



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Langzeit-Blutbildveränderungen nach intraoperativer
Strahlentherapie mit und ohne Ganzbrustbestrahlung beim
Mammakarzinom**

Autor: Cornelia Wersal
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

Das Mammakarzinom stellt bei Frauen sowohl in Deutschland als auch weltweit die häufigste Tumorerkrankung und die häufigste Todesursache durch maligne Erkrankungen dar. Obwohl die Inzidenz seit 1999 zugenommen hat, ist die altersstandardisierte Mortalitätsrate seit 1990 rückläufig, was durch die Fortschritte in der Therapie des Mammakarzinoms zu erklären ist.

Die Standardtherapie eines primären nicht metastasierten Mammakarzinoms besteht heutzutage in der brusterhaltenden Therapie. Dabei spielt die Strahlentherapie eine wichtige Rolle um die Lokalkontrolle zu gewährleisten. In den letzten Jahren wurden verschiedene Verfahren zur Teilbrustbestrahlung (APBI) entwickelt, darunter auch die intraoperative Radiotherapie (IORT). Bei dieser wird im Anschluss an die Tumoresektion das Tumorbett noch während der Operation bestrahlt. In Studien konnte bei Auswahl eines geeigneten Patientenkollektivs eine gleichwertige Lokalkontrolle bei geringerer Toxizität und besserer Lebensqualität und Kosmetik erreicht werden.

Jede Bestrahlung kann zu akuten und chronischen Nebenwirkungen führen, wobei auch Veränderungen der drei Blutzellenreihen auftreten können, was auf unterschiedliche Weise Einfluss auf den Verlauf einer Tumorerkrankung haben kann. Bei einer IORT wird sowohl ein kleineres Volumen bestrahlt als auch eine geringere Gesamtdosis appliziert, sodass Nebenwirkungen eventuell verringert werden können.

Zwischen 2008 und 2013 wurden in Mannheim 256 Patientinnen mit Mammakarzinom mittels IORT behandelt, wovon 198 Patientinnen im Anschluss eine Ganzbrustbestrahlung (EBRT) erhielten. Das Alter lag im Median bei 63 Jahren. Ein T0, T1, T2, Tis oder Tx Stadium kam entsprechend bei 2, 208, 44, 1 und 1 Patientinnen vor. 197 Patientinnen waren nodalnegativ, 47 nodalpositiv und bei 12 war der Nodalstatus unbekannt. In der vorliegenden Studie analysierten wir den Verlauf der Blutbilder der Patientinnen über 5 Jahre mithilfe der Dunnett-Tests getrennt für die Gruppen „IORT“ und „IORT+EBRT“ und zusätzlich anhand der Norm-Werte für die Gesamtgruppe. Außerdem wurde der Verlauf der Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio (PLR), Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) und der abgeleiteten Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (dNLR) ausgewertet.

Im roten Blutbild zeigten sich Veränderungen vor allem im 1. Jahr nach IORT. Dabei stieg der Anteil der Patientinnen mit Erythrozyten- und Hämoglobinwerten unter der Norm an. Auch in den Dunnett-Tests zeigten sich signifikante Senkungen der Erythrozyten (IORT: $p=0,0064$, IORT+EBRT: $p<0,0001$) und des Hämoglobins (IORT: $p=0,0008$, IORT+EBRT: $p<0,0001$). Beide erholten sich in der IORT-Gruppe wieder. In der IORT+EBRT-Gruppe blieben die Erythrozyten über den gesamten Verlauf signifikant erniedrigt, das Hämoglobin nur im 5. Jahr.

Auch die Thrombozyten zeigten insgesamt reduzierte Werte. Der Anteil der Patientinnen unter der Norm stieg in den ersten 2 Jahren kontinuierlich an. In der Varianzanalyse der Dunnett-Tests zeigten sich in der IORT-Gruppe keine signifikanten Veränderungen. In der IORT+EBRT-Gruppe waren die Thrombozyten-Werte ab dem 1. Jahr nach IORT bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant erniedrigt ($p<0,0001$ bis $p=0,0406$).

Die Leukozytenzahlen nahmen ebenfalls ab. Der Anteil der Patientinnen mit Werten unter der Norm stieg vor allem im ersten Jahr an und war über den gesamten Zeitraum größer als der präoperative Anteil. Wiederum konnten in der IORT-Gruppe keine signifikanten Änderungen festgestellt werden. In der IORT+EBRT-Gruppe zeigte sich im 1. Jahr nach IORT ein signifikanter Abfall ($p=0,0002$).

Bei der Analyse der drei Ratios wurden die Patientinnen anhand von vorher festgelegten Grenzwerten (PLR 185, NLR 4, dNLR 2) jeweils in Gruppen über unter über dem Grenzwert eingeteilt. Präoperativ und bis 90 Tage nach IORT waren um die 60 % der PLR-Werte noch unterhalb des Grenzwertes. Im 1.

Jahr sank dieser Anteil auf fast 40 %. Anschließend stieg er wieder und blieb zwischen 65 und 80 %. Ca. 55 % der NLR-Werte waren präoperativ unterhalb des Grenzwertes. Dieser Anteil stieg fast stetig an und lag am Ende des Beobachtungszeitraums um die 85 %. Die dNLR-Werte lagen präoperativ nur zu unter 25 % unterhalb des Grenzwertes. Nach IORT stieg der Anteil jedoch und pendelte sich um die 65 % ein. Bei allen drei Ratios hatten am Ende des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu präoperativ mehr Patientinnen Werte unterhalb des Grenzwertes.

Wie auch in anderen Studien zeigten sich in dieser Analyse Veränderungen aller drei Blutzellreihen nach Bestrahlung, welche teilweise auch nach 5 Jahren noch zu sehen waren. Eine alleinige IORT scheint insgesamt etwas geringere Auswirkungen zu haben. Da diese Gruppe eine recht kleine Fallzahl aufwies und gerade gegen Ende des Beobachtungszeitraums nur noch wenige Blutbilder zur Verfügung standen, wäre es empfehlenswert, eine größere und vorzugsweise prospektive Studie durchzuführen. Dadurch könnten die Ergebnisse verifiziert und auf ihre klinische Relevanz überprüft werden.