | 9,5 – 10,9 g/dl (5,9 – 6,8 mmol/l) |
| Mäßig anämisch (Grad 2) | 8,0 – 9,4 g/dl (5,0 – 5,9 mmol/l) |
| Stark anämisch (Grad 3) | 6,5 – 7,5 g/dl (4,0 – 4,7 mmol/l) |
| Sehr stark anämisch (Grad 4) | weniger als 6,5 g/dl (4,0 mmol/l) |

Tab. 1: WHO-Skala

| Anämiegrad | Hb-Spiegel im Blut |
|------------------------------|---|
| Nicht anämisch (Grad 0) | 12 - 16 g/dl (7,5 – 9,9 mmol/l) Frauen |
| | 14 - 18 g/dl (8,7 – 11,2 mmol/l) Männer |
| Leicht anämisch (Grad 1) | 10 – 12 g/dl (6,2 – 7,5 mmol/l) Frauen |
| | 10 – 14 g/dl (6,2 – 8,7 mmol/l) Männer |
| Mäßig anämisch (Grad 2) | 8,0 – 10 g/dl (5,0 – 6,2 mmol/l) |
| Stark anämisch (Grad 3) | 6,5 – 7,9 g/dl (4,0 – 4,9 mmol/l) |
| Sehr stark anämisch (Grad 4) | Weniger als 6,5 g/dl (4,0 mmol/l) |

Tab. 2: NCI-Skala

In der Literatur wird bevorzugt die Skala der WHO verwendet. Wir klassifizierten die Hb-Werte unseres Patientenkollektivs daher ebenfalls nach der WHO-Skala.

Da der mediane Hb-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose in unserem Patientenkollektiv bei 13,9 g/dl lag, verwenden wir im Anschluss den Hb-Wert von 14 g/dl zur Einteilung der Patientinnen in die Gruppen ≥ 14 g/dl und < 14 g/dl.

3.3. Messung des Sauerstoffpartialdruckes (pO_2) in Mammatumoren

Die Messung des Sauerstoffpartialdruckes erfolgte vor der diagnostischen Stanzbiopsie. Die polarographische Messung des intratumoralen pO_2 , wie sie von Vaupel et al. etabliert und beschrieben wurde [78], ist in zwei wesentlichen Punkten modifiziert worden:

1. Es wurde ein langer Metalltrokar als Führungszylinder für die Messsonde verwendet, um Biegungsartefakte zu vermeiden.
2. Die Sauerstoffmessung erfolgte unter ständiger Sichtkontrolle mit Hilfe des diagnostischen Ultraschalls, um eine sichere intratumorale Messung zu gewährleisten.

Im Detail lief die pO_2 Messung wie folgt ab:

Zunächst erfolgte sonographisch die exakte Lokalisation und Metrik des Tumors. Um möglichst parallel zur Haut verlaufende Messtracks zu gewährleisten, wurde ein geeignetes Hautareal für die Stichinzision nach Lokalanästhesie ausgesucht. Von hier aus wurde die Messsonde durch einen Metalltrokar unter sonographischer Kontrolle an den Tumor herangeführt. Die Messelektrode wurde anschließend in die Tumorperipherie eingebracht und die Messung begonnen. Nur Messvorgänge, die vollständig unter sonographischer Bestätigung der intratumoralen Elektrodenlokalisierung erfolgten, wurden als auswertbar definiert.

Die Messungen erfolgten mit dem Eppendorf Histographen, bestehend aus einer Messsonde (Nadelelektrode) die über Kabelverbindungen die Werte an einen Rechner weitergibt und histographisch zusammenfasst. Die Nadelelektrode (Kathode), welche aus einer Gold- bzw. Platinelektrode besteht, hat einen Durchmesser von 300 μm und ist mit einer sauerstoffdurchlässigen Membran überzogen. Die Gegenelektrode (meist Ag/AgCl) wurde in einem Abstand von nicht mehr als 50 mm von der Einstichstelle platziert. Nach Anlegen einer Polarisierungsspannung von -0,6 bis -1,0 V, kommt es an der Kathode zur Reduktion von molekularem Sauerstoff und somit zu einem Stromfluss zwischen den Elektroden. Diese Strommessungen werden durch den Histographen direkt proportional in Werte des Sauerstoffpartialdrucks umgerechnet.

Die Elektrode hat nach theoretischen Berechnungen ein halbkugelförmiges Messvolumen mit einem Durchmesser von 25 bis 50 μm . Um größere Gewebsareale messen zu können, wird die Messelektrode mit Hilfe eines Motors in Schritten von 0,4 bis 1,0 mm durch das Gewebe bewegt. Um Kompressionsartefakte durch die Nadel zu vermeiden wird automatisch nach einer Vorwärtsbewegung eine Rückwärtsbewegung um ca. 0,3 mm durchgeführt, so dass das Gewebe mechanisch entlastet werden kann. Es wurden auf diese Weise mehrere hundert pO_2 -Werte pro Messstrecke, den so genannten Messtracks, erfasst und können im Computer zur weiteren Auswertung gespeichert werden. Pro Tumor erfolgten 4-6 Meßtracks. Aus den pO_2 Einzelwerten aller Messtracks eines Tumors wird der mediane pO_2 errechnet, der trotz aller intratumoraler Heterogenität als repräsentativ und für jeden Tumor spezifisch angesehen werden kann.

In der Literatur werden mediane intratumorale pO_2 -Werte von 0 bis 2,5 mmHg als anoxisch definiert [77]. Eine Studie von Nordmark et al. [54] konnte belegen, dass pO_2 -Werte von 2,5 mmHg und weniger die wichtigsten Parameter für die Vorhersage des Ansprechens auf Strahlentherapie waren [54]. Werte bis 10 mmHg werden in der Literatur als hypoxisch bezeichnet [80].

Wir unterteilten unser Patientengut entsprechend dem Grenzwert von 2,5 mmHg in anoxische Tumoren ($\text{pO}_2 \leq 2,5$ mmHg) und nicht-anoxische Tumoren ($\text{pO}_2 > 2,5$ mmHg).

3.4. Bewertung des Ansprechens auf primär systemische Chemotherapie

Das Ansprechen auf primäre Chemotherapie wurde histologisch nach der Operation bestimmt. Wir unterschieden gemäß WHO-Kriterien [52] in zwei Gruppen: Responder und non-Responder.

Zu den Respondern zählten somit alle Tumoren, die vom Zeitpunkt der Stanzbiopsie bis zum Operationszeitpunkt mehr als 50% des Produktes der größten beiden senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser verloren hatten (pPR: pathologische Partialremission), sowie Patientinnen mit pathologischer Komplettremission (pCR). Diese war definiert als das Fehlen jeglicher vitaler Tumorzellen.

Zu den non-Respondern zählten Patientinnen deren Tumore um weniger als 50% schrumpften (pSD: stable disease), oder um mehr als 25% an Größe zunahmen (pPD: progressive disease) [7, 30].

3.5. Statistisches Vorgehen

Alle patientenspezifischen Daten wurden in die Datenbank des von der Frauenklinik vom Roten Kreuz in München entwickelten onkologischen Dokumentationssystems ODS eingegeben und die Ergebnisse für eine explorative Datenanalyse deskriptiv ausgewertet, dargestellt und interpretiert.

Zur statistischen Datenauswertung wurde SPSS Version 11.0 verwendet.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurde bei 124 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, eine pO₂-Messung durchgeführt. Nicht vollständig intratumorale und technisch defekte Messungen wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Somit sind 109 Patientinnen Grundlage der vorliegenden Arbeit

Bei 104 Patientinnen lag eine Messung des anfänglichen Hb-Wertes vor.

4.1. Patientinnen

4.1.1. Altersverteilung

Die 109 Patientinnen waren im Alter zwischen 29 und 81 Jahren (Abb. 1), wobei 27,5% Patientinnen prämenopausal und 72,5% postmenopausal waren. Der Altersmedian lag bei 57 Jahren.

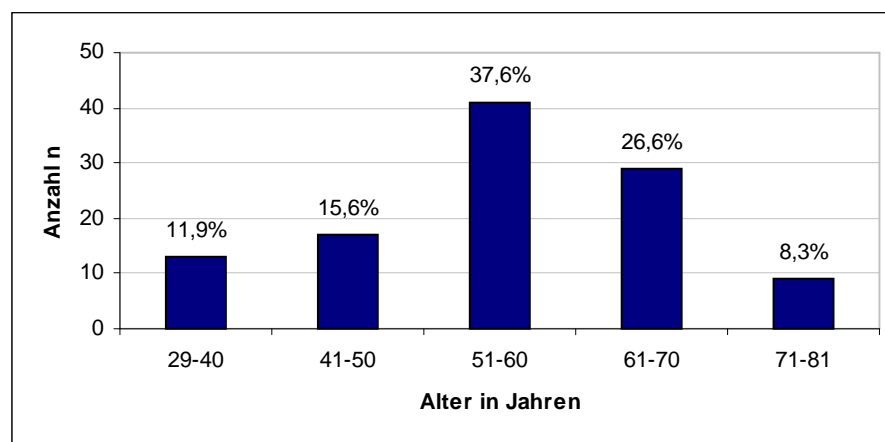


Abb. 1: Altersverteilung der Patientinnen

4.1.2. Primäres Tumorstadium

Da in die Studie nur Patientinnen aufgenommen wurden, deren Tumoren klinisch größer als 2 cm waren, fanden sich in unserem Kollektiv hauptsächlich T2 Tumoren (2-5 cm). Bei einigen Tumoren zeigte sich nach primärer Operation histologisch ein pT1 Stadium. Diese Tumoren wurden klinisch als T1 eingestuft.

Die Verteilung nach den primären Tumorstadien sieht wie folgt aus (Abb. 2):

T1: 7,3% (n=8)

T2: 82,6% (n=90)

T3: 9,2% (n=10)

T4: 0,9% (n=1)

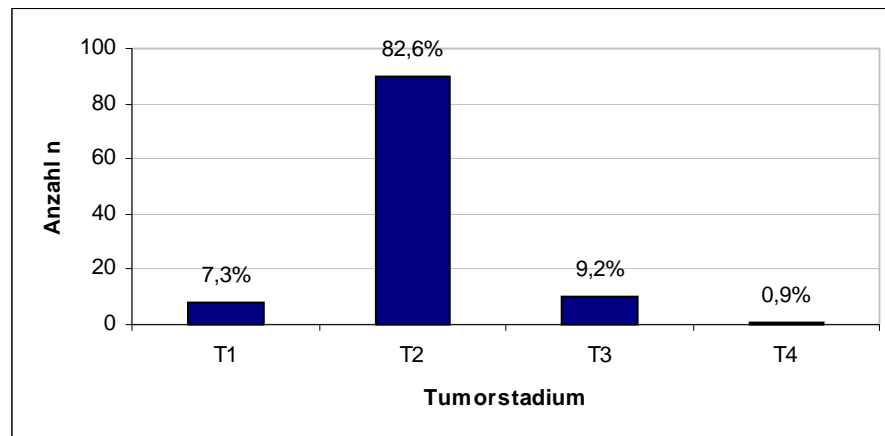


Abb. 2: Verteilung der Tumorstadien

4.1.3. Histologischer Tumortyp

Die histologische Verteilung der 109 Tumoren zeigt bei 79,8% (n=87) ein invasiv duktales Wachstum. 12,8% (n=14) der Patientinnen hatten ein invasiv lobuläres Mammakarzinom und 3,7% (n=4) der Patientinnen erkrankten an einem invasiv atypisch medullären Mammakarzinom. Die restlichen 3,7% (n=4) waren vom invasiv muzinösen und vom invasiv tubulären Typ und wurden als „sonstige“ zusammengefasst (Abb. 3).

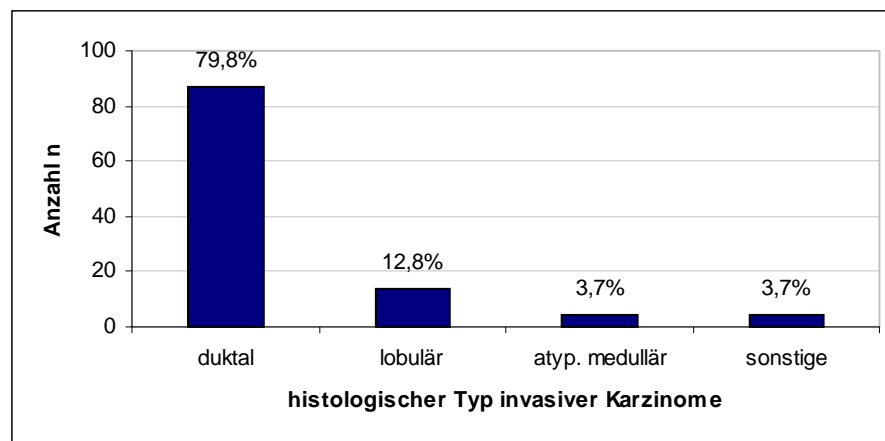


Abb. 3: Verteilung der histologischen Tumortypen

4.1.4. Tumordifferenzierung (Grading)

Abb. 4 zeigt die Verteilung des histopathologischen Gradings. 16,5% (n=18) der Patientinnen hatten einen gut differenzierten Tumor (G1). In 46,8% (n=51) der Fälle lag ein mäßig differenziertes Karzinom vor (G2) und 36,7% (n=40) der Patientinnen hatten ein schlecht differenziertes Karzinom (G3).

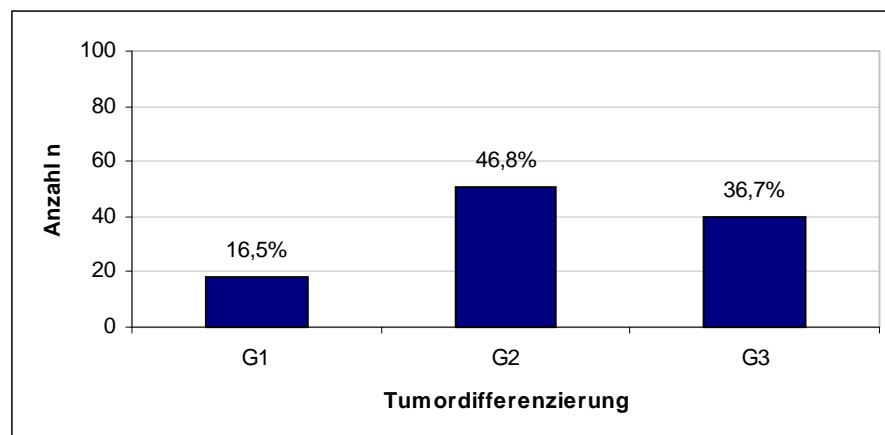


Abb. 4: Tumordifferenzierung

4.1.5. Hormonrezeptorstatus

Bei 107 Patientinnen wurde der Hormonrezeptorstatus bestimmt. 21,5% der Patientinnen (n=23) hatten einen negativen und 78,5% der Patientinnen (n=84) einen positiven Hormonrezeptorstatus (Abb. 5).

Als negativ wurden nur die Fälle gewertet, bei denen sowohl für den Östrogen- als auch für den Progesteronrezeptor ein immunhistochemischer Score von 0 vorlag.

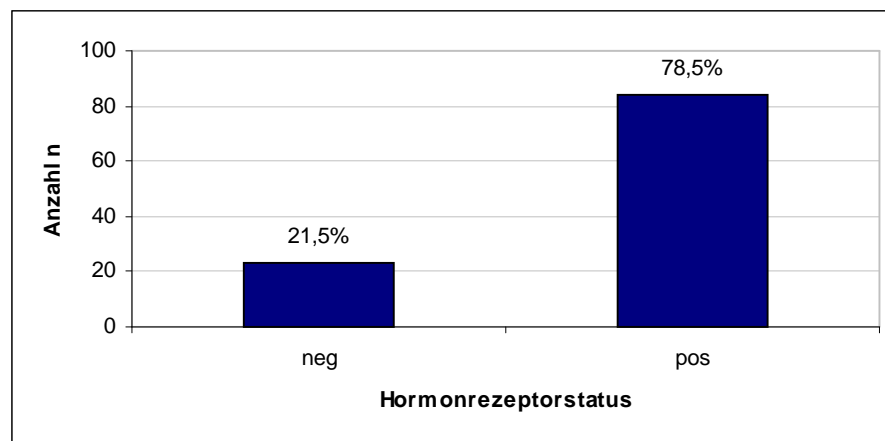


Abb. 5: Hormonrezeptorstatus

4.1.6. Systemische Therapie

Alle 109 Patientinnen erhielten eine systemische Chemotherapie. Lediglich der Zeitpunkt der Chemotherapie (postoperativ oder präoperativ), war unterschiedlich. Aufgrund des Designs der laufenden Studien, erhielten 49 Patientinnen eine primär systemische Therapie (PST) und 60 Patientinnen eine adjuvante systemische Therapie (AST).

Die Patientinnen, die eine PST erhielten, wurden je nach ihrem Tumoransprechen in zwei Gruppen, die Responder und die non-Responder, unterteilt. 39 Patientinnen (79,6%) waren Responder (pCR: n=4, pPR: n=35), 10 Patientinnen (20,4%) mussten als non-Responder klassifiziert werden (pPD: n=0, pSD: n=10) (Abb. 6).

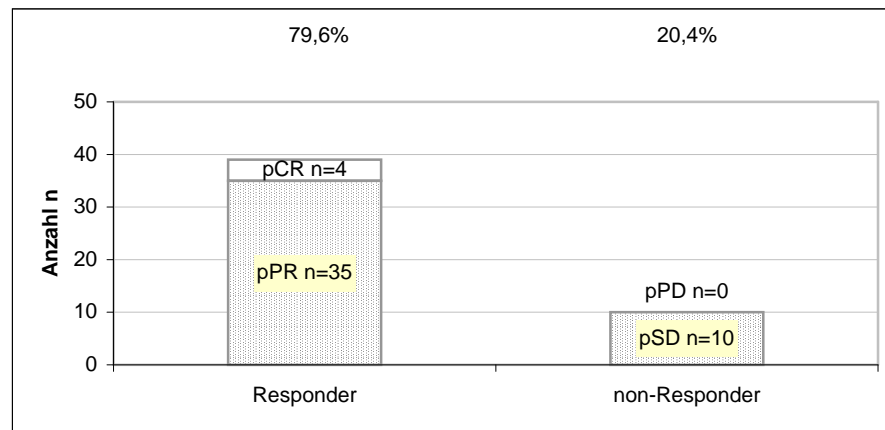


Abb. 6: Verteilung der Responder und non-Responder in der PST-Gruppe

4.2. Serumhämoglobin

4.2.1. Hb-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Bei 104 Patientinnen wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Blutbild erstellt. Der mediane Hb-Wert lag bei 13,9 g/dl.

Nach der WHO-Skala für Anämie hatten 98,0% (n=102) der Patientinnen erwartungsgemäß keine Anämie. Lediglich eine Patientin (1,0%) hatte eine Anämie Grad 1 und eine Patientin (1,0%) hatte eine Anämie Grad 2 (Abb. 7).

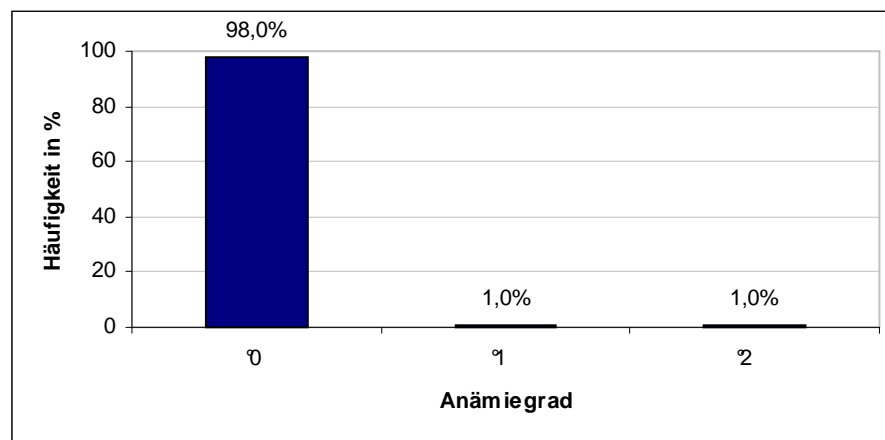


Abb. 7: Verteilung der Anämiegrade nach WHO

4.2.2. Hb-Wert vor der Chemotherapie

Die 49 Patientinnen der PST-Gruppe hatten einen medianen Hb-Wert von 14,1 g/dl vor der Chemotherapie.

Im Vergleich dazu hatten die 60 Patientinnen der AST-Gruppe direkt vor der Chemotherapie (= post-OP) einen niedrigeren medianen Hb-Wert von 12,3 g/dl ($p=0,165$). Der Hb-Wert der Patientinnen der AST Gruppe wurde durch die Operation im Median um 1,8 g/dl gesenkt (Abb. 8).

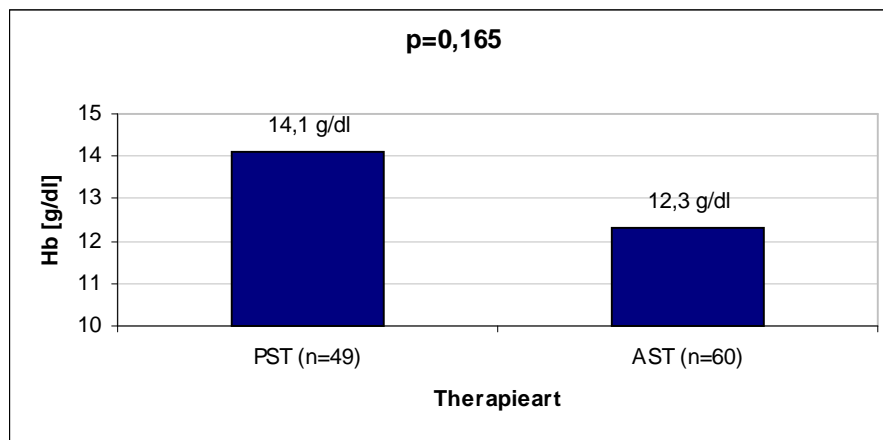


Abb. 8: Medianer Hb-Wert der PST-Gruppe und der AST-Gruppe vor der Chemotherapie

4.2.3. Hb-Wert nach dem ersten Chemotherapiezyklus

Die Blutuntersuchungen nach dem ersten Chemotherapiezyklus zeigten in der PST-Gruppe einen medianen Hb-Wert von 13,2 g/dl und in der AST-Gruppe einen medianen Hb-Wert von 12,1 g/dl (Abb.9).

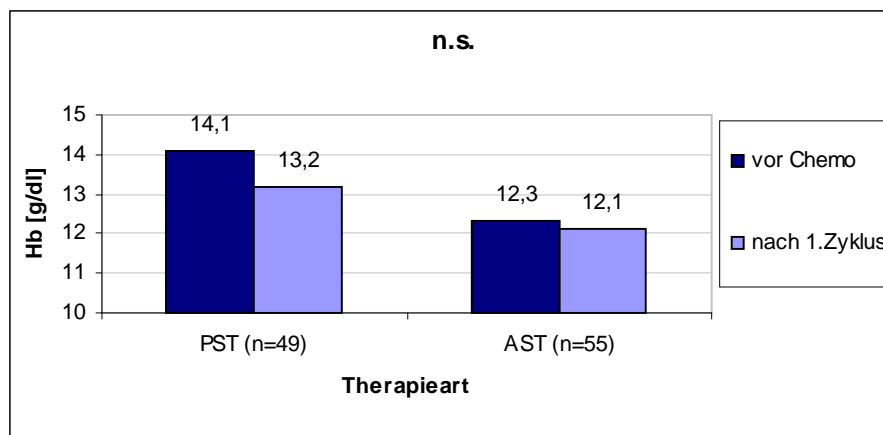


Abb. 9: Medianer Hb-Wert der PST-Gruppe und der AST-Gruppe im Verlauf der Chemotherapie

4.2.4. Hb-Wert nach der Chemotherapie

Am Ende der Chemotherapie zeigte die PST-Gruppe einen medianen Hb-Wert von 12,5 g/dl. In der AST-Gruppe betrug zu diesem Zeitpunkt der mediane Hb-Wert 11,6 g/dl. Der jeweilige Abfall des Hb-Wertes war jedoch in beiden Gruppen nicht signifikant (Abb.10).

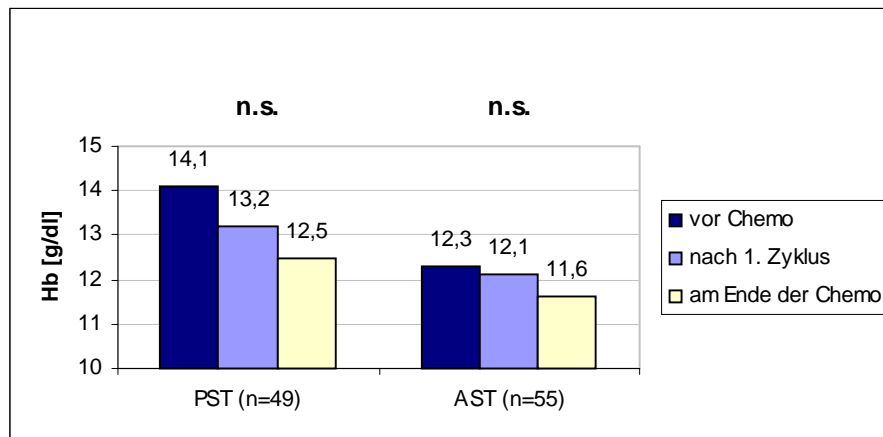


Abb. 10: Medianer Hb-Wert der PST-Gruppe und der AST-Gruppe nach der Chemotherapie

4.3. Sauerstoffpartialdruck

4.3.1. pO₂ zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Der mediane pO₂ aller malignen Mammatumoren (n=109) lag bei 1,8 mmHg, wobei 56,0% (n=61) der Tumore anoxisch und 44,0% (n=48) nicht-anoxisch waren (Abb. 11). Die Streubreite der in den verschiedenen Tumoren gemessenen pO₂ – Werten war extrem groß (0 - 45,1 mmHg).

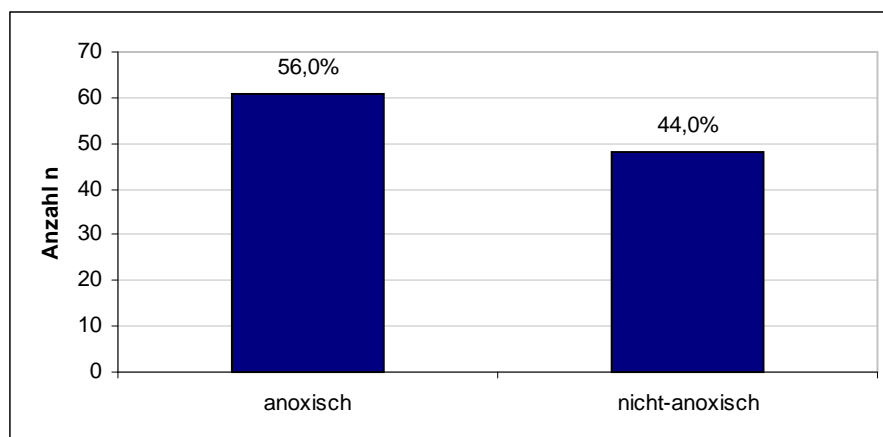


Abb. 11: Verteilung der anoxischen und nicht-anoxischen malignen Mammatumoren

Die Verteilung des intratumoralen Sauerstoffpartialdrucks aller Patientinnen in vier aufsteigende Gruppen des Sauerstoffpartialdrucks zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist in Abb. 12 dargestellt.

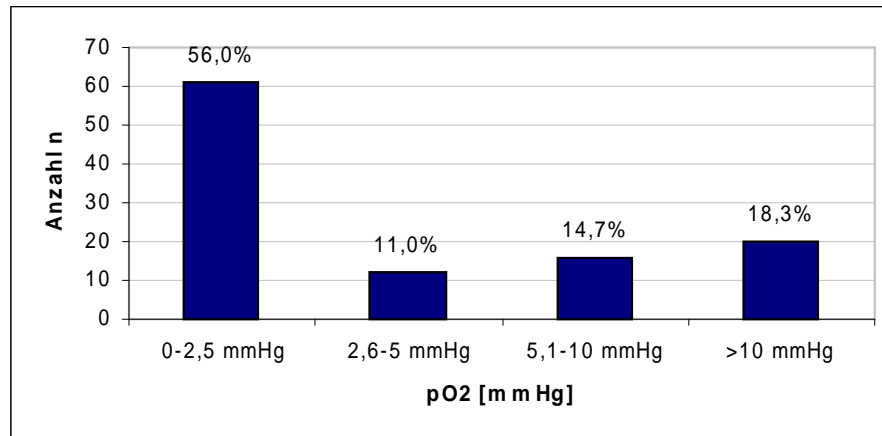


Abb. 12: Verteilung der pO₂ Messwerte

4.3.2. pO₂ und klassische Prognosefaktoren

In der Tabelle 3 sind die Patientinnen mit anoxischen und nicht-anoxischen Tumoren bezüglich der klassischen Prognosefaktoren eingeteilt.

Statistisch signifikant war der Zusammenhang zwischen dem pO₂ - Wert und dem Lymphknotenbefall (N) sowie der Tumordifferenzierung (G).

| | medianer pO ₂ [mmHg] (n=109) | | | | p-Wert |
|------------------|--|-------------|--|-------------|----------------|
| | pO ₂ ≤ 2,5 mmHg (anoxisch) | | pO ₂ > 2,5 mmHg (nicht anoxisch) | | |
| Eigenschaften | n | % | n | % | |
| Gesamt | 61 | 56,0 | 48 | 44,0 | |
| Alter | | | | | |
| prämenopausal | 18 | 29,5 | 12 | 25,0 | 0,601 |
| postmenopausal | 43 | 70,5 | 25 | 75,0 | |
| T | | | | | |
| T1+T2 | 53 | 86,9 | 35 | 93,8 | 0,196 |
| T3+T4 | 8 | 13,1 | 2 | 6,3 | |
| N | | | | | |
| N- | 25 | 41,0 | 31 | 64,6 | 0,012 * |
| N+ | 36 | 59,0 | 17 | 35,4 | |
| G | | | | | |
| G1+G2 | 34 | 55,7 | 35 | 72,9 | 0,049 * |
| G3 | 27 | 44,3 | 13 | 27,1 | |
| HR-Status | | | | | |
| pos | 45 | 73,8 | 41 | 85,4 | 0,108 |
| neg | 16 | 26,2 | 7 | 14,6 | |

* einseitiger exakter Signifikanztest

Tab.3: pO₂ und klassische Prognosefaktoren

Die anoxischen Tumoren (n=61) hatten einen Anteil von 55,7% (n=34) an gut und mäßig differenzierten Tumoren (G1+G2) und einen Anteil von 44,3% (n=27) an schlecht differenzierten Tumoren (G3). Die nicht-anoxischen Tumoren (n=48) hingegen hatten einen Anteil von 72,9% (n=35) an G1+G2 Tumoren und 27,1% (n=13) an G3 Tumoren. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($p=0,049$) (Abb. 13).

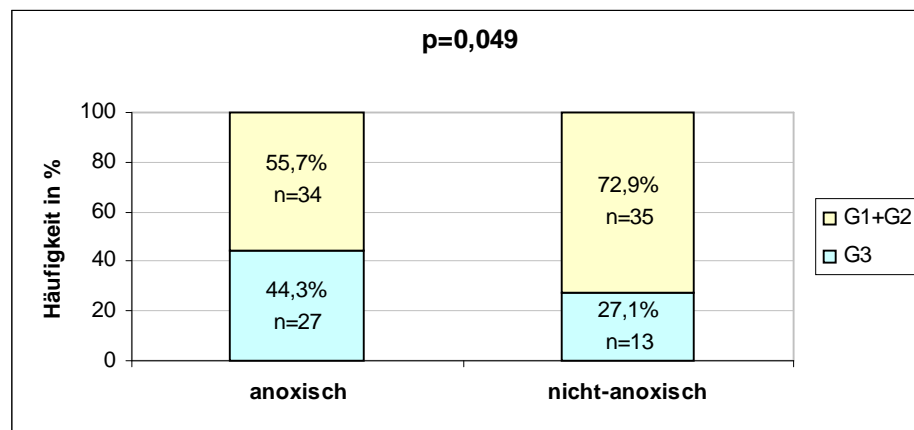


Abb. 13: pO_2 und Tumordifferenzierung

Die Patientinnen mit anoxischen Tumoren hatten einen signifikant höheren prozentualen Anteil positiver Lymphknoten als die Patientinnen mit nicht-anoxischen Tumoren ($p=0,012$). So zeigten 59,0% der Patientinnen mit anoxischen Tumoren einen Befall der Lymphknoten, wohingegen nur 35,4% der Patientinnen mit nicht-anoxischen Tumoren einen Lymphknotenbefall zeigten (Abb. 14).

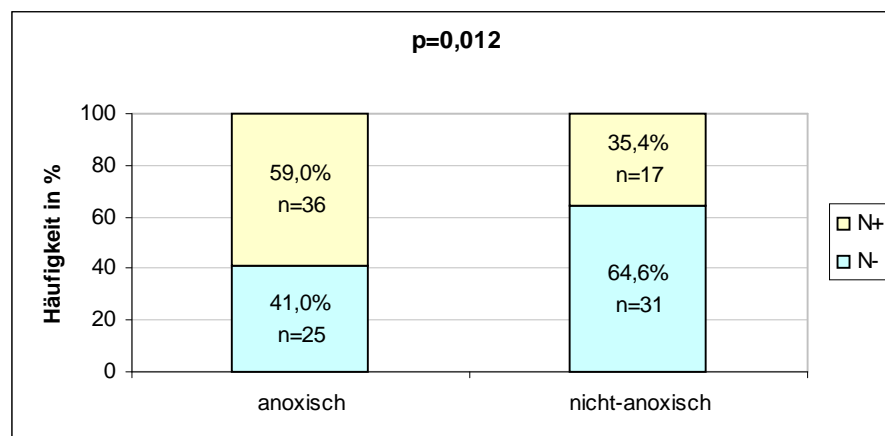


Abb. 14: pO_2 und Lymphknotenstatus

4.4. Hb-Wert und pO₂

In der Gruppe der anoxischen Tumoren befanden sich 53,4% (n=31) der Patientinnen mit einem anfänglichen Hb-Wert ≥ 14 g/dl und 46,6% (n=27) der Patientinnen mit einem Hb-Wert < 14 g/dl.

In der Gruppe der nicht-anoxischen Tumoren befanden sich mit 45,7% (n=21) weniger Patientinnen mit einem Hb-Wert ≥ 14 g/dl und mit 54,3% (n=25) mehr Patientinnen mit einem Hb-Wert < 14 g/dl. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p=0,277) (Abb. 15).

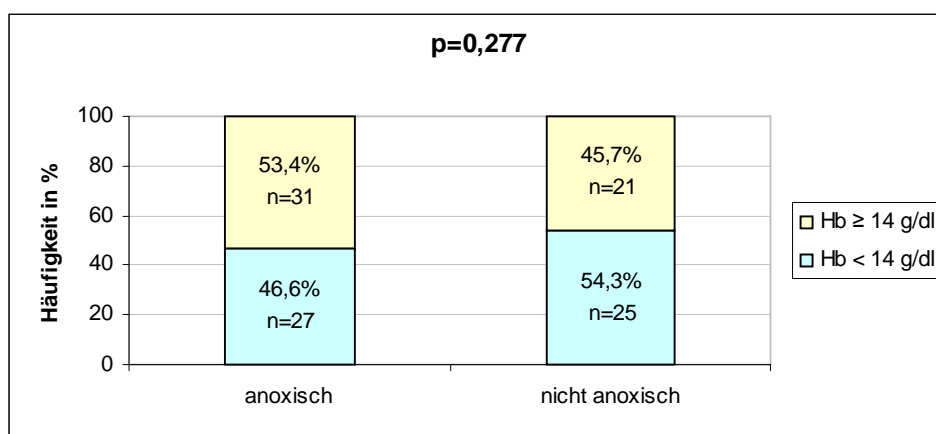


Abb. 15: Hb-Wert bei anoxischen und nicht-anoxischen Tumoren

4.5. Hb-Wert und extreme pO₂-Werte

Bei der Einteilung der Patientinnen nach den extremen pO₂-Werten (pO₂ = 0 mmHg und pO₂ ≥ 10 mmHg) wurde ersichtlich, dass in der Gruppe der Patientinnen mit einem pO₂-Wert = 0 mmHg (n=26) der Anteil von Patientinnen mit einem Hb-Wert ≥ 14 g/dl statistisch signifikant höher war als in der Gruppe mit einem pO₂-Wert ≥ 10 mmHg (n=17) (p=0,027) (Abb.16).

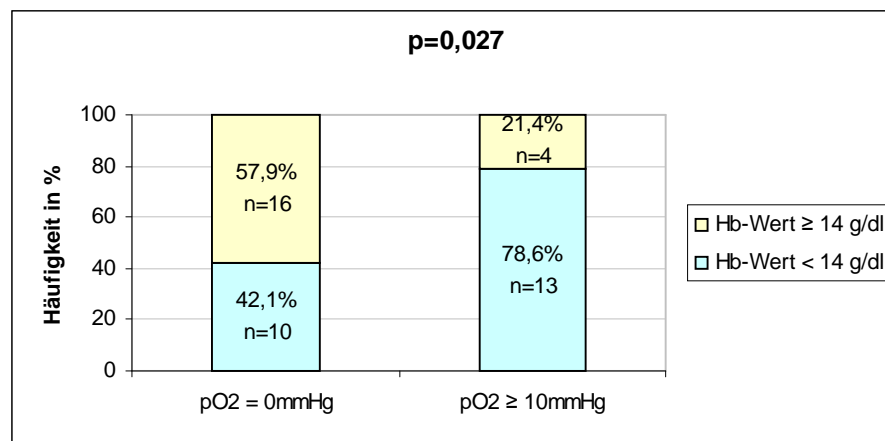


Abb. 16: Hb-Wert bei extremen pO₂-Werten

4.6. pO₂ und Ansprechen auf primär systemische Chemotherapie

In der Gruppe der anoxischen Tumoren (n=29) befanden sich 21 Responder (72,4%) und 8 non-Responder (27,6%).

In der Gruppe der nicht-anoxischen Tumoren (n=20) befanden sich 13 Responder (65,0%) und 7 non-Responder (35,0%). Anoxische und nicht-anoxische Tumoren unterschieden sich nicht signifikant im Ansprechen auf primär systemische Chemotherapie (p=0,403) (Abb. 17).

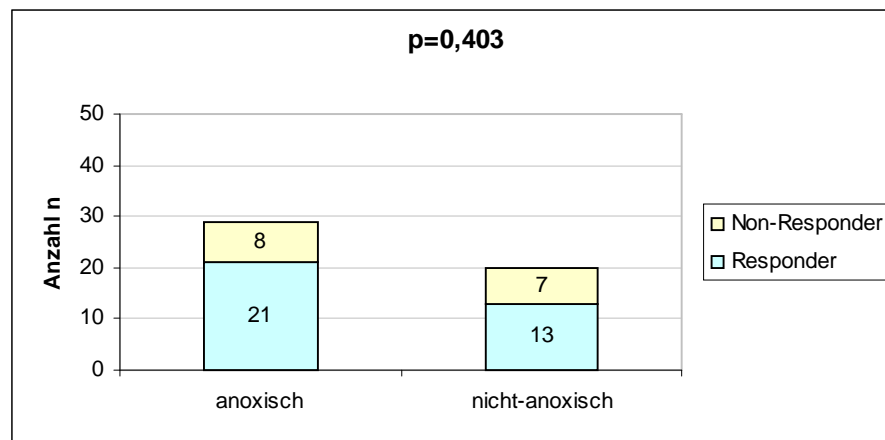


Abb. 17: Tumoransprechen in Abhängigkeit von der Tumoroxygenierung

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit stellt die erste Untersuchung des direkten Zusammenhangs zwischen den Serumhämoglobinwerten und dem Sauerstoffpartialdruck in malignen Mammatumoren dar.

Für das Gesamtprojekt der intratumoralen Sauerstoffmessung wurden Patientinnen mit Mammatumoren mit einer klinischen Größe von über 2 cm aufgenommen. Wenn durch die Stanzbiopsie Malignität nachgewiesen werden konnte, waren diese Patientinnen auch Kandidaten für mehrere nationale und internationale klinische Studien, in denen die Chemotherapie präoperativ (GEPARDUO, GENARI [86]) oder sowohl präoperativ als auch postoperativ (ECTO [16]) verabreicht wurde. Von den hier ausgewerteten 109 Patientinnen erhielten 60 die Chemotherapie postoperativ und 49 präoperativ.

Die Vorteile der präoperativen Chemotherapie, liegen erstens in der Verkleinerung des Tumors, wodurch die Rate an brusterhaltenden Operationen erhöht werden kann [75]. Zweitens kann der Effekt der primären Chemotherapie sofort im Sinne einer „in vivo Sensitivitätstestung“ abgeschätzt werden. Es liegt somit im Unterschied zur postoperativen Chemotherapie ein Messparameter für die Wirksamkeit vor. Die pathologische Komplettremission dient in zunehmendem Maße als Surrogatmarker für das Gesamtüberleben. Mit modernen Substanzkombinationen, insbesondere durch die Hinzunahme der Taxane [25, 85], können Raten an pathologischen Komplettremissionen von knapp 20% erreicht werden [25, 85, 57]. Das bedeutet jedoch im Umkehrschluss, dass etwa 80% der Patientinnen nicht optimal von der primären Chemotherapie profitieren. Daher ist man bestrebt, Faktoren zu finden, die frühzeitig anzeigen, welche Patientin eine pathologische Komplettremission erreichen wird, und welche nicht. Beispielsweise konnte in der ECTO Studie gezeigt werden, dass die pCR-Rate bei negativem Hormonrezeptorstatus viermal so hoch ist wie bei positiven Rezeptoren (45% vs. 11%) [25]. Zudem wurde durch die präoperative Chemotherapie die lokale Kontrolle nicht beeinträchtigt [16]. Auch das Tumoransprechen nach den beiden ersten Zyklen der Chemotherapie scheint einen Vorhersagewert für eine pCR zu haben [82].

Es liegen bereits zahlreiche Untersuchungen vor, die den Zusammenhang zwischen Anämie und Tumorhypoxie untersuchten.

Dies waren zum einen Studien über Tumoren in metastasierten Stadien [24] in denen die Patienten meist bereits an Tumoranämie litten. Zum anderen wurden leicht für die intratumoralen Sauerstoffmessungen zugängliche Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs [20, 22] bzw. Carcinoma der Zervix uteri [26, 35, 42] untersucht. Schließlich beziehen sich fast alle prädiktiven Aussagen hinsichtlich Anämie und Tumorhypoxie auf die Strahlentherapie [79, 24, 46].

Das Modell der primären Chemotherapie des Mammakarzinoms bezieht sich im Gegensatz dazu auf gesunde Frauen ohne vorbestehender Anämie mit teilweise schwer zugänglichen Mammatumoren, die allesamt Adenokarzinome sind.

Da jedoch die Wirkung einer Therapie in der Onkologie umso größer ist, je früher sie im Erkrankungsverlauf eingesetzt wird, ist es von großer Bedeutung auch hier die Rolle von Anämie und Tumorhypoxie zu untersuchen.

In soliden Tumoren ist die Hypoxie ein charakteristisches Problem für die Therapie. So wurden bereits mehrere Studien durchgeführt, die den Sauerstoffgehalt in normalem Gewebe, in benignen und malignen Tumoren untersuchten [4, 24, 53, 77, 44]. Der molekulare Sauerstoff ist ein potentieller sensibilisierender Faktor in der Strahlentherapie [80]. Die genauen Grundlagen sind noch nicht in allen Details bekannt. Man geht jedoch davon aus, dass die Zell-DNA durch hochreaktive freie Radikale, die bei der Bestrahlung entstehen, geschädigt wird. Hypoxische Tumoren sprechen schlechter auf die Behandlung an, weil sie ihre Proliferationsrate vermindern und der Therapie somit weniger sensible Zellteilungsphasen als Angriffspunkt bieten [20]. Zudem werden die nachteiligen Bedingungen einer Tumorhypoxie für den Therapieerfolg, durch eine Anämie verstärkt, da weniger Hämoglobin als Sauerstofftransporter zur Verfügung steht [13].

Auch die Tendenz zur Metastasierung ist aufgrund eines aggressiveren Wachstumsmusters hypoxischer Tumoren sauerstoffabhängig. Brizel et al. [5] untersuchten bei Patienten mit Malignomen des Kopf-Hals Bereichs die Tumoroxygenierung. Fand sich ein $pO_2 > 10$ mmHg, so hatten die Tumoren eine geringere Tendenz zur Metastasierung, als bei Werten von $pO_2 < 10$ mmHg.

Auch die von Höckel et al. [36, 34] untersuchten Zervixkarzinome und Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches zeigten Korrelationen zwischen einem ungünstigem

Krankheitsverlauf und geringer Sauerstoffversorgung im Tumor. Sie stellten ebenfalls fest, dass hypoxische Tumoren auf die Strahlentherapie schlechter ansprechen.

So war das 3 Jahre rezidivfreie Überleben für bestrahlte Patientinnen mit einem medianen $pO_2 > 10$ mmHg mit 75% gegenüber 40% für Patientinnen mit einem medianen $pO_2 < 10$ mmHg statistisch signifikant besser.

Ebenso konnten die Untersuchungen von Nordmark et al. [54] zum Oxygenierungsstatus von Kopf- Halstumoren zeigen, dass hypoxische Tumoren, die radiotherapeutisch behandelt wurden, eine schlechtere lokale Kontrolle aufwiesen.

Rockwell et al. [62] konnten im Tierexperiment einen Zusammenhang sowohl zwischen intratumoraler Sauerstoffversorgung und der Wirksamkeit der Radiotherapie, als auch zwischen der Sauerstoffversorgung und der tatsächlichen Tumoroxygenierung aufzeigen. So bewirkte eine künstlich hergestellte Hypoxie im Tumorgewebe durch Abtrennen der sauerstoffversorgenden Gefäße oder durch Reduktion des Sauerstoffgehaltes in der Beatmungsluft, eine erhöhte Resistenz gegenüber der Strahlentherapie. Nach Beatmung der Tiere mit 100% Sauerstoff oder hyperbarem Sauerstoff (HBO_2), wurde eine Steigerung der Sauerstoffversorgung im Tumor der Tiere festgestellt, welche zu einer Wirkungssteigerung der Radiotherapie führte.

Die Folgen einer Tumorphoxie für die Chemotherapie wurden in der Literatur bislang nur spärlich diskutiert. Lediglich die Wirkung einiger Zytostatika wie Bleomycin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Dactinomycin, Doxorubicin und Fluorouracil scheinen direkt sauerstoffabhängig zu sein, d.h. sie wirken in normoxischen Arealen besonders gut [72]. So steigt die Wirkung von Carboplatin in Gegenwart von Sauerstoff auf das 2,5-fache und die von Cyclophosphamid sogar auf das 6,5-fache [81]. Die Zytostatika schädigen vornehmlich schnell proliferierende Zellen. Bei Sauerstoffmangel ist die Zellteilungsrate, und somit auch die Wirksamkeit der Zytostatika deutlich vermindert [10, 19].

Um dies beim Mammakarzinom zu untersuchen, das bereits sehr früh als Systemerkrankung anzusehen ist und daher sehr häufig zytostatisch behandelt werden muss, wurden im Rahmen des Gesamtprojektes die intratumoralen Sauerstoffmessungen vor der primär systemischen Chemotherapie durchgeführt. Dadurch war es möglich, bereits nach wenigen Monaten durch das histologische Ergebnis des

Operationspräparates, die Effektivität zu beurteilen und mit der initialen Tumoroxygenierung in Beziehung zu setzen.

Die von Vaupel et al. etablierte Methode zur polarographischen Messung der Gewebeoxygenierung diente als Grundlage für die Untersuchungen an 124 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom an der Frauenklinik vom Roten Kreuz in München.

Auer und Raab modifizierten die Methode in zwei Punkten [2].

Erstens wurde ein Metalltrokar als Führungszylinder für die Messsonde verwendet, um eine sichere Platzierung am und im Tumor zu gewährleisten und um Biegeartefakte zu vermeiden.

Zweitens erfolgte die Sauerstoffmessung im Tumor unter ständiger Lagekontrolle der Messnadel mittels diagnostischen Ultraschalls.

Diese Modifikationen erlaubten es, streng intratumorale Sauerstoffmessungen durchzuführen und zu dokumentieren. War diese Dokumentation nicht vollständig möglich, oder wurden Messungen außerhalb des Tumors detektiert, so wurden die Messergebnisse von der Auswertung ausgeschlossen.

Vaupel et al. führten 1991 eine Studie an 15 Brustkrebspatientinnen durch. Ziel war es polarographisch den prätherapeutischen intratumoralen Sauerstoffpartialdruck zu messen. Nach seinen Messungen hatte gesundes Brustgewebe im Median einen pO_2 von 67 mm Hg (n=5). Hier wurden keine pO_2 -Werte unter 12,5 mmHg gemessen.

In Malignomen der Brust stellte er dagegen einen Median von 30 mmHg fest (n=15). Bei 6 Patientinnen lagen die Werte sogar nur zwischen 0 und 2,5 mmHg. Dieser Bereich wurde als anoxisch definiert [77].

Dagegen wurden Tumoren mit pO_2 -Werten bis einschließlich 10 mmHg von Hohenberger et al. [38] als hypoxisch und Tumoren mit darüberliegenden pO_2 -Werten als normoxisch definiert.

Der von Vaupel gemessene mediane pO_2 von 30 mmHg in Mammakarzinomen [77], konnte durch unsere Messungen nicht bestätigt werden. Der gesamte mediane pO_2 aller 109 Patientinnen lag bei 1,8 mmHg. Die Messungen von Hohenberger et al. [38] an 36 Brustkrebspatientinnen ergaben sogar einen prätherapeutischen intratumoralen Sauerstoffpartialdruck von 44 mmHg im Median und von Runkel et al. [64] einen Median von 31,5 mmHg (n=26).

Diese ungleichen Ergebnisse resultieren am ehesten aus dem abgewandelten Messverfahren von Auer und Raab.

In der Studie von Vaupel et al. wurde die Sauerstoffmessung noch ohne sonographischer Lagekontrolle der Sonde durchgeführt, wohingegen Hohenberger et al. ihre Messungen mit sonographischer Kontrolle der Elektrodenplatzierung durchführten, jedoch keine sonographische Überwachung des gesamten Messvorganges erfolgte. Zudem wurden im Gegensatz zu Auer und Raab flexible Plastiktrokare verwendet [38, 64, 77].

In der vorliegenden Arbeit konnte ein weit größeres Patientenkollektiv (n=109) ausgewertet werden als in den Studien von Vaupel (n=15) [77], Hohenberger (n=36) [38] und Runkel (n=26) [64]. Auch dies kann mit ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse sein.

Unsere Arbeit zielte zudem darauf ab, möglichst nur Patientinnen mit einem Mammatumor von über 2 cm in die Studie einzuschließen. Der Anteil an T2 Tumoren lag dementsprechend bei 82,6%.

In der Studie von Vaupel lag der Anteil an T2 Tumoren bei 66,6% (n=8), bei Hohenberger bei 59,4% (n=19) und bei Runkel bei 27,8% (n=10).

Mit Ausnahme dieser Selektion wies unser Patientenkollektiv jedoch erwartungsgemäße Verteilungen hinsichtlich der histologischen Tumortypen, des Tumorigradings, des Hormonrezeptorstatus und des Menopausenstatus auf.

Vaupels Messungen ergaben für die T1/T2 Tumoren einen medianen pO_2 von 24 mmHg und für T3/T4 Tumoren 35 mmHg [77].

Hohenberger et al. konnten jedoch einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,02$) zwischen der Tumorgöße und dem intratumoralen Sauerstoffpartialdruck feststellen. So nahmen die anoxischen und hypoxischen Bereiche in den Tumoren mit zunehmender Größe zu [38].

Die Untersuchungen des intratumoralen Sauerstoffpartialdrucks in Abhängigkeit von Alter, Tumorgöße und Hormonrezeptorstatus ergaben in der vorliegenden Studie keine signifikanten Korrelationen.

Aufgrund der in unserem Patientenkollektiv gemessenen extrem niedrigen pO_2 -Werten (Median $pO_2 = 1,8$ mmHg), benutzten wir den von Vaupel und in der Strahlentherapie verwendeten Grenzwert von 2,5 mmHg [80] und unterschieden damit zwischen

anoxischen und nicht-anoxischen Mammakarzinomen. Gewebe, welches einen Sauerstoffpartialdruck von weniger als 2,5 mmHg hat, ist nur noch zu 50% strahlensensibel. Somit ist Tumorgewebe, welches einen Sauerstoffpartialdruck zwischen 0-2,5 mmHg als anoxisch einzustufen [77].

Bei unserem Patientengut lagen 56,0% unter diesem therapeutisch relevanten Wert. Die restlichen 44,0% der Tumoren waren nicht-anoxisch.

Vaupel stellte fest, dass der Sauerstoffpartialdruck sowohl intratumoral als auch intertumoral heterogen verteilt war. Er führt dies auf das multinodale Wachstumsmuster im Mammakarzinom zurück [77].

Dies konnten auch wir anhand der Messergebnisse feststellen. Es fanden sich hohe und niedrige pO_2 - Werte sowohl in der Peripherie als auch im Zentrum der Tumoren, zudem war die Streubreite der in den verschiedenen Tumoren gemessenen pO_2 - Werte extrem groß (0 – 45,1 mmHg).

Im Gegensatz dazu stellten Gatenby et al. [24] einen stetigen Abfall des Sauerstoffpartialdrucks von der Tumorperipherie zum Tumorzentrum bei 12 Metastasen von Kopf- und Halstumoren fest. Auch Fleckenstein et al. [22] stellten einen Abfall des Sauerstoffpartialdrucks in Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs von der Tumorperipherie zum Tumorzentrum fest.

Die Tumorhypoxie ist jedoch laut Vaupel unabhängig von der Tumorgroße, dem Tumorstadium, dem Differenzierungsgrad und der Histologie [77]. Auch eine Untersuchung von Höckel et al. [34] an 31 Patientinnen, die an einem Zervixkarzinom erkrankten, konnte zeigen, dass der Sauerstoffpartialdruck unabhängig von diesen Parametern zu sehen ist.

Die Untersuchung des Gradings lässt in unserer Studie im Gegensatz zu Vaupel [78] einen statistisch signifikanten Unterschied erkennen. Die Patientinnen mit anoxischen Tumoren zeigten einen höheren Anteil an schlecht differenzierten Tumoren (G3) als die Patientinnen mit nicht-anoxischen Tumoren ($p = 0,049$).

Dies konnte in der Studie von Hohenberger et al. [38] an 36 Patientinnen mit Mammakarzinom ebenfalls gezeigt werden ($p < 0,01$). Die reduzierte Gewebeoxygenierung in G3 Tumoren ist laut Höckel et al. [36] auf eine Verschlechterung der Mikrozirkulation und der Diffusionsbedingungen bei niedrig differenzierten Tumoren zurückzuführen.

Auch der Befall der Lymphknoten korrelierte in unserem Kollektiv signifikant mit dem Oxygenierungsstatus. Patientinnen mit anoxischen Tumoren zeigten einen signifikant höheren Lymphknotenbefall als Patientinnen mit nicht-anoxischen Tumoren ($p=0,012$). Auch Hohenberger konnte diesen signifikanten Zusammenhang feststellen [38].

Anämie ist eine häufige Begleiterscheinung maligner Erkrankungen und ihrer Therapie. Durch die Gabe von rekombinantem humanen Erythropoietin (rhEPO) bzw. durch Bluttransfusionen versucht man der Anämie entgegenzuwirken [49].

Neben der Beeinträchtigung der Lebensqualität [48], werden niedrige Hämoglobinwerte in verschiedenen klinischen Studien mit ungünstigen Therapieergebnissen in Verbindung gebracht. In diesen Studien wurde aufgezeigt, dass niedrige Hämoglobinwerte die Tumorhypoxie verstärken können [7, 72], wodurch das Ansprechen des Tumors auf die Radiotherapie beeinträchtigt wird [18, 26, 58]. Es gibt in der Literatur Hinweise, dass durch die Verabreichung von rekombinantem Erythropoietin der Hämoglobin Wert angehoben werden kann [41].

Bei diesen Studien handelt es sich jedoch meist um Plattenepithelkarzinome des Kopf-Halsbereichs und der Zervix uteri und es wurde meist die Radiotherapie untersucht.

Im Gegensatz dazu wurde hier der primäre Ansatz einer Chemotherapie untersucht, wobei zu diesem Zeitpunkt 98,0% der Patientinnen erwartungsgemäß keine Anämie zeigten.

Es gibt bereits zahlreiche Untersuchungen, die zeigen, dass die Hämoglobinkonzentration bei Zervixkarzinomen, Kopf-Hals-Tumoren sowie Bronchial- und Blasenkarzinomen als ein prognostischer Faktor gewertet werden kann. So haben Patienten mit einer höheren Hämoglobinkonzentration eine signifikant bessere Prognose [67, 74].

Die Studie von Girinski et al. [26] untersuchte den Zusammenhang zwischen niedrigen Hb-Werten und einem ungünstigen Krankheitsverlauf. Die an einem Zervixkarzinom erkrankten Patientinnen erhielten eine kurative Strahlentherapie. Bei Patientinnen mit einem Hb-Wert unter 10 g/dl während der Behandlung lag ein signifikant höheres Risiko für Lokalrezidive und/oder Fernmetastasen vor.

Fein et al. [18] zeigten an Patienten mit Kehlkopfkarcinom (Stadium T1-2, N0) einen Zusammenhang zwischen dem anfänglichen Hb-Wert und dem weiteren Krankheitsverlauf. Lag der prätherapeutische Hb-Wert über 13 g/dl, so betrug die

Wahrscheinlichkeit für eine zweijährige Rezidivfreiheit 95%. Bei der Patientengruppe mit einem prätherapeutischen Hb-Wert unter 13 g/dl lag diese bei 66%. Das Tumorstadium war demgegenüber von geringerer Bedeutung. Es wurde daher gefolgert, dass die Hb-Konzentration vor der Radiotherapie die einzige Variable war, die die Rezidivhäufigkeit und das Überleben signifikant beeinflusste.

Dinges et al. [11] belegten bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals Tumoren, dass ein Hb-Wert von 14 g/dl als unabhängiger prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf die alleinige akzelerierte hyperfraktionierte Bestrahlung herangezogen werden kann. Dies galt jedoch nicht für die kombinierte Radiochemotherapie. Hier zeigte sich, dass durch die Applikation von Mitomycin C der prognostische Einfluss von Hb-Werten \leq 14 g/dl ausgeglichen werden kann.

Auch gemäß Vaupel wurden die nachteiligen Bedingungen einer Anämie für den Therapieerfolg, durch die dadurch bedingte Hypoxie verstärkt, denn es stünde weniger Hämoglobin als Sauerstofftransporter zur Verfügung [80].

Beim Mammakarzinom wurden jedoch bislang keine Untersuchungen des Sauerstoffpartialdrucks und des Hb-Wertes gemeinsam durchgeführt, um diese Aussagen zu überprüfen.

Die anfängliche Hämoglobinkonzentration in unserem Patientengut betrug im Median 13,9 g/dl.

Nach der WHO-Skala wird man als leicht anämisch eingestuft, wenn der Hb-Spiegel weniger als 11,0 g/dl beträgt, nach der NCI-Skala ist man bereits bei weniger als 12,0 g/dl leicht anämisch. In der vorliegenden Arbeit wurden die Patientinnen nach der WHO-Skala für Anämien beurteilt, da die meisten Studien sich auf diese Skala beziehen.

So zeigten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 98,0% der 104 Patientinnen wie erwartet keine Anämie, 1,0% eine Anämie Grad 1 und 1,0% eine Anämie Grad 2.

Der hohe prozentuale Anteil an Patienten mit normalen Hb-Werten ist darauf zurückzuführen, dass es sich um Patientinnen handelt, die abgesehen von den primären Mammakarzinomen völlig gesund waren.

Der mediane Hb-Wert direkt vor dem ersten Chemotherapiezyklus betrug in der PST-Gruppe 14,1 g/dl und in der AST-Gruppe 12,3 g/dl.

In der AST-Gruppe war dies postoperativ und somit ist der niedrigere Hb-Wert vor der Chemotherapie in dieser Gruppe durch den operativen Blutverlust erklärbar.

Es zeigte sich, dass durch die Operation der mediane Hb-Wert um 1,8 g/dl gesenkt wurde. Dieser Hb-Abfall war statistisch nicht signifikant.

In einer Arbeit über den Transfusionsbedarf von Brustkrebspatientinnen wird ebenfalls der postoperative Abfall des Hb-Wertes beschrieben. Es zeigte sich auch hier ein Abfall des Hb-Wertes im Mittel um 1,6 g/dl [1]. Allerdings ist die Art der Brustoperation ausschlaggebend für den prozentualen Anteil an anämischen Patientinnen. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass der prozentuale Anteil an anämischen Patientinnen in der Gruppe mit radikaler Mastektomie signifikant höher war ($p=0,017$), als in der Gruppe der Patientinnen die brusterhaltend operiert wurden [9].

Dietzfelbinger et al. [10] beobachteten bei Patienten mit Bronchial- und Ovarialkarzinomen, die einen Hb-Wert Abfall von 1-2 g/dl nach dem ersten Chemotherapiezyklus aufwiesen, dass dieser Hb-Wert Abfall ein prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer tumor- oder chemotherapieinduzierten Anämie war.

In unserer Studie zeigte sich in der PST-Gruppe nach dem ersten Chemotherapiezyklus ein medianer Hb-Wert von 13,2 g/dl und in der AST-Gruppe ein medianer Hb-Wert von 12,1 g/dl. In der PST-Gruppe wurde somit nach dem ersten Zyklus der mediane Hb-Wert um 0,9 g/dl gesenkt und in der AST-Gruppe um 0,2 g/dl.

Trotz des stärkeren Hb-Wert Abfalls in der PST-Gruppe nach dem ersten Chemotherapiezyklus, entwickelten die Patientinnen dieser Gruppe weniger Anämien als die Patientinnen der AST-Gruppe, die ihre Chemotherapie nach einer operativen Schwächung erhielten. Wir konnten somit im Gegensatz zu Dietzfelbinger bei primärer Chemotherapie keinen Zusammenhang zwischen einem starken Hb-Wert Abfall nach dem ersten Chemotherapiezyklus und einer Entwicklung einer Anämie feststellen.

Inwieweit der Hämoglobinwert Einfluss auf die Tumoroxygenierung nimmt, konnte von Kelleher et al. [41] und von Teicher et al. [71] im Tierexperiment aufgezeigt werden. Es erwies sich, dass durch rekombinantes Erythropoietin der Hämoglobinspiegel angehoben und die Tumoroxygenierung verbessert werden konnte.

Auch Thews et al. [74] konnten tierexperimentell zeigen, dass durch eine Korrektur der chemotherapieinduzierten Anämie mittels Erythropoietin, die Radiosensitivität des

Tumors erhöht wurde. Er vermutet, dass dies als Resultat einer besseren Tumoroxygenierung zu sehen ist.

Silver et al. [67] konnten tierexperimentell zeigen, dass durch prophylaktische Gabe von Erythropoietin ein Abfall des Hb-Wertes unter Therapie vermieden und die Effizienz einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie gesteigert werden kann.

Ebenso zeigten die Daten von Grau et al. [29], dass durch Gabe von EPO mehr Komplettremissionen und weniger Lokalrezidive bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erzielt werden konnten.

Auch gemäß Vaupel nehmen die Hypoxieareale bei Hämoglobinkonzentrationen <12 g/dl erheblich an Ausdehnung zu. So kann bereits eine milde Anämie zu einer deutlicheren Verschlechterung der O₂-Versorgung in Tumorealen führen [79].

Diese Aussagen gründen sich jedoch nicht auf direkte pO₂ - Messungen.

Eine sinnvolle Möglichkeit der Beeinflussung der Tumorphypoxie sieht Vaupel in der Erhöhung der Sauerstoffverfügbarkeit im Gewebe durch eine Erhöhung des arteriellen Sauerstoffs [79]. Becker et al. [3] sehen eine Möglichkeit der Regulation des Sauerstoffpartialdrucks im Tumor durch eine Korrektur der Anämie. Des Weiteren stimuliert laut Becker ein niedriger Hb-Wert über eine schlechtere Tumoroxygenierung die Angiogenese im Tumor. Das Wachstumsmuster des Tumors würde dadurch aggressiver werden.

Die Rolle der Tumorphypoxie als unabhängiger, aussagekräftiger Prognosefaktor ist für Plattenepithelkarzinome der Zervix uteri und des Kopf- Hals-Bereichs inzwischen mehrfach bestätigt [79].

Eine Studie von Becker et al. [3], in der 133 Patienten mit Kopf-Hals Tumoren untersucht wurden, konnte zeigen, dass es zwar keinen signifikanten Unterschied in der Tumoroxygenierung von Patienten mit einer milden Anämie (Frauen: Hb-Wert 11,0 – 11,9 g/dl; Männer: 11,00 – 12,9 g/dl) und Patienten mit einem normalen Hb-Wert (Frauen: ≥12,0 g/dl; Männer: ≥13,0 g/dl) gab. Die Patienten, die eine starke Anämie hatten (Hb-Wert < 11,0 g/dl), zeigten jedoch eine signifikant niedrigere Tumoroxygenierung als die anderen zwei Gruppen [3].

In unserem Patientenkollektiv fand sich lediglich eine Patientin mit einer Anämie Grad 1 und eine Patientin mit einer Anämie Grad 2. Daher war es uns nicht möglich, diese Zusammenhänge zu untersuchen.

Allerdings fanden wir trotz normaler Hb-Werte extrem niedrige pO₂-Werte mit 56% aller Tumore im anoxischen Bereich unter 2,5 mmHg.

Der Sauerstoffpartialdruck und der Hämoglobinwert korrelierten in unserem Kollektiv dahingehend, dass die Patientinnen mit einem anoxischen Tumor prozentual häufiger einen Hb-Wert ≥ 14 g/dl hatten als die Gruppe mit nicht-anoxischen Tumoren.

Bei der Betrachtung der extremen pO₂-Werte von 0 mmHg und ≥ 10 mmHg ergab sich ein Unterschied dahingehend, dass die Gruppe der Patientinnen mit pO₂ = 0 mmHg mit 57,9% einen statistisch signifikant höheren Anteil an Hb-Werten ≥ 14 g/dl hatten als die Gruppe mit einem pO₂ ≥ 10 mmHg (p=0,027).

Somit scheinen die Patientinnen mit einem extrem hypoxischen Tumor über einen Regulationsmechanismus ihren Hb-Wert an die extrem sauerstoffarme Situation anzupassen. Diese klinische Beobachtung kann Ausdruck von Abläufen auf molekularer Ebene sein.

Denn hier wird beschrieben, dass bei Hypoxie der Transkriptionsfaktor Hif-1 aktiviert wird. Dieser besteht aus einer Hif-1 alpha und einer Hif-1 beta Untereinheit. Die Aktivität der Hif-1 alpha Untereinheit ist eng mit der zellulären Sauerstoffkonzentration verbunden. Unter hypoxischen Bedingungen aktiviert Hif-1 alpha über Transkription die Produktion von Erythropoietin [39]. Es werden auch andere Stoffe, die der Hypoxie entgegenwirken, ausgeschüttet, wie z.B. Glukosetransporter, VEGF und glykolytische Enzyme [66].

Wir konnten folglich diesen Regulationsmechanismus an einem Kollektiv von 104 Patientinnen mit vornehmlich T2 Mammakarzinomen zumindest für extreme Unterschiede der Tumoroxygenierung bestätigen.

Der Körper scheint der extrem sauerstoffarmen Situation im Tumor durch vermehrte Produktion von Erythropoietin entgegenzuwirken. Bei anämischen Patienten wird durch die Gabe von rekombinantem Erythropoietin bzw. durch Transfusionen versucht, die Anämie zu lindern [8] und den beschriebenen körpereigenen Mechanismus zu unterstützen.

Um jedoch zu zeigen, dass eine Steigerung des Hb-Wertes wiederum auch wirklich die Tumoroxygenierung verbessert, müssten Patientinnen mit einer Anämie untersucht werden. Idealerweise müsste man dann Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten Mammakarzinomen mit Anämie untersucht werden, da dort eine gezielte pO₂-Messung möglich wäre.

Die Auswertung des Sauerstoffpartialdrucks bezüglich des Ansprechens auf die primär systemische Therapie ergab keinen Zusammenhang. Anoxische und nicht-anoxische Tumoren unterschieden sich nicht signifikant im Ansprechen auf primär systemische Chemotherapie.

Dies kann nicht automatisch den Schluss zur Folge haben, dass die Tumoroxygenierung ungeeignet sei, das Ansprechen auf PST vorherzusagen. Das hier untersuchte Kollektiv war möglicherweise zu klein, um definitive Aussagen zuzulassen. Außerdem war die Art und Dauer der PST nicht einheitlich. Es waren zwar meist taxanhaltige Schemata, aber auch in geringer Anzahl nicht taxanhaltige Regime. Auch das Ungleichgewicht zwischen Responder und Non-Responder zugunsten der Responder beeinträchtigt die Beurteilbarkeit der Ergebnisse.

Daher wären Untersuchungen zur Sauerstoffversorgung an primären Mammakarzinomen an einem ausreichend großen Kollektiv mit definierter primärer Chemotherapie notwendig.

Dennoch stellt diese Arbeit einen ersten Ansatz dar, der zumindest Hinweise für künftige Studienkonzeptionen gibt.

Diese Arbeit leistet einen Beitrag zur Beantwortung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen dem prätherapeutischen Hb-Wert und der Tumoroxygenierung bei primären Mammakarzinomen.

Die auf molekularer Ebene ablaufenden Regelkreise zwischen Hypoxie, Hif-1 alpha und Erythropoietin zum Erhalt der Homöostase fanden durch unsere Ergebnisse ihre klinische Bestätigung.

6. Zusammenfassung

Anhand einer prospektiven Auswertung von 109 Patientinnen im Alter von 31 bis 81 Jahren, mit primären Mammakarzinomen, wurde der Zusammenhang zwischen dem prätherapeutischen Hämoglobinwert und dem intratumoralen Sauerstoffpartialdruck untersucht.

Die Messdaten zum intratumoralen Sauerstoffpartialdruck wurden aus einer Studie bezogen, die an der Frauenklinik vom Roten Kreuz, München in Kooperation mit der Klinik für Strahlentherapie und radiologischer Onkologie des Klinikums Rechts der Isar der technischen Universität München durchgeführt wurde.

Es finden sich in der Literatur zahlreiche Untersuchungen, die belegen, dass die Wirksamkeit der Radiotherapie in der Onkologie stark sauerstoffabhängig ist. Auch viele Chemotherapeutika wirken unter normoxischen Bedingungen am besten. Die Vermeidung von Tumorhypoxie wird daher als wesentlich angesehen.

Zudem wird ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Hämoglobinwert und einer Tumorhypoxie diskutiert. Dies bezieht sich jedoch meist auf Tumoren des Kopf-Hals Bereichs, der Zervix uteri und auf Ovarialkarzinome.

Untersuchungen zum intratumoralen Sauerstoffpartialdruck in Mammakarzinomen finden sich in der Literatur nur spärlich und mit geringen Patientenzahlen. Korrelationen zwischen Hb-Werten und pO_2 -Messungen wurden zudem bislang nicht direkt untersucht.

Trotz eines anfänglichen Median des Hb-Wertes von 14,0 g/dl fanden wir in unserem Patientenkollektiv eine extrem hohe Anzahl an anoxischen Tumoren.

Der mediane pO_2 -Wert in unserem Patientengut lag im Gegensatz zu Messungen von anderen Autoren bei 1,8 mmHg.

Als Hauptursache dafür muss die modifizierte und daher exaktere Messmethode mit vollständig intratumoral, mittels Ultraschall dokumentierter Sauerstoffmessung angenommen werden.

Anoxische Tumoren zeigten einen signifikant höheren Anteil an schlecht differenzierten Tumoren ($p=0,049$) und signifikant öfter einen axillären Lymphknotenbefall ($p=0,012$).

Bei der Unterteilung der Tumoren in die Gruppen anoxisch und nicht-anoxisch war andeutungsweise zu erkennen, dass die anoxischen Tumoren einen größeren Anteil an Patientinnen mit einem Hb-Wert über 14 g/dl hatten. Wurden die Patientinnen mit extremen pO_2 -Werten untersucht, war jedoch eine Signifikanz zu erkennen. In der Patientengruppe mit Tumoren von 0 mmHg war der Anteil an Patientinnen mit einem Hb-Wert über 14 g/dl ($p=0,027$) signifikant höher. Ursächlich hierfür wird der körpereigene Regulationsmechanismus über den Hif-1 Faktor gesehen, der somit erstmals klinisch bestätigt werden konnte.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Arndt M., Gerber B., Wesselburg C., Krause A., Benad G.: Transfusion incidence and indications for homologous blood sparing measures in single stage breast carcinoma operations. *Anaesthesiol Reanim* 20(6):153-6 (1995).
- [2] Auer F., Raab G., Scheich M., Künzel G., Röper B., Adam M., Molls M.: Ultraschall-kontrollierte pO₂-Messung in Mammakarzinomen: Modifikation einer etablierten Methode. *Strahlenther Onkol* 2004 (im Druck).
- [3] Becker A., Stadler P., Lavey R.S., Hansgen G., Kuhnt T., Lautenschlager C., Feldmann H.J., Molls M., Dunst J.: Sever anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46(2):459-66 (2000).
- [4] Brizel D.M., Rosner G., Prosnitz L.R., Dewhirst M.W.: Patterns and variability of tumor oxygenation in human soft tissue sarcomas, cervical carcinomas and lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 1121-1125 (1995).
- [5] Brizel M., Scully S.P., Harrelson J.M., Layfield L.J., Bean J.M., Prosnitz L.R., Dewhirst M.W.: Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma. *Cancer Research* 56:941-943 (1996).
- [6] Bundesamt S, Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4: Todesursachenstatistik in Deutschland. Metzler Poeschel, Stuttgart (1997).
- [7] Chang J, Powles TJ, Allred DC, Ashley SE, Makris A, Gregory RK, Osborne CK, Dowsett M: Prediction of clinical outcome from primary tamoxifen by expression of biologic markers in breast cancer patients. *Clin Cancer Research* 2 6(2):616-21 (2002).
- [8] Danova M., Ferrari S.: Anemia and Epoetin Alfa in high-dose chemotherapy programs for breast cancer patients. *Seminars in Oncology* Vol 29, No 3 Suppl 8 21-25 (2002).

- [9] Denison U., Baumann J., Peters-Engl C., Samonigg H., Krippel P., Lang A., Obermair A., Wagner H., Sevelde P.: Incidence of anaemia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 79:347-353 (2003).
- [10] Dietzfelbinger H., Oduncu F., Feldmann H.J., Abenhardt W.: Erythropoietin Manual Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie. Tumorzentrum München (2001).
- [11] Dinges S., Budach V., Stuschke M., Budach W., Boehmer D., Schrader M., Jahnke K., Sack H.: Chemo-radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. Long-term results of a phase II trial. *Eur J Cancer* 33(7):1152-5 (1997).
- [12] Dubray B. et al: Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation Therapy for head and neck cancer: a prospective study. *Radiology* 201:553-558 (1996).
- [13] Dusenbery K.E., McGuire W.A., Holt P.J.: Erythropoietin increases haemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:1079-1084 (1994).
- [14] Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group (EBCTCG): Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351:1451-1467 (1998).
- [15] Eiermann W., Baumeister R., de Waal C.J., Föger Th., Gabka C., Raab G.: Interdisziplinäres Vorgehen in der Primärtherapie des Mammakarzinoms. In: „Mammakarzinom Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York (2001).
- [16] Eiermann W., Sabadell D., Baselga J., Vazquez C., Guillem V., Semiglazov V.P., Garcia-Cone J., Zambetti M., Bonadonna G., Gianni L.: No increased risk of local breast tumor recurrence as first and only event after primary systemic therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol:abstract* 37 (2003).

- [17] Engel J., Schmidt M., Schubert-Fritschle G., Tretter W., Hölzel D.: Jahresbericht 1999 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München Schwerpunkt gynäkologische Tumoren. In: „Mammakarzinom Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York (2000).
- [18] Fein D.A., Lee W.R., Hanlon A.L., Ridge J.A., Langer C.J., Curran W.J., Coia L.R.: Pretreatment haemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *Journal of Clinical Oncology* Vol 13, No 8:2077-2083 (1995).
- [19] Feldmann H.J., Molls M., Vaupel P.: Blood flow and oxygenation status of human tumors. *Strahlenther Onkol* 175:1-9 (1999).
- [20] Feldmann H.J.: Tumoroxygenierung und Hypoxie. *Onkologie* 5:1000-1007 Springer Verlag (1999).
- [21] Fiedler W., Gehling U., Mende T., Hossfeld D.: Neoangiogenese und Tumorwachstum. *Deutsches Ärzteblatt* Jg.98/Heft 21/25 (2001).
- [22] Fleckenstein W., Jungblut J., Suckfüll M., Hoppe W., Weiss C.: Sauerstoffdruckverteilungen in Zentrum und Peripherie maligner Kopf-Halstumoren. *Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts Chir* 12:205-211 (1988).
- [23] Folkman J.: Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 43:175-203 (1985).
- [24] Gatenby R., Kessler H.B., Rosenblum J., Coia L.R., Moldofsky P., Hartz W., Broder G.: Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:831-838 (1988).

- [25] Gianni L., Baselga J., Eiermann W., Porta V.G., Semiglazov V., Garcia-Conde J., Zambetti M., Valagussa P., Bonadonna G.: First report of the European cooperative trial in operable breast cancer: effect of primary systemic therapy on local regional disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: abstract 132 (2002).
- [26] Girinski T.: Prognostic value of haemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 16:37-42 (1989).
- [27] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ: Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19(18):3817-27 (2001).
- [28] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ: Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 21(17):3357-65 (2003).
- [29] Grau C., Overgaard J.: Significance of haemoglobin concentration for treatment outcome. In: Molls M., Vaupel P. (ed.): "Medical Radiology; Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumors; Implications for Clinical Radiooncology". Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1998).
- [30] Green M, Hortobagyi GN: Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 16(7):871-84, 889; discussion 889-90, 892-4, 897-8 (2002).
- [31] Hammersen F., Osterkamp-Baust U., Endrich B.: Ein Beitrag zum Feinbau terminaler Strombahnen und ihrer Entstehung in bösartigen Tumoren. In: Vaupel P., Hammersen F. (Hrsg.): „Mikrozirkulation in malignen Tumoren“. Karger, Basel: 15-51 (Mikrozirkulation in Forschung und Klinik/Progress in applied microcirculation, Vol 2) (1983).

- [32] Harbeck N., Eiermann W., Engel J., Funke I., Lebeau A., Permanetter W., Untch M.: Prognosefaktoren beim primären Mammakarzinom. In: „Mammakarzinom Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York (2000).
- [33] Höckel M., Knoop C., Schlenger K., Vorndran B., Baussmann E., Mitze M., Knapstein P., Vaupel P.: Intratumoral pO₂ predicts survival in advanced cancer of the uterine cervix. *Radiother Oncol* 26(1):45-50 (1993).
- [34] Höckel M., Schlenger K., Aral B.: Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res* 56:4509-4515 (1996).
- [35] Höckel M., Schlenger K., Knoop C., Vaupel P.: Oxygenation of carcinomas of the uterine cervix: evaluation by computerized O₂ tension measurements. *Cancer Res* 51(22):6098-102 (1991).
- [36] Höckel M., Vaupel P.: The prognostic significance of hypoxia in cervical cancer: A radiobiological or tumor biological phenomenon. In: Molls M., Vaupel P.: „Blood perfusion and microenvironment of human tumors“. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1998).
- [37] Höckel M., Vaupel P.: Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst* 93, No 4:266-276 (2001).
- [38] Hohenberger P., Felgner C., Haensch C., Schlag P.M.: Tumor oxygenation correlates with molecular growth determinants in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 48(2):97-106 (1998).
- [39] Jelkmann W., Hellwig-Burgel T.: Biology of erythropoietin. *Adv Exp Med Biol* 502:169-87 (2001).

- [40] Kaufmann M., v.Minckwitz G, Smith R, Valer V, Gianni L, Eiermann W, Howell A, Costa SD, Beuzeboc P, Untch M, Blohmer JU, Sinn HP, Sittek R, Souchon R, Tulusan AH, Volm T, Senn HJ: International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2600-2608.
- [41] Kelleher D.K.: Blood flow, oxygenation and bioenergetic status of tumors after erythropoietin treatment in normal and anemic rats. *Cancer Research* 56:4728-4734 (1996).
- [42] Knocke T.H., Weitmann H.D., Feldmann H.J., Selzer E., Porrer R.: Intratumoral pO₂ measurements as predictive assay in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Radiother Oncol* 53:99-104 (1999).
- [43] Kolstad P.: Intercapillary distance, oxygen tension and local recurrence in cervix cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 106:145-157 (1968).
- [44] Lartigau E., Le Ridant A.M., Lambin P.: Oxygenation of head and neck tumors. *Cancer* 71:2319-2325 (1993).
- [45] Lee G.R.: The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 20: 61-80 (1983).
- [46] Levitt S.H., Aeppli D.M., Nierengarten M.E.: The impact of radiation on early breast carcinoma survival. *Cancer* 78:1035-1042 (1996).
- [47] Lindner H., von Rottkoy P., Sommer H., Würschmitt F.: Strahlentherapie. In: „Mammakarzinom Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York (2001).
- [48] Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W.R., Vercaemmen E., Rapaport B.: Effects of Epoetin Alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* Vol 19, No 11:2865-2874 (2001).

- [49] Ludwig H., Nowrousian M.R.: Therapie der tumorbedingten und chemotherapieinduzierten Anämie mit rekombinantem humanen Erythropoietin. In: Nowrousian M.R. (Hrsg.) "Supportive Therapie in der Onkologie". Zuckschwerdt, München Bern Wien New York (2000).
- [50] Ludwig H., Rai K., Dammacco F., Degos L., Itri L., Kyle R., Liso V., Littlewood T.J., Mandalli F., Meloni G., Molica S., Osterborg A., Pangalis G.A., San Miguel J., Schmitt B., Voliotis D.: Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. *The Hematology Journal* Vol 3:121-130 (2002).
- [51] Maury C.P.J., Andersson L.C., Teppo A.M., Partanen S., Juvonen E.: Mechanism of anemia in rheumatoid arthritis: demonstration of raised interleukin 1 α concentrations in anemic patients and of interleukin 1 mediated suppression of normal erythropoiesis and proliferation of human erythroleukaemia (HEL) cells in vitro. *Ann Rheum Dis* 47:972-978 (1988).
- [52] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47(1):207-14 (1981).
- [53] Molls M., Feldmann H.J., Füller J.: Oxygenation of locally advanced recurrent rectal cancer, soft tissue sarcoma and breast cancer. In: Vaupel P. (Hrsg.) "Oxygenation transport to tissue". Plenum Press, pp. 459-463, New York (1994).
- [54] Nordmark M., Overgaard M., Overgaard J.: Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 41:31-39 (1996).
- [55] Nowrousian M.R.: Pathophysiologie der tumorbedingten oder chemotherapieinduzierten Anämie. In: Nowrousian M.R. (Hrsg.) "Supportive Therapie in der Onkologie". Zuckschwerdt, München Bern Wien New York (2000).

- [56] Nowrouzian M.R.: Use of recombinant human Erythropoietin (RhEPO) in patients with solid tumors and cancer-related or chemotherapy-induced anemia. *Biotherapy in Cancer* Vol 2:60-68 (1998).
- [57] NSABP. The Effect on primary tumor response of adding sequential taxotere to adriamycin and cyclophosphamide: preliminary results of the NSABP Protocol B-27. *Breast Cancer Res Treat* 69:210 (2001).
- [58] Ohlhauser C et al.: Prognostic factors for survival in inoperable non-small-cell lung cancer: a multivariate regression analysis of 456 patients with radiation therapy. *Onkologie* 20:126.131 (1997).
- [59] Pschyrembel W.: *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 259. Auflage, de Gruyter, Berlin (2002).
- [60] Raab G, Eiermann W.: Trastuzumab, a new treatment approach in breast carcinoma. *Internist (Berl)*. Jun; 42(6): 835-40, 842 (2001).
- [61] RKI: Krebskrankheiten. Robert Koch Institut Berlin; <http://www.rki.de> (2000).
- [62] Rockwell S.: Oxygen Delivery: Implications for the biology and therapy of solid tumors. *Oncology Research* Vol 9:383-390 (1997).
- [63] Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, Symmans WF, Puztai L, Bloom KJ: The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* 8(4): 307-25 (2003).
- [64] Runkel S., Wischnik A., Teubner J., Kaven E., Gaa J.; Melchert F.: Oxygenation of mammary tumors as evaluated by ultrasound-guided computerized-pO₂-histography. *Adv Exp Med Biol* 345:451-458 (1994).
- [65] Semenza G.: Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. *Biochem Pharmacol* 59(1): 47-53 (2000).

- [66] Semenza G.: Involvement of hypoxia-inducible factor 1 in human cancer. *Intern Med* 41(2):79-83 (2002).
- [67] Silver D.F., Piver M.S.: Effects of recombinant human erythropoietin on the antitumor effect of cisplatin in SCID mice bearing human ovarian cancer: a possible oxygen effect. *Gynecol Oncol* 73: 280-284 (1999).
- [68] Skillings J.R., Sridhar F.G., Wong C.: The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 16:22-26 (1993).
- [69] Sobin L.H., Wittekind C. (eds): *UICC TNM Classification of malignant tumors*. Wiley-Liss, New York (1997).
- [70] Sundfjør K., Lyng H., Rofstad E.K.: Tumor hypoxia and vascular density as predictors of metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *British Journal of Cancer* 78(6):822-827 (1998).
- [71] Teicher B.A., Ara G., Herbst R., Takeuchi H., Keyes S., Northey D.: PEG-Hemoglobin: effects on tumor oxygenation and radiosensitization. *Radiation Oncol Invest* 4:200-210 (1996).
- [72] Teicher B.A., Holden S.A., Menon K., Hopkins R.E., Gawryl M.S.: Effect of haemoglobin solution on the response of intracranial and subcutaneous 9L tumors to antitumoral alkylating agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 33:57-62 (1993).
- [73] The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* Vol 359:2131-2139 (2002).
- [74] Thews O., Koenig R., Kelleher D.K., Vaupel P.: Enhanced radiosensitivity in experimental tumors following erythropoietin treatment of chemotherapy-induced anemia. *Br J Cancer* 78:752-756 (1998).

- [75] Trimble E.L., Ungerleide R.S., Abrams J.A., Kaplan R.S., Feigal E.G., Smith M.A., Carter C.L., Friedmann M.A.: Neoadjuvant therapy in cancer treatment. *Cancer* 72(11):3515-24 (1993).
- [76] Vaupel P., Kelleher D.K., Hoekel M.: Oxygen status of malignant tumors: pathogenesis of hypoxia and significance for tumor therapy. *Semin Oncol* 28(2 Suppl 8):29-35 (2001).
- [77] Vaupel P., Schlenger K., Knoop C., Höckel M.: Oxygenation of human tumors: Evaluation of tissue oxygen distribution in breast cancer by computerized O₂ tension measurements. *Cancer Research* 51:3316-3322 (1991).
- [78] Vaupel P., Thews O., Kelleher D.K., Hoekel M.: Oxygenation of human tumors: The Mainz Experience. *Strahlenther Onkol* 174(Suppl 4):6-12 (1998).
- [79] Vaupel P.: Bedeutung von Hypoxie und Anämie für die Tumorthherapie. Neue Perspektiven für die Tumorthherapie mit Erythropoietin. *DEGRO 2000 München* (2000).
- [80] Vaupel P.: The influence of tumor blood flow and microenvironment factors on the efficacy of radiation, drugs and localized hyperthermia. *Klin Pädiatr* 209:243-249 (1997).
- [81] Vaupel P.: Vascularisation, blood flow oxygenation, tissue pH and bioenergetic status of human breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 411:243-54 (1997).
- [82] von Minkwitz G., Blohmer J.U., Raab G., Löhr A., Gerber B., Heinrich G., Eidtmann H., Costa S.D., Hilfrich J., Jakisch C., Zuna I., Kaufmann M.: In-vivo-chemosensitivity adapted preoperative chemotherapy in patients with primary breast cancer. The pilot GEPARTRIO-Study. *J Clin Oncol* (2004 in press).

- [83] von Minckwitz G, Brunnert K, Costa SD, Friedrichs K, Jakisch C, Gerber B, Harbeck N, Junkermann H, Möbus V, Nitz U, Schaller G, Thomssen C, Untch M für die Organkommission der AGO: Primärbehandlung von Mammakarzinomen. *Frauenarzt* 43: 920-931 (2002).
- [84] von Minckwitz G, Costa SD, Raab GH: Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol* 19:3506-3515 (2001).
- [85] von Minckwitz G., Raab G., Schütte M., Hilfrich J., Blohmer J.U., Gerber B., Costa S.D., Merkle E., Eidtmann H., Lampe W., Jakisch C., DuBois A., Caputo A., Kaufmann M.: Phase III trial of dose-dense doxorubicin plus docetaxel versus doxorubicin plus cyclophosphamide with sequential docetaxel in operable breast cancer: final results of the GEPARDUO study. *J Natl Cancer Inst* (2003 in press).
- [86] von Minckwitz G, Raab G, Schutte M, Hilfrich J, Blohmer JU, Gerber B, Costa SD, Merkle E, Eidtmann H, Lampe D, Jackisch C, du Bois A, Tulusan AH, Gademann G, Sinn HP, Caputo A, Graf E, Kaufmann M: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer with a dose-dense combination of doxorubicin and docetaxel (ADoc) - Experience of the GEPARDO-GABG study group. *Zentralbl Gynakol.* 123(9):497-504 (2001).
- [87] Zucker S.: Anemia in cancer. *Cancer Invest* 3: 249-260 (1985).

8. Abbildungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| Abb. 1 | Altersverteilung der Patientinnen |
| Abb. 2 | Verteilung der Tumorstadien |
| Abb. 3 | Verteilung der histologischen Tumortypen |
| Abb. 4 | Tumordifferenzierung |
| Abb. 5 | Hormonrezeptorstatus |
| Abb. 6 | Verteilung der Responder und non-Responder in der PST-Gruppe |
| Abb. 7 | Verteilung der Anämiegrade nach WHO |
| Abb. 8 | Medianer Hb-Wert der PST-Gruppe und der AST-Gruppe vor der Chemotherapie |
| Abb. 9 | Medianer Hb-Wert der PST-Gruppe und der AST-Gruppe im Verlauf der Chemotherapie |
| Abb. 10 | Medianer Hb-Wert der PST-Gruppe und der AST-Gruppe nach der Chemotherapie |
| Abb. 11 | Verteilung der anoxischen und nicht-anoxischen malignen Mammatumoren |
| Abb. 12 | Verteilung der pO ₂ Messwerte |
| Abb. 13 | pO ₂ und Tumordifferenzierung |
| Abb. 14 | pO ₂ und Lymphknotenstatus |
| Abb. 15 | Hb-Wert bei anoxischen und nicht-anoxischen Tumoren |
| Abb. 16 | Hb-Wert bei extremen pO ₂ -Werten |
| Abb. 17 | Tumoransprechen in Abhängigkeit von der Tumoroxygenierung |

9. Tabellenverzeichnis

| | |
|--------|---|
| Tab. 1 | WHO-Skala |
| Tab. 2 | NCI-Skala |
| Tab. 3 | pO ₂ und klassische Prognosefaktoren |

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. habil. E.R. Weissenbacher, Leitender Oberarzt an der Frauenklinik im Klinikum Großhadern der Universität München, für die Betreuung bedanken.

Ich möchte Herrn Prof. Dr. W. Eiermann, Ärztlicher Direktor der Frauenklinik vom Roten Kreuz in München, für die Überlassung des Dissertationsthemas danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. G. Raab, Leitender Oberarzt an der Frauenklinik vom Roten Kreuz, für die freundliche und hilfsbereite Unterstützung und die gute Zusammenarbeit während der Erstellung dieser Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank auch Frau Raymonde Busch, Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie am Klinikum Rechts der Isar der TU München, für die Unterstützung hinsichtlich der statistischen Auswertung.

Herrn Dr. F. Auer und Herrn Dr. Scheich möchte ich für die Überlassung der pO₂ – Daten und für die kollegialen Ratschläge danken.

Den Assistentinnen und Assistenten der I. Gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung der Frauenklinik vom Roten Kreuz, danke ich für die stets freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der Suche und Zusammenstellung der Patientendaten.

Lebenslauf

Name: Esther Wolf, geb. Takacs
Geburtsdatum: 03.07.1972
Geburtsort: München
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Peter und Elisabeth Takacs

Schulische Ausbildung:

1978-1982: Besuch der Grundschule
1982: Übertritt an das Käthe-Kollwitz Gymnasium
in München
1989-1990: Nach vollendeter 11.Klasse, ein Jahr
Aufenthalt in Iowa, USA.
Besuch einer High School (Schüleraustausch)
1990-1992: Abschluss mit allgemeiner Hochschulreife

Akademische Ausbildung:

1992-1993: Studium der Kunstgeschichte an der Ludwig-
Maximilians Universität
1994-1998: Studium der Zahnheilkunde an der LMU
seit 1998: Studium der Zahnheilkunde an der TU
Dresden

Beruflicher Werdegang:

März 2001-August 2001: Vorbereitungsassistentin in
Freier Praxis in München
September 2001-Oktober 2002: Mutterschutz
Seit November 2002: Vorbereitungsassistentin